



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet

Tarmflora, overvekt og metabolske sykdommer: En systematisk litteraturgjennomgang

Daniel Aas Elvegård

Masteroppgave i Medisin Profesjonsstudium, MED-3950, juni 2024

Veileder: Prof. Eyvind J. Paulssen (IKM/UiT)

Forord

Denne masteroppgaven i Medisin Profesjonsstudium ved UiT Norges Arktiske Universitet i Tromsø, ferdigstilt juni 2024, har som hensikt å gjennomgå eksisterende forskning innen tarmfloraens rolle i utvikling og forebygging av overvekt, fedme og relaterte metabolske sykdommer som diabetes mellitus type 2, metabolsk syndrom og kronisk inflammasjon.

Prosjektet ble til etter en samtale med professor Eyvind J. Paulssen, og jeg ønsker å rette min store takknemlighet og takk til han for sitt uvurderlige bidrag som veileder gjennom denne oppgaven.



Daniel Aas Elvegård

Tromsø, juni 2024

Innholdsfortegnelse

1	Innledning.....	6
1.1	BMI (Body Mass Index).....	6
1.2	Hva er overvekt og fedme?	6
1.3	Forekomst av overvekt og fedme	6
1.4	Helseplager og komplikasjoner ved overvekt og fedme	7
1.5	Etablerte markører for overvekt og fedme	8
1.6	Risikofaktorer for utvikling av overvekt og fedme	9
1.7	Tarmflora	10
1.8	Sammenhengen mellom tarmflora, kjønn og BMI	12
1.9	Hva vet vi om tarmfloraens rolle i utvikling av overvekt/fedme?	13
1.10	Nåværende forebyggende strategier og behandlingsmetoder.....	13
1.11	Formål og problemstilling.....	15
2	Materiale og metode	16
2.1	Studiedesign	16
2.2	Datainnsamling	16
3	Resultater	19
3.1	Canfora et al. 2017	20
3.2	Chen et al. 2019	21
3.3	Crovesy et al. 2021	22
3.4	Damms-Machado et al. 2015	23
3.5	Dao et al. 2016	25
3.6	Deehan et al. 2022	26
3.7	Depommier et al. 2019.....	27
3.8	Dong et al. 2020	28
3.9	Fragiadakis et al. 2020.....	30

3.10	Frost et al. 2019	31
3.11	Gomes et al. 2020	32
3.12	Gonzales-Sarrias et al. 2018	33
3.13	Grembi et al. 2020.....	35
3.14	Guo et al. 2021.....	36
3.15	Heianza et al. 2018.....	37
3.16	Heinsen et al. 2016.....	39
3.17	Hibberd et al. 2019.....	40
3.18	Hjorth et al. 2018	41
3.19	Janczy et al. 2020	43
3.20	Jian et al. 2022	44
3.21	Johnstone et al. 2020	45
3.22	Kahleova et al. 2020.....	47
3.23	Kanazawa et al. 2021.....	48
3.24	Kern et al. 2020.....	50
3.25	Kopf et al. 2018.....	51
3.26	Ma et al. 2021	53
3.27	Marungruang et al. 2018.....	54
3.28	Mayengbam et al. 2019.....	56
3.29	Roager et al. 2019	57
3.30	Serena et al. 2018	59
3.31	Sergeev et al. 2020.....	60
3.32	Sowah et al. 2022.....	62
3.33	Stanislowski et al. 2021	63
3.34	Stenman et al. 2016	65
3.35	Thompson et al. 2021.....	67

3.36	Zhang et al. 2021.....	69
4	Diskusjon	70
4.1	Oppsummering av de viktigste funnene	70
4.1.1	Tarmflora og vektreduksjon.....	70
4.1.2	Tarmfloraen og ulike kosttilskudd og -intervensjoner	72
4.1.3	Tarmflora og prebiotika, probiotika og synbiotika	72
4.1.4	Tarmflora og inflammasjon.....	73
4.1.5	Tarmflora og glukosemetabolisme	74
4.1.6	Tarmflora og lipidprofil.....	75
4.1.7	Tarmflora og tarmbarriere.....	76
4.2	Sammenligning av studienes karakteristikk	76
4.3	Implikasjoner av litteraturgjennomgangen.....	81
4.4	Oppgavens metode, bias og kvalitet.....	82
5	Konklusjon.....	84
6	Referanser	85

Figurliste

Figur 1: Flytskjema for utvelgelse av artiklene.	18
---	----

Sammendrag

Bakgrunn: Overvekt og fedme er utbredte tilstander globalt og i Norge, og WHO anslår at rundt 30 % av verdens befolkning lider av dette. Samtidig rapporterer FHI at overvekt og fedme er en betydelig helseutfordring i Norge. Tilstandene medfører høy sykdomsbyrde, og de siste årene har det kommet forskning som tyder på at tarmflora spiller en rolle i overvekt og fedme. Temaet ble ansett som passende inn i rammene av oppgaven, og det ble formulert to forskningsspørsmål; (1) Hvordan påvirker endringer i tarmfloraens sammensetning kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme? og (2) Er det mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold eller probiotiske tilskudd for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner?

Materiale og metode: Det ble benyttet en systematisk litteraturgjennomgang i den medisinske databasen PubMed, hvor 36 engelske RCT-studier og andre kliniske intervensjonsstudier med voksne menn og kvinner ble identifisert og gjennomgått. Studiene undersøker relasjonen mellom tarmflora og vektregulering, eller komorbide tilstander som metabolsk syndrom, diabetes mellitus type 2 og hjerte-karsykdommer.

Resultater: Det var stor variasjon mellom studiene, i både varighet, intervensjoner, populasjoner og funn. Flere studier fant at Akkermansia assosieres med forbedringer i metabolsk helse, blant annet gunstigere fordeling av, og redusert, kroppsfett, forbedret insulinsensitivitet og redusert inflammasjon. Det ble også funnet at ulike probiotiske tilskudd gir ulike resultater, og at inntak av visse matvarer, for eksempel yoghurt og fullkorn, kan føre til vektreduksjon og forbedring i flere metabolske parametere.

Fortolkninger: (1) Tarmfloraen, og spesifikke bakterier i tarmfloraen, virker å ha en assosiasjon med kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. (2) Det kan være mulig å behandle overvekt og fedme ved å modulere tarmfloraen gjennom kosthold og ulike kosttilskudd, som for eksempel probiotika. Det ble avdekket interessante funn som kan veilede fremtidig forskning. Det ble identifisert flere mulige konfunderende faktorer.

1 Innledning

1.1 BMI (Body Mass Index)

BMI (på norsk KMI, kroppsmasseindeks) beregnes som en persons vekt i kilo delt på høyden i meter kvadrert (kg/m^2) (1-4). Det brukes globalt for å klassifisere overvekt og fedme (2).

Mens BMI gir et raskt estimat for å vurdere vektrelatert helserisiko, har det begrensninger (5). Det skiller ikke mellom kroppsfett og muskelmasse og kan derfor feilrepresentere muskuløse individer som overvektige (6). Videre tar det ikke hensyn til alder, kjønn eller etnisk bakgrunn, som alle kan påvirke helsen relatert til kroppsvekt (7, 8).

BMI er et mye brukt verktøy i helseforskning for å klassifisere overvekt og fedme (1-9). Det gir et standardisert mål for å sammenligne overvekt og fedme på tvers av studier og populasjoner. Ved å bruke BMI kan forskere identifisere sammenhenger mellom kroppsvekt og ulike sykdommer, som hjerte- og karsykdommer og diabetes mellitus type 2 (T2D). Imidlertid anerkjenner forskningen også begrensningene ved BMI, inkludert dens manglende evne til å skille mellom fett og muskelmasse (6). Dette har ført til oppfordringer om bruk av tilleggsværktøy for en mer nøyaktig vurdering av kroppssammensetning og sykdomsrisiko (5).

1.2 Hva er overvekt og fedme?

Overvekt og fedme defineres basert på BMI, hvor overvekt er en BMI på 25-29,9 og fedme en BMI ≥ 30 (1-3). Videre graderes fedmens alvorlighet i grad 1, 2 og 3, med BMI på hhv 30-34,9, 35-39,5 og > 40 (1, 4). Disse tilstandene utvikles utfra et komplekst samspill mellom genetiske, metabolske, atferdsmessige, miljømessige, kulturelle og psykososiale faktorer (7, 9). Biologisk predisposisjon for vektøkning kan forsterkes av et energirikt kosthold og mangel på fysisk aktivitet. Miljømessige bidragsyttere inkluderer økt tilgjengelighet av høykalorimat, endringer i arbeidsmønstre, urbanisering og sosioøkonomisk status (7, 9).

1.3 Forekomst av overvekt og fedme

Ifølge Verdens Helseorganisasjon (World Health Organization, WHO) har prevalensen av fedme globalt doblet seg siden 1990. I 2022 var over 2,5 milliarder voksne overvektige, hvorav over 890 millioner var klassifisert som fete. Med andre ord er rundt 16 % av verdens voksne befolkning fete (2). Dette problemet er ikke begrenset til vestlige samfunn, men er også økende i lav- og mellominntektsland, til dels på grunn av urbanisering og endringer i

kosthold og fysisk aktivitet (2, 8). Folkehelseinstituttet (FHI) rapporterer at overvekt og fedme er en betydelig helseutfordring i Norge (1). Forekomsten har økt kraftig siden 1970-tallet, som trolig skyldes miljø- og livsstilsfaktorer. Blant barn og ungdom har andelen med overvekt og fedme stabilisert seg siden 2010, men det er ingen tegn til nedgang. I aldersgruppen 40-49 år har omtrent 25 % fedme, og denne tilstanden er forbundet med økt risiko for flere patologiske tilstander som hjerte- og karsykdommer, T2D og visse kreftformer (1). Høy BMI bidrar til cirka 2800 årlige dødsfall i Norge. Forekomsten i Norge varierer geografisk og med utdanningsnivå, og er høyere på landsbygda enn i byer. Data fra norske helseundersøkelser som HUNT og Tromsøundersøkelsen viser at det er en vedvarende økning i andelen voksne med overvekt og fedme, med en særlig økning i abdominal fedme (økt kroppsfett rundt midjen, som gir høyere midje/hofte-ratio), som er knyttet til høyere risiko for metabolske sykdommer (1). Dette tyder på at utfordringen med overvekt og fedme er global, selv om mønstre og årsaker kan variere mellom ulike regioner og land (8).

1.4 Helseplager og komplikasjoner ved overvekt og fedme

Overvekt og fedme er anerkjent som betydelige globale helseutfordringer, knyttet til en rekke somatiske og psykiatriske helseplager. Disse tilstandene øker risikoen for flere alvorlige helsemessige komplikasjoner, inkludert metabolsk syndrom, T2D, hjerte- og karsykdommer, samt ulike psykiatriske lidelser (1-4, 7-9).

Somatiske helseplager

Metabolsk syndrom (MetS) refererer til en samling av de patologiske tilstandene hypertensjon, hyperglykemi, unormale kolesterol- eller triglyseridnivåer og abdominal fedme. Disse faktorene øker risikoen for blant annet hjerte- og karsykdommer, hjerneslag og T2D. Overvekt og fedme bidrar til utviklingen av MetS ved å fremme insulinresistens og inflammatoriske prosesser (9, 10).

Overvekt og fedme er sterke risikofaktorer for utviklingen av T2D, hovedsakelig gjennom induksjon av insulinresistens og dysfunksjon av pankreatiske betaceller. Akkumulering av visceralt fett bidrar til økt frigjøring av frie fettsyrer, som påvirker glukosemetabolismen negativt og fremmer insulinresistens (11).

Overvektige og fete individer har en høyere risiko for å utvikle hjerte- og karsykdommer, inkludert koronar hjertesykdom og hjertesvikt. Mekanismene inkluderer endringer i lipidmetabolismen, hypertensjon og økt trombositendens (1-3, 8-10).

Psykiatriske helseplager

Det er en velkjent sammenheng mellom overvekt/fedme og psykiatriske lidelser som depresjon og angst. Overvekt og fedme kan bidra til utviklingen av disse tilstandene gjennom biologiske mekanismer som inflammasjon, samt gjennom psykososiale faktorer som stigmatisering og lavt selvbilde (12, 13).

Overvekt og fedme er også assosiert med økt risiko for spiseforstyrrelser, inkludert «binge eating disorder» (BED, på norsk sykkelig overspising) og bulimi. Disse forstyrrelsene kan både være en årsak til – og en konsekvens av – overvekt og fedme, og skaper en ond sirkel som kan være vanskelig å bryte (14-16).

Overvekt og fedme øker risikoen for søvnforstyrrelser, inkludert obstruktiv søvnapné (OSA), som kan ha en betydelig negativ innvirkning på psykisk helse (17-19).

Overvekt og fedme er dermed multifaktorielle tilstander som bidrar til en rekke somatiske og psykiatriske helseplager.

1.5 Etablerte markører for overvekt og fedme

I tillegg til BMI brukes midje/hofte-ratio og midjeomkrets for å gi informasjon om fettfordelingen på kroppen. Midje/hofte-ratio beregnes ved å dele midjeomkretsen på hofteomkretsen, hvor en høy midje/hofte-ratio indikerer abdominal fedme og er assosiert med høyere risiko for kardiovaskulære sykdommer og MetS. WHO anbefaler midje/hofte-grenser på $> 0,90$ for menn og $> 0,85$ for kvinner. Midjeomkrets måles på nivået rett over hoftebenet og gir en direkte indikasjon på mengden visceralt fett, med anbefalte grenseverdier på > 94 cm for menn og > 80 cm for kvinner (2).

Overvekt og fedme er ofte assosiert med ugunstige lipidprofiler, inkludert forhøyede nivåer av triglyserider, lavt nivå av high-density lipoprotein (HDL) kolesterol og forhøyede nivåer av low-density lipoprotein (LDL) kolesterol, som øker risikoen for kardiovaskulære sykdommer (3, 4, 7, 11). I tillegg til lipidprofilen er glukosemetabolisme en viktig indikator. Overvekt og

fedme øker risikoen for insulinresistens og T2D (11). Viktige markører her inkluderer fastende blodglukose, HbA1c (glykosylert hemoglobin), som reflekterer gjennomsnittlig blodglukosenivå over de siste to-tre månedene, og HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) som brukes til å vurdere insulinresistens (20).

Inflammasjon spiller en viktig rolle i utviklingen av fedmerelaterte komplikasjoner (21). Overvektige individer har ofte forhøyede nivåer av inflammasjonsmarkører som C-reaktivt protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), og tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α). Disse markørene indikerer systemisk inflammasjon (22, 23), og er assosiert med insulinresistens (23).

1.6 Risikofaktorer for utvikling av overvekt og fedme

Overvekt og fedme er komplekse tilstander påvirket av en rekke faktorer. De etablerte risikofaktorene for utviklingen av disse tilstandene inkluderer kosthold, fysisk inaktivitet og genetikk (1, 2, 4, 7-9). Hver av disse faktorene spiller en unik rolle i hvordan kroppen lagrer fett og regulerer vekt.

Kosthold

Kostholdet er en av de mest direkte og påvirkelige faktorene i utviklingen av overvekt og fedme. Et høyt kaloriinntak, spesielt fra bearbeidede matvarer rike på sukker og mettet fett, bidrar til vektøkning ved å tilføre flere kalorier enn kroppen kan forbrenne gjennom daglig aktivitet og normal metabolisme. Moderne kosthold, som ofte er preget av høy tilgjengelighet og forbruk av hurtigmat, snacks og sukkerholdige drikker, har blitt sterkt knyttet til økningen i fedmeprevalensen globalt (7, 24).

Fysisk inaktivitet

Fysisk inaktivitet er en annen kritisk risikofaktor for utvikling av overvekt og fedme (7, 24, 25). I en verden hvor mange jobber har blitt mer stillesittende, og det er økende tilgang på transportmidler, har det daglige energiforbruket for mange mennesker blitt betydelig redusert. Fysisk aktivitet spiller en viktig rolle i reguleringen av kroppens energibalanse og bidrar til å opprettholde en sunn vekt ved å forbrenne kalorier. Mangel på regelmessig fysisk aktivitet fører til en ubalanse mellom kaloriinntak og -forbruk, som fremmer akkumulering av kroppsfett og vektøkning (25).

Genetikk

Genetikk bidrar også til risikoen for overvekt og fedme (7, 9, 24). Forskning har vist at genetisk predisposisjon kan påvirke individets sårbarhet for vektøkning. Selv om genetiske faktorer ikke direkte forårsaker overvekt, kan de påvirke hvordan kroppen lagrer fett, regulerer appetitt og sultfølelse, samt hvordan energi metaboliseres og forbrukes (7).

Samspeilet mellom kosthold, fysisk inaktivitet og genetikk skaper et komplekst bilde av risikofaktorene for overvekt og fedme. Mens genetiske faktorer setter rammene for individets predisposisjon, er det ofte livsstilsvalg relatert til kosthold og fysisk aktivitet som bestemmer om predisposisjonen realiseres (4, 7-9, 24).

1.7 Tarmflora

Tarmfloraen, også kjent som tarmmikrobiotaen, består av et komplekst og dynamisk samfunn av mikroorganismer, inkludert bakterier, virus, sopp og protozoer, som lever i menneskets fordøyelseskanal. Den spiller en avgjørende rolle i menneskets helse og sykdom, med en rekke funksjoner som er essensielle for kroppens fysiologi, metabolisme, ernæring og immunfunksjon (26).

Rollen til tarmfloraen i menneskekroppen

- **Metabolisme og energiutvinning:** Tarmfloraen bidrar til nedbrytningen av komplekse karbohydrater, proteiner og fett, noe som resulterer i produksjon av kortkjedede fettsyrer (Short Chain Fatty Acids, SCFA) som butyrat, propionat og acetat. Disse fettsyrene tjener som viktige energikilder for verten og har vist seg å påvirke energibalanse og glukosemetabolisme (26).
- **Immunmodulering:** Tarmfloraen er avgjørende for utviklingen av vertens immunsystem. Den bidrar til å modulere immunresponsen, både lokalt i tarmen og systemisk, ved å fremme utviklingen av toleranse mot symbiotiske mikroorganismer samtidig som den beskytter mot patogene mikrober (26, 27).
- **Barrierefunksjon:** Tarmfloraen styrker tarmbarrieren ved å stimulere produksjonen av slim, fremme tarmepitelets integritet og produsere antimikrobielle peptider som beskytter mot patogen kolonisering (26, 27).

Normal tarmflora

Den normale tarmfloraen består av en bred variasjon av mikroorganismer. Bakterier utgjør den største og mest studerte delen av tarmfloraen. Det anslås at det menneskelige tarmsystemet inneholder rundt 100 trillioner mikrobielle celler, en mengde som omtrent tilsvarer ti ganger antallet celler i menneskekroppen (26). Disse mikroorganismene tilhører hovedsakelig følgende bakterierekker (fyla):

- Firmicutes: Inkluderer slekter som Lactobacillus, Clostridium, og Enterococcus. Disse bakteriene er involvert i nedbrytningen av komplekse karbohydrater og produksjon av SCFA.
- Bacteroidetes: En annen dominerende gruppe som spiller en rolle i nedbrytningen av polysakkarider. Forholdet mellom Firmicutes og Bacteroidetes (F/B-ratio) har blitt foreslått som en indikator på tarmhelse, hvor ubalanse kan være assosiert med overvekt og metabolske sykdommer (28).
- Actinobacteria: Inkluderer slekten Bifidobacterium, som er kjent for sine probiotiske egenskaper og evne til å støtte immunsystemet (29).
- Proteobacteria: En mindre gruppe som kan inkludere både symbiotiske og patogene arter, som Escherichia coli (30).

Mengden mikroorganismer i tarmsystemet

Mengden og diversiteten (mangfoldet) av mikroorganismer i tarmsystemet er enorm, og det er anslått at en menneskelig tarmflora består av mer enn 1500 arter, fordelt i mer enn 50 bakterierekker. Den eksakte sammensetningen av tarmfloraen kan variere betydelig mellom individer, og påvirkes av faktorer som genetikk, kosthold, livsstil og bruk av antibiotika (26).

Spesifikke mikrober i tarmsystemet

I et sunt menneskelig tarmsystem kan man forvente å finne en rekke mikrober (26, 31, 32), inkludert:

- Lactobacillus og Bifidobacterium: Begge er viktige probiotiske bakterier som bidrar til tarmhelsen ved å støtte næringsopptak, produsere vitaminer (som vitamin K og B-vitaminer) og beskytte mot patogener.
- Faecalibacterium prausnitzii: En av de mest tallrike bakteriene i tarmen hos friske voksne, kjent for sin antiinflammatoriske effekt (33). Forkortes F. prausnitzii.

- Akkermansia muciniphila: En bakterie som lever av slim i tarmen og har blitt assosiert med en sunn kroppsvekt og sunn metabolsk helse (34). Forkortes Akkermansia.

Patologisk tarmflora

Patologisk tarmflora er en ubalanse i sammensetningen av tarmens mikrober, kjent som dysbiose. Dysbiose kan være karakterisert ved en reduksjon i mikrobiell diversitet, en overvekst av patogene mikrober eller en reduksjon i antallet gunstige mikrober. Dette kan føre til en rekke helseproblemer, inkludert inflammatoriske tarmsykdommer (IBD), irritabel tarm-syndrom (IBS) og til og med bidra til utviklingen av overvekt, T2D og hjerte- og karsykdommer (26, 32).

Tarmfloraens innvirkning på helse og sykdom

Carding et al (32) viser at dysbiose er knyttet til ulike sykdommer. Studien beskriver at dysbiose er assosiert med både tarmsykdommer, som inflammatorisk tarmsykdom (IBD) og irritabel tarmsyndrom (IBS), og systemiske lidelser som allergi, astma, MetS, hjerte- og karsykdommer, og fedme. Forskningen fremhever at samspillet mellom tarmbakteriene, deres metabolitter og vertens immunsystem spiller en sentral rolle i sykdomsutvikling. For eksempel er en økning i bakterien *F. prausnitzii* forbundet med forlenget sykdomsremisjon ved Crohns sykdom, mens redusert mikrobiell diversitet er koblet til fedme og T2D. Artikkelen understreker også at tarmbakterienes produksjon av SCFA og andre metabolitter kan påvirke vertens metabolisme og immunrespons, noe som potensielt kan føre til sykdom. Det er fortsatt usikkert om dysbiose er en årsak eller en konsekvens av sykdom.

1.8 Sammenhengen mellom tarmflora, kjønn og BMI

Tarmfloraens sammensetning kan variere betydelig basert på kjønn og BMI. En studie av Haro et al. publisert i 2016 (35) viser at visse bakterieslekter, som *Bacteroides*, har ulik forekomst hos menn og kvinner, særlig ved høyere BMI. Hos menn synker forekomsten av *Bacteroides* med økende BMI, mens den hos kvinner forblir stabil. Andre bakterier, som *Veillonella* og *Methanobrevibacter*, er mer utbredt hos menn enn hos kvinner. En interessant observasjon av Haro et al. er at *Bilophila* har en lavere forekomst hos menn, uavhengig av BMI.

Forholdet mellom forskjellige bakterieslekter kan også variere med BMI (35). For eksempel, hos menn med lavere BMI er F/B-ratioen høyere, men dette endrer seg ved høyere BMI. På artsnivå har kvinner en høyere forekomst av visse arter som *Bacteroides caccae*, mens menn har mer av andre arter som *Bacteroides plebeius* og *Coprococcus catus*. Tarmfloraen kan forklare betydelige variasjoner i BMI og lipidprofil, selv om Haro et al. ikke fant signifikante forskjeller i tarmfloraens diversitet mellom menn og kvinner.

Denne studien belyser hvordan kjønn og BMI kan påvirke tarmfloraens sammensetning og understreker viktigheten av å ta hensyn til disse faktorene i fremtidig forskning på tarmfloraens rolle i metabolsk helse.

1.9 Hva vet vi om tarmfloraens rolle i utvikling av overvekt/fedme?

Tarmfloraen spiller en rolle hos overvektige og fete individer, samt relaterte komorbide sykdommer (36-40). Dysbiose er ofte observert hos overvektige individer og er assosiert med en økt mengde Firmicutes og en redusert mengde Bacteroidetes (høyere F/B-ratio). Denne endringen i tarmfloraen bidrar til økt energihøsting fra kostholdet og lavgradig inflammasjon, som begge er viktige faktorer i utviklingen av fedme (4, 7, 9, 26, 32, 37, 40). Spesifikke bakterier, som *Akkermansia* og *F. prausnitzii*, er forbundet med positive metabolske parametere (34, 41), mens en økning i bakterier som *Lactobacillus* og *Streptococcus mutans* kan være knyttet til negative helseeffekter (36, 39). Flere studier peker på at kostholdsendringer og probiotiske tilskudd kan modulere tarmfloraen, noe som muligens kan forebygge eller behandle overvekt, fedme og relaterte metabolske komplikasjoner. Selv om det er en tydelig assosiasjon mellom tarmflora og fedme, er det behov for mer forskning for å forstå de underliggende mekanismene og for å utvikle effektive terapeutiske strategier.

1.10 Nåværende forebyggende strategier og behandlingsmetoder

Effektive forebyggende strategier og behandlingsmetoder er avgjørende for å overvekt og fedme. Disse tiltakene spenner fra individbaserte intervensjoner til bredere folkehelseinitiativer (42, 43).

Livsstilsendringer

En av de mest effektive strategiene for å forebygge og behandle overvekt og fedme er gjennom kostholdsendringer (42-44). Dette inkluderer å redusere inntaket av kaloritette og næringsfattige matvarer, øke forbruket av frukt, grønnsaker, hele korn og magre proteinkilder, og begrense inntaket av sukkerholdige drikker. Individuelle kostholdsplaner utviklet i samarbeid med ernæringsfysiologer eller kostholdsekspertene, kan gi skreddersydde anbefalinger som tar hensyn til personlige preferanser og ernæringsbehov (44).

Økt fysisk aktivitet er en annen kjernekomponent i forebygging og behandling av overvekt og fedme (42, 45). Regelmessig fysisk aktivitet bidrar til å øke energiforbruket og forbedre kroppssammensetningen ved å fremme muskelmasse og redusere fettmasse (46, 47).

Medisinske intervensjoner

Medikamentell behandling av overvekt og fedme har utviklet seg betydelig de siste årene, med introduksjonen av flere nye farmakologiske alternativer (48, 49). Disse medikamentene tilbyr ulike mekanismer for å hjelpe med vektreduksjon, enten ved å redusere appetitt, øke metthetsfølelsen eller redusere kroppens absorpsjon av visse næringsstoffer.

Fekal mikrobiota transplantasjon (FMT) er en prosedyre der tarmflora fra en sunn slank donor overføres til tarmen til en pasient for å gjenopprette den mikrobielle balansen. Selv om FMT opprinnelig ble utviklet for å behandle Clostridium Difficile-infeksjoner, en tilstand karakterisert ved alvorlig og gjentakende diaré, har forskere begynt å utforske dens potensial i behandlingen av en rekke andre tilstander, inkludert inflammatoriske tarmsykdommer, IBS og til og med nevrologiske lidelser (50). Interessen for FMT har også utvidet seg til potensielle anvendelser i behandling av overvekt og fedme (51), gitt den økende forståelsen av tarmfloraens rolle i menneskets metabolisme og energibalanse (26, 31, 32, 37, 52). Bruk av FMT er i tidlig fase og fortsatt eksperimentelt for behandling av overvekt og fedme (51).

Bariatrisk kirurgi kan vurderes for personer med alvorlig fedme (BMI >40 eller >35 med alvorlige samtidige helseproblemer) som ikke har oppnådd betydelig vektreduksjon gjennom livsstilsendringer og medikamentell behandling (43). Kirurgiske prosedyrer, som sleeve-gastrektomi og gastrisk bypass, som henholdsvis reduserer magesekkens størrelse og omgår deler av tarmen, fører til betydelig vektreduksjon og forbedring av metabolske tilstander (53).

Folkehelseinitiativer

Utdanningsprogrammer rettet mot å øke bevisstheten om sunn ernæring og betydningen av fysisk aktivitet er avgjørende for å forebygge overvekt og fedme. Programmer i barnehage og grunnskole, offentlige helsekampanjer og initiativer på arbeidsplassene kan spille en nøkkelrolle i å fremme sunne livsstilsvalg (2, 42, 54, 55).

Politiske tiltak og miljømessige endringer som fremmer tilgang til sunn mat og fysisk aktivitet kan bidra til å redusere forekomsten av overvekt og fedme. Dette kan inkludere subsidiering av sunne matvarer, regulering av markedsføring av usunn mat rettet mot barn og utvikling av trygge og tilgjengelige rekreasjonsområder (2, 42, 54).

Forebygging og behandling av overvekt og fedme krever en multidisiplinær tilnærming som kombinerer individuelle, medisinske og folkehelsestrategier (1, 2, 42, 43, 54-56).

Livsstilsendringer står sentralt, med støtte fra medisinske intervensjoner når det er nødvendig, samt bredere folkehelseinitiativer som fremmer et sunnere samfunnsmiljø.

Samarbeid på tvers av disipliner og sektorer er avgjørende for å oppnå en varig innvirkning på denne globale helseutfordringen (2, 42, 54, 55). Det er viktig å utforske flere innfallsvinkler og metoder for å både forebygge og behandle overvekt og fedme (56).

1.11 Formål og problemstilling

Formålet med denne oppgaven er å utforske om eksisterende forskning kan si noe mer konkret om sammenhengen mellom tarmfloraens sammensetning og utviklingen av overvekt og fedme, samt de relaterte metabolske komplikasjonene. Dette kan bidra til enda større forståelse av tarmfloraens rolle i metabolske sykdommer og til at vi i fremtiden kanskje kan identifisere potensielle terapeutiske tilnærminger for behandling og forebygging av overvekt, fedme og deres komorbide tilstander.

Faglige begrunnelser for valg av oppgavetema

- Økende prevalens: Med en stadig økende global prevalens av overvekt og fedme (1, 2, 8), er det viktig å forstå de underliggende mekanismene som bidrar til disse tilstandene.
- Potensial for nye terapeutiske tilnærminger: Ved å forstå hvordan tarmfloraen påvirker utviklingen av overvekt, fedme og metabolske sykdommer, kan det åpne for

nye terapeutiske strategier, inkludert tilpassede kostholdsendringer, probiotika og prebiotika (36-40).

- Tverrfaglig interesse: Temaet ligger i skjæringspunktet mellom gastroenterologi, ernæringsvitenskap og endokrinologi, og er av interesse for flere fagfelt (54).

Forskningsspørsmål

1. Hvordan påvirker endringer i tarmfloraens sammensetning kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme?
2. Er det mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold eller probiotiske tilskudd for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner?

2 Materiale og metode

2.1 Studiedesign

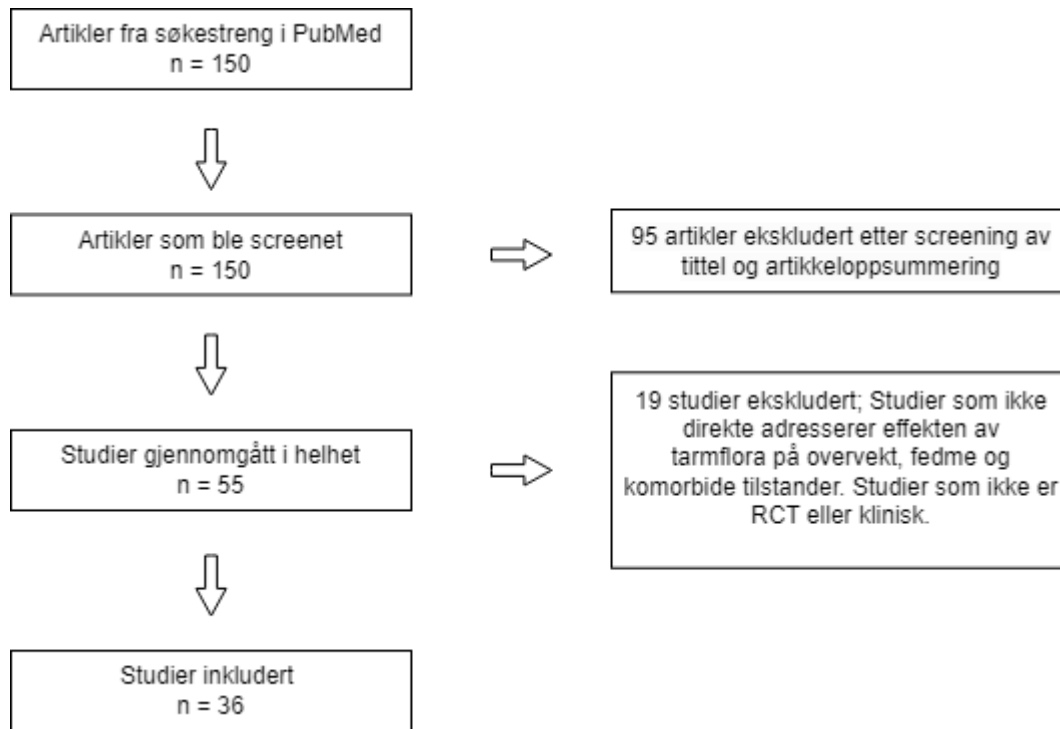
Denne oppgaven benytter en systematisk litteraturgjennomgang som forskningsmetode. Valget av dette designet er basert på ønsket om å gi en objektiv og omfattende evaluering av eksisterende forskning på sammenhengen mellom tarmflora og overvekt/fedme. En systematisk tilnærming tillater en grundig gjennomgang av tilgjengelige studier, som gir et bredt perspektiv på emnet. Samtidig er det erkjent at en slik tilnærming også har sine begrensninger. Det er mulig at relevante studier kan bli oversett på grunn av begrensninger i søkestrategien eller tilgjengeligheten av databaser. Dessuten kan resultatene påvirkes av publikasjonsbias, hvor studier med positive funn er mer sannsynlige å bli publisert enn studier med negative eller nullfunn (57). Ved å begrense søket til kun én database og inkludere bare randomiserte kontrollerte studier (RCT) og kliniske studier, øker metodens validitet, men samtidig kan det ekskludere viktig informasjon fra observasjonsstudier og longitudinelle studier som kan gi verdifulle innsikter.

2.2 Datainnsamling

Datainnsamlingen ble utført ved hjelp av en strukturert søkestrategi i databasen PubMed. Søkestrengen som ble benyttet inkluderer MeSH-termer relatert til tarmflora, overvekt, vektreduksjon og kroppssammensetning:

```
("gastrointestinal microbiome"[MeSH Terms]
AND
("obesity"[MeSH Terms]
OR "weight loss"[MeSH Terms]
OR "body composition"[MeSH Terms]))
AND ((clinicaltrial[Filter]
OR randomizedcontrolledtrial[Filter])
AND (humans[Filter])
AND (english[Filter])
AND (adult[Filter]
OR aged[Filter]
OR middleaged[Filter])))
```

Denne søkestrengen ble utformet for å sikre at relevante studier ble identifisert, men det er viktig å anerkjenne at begrensningen til én database kan føre til at visse studier ikke blir inkludert. Det ble utført et initialt søk som resulterte i 150 artikler og det ble vurdert som unødvendig å filtrere på publikasjonsår da den eldste studien var fra 2015. Disse ble screenet basert på tittel og PubMeds artikkeloppsummering, noe som resulterte i 55 artikler som ble vurdert i sin helhet. Etter en grundig gjennomgang ble 36 studier inkludert og vurdert som mest relevante til å besvare forskningsspørsmålene.



Figur 1: Flytskjema for utvelgelse av artiklene.

Inklusjonskriterier

- Randomiserte kontrollerte studier (RCT) og kliniske studier.
- Studier som inkluderer voksne personer (≥ 19 år).
- Studier utført på mennesker.
- Studier publisert på engelsk.
- Studier som undersøker relasjonen mellom tarmflora og vektregulering eller overvektens komorbide tilstander (MetS, T2D, hypertensjon, dyslipidemi).

Eksklusjonskriterier

- Studier som inkluderer barn eller gravide.
- Studier som ikke gir relevant informasjon om relasjonen mellom tarmflora og vektregulering.

Dataanalyse

Data fra de inkluderte studiene ble analysert for å identifisere mønstre og sammenhenger mellom tarmflora og overvekt/fedme. Hver studie ble vurdert for metodologisk kvalitet og relevans i forhold til oppgavens to formulerte forskningsspørsmål. Ved å bruke en standardisert vurderingsprosess for hver studie ble det forsøkt å minimere bias og sikre at analysen var så objektiv som mulig. Resultatene ble deretter sammenfattet for å gi en helhetlig forståelse av hvordan tarmflora påvirker vektreduksjon og metabolsk helse, samt ble potensialet for å modulere tarmfloraen gjennom kosthold og probiotiske tilskudd vurdert.

3 Resultater

I denne delen av oppgaven presenteres resultatene fra de 36 inkluderte studiene som undersøker sammenhengen mellom tarmflora og overvekt/fedme. Hver studie er evaluert og oppsummert med søkelys på hvordan de besvarer oppgavens to spørsmål: (1) Hvordan påvirker endringer i tarmfloraens sammensetning kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme? og (2) Er det mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold eller probiotiske tilskudd for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner?

Underoverskriften «Studiens relevans» i slutten av hver oppsummering søker spesielt å forsvare inklusjonen av studien i denne oppgaven. Oppsummeringene er strukturert med underoverskrifter som beskriver hver studie, deres metode, nøkkelfunn, validitet og reliabilitet, styrker og svakheter. Denne strukturen er valgt for å gi en klar og konsis fremstilling av hver enkel studie, samtidig som den gjør det enklere å sammenligne funnene på tvers av studiene.

Fordelen med denne strukturerte tilnærmingen er at den gir en systematisk og oversiktlig presentasjon av resultatene som gjør det enklere for leseren å følge med og forstå de komplekse sammenhengene mellom tarmflora og overvekt/fedme. Ulempen kan være at repetitiv bruk av samme struktur kan virke monotont, og at det kan være utfordrende å inkludere alle nyanser og detaljer fra de individuelle studiene.

For å balansere dette er det forsøkt å være kort og konsis i oppsummeringene, samtidig som de mest relevante funnene for forskningsspørsmålene trekkes frem.

3.1 Canfora et al. 2017

Studie: Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals (58)

Mål: Undersøke effekten av galakto-oligosakkarider (GOS) på sammensetningen av tarmflora og metabolske parametere hos overvektige og fete prediabetiske individer.

Metode: Denne studien er en 12-ukers dobbelblindet, parallell RCT-studie med 44 overvektige eller fete prediabetiske kaukasiske menn og postmenopausale kvinner i alderen 45-70 år med BMI 28-40 og enten hyperglykemi eller nedsatt glukosetoleranse, men uten T2D. Deltakerne ble randomisert til å innta enten 15 g GOS eller en isokalorisk placebo daglig. Det primære endepunktet var perifer insulinsensitivitet målt ved hyperinsulinemisk-euglykemisk klemme.

Nøkkelfunn: GOS-tilskudd økte signifikant forekomsten av Bifidobacterium-arter i avføring, men påvirket ikke insulinsensitivitet (metabolsk parameter), kroppssammensetning, energimetabolisme eller nivåer av SCFA i plasma og avføring.

Metodologisk vurdering: Studiedesignet og dobbelblinding øker validiteten. Bruken av metoden med hyperinsulinemisk-euglykemisk klemme gir pålitelige mål på insulinsensitivitet. Styrker inkluderer bruk av etablerte metoder for måling av insulinsensitivitet og tarmflora. Svakheter inkluderer den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten av intervensjonen (som kanskje ikke er tilstrekkelig for å observere langsiktige metabolske effekter) og at studiepopulasjonen er en svært selektert gruppe individer med overvekt og prediabetes.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viste at GOS-tilskudd økte Bifidobacterium-arter i tarmfloraen, men denne endringen hadde ingen målbar effekt på insulinsensitivitet eller andre metabolske parametere. Studien gav ikke svar på om endringer i tarmfloraen kan bidra til regulering av vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen med GOS-tilskudd ved å øke Bifidobacterium-arter, selv om dette ikke førte til forbedringer i insulinsensitivitet eller andre metabolske parametere i denne populasjonen.

3.2 Chen et al. 2019

Studie: Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial (59)

Mål: Undersøke effekten av yoghurt på insulinresistens (IR) og sekundære endepunkter, inkludert leverfett, tarmflora og biomarkører i serum for inflammasjon og oksidativt stress hos overvektige kvinner med ikke-alkoholisk fettleversykdom (NAFLD) og MetS.

Metode: Denne studien er en 24-ukers RCT-studie med 100 kvinner i alderen 36-66 år med BMI ≥ 28 , livvidde ≥ 90 cm, fettlever og MetS, og en rekke eksklusjonskriterier. Deltakerne ble randomisert til å innta enten 220 g yoghurt eller 220 g melk daglig. Endepunktene var målinger av antropometriske data, serum-glukose, insulin, lipider, cytokiner, leverfett og tarmflora ved baseline og etter 24 uker. Analysemetoder inkluderte hyperinsulinemisk-euglykemisk klemme for å måle insulinsensitivitet, NMR-spektroskopi og dual-echo MRI for å vurdere intrahepatisk lipid (IHL) og hepatisk fettfraksjon (HFF), samt 16S rRNA gensekvensering for analyse av tarmflora.

Nøkkelfunn: Yoghurtgruppen viste signifikante forbedringer i kroppsfett, insulinresistens (HOMA-IR), fastende insulin, 2-timers insulin, intrahepatisk lipid (IHL) og hepatisk fettfraksjon (HFF) sammenlignet med melkgruppen. Yoghurt reduserte også serum lipopolysakkarider (LPS), fibroblast-vekstfaktor21 (FGF21) og biomarkører for inflammasjon og oksidativt stress. Spesifikke bakterieendringer inkluderte en reduksjon i Firmicutes, Clostridia, Erysipelotrichia, Clostridiales, Erysipelotrichaceae, Veillonellaceae, Blautia, Pseudobutyrvibrio, Eubacterium ventriosum-gruppen, Ruminococcus og Dialister, samt en økning i Negativicutes, Selenomonadales, Acidaminococcaceae og Phascolarctobacterium.

Metodologisk vurdering: RCT-designet styrker validiteten. Bruken av nøyaktige målemetoder for insulinresistens og leverfett gir pålitelige resultater. Begrensningene inkluderer utvalgsbias da studien kun inkluderte overvektige kvinner med NAFLD og MetS. Styrker inkluderer den lange varigheten av intervensjonen, bruk av etablerte målemetoder

og det faktum at studien vurderte både primære og sekundære endepunkter. Begrenset generaliserbarhet til andre populasjoner er en svakhet.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viste at inntak av yoghurt endret tarmfloraen ved å redusere forekomsten av visse bakterier og øke forekomsten av andre bakterier. Selv om studien ikke direkte demonstrerte at endringer i tarmfloraen kan bidra til regulering av vekt, kan bakterieendringene ha bidratt til forbedringene i insulinresistens og reduksjon av leverfett, som igjen kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold, i dette tilfellet ved inntak av yoghurt for å forbedre insulinresistens og redusere leverfett hos overvektige kvinner med NAFLD og MetS.

3.3 Crovesy et al. 2021

Studie: Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity (60)

Mål: Undersøke effekten av probiotika (*Bifidobacterium lactis*) og symbiotika (*Bifidobacterium lactis* og fruktoligosakkarider) på metabolittprofil, inflammasjon og tarmflora hos overvektige kvinner.

Metode: Denne studien er en 8-ukers dobbeltblindet, parallell RCT-studie med 51 kvinner (BMI 30-34,9) som fulgte et kosthold definert som «lavenergi» (tolket som at samtlige deltakere fulgte et hypokalorisk kosthold under hele intervensjonen). Deltakerne ble randomisert til en av tre grupper; Probiotikagruppen (PG) som mottok *Bifidobacterium lactis* UBBLa-70, synbiotikagruppen (SG) som mottok *B. lactis* UBBLa-70 og fruktooligosakkarid (FOS), og kontrollgruppen (CG, placebo). Analysene inkluderte antropometriske målinger, RT-PCR-analyse av feces og NMR-analyse av serum metabolitter ved baseline og etter intervensjonen.

Nøkkelfunn: 32/51 deltakere fullførte studien. Studien fant ingen forskjeller i antropometriske variabler (inkludert BMI) mellom gruppene etter intervensjonene. Studien fant en reduksjon i glycerol og økning i arginin, glutamin og 2-oksoisovalerat i alle grupper, som tyder på at et hypokalorisk kosthold alene har en inflammasjonsdempende effekt. SG viste unike endringer i metabolitter, inkludert økning i pyruvat og alanin og reduksjon i sitrat og BCAA. Dette kan tyde på at synbiotika gav større inflammasjonsdempende effekt enn i de andre gruppene. I SG fant man videre en signifikant positiv korrelasjon mellom endringer i Bacteroidetes og serum glycerol som tyder på at denne bakterien forbedrer lipolysen (oksidasjon av fett), som igjen kan bidra til redusert inflammasjon. Ingen korrelasjon ble funnet mellom endringene i metabolittprofilen og BMI, midjeomkrets og kroppsvekt i noen av gruppene.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og dobbelblinding styrker validiteten. Bruken av avanserte metoder som NMR gir pålitelige målinger av serum metabolitter. Bruk av avanserte metoder for måling av tarmflora og metabolitter styrker studiet. Imidlertid er den lille og spesifikke studiepopulasjonen (som kan påvirke generaliserbarheten), den korte varigheten av intervensjonen og mangelen på oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Selv om studien ikke direkte viser at endringer i tarmflora førte til regulering av vekt og metabolisme, demonstrerte denne studien at endringer i tarmfloraens sammensetning kan påvirke metabolitter assosiert med fettmetabolisme og inflammasjon, som i sin tur kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold, spesielt ved å innta probiotika og synbiotika, som kan bidra til å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner ved å redusere inflammasjon og forbedre metabolsk helse hos overvektige kvinner.

3.4 Damms-Machado et al. 2015

Studie: Effects of Surgical and Dietary Weight Loss Therapy for Obesity on Gut Microbiota Composition and Nutrient Absorption (61)

Mål: Evaluere effekten av laparoskopisk sleeve gastrektomi (LSG) og et svært hypokalorisk kostholdsprogram (Very Low Calorie Diet, VLCD) på sammensetningen av tarmflora og næringsopptak hos overvektige individer.

Metode: Denne studien er en 6-måneders longitudinell pilotstudie med kvinner i alderen 45-51 år med BMI \geq 40 uten T2D, delt inn i to grupper: en LSG-gruppe (n=5) og en VLCD-gruppe (n=5). Vektreduksjon og kliniske parametere ble målt ved baseline og etter tre og seks måneder. Tarmflora ble analysert ved bruk av 16S rRNA gensekvensering og metabolitter i avføring ble analysert ved hjelp av massespektrometri og gasskromatografi.

Nøkkelfunn: LSG resulterte i en signifikant økning i Bacteroidetes og en reduksjon i Firmicutes, mens VLCD resulterte i motsatt trend med en økning i Firmicutes og en reduksjon i Bacteroidetes. Begge intervensjoner viste signifikante endringer i spesifikke bakteriearter. LSG-gruppen hadde en nedgang i butyratproduserende bakterier som Coprococcus, Eubacterium rectale og Ruminococcus obeum, mens VLCD-gruppen viste en økning i butyratproduserende arter som Butyrivibrio fibrisolvens og Clostridium saccharolyticum. LSG førte til økt fekal utskillelse av ikke-esterifiserte fettsyrer og galle, samt redusert kapasitet for butyratfermentering, mens VLCD økte denne kapasiteten.

Metodologisk vurdering: Studien er en pilotstudie med en svært liten og spesifikk studiepopulasjon som begrenser generaliserbarheten. Bruk av avanserte sekvenserings- og analyseteknikker styrker validiteten. En manglende postoperativ kostholdsintervensjon for LSG-gruppen begrenser generaliserbarheten. Styrker inkluderer varighet av oppfølgingen, bruk av både kirurgisk og ernæringsmessig intervensjon samt avanserte målemetoder. Den lille studiepopulasjonen er en svakhet.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at både LSG og VLCD kan påvirke tarmfloraens sammensetning, med LSG som øker Bacteroidetes og reduserer Firmicutes, mens VLCD har motsatt effekt. Endringer i spesifikke bakteriearter kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme gjennom endringer i metabolitter og energihøstingskapasitet.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerte at både kirurgiske og ernæringsmessige intervensjoner kan modulere tarmfloraen, men med ulik påvirkning på spesifikke bakteriearter og metabolitter. LSG reduserer butyratproduserende bakterier og øker malabsorpsjon, mens VLCD øker butyratproduksjon og gunstige bakteriearter. Begge intervensjoner har potensial til å påvirke vekt og metabolsk helse.

3.5 Dao et al. 2016

Studie: Akkermansia muciniphila and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology (62)

Mål: Undersøke sammenhengen mellom fekal Akkermansia-mengde, fekal diversitet i mikrobiomet, kosthold og vertskaraktistikker før og etter kalori restriksjon (CR) hos overvektige og fete voksne.

Metode: Denne studien er en 6-ukers klinisk intervensjonsstudie med 49 overvektige og fete deltakere (hvorav 41 kvinner). Intervensjonen besto av en 6-ukers CR-periode etterfulgt av en 6-ukers vektstabiliseringsperiode. Fekal Akkermansia-mengde, fekal diversitet i mikrobiomet, kosthold og biokliniske parametere ble målt ved baseline og etter CR og vektstabilisering. Analysemetodene inkluderte qPCR for å kvantifisere Akkermansia, SOLiD-sekvensering for mikrobiell genanalyse av feces og NMR-spektroskopi for serum metabolittanalyse.

Nøkkelfunn: Ved baseline var Akkermansia negativt korrelert med fastende glukose, midje/hofte-ratio og subkutan adipocyttdiameter. Større diversitet og Akkermansia-mengde var assosiert med bedre metabolsk status, spesielt når det gjaldt insulinsensitivitet, fastende glukose, triglyserider og distribusjon av kroppsfett. Deltakere med høyere baseline av Akkermansia viste større forbedringer i insulinsensitivitet og andre kliniske parametere etter CR. Selv om Akkermansia-mengden ble redusert etter CR-intervensjonen, forble den signifikant høyere enn hos deltakere med lavere baseline mengde av Akkermansia.

Metodologisk vurdering: Etablerte metoder for måling av tarmflora og metabolske parametere styrker validiteten. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten av intervensjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter som kan begrense generaliserbarheten.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viste at høyere Akkermansia-mengde var assosiert med bedre metabolsk helse, inkludert lavere fastende glukose og bedre insulinsensitivitet. Etter kalorirestriksjon opplevde deltakere med høy baseline-mengde Akkermansia større forbedringer i metabolske parametere, som kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerte at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kostholdsintervensjoner, hvor høyere baseline mengde Akkermansia førte til større metabolske forbedringer etter CR. Dette kan ha potensial for forebygging og behandling av overvekt og relaterte metabolske komplikasjoner.

3.6 Deehan et al. 2022

Studie: Elucidating the role of the gut microbiota in the physiological effects of dietary fiber (63)

Mål: Undersøke hvordan fermenterbart fiber, spesielt arabinoxylan (AX), påvirker tarmfloraen og metabolske parametere hos overvektige individer sammenlignet med en ikke-fermenterbart fiber (mikrokrystallinsk cellulose, MCC).

Metode: Denne studien er en 6-ukers enkeltblindet, parallellarmet RCT-studie med 31 overvektige og fete deltakere (BMI 25-35). Deltakerne ble randomisert til å motta enten AX (n=15) eller MCC (n=16). Analyser inkluderte qPCR og 16S rRNA gensekvensering for å måle bakteriemengder, samt metabolomiske analyser av avføring for å vurdere SCFA og gallsyrer. Bioorthogonal non-canonical aminosyre-tagging (BONCAT) og fluorescens-aktivert celledatering (FACS) ble brukt for å identifisere metabolsk aktive bakterier.

Nøkkelfunn: AX økte metthetsfølelse etter måltider og reduserte insulinresistens (HOMA-IR), mens MCC reduserte TNF- α og fekal kalprotektin. Effektene av AX ble assosiert med økning i bakteriearter som fermenterer AX (*Bifidobacterium longum*, *Blautia obeum*, *Bacteroides ovatus*). AX-induserte reduksjoner i HOMA-IR var korrelert med endringer i fekale gallsyrer, men disse korrelasjonene var negative, noe som tyder på at fiberens

fordeler ikke nødvendigvis medieres gjennom endringer i gallesyreprofiler. SCFA-nivåene ble ikke påvirket signifikant av AX-supplementering sammenlignet med MCC.

Metodologisk vurdering: RCT-designet, etablert fekanalysemetode og avanserte metoder for metabolittanalyse styrker validiteten. Styrker inkluderer bruk av innovative teknikker som BONCAT og FACS for å identifisere aktive bakteriearter. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten av intervensjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viste at AX økte metthetsfølelse etter måltider og reduserte insulinresistens, assosiert med spesifikke bakteriearter som fermenterer AX. Disse funnene antyder at tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerte at AX kan modulere tarmfloraen ved å øke mengden bakterier som fermenterer fiber, som forbedrer metthetsfølelse og insulinresistens. Dette indikerer potensialet for å bruke kosttilskudd for å modulere tarmfloraen for å forebygge eller behandle overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.7 Depommier et al. 2019

Studie: Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study (64)

Mål: Evaluere sikkerhet, toleranse og metabolske effekter av tilskudd med *Akkermansia* hos overvektige og fete insulinresistente individer.

Metode: Denne studien er en 12-ukers dobbeltblindet RCT-pilotstudie med 40 overvektige og fete insulinresistente deltakere. Deltakerne ble randomisert til å motta enten placebo, levende *Akkermansia* eller pasteurisert *Akkermansia* daglig i 12 uker. Primære endepunkter inkluderte sikkerhet, toleranse (nyre-/leverfunksjon og inflammasjon) og metabolske parametere (insulinsensitivitet, lipider, visceralt fett og BMI). Sekundære endepunkter var tarmbarrierefunksjon (målt ved lipopolysakkarider i plasma) og sammensetning av tarmflora. Analysemetodene inkluderte qPCR og 16S rRNA-genamplifikasjon for å måle

bakteriemengde, metabolomiske analyser av SCFA og gallesyrer i avføring, HOMA2-kalkulator for insulinsensitivitet, samt biokjemiske analyser for glykemiske målinger, kolesterol og triglyserider.

Nøkkelfunn: 32/40 deltakere fullførte studien. Studien fant at pasteurisert Akkermansia forbedret insulinsensitivitet (+28.62%), og reduserte insulinnivå (-34.08%), LPS og totalkolesterol i plasma (-8.68%) sammenlignet med placebo. Videre viste deltakere som fikk pasteurisert Akkermansia en trend mot reduksjon i BMI, LDL-kolesterol og triglyserider sammenlignet med placebogruppen, selv om denne reduksjonen ikke var signifikant. Selv om kroppsvekt, fettmasse og hoftemål ble redusert noe, nådde disse heller ikke statistisk signifikans. Pasteurisert Akkermansia reduserte også nivåene av leverfunksjonsmarkører og inflammasjonsmarkører uten å endre den overordnede strukturen av tarmfloraen.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og etablerte analysemetoder øker validiteten. Bruk av både levende og pasteurisert bakterietilskudd styrker studien. Imidlertid begrenses studien av den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten av intervensjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viste at tilskudd med pasteurisert Akkermansia forbedret insulinsensitivitet og reduserte inflammasjonsmarkører, noe som antyder at endringer i tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerte at tilskudd med Akkermansia, spesielt i pasteurisert form, kan modulere tarmfloraen og forbedre metabolske parametere hos overvektige og fete individer. Dette indikerer potensialet for å bruke probiotiske tilskudd for å forebygge eller behandle overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.8 Dong et al. 2020

Studie: A High Protein Calorie Restriction Diet Alters the Gut Microbiome in Obesity (65)

Mål: Undersøke hvordan en kalori restriktiv «høyprotein» diett (High Protein Diet, HPD) sammenlignet med en «normalprotein» diett (NPD) påvirker tarmfloraen hos overvektige og fete personer.

Metode: Denne studien er en 8-ukers RCT-studie med 80 overvektige og fete deltakere (BMI 27-40) i alderen 20-75 år, randomisert til en av to grupper; En HPD-gruppe (n=31) eller en NPD-gruppe (n=29). > 75 % av samtlige deltakere var menn. HPD-gruppen inntok et kosthold bestående av 30 % protein, mens NPD-gruppen inntok 15 % protein. Fettinntaket var likt (30 %) og de inntok dermed en noe ulik mengde karbohydrater. Studiedeltakerne fulgte diettene i totalt åtte uker, hvor de første to ukene var uten kalori restriksjon og de siste seks ukene inkluderte en kalori restriksjon på 500 kalorier daglig. Baseline kosthold ble vurdert ved hjelp av Diet History Questionnaire III. Fekale prøver ble samlet inn ved baseline, uke 1, uke 2, uke 4, uke 6 og uke 8, og tarmfloraen ble analysert ved hjelp av 16S rRNA gensekvensering.

Nøkkelfunn: 60/80 deltakere gjennomførte studien. Studien fant at ved baseline var tarmfloraens sammensetning assosiert med fiber- og proteininntak. Etter åtte uker viste HPD-gruppen en signifikant økning i mikrobiell diversitet sammenlignet med NPD-gruppen. Begge kostholdsintervensjonene førte til signifikante endringer i tarmfloraens sammensetning sammenlignet med baseline, inkludert økning i Akkermansia og Bifidobacterium, og reduksjon i Prevotella. Selv om HPD-gruppen mistet mer vekt enn NPD-gruppen, var denne forskjellen ikke statistisk signifikant (3,46 kg vs. 2,83 kg, p=0,34).

Metodologisk vurdering: RCT-designet og den høye oppfølgingsfrekvensen øker validiteten. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten av intervensjonen, mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen og et lavt antall kvinnelige deltakere svakheter som begrenser generaliserbarheten.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at HPD kan øke mikrobiell diversitet og forårsake spesifikke endringer i tarmfloraens sammensetning som potensielt kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom HPD, som kan ha gunstige effekter på vekt og metabolsk helse ved å øke mikrobiell diversitet og fremme gunstige bakteriearter som Akkermansia spp. og Bifidobacterium spp.

3.9 Fragiadakis et al. 2020

Studie: Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight (66)

Mål: Undersøke om opprinnelig sammensetning av tarmflora (baseline tarmflora) kan forutsi vektreduksjon, og spore langsgående endringer i tarmfloraens sammensetning i respons til lavkarbo- eller lavfett dietter og samtidig vektreduksjon over en 12-måneders periode.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse og en del av DIETFITS-studien (67), som inkluderte 609 overvektige og fete deltakere (BMI 28-40) uten diabetes. DIETFITS-studien sammenlignet effekten av en sunn lavfett-diett (Healthy Low-Fat, HLF) og en sunn lavkarbo-diett (Healthy Low-Carb, HLC) på vektreduksjon over 12 måneder. Den analyserte populasjonen i Fragiadakis et al. sin studie bestod av 49 deltakere fra "kohort 3", som leverte fekalprøver ved fem tidspunkter; Før randomisering og etter tre, seks, ni og 12 måneder. Fekalprøvene ble analysert ved hjelp av 16S rRNA gensekvensering.

Nøkkelfunn: Studien fant at baseline tarmflora ikke kunne forutsi vektreduksjon. Begge kostholdsintervensjoner resulterte i betydelige endringer i tarmfloraen etter tre måneder. Endringer som var felles for begge intervensjonene inkluderte en økning i Bacteroidetes. HLC økte spesifikke bakterier som Proteobacteria, Bacteroidetes og Firmicutes, mens HLF reduserte Actinobacteria og Firmicutes. Generelt viste endringer i bakteriesammensetning en tendens til å vende tilbake til baseline tarmflora etter seks måneder.

Metodologisk vurdering: Primærstudien design med langvarig oppfølging og prøvetaking både ved baseline, under og rett etter intervensjonen, samt etablert analysemetode øker validiteten. Svakheter inkluderer en liten studiepopulasjon og fravær av kontrollgruppe. Selv om det ble tatt prøver underveis, var prøvetakingen begrenset til 3-måneders intervaller, som kan hindre dypere forståelse av tarmfloraens dynamikk. Det ble heller ikke analysert data fra en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at tarmfloraens sammensetning før kostholdsintervensjon ikke kan forutsi vekttappsuksess. Endringer i tarmfloraens sammensetning, spesielt økningen

i Bacteroidetes, kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme, selv om tarmfloraen viser evne til å returnere til opprinnelig tilstand etter de initiale endringene.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold, spesielt ved å bruke lavkarbo- eller lavfett dietter. Endringene i tarmfloraen er imidlertid midlertidige og tarmfloraen har en tendens til å gå tilbake til sin opprinnelige tilstand, som kan påvirke de langsiktige effektene av kostholdsintervensjoner på vekt og metabolsk helse.

3.10 Frost et al. 2019

Studie: A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of Collinsella in obese type 2 diabetics: A pilot study (68)

Mål: Undersøke effekten av et strukturert vektreduksjonsprogram på tarmfloraens sammensetning hos overvektige med T2D.

Metode: Denne studien er en 15-ukers pilotstudie med data fra studiedeltakere fra TADIA-studien (ikke funnet denne studien). Fekalprøver fra 12 overvektige deltakere (åtte kvinner og fire menn) med T2D, initial BMI > 30, kroppsvekt > 100 kg og en BMI-reduksjon på minst 10 % etter TADIA-intervensjonen ble analysert. Vektreduksjonsprogrammet i TADIA-studien bestod av tre faser; en 6-ukers fase med hypokalorisk måltidserstatning (800 kcal/dag), etterfulgt av en 4-ukers fase med gradvis reintroduksjon av vanlig mat (1200 kcal/dag), og til slutt en 5-ukers stabiliseringsfase (1200-1500 kcal/dag). Fekalprøver ble samlet ved baseline og etter 6 uker og 15 uker, analysert ved 16S rRNA gensekvensering. Deltakerne fulgte også et strukturert treningsprogram.

Nøkkelfunn: Alle deltakerne opplevde kontinuerlig vektreduksjon langs hele intervensjonen. Fekalprøvene viste at tarmfloraens diversitet økte signifikant etter vektreduksjonen, selv om denne økningen ikke var signifikant ved slutten av studien. Det ble observert betydelige endringer i tarmfloraens sammensetning etter seks uker, men disse endringene ble stort sett reversert etter reintroduksjon av vanlig mat etter uke 6. Collinsella, et bakteriegenus assosiert med metabolsk dysfunksjon, ble redusert 8,4 ganger ved slutten av programmet ($p=0,006$).

Metodologisk vurdering: Bruk av etablert analysemetode øker validiteten. Begrensninger inkluderer den svært lave studiepopulasjon, fravær av en kontrollgruppe, kort varighet og manglende oppfølging en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at vektreduksjon er assosiert med økt diversitet i tarmfloraen og en signifikant reduksjon i *Collinsella*, et genus assosiert med metabolsk dysfunksjon. Disse endringene indikerer at endringer i tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom en strukturert hypokalorisk diett, selv om de fleste endringene i tarmfloraen var reversible etter reintroduksjon av vanlig mat. Den vedvarende reduksjonen av *Collinsella* tyder på at kostholdsintervensjoner kan ha varige effekter på enkelte bakteriearter, som kan bidra til forbedret metabolsk helse og potensiell forebygging eller behandling av overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.11 Gomes et al. 2020

Studie: Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera (69)

Mål: Undersøke sammenhengen mellom tarmflora, fedme og kardiometabolske risikofaktorer, samt effekten av probiotiske tilskudd på spesifikke tarmbakterier.

Metode: Denne studien er en 8-ukers dobbeltblindet RCT-studie med 32 overvektige eller fete kvinner. Deltakerne ble randomisert til å motta enten en probiotisk blanding eller placebo daglig i åtte uker. Den probiotiske blandingen inneholdt *Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Lactobacillus casei* LC-11, *Lactococcus lactis* LL-23, *Bifidobacterium bifidum* BB-06 og *Bifidobacterium lactis* BL-04. Fekalprøvene ble analysert ved baseline og etter intervensjonen, og ble analysert ved hjelp av 16S rRNA gensekvensering. Biokjemiske (HbA1c, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, triglyserider, inflammasjonsmarkører og antioksidative enzymer) og antropometriske prøver ble også analysert ved baseline og etter intervensjonen.

Nøkkelfunn: BMI, kroppsvekt, fettmasse, proteininntak og inflammasjonsmarkører som TNF- α og IL-6/IL-10 var signifikant korrelert med tarmfloraens sammensetning. Spesifikke bakterier viste også korrelasjoner med kroppssammensetning og inflammasjonsmarkører. Probiotisk tilskudd førte til en signifikant økning i Clostridiaceae, som er negativt korrelert med TNF- α , og en tendens til reduksjon i TM7, som har en positiv assosiasjon med dårligere metabolsk helse. Det ble dog ikke observert generelle endringer i tarmfloraens diversitet som følge av probiotisk tilskudd.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og bruk av etablert analysemetode øker validiteten. Svakheter inkluderer liten studiepopulasjon, kort oppfølgingstid, fravær av kontrollgruppe og mangelen på en langtidsoppfølging for å evaluere vedvarende effekter av probiotisk tilskudd. Det er også en svakhet at det ikke ble samlet inn fekalprøver under intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at spesifikke bakterier i tarmfloraen er korrelert med markører for overvekt/fedme og metabolsk helse, som tyder på at endringer i tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom probiotisk tilskudd, som førte til spesifikke endringer i tarmfloraen. Selv om de generelle endringene i tarmfloraens diversitet ikke var signifikante, indikerer de observerte endringene at probiotiske tilskudd kan ha potensial til å påvirke metabolsk helse og dermed bidra til forebygging eller behandling av overvekt, fedme og relaterte metabolske komplikasjoner.

3.12 Gonzales-Sarrias et al. 2018

Studie: The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial (70)

Mål: Undersøke om inntak av granatepleekstrakt kan modulere tarmfloraen og redusere nivåene av endotoksemimarkøren lipopolysakkarid-bindende protein (LBP) hos overvektige og fete personer.

Metode: Denne studien er en 9-ukers dobbeltblindet, crossover RCT-studien med 49 overvektige og fete deltakere (BMI > 27, mild hyperlipidemi, alder > 40 år og uten kroniske lidelser). Deltakerne konsumerte daglig enten granatepleekstrakt (PE) eller placebo (PLA) i to ulike doser (450 mg PE for dose 1, D1, og 1.8 g PE for dose 2, D2) i tre uker, etterfulgt av en tre-ukers washout-periode før de byttet til den andre intervensjonen i tre uker. Blod, urin og fekalprøver ble samlet inn ved baseline og uke 3 og 9. Plasma LBP og hsCRP ble målt ved bruk av ELISA, og fekalprøvene ble analysert ved 16S rDNA gensekvensering. Etterlevelse ble analysert ved selvrappotering, analyse av PE-metabolitter i urin og feces, samt telling av antall returnerte kapsler.

Nøkkelfunn: PE reduserte plasma LBP signifikant etter tre uker inntak av PE-D2 ($p < 0,001$). Det var en marginal signifikant reduksjon i hsCRP ($p = 0,054$). Fekalanalyser viste økning i bakterier som Faecalibacterium, Odoribacter, Butyricoccus og Butyricimonas, og en reduksjon i proinflammatoriske bakterier som Parvimonas, Methanobrevibacter og Methanosphaera. Endringer i Faecalibacterium og Odoribacter korrelerte negativt med plasma LBP, mens Parvimonas korrelerte positivt med plasma LBP.

Metodologisk vurdering: Studiedesignet, etablert metode for fekalanalyse og kontroll av etterlevelse styrker studien. Svakheter inkluderer liten studiepopulasjon, kort varighet på ni uker og manglende oppfølging en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, spesielt økning av antiinflammatoriske bakterier som Faecalibacterium og Odoribacter, samt reduksjon av proinflammatoriske bakterier som Parvimonas, kan redusere markører for endotoksemi (LBP) i plasma. Dette tyder på en potensiell mekanisme hvor endringer i tarmfloraen kan påvirke kroppens evne til å regulere metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at PE kan modulere tarmfloraen ved å øke mengden gunstige bakterier og redusere mengden skadelige bakterier, som kan bidra til å forebygge eller behandle metabolske komplikasjoner relatert til overvekt og fedme. Dette indikerer mulig terapeutisk bruk av kosttilskudd for å påvirke tarmfloraen positivt.

3.13 Grembi et al. 2020

Studie: Gut microbiota plasticity is correlated with sustained weight loss on a low-carb or low-fat dietary intervention (71)

Mål: Undersøke sammenhengen mellom tarmfloraens plastisitet og vedvarende vektreduksjon ved to kostholdsintervensjoner som inneholder henholdsvis lite karbohydrater (HLC) og lite fett (HLF).

Metode: Denne studien var en del av DIETFITS-studien (67), beskrevet tidligere i oppgaven. Grembi et al. analyserte fekalprøver fra to kohorter: en oppdagelseskohort med 66 deltakere (39 kvinner) og en valideringskohort med 56 deltakere (44 kvinner). Deltakerne fulgte enten en lavkarbo- eller lavfett diett i 12 måneder. Fekalprøver ble samlet ved baseline og etter 10 uker på diett, da man i tidligere vektreduksjonsstudier har erfart at maksimal vektreduksjon inntreffer etter rundt tre måneder, og man forventet også en samtidig maksimal endring i tarmfloraen. Fekalprøvene ble analysert ved 16S rRNA gensekvensering, og tarmfloraens plastisitet ble evaluert ved hjelp av β -diversitetsmålinger. Forholdet mellom bakteriene *Prevotella* og *Bacteroides* (P/B-ratioen) ble også beregnet.

Nøkkelfunn: Studien fant at høyere plastisitet i tarmfloraen pre-intervensjonelt var korrelert med større 12-måneders vektreduksjon, spesielt for HLF-gruppen ($p=0,033$). I oppdagelseskohorten hadde deltakere i HLC-gruppen med høy P/B-ratio signifikant større vektreduksjon enn de med lav P/B-ratio ($p=0,003$), men ikke i valideringskohorten ($p=0,052$). I oppdagelseskohortens HLC-gruppe var P/B-ratio høyere blant svært vellykkede vekttapere sammenlignet med mindre vellykkede vekttapere ($p=0,021$), men denne forskjellen ble ikke observert i valideringskohorten. Det var ingen signifikante forskjeller i P/B-ratio mellom vellykkede og mislykkede vekttapere i HLF-gruppene i noen av kohortene. Høyere plastisitet i tarmfloraen ble observert hos deltakere som oppnådde større vektreduksjon, men dette var signifikant bare for HLC-gruppen ($p=0,017$). Selv om spesifikke bakterielle endringer ikke ble identifisert, viser funnene at tarmfloraens plastisitet kan være en viktig faktor i vektreduksjon.

Metodologisk vurdering: Studien inkluderte både en oppdagelses- og valideringskohort, noe som øker funnenes reliabilitet. Etablert metode for fekalanalyse styrker studien. Fraværet av

en kontrollgruppe som ikke gjennomgikk kostholdsendringer gjør det vanskelig å skille effekten av intervensjonene fra naturlige endringer i tarmfloraen. Den lille studiepopulasjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen er en svakhet.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, målt ved plastisitet i tarmfloraen, påvirket kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. Høyere plastisitet pre-intervensjonelt var korrelert med større vektreduksjon, spesielt i HLF-gruppen. Økning i P/B-ratio var også assosiert med større vektreduksjon i oppdagelseskohortens HLC-gruppe.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at tarmfloraen kan moduleres gjennom kosthold som inneholder lite karbohydrater og lite fett, som igjen kan påvirke vektreduksjon. Selv om spesifikke bakterielle signaturer ikke ble konsekvent assosiert med vektreduksjon, antyder funnene at kosthold kan være en strategi for å modulere tarmfloraens plastisitet. Dette kan igjen bidra til å forebygge eller behandle overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.14 Guo et al. 2021

Studie: Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients (72)

Mål: Undersøke effekten av periodisk faste på kardiometabolske risikofaktorer og tarmflora hos pasienter med MetS.

Metode: Denne 8-ukers RCT-studien inkluderte 46 deltakere i alderen 30-50 år med MetS, rekruttert fra to kinesiske helsesentre, med veldefinerte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Deltakerne ble randomisert til enten en kontrollgruppe (CD) som opprettholdt sitt vanlige kosthold uten kalori restriksjon eller en periodisk fastegruppe (IF) som hadde en 75% kalori restriksjon i to ikke-påfølgende dager per uke og et kosthold uten restriksjoner de fem andre dagene. Fekal- og blodprøver ble samlet ved baseline og etter åtte uker. Tarmfloraen ble analysert ved hjelp av 16S rRNA gensekvensering. Biokjemiske og antropometriske analyser ble også utført.

Nøkkelfunn: Periodisk faste førte til signifikant vektreduksjon og reduksjon i BMI ($p < 0,001$), samt en reduksjon i visceralt fett ($p < 0,001$) og midjeomkrets ($p = 0,007$). Det var en signifikant forbedring i insulinresistens (HOMA-IR, $p = 0,012$) og en reduksjon i serum triglyserider ($p = 0,006$). Plasmanivåer av leptin ble redusert ($p = 0,004$), mens adiponektin økte ($p = 0,022$). SCFA i plasma økte signifikant ($p = 0,064$), og LPS-nivåer ble redusert ($p = 0,015$). Tarmfloraens diversitet endret seg ikke signifikant, men det ble observert endringer i sammensetningen, med økt overflod av Ruminococcaceae, Roseburia og Clostridium. Spesifikke arter som Acidobacteria bacterium og Roseburia faecis viste signifikante korrelasjoner med forbedringer i kardiometabolske markører.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og etablert metode for fekalanalyse styrker studien. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten og manglende oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at spesifikke endringer i tarmfloraens sammensetning korrelerer med forbedringer i kardiometabolske risikofaktorer og vektreduksjon. Dette tyder på at tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom periodisk faste, som førte til spesifikke endringer i tarmfloraen og forbedringer i kardiometabolske parametere. Dette indikerer at kostholdsendringer som periodisk faste kan bidra til forebygging eller behandling av overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.15 Heianza et al. 2018

Studie: Gut-microbiome related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS Lost Trial (73)

Mål: Undersøke hvordan en bestemt genotype av laktasegenet (LCT-genet) påvirker langsiktige endringer i kroppssammensetning og fettfordeling blant individer på ulike vektreduksjonsdietter, samt om disse effektene kan relateres til samspillet mellom genetiske faktorer og tarmfloraen. Bakgrunnen var flere studier; Det opprinnelige POUNDS Lost-

studien, en RCT publisert av Sacks et al. i 2009 (74), et studie publisert i 2016 av Bonder et al. som identifiserte en variant av LCT-genet (rs4988235) assosiert med Bifidobacterium-mengden i tarmfloraen (75), samt to studier som assosierte Bifidobacterium med fedme og visceralt fett. (76, 77)

Metode: Denne studien analyserte data fra 583 deltakere identifisert gjennom POUNDS Lost-studien (74). I POUNDS Lost-studien ble deltakerne randomisert til en av fire vektreduksjonsdietter. De ble fulgt opp i to år og det primære endepunktet var vektendring hvor man sammenlignet de fire diettgruppene. Heianza et al. identifiserte og analyserte data fra 583 hvite deltakere med LCT-varianten rs4988235, hvor nødvendig data forelå (kroppsvekt, vektendring, kroppssammensetning og fettfordeling).

Nøkkelfunn: Studien fant ingen signifikant effekt av LCT-genotypen rs4988235 på toårs- endringer i kroppsvekt, vektendringer, kroppssammensetning eller fettfordeling (alle $p > 0.05$). Det ble funnet signifikans mellom LCT-genotypen og proteininntak etter to år på kroppsfettprosent, overkroppsfett, overfladisk fettmasse, visceral fettmasse og total fettmasse (alle $p < 0,05$). Deltakere med G-allelen opplevde større reduksjon i kroppsfett og fettfordeling når de fulgte en høyproteindiett sammenlignet med en diett med mindre protein. Ingen signifikans ble funnet mellom LCT-genotypen og protein på endringer i kroppsvekt og midjemål.

Metodologisk vurdering: RCT-designet til primærstudien, langtidsoppfølging samt bruk av etablerte målemetoder som gir nødvendige detaljer (DEXA og CT) øker validiteten. Reliabiliteten styrkes av lang oppfølgingstid. Generaliserbarheten påvirkes av at studien kun inkluderte hvite deltakere. Manglende analyse av fekalprøver begrenser forståelsen av de underliggende mekanismene og dynamikken i tarmfloraen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i kroppssammensetning og fettfordeling påvirkes av samspillet mellom kosthold og en LCT-genotype som assosieres til tarmfloraen, spesielt proteininntak. Dette indikerer at tarmflora og genetiske faktorer sammen kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Selv om studien ikke direkte undersøkte modulering av tarmfloraen gjennom kosthold eller probiotiske tilskudd, viser funnene at kostholdsintervensjoner kan ha gunstig effekt på kroppssammensetning og fettfordeling hos personer med spesifikke genetiske markører. Dette tyder på at kostholdsendringer potensielt kan modulere tarmfloraen og dermed bidra til forebygging eller behandling av overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.16 Heinsen et al. 2016

Studie: Beneficial Effects of a Dietary Weight Loss Intervention on Human Gut Microbiome Diversity and Metabolism Are Not Sustained during Weight Maintenance (78)

Mål: Undersøke effekten av en kostholdsintervensjon over tre måneder basert på en svært hypokalorisk måltidserstatning (Very Low Calorie Diet, VLCD) på tarmfloraens diversitet og metabolisme, samt om eventuelle fordelaktige endringer vedvarer under en tre måneders vedlikeholdsperiode.

Metode: Denne 6-måneders kliniske kontrollerte studien inkluderte 18 fete deltakere (3 menn og 15 kvinner med BMI > 30) som gjennomgikk et VLCD-basert vektreduksjonsprogram i tre måneder, etterfulgt av en like lang vedlikeholdsperiode. To kontrollgrupper ble også inkludert; En slank kontrollgruppe (LC, BMI < 25) og en fet kontrollgruppe (OC, BMI > 30) som ikke fikk noen intervensjon. Fekalprøver (16S rDNA sekvensering), blodtrykk og biokjemi (LPK, Hb, kreatinin, urea, ALT, gGT, triglyserider, glukose, Na, K) ble analysert ved baseline og etter tre måneder og seks måneder. For å måle bakteriell metabolisme ble det benyttet PICRUSt/HUMAnN-analyse som blant annet måler endringer i riboflavinmetabolismen.

Nøkkelfunn: Studien viste en signifikant forskjell i F/B-ratioen mellom slanke og overvektige individer ved baseline ($p=0,047$), dog ikke oppgitt detaljer rundt denne forskjellen. VLCD resulterte i signifikante endringer i tarmfloraens diversitet fra baseline til tre måneder ($p=0,0053$). *Acinetobacter* ble identifisert som en indikator for den observerte effekten ($p=0,006$). Metabolske analyser viste endringer i riboflavinmetabolismen fra baseline til tre måneder ($p=0,0078$). Disse endringene i diversitet og bakteriell metabolisme som ble

indusert av VLCD forsvant under vedlikeholdsfasen, til tross for vedvarende vektreduksjon og forbedringer i insulinsensitivitet.

Metodologisk vurdering: Bruk av en standardisert kostholdsintervensjon (VLCD) som sikrer likhet i inntak av både makro- og mikroernæring styrker studien. Kontrollgruppene gir et godt sammenligningsgrunnlag, og inkludering av både en slank og en overvektig kontrollgruppe kan forbedre forståelsen av endringer i tarmfloraen. Svakheter inkluderer den lille studiepopulasjonen, svært få menn og tilstedeværelsen av komorbide tilstander og medisinsk behandling hos flere deltakere, som kan påvirke resultatene. Det heller ikke oppfølging en tid etter intervensjonen for å oppdage eventuelle langsiktige effekter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning kan ha en effekt på kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. Dette indikerer at tarmfloraen kan spille en rolle i vektreduksjon, men at disse endringene i tarmflora ikke opprettholdes uten kontinuerlig intervensjon.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at kostholdsintervensjoner som VLCD kan modulere tarmfloraen, men at disse effektene ikke vedvarer post-intervensjonelt uten ytterligere tiltak. Dette kan tyde på at langvarig modulering av tarmfloraen gjennom kosthold eller probiotiske tilskudd er nødvendig for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.17 Hibberd et al. 2019

Studie: Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults (79)

Mål: Undersøke om endringene i kroppsfett ved bruk av probiotika alene eller synbiotika funnet av Stenman et al. (80) skyldes endringer i tarmfloraen.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av en subgruppe deltakere i RCT-studien av Stenman et al., publisert i 2016 (80), en studie som også er inkludert i denne oppgaven. Hibberd et al. analyserte fekalprøver fra 134 deltakere som i RCT-studien ble randomisert til en av fire intervensjoner; Placebo, fiber (LU), probiotika (*Bifidobacterium animalis* subsp.

lactis 420, B420) og fiber + probiotika (LU+B420). Fekalprøvene ble analysert ved 16S rRNA gensekvensering og metabolomikk analysert ved NMR-spektroskopi. Prøvene ble innsamlet ved baseline og etter måned 2, 4 og 6, og post-intervensjonelt etter 1 måned.

Nøkkelfunn: Studien fant at tarmfloraen ble endret i alle intervensjonsgruppene sammenlignet med placebogruppen ($p < 0,05$), med størst endring i LU+B420-gruppen. B420 økte mengden av Lactobacillus ($p < 0,01$) og Akkermansia ($p < 0,05$), og LU+B420 økte mengden av Christensenellaceae ($p < 0,01$) og Akkermansia ($p < 0,05$). Christensenellaceae var negativt korrelert med kroppsfett ($p < 0,01$). B420 var også assosiert med en forbedring i tarmbarrierefunksjon ($p < 0,05$) som kunne redusere metabolsk endotoksemi (ved måling av LPB). Imidlertid viste LU større langtidseffekter på tarmfloraen sammenlignet med B420 ($p < 0,05$).

Metodologisk vurdering: RCT-designet til primærstudien øker validiteten. Etablerte analysemetoder, langvarig intervensjon, oppfølging en tid etter intervensjonens slutt, studiepopulasjonens størrelse og spesielt metabolomisk analyse i tillegg til fekalanalyse styrker studien.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, spesielt økningen av Akkermansia og Christensenellaceae, er assosiert med forbedringer i kroppsfettfordeling, som understøtter tarmfloraens rolle i vektregulering og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at modulering av tarmfloraen gjennom probiotisk og synbiotisk intervensjon kan påvirke kroppssammensetning, som antyder potensial for bruk av slike kosttilskudd for å forebygge eller behandle overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.18 Hjorth et al. 2018

Studie: Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention (81)

Mål: Undersøke hvordan baseline ratio mellom bakteriene Prevotella og Bacteroides (P/B-ratio) kan påvirke suksessen med reduksjon av kroppsfett hos overvektige og fete deltakere

som gjennomgår to ulike kostholdsintervensjoner (New Nordic Diet, NND, og Average Danish Diet, ADD) over seks måneder.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av en 6-måneders RCT-studie publisert i 2014 av Poulsen et al. (82). Studien inkluderte 181 deltakere med abdominal (sentral) fedme og median BMI 30,2 som ble randomisert til å gjennomføre en av to kostholdsintervensjoner; Enten New Nordic Diet (NND) eller Average Danish Diet (ADD) i seks måneder. NND-intervensjonen er rik på fiber og fullkorn, mens ADD skal gjenspeile hva en gjennomsnittlig danske inntok i perioden 2003-2008 (lavere mengde frukt, fullkorn og fiber og mer sukker). Det primære endepunktet var vektreduksjon. En subpopulasjon på 62 deltakere ble videre randomisert til å avgi fekalprøver for å måle relative mengder av Prevotella og Bacteroides ved hjelp av kvantitativ PCR-analyse. Videre ble det tatt biokjemiske prøver (fastende insulin og glukose), antropometriske mål (høyde, vekt, midjeomkrets) og DEXA-analyse av kroppsfett. Deltakerne ble delt inn i grupper basert på deres P/B-ratio (lav < 0,01, høy \geq 0,01).

Nøkkelfunn: Studien fant at deltakere med høy P/B-ratio i NND-gruppen opplevde en signifikant større reduksjon i kroppsfett sammenlignet med deltakere med høy P/B-ratio i ADD-gruppen ($p < 0,001$). Blant deltakere med lav P/B-ratio var det ingen signifikant forskjell i reduksjon av kroppsfett mellom NND og ADD ($p = 0,25$).

Metodologisk vurdering: RCT-designet til primærstudien styrker validiteten. En svakhet er den lille studiepopulasjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at forholdet mellom spesifikke bakterier i tarmfloraen kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at P/B-ratioen i tarmfloraen kan forutsi hvor godt en person vil respondere på et kosthold rikt på fiber og fullkorn (NND) sammenlignet med et kosthold som ligner på ADD når det gjelder vektreduksjon. Dette kan være relevant for å tilpasse kostholdsanbefalinger for å forebygge eller behandle overvekt og fedme.

3.19 Janczy et al. 2020

Studie: Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight - A Prospective, Randomized Study (83)

Mål: Undersøke om vektreduksjon med kostholdsintervensjon og synbiotika for overvektige personer har en effekt på tarmflora og/eller tarmpermeabilitet.

Metode: Denne studien er en 3-måneders enkeltblindet RCT-studie med 60 overvektige deltakere. Deltakerne ble randomisert til enten en intervensjonsgruppe (synbiotisk gruppe) eller en kontrollgruppe (placebo). Antropometriske målinger, fekalanalyse og måling av zonulinkonsentrasjon i avføring ble utført ved baseline og etter intervensjonen.

Nøkkelfunn: Studien fant en økning i tarmfloraens diversitet i synbiotikagruppen etter intervensjonen. I samme gruppe ble det også funnet en reduksjon i zonulinkonsentrasjonen i fekalprøvene, som indikerer en forbedret tarmbarriere. Det var en statistisk signifikant negativ korrelasjon mellom zonulinnivåer og forekomsten av Bifidobacterium ($p=0,004$). Det var ingen signifikante endringer i kroppsmassen eller BMI relatert til endringer i tarmflora eller zonulinkonsentrasjoner.

Metodologisk vurdering: RCT-designet er en styrke. Den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen er svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser en økning i tarmfloraens diversitet og tarmbarrierefunksjon, men det blir ikke funnet noen ingen direkte sammenheng mellom disse endringene og kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom synbiotika og kosthold for å forbedre tarmbarrierefunksjonen, men uten signifikant effekt på vekt eller BMI hos overvektige personer i denne studien. Dette tyder på et potensial for å bruke slike tilskudd som en del av behandling for å bedre tarmhelse, men ikke nødvendigvis for vektkontroll.

3.20 Jian et al. 2022

Studie: Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a PREVIEW intervention study (84)

Mål: Undersøke om endringer i tarmfloraen kan forutsi endringer i kroppsfett etter en 8-ukers hypokalorisk diett (Low Energy Diet, LED) med fullstendig måltidserstatning hos overvektige og prediabetiske individer.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av en subpopulasjon på 211 overvektige deltakere i PREVIEW-studien, en stor multinasjonal og multisenter livsstilsintervensjonell studie om forebygging av T2D hos overvektige prediabetiske individer. Den endelige studien er ikke publisert, dog har Fogelholm et al. beskrevet design, metode og baseline deltakerkarakteristikker i en artikkel fra 2017 (85). 2224 personer ble fulgt gjennom en 3-årig livsstilsintervensjon i to faser. Første fase var en 8-ukers kostholdsintervensjon bestående av hypokalorisk fullstendig måltidserstatning (LED) for å oppnå > 8 % vektreduksjon for å kvalifisere til neste og siste fase. Christensen et al. publiserte i 2018 en sekundæranalyse av data etter første fase (LED-intervensjonen) (86). De primære endepunktene var insulinresistens, fettmasse, fettfri masse og indikator for MetS (Z-score), og hypotesen var at menn og kvinner responderer ulikt på vektreduksjon. De fikk bekreftet sin hypotese, og videre hadde 35 % av deltakerne reversert sin hyperglykemi til normalt nivå. Denne oppgavens inkluderte studie analyserte fekalprøver både før og etter LED-intervensjonen, hvor man knyttet endringer i tarmflora og produksjonskapasitet for butyrat til vektreduksjonen. 16S rRNA gensekvensering og qPCR-analyse ble benyttet.

Nøkkelfunn: Studien fant signifikante endringer i tarmfloraen post-LED. Økningen i tarmfloraens diversitet var signifikant (begge $p < 0,001$). Man fant en signifikant reduksjon i F/B-ratioen ($p < 0,001$) og en økning i Akkermansia og Christensenellaceae R-7 gruppe ($p < 0,001$), som assosieres med bedre metabolsk helse. Man fant også en signifikant reduksjon av Pseudobutyribrio, Blautia og Bifidobacterium (alle $p < 0,001$). Butyratproduksjonskapasiteten ble redusert ($p < 0,001$) og denne reduksjonen var proporsjonal med redusert kroppsfett. Endringer i spesifikke bakterier, inkludert økt Akkermansia og redusert Pseudobutyribrio, korrelerte med endringer i kroppsvekt og fettmasse.

Metodologisk vurdering: Primærstudiets størrelse og design samt denne studiens fekalprøveantall øker validiteten. Etablerte analysemetoder øker reliabiliteten. En styrke ved studien er den etnisk varierte populasjonen, som kan gi generaliserbare funn. Mangelen på oppfølging post-intervensjonelt er en svakhet.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, spesielt økning i Akkermansia og Christensenellaceae R-7 gruppen, kan være assosiert med kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. Disse bakteriene var assosiert med gunstige metabolske endringer og redusert kroppsfett etter LED-intervensjonen.

Svar på spørsmål 2: Studien viser at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom en LED-intervensjon, som resulterer i økt diversitet i tarmfloraen og endringer i spesifikke gunstige bakterier. Dette kan potensielt brukes som en del av behandlingsstrategien for å forebygge eller behandle overvekt og fedme, selv om langtidseffektene ikke ble undersøkt.

3.21 Johnstone et al. 2020

Studie: Nondigestible Carbohydrates Affect Metabolic Health and Gut Microbiota in Overweight Adults after Weight Loss (87)

Mål: Undersøke effekten av resistent stivelse (prebiotika) for å oppnå vedlikehold av redusert vekt etterfølgende en slankeperiode.

Metode: Denne studien er en 34-dagers randomisert crossoverstudie med 19 deltakere (11 kvinner og 8 menn, alder 20-62 år, BMI 27-42). Intervensjonen var 3-dagers vedlikeholdsdiett etterfulgt av 21-dagers vektreduksjon (WL), igjen etterfulgt av to randomiserte 10-dagers vedlikeholdsdietter (WM), som inneholdt enten resistent stivelse type 3 (RS-WM), eller ingen stivelse (C-VM, kontrollgruppe). Deltakerne fikk levert alle måltider og innen hver gruppe var næringsinntaket likt. Det primære endepunktet var vedlikeholdelse av vektreduksjon etter slankeperioden, og sekundære endepunkter inkluderte analyse av antropometri, feces (tarmfloraens diversitet og metabolitter), biokjemi (inflammasjonsmarkører og metabolsk profil) og magetarmhormoner. Analysemetoder inkluderte 16S rRNA gensekvensering og qPCR-analyse.

Nøkkelfunn: Kroppsvekt var lik etter kostholdsintervensjonen for både RS-WM- og C-WM-gruppene, og det var ingen forskjell i subjektivt vurdert metthetsfølelse. I løpet av WL økte plasmanivåene av ghrelin med 36% ($p < 0,001$), GIP (Glukoseavhengig Insulinotrop Polypeptid) sank med 33% ($p < 0,001$) og insulinnivåene sank med 46% ($p < 0,001$). Ingen signifikante forskjeller ble observert under WM. Det var en signifikant økning i bakteriegenera som Roseburia og Ruminococcus etter RS3-dietten. Studien viste at gjennomsnittlig vektreduksjon under studien var 3,64 kg, som ble opprettholdt etter både RS-WM og C-WM ($p < 0,001$). Det var ingen signifikante forskjeller i kaloriinntak mellom de to kostholdsintervensjonene. Fastende glukose var lavere i RS-WM sammenlignet med C-WM ($p = 0,015$). Totalkolesterol og LDL-kolesterol ble signifikant redusert etter WL og opprettholdt under begge WM-intervensjonene. Fastende triglyserider ble redusert med 33.3% etter WL ($p < 0,001$) og holdt seg lave i begge WM-gruppene. Fastende glukose var lavere i RS-WM-gruppen sammenlignet med kontrollgruppen ($p = 0,015$). Kostholdsintervensjonene påvirket tarmfloraens sammensetning, ($p = 0,031$), men ikke diversitet. Sammenlignet med WL ble det funnet en signifikant økning i andelen av Ruminococcus (2.2 ganger) og Roseburia (2.4 ganger) i RS-WM-gruppen. En liten, men signifikant, økning *F. prausnitzii* ble sett i RS-WM ($p = 0,042$). Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i inflammasjonsmarkørene mellom gruppene.

Metodologisk vurdering: Studiens randomiserte design med crossover øker validiteten. En styrke er matleveransen til alle deltakerne, som økte kontrollen og etterlevelsen. Kort varighet av intervensjonen, liten studiepopulasjon og ingen oppfølging en tid etter intervensjonen er svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at inkludering av resistent stivelse i vedlikeholdelse av vektreduksjon etterfølgende en slankeperiode kan endre tarmfloraens sammensetning. Dette indikerer at endringer i tarmfloraens sammensetning kan spille en rolle i kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien demonstrerer at tarmfloraen kan moduleres gjennom kosthold ved å inkludere resistent stivelse, som resulterer i lavere fastende glukosenivåer

sammenlignet med kontrollgruppen. Dette viser potensialet for å bruke kostholdsintervensjoner for å forbedre metabolsk helse og å opprettholde vektreduksjonen.

3.22 Kahleova et al. 2020

Studie: Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial (88)

Mål: Undersøke effekten av en vegansk kostholdsintervensjon med lite fett på tarmflora og dens assosiasjon til kroppsvekt, kroppssammensetning og insulinresistens hos overvektige individer.

Metode: Denne studien er en 16-ukers enkelt-senter RCT-studie med 168 overvektige deltakere uten T2D, og del av et større klinisk studie som pågikk parallelt (89), og pågikk mellom juli 2017 og mai 2018. Deltakerne ble rekruttert gjennom diverse annonser og helsetjenester, og eksklusjonskriterier inkluderte T2D, røyking, rusmiddelavhengighet, graviditet, amming og allerede eksisterende vegansk diett. Deltakerne ble randomisert til enten intervensjon bestående av vegansk kosthold med lite fett (n=84) eller kontrollgruppe (n=84), og prøver innsamlet ved baseline og ved intervensjonens slutt. Deltakerne måtte ordne måltidene selv og kontrollgruppen ble bedt om å følge sitt normale kosthold. Det ble gitt ukentlig kostholdsveiledning og den veganske gruppen supplerte med vitamin B12. Fekalanalyse ble gjort ved 16S rRNA gensekvensering, kroppssammensetning ble målt ved DXA og insulinsensitivitet ved PREDIM-indeksen.

Nøkkelfunn: Studien oppnådde høy fullføringsrate med 151 deltakere (90%) som fullførte studien, hvorav flertallet (85%) var kvinner. Den veganske gruppen opplevde en betydelig reduksjon i kroppsvekt ($p < 0,001$), hovedsakelig på grunn av en reduksjon i fettmasse og visceralt fettvolum. Insulinsensitiviteten forbedret seg betydelig i den veganske gruppen ($p < 0,001$). Den relative mengden *F. prausnitzii* økte signifikant i den veganske gruppen ($p < 0,001$) og korrelerte negativt med kroppsvekt, fettmasse og visceralt fettvolum. Den relative mengden *Bacteroides fragilis* sank i begge gruppene, men mindre i den veganske gruppen ($p < 0,001$) og korrelerte positivt med insulinsensitivitet ($p < 0,001$). F/B-ratioen

endret seg ikke signifikant i noen grupper. Endringer i tarmfloraens diversitet korrelerte positivt med endringer i kroppsvekt og negativt med insulinsensitivitet.

Metodologisk vurdering: Det randomiserte parallelle designet samt en relativt lang intervensjonstid styrker studien. Lite frafall tyder på at intervensjonen var akseptabel og bærekraftig. En svakhet er at studiedeltakerne selv måtte sørge for all mat som gir ulike kostholdsregimer innad i den veganske gruppen og dermed hadde studien lite kontroll over øvrige ernæringsmessige faktorer som kan påvirke tarmfloraen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, spesielt økning i *F. prausnitzii* og mindre reduksjon i *Bacteroides fragilis*, er assosiert med forbedringer i kroppsvekt, kroppssammensetning og insulinsensitivitet. Dette kan tyde på at tarmfloraen spiller en rolle i regulering av vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom et vegansk kosthold med lite fett for å forbedre metabolske parametere, som kan forebygge overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.23 Kanazawa et al. 2021

Studie: Effects of Synbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized (90)

Mål: Undersøke effekten av en 24-ukers intervensjon med synbiotika på kronisk inflammasjon og tarmfloraen hos overvektige og fete personer med T2D.

Metode: Denne studien er en 24-ukers RCT-studie med 88 overvektige og fete deltakere i alderen 30-80 år med BMI \geq 25 og T2D, rekruttert fra poliklinikken ved Juntendo University Hospital (n=72) og International Good Will Hospital (n=16) mellom juli 2018 og april 2019. Deltakerne ble randomisert til enten intervensjon med synbiotika (n=45, *Lacticaseibacillus paracasei*, *Bifidobacterium breve* og GOS) eller kontrollgruppe (n=43). Intervensjonen ble administrert to ganger daglig i 24 uker. Inklusjonskriteriene inkluderte alder 30-79, HbA1c 6-8.9 %, BMI \geq 25 og behandling med enten kun livsstilsintervensjon eller medikamentelt. Eksklusjonskriteriene inkluderte alvorlig nyresykdom, alvorlig leversykdom, diabetes mellitus

type 1, tidligere bariatrisk kirurgi, melkeallergi med flere. Det primære endepunktet var endring i IL-6 fra baseline til 24 uker, og de sekundære var analyse av feces (bakterietelling og diversitet), fekale SCFA, hsCRP, LBP, glykemisk kontroll (fastende blodglukose, HbA1c) og lipider. Prøvene ble tatt ved baseline og etter 12 og 24 uker.

Nøkkelfunn: 40/45 deltakere i synbiotikagruppen og 42/43 deltakere i kontrollgruppen fullførte studien «Per protocol». Studien fant ingen signifikant effekt av synbiotisk intervensjon på IL-6, hsCRP, LBP, glykemisk kontroll eller lipider fra baseline til 24 uker. Etter 24 uker ble det observert positive endringer, sammenlignet med baseline, i mengden Bifidobacterium og total Lactobaciller (begge $p < 0,01$), relativ forekomst av Bifidobacterium-arter som Bifidobacterium adolescentis og Bifidobacterium pseudocatenulatum ($p < 0,01$), og fekale SCFA-konsentrasjoner (acetat og butyrat med begge $p < 0,01$, ikke propionat). Videre ble det observert signifikante økninger i relative mengder av Actinobacteriota i synbiotikagruppen sammenlignet med kontrollgruppen ved 12 og 24 uker ($p < 0,01$), mens mengdene Bacteroidota og Fusobacteriota ble redusert ($p < 0,05$) sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene i tarmfloraens diversitet etter 24 uker. Ingen signifikante endringer ble funnet for inflammasjonsmarkørene i synbiotikagruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Metodologisk vurdering: RCT-designet øker validiteten. Bruk av etablerte metoder for analyse styrker reliabiliteten. Imidlertid er mangelen på blinding blant deltakerne en svakhet, da det kan introdusere forventningsbias. Intervensjonens varighet kan også være utilstrekkelig for å observere langsiktige effekter på inflammasjon og metabolsk helse. Studiens generaliserbarhet kan være begrenset av den spesifikke populasjonen av overvektige individer med T2D.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at synbiotika kan forbedre tarmmiljøet ved å øke mengden bakterier i tarmfloraen assosiert med god helse, som igjen førte til en endring i fekale SCFA-konsentrasjoner. Selv om studien ikke direkte undersøkte vekt eller vektendringer, kan forbedring i tarmhelse ha implikasjoner for kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme ved å fremme en sunnere tarmflora som potensielt kan forbedre næringsopptaket og metabolske prosesser.

Svar på spørsmål 2: Mens synbiotiske tilskudd kan påvirke sammensetningen av tarmfloraen ved å øke mengden gunstige bakterier og fekale SCFA-konsentrasjoner, ser det ikke ut til at disse endringene alene er tilstrekkelige for å forbedre glykemisk kontroll, redusere inflammasjon eller forbedre lipidprofiler i en periode på 24 uker. Dette tyder på at ytterligere eller alternative tiltak kan være nødvendige for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.24 Kern et al. 2020

Studie: Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity – A randomized controlled trial (91)

Mål: Undersøke om strukturert trening endrer tarmfloraens diversitet og sammensetning hos overvektige og fete voksne, samt om eventuelle endringer i tarmfloraen er assosiert med fenotypiske karakteristikk som kardiorespiratorisk helse og kroppsfett.

Metode: Denne studien er en parallell 6-måneders RCT-studie med 130 overvektige og fete deltakere uten T2D, en subpopulasjon fra GO-ACTIWE-studien publisert i 2017 av Rosenkilde et al. (92) Kern et al. randomiserte deltakerne i en ratio 1:2:2:2 til enten; Kontrollgruppe (CON), pendling med sykkel til jobb (BIKE) eller trening i fritiden med enten moderat (MOD, 50 % av VO₂-maks) eller høy (VIG, 70 % av VO₂-maks) intensitet. Alle intervensjonsgruppene måtte trene fem dager ukentlig med ukentlig kaloribruk på 1600 kcal for kvinnene og 2100 kcal for menn. Inklusjonskriterier inkluderte fysisk inaktivitet, normotensiv, uten diabetes-diagnose, ikke røyk, alder 20-45 år og BMI 25-35. Eksklusjonskriterier inkluderte bruk av reseptbelagte medisiner og førstegrads slekt med T2D. Studiens endepunkter var ikke velformulert i publikasjonen, men det ble gjennomført analyse av fekalprøver og α -/ β -diversitet med 16S rRNA gensekvensering. Fekalprøvene ble innsamlet ved baseline og etter tre og seks måneder. Fenotypiske karakteristikk som ble undersøkt var kardiorespiratorisk helse, målt ved indirekte kalorimetri, samt kroppssammensetning analysert ved DEXA. Det er oppgitt baseline-verdier for fastende glukose, fastende insulin og HOMA-IR uten at disse verdiene gjenfinnes post-intervensjonelt.

Nøkkelfunn: 88/130 deltakere fullførte studien per protokoll (68 %). Studien fant at kardiorespiratorisk helse økte og kroppsfett sank i alle intervensjonsgruppene sammenlignet

med CON (BIKE og VIG $p < 0,001$, MOD $p = 0,005$). Videre fant man at Shannons diversitetsindeks økte signifikant med 5 % i VIG-gruppen etter tre måneder sammenlignet med CON ($p = 0,012$), som ble ikke-signifikant etter seks måneder ($p = 0,059$). Ingen assosiasjoner ble observert mellom α -diversitet og fenotypiske karakteristikk. β -diversitet endret seg i alle treningsgruppene sammenlignet med kontrollgruppen, særlig i VIG-gruppen hvor det ble observert redusert heterogenitet (p ikke oppgitt). Ingen spesifikke bakterieslekter endret seg signifikant.

Metodologisk vurdering: RCT-designet øker validiteten. Bruk av «Per Protocol»-analyse øker reliabiliteten. Det er gjort både α - og β -diversitetsanalyse, dog gjenfinnes ingen status på signifikans. Bruk av kontrollgruppe styrker studien. Imidlertid er mangel på kostholdskontroll, den lille studiepopulasjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter. Mangelen på signifikante endringer i spesifikke bakterieslekter kan type på behov av større studier.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien tyder på at strukturert trening kan føre til subtile endringer i tarmfloraens diversitet. Økt α -diversitet i VIG-gruppen etter tre måneder antyder at intens trening kan påvirke tarmfloraen positivt, noe som kan spille en rolle i regulering av vekt og metabolisme..

Svar på spørsmål 2: Selv om denne studien ikke spesifikt undersøkte effekten av kosthold eller probiotiske tilskudd, indikerer funnene at strukturert trening alene kan indukere endringer i tarmfloraens sammensetning. Studien belyser behovet for å undersøke effekten av om kombinasjonen trening og kostholdsendringer kan ha en potensiell synergistisk effekt i både behandling og forebygging av overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.25 Kopf et al. 2018

Studie: "Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial" (93)

Mål: Undersøke effekten av fullkorn (WG) og frukt og grønnsaker (FV) på inflammasjonsmarkører og tarmfloraens sammensetning.

Metode: Denne studien er en 6-ukers parallell RCT-studie med 52 overvektige og fete deltakere med BMI > 25, ingen GI-sykdommer, ingen antibiotikabruk og som i tillegg hadde lavt inntak av både fullkorn, frukt og grønnsaker. De ble rekruttert mellom august 2015 og februar 2016 i Nebraska, USA. Deltakerne ble randomiserte til en av tre grupper; WG, FV eller kontrollgruppe (bearbeidede kornprodukter), og deltakerne mottok tre måltider daglig. Inklusjonskriteriene inkluderte BMI >25, ingen GI-sykdommer, ingen antibiotikabruk siste tre måneder, < 1 time ukentlig strukturert trening og lavt inntak av FV og WG. Prøver av feces og inflammasjonsmarkører (TNF- α , IL-6, LBP, hsCRP) ble innsamlet ved baseline og etter intervensjonen. Fekalprøvene ble analysert for S/BCFA (Short/Branched Chain Fatty Acids), α -diversitet og tarmfloraens sammensetning ved 16S rRNA gensekvensering.

Nøkkelfunn: 49/52 deltakere gjennomførte studien, som fant at begge intervensjonene (WG og FV) førte til signifikant reduksjon av inflammasjonsmarkører; I FV-gruppen observerte man redusert IL-6 ($p=0,006$) og LBP ($p=0,005$) og i WG-gruppen observerte man redusert TNF- α ($p<0,001$) og LBP ($p=0,02$). Disse endringene virket å korrelere med baseline tarmflora og ikke endringene i spesifikke bakterier. Man observerte at individer med høyere mengde Firmicutes og lavere mengde Bacteroidetes hadde større reduksjon av LBP etter intervensjonene. Det ble ikke funnet signifikante endringer i hsCRP i noen av gruppene. Begge intervensjonene hadde unike effekter på tarmfloraen, med en signifikant økning i α -diversitet i FV-gruppen. Ingen signifikant endring i β -diversiteten ble sett. Ingen signifikans ble funnet i SCFA-produksjon mellom gruppene.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og etablert analysemetode øker validiteten. Deltakerne mottok tre måltider daglig, som er en styrke. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, særlig en økning i α -diversitet, kan påvirke kroppens evne til å regulere inflammasjon. En redusert mengde av inflammatoriske markører som LBP, IL-6 og TNF- α tyder på en forbedring i

metabolsk helse som kan være med på å regulere vekt og metabolisme hos individer med overvekt eller fedme.

Svar på spørsmål 2: Resultatene indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold. Inntak av enten fullkorn eller frukt og grønnsaker kan redusere inflammatoriske markører, som igjen kan forebygge eller behandle metabolske komplikasjoner. Selv om endringene i tarmfloraens sammensetning ikke var signifikante for alle mål, var baseline tarmflora korrelert med endringene i inflammasjonsmarkører, som understreker betydningen av personlig tilpassede kostholdsintervensjoner for å forbedre metabolsk helse.

3.26 Ma et al. 2021

Studie: Effects of gut microbiota and fatty acid metabolism on dyslipidemia following weight-loss diets in women: Results from a randomized controlled trial (94)

Mål: Undersøke effekten av endring i tarmflora, fettsyrer og acylkarnitiner (indikator på mitokondriell funksjon) på lipider etter vektreduksjon.

Metode: En sekundæranalyse av Liu et al. sin 12-ukers to-armede RCT-studie publisert i 2013 (95), hvor man fulgte 48 overvektige og fete kinesiske kvinner ($BMI \geq 24$, alder 30-65 år). De ble rekruttert fra et sykehus i Shanghai, Kina, og ble randomisert til en av to intervensjoner; Et kosthold med lite karbohydrater (LC) eller kalorie restriksjon (CR). Ingen kontrollgruppe nevnes. Deltakerne fikk servert tre måltider daglig på sykehuset. Antropometri, feces og blodprøver ble analysert ved baseline og etter intervensjonen. Prøvene ble analysert for metagenomikk og målrettet metabolomikk, inkludert erytrocytt fettsyreinhold og plasma-acylkarnitiner.

Nøkkelfunn: Studien fant at endringer i tarmflora i LC-gruppen var signifikant korrelert med forbedringer i lipidprofil. LC-gruppen viste videre en signifikant økning i B/F-ratioen ($p=0,015$), mens CR-dietten kun viste en økende trend ($p=0,28$). Det ble også sett signifikante forskjeller i endringer av Actinobacteria mellom gruppene, med økning i LC-gruppen og reduksjon i CR-gruppen (begge $p=0,028$). Endringer i tarmfloraen bidro mer til forbedringer i HDL-kolesterol og triglyserider enn endringer i fettsyrer og acylkarnitiner. LC-gruppen viste redusert nivå av fettsyrer, mens CR-gruppen ikke viste lignende endringer.

Metodologisk vurdering: Primærstudiets RCT-design og bruk av avanserte og etablerte analysemetoder øker validiteten. Ved å tilby måltider i et kontrollert miljø ble etterlevelse av begge kostholdsintervensjonene sikret. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen og mangelen på oppfølging en tid etter intervensjonene svakheter. Studien inkluderte kun kvinner, som begrenser generaliserbarheten av funnene.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien indikerer at endringer i tarmfloraen, spesielt økninger i B/F-ratioen, var signifikant assosiert med forbedringer i lipidprofil. Dette indikerer at tarmflora kan spille en viktig rolle i metabolsk helse, som igjen spiller inn på kroppens vektregulering og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien viser at kosthold kan modulere tarmflora for å forbedre metabolsk helse, som tyder på at kostholdsintervensjoner kan være en effektiv strategi for å modulere tarmfloraen og behandle eller forebygge overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.27 Marungruang et al. 2018

Studie: Improvement in cardiometabolic risk markers following a multifunctional diet is associated with gut microbial taxa in healthy overweight and obese subjects (96)

Mål: Undersøke hvordan et multifunksjonelt kosthold påvirker kardiometabolske risikomarkører og tarmflora hos friske overvektige og fete personer.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av en 8-ukers RCT-studie med 47 overvektige, og ellers friske, deltakere, publisert i 2016 av Tovar et al. (97), hvor man undersøkte effekten av MFD på biomarkører relatert til kardiometabolsk risiko, hvor det primære endepunktet var endring i fastende LDL-kolesterol. MFD ble utviklet for å redusere risiko for kardiometabolske sykdommer, og retter seg mot subklinisk inflammasjon. Maten i en MFD har et antiinflammatorisk potensial ved å enten fremme lav glykemisk respons eller ha et høyt innhold av polyfenoler, prebiotika, omega-3 fettsyrer eller antioksidanter. 51 overvektige og ellers friske deltakere ble randomisert til enten MFD-intervensjon (MFD) eller kontrollgruppe (CD). Begge gruppene fikk en to-ukers roterende kostholdsplan. 47/51

deltakere fullført primærstudien, og Marungruang et al. analyserte data fra samtlige av disse. Det primære endepunktet var tarmfloraens sammensetning relatert til forbedring i kardiometabolsk risikoprofil. Feces ble analysert ved baseline og etter intervensjonen ved 16S rRNA gensekvensering. Det ble målt utåndet hydrogen som mål på tarmfermentering.

Nøkkelfunn: Primærstudien viste at MFD førte til betydelige forbedringer i flere kardiometabolske risikomarkører, og begge gruppene viste signifikant vektreduksjon (men ingen forskjell mellom gruppene). MFD opplevde en markant og signifikant reduksjon i total kolesterol, LDL-kolesterol, LDL/HDL-ratio og triglyserider sammenlignet med baseline. Det var også reduksjon i Reynolds kardiovaskulære risikoskår ($p < 0,05$), hvor CD ikke opplevde reduksjon. Fermenteringsmålinger viste 120 % økning i utåndet hydrogen i MFD ($p < 0,05$), som tyder på økt bakteriell fermentering i tarmen. I CD ble det funnet 32 % reduksjon ($p < 0,05$).

Marungruang et al. fant at MFD førte til en økning i mengden av bakterien *Prevotella copri* i tarmfloraen i MFD-gruppen ($p < 0,05$), dog ble det ikke funnet signifikant endring i den globale tarmfloraen. Det ble observert en ikke-signifikant økning i *Prevotella/Bacteroides*-ratioen (P/B-ratio) i MFD. Videre korrelerte enkelte bakterielle grupper med kardiometabolske risikomarkører; *Treponema* viste en positiv korrelasjon med blodtrykk, mens *Faecalibacterium* var negativt korrelert med blodtrykk. *Bilophila* var assosiert med en ugunstig lipidprofil. Det ble ikke funnet signifikante endringer i α -diversitet mellom gruppene.

Metodologisk vurdering: Primærstudien RCT-design og etablerte analysemetoder øker validiteten. Svakheter inkluderer liten studiepopulasjon, kort varighet av intervensjon og manglende oppfølging en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning kan være knyttet til forbedringer i kardiometabolske risikomarkører. Selv om den globale tarmflorasammensetningen ikke endret seg signifikant, kan den økte mengden *P. copri* indikere en potensiell sammenheng med metabolske fordeler. MFD-gruppen viste en økning i fermenteringsaktivitet i tarmen, som kan tyde på en mer aktiv og gunstig tarmflora. Da

begge gruppene opplevde vektreduksjon uten forskjeller mellom gruppene kan vi ikke si om endringer i tarmfloraens sammensetning kan bidra til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom MFD som igjen kan føre til forbedringer i kardiometabolske risikomarkører hos overvektige og fete personer. Den økte mengden *P. copri* kan representere en strategi for å bedre kardiometabolske risikomarkører, og dermed bidra til å forebygge overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.28 Mayengbam et al. 2019

Studie: Impact of Dietary Fiber Supplementation on Modulating Microbiota-Host-Metabolic Axes in Obesity (98)

Mål: Undersøke effekten av fibersupplement på tarmfloraen og de assosierte metabolittene i feces og blodserum i relasjon til metabolske fedmemarkører.

Metode: Denne studien er en 12-ukers enkelt-senter dobbeltblindet RCT-studie med 53 overvektige og fete deltakere. Bakgrunnen er en studie av Lambert et al. publisert i 2017 (99) hvor man fant minimale endringer i tarmfloraen ved PCR etter en 12-ukers ertefiberintervensjon hvor man fant at intervensjonen reduserte kroppsvekt og kroppsfett, samt forbedret glukosetoleranse og appetittregulering. Mayengbam et al. ønsket å undersøke tarmfloraen nærmere ved 16S rRNA gensekvensering for å kunne si noe mer om endringene i tarmfloraens sammensetning ved samme intervensjon. 53 deltakere (BMI 25-38, alder 18-70) ble randomisert til enten en intervensjon med ertefiber (PF, 15 gram/dag, n=29, 6 menn og 23 kvinner) eller kontrollgruppe (CO, n=24, 4 menn og 20 kvinner). Alle deltakerne mottok tre oblater daglig som enten inneholdt fiber eller isokalorisk innhold uten fiber. Feces og blodprøver ble innsamlet ved baseline og etter intervensjonen. Metabolomikk, tarmflora, SCFA og gallesyrer (BAs) ble analysert. 16S rRNA gensekvensering og NMR-spektrometri ble benyttet.

Nøkkelfunn: Studien viste at PF betydelig påvirket SCFA og BAs sammenlignet med CO. I PF økte konsentrasjonen av acetat signifikant ($p=0,039$) og isovalerat ble signifikant redusert ($p=0,015$) etter 12 uker. PF viste en signifikant reduksjon i BAs ved 12 uker. På bakterienivå viste PF en økning i *Lachnospira* (en SCFA-produserende bakterie), mens CO viste økning av

Prevotellaceae, Porphyromonadaceae, Rikenellaceae og S24-7. Spesielt viste Lachnospira en negativ korrelasjon med vektendring ($p=0,006$) og en positiv korrelasjon med acetatnivå ($p=0,026$). På metabolittnivå viste PF ingen signifikante endringer i serum-metabolitter, mens CO viste signifikante endringer i flere serum-metabolitter etter 12 uker. Dette kan tyde på at PF bidro til å opprettholde en stabil metabolsk profil. Med hensyn til kroppsvekt og kroppsfett viste PF en signifikant vektreduksjon fra baseline til 12 uker ($p<0,01$). CO viste også vektreduksjon, dog mindre markant. Vektreduksjonen hos PF ble assosiert med økningen i Lachnospira og reduksjonen i isovalerat.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. Spesielt ble det funnet at Lachnospira hadde en negativ korrelasjon med endringer i kroppsvekt. Dette tyder på at økning i denne bakterien kan bidra til vektreduksjon og forbedret metabolisme da PF opplevde større vektreduksjon enn CO.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold for å påvirke metabolsk helse, men resultatene er ikke entydige når det gjelder forebygging eller behandling av overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner. Lachnospira, som korrelerte med økte nivåer av acetat, kan ha en rolle i vektreduksjon og forbedret metabolsk helse, spesielt siden denne gruppen opplevde større vektreduksjon enn CO.

3.29 Roager et al. 2019

Studie: Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomized cross-over trial (100)

Mål: Undersøke om et kosthold rikt på fullkorn endrer tarmflora, insulinsensitivitet og biomarkører for metabolsk helse og tarmfunksjon.

Metode: Denne studien er en 22-ukers randomisert RCT-studie med 60 overvektige og fete deltakere (alder 20-65 år, BMI 25-35 eller sentral fedme). Videre inkluderte inklusjonskriteriene ingen diabetisk dysglykemi, dyslipidemi eller hypertensjon.

Ekklusjonskriteriene er beskrevet i et parallelt studie (101) og inkluderte blant annet langvarig GI-sykdom, diabetes eller kronisk pankreatitt, intens fysisk aktivitet og alkoholkonsum. Studiens hypotese var at dersom man erstatter fine kornprodukter med fullkornsprodukter vil insulinsensitiviteten øke og tarmfloraen endres. De primære endepunktene var insulinsensitivitet og endring av tarmflora, mens de sekundære endepunktene var biomarkører for metabolsk helse og tarmfunksjon. Deltakerne ble randomisert til å enten starte med fine kornprodukter (kontrolldiett) eller fullkorn, og det ble levert et utvalg av disse produktene til deltakerne, som fikk beskjed om å innta disse slik de normalt ville gjort («ad libitum»). Etterlevelse og korninntak ble analysert ved at deltakerne førte kostholds dagbok, samt at det ble foretatt blodprøve for analyse av plasma alkylresorcinoler (en indikator på fullkornsinntak). Prøver ble innsamlet ved baseline, etter åtte uker og før og etter den siste intervensjonen. Fekalprøver ble analysert for α -diversitet, sammensetning og metabolitter ved 16S rRNA gensekvensering. Det ble også tatt blod- og urinprøver, og antropometri og blodtrykk målt. Tarmfermentering ble analysert ved utåndet hydrogen.

Nøkkelfunn: 50/60 deltakere fullførte studien (18 menn og 32 kvinner). Studien fant at et fullkornsbasert kosthold signifikant reduserte kroppsvekt og systemisk lavgradig inflammasjon sammenlignet med kontrolldietten (fine kornprodukter). Det ble sett en forbedring i insulinsensitivitet med fullkornsdietten sammenlignet med kontrolldietten, men denne var ikke signifikant. Inflammasjonsmarkører (CRP, IL-6 og IL-1 β) ble også signifikant redusert etter fullkornsdietten ($p < 0,05$). Flere bakterier hadde signifikante positive og negative assosiasjoner med fullkornsinntak; *R. lactaris*, Clostridiales, Coprococcus og *F. prausnitzii* hadde positive assosiasjoner ($p < 0,05$), mens *H. biformis*, *B. thetaiotaomicron*, *E. ramosum* og *Ruminococcus* hadde negative assosiasjoner ($p < 0,05$). Til tross for disse funnene, var det ingen signifikante forskjeller på den globale sammensetningen i tarmfloraen. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller i α -diversitet. Det ble heller ikke funnet signifikante forskjeller mellom diettene i glukosemetabolisme (HbA1c, glukose, HOMA-IR, C-peptid), lipider, leverfunksjonsmarkører, hormoner forbundet med appetittregulering (leptin, GLP-1 og GLP-2) eller blodtrykk.

Metodologisk vurdering: Studiens design og etablerte og utvidete analysemetoder øker validiteten. Ved å la hver deltaker fungere som sin egen kontroll reduserer studien

individuelle variasjoner som kan være konfunderende. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den begrensede varigheten av hver diettperiode og mangel på oppfølging en tid etter diettene svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at et fullkornsrikt kosthold kan medføre endringer i tarmfloraens sammensetning som kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og inflammasjon, men ikke nødvendigvis metabolisme i form av glukosemetabolisme eller insulinsensitivitet.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold ved å inkludere fullkorn. Selv om fullkorn kan ha positive effekter på kroppsvekt og inflammasjon er effektene på metabolske parametere som insulinsensitivitet og glukosemetabolisme mer begrensede. Funnene støtter bruk av fullkorn som en del av strategier for vektkontroll og reduksjon av inflammasjon.

3.30 Serena et al. 2018

Studie: Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota (102)

Mål: Undersøke assosiasjonen mellom sirkulerende suksinat og tarmfloraen hos overvektige.

Metode: Denne studien består av fem substudier hvorav én av disse er inkludert i oppgaven. Den inkluderte substudien er en 3-måneders livsstilsintervensjon med kohort IV bestående av ni fete kvinner (BMI ikke spesifisert, kun begrepet «obese»). Deltakerne fulgte en hypokalorisk Middelhavsdiett og et strukturert treningsprogram, og det ble innsamlet fekal- og blodprøver ved baseline og etter intervensjonen. Fekalprøvene ble analysert ved 16S rRNA gensekvensering. Deltakerne gjennomførte ukentlige konsultasjoner med en ernærings ekspert under intervensjonen og en personlig trener analyserte aktivitetsnivået månedlig.

Nøkkelfunn: Substudien fant at det var en signifikant reduksjon i sirkulerende nivåer av suksinat etter intervensjonen ($p < 0,05$), og de suksinatproduserende bakteriefamilie Prevothellaceae ($p = 0,019$) og Veillonellaceae ($p = 0,027$) ble også signifikant redusert. Det ble

også observert en reduksjon i F/B-ratioen etter vektreduksjonen, dog oppgis ingen p-verdi. Positive korrelasjoner ble funnet mellom endringer i forekomsten av Prevotellaceae og nivåer av suksinat ($p=0,019$), samt mellom reduksjonen i forholdet mellom suksinatproduserende og -konsumerende bakterier og reduksjon i suksinatnivåer ($p<0,05$). Disse funnene tyder på at vektreduksjonen førte til endringer i tarmfloraen som igjen påvirket sirkulerende suksinat. Substudien inkluderer ikke detaljer om vektreduksjonen til deltakerne.

Metodologisk vurdering: Studien i sin helhet øker validiteten gjennom bruk av flere kohorter og etablerte analysemetoder. En svært liten studiepopulasjon, kort varighet av intervensjonen, mangel på kontrollgruppe, mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen og at det kun ble tatt prøver ved baseline og etter intervensjonen er svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at spesifikke endringer i tarmfloraens sammensetning er assosiert med reduksjon i suksinatnivåer, og disse endringene ser ut til å være knyttet til deltakernes vektreduksjon. Dette tyder på at spesifikke endringer i tarmbakterier kan ha en direkte innvirkning på metabolske parametere, som potensielt kan påvirke kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold for å forebygge eller behandle fedme og metabolske komplikasjoner. Intervensjonen med en hypokalorisk middelhavsdiett og fysisk aktivitet førte til endringer i tarmfloraen som igjen korrelerte med lavere suksinatnivåer.

3.31 Sergeev et al. 2020

Studie: Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity (103)

Mål: Undersøke effektene av synbiotika på tarmfloraens sammensetning og diversitet, samt assosiasjoner mellom mikrobielle arter, kroppssammensetning og biomarkører for fedme hos overvektige og fete voksne som deltar i et vektreduksjonsprogram.

Metode: Denne studien er en 12-ukers RCT-studie med 20 overvektige og fete deltakere (median BMI 33,5) som alle fulgte en hypokalorisk diett med lite karbohydrater og høyt proteininnhold. Deltakerne ble randomisert til å enten kun følge dietten (kontroll, n=10) eller å i tillegg innta synbiotika (n=10) daglig. Dietten kan sees på som klinisk behandling og tilskudd av synbiotika som intervensjonen. Tilskuddet inneholdt *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium bifidum* og GOS. Etterlevelse av kostholdet ble ikke kontrollert spesielt strengt. Fekalprøver, kroppssammensetning og HbA1c ble analysert ved baseline og etter intervensjonen. Det ble brukt henholdsvis 16S rRNA gensekvensering og DEXA. α -diversitet ble også analysert.

Nøkkelfunn: Alle deltakere fullførte studien, som ikke fant noen signifikans mellom gruppene i kroppssammensetning (inkludert BMI) eller fedme-relaterte biomarkører. Det ble observert en statistisk signifikant reduksjon i HbA1c i synbiotikagruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Det ble også funnet en signifikant endring i tarmfloraens sammensetning sammenlignet med kontrollgruppen; en signifikant økning i flere bakterier, blant annet *Bifidobacterium* ($p < 0,01$) og *Lactobacillus* ($p < 0,05$), bakterier assosiert med helsemessige fordeler. Begge gruppene opplevde reduksjon i HbA1c, som var ledsaget av en økning i *Lactobacillus*-mengde ($p = 0,044$). *Bifidobacterium* var negativt korrelert med HbA1c-nivå. Interessant nok ble det funnet en negativ korrelasjon mellom *Lactobacillus*-mengde og kroppsfett i kontrollgruppen, mens positive korrelasjoner ble funnet mellom *Cyanobacteria*, *Sutterella*, *Butyricimonas* og *Eubacterium ruminantium* og redusert kroppsfett. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i α - eller β -diversitet.

Metodologisk vurdering: RCT-designet med dobbelblinding styrker studien. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten og manglende oppfølging en tid etter intervensjonen svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien demonstrerer at endringer i tarmfloraens sammensetning kan assosieres med endringer i vekt, kroppssammensetning og metabolske markører. Spesifikke endringer i tarmbakterier korrelerer med forbedringer i metabolske parametere som HbA1c. Disse funnene tyder på at tarmfloraens sammensetning kan spille en rolle i kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kosthold og synbiotiske tilskudd for å påvirke metabolske parametere og kroppssammensetning hos overvektige individer. Spesielt interessant er den signifikante reduksjonen i HbA1c hos synbiotikagruppen, som man ikke gjenfant i kontrollgruppen som fulgte samme type hypokaloriske diett. Studien støtter bruk av kosthold, og i mindre grad synbiotiske tilskudd, for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.32 Sowah et al. 2022

Studie: Calorie restriction improves metabolic state independently of gut microbiome composition: a randomized dietary intervention trial (104)

Mål: Undersøke assosiasjonen mellom tarmflora, vektreduksjon og metabolsk helse hos overvektige og fete voksne som gjennomgår en vektreduksjonsperiode.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av HELENA-studien, en 50-ukers parallell-armet RCT-studie publisert i 2018 av Schübel et al. (105, 106) hvor det primære endepunktet var å undersøke forskjellene mellom en intermitterende kalori restriksjon (ICR) og kontinuerlig kalori restriksjon (CCR) på genuttrykk i subkutane adipocytter. 150 overvektige og fete deltakere (BMI 25-39.9, alder 35-65 år, ikke-røykende og uten GI-sykdom eller kroniske lidelser, 50 % kvinner) ble randomisert til en av tre grupper; ICR (n=49), CCR (n=49) eller kontrollgruppe (CTR, n=52). ICR-gruppen reduserte kaloriinntaket med 75 % i to påfølgende dager ukentlig (øvrige dager normalt kosthold), og CCR-gruppen reduserte daglig kaloriinntak med 20 %. Kostholdsintervensjonen var første fase og varte i 12 uker, som ble etterfulgt av en vedlikeholdsfase på 12 uker og til slutt en 26 uker lang observasjonsfase. Et utforskende/sekundært endepunkt i HELENA-studien var endringer i tarmfloraen, som Sowah et al. undersøkte. Sowah et al. analyserte fekalprøver fra 147 av deltakerne. Prøvene ble analysert ved baseline og etter 12, 24 og 50 uker med 16S rRNA gensekvensering. Det ble også analysert for GI-relaterte sirkulerende metabolitter og diversitet (α og β).

Nøkkelfunn: Både ICR og CCR opplevde signifikante vektreduksjoner (~5 % i begge gruppene) sammenlignet med CTR. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i tarmfloraens sammensetning, som oppførte seg relativt stabil, og det ble observert større forskjeller inter-

individuelt enn intra-individuelt. Det ble ikke observert noen effekt på P/B-ratioen, α -/ β -diversitet eller sirkulerende GI-relaterte metabolitter (plasma gallesyrer, de fleste aminosyrer, acylkarnitiner og TMAO). Det ble funnet en signifikant relativ økning av Lactobacillales i ICR ($p=0,0003$), som ble knyttet til redusert inntak av prosessert kjøtt (negativ korrelasjon, $p=0,0004-0,045$). Akkermansia ble funnet å være negativt korrelert med etablerte metabolske parametere (insulin, HOMA-IR og triglyserider), og man fant at Christensenella var negativt korrelert med vekt og metabolske indikatorer for (pre-) diabetes og kardiovaskulær helse (BMI, leverfett, visceralt fett, HOMA-IR, triglyserider og kolesterol). Tannerella var positivt korrelert med HOMA-IR. Med hensyn til metabolske parametere fant man svært signifikante forbedringer i lipidene, lever- og nyrefunksjon (henholdsvis ALT og gGT) og kardiovaskulær helse (trombocytter, E-selektin og blodtrykk).

Metodologisk vurdering: Primærstudien RCT-design, lange oppfølgingstid, samt oppfølging en tid etter intervensjonen, øker validiteten. Den relativt lille studiepopulasjonen er en svakhet, dog styrkes generaliserbarheten ved jevn kjønnsfordeling.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at vektreduksjon som følge av kalori restriksjon, både ICR og CCR, fører til betydelige metabolske forbedringer uten store endringer i tarmflora. Dette tyder på at de metabolske fordelene hovedsakelig skyldes vektreduksjon og ikke endringer i tarmfloraens sammensetning.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at selv om kostholds endringer kan føre til vektreduksjon og metabolske forbedringer, er det ikke nødvendigvis assosiert med betydelige endringer i tarmfloraen. Den økte mengden Lactobacillales i ICR var korrelert med redusert inntak av prosessert kjøtt, ikke direkte med intervensjonene. Dette antyder at mens kosthold kan påvirke tarmfloraen er det ikke nødvendig en betingelse for å oppnå metabolske forbedringer gjennom vektreduksjon.

3.33 Stanislavski et al. 2021

Studie: The Gut Microbiota during a Behavioral Weight Loss Intervention (107)

Mål: Undersøke effekten av to ulike kostholdsintervensjoner på tarmfloraen og kliniske fedme-relaterte parametere hos overvektige og fete voksne.

Metode: Denne studien er en sekundæranalyse av fekalprøver fra en subpopulasjon på 59 overvektige og fete inaktive deltakere i den pågående 12-måneders kliniske DRIFT2-studien. Verken studie eller studieprotokoll er publisert i PubMed. DRIFT2-studien sammenligner vektreduksjon oppnådd ved intermitterende faste (IMF) og daglig kalori restriksjon (DCR), hvor begge intervensjonene gir et kaloriunderskudd på rundt 34 % ukentlig. Det primære endepunktet i DRIFT2-studien er vekt og midjeomkrets, og de primære inklusjonskriteriene er BMI 27-45, alder 18-55 og inaktivitet. Stanislavski et al. har undersøkt og sammenlignet fekalprøver (n=59, hvorav IMF n=34 og DCR n=25) ved baseline og etter tre måneder. Fekalprøver ble innsamlet ved baseline og etter tre måneder og analysert ved 16S rRNA gensekvensering.

Nøkkelfunn: Studien fant at tarmfloraen til deltakerne ved baseline og etter tre måneder var dominert av Firmicutes og Bacteroidetes, som man har sett tidligere i vestlig befolkning. B-diversiteten endret seg signifikant etter tre måneder sammenlignet med baseline ($p < 0,001$). Det ble observert endringer i relative mengder i fem bakteriegenus; Subdoligranulum og Colinsella sank i relativ mengde, mens Parabacteroides, Alistipes og Bacteroides økte. To bakterier ble signifikant assosiert med større vektreduksjon i begge intervensjonsgruppene; Lachnoclostridium og Coprococcus (henholdsvis positiv og negativ korrelasjon, begge $p = 0,02$). Lachnospiraceae ble signifikant assosiert med større vektreduksjon i DCR ($p = 0,03$), ikke IMF. Subdoligranulum ble assosiert med større vektreduksjon i IMF, ikke DCR. Tre bakterier ble signifikant og positivt korrelert med større reduksjon i midjeomkrets; Lachnoclostridium ($p = 0,001$), Phascolarctobacterium ($p = 0,04$) og Ruminococcus ($p = 0,04$). Akkermansia, som eneste bakterie, viste markante forskjeller mellom gruppene, hvor det ble sett en signifikant økning etter tre måneder i IMF, men ikke DCR. Med hensyn til de kliniske parameterne (vekt og midjeomkrets) fant man en signifikant korrelasjon mellom β -diversitet i baseline tarmflora og midjeomkrets ($p = 0,01$), men ikke på vekt.

Metodologisk vurdering: Primærstudien randomiserte og langvarige design øker validiteten og styrkes av bruk av etablert fekalanalysemetode. Det begrensede datamaterialet, det lave

antallet fekalprøver, mangel på kontrollgruppe og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen er svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at endringer i tarmfloraens sammensetning, og spesifikke bakterier, var assosiert med større vektreduksjon. Dette tyder på at spesifikke bakterier i tarmfloraen kan spille en rolle i kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Svar på spørsmål 2: Studien indikerer at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom kostholdsendringer for å redusere vekt og midjeomkrets. Endringene i spesifikke bakterier antyder at kosthold kan ha en direkte innvirkning på tarmfloraens sammensetning, noe som igjen kan påvirke metabolske parametere og bidra til forebygging av overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner.

3.34 Stenman et al. 2016

Studie: Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults - Randomized Controlled Trial (80)

Mål: Undersøke effekten av probiotikumet *Bifidobacterium animalis* ssp. *lactis* 420 (B420) og det prebiotiske fiberet Litesse Ultra polydekestrose (LU) på kroppsfett og andre fedmerelaterte parametere hos overvektige og fete voksne.

Metode: Denne studien er en 6-måneders dobbeltblindet, placebokontrollert, klinisk RCT-studie som inkluderte 225 deltakere i alderen 18-65 år med BMI 28-34,9 og en spesifisert minimum midje/hofte-ratio, uten T2D og en rekke eksklusjonskriterier. Deltakerne ble randomisert til fire grupper; Placebo, fiber (LU), probiotika (*Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* 420, B420) og fiber + probiotika (LU+B420). Intervensjonen varte i seks måneder etterfulgt av en måned oppfølging. Etterlevelse ble overvåket med tre metoder; Selvrapporing av etterlevelse, telling av returnert brukt og ubrukt emballasje og fekanalyse for B420. Dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) ble brukt for kroppsfettmålinger og biokjemianalysen inkluderte hsCRP, glukose, insulin, HbA1c, lipider og kortisol. Metabolomisk analyse av SCFA i fekalprøver ble analysert med gasskromatografi. Det ble også utført analyse av inflammasjonsmarkører (IL-6, hsCRP) og tarmbarrierefunksjon

(lipopolysakkarid, LPS). Det ble utført endelig analyse av to populasjoner; Intention-To-Treat (ITT) og Per Protocol (PP). ITT-populasjonen inkluderer alle som ble randomiserte (n=209), og PP-populasjonen (n=134) inkluderer kun de som gjennomførte med >80 % etterlevelse, «per studiens protokoll».

Nøkkelfunn: Studien fant at gruppene som mottok probiotika (B420) og synbiotika (LU+B420) i PP-populasjonen hadde en signifikant reduksjon i totalt kroppsfett sammenlignet med placebogruppen ($p < 0,05$). Både B420- og LU+B420-gruppene viste redusert kaloriinntak sammenlignet med placebogruppen. I ITT-populasjonen ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppene og placebogruppen i endringer i totalt kroppsfett. Studien fant også en korrelasjon mellom endringer i overkroppsfett og nivåer av zonulin, en potensiell markør for tarmbarrierefunksjon ($p < 0,0001$), samt en tendens til reduksjon i hsCRP i B420-gruppen ($p = 0,073$). Selv om det ble observert en signifikant økning i plasmanivåer av LPS i LU+B420-gruppen ($p = 0,009$), var det ingen tilsvarende inflammatorisk respons (IL-6). B420-gruppen viste også økte nivåer av fekale SCFA, som kan indikere endringer i tarmfloraen. Det ble ikke funnet signifikante forskjeller i glukose, HbA1c, insulin eller HOMA-IR, dog hadde deltakerne normale verdier ved baseline.

Metodologisk vurdering: Studiedesignet og langtidsoppfølgingen er en styrke. Validiteten styrkes ytterligere av overvåkingen av etterlevelsen. Reliabiliteten påvirkes av antallet deltakere som brøt protokollen (ITT n=209 vs PP n=134).

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien undersøker ikke spesifikt hvordan endringer i tarmfloraens sammensetning påvirker kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme. Den fokuserer i stedet på effektene av probiotiske og synbiotiske tilskudd på kroppsfettmasse og andre helsemarkører.

Svar på spørsmål 2: Studien gir betydelig innsikt i hvordan tarmfloraen kan moduleres gjennom kosthold og probiotiske tilskudd for å forebygge eller behandle overvekt, fedme og metabolske komplikasjoner. Resultatene viser at både probiotisk behandling med B420 og synbiotisk behandling med LU+B420 kan redusere kroppsfett, kaloriinntak og påvirke potensielle viktige markører som zonulin og hsCRP. Dette indikerer at modifisering av

tarmfloraen gjennom spesifikke kosttilskudd kan ha en positiv innvirkning på vektkontroll og metabolsk helse.

3.35 Thompson et al. 2021

Studie: Avocado Consumption Alters Gastrointestinal Bacteria Abundance and Microbial Metabolite Concentrations among Adults with Overweight or Obesity: A Randomized Controlled Trial (108)

Mål: Undersøke effekten av 12-ukers daglig avokadoinntak på overvektige og fete voksne.

Metode: Denne studien tolkes som en parallell arm til PATH-studien, en 12-ukers enkeltblindet RCT-studie som ikke virker å være publisert, ei heller refereres det til studien i denne publikasjonen. I PATH-studien ble 163 overvektige og fete voksne deltakere, med BMI ≥ 25 , alder 25-45 år og uten metabolske eller GI-relaterte sykdommer, uten matallergier og som ikke røykte, randomisert til intervensjonsgruppen med avokado eller kontrollgruppe (uten avocado), hvor det primære endepunktet var å undersøke avokadoinntakets effekt på glykemisk kontroll og abdominal fedme. PATH-studiens sekundære endepunkt var å undersøke avokadoinntakets effekt på tarmflora og metabolske parametere ved Thompson et al. Deltakerne fikk enten avokado som del av et måltid eller et isokalorisk måltid uten avokado, og dette måltidet ble servert. Habituel kosthold ble kartlagt ved evaluering av en 7-dagers kostholds dagbok som ble ført ved baseline og etter siste prøvene ble innsamlet etter 12 uker. Antropometri, feces og fekale metabolitter (fett- og gallesyrer samt SCFA og BCFA) ble innsamlet ved baseline og etter 12 uker, og det ble benyttet 16S rRNA gensekvensering og gasskromatografi. A- og β -diversitet ble analysert. 157/162 deltakere leverte fekalprøve ved baseline og ble inkludert i ITT-populasjonen.

Nøkkelfunn: 106/157 deltakere gjennomførte protokollen og ble dermed inkludert i PP-populasjonen. Studien fant at daglig avokadoinntak resulterte i lavere fekal gallesyrekonsentrasjon, høyere fekal SCFA- og fettsyrekonsentrasjon og en økning i relative mengder bakterier med fiberfermenteringskapasitet. Det ble ikke sett forskjeller i kroppsvekt mellom gruppene etter 12 uker. A-diversitet var signifikant høyere i avokadogruppen ($p=0,02$), og man fant tendens til høyere β -diversitet i samme gruppe uten statistisk signifikans ($p=0,09$). Med hensyn til spesifikke bakterieendringer ble det observert

en signifikant økning i relative mengder Faecalibacterium ($p=0,04$), Lachnospira ($p=0,04$) og Alistipes ($p=0,03$), mens det ble funnet signifikant reduksjon av Roseburia ($p=0,01$) og Ruminococcus ($p=0,02$) i avokadogruppen sammenlignet med kontrollgruppen. Lachnospira var negativt korrelert med fekal kolsyre ($p=0,05$), insulin ($p=0,02$) og TNF- α konsentrasjoner ($p=0,02$) i avokadogruppen. Alistipes var også negativt korrelert med fekal kolsyre ($p=0,03$) i avokadogruppen. Man fant en signifikant økning i fekal acetatkonsentrasjon ($p=0,02$) i avokadogruppen.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og etablert fekalanalysemetode øker validiteten.

Reliabiliteten økes ved at deltakerne fikk levert standardiserte isokaloriske måltider med og uten avokado. Studien svekkes ved at kun ~68 % fullførte studien, som kan indikere at oppfølgingen ikke var god nok og/eller at intervensjonen ikke var godt nok tilpasset deltakerne. Videre svekkes studien av en liten studiepopulasjon og mangel på oppfølging en tid etter intervensjonen.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien viser at daglig inntak av avokado førte til spesifikke endringer i tarmfloraen, inkludert en økning i relative mengder Faecalibacterium, Lachnospira og Alistipes, samt en reduksjon i Roseburia og Ruminococcus. Økt forekomst av Lachnospira var negativt korrelert med fekal kolsyre, insulin og TNF- α , noe som indikerer en potensiell forbedring i metabolske markører. Disse endringene antyder at endringer i tarmfloraens sammensetning gjennom kosthold kan ha en innvirkning på kroppens evne til å regulere metabolisme. Likevel ble det ikke funnet signifikante forskjeller i kroppsvekt mellom gruppene etter 12 uker som reiser spørsmål om hvorvidt disse bakterieendringene alene kan ha en betydelig effekt på vektreduksjon.

Svar på spørsmål 2: Studien viser at daglig inntak av avokado kan modulere tarmfloraen og øke forekomsten av spesifikke bakterier som ble assosiert med positive metabolske endringer. Likevel er effektene på kroppsvekt ikke signifikante i denne studien og de observerte endringene i tarmfloraen førte ikke til en signifikant vektreduksjon. Dette tyder på at selv om kostholdsintervensjoner kan påvirke tarmfloraen er det ikke tilstrekkelig bevis fra denne studien til å konkludere at slike endringer alene kan forebygge eller behandle overvekt og metabolske komplikasjoner.

3.36 Zhang et al. 2021

Studie: Gut Microbiota Serves a Predictable Outcome of Short-Term Low-Carbohydrate Diet (LCD) Intervention for Patients with Obesity (109)

Mål: Undersøke hypotesen om at inkonsekvent vektreduksjon under en LCD-intervensjon skyldes variasjon i tarmfloraens sammensetning.

Metode: Denne studien er en 12-ukers RCT-studie fra Kina publisert i 2021 med 51 overvektige og fete deltakere (BMI 26,2-40,94, alder 21-59 år). Studien, som den eneste av oppgavens inkluderte studier, definerte overvekt som BMI 24-27,9 og fedme som BMI \geq 28. Inklusjonskriteriene inkluderte ingen betydelig vektendring siste 30 dagene og ingen inntak av antibiotika eller annen medisin siste tre månedene før og under intervensjonen. Videre ble potensielle deltakere ekskludert ved 14 eksklusjonskriterier. Deltakerne ble randomisert til enten et kosthold med lavt innhold av karbohydrater (LCD) eller kontroll (Normal Diet, ND). Ingen av gruppene hadde kalori restriksjon, dog hadde LCD-gruppen restriksjon på inntak av karbohydrater (10 - 25 % av totalt kaloriinntak). Deltakerne ble oppfulgt ukentlig de første fire ukene og deretter i uke 6, 8, 10 og 12. Fekalprøver, antropometri og biokjemi ble innsamlet ved baseline og etter intervensjonen, og feces ble analysert ved 16S rDNA gensekvensering. Det ble benyttet en ANN-modell (Artificial Neural Network, kunstig nevralt nettverk) til å forutsi vektreduksjon basert på baseline tarmflora.

Nøkkelfunn: Studien fant en signifikant forbedring i kroppssammensetning i LCD-gruppen, inkludert en reduksjon i BMI sammenlignet med kontrollgruppen ($p < 0,001$). Man observerte ingen signifikante forskjeller i øvrige parametere som glukosemetabolisme, lipidmetabolisme eller funksjon av lever og nyre. Med hensyn til tarmfloraens sammensetning ble det ikke funnet signifikante forskjeller mellom gruppene. Det ble sett en relativ økning i de butyrat-produserende bakteriene Ruminococcaceae Oscillospira, Odoribacteraceae Butyricimonas og Porphyromonadaceae Parabacteroides. Videre fant man at den relative mengden Bacteroidaceae Bacteroides i baseline tarmflora var positivt korrelert med endringen i forholdet mellom de ulike antropometriske parameterne (p 0,005-0,076), altså var en relativt høyere forekomst av denne bakterien før start av intervensjonen korrelert med større vektreduksjon. Ingen signifikante forskjeller i tarmfloraens diversitet (verken α - eller β) ble funnet.

Metodologisk vurdering: RCT-designet og etablert fekanalysemetode øker validiteten. Den hyppige oppfølgingen under intervensjonen og tilretteleggelse for god etterlevelse av intervensjonen styrker studien. De spissede eksklusjonskriteriene kan redusere bias. Imidlertid er den lille studiepopulasjonen, den korte varigheten og mangel på oppfølging etter intervensjonen, samt manglende analyse underveis i intervensjonen, svakheter.

Studiens relevans

Svar på spørsmål 1: Studien demonstrerer at spesifikke endringer i tarmfloraens sammensetning er assosiert med vektreduksjon og forbedring i metabolske parametere.

Svar på spørsmål 2: Studien tyder på at det er mulig å modulere tarmfloraen gjennom en LCD-intervensjon for å behandle overvekt, selv om funnene begrenses av den korte varigheten.

4 Diskusjon

4.1 Oppsummering av de viktigste funnene

4.1.1 Tarmflora og vektreduksjon

Studiene viser at tarmfloraen kan spille en rolle i kroppens evne til å regulere vekt, men at resultatene varierer. Flere studier har undersøkt effekten av Akkermansia på vekt. Dao et al. (62) fant at høyere nivåer av denne bakterien var assosiert med lavere midje/hofte-ratio og gunstigere fordeling av kroppsfett, mens Depommier et al. (64) viste at inntak av pasteurisert Akkermansia var assosiert med en reduksjon i BMI, men denne trenden var ikke signifikant.

Når det gjelder intervensjon med hypokaloriske dietter, viste Jian et al. (84) at en hypokalorisk diett førte til en økning i Akkermansia og Christensenellaceae, som var assosiert med redusert kroppsfett. Crovesy et al. (60) rapporterte at en hypokalorisk diett reduserte glycerolnivåer og økte visse metabolitter som tyder på en inflammasjonsdempende effekt, selv om det ikke var signifikante forskjeller i BMI mellom de som mottok probiotika, synbiotika og de som kun fulgte en hypokalorisk diett. Damms-Machado et al. (61) demonstrerte at et svært kalorifattig kosthold førte til økning i Firmicutes og reduksjon i Bacteroidetes.

Andre studier fokuserte på effekten av ulike kostholdsintervensjoner uten å nødvendigvis fokusere på hypokalorisk diett. Dong et al. (65) viste at et kosthold som inneholdt høyere mengde protein kunne forårsake spesifikke endringer i tarmfloraen som økning av Akkermansia og Bifidobacterium, og reduksjon i Prevotella. Frost et al. (68) indikerte at vektreduksjon var assosiert med økt diversitet under selve vektreduksjonen, men at denne økningen ikke forble signifikant ved vektreduksjonens slutt. Grembi et al. (71) rapporterte at høyere baseline plastisitet i tarmfloraen korrelerte med større vektreduksjon, spesielt individer som fulgte et kosthold med lite fett.

Guo et al. (72) viste at periodisk faste førte til signifikant vektreduksjon, redusert BMI og endringer i tarmfloraens sammensetning, inkludert en økning i Ruminococcaceae, Roseburia og Clostridium.

Studier som fokuserte på plantebasert kosthold og kosthold rikt med fullkorn viste positive effekter på tarmfloraen og metabolsk helse. Kahleova et al. (88) fant at et vegansk kosthold med lite fett førte til betydelig vektreduksjon, assosiert med økning av *F. prausnitzii* som korrelerte negativt med kroppsvekt. Roager et al. (100) fant at et kosthold rikt med fullkorn førte til vektreduksjon og hadde korrelasjon med flere bakterier.

Noen studier undersøkte effekten av prebiotika, probiotika og synbiotika på vekt. Stenman et al. (80) fant at inntak av probiotika og synbiotika var assosiert med redusert kaloriinntak, som førte til større reduksjon av kroppsfett. Mayengbam et al. (98) viste at supplement med ertefiber økte *Lachnospira* i tarmfloraen, en SCFA-produserende bakterie, som var assosiert med vektreduksjon.

Andre viktige funn inkluderer Gomes et al. (69), som fant signifikante korrelasjoner mellom BMI, kroppsfett og tarmfloraens sammensetning. Hjorth et al. (81) viste at reduksjonen i kroppsfett varierte mellom individer med høy P/B-ratio, avhengig av hvilken type kosthold de hadde. Stanislawski et al. (107) indikerte at *Lachnoclostridium* og *Coprococcus* ble assosiert med større vektreduksjon, og at *Lachnoclostridium*, *Phascolarctobacterium* og *Ruminococcus* korrelerte positivt med større reduksjon i midjeomkrets.

4.1.2 Tarmfloraen og ulike kosttilskudd og -intervensjoner

Resultatene viser at ulike kosttilskudd og kostholdsintervensjoner kan ha betydelige effekter på tarmfloraen og metabolsk helse, men også her varierer resultatene mellom studiene. Chen et al. (59) fant at yoghurtinntak hos overvektige kvinner med fettlever og metabolsk forbedret insulinresistens og reduserte leverfett og inflammasjon, samtidig som det ble observert spesifikke endringer i tarmfloraen, som en reduksjon i Firmicutes og en økning i Negativicutes. Gonzales-Sarrias et al. (70) viste at granatepleekstrakt reduserte endotoksemimarkører, som tydet på forbedret tarmbarriere, og samtidig førte til spesifikke endringer i tarmfloraen, som en økning i Faecalibacterium og en reduksjon av bakterier assosiert med proinflammatoriske egenskaper. Kopf et al. (93) rapporterte at fullkorn, frukt og grønnsaker reduserte inflammasjonsmarkører, som virket å korrelere med opprinnelig tarmflora, og at individer som inntok frukt og grønnsaker hadde en økning i tarmfloraens diversitet.

Marungruang et al. (96) viste at enkelte bakterier korrelerer med kardiometabolske risikomarkører, for eksempel var Treponema og Faecalibacterium henholdsvis positivt og negativt korrelert med blodtrykk, og Bilophila var assosiert med en ugunstig lipidprofil. Roager et al. (100) viste at en fullkornsdiett reduserte inflammasjon og var assosiert med spesifikke endringer i tarmfloraen, men at en slik diett ikke hadde effekt på glukosemetabolisme, lipidprofil eller tarmfloraens diversitet. Thompson et al. (108) fant at daglig avokadoinntak økte tarmfloraens diversitet og var assosiert med spesifikke bakterieendringer, dog uten effekt på kroppsvekt.

4.1.3 Tarmflora og prebiotika, probiotika og synbiotika

Tolv studier undersøkte, og fant varierende effekter av, prebiotika, probiotika og synbiotika på tarmfloraen, vekt og metabolsk helse. Canfora et al. (58) fant at et prebiotikatilskudd (GOS) økte Bifidobacterium uten å påvirke metabolsk helse, mens Deehan et al. (63) fant at deres prebiotikatilskudd (arabinoxylan) økte metthetsfølelsen og reduserte insulinresistens, men ikke påvirket SCFA-nivåene. Crovesy et al. (60) viste at verken probiotika eller synbiotika hadde effekt på BMI, men at synbiotika kunne i større grad påvirke metabolittprofiler assosiert med inflammasjonsdempende effekt. Johnstone et al. (87) viste at et prebiotisk tilskudd med resistent stivelse økte Ruminococcus, Roseburia og F. prausnitzii uten å gi forskjeller i kroppsvekt sammenlignet med placebo. Mayengbam et al. viste at dere

prebiotiske tilskudd reduserte vekt og påvirket tarmfloraen positivt, og spesielt viste økt *Lachnospira* en større vektreduksjon.

Depommier et al. (64) rapporterte at deres probiotiske tilskudd (pasteurisert *Akkermansia*) forbedret insulinsensitivitet og reduserte insulin og totalkolesterol i plasma, samt forbedret tarmbarrieren. Gomes et al. (69) fant at et probiotisk tilskudd påvirket spesifikke bakterier; Det ble observert en økning i *Clostridiaceae*, som er negativt korrelert med TNF- α , og en tendens til reduksjon i TM7, som har en positiv assosiasjon med dårligere metabolsk helse. Hibberd et al. (79) viste at både probiotika og synbiotika økte mengden *Akkermansia*. Videre ble det funnet at probiotika økte mengden *Lactobacillus* og synbiotika økte mengden *Christensenellaceae*, som var negativt korrelert med kroppsfett. Probiotikatilskuddet til Hibberd et al. var assosiert med en forbedring i tarmbarrieren. Janczy et al. (83) rapporterte at synbiotika gav forbedret tarmbarriere og økt diversitet uten at disse korrelerte med endringer i BMI. Kanazawa et al. (90) fant ingen signifikante effekter av synbiotika på inflammasjon, lipidprofil eller glykemisk kontroll, men det ble samtidig sett økning i *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* og *Actinobacteriota*. Sergeev et al. (103) fant at synbiotika økte *Bifidobacterium* og *Lactobacillus* og førte til redusert HbA1c uten effekt på BMI eller andre fedme-relaterte markører. Stenman et al. (80) rapporterte at både de som tok probiotika og synbiotika opplevde redusert kroppsfett uten forskjeller i HbA1c, insulin eller HOMA-IR sammenlignet med placebo. Det er vesentlig å nevne at individene hadde normale verdier før intervensjonene.

4.1.4 Tarmflora og inflammasjon

Crovesy et al. (60) viste at et hypokalorisk kosthold, og spesielt kombinert med synbiotika, kunne redusere inflammasjon, og Depommier et al. (64) rapporterte at pasteurisert *Akkermansia* reduserte nivåer av inflammasjonsmarkører uten å endre tarmfloraen. Gomes et al. (69) rapporterte, etter synbiotikainntak, en økning av *Clostridiaceae*, en bakterie som er negativt korrelert med TNF- α , og at tarmfloraens sammensetning generelt var korrelert med inflammasjonsmarkører som TNF- α , IL-6 og IL-10. Johnstone et al. (87) viste ingen signifikante forskjeller i inflammasjonsmarkører ved inntak av prebiotika, og Kanazawa et al. (90) fant ingen signifikant effekt av synbiotika på inflammasjonsmarkørene IL-6 og hsCRP. Stenman et al. (80) fant en tendens til redusert hsCRP med inntak av probiotika, dog ble ikke dette regnet som statistisk signifikant.

Chen et al. (59) fant at yoghurtinntak forbedret inflammasjonsmarkøren TNF- α hos overvektige kvinner med fettlever og MetS, med samtidige og spesifikke endringer i tarmfloraen, for eksempel redusert Firmicutes og økt Negativicutes. Gonzales-Sarrias et al. (70) fant at granatepleekstrakt reduserte hsCRP og man fant samtidig økning i visse bakterier og en reduksjon i bakterier assosiert med proinflammasjon. Kopf et al. (93) rapporterte at deres to intervensjoner, en fullkornsdiett og en med frukt og grønnsaker, reduserte inflammasjonsmarkørene IL-6 og TNF- α , som ble korrelert med opprinnelig tarmflora og ikke spesifikke endringer underveis. Det ble i samme studie ikke funnet forskjeller i hsCRP sammenlignet med placebo. Roager et al. (100) viste at en fullkornsdiett reduserte CRP, IL-6 og IL-1 β samtidig som man fant spesifikke endringer i tarmfloraen. Thompson et al. (108) viste at daglig avokadoinntak økte Lachnospira i tarmflora, som var negativt korrelert med TNF- α .

4.1.5 Tarmflora og glukosemetabolisme

Canfora et al. (58) fant at et prebiotisk tilskudd med galaktooligosakkarider økte Bifidobacterium uten effekt på insulinsensitivitet hos overvektige prediabetiske individer, mens Dao et al. (62) og Depommier et al. (64) viste at høyere nivåer av Akkermansia var assosiert med bedre insulinsensitivitet og lavere insulinnivå, hos overvektige både med og uten insulinresistens. Deehan et al. (63) fant at et prebiotisk tilskudd med arabinoxylan reduserte insulinresistens og samtidig økte bakterier som fermenterer arabinoxylan, mens Johnstone et al. (87) rapporterte at deres prebiotiske tilskudd med resistent stivelse reduserte fastende glukose uten effekt på insulin eller GIP, med samtidig økning i Roseburia, Ruminococcus og F. prausnitzii. Kanazawa et al. (90) demonstrerte at deres synbiotiske tilskudd økte mengden Bifidobacterium, Lactobacillus og Actinobacteriota i tarmflora uten effekt på fastende glukose eller HbA1c, på individer med T2D, etter 24 uker.

Chen et al. (59) rapporterte at yoghurtinntak forbedret insulinresistens og insulinnivåer, med samtidige og spesifikke bakterieendringer i tarmflora, hos overvektige kvinner med fettlever og MetS. Guo et al. (72) viste at periodisk faste førte til forbedringer i insulinresistens, med samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos individer med MetS. Heinsen et al. (78) observerte at en svært hypokalorisk måltidserstatning førte til vedvarende forbedringer i insulinsensitivitet og vektreduksjon, som ble assosiert med økt mengde Acinetobacter i tarmflora. Kahleova et al. (88) viste at et vegansk kosthold med lite fett forbedret

insulinsensitiviteten, med positiv korrelasjon til *Bacteroides fragilis*, hos overvektige voksne uten T2D. Roager et al. (100) fant ingen effekt av et fullkornsrikt kosthold på HbA1c, glukose eller insulin, med flere samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos overvektige og fete individer uten dysglykemi eller T2D. Sowah et al. (104) viste at *Akkermansia*, *Christensenella* og *Tannerella* korrelerte med indikatorer for (pre-) diabetes hos overvektige og fete individer uten T2D. Thompson et al. (108) rapporterte at daglig avokadoinntak økte *Lachnospira* i tarmflora, som ble negativt korrelert med insulin. Zhang et al. (109) fant ingen effekt av et normokalorisk kosthold med lite karbohydrater på glukosemetabolismen, med spesifikke og samtidige endringer i tarmflora.

4.1.6 Tarmflora og lipidprofil

Depommier et al. (64) fant at et probiotisk tilskudd med *Akkermansia* reduserte total kolesterol, og det ble i tillegg sett en liten reduksjon i LDL-kolesterol og triglyserider som ikke ble regnet som statistisk signifikante. Disse forbedringene i lipidprofilen ble assosiert med økt mengde *Akkermansia* i tarmflora hos overvektige og fete insulinresistente individer. Kanazawa et al. (90) fant ingen effekter av synbiotika på lipidprofilen, med samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos overvektige og fete individer med T2D.

Chen et al. (59) fant at yoghurtinntak forbedret intrahepatisk lipid og hepatisk fettfraksjon, med samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos overvektige og fete kvinner med fettlever og MetS.

Ma et al. (94) viste at endringer i tarmflora var korrelert med gunstigere lipidprofil, med samtidig økning av B/F-ratioen og *Actinobacteria*, hos overvektige og fete kvinner som fulgte et vektreduksjonsprogram med lite karbohydrater. Samme studie fant også endringer i tarmflora også var assosiert med gunstigere HDL-kolesterol og triglyserider. På den andre siden fant ikke Zhang et al. (109) noen effekt på lipidprofilen av et normokalorisk kosthold med lite karbohydrater.

Marungruang et al. (96) rapporterte at *Bilophila* var assosiert med ugunstig lipidprofil hos overvektige individer som fulgte et multifunksjonelt kosthold, mens Roager et al. (100) ikke fant effekt av et fullkornsrikt kosthold på lipidprofilen. Sowah et al. (104) viste at *Akkermansia* i tarmflora var negativt korrelert med triglyserider og at *Christensenella* i

tarmflora var negativt korrelert med både triglyserider og total kolesterol, hos overvektige og fete individer som fulgte et hypokalorisk kosthold.

4.1.7 Tarmflora og tarmbarriere

Depommier et al. (64) rapporterte at et probiotisk tilskudd med pasteurisert Akkermansia reduserte LPS-nivåer uten å endre tarmfloraens struktur, og Janczy et al. (83) rapporterte at et synbiotisk tilskudd forbedret tarmbarrieren ved å redusere zonulinnivåene, med negativ korrelasjon til Bifidobacterium og samtidig økt tarmfloradiversitet. Kanazawa et al. (90) fant ingen signifikant effekt av synbiotika på LBP, som samtidig førte til flere spesifikke endringer i tarmfloraen. Stenman et al. (80) viste at både probiotika og synbiotika førte til lavere zonulinnivåer, som ble korrelert til trunkal fettmasse, samt ble det demonstrert en liten økning i LPS-nivåene av synbiotika, dog uten inflammatorisk respons.

Chen et al. (59) fant at yoghurtinntak reduserte LPS-nivåer, med samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos overvektige kvinner med fettlever og MetS. Gonzales-Sarrias et al. (70) viste at inntak av granatepleekstrakt reduserte LBP med negative korrelasjoner til Faecalibacterium og Odoribacter, hos overvektige og fete individer uten kroniske lidelser. Guo et al. (72) fant at periodisk faste reduserte LPS-nivåer, med samtidige og spesifikke endringer i tarmflora, hos individer med MetS. Kopf et al. (93) rapporterte at en et fullkornsrikt kosthold reduserte LBP, hvor man samtidig fant at individer med høyere mengde Firmicutes og lavere mengde Bacteroidetes hadde større reduksjon av LBP etter fullkornsintervensjonen, hos overvektige og fete individer med lavt inntak av fullkorn, frukt og grønnsaker.

4.2 Sammenligning av studienes karakteristikk

Funnene i oppgavens systematiske litteraturgjennomgang må tolkes i lys av blant annet oppgavens metode, de inkluderte studienes metoder, studiedeltakernes demografi, mulige konfunderende faktorer og tarmfloraens komplekse natur (26, 110).

De inkluderte forskningsstudiene var hovedsakelig RCT-studier, og resten var andre kliniske studier og sekundæranalyser av større studier. Av de 36 studiene var 21 RCT-studier og 9 sekundæranalyser av større studier, ofte med randomisert kontrollert design. De 21 RCT-studiene inkluderte over 1500 deltakere, og sekundæranalysene inkluderte data fra rundt

1600 deltakere. Dette gir i utgangspunktet et solid grunnlag for å kunne trekke konklusjoner. Et fåtall studier var pilotstudier med svært begrensede studiepopulasjoner, og åtte studier var andre kliniske intervensjonsstudier. Peinemann et al. rapporterte at bruk av ulike studietyper i en systematisk litteraturgjennomgang, som adresserer samme spørsmål, kan gi ulike og varierende resultater (111). Dermed kan ulike studietyper være en konfunderende faktor i denne litteraturgjennomgangen.

De fleste studier inkluderte individer innen et bredt intervall av BMI-verdier uten å relatere funnene til ulike BMI-intervaller, eller videre klassifisering i grad av overvekt eller fedme. Den eneste studien som kun inkluderte individer som per WHO (2) defineres innen én fedmegrad, var Crovesy et al. I 2022 publiserte Hu et al. et observasjonsstudie hvor de demonstrerte at det er spesifikke mikrobielle signaturer assosiert med ulike grader av overvekt og fedme (112). Videre virket mange studier å definere overvekt med BMI \geq 25, dog ble det identifisert studier som hadde ulike definisjoner (58, 65, 66, 70, 87, 94, 109). Dermed kan ulike definisjoner, og inklusjon av ulike overvekts- og fedmegrader, være konfunderende faktorer i denne litteraturgjennomgangen.

Aldersspennet til deltakerne i studiene var bredt, fra unge voksne til eldre individer, med en dominans av middelaldrende individer. Takagi et al. viste i sin observasjonsstudie (113) av 277 friske japanske menn og kvinner i alderen 20-89 år, publisert i 2018, at det var assosiasjoner mellom tarmflora og alder. Dermed kan alder være en konfunderende faktor i denne litteraturgjennomgangen.

Seks studier fokuserte spesifikt på kvinner (59-61, 69, 94, 102), og i tillegg ble minst fire studier dominert av kvinnelige deltakere (62, 68, 71, 78). Innledningsvis ble kjønnsforskjeller i tarmflora tematisert, og både Haro et al. (35) og Kim et al. (114) har publisert artikler hvor de påstår at det virker å være kjønnsforskjeller knyttet til tarmflora. Dermed kan kjønnsforskjeller være en konfunderende faktor i denne litteraturgjennomgangen.

Studiene varierte i geografisk plassering. Ni av studiene ble gjennomført i USA, fire i Kina, ett i New Zealand, flere i Brasil og rundt 15 studier var fra ulike europeiske land. Dette gir den totale studiepopulasjonen et rikt kulturelt og genetisk mangfold, dog byr det på utfordringer i en litteraturgjennomgang; En sammenligning av studier fra ulike kontinenter tar ikke nødvendigvis hensyn til genetiske og kulturelle faktorer som kan påvirke både resultatene,

og tolkningen av resultatene. Lopera-Maya et al. påpeker at vertsgenetikk påvirker tarmflora, selv om vi ikke kjenner godt til mekanismene bak (115). Dermed kan genetiske faktorer være en konfunderende faktor i denne litteraturgjennomgangen.

Intervensjonene varierte betydelig mellom studiene. 27 av studiene intervenserte med hypokalorisk næringsinntak hvor målet var vektreduksjon. Av disse var det intervensjoner basert på varierende grader av kalori restriksjon, varierende innhold av karbohydrater, protein og fett, plantebaserte kosthold, fullkornsrikt kosthold, kosthold med mye frukt og grønnsaker, og fullstendige måltidserstatninger. Noen studier besørget all mat, andre studier sørget for gjentatte konsultasjoner med ernæringsekspert, og noen studier kom med oppskrifter og anbefalinger om kosthold, og tillot deltakerne å sørge for eget matinntak under hele intervensjonen. Noen intervensjoner var tilpasset en inneliggende pasient, altså et individ som er innskrevet på, og oppholder seg i, et sykehus. Andre intervensjoner hadde poliklinisk preg, hvor pasientene hadde ukentlige avtaler for oppfølging. Igjen er det stor variasjon mellom studiene, som ytterligere kompliserer en direkte sammenligning, og kanskje tyder på at oppgavens mål representerer et relativt nytt forskningsområde. Dette gjenspeiles i at det ikke var nødvendig med et eget tidsmessig kriterie i seleksjonen av relevante studier, da den eldste studien i det initiale søkeresultatet ble publisert i 2015, som nevnt i oppgavens del 2.2.

I de 20 RCT-studiene, varierte varigheten av intervensjonene mellom seks uker (63, 93) og seks måneder (80, 91). Fire studier intervenserte i åtte uker (60, 65, 69, 72), åtte studier intervenserte i 12-16 uker (58, 64, 83, 88, 98, 103, 108, 109), tre studier intervenserte i 22-24 uker (59, 90, 100) og to RCT-studier intervenserte i seks måneder (80, 91). I de ni sekundæranalysene, varierte varigheten av intervensjonene de analyserte data fra mellom åtte uker (96) og to år (73).

Finnes det en «ideell varighet» av en intervensjon som undersøker effekten av noe på tarmflora og hvordan disse eventuelle endringene assosieres med endringer i etablerte metabolske parametere?

Korte intervensjoner kan, noe vilkårlig, variere fra noen få uker til tre måneder. Disse tidsrammene kan være tilstrekkelige for å observere tidlige og (sub-) akutte responser på en intervensjon, noe flere av oppgavens studier har rapportert. Dong et al. (65) fulgte 60

deltakere over åtte uker i deres RCT-studie. Intervensjonen var et kosthold med høyere andel protein, og ved intervensjonens slutt, altså etter åtte uker, viste prøvene at den mikrobielle diversiteten og sammensetningen hadde endret seg. «*We provide evidence that HPDs modulate intestinal microbiome composition in obesity. These findings support the hypothesis that microbial changes influence the outcomes of high protein dietary interventions. Additional studies with larger cohort size and longer duration are required to determine to what extent longitudinal changes in the microbiome are associated with clinical outcomes on an HPD*», direkte sitert fra studiens konklusjon. Det fremlegges altså bevis for at et kosthold rikt på protein gir interessante funn, og samtidig erkjennes det at flere studier med større kohorter og lengre varighet er nødvendige for å videre utforske den kliniske relevansen av en slik intervensjon. Kortere studier, som Dong et al., gir raskere resultater og krever mindre ressurser, som gjør de relativt enklere å gjennomføre sammenlignet med større studier.

Lange intervensjoner kan, igjen noe vilkårlig, variere fra noen måneder til et år eller mer. Slike studier kan belyse den kliniske relevansen av en intervensjon ved å gi innsikt i vedvarende effekter, langsiktig sikkerhet og potensielle uønskede virkninger. De kan vise om de positive effektene som observeres tidlig varer over tid, og hvordan eventuelle endringer i tarmfloraen og den metabolske helsen oppfører seg. Lengre studier gir også mulighet til å observere hvordan deltakerne tilpasser seg intervensjonen over tid, som kan være avgjørende dersom intervensjonen skal foregå i et prehospitalt og lite kontrollert miljø. Kumulative effekter, og naturlige variasjoner i tarmflora, som utvikler seg over tid kan også fanges opp, og slike studier reflekterer bedre hvordan en intervensjon fungerer i en reell klinisk setting. Olsson et al. publiserte i 2022 en longitudinell observasjonsstudie, «*Dynamics of the normal gut microbiota: A longitudinal one-year population study in Sweden*», hvor de fant at det er normale variasjoner i tarmfloraen både inter- og intraindividuell, og at graden av intraindividuelle variasjoner er negativt korrelert med *F. prausnitzii* og to *Bifidobacterium*arter (116). Dermed kan naturlige variasjoner i tarmflora være en konfunderende faktor i denne litteraturgjennomgangen.

Kun tre av studiene fulgte opp deltakerne en tid etter intervensjonens slutt med nye prøver (68, 78, 104). Det betyr at resultatene fra 33/36 studier ikke gav gi oss innsikt i vedvarende, eller langvarige, effekter av intervensjonen de undersøkte. Mangelen på slik

langtidsoppfølging representerer en betydelig begrensning, da det blir uklart om de observerte endringene i for eksempel tarmflora er midlertidige, vedvarende eller om det sees annen dynamikk eller naturlige variasjoner, og hvordan dette i så fall påvirker vektregulering og den metabolske helsen for øvrig. Langtidsoppfølging kan være avgjørende for å forstå om intervensjonens eventuelle effekter vedvarer, og uten slike data er det vanskelig å vurdere den kliniske relevansen og nytten av de ulike intervensjonene på lang sikt.

Det kan hende at den «ideelle varigheten» av en intervensjon ikke eksisterer, og at kunnskap bygges over tid og med et bredt utvalg av forskningsmetoder med varierende varigheter.

Flere studier fokuserte på svært spesifikke pasientgrupper og hadde spissede inklusjons- og eksklusjonskriterier, for eksempel:

- Canfora et al. inkluderte overvektige eller fete, nederlandske, prediabetiske kaukasiske menn og postmenopausale kvinner i alderen 45-70 år med BMI 28-40 og enten hyperglykemi eller nedsatt glukosetoleranse, men uten T2D.
- Chen et al inkluderte kinesiske kvinner i alderen 36-66 år med BMI \geq 28, livvidde \geq 90 cm, fettlever og MetS, og en rekke eksklusjonskriterier.
- Damms-Machado et al. inkluderte tyske kvinner i alderen 45-51 år med BMI \geq 40 uten T2D.
- Frost et al. inkluderte data fra tyske deltakere med BMI $>$ 30, T2D og kroppsvekt $>$ 100 kg.
- Gonzales-Sarrias et al. inkluderte spanske deltakere med BMI $>$ 27, mild hyperlipidemi, alder $>$ 40 år og uten kroniske lidelser.
- Kanazawa et al. inkluderte japanske deltakere i alderen 30-80 år med BMI \geq 25 og T2D.
- Kopf et al. inkluderte amerikanske deltakere med BMI $>$ 25, ingen GI-sykdommer, ingen antibiotikabruk og som i tillegg hadde lavt inntak av både fullkorn, frukt og grønnsaker.
- Sowah et al. inkluderte data fra tyske deltakere i alderen 35-65 år med BMI 25-39,9 som ikke røykte eller hadde GI-sykdom eller annen kronisk lidelse.

- Stenman et al. inkluderte finske deltakere i alderen 18-65 år med BMI 28-34,9 og en spesifisert minimum midje/hofte-ratio, uten T2D og en rekke eksklusjonskriterier.
- Thompson et al. inkluderte amerikanske deltakere i alderen 25-45 år med BMI \geq 25 og uten metabolske eller GI-relaterte sykdommer, uten matallergier og som ikke røykte.

Denne informasjonen kan tolkes dithen at studiepopulasjonene er homogene seg imellom, da alle studiene inkluderer menneskelige studiedeltakere som er voksne og enten overvektige eller fete. Man kan argumentere for at disse studiepopulasjonene til sammen representerer en homogen pasientgruppe hvor det vil være realistisk å kunne innføre kliniske retningslinjer i forebygging og behandling av overvekten. Den åpenbare fordelene kan være at den eksterne validiteten økes. Ulempen kan være at det kan sees på som «One Size Fits All». Informasjonen om disse overnevnte studiepopulasjonene kan også tolkes dithen at de til sammen representerer en svært heterogen pasientgruppe med overvektige og personer med fedme grad 1, 2 og 3, med ulike komorbide tilstander, ulik genetikk, ulike kjønn, og som er i ulike aldersgrupper. Da beveger vi oss inn på persontilpasset medisin, som i følge Mathur et al. (117) handler om å «skreddersy behandlingen til å være like individualisert som sykdommen» (direkte oversatt fra artikkelen). I følge Mathur et al. tar persontilpasset medisin i bruk genetiske, epigenetiske og kliniske faktorer i pasientbehandlingen, som det påstås at kan føre til gjennombrudd i hvordan vi vurderer et individs sårbarhet for en spesifikk tilstand. Regjeringen i Norge har en egen strategi for persontilpasset medisin, som oppsummert går ut på å integrere persontilpasset medisin i hele helsevesenet for å forbedre helse og livskvalitet gjennom treffsikker behandling, bedre forebygging og raskere diagnostikk med færre bivirkninger (118).

4.3 Implikasjoner av litteraturgjennomgangen

Denne systematiske litteraturgjennomgangen demonstrerer at forskningen innen tarmfloraens rolle i vekt og helse fortsatt har mange kunnskapshull å fylle før man kan begynne å trekke konklusjoner av større klinisk relevans for en pasientgruppe som representerer nær en tredjedel av verdens befolkning (2, 119). Å trekke kausale konklusjoner basert på denne litteraturgjennomgangen sees ikke på som troverdig, grunnet

studienes heterogene preg. For fremtidig forskning vil det være helt sentralt å fortsette å undersøke tarmfloraens rolle i vektregulering og metabolsk helse. Slik skapes det større databaser med brede utvalg av ulike studietyper, som blant annet kan gjøre en fremtidig systematisk litteraturgjennomgang mer uniform i den forstand at gjennomgangen genererer flere like studier hvor man i større grad kan sammenligne funn på tvers av studiene. Fremtidig forskning bør vurdere både korte og lange intervensjoner for å få en helhetlig forståelse av tarmfloraens rolle i vektregulering og metabolsk helse. Oppfølging, og nye analyser, en tid etter intervensjonen bør gjennomføres for å vurdere langsiktige effekter og den kliniske relevansen av intervensjonene. Videre bør studier ha uniforme definisjoner av overvekt og fedme, og ta hensyn til studiedeltakernes kjønn og alder.

4.4 Oppgavens metode, bias og kvalitet

Valget av en systematisk litteraturgjennomgang gir muligheten til å trekke på et bredt spekter av eksisterende forskning, men det er viktig å erkjenne metodens begrensninger. Publikasjonsbias er en kjent utfordring, og det er mulig at relevante studier ikke er inkludert på grunn av restriktive inklusjonskriterier. Videre ble kun én database benyttet, noe som kan ha begrenset omfanget av identifiserte studier. Bruken av kun RCT-studier og (andre) kliniske studier kan styrke validiteten, men utelukker potensielt verdifulle data fra observasjonsstudier og longitudinelle studier.

Bias

Flere former for bias kan ha påvirket resultatene av denne litteraturgjennomgangen (57):

- Publikasjonsbias: Studier med positive resultater publiseres oftere enn studier med negative resultater.
- Seleksjonsbias: Inklusjons- og eksklusjonskriteriene kan ha ført til utelukkelse av relevante studier, spesielt de som ikke er publisert på engelsk eller i de inkluderte databaser.
- Utvalgsbias: Studier som inkluderte en bestemt populasjon (voksne individer) kan ha ekskludert viktige data fra andre grupper (barn, gravide).

Datakvalitet

Bruken av en systematisk tilnærming og klare inklusjons- og eksklusjonskriterier bidrar til å øke oppgavens validitet. Reliabiliteten søkes å gjøres akseptabel ved grundig screening og vurdering av hver studie. Imidlertid er det viktig å være klar over at generaliserbarheten ved de selekterte studiene kan være begrenset av publikasjonsbias, seleksjonsbias og utvalgsbias.

Styrker og svakheter ved metoden

En systematisk litteraturgjennomgang har flere styrker:

- Omfattende datainnsamling: Gir en bred oversikt over eksisterende forskning.
- Strukturert metode: Standardiserte prosesser for vurdering og inklusjon av studier øker validiteten.

Imidlertid har metoden også svakheter:

- Begrenset omfang: Ved å inkludere kun én database og spesifikke studietyper kan viktige studier bli utelatt.
- Bias: Skjevheter innen publikasjon, seleksjon og utvalg kan påvirke resultatene slik beskrevet over.
- Generaliserbarhet: Resultatene kan være begrenset til den voksne befolkningen og kan ikke nødvendigvis overføres til andre grupper.

Forfatterens bakgrunn og potensielle bias

Det er også viktig å erkjenne at forfatterens (min) manglende erfaring og kompetanse innen medisinsk forskning kan ha påvirket kvaliteten på oppgaven. Som student uten formell grad innen akademisk utdanning er det risiko for at tolkningen av studiene og vurderingen av data kan være mindre nøyaktig enn hos mer erfarne forskere. Dette kan ha ført til feil i vurderingen av studienes kvalitet, metodologi, samt tolkningen av resultatene.

Metoden valgt for denne oppgaven gir et rammeverk for å undersøke sammenhengen mellom tarmflora og overvekt/fedme. Den systematiske tilnærmingen sikrer at relevante studier identifiseres og vurderes på en konsistent måte, men det er viktig å erkjenne metodens begrensninger.

5 Konklusjon

Funnene i denne systematiske litteraturgjennomgangen viser at:

1. Tarmfloraen, og spesifikke bakterier i tarmfloraen, virker å ha en assosiasjon med kroppens evne til å regulere vekt og metabolisme.

Spesielt interessant er Akkermansia. Studiene viser at økt Akkermansia assosieres med lavere midje/hoft-ratio, gunstigere fordeling av, og redusert, kroppsfett, forbedret insulinsensitivitet, redusert insulin, totalkolesterol og triglyseriser, forbedring i tarmbarrieren og redusert inflammasjon (62, 64, 84, 104).

2. Det kan være mulig å behandle overvekt og fedme ved å modulere tarmfloraen gjennom kosthold og ulike kosttilskudd, som for eksempel probiotika.

En av oppgavens studier, en seks måneder lang dobbelblindet RCT-studie fra Finland med 225 deltakere, som også fulgte deltakerne en måned etter intervensjonen, fant at inntak av probiotika og synbiotika, begge inneholdende bakterien *Bifidobacterium animalis*, førte til redusert kaloriinntak, som igjen førte til større reduksjon av kroppsfett (80). En annen studie fra Japan, en 24-ukers lang RCT-studie med 88 deltakere, fant at inntak av probiotika med *Lactobacillus paracasei* og *Bifidobacterium breve* ikke førte til endringer i inflammasjon, lipidprofil, glykemisk kontroll eller tarmbarrieren.

En 24-ukers RCT-studie fra Kina fant at daglig yoghurtinntak reduserte kroppsfett, insulinresistens, leverfett og inflammasjon hos kvinner med fettlever og MetS (59). Det ble samtidig sett flere spesifikke bakterielle endringer i tarmfloraen. En 22-ukers RCT-studie fra Danmark fant at et fullkornsrikt kosthold førte til vektreduksjon og reduserte inflammasjon, uten effekt på glykemisk kontroll (100). Det ble også her sett flere spesifikke endringer i tarmfloraen. Disse studiene tilbyr altså et svar på begge spørsmålene i oppgaven.

Opgaven har avdekket interessante funn som kan veilede fremtidig forskning til å følge opp spesifikke bakterier, hvor man kan undersøke årsakssammenhenger og dynamikk over tid. Dette bør følges opp med persontilpasset medisin i mente, hvor man søker å redusere de mulige konfunderende faktorene diskutert i oppgavens del 4,2. Dette kan etter hvert føre til nye terapeutiske og forebyggende tiltak, som igjen forhåpentligvis vil bidra til å redusere sykdomsbyrden som overvekt og fedme medfører i dag.

6 Referanser

Referanser

1. (FHI) F. Overvekt og fedme i Noreg. Folkehelse rapporten. 2023.
2. (WHO) WHO. WHO - Obesity and overweight: World Health Organization (WHO); 2024 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
3. Lim Y, Boster J. Obesity and Comorbid Conditions. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

4. Panuganti KK, Nguyen M, Kshirsagar RK. Obesity. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

5. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. Nutr Today. 2015;50(3):117-28.
6. Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. PLOS ONE. 2018;13(4):e0194697.
7. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. Clinical Medicine. 2023;23(4):284-91.
8. Sørensen TIA, Martinez AR, Jørgensen TSH. Epidemiology of Obesity. Springer International Publishing; 2022. p. 3-27.
9. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi'i A. A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. Comput Biol Med. 2021;136:104754.
10. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, Assi HI. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. International Journal of Molecular Sciences. 2022;23(2):786.
11. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? Cell Metabolism. 2022;34(1):11-20.
12. Afzal M, Siddiqi N, Ahmad B, Afsheen N, Aslam F, Ali A, et al. Prevalence of Overweight and Obesity in People With Severe Mental Illness: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:769309.

13. Rajan TM, Menon V. Psychiatric disorders and obesity: A review of association studies. *J Postgrad Med.* 2017;63(3):182-90.
14. Balantekin KN, Grammer AC, Fitzsimmons-Craft EE, Eichen DE, Graham AK, Monterubio GE, et al. Overweight and obesity are associated with increased eating disorder correlates and general psychopathology in university women with eating disorders. *Eat Behav.* 2021;41:101482.
15. Day J, Ternouth A, Collier DA. Eating disorders and obesity: two sides of the same coin? *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2009;18(2):96-100.
16. Agüera Z, Lozano-Madrid M, Mallorquí-Bagué N, Jiménez-Murcia S, Menchón JM, Fernández-Aranda F. A review of binge eating disorder and obesity. *neuropsychiatrie.* 2021;35(2):57-67.
17. Lee JH, Cho J. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin.* 2022;17(1):111-6.
18. Amiri S. Body mass index and sleep disturbances: a systematic review and meta-analysis. *Postępy Psychiatrii i Neurologii.* 2023;32(2):96-106.
19. Winokur A. The Relationship Between Sleep Disturbances and Psychiatric Disorders: Introduction and Overview. *Psychiatr Clin North Am.* 2015;38(4):603-14.
20. Vladu I, Forțofoiu M, Clenciu D, Forțofoiu M-C, Pădureanu R, Radu L, et al. Insulin resistance quantified by the value of HOMA-IR and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2021;23(1).
21. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity.* 2022;55(1):31-55.
22. Germolec DR, Shipkowski KA, Frawley RP, Evans E. *Markers of Inflammation.* Springer New York; 2018. p. 57-79.
23. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circulation Research.* 2020;126(11):1549-64.
24. Hruby A, Manson JE, Qi L, Malik VS, Rimm EB, Sun Q, et al. Determinants and Consequences of Obesity. *American Journal of Public Health.* 2016;106(9):1656-62.
25. Silveira EA, Mendonça CR, Delpino FM, Elias Souza GV, Pereira De Souza Rosa L, De Oliveira C, Noll M. Sedentary behavior, physical inactivity, abdominal obesity and obesity in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition ESPEN.* 2022;50:63-73.
26. Goma EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie van Leeuwenhoek.* 2020;113(12):2019-40.
27. Wiertsema SP, Van Bergenhenegouwen J, Garssen J, Knippels LMJ. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients.* 2021;13(3):886.
28. Magne F, Gotteland M, Gauthier L, Zazueta A, Poeso S, Navarrete P, Balamurugan R. The Firmicutes/Bacteroidetes Ratio: A Relevant Marker of Gut Dysbiosis in Obese Patients? *Nutrients.* 2020;12(5):1474.
29. Ruiz L, Delgado S, Ruas-Madiedo P, Sánchez B, Margolles A. Bifidobacteria and Their Molecular Communication with the Immune System. *Frontiers in Microbiology.* 2017;8.
30. Rizzatti G, Lopetuso LR, Gibiino G, Binda C, Gasbarrini A. Proteobacteria: A Common Factor in Human Diseases. *BioMed Research International.* 2017;2017:1-7.
31. Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiano G, Gasbarrini A, Mele M. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms.* 2019;7(1):14.
32. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015;26:26191.

33. Leylabadlo HE, Ghotaslou R, Feizabadi MM, Farajnia S, Moaddab SY, Ganbarov K, et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: An overview. *Microb Pathog.* 2020;149:104344.
34. Cani PD, Depommier C, Derrien M, Everard A, De Vos WM. *Akkermansia muciniphila*: paradigm for next-generation beneficial microorganisms. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2022;19(10):625-37.
35. Haro C, Rangel-Zúñiga OA, Alcalá-Díaz JF, Gómez-Delgado F, Pérez-Martínez P, Delgado-Lista J, et al. Intestinal Microbiota Is Influenced by Gender and Body Mass Index. *PLoS One.* 2016;11(5):e0154090.
36. Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022;147:112678.
37. Cheng Z, Zhang L, Yang L, Chu H. The critical role of gut microbiota in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1025706.
38. Asadi A, Shadab Mehr N, Mohamadi MH, Shokri F, Heidary M, Sadeghifard N, Khoshnood S. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420.
39. Pitocco D, Di Leo M, Tartaglione L, De Leva F, Petruzzello C, Saviano A, et al. The role of gut microbiota in mediating obesity and diabetes mellitus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(3):1548-62.
40. Gérard P. Gut microbiota and obesity. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73(1):147-62.
41. Ferreira-Halder CV, Faria AVS, Andrade SS. Action and function of *Faecalibacterium prausnitzii* in health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(6):643-8.
42. Baker JS, Supriya R, Dutheil F, Gao Y. Obesity: Treatments, Conceptualizations, and Future Directions for a Growing Problem. *Biology.* 2022;11(2):160.
43. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clinical Medicine.* 2019;19(3):205-12.
44. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *Journal of Clinical Investigation.* 2021;131(1).
45. Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of Physical Activity and Exercise in Treating Patients with Overweight and Obesity. *Clinical Chemistry.* 2018;64(1):99-107.
46. Jaremków A, Markiewicz-Górka I, Hajdusianek W, Czerwińska K, Gać P. The Relationship between Body Composition and Physical Activity Level in Students of Medical Faculties. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;13(1):50.
47. Thyfault JP, Bergouignan A. Exercise and metabolic health: beyond skeletal muscle. *Diabetologia.* 2020;63(8):1464-74.
48. Srivastava G, Apovian CM. Current pharmacotherapy for obesity. *Nature Reviews Endocrinology.* 2018;14(1):12-24.
49. Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *eClinicalMedicine.* 2023;58:101882.
50. Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, Wang YK, Hsu WH, Yu FJ, et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 Suppl 1:S23-s31.
51. Zhang, Mocanu, Cai, Dang, Slater, Deehan, et al. Impact of Fecal Microbiota Transplantation on Obesity and Metabolic Syndrome—A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(10):2291.
52. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes.* 2018;9(4):308-25.
53. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. *Gastroenterology.* 2007;132(6):2253-71.

54. Donini ML, Savina C, Castellaneta E, Coletti C, Paolini M, Scavone L, et al. Multidisciplinary approach to obesity. *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2009;14(1):23-32.
55. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn ML. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *Am Psychol*. 2020;75(2):235-51.
56. Kloock S, Ziegler CG, Dischinger U. Obesity and its comorbidities, current treatment options and future perspectives: Challenging bariatric surgery? *Pharmacol Ther*. 2023;251:108549.
57. Staff A. Bias forskningsetikk.no: FBIB (Forskningsetisk bibliotek); 2015 [Available from: <https://www.forskningsetikk.no/ressurser/fbib/uavhengighet/bias/>].
58. Canfora EE, van der Beek CM, Hermes GDA, Goossens GH, Jocken JWE, Holst JJ, et al. Supplementation of Diet With Galacto-oligosaccharides Increases Bifidobacteria, but Not Insulin Sensitivity, in Obese Prediabetic Individuals. *Gastroenterology*. 2017;153(1):87-97.e3.
59. Chen Y, Feng R, Yang X, Dai J, Huang M, Ji X, et al. Yogurt improves insulin resistance and liver fat in obese women with nonalcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(6):1611-9.
60. Crovesy L, El-Bacha T, Rosado EL. Modulation of the gut microbiota by probiotics and symbiotics is associated with changes in serum metabolite profile related to a decrease in inflammation and overall benefits to metabolic health: a double-blind randomized controlled clinical trial in women with obesity. *Food Funct*. 2021;12(5):2161-70.
61. Damms-Machado A, Mitra S, Schollenberger AE, Kramer KM, Meile T, Königsrainer A, et al. Effects of surgical and dietary weight loss therapy for obesity on gut microbiota composition and nutrient absorption. *Biomed Res Int*. 2015;2015:806248.
62. Dao MC, Everard A, Aron-Wisnewsky J, Sokolovska N, Prifti E, Verger EO, et al. *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut*. 2016;65(3):426-36.
63. Deehan EC, Zhang Z, Riva A, Armet AM, Perez-Muñoz ME, Nguyen NK, et al. Elucidating the role of the gut microbiota in the physiological effects of dietary fiber. *Microbiome*. 2022;10(1):77.
64. Depommier C, Everard A, Druart C, Plovier H, Van Hul M, Vieira-Silva S, et al. Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study. *Nat Med*. 2019;25(7):1096-103.
65. Dong TS, Luu K, Lagishetty V, Sedighian F, Woo SL, Dreskin BW, et al. A High Protein Calorie Restriction Diet Alters the Gut Microbiome in Obesity. *Nutrients*. 2020;12(10).
66. Fragiadakis GK, Wastyk HC, Robinson JL, Sonnenburg ED, Sonnenburg JL, Gardner CD. Long-term dietary intervention reveals resilience of the gut microbiota despite changes in diet and weight. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(6):1127-36.
67. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA, et al. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIETFITS Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2018;319(7):667-79.
68. Frost F, Storck LJ, Kacprowski T, Gärtner S, Rühlemann M, Bang C, et al. A structured weight loss program increases gut microbiota phylogenetic diversity and reduces levels of *Collinsella* in obese type 2 diabetics: A pilot study. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219489.
69. Gomes AC, Hoffmann C, Mota JF. Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera. *Eur J Nutr*. 2020;59(4):1751-62.

70. González-Sarrías A, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Cortés-Martín A, Selma MV, Espín JC. The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(11):e1800160.
71. Grembi JA, Nguyen LH, Haggerty TD, Gardner CD, Holmes SP, Parsonnet J. Gut microbiota plasticity is correlated with sustained weight loss on a low-carb or low-fat dietary intervention. *Sci Rep*. 2020;10(1):1405.
72. Guo Y, Luo S, Ye Y, Yin S, Fan J, Xia M. Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):64-79.
73. Heianza Y, Sun D, Ma W, Zheng Y, Champagne CM, Bray GA, et al. Gut-microbiome-related LCT genotype and 2-year changes in body composition and fat distribution: the POUNDS Lost Trial. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(9):1565-73.
74. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of Weight-Loss Diets with Different Compositions of Fat, Protein, and Carbohydrates. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(9):859-73.
75. Bonder MJ, Kurilshikov A, Tigchelaar EF, Mujagic Z, Imhann F, Vila AV, et al. The effect of host genetics on the gut microbiome. *Nature Genetics*. 2016;48(11):1407-12.
76. Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, et al. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374-83.
77. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nature Medicine*. 2016;22(10):1079-89.
78. Heinsen FA, Fangmann D, Müller N, Schulte DM, Rühlemann MC, Türk K, et al. Beneficial Effects of a Dietary Weight Loss Intervention on Human Gut Microbiome Diversity and Metabolism Are Not Sustained during Weight Maintenance. *Obes Facts*. 2016;9(6):379-91.
79. Hibberd AA, Yde CC, Ziegler ML, Honoré AH, Saarinen MT, Lahtinen S, et al. Probiotic or synbiotic alters the gut microbiota and metabolism in a randomised controlled trial of weight management in overweight adults. *Benef Microbes*. 2019;10(2):121-35.
80. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine*. 2016;13:190-200.
81. Hjorth MF, Roager HM, Larsen TM, Poulsen SK, Licht TR, Bahl MI, et al. Pre-treatment microbial Prevotella-to-Bacteroides ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *Int J Obes (Lond)*. 2018;42(3):580-3.
82. Poulsen SK, Due A, Jordy AB, Kiens B, Stark KD, Stender S, et al. Health effect of the New Nordic Diet in adults with increased waist circumference: a 6-mo randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(1):35-45.
83. Janczy A, Aleksandrowicz-Wrona E, Kochan Z, Małgorzewicz S. Impact of diet and synbiotics on selected gut bacteria and intestinal permeability in individuals with excess body weight - A Prospective, Randomized Study. *Acta Biochim Pol*. 2020;67(4):571-8.
84. Jian C, Silvestre MP, Middleton D, Korpela K, Jalo E, Broderick D, et al. Gut microbiota predicts body fat change following a low-energy diet: a PREVIEW intervention study. *Genome Med*. 2022;14(1):54.
85. Fogelholm M, Larsen T, Westerterp-Plantenga M, Macdonald I, Martinez J, Boyadjieva N, et al. PREVIEW: Prevention of Diabetes through Lifestyle Intervention and Population Studies in Europe and around the World. Design, Methods, and Baseline

Participant Description of an Adult Cohort Enrolled into a Three-Year Randomised Clinical Trial. *Nutrients*. 2017;9(6):632.

86. Christensen P, Meinert Larsen T, Westerterp - Plantenga M, Macdonald I, Martinez JA, Handjiev S, et al. Men and women respond differently to rapid weight loss: Metabolic outcomes of a multi - centre intervention study after a low - energy diet in 2500 overweight, individuals with pre - diabetes (PREVIEW). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2018;20(12):2840-51.

87. Johnstone AM, Kelly J, Ryan S, Romero-Gonzalez R, McKinnon H, Fyfe C, et al. Nondigestible Carbohydrates Affect Metabolic Health and Gut Microbiota in Overweight Adults after Weight Loss. *J Nutr*. 2020;150(7):1859-70.

88. Kahleova H, Rembert E, Alwarith J, Yonas WN, Tura A, Holubkov R, et al. Effects of a Low-Fat Vegan Diet on Gut Microbiota in Overweight Individuals and Relationships with Body Weight, Body Composition, and Insulin Sensitivity. A Randomized Clinical Trial. *Nutrients*. 2020;12(10).

89. Kahleova H, Petersen KF, Shulman GI, Alwarith J, Rembert E, Tura A, et al. Effect of a Low-Fat Vegan Diet on Body Weight, Insulin Sensitivity, Postprandial Metabolism, and Intramyocellular and Hepatocellular Lipid Levels in Overweight Adults. *JAMA Network Open*. 2020;3(11):e2025454.

90. Kanazawa A, Aida M, Yoshida Y, Kaga H, Katahira T, Suzuki L, et al. Effects of Synbiotic Supplementation on Chronic Inflammation and the Gut Microbiota in Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Study. *Nutrients*. 2021;13(2).

91. Kern T, Blond MB, Hansen TH, Rosenkilde M, Quist JS, Gram AS, et al. Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity-A randomized controlled trial. *Int J Obes (Lond)*. 2020;44(1):125-35.

92. Rosenkilde M, Petersen MB, Gram AS, Quist JS, Winther J, Kamronn SD, et al. The GO-ACTIVE randomized controlled trial - An interdisciplinary study designed to investigate the health effects of active commuting and leisure time physical activity. *Contemp Clin Trials*. 2017;53:122-9.

93. Kopf JC, Suhr MJ, Clarke J, Eyun SI, Riethoven JM, Ramer-Tait AE, Rose DJ. Role of whole grains versus fruits and vegetables in reducing subclinical inflammation and promoting gastrointestinal health in individuals affected by overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Nutr J*. 2018;17(1):72.

94. Ma Y, Sun Y, Sun L, Liu X, Zeng R, Lin X, Li Y. Effects of gut microbiota and fatty acid metabolism on dyslipidemia following weight-loss diets in women: Results from a randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2021;40(11):5511-20.

95. Liu X, Zhang G, Ye X, Li H, Chen X, Tang L, et al. Effects of a low-carbohydrate diet on weight loss and cardiometabolic profile in Chinese women: a randomised controlled feeding trial. *British Journal of Nutrition*. 2013;110(8):1444-53.

96. Marungruang N, Tovar J, Björck I, Hållenius FF. Improvement in cardiometabolic risk markers following a multifunctional diet is associated with gut microbial taxa in healthy overweight and obese subjects. *Eur J Nutr*. 2018;57(8):2927-36.

97. Tovar J, Johansson M, Björck I. A multifunctional diet improves cardiometabolic-related biomarkers independently of weight changes: an 8-week randomized controlled intervention in healthy overweight and obese subjects. *European Journal of Nutrition*. 2016;55(7):2295-306.

98. Mayengbam S, Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Nicolucci AC, Han J, et al. Impact of dietary fiber supplementation on modulating microbiota-host-metabolic axes in obesity. *J Nutr Biochem*. 2019;64:228-36.

99. Lambert JE, Parnell JA, Tunnicliffe JM, Han J, Sturzenegger T, Reimer RA. Consuming yellow pea fiber reduces voluntary energy intake and body fat in overweight/obese adults in a 12-week randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):126-33.
100. Roager HM, Vogt JK, Kristensen M, Hansen LBS, Ibrügger S, Mærkedahl RB, et al. Whole grain-rich diet reduces body weight and systemic low-grade inflammation without inducing major changes of the gut microbiome: a randomised cross-over trial. *Gut.* 2019;68(1):83-93.
101. Ibrügger S, Gøbel, R. J., Vestergaard, H., Licht, T. R., Frøkiær, H., Linneberg, A. R., Hansen, T., Gupta, R., Pedersen OB, Bredal, M., & Lauritzen, L. Two randomized cross-over trials assessing the impact of dietary gluten or wholegrain on the gut microbiome and host metabolic health. *Journal of Clinical Trials.* 2014;4(4).
102. Serena C, Ceperuelo-Mallafre V, Keiran N, Queipo-Ortuño MI, Bernal R, Gomez-Huelgas R, et al. Elevated circulating levels of succinate in human obesity are linked to specific gut microbiota. *Isme j.* 2018;12(7):1642-57.
103. Sergeev IN, Aljutaily T, Walton G, Huarte E. Effects of Synbiotic Supplement on Human Gut Microbiota, Body Composition and Weight Loss in Obesity. *Nutrients.* 2020;12(1).
104. Sowah SA, Milanese A, Schübel R, Wirbel J, Kartal E, Johnson TS, et al. Calorie restriction improves metabolic state independently of gut microbiome composition: a randomized dietary intervention trial. *Genome Med.* 2022;14(1):30.
105. Schübel R, Graf ME, Nattenmüller J, Nabers D, Sookthai D, Gruner LF, et al. The effects of intermittent calorie restriction on metabolic health: Rationale and study design of the HELENA Trial. *Contemp Clin Trials.* 2016;51:28-33.
106. Schübel R, Nattenmüller J, Sookthai D, Nonnenmacher T, Graf ME, Riedl L, et al. Effects of intermittent and continuous calorie restriction on body weight and metabolism over 50 wk: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2018;108(5):933-45.
107. Stanislowski MA, Frank DN, Borengasser SJ, Ostendorf DM, Ir D, Jambal P, et al. The Gut Microbiota during a Behavioral Weight Loss Intervention. *Nutrients.* 2021;13(9).
108. Thompson SV, Bailey MA, Taylor AM, Kaczmarek JL, Mysonhimer AR, Edwards CG, et al. Avocado Consumption Alters Gastrointestinal Bacteria Abundance and Microbial Metabolite Concentrations among Adults with Overweight or Obesity: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2021;151(4):753-62.
109. Zhang S, Wu P, Tian Y, Liu B, Huang L, Liu Z, et al. Gut Microbiota Serves a Predictable Outcome of Short-Term Low-Carbohydrate Diet (LCD) Intervention for Patients with Obesity. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e0022321.
110. Young VB, Schmidt TM. Overview of the Gastrointestinal Microbiota. Springer New York. p. 29-40.
111. Peinemann F, Tushabe DA, Kleijnen J. Using Multiple Types of Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions – A Systematic Review. *PLoS ONE.* 2013;8(12):e85035.
112. Hu J, Guo P, Mao R, Ren Z, Wen J, Yang Q, et al. Gut Microbiota Signature of Obese Adults Across Different Classifications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2022;Volume 15:3933-47.
113. Takagi T, Naito Y, Inoue R, Kashiwagi S, Uchiyama K, Mizushima K, et al. Differences in gut microbiota associated with age, sex, and stool consistency in healthy Japanese subjects. *Journal of Gastroenterology.* 2019;54(1):53-63.

114. Kim YS, Unno T, Kim B-Y, Park M-S. Sex Differences in Gut Microbiota. *The World Journal of Men's Health*. 2020;38(1):48.
115. Lopera-Maya EA, Kurilshikov A, Van Der Graaf A, Hu S, Andreu-Sánchez S, Chen L, et al. Effect of host genetics on the gut microbiome in 7,738 participants of the Dutch Microbiome Project. *Nature Genetics*. 2022;54(2):143-51.
116. Olsson LM, Boulund F, Nilsson S, Khan MT, Gummesson A, Fagerberg L, et al. Dynamics of the normal gut microbiota: A longitudinal one-year population study in Sweden. *Cell Host & Microbe*. 2022;30(5):726-39.e3.
117. Mathur S, Sutton J. Personalized medicine could transform healthcare. *Biomedical Reports*. 2017;7(1):3-5.
118. Regjeringen.no. Strategi for persontilpasset medisin: Helse- og omsorgsdepartementet; 2023 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/strategi-for-persontilpasset-medisin/id2959463/>].
119. FN-Sambandet. Befolkning, migrasjon og urbanisering 2023 [Available from: <https://fn.no/tema/baerekraftig-utvikling-fattigdom-og-befolkning/befolkning>].

