

Bacheloroppgave

Den potensielle effekten av probiotika ved behandling av overvekt og fedme

av

102347 & 102528

26.04.2018

VF 202 - Bacheloroppgave

Bachelor i ernæring

Antall ord: 11 898

April, 2017

Institutt for helsefag - Høgskolen Kristiania

”Denne bacheloroppgaven er gjennomført som en del av utdanningen ved Institutt for helsefag - Høgskolen Kristiania. Høgskolen Kristiania er ikke ansvarlig for oppgavens metoder, resultater, konklusjoner eller anbefalinger.”

Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med fullføring av vår bachelorgrad i ernæring ved Høyskolen Kristiania.

Bakgrunn for valg av tema baserer seg på personlig interesse for tarmfloraens påvirkning på mennesket, samt vårt ønske om å redusere forekomst av overvekt og fedme. For å begrense oppgaven har vi tatt for oss temaet probiotika. Dette er et forskningsområde i stor utvikling, noe som gjorde emnet ekstra spennende.

Vi vil takke veilederen vår, Carine Aukner, for gode tilbakemeldinger underveis, samt ansatte ved skolebiblioteket for hjelp rundt søkeprosess og innhenting av litteratur.

Høyskolen Kristiania

Oslo, april 2018

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	4
1. Innledning	5
1.1 Bakgrunn.....	5
1.2 Problemstilling.....	8
2.0 Metode	9
2.1 Valg av metode.....	9
2.2 Litteratursøk.....	9
2.4 Kostnader.....	13
2.5 Etikk og anonymitet.....	13
2.6 Inkluderte studier.....	14
3.0 Resultat	15
3.1 Effekt av probiotika på kroppssammensetning ved vektreduksjonsprogram.....	15
3.2 Effekt av probiotika på kroppssammensetning uten vektreduksjonsprogram.....	19
3.3 Metaanalyse.....	24
4.0 Diskusjon	26
4.1 Viktige funn.....	26
4.2 Mulige årsaksmekanismer.....	29
4.3 Vurdering av studiene.....	30
4.4 Styrker og svakheter ved valgt metode.....	35
4.5 Betydning av funn og videre forskning.....	36
5.0 Konklusjon	37
Referanseliste	39

Sammendrag

Bakgrunn: Overvekt og fedme anses i dag som en av de viktigste helseutfordringene i verden. Dagens vektreduksjonsstrategier gir beskjedne resultater på varig vekttap, og det forskes derfor på nye metoder for vektreduksjon. Et nytt og voksende felt på dette området er tarmfloraens mulige innvirkning på fedmens etiologi. Ubalanse i tarmfloraen gir forstyrrelser i tarmbakterienes biokjemi, og dette er assosiert med fedme. Derfor blir det stadig testet ut ulike metoder for å manipulere tarmfloraen slik at den mikrobielle balansen gjenopprettes. Manipulering av tarmfloraen ved hjelp av probiotika kan muligens endre den bakterielle sammensetningen på en måte som favoriserer vertens helse ved å utløse gunstige systemiske responser. På bakgrunn av dette er det ønskelig å se nærmere på om tilskudd av probiotika kan endre tarmfloraen på en måte som påvirker kroppssammensetning, reduserer kroppsvekt, eller på annen måte har effekter som kan benyttes ved behandling av overvekt og fedme.

Problemstilling: Hvilken potensiell effekt har tilskudd av probiotika ved behandling av overvekt og fedme?

Metode: Det ble benyttet kvantitativ tilnærming i form av en litteraturstudie for å besvare problemstillingen. Anvendt litteratur ble identifisert ved et systematisk litteratursøk i databasen MEDLINE. Litteratursøket ble gjennomført fra januar-mars 2018. Grunnlaget for konklusjonen ble basert på vitenskapelig teori.

Resultater: Totalt ble det inkludert syv RCT-studier og en metaanalyse. Med unntak av én studie viste alle inkluderte studier fedmereduserende effekter ved tilskudd av probiotika. Disse effektene ble vist ved reduksjon av kroppsvekt, kroppsmasseindeks, fettmasse, visceralt fett eller midjemål.

Konklusjon: På bakgrunn av resultatene er det nærliggende å tro at tilskudd av probiotika kan ha positive effekter på vektreduksjon og opprettholdelse av vekt, og følgelig kan benyttes ved behandling av overvekt og fedme. Det kreves videre forskning for å kartlegge mekanismene som knytter probiotika til vektreduksjon, og undersøkelse av eventuelle uønskede langtidseffekter av probiotikatilskudd. Videre forskning som styrker resultatene vist i denne litteraturstudien vil være av stor verdi for enkeltindividets helse og i et samfunnsøkonomisk perspektiv.

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

1.1.1 Fedme

Overvekt og fedme er et stadig økende problem, og anses i dag som en av de viktigste helseutfordringene i verden (1). Overvekt og fedme defineres som unormal eller overdreven fettakkumulering som kan være skadelig for helsen (2). For å klassifisere overvekt og fedme hos voksne brukes vanligvis kroppsmasseindeks (KMI). Dette er en formel som viser forholdet mellom høyde og vekt. KMI er definert som en persons vekt i kilo dividert med kvadratet av sin høyde i meter (kg/m^2). Verdens helseorganisasjon (WHO) klassifiserer KMI i ulike vektkategorier (tabell 1).

Tabell 1: WHO sin klassifisering av KMI (2).

Kategori	KMI (kg/m^2)
Undervektig	<18,5
Normal kroppsvekt	18,5-24,9
Overvektig	25-29,9
Fedme, grad 1	30-34,9
Fedme, grad 2	35-39,9
Fedme, grad 3	>40

De siste 20 årene har andelen nordmenn med fedme blitt fordoblet (3). I dag har én av fem nordmenn KMI >30. Økningen i forekomst av fedme ses både i industrialiserte land og utviklingsland. I verdens befolkning var det i 2016 1,9 milliarder voksne som var overvektige, og av disse var 650 millioner klassifisert med fedme (2). Overvekt og fedme kan skape problemer for helse, trivsel og livskvalitet, men også gi økt sykdomsrisiko og økt dødelighet (3). Forhøyet KMI (>30) øker risikoen for ikke-smittsomme sykdommer som blant annet hjerteinfarkt, hjerneslag, diabetes, muskel- og skjelettlidelser, ikke-alkoholisert fettlever, samt flere kreftformer. Risikoen øker ved stigende grad av fedme, spesielt ved abdominal fedme. I tillegg til at fedme påvirke helsen, medfører de vektrelaterte helseproblemene svært store kostnader. I Danmark bruker helsetjenesten hvert år 1 473 millioner danske kroner på helsetjenester relatert til overvekt, og anslag viser at overvekt fører til mer enn 1,8 millioner ekstra fraværsdager.

Overvekt og fedme skyldes forstyrrelser i energibalansen (3). Det er flere faktorer som kan påvirke denne balansen og øke sårbarheten. Blant disse er kosthold, levevaner, miljø og biologiske faktorer (4). I senere tid er det også blitt observert at bakteriefloraen i tarmkanalen kan ha en innvirkning på fedmeproblematikken. Dagens vektredningsstrategier inkluderer livsstilsendringer (diett, fysisk aktivitet og adferdsterapi), medisinsk behandling og kirurgiske inngrep (5). Livsstilsendringer alene kan fremme et langvarig vekttap på 5-10%. Likevel ser man en tendens til at 30-50% av vekttapet gjenvinnes innen det første året, og at resterende vekttap gjenvinnes i løpet av det neste året. Medisinsk behandling kan også bidra til en beskjeden vektredning, men flertallet av medisinene er begrenset på grunn av bivirkningene de gir. Bariatrisk kirurgi (fedmeoperasjon) er for tiden det mest effektive alternativet for langvarig behandling av ekstrem fedme, da det fremmer et signifikant vekttap og reduserer dødeligheten. Men, til tross for relativ effektivitet, er det et betydelig antall pasienter som opplever dårlige resultater på varig vektredning; på lang sikt er det flere som gjenvinner opp til 50-70% av vekttapet. For at flere skal mestre et varig vekttap, forskes det stadig på nye metoder for vektredning. Et nytt og voksende forskningsfelt på dette området er tarmfloraens mulige innvirkning på fedmens etiologi.

1.1.2 Tarmfloraen

Tarmflora er en fellesbetegnelse for alle mikroorganismer som naturlig finnes i mage-tarmkanalen (6). De fleste av mikroorganismene befinner seg i tykktarmen. Tarmfloraen består av trillioner av bakterier, og over tusen ulike bakteriestammer, som sammen spiller en viktig rolle for metabolismen (7). Alle individer har unik bakteriesammensetning, men felles for alle er at tarmfloraen hovedsakelig består av bakteriestammer fra fire hovedgrupper; *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* og *Proteobacteria* (6). Tarmbakteriens biokjemi påvirker tarmen og dermed hele mennesket (8). Tarmfloraen utfører et bredt spekter av viktige funksjoner i kroppen. Den beskytter integriteten til tarmveggen, syntetiserer vitaminer, og bidrar i fordøyelse av polysakkarider som er ufordøyelige for kroppens enzymer (7). Den bidrar til utvikling og homeostase av immunceller, beskytter mot patogene mikroorganismer, og påvirker produksjon av neurotransmittere og hormoner (4). I senere tid er det også blitt påvist at bakteriene i tarmen kan påvirke energioptak, fettlagring og appetitt.

I en normal tarmkultur konkurrerer bakteriene og opprettholder dermed en balanse i systemet (7). Tarmfloraen er i stand til å tilpasse seg fysiologiske forstyrrelser som oppstår daglig, men ved store endringer i bakteriekulturen vil det oppstå en ubalanse som gjør at enkelte bakterietyper blir dominerende og forstyrrer biokjemien (8). Disse endringene kan blant annet forekomme ved sykdom, endringer i kosthold, medisinbruk eller andre miljøfaktorer. Forstyrrelsene i biokjemien kan føre til tap av gunstige mikrober, og fremvekst av sykdomsfremkallende mikrober (7). Ubalanse i tarmfloraen er blant annet assosiert med metabolske forstyrrelser som metabolsk syndrom, type 2 diabetes og fedme.

I en studie på mus, ble det sett at andelen av *Bacteroidetes* og *Firmicutes*, som er de to mest dominerende bakteriegruppene i tarmfloraen, var ulikt fordelt hos magre og overvektige mus (4). Hos den overvektige musen bestod tarmfloraen av en større andel *Firmicutes* enn *Bacteroidetes*, mens tarmfloraen hos den magre musen viste det motsatte. En dansk studie gjennomført på mennesker, sammenlignet tarmfloraen til overvektige og normalvektige ved å se på sammensetning og mengde av ulike tarmbakterier (8). Studien identifiserte forskjeller i tarmfloraen hos de to gruppene. Det ble observert at gruppen med normal vekt hadde rikere tarmkultur enn gruppen som var overvektige. Gruppen med normal vekt hadde flere forskjellige bakterietyper og flere tarmbakterier totalt, mens de overvektige hadde mistet en del av bakterietypene, samt hadde lavere mengde av tarmbakterier totalt. I tillegg ble det observert at personene med lite mangfold av tarmbakterier også hadde høyere nivå av fettvev, insulinresistens og dyslipedemi. Forskerne var likevel usikre på om sammensetningen av tarmfloraen var årsaken til overvekten eller konsekvensen av overvekten. I en annen studie ble bakteriefrie normalvektige mus kolonisert med tarmbakterier fra overvektig mus (9). Resultatet ble at den koloniserte musen fikk økt fettmasse, til tross for at matinntaket var uendret. På bakgrunn av funn som dette blir det stadig testet ut ulike metoder for å manipulere tarmfloraen slik at den mikrobielle balansen gjenoprettes (7). Ulike tilnæringsmetoder er blant annet inntak av vitamin/mineraltilskudd, antibiotika, justering av kosthold, fekal mikrobiotransplantasjon, samt inntak av prebiotika og probiotika.

1.1.3 Probiotika

Begrepet ”probiotisk” ble først brukt i 1965 av Lilly og Stillwell for å beskrive stoffer utskilt av en organisme som stimulerer veksten av en annen (10). Probiotika er levende

mikroorganismer som gir helsemessige fordeler når det benyttes i tilstrekkelig mengde (11). Bakteriene overlever i fordøyelsessystemet og etablerer seg som en del av den vanlige bakteriefloraen (12). Noen probiotiske bakterier binder små og store tarmepitel og kan produsere stoffer med antioksidative egenskaper, mens andre probiotiske bakterier kjemper for en plass på mucosa og reduserer dermed invasjon av patogene organismer. Probiotika finnes i mange funksjonelle matvarer og kosttilskudd (13). Kosttilskudd med probiotika har vist å kunne endre den eksisterende tarmfloraen for å gi verten en fordel (11). I probiotiske preparater brukes mange ulike probiotiske bakterier, og de mest brukte er bakterier som tilhører bakteriestammene *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* (14).

Helsefordelene ved bruk av probiotika har blitt et økende interessefelt innenfor forskning (15). Behandling ved bruk av antibiotika, immunsuppressiv terapi og bestråling, kan påvirke tarmfloraen og medføre negative endringer i bakteriesammensetningen (11). Inntak av gunstige bakterietyper kan gjenopprette den mikrobielle likevekten, og kan derfor være et attraktivt alternativ for å forebygge sykdom. Manipulering av tarmfloraen ved hjelp av probiotika kan muligens endre den bakterielle sammensetningen på en måte som favoriserer vertens helse ved å utløse gunstige systemiske responser. Mekanismen for probiotika er ikke fullstendig forstått, men det ser ut til at de viktigste effektene er forbigående og kortvarige immunmodulerende effekter, antimikrobielle effekter, forbedring av tarmens barrierefunksjon og påvirkning på biokjemiske intestinale funksjoner (16). Det er vist at probiotika kan være effektivt i kliniske tilstander som inkluderer blant annet infantil diaré, nekrotiserende enteroklititt, antibiotikarelatert diaré, *Helicobacter pylori* infeksjon og kirurgiske infeksjoner.

1.2 Problemstilling

Vi har valgt følgende problemstilling til vår bacheloroppgave:

Hvilken potensiell effekt har tilskudd av probiotika ved behandling av overvekt og fedme?

Problemstillingen ble valgt på bakgrunn av den økende fedmeproblematikken og kunnskapen vi har tilegnet oss om tarmfloraens mulige innvirkning. Som nevnt kan tilskudd av probiotika endre tarmfloraens bakteriesammensetning, og vi valgte derfor å se nærmere på om tilskudd av probiotika kan endre tarmfloraen på en måte som påvirker kroppsvekten. I denne oppgaven skal vi utelukkende se på om tilskudd av probiotika kan redusere kroppsvekt, påvirke

kroppssammensetning eller på annen måte brukes i behandling av overvekt og fedme. Andre faktorer som kan påvirke tarmfloraen og/eller kroppsvekten vil ikke bli nærmere undersøkt.

2.0 Metode

Metode er læren om de verktøy en benytter for å løse et problem eller skaffe ny kunnskap, og den beskriver hvilken fremgangsmåte som er brukt for å gjennomføre en studie (17,18).

2.1 Valg av metode

Hvilken metode som benyttes velges hovedsakelig ut fra problemstillingen. Samtidig må metodevalget reflektere hva som er praktisk gjennomførbart, med hensyn til personlige ressurser, økonomi og tidsbruk. Formålet med dette prosjektet var å finne svar på om inntak av probiotika kan ha effekt ved behandling av overvekt og fedme. For å belyse problemstillingen ble det valgt å gjennomføre en litteraturstudie. En litteraturstudie skal identifisere, evaluere og konkludere innenfor den gitte problemstillingen (19). Det ble benyttet en kvantitativ tilnæringsmetode i form av et systematisk litteratursøk for å få en systematisk kunnskapsoversikt over vitenskapelige publikasjoner som finnes i fagfeltet. Sammendrag av eksisterende forskningsresultater presenteres, og deretter diskuteres resultatene opp mot teorien som foreligger.

2.2 Litteratursøk

Denne litteraturstudien startet med en søkeprosess i ulike søkemotorer før selve skriveprosessen begynte. I første fase ble det utført et generelt søk i søkemotorer og databaser etter relevante studier på valgt tema. Dette ble gjort for å kartlegge om det fantes tilstrekkelig med forskning til å gjennomføre en litteraturstudie basert på valgt problemstilling. Deretter startet prosessen med å innhente aktuelle studier, ved hjelp av systematisk søk. Når man skal undersøke effekt av helserelaterte tiltak er foretrukket design randomiserte kontrollerte studier (RCT), eller metaanalyser som oppsummerer slike eksperimentelle data (20). Databasen MEDLINE anbefales ved søk etter RCT (21). MEDLINE er den største bibliografiske litteraturbasen innenfor medisin, denne databasen ble derfor benyttet for innhenting av aktuelle studier. I tilfeller hvor fulltekst ikke var tilgjengelig via MEDLINE ble søkemotoren

Bibsys Oria gjennom Høyskolen Kristiania sitt online-bibliotek, samt Google Scholar og PubMed, benyttet som supplement. Litteratursøk ble gjennomført fra januar-mars 2018. For å skrive bakgrunnsinformasjon relevant til tema ble det benyttet informasjon fra tidligere pensumbøker og andre fagbøker, utgivelser fra Helsedirektoratet, og forskningsartikler funnet i nevnte søkemotorer.

2.2.1 Fremgangsmåte

Første steg i søkeprosessen var å formulere en søkestrategi. Dette arbeidet startet med å lage søkeord ut fra problemstillingen. En inndeling som kalles ”det tredelte spørsmål” ble benyttet for å gjøre det lettere å finne de riktige søkeordene (21). Det tredelte spørsmål er særlig godt tilpasset effektspørsmål. Et godt spørsmål inkluderer gjerne en beskrivelse av hvilke mennesker det handler om, den intervensjon/tiltak/eksposisjon man er interessert i, og hva man sammenligner med. Det tredelte spørsmål består av nettopp disse tre elementene; mennesker, intervensjoner og effekter. Ved å dele inn problemstillingen etter denne metoden ble søkeordene formulert. Søkeordene ble så oversatt til engelsk, siden de fleste forskningsartikler er publisert på engelsk (tabell 2).

Tabell 2: Det tredelte spørsmål (21).

	Mennesker	Intervensjon	Effekter
Tredelt problemstilling	Mennesker med overvekt/fedme	Inntak av probiotika (vs. ikke inntak av probiotika)	Vektnedgang
Søkeord	Obesity Obese Overweight	Probiotics Synbiotics	Weight loss

Deretter begynte formuleringen av den endelige søkestrengen (tabell 3). Søkeord for pasientgruppen ble valgt basert på søketermene i tabell 2. Søk på ordet ”obesity” ga underkategorien ”overweight”. Trinn 1 i søket ble dermed ”Obesity/ or overweight/”. For at søkemotoren skulle fange opp ulike varianter av de aktuelle ordene, og dermed øke antall treff, ble det lagt til ”*” (traktering) bak de aktuelle ordene (21). For å inkludere artikler der de aktuelle ordene også kunne stå i tittel, emneord eller sammendrag ble det lagt til ”.tw.” (tekstord) bak ordene. Trinn 2 og 3 i søket ble dermed ”overweight*.tw.” og ”obesity*.tw.”. I

trinn 4 ble ”*obese*.tw.*” lagt inn. Deretter ble det lagt inn søkeord for effekt; trinn 5 og 6 bestod av søkeordene ”*weight loss/*” og ”*weight loss*.tw.*”. I trinn 7 ble søkeordene ”*probiotics/* og *synbiotics/*” lagt inn som intervensjonsord. Sistnevnte ble inkludert for å få flere relevante treff fordi pre- og probiotika sammen kalles synbiotika. I trinn 8 og 9 ble det lagt til ”**.tw.*” etter ”*probiotic*” og ”*synbiotic*” av samme grunn som i trinn 2 og 3. Etter disse ni trinnene ble ordene som omhandlet pasientgruppen og ordene som omhandlet intervensjon slått sammen ved bruk av kombinasjonsordet OR. OR blir brukt til å kombinere flere ord av samme betydning, slik at treffene inneholder minimum én eller flere av søkeordene i de trinnene OR blir brukt. Trinn 10 ble dermed ”*1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6*” og trinn 11 ble ”*7 or 8 or 9*”. For å spesifisere søket ble ordet AND lagt til. Ved bruk av AND må alle treff som kommer opp inneholde minimum et av ordene i trinn 10 og et av ordene i trinn 11. Trinn 12 ble derfor ”*10 and 11*”. Neste steg i søkeprosessen var å legge på filter. I trinn 13 filtreres søkene fra trinn 12 med følgende filtre; (*danish or english or norwegian or swedish*) and *humans and randomized controlled trial and (”reviews (best balance of sensitivity and specificity)” og ”therapy (best balance of sensitivity and specificity)” and last 10 years*). Det endelige søket ga 64 artikler.

Tabell 3: Søkestreng fra MEDLINE.

Steg	Søkeord	Treff
1	Obesity/ or overweight/	167361
2	Overweight*.tw.t	56670
3	Obesity*.tw.t	196488
4	Obese*.tw.	108328
5	Weight loss/	31376
6	Weight loss*.tw.	74218
7	Probiotics/ or synbiotics/	13426
8	Probiotic*.tw.	17442
9	Synbiotic*.tw.	900
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	352422
11	7 or 8 or 9	20488
12	10 and 11	887
13	Limit 12 to (<i>danish or english or norwegian or swedish</i>) and <i>humans and randomized controlled trial and (”reviews (best balance of sensitivity and</i>	64

specificity)” or ”therapy (best balance of sensitivity and specificity)”) and last 10 years)

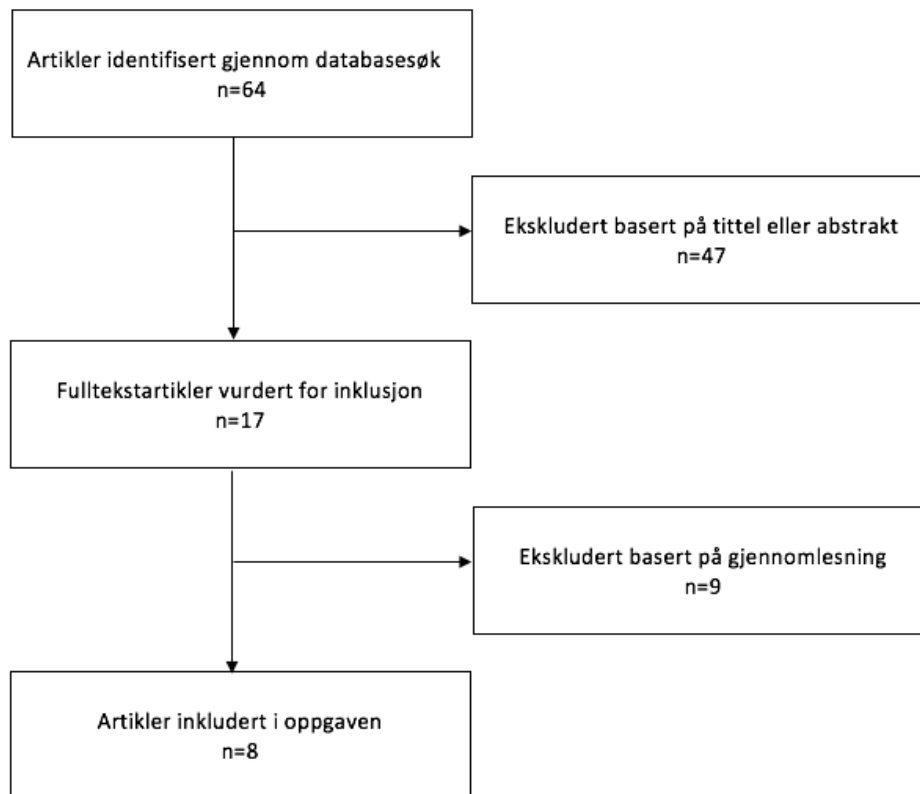
2.2.2 Vurdering av litteratur

Kriteriene presentert i tabell 4 avgjorde hvilke artikler som ble inkludert i litteraturstudien. Kriteriene innebærer at forskningen er utført på voksne mennesker og at artiklene er skrevet på et språk studentene behersker. Videre innebærer kriteriene at studiedesignet er metaanalyse eller RCT, og at studienes primærutfall er endringer i kroppsvekt eller kroppssammensetning. I tillegg krever inkludering av studier at kildene har blitt kritisk vurdert ut ifra om de er valide, reliable og representative (22). Studiene som har blitt brukt er publisert i tidsskrifter som har rutiner for ekstern fagfelle vurdering. Studiene er kvalitetssikret av autoriteter med høy akademisk bakgrunn innenfor faget, og oppnår derfor kravet til pålitelighet. Det ble stilt krav til at de inkluderte studiene var etisk godkjent.

Tabell 4: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for litteratursøket.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Studier på mennesker	Dyrestudier
Voksne (<18 år)	Barn, spedbarn, gravide, ammende, eldre
Metaanalyse eller RCT	Studiedesign som ikke faller innenfor gitte inklusjonskriterier
Artikler skrevet på norsk, dansk, svensk eller engelsk	Artikler skrevet på andre språk
Studier hvor primærutfallet er endringer i kroppsvekt eller kroppssammensetning	Studier som primært ser på deltakere med en spesifisert sykdom
Etisk godkjent	Ikke etisk godkjent
Fagfelle vurdert	Ikke fagfelle vurdert

Etter å ha identifisert 64 artikler gjennom databasesøk ble 47 artikler ekskludert basert på tittel eller abstrakt. Gjenværende artikler (n=17) ble lest i fulltekst. Etter å ha vurdert artiklene opp mot de forhåndssette inklusjonskriteriene ble totalt 8 artikler inkludert i denne litteraturstudien; 7 RCT og 1 metaanalyse (figur 1).



Figur 1: Flytdiagram over utvelgelsen av litteratur.

2.4 Kostnader

Denne bacheloroppgaven benyttet metoden litteraturstudie og baserte seg på tidligere publiserte artikler og fagbøker. Artikler som ikke var tilgjengelig i gratis fulltekst ble bestilt kostnadsfritt gjennom Høyskolen Kristiania sitt bibliotek. Følgelig ble det ikke benyttet utstyr eller ressurser som medfører direkte kostnader.

2.5 Etikk og anonymitet

Etiske og moralske vurderinger gir uttrykk for hva som er rett eller galt, akseptert eller forkastelig, verdig eller uverdig. Litteraturstudier tar for seg tidligere forskning og gjennomfører ingen nye intervensjoner. I denne studien var det derfor ingen direkte tilknytning til forsøksobjekter. Det ble likevel satt som krav at anvendte studier skulle være utført i henhold til etiske hensyn som ivaretagelse av personvern, informert samtykke og etisk godkjenning, i henhold til Helsinkideklarasjonen sine etiske prinsipper for medisinsk forskning (23). I tillegg følger denne litteraturstudien retningslinjene gitt for oppgaveskriving ved Høyskolen Kristiania. Det presiseres at resultatene som fremstilles presenteres på en

objektiv måte for å ivareta studienes tolkninger, og at det refereres til kilder der det blir brukt. Vancouver-modellen ble brukt som referansemodell for å unngå misvisende referanser og plagiat.

2.6 Inkluderte studier

Følgende tabell (tabell 5) viser en oversikt over studier anvendt i denne litteraturstudien.

Tabell 5: Oversikt over inkluderte studier.

Studie	Referanse	År	Design (varighet)	Deltakere: Antall ¹ Kjønn	Intervensjonsprodukt bakteriestammer (daglig dose KDE ²)	Kontrollprodukt	Vektreduksjonsprogram
1	Sanchez et al. (24)	2014	RCT (24 uker)	n= 125 ♂/♀=48/77	Kapsler, <i>Lactobacillus rhamnosus</i> CGMCC1.3724 (3,24 x 10 ⁸ KDE)	Kapsler, placebo	Ja
2	Gomes et al. (25)	2017	RCT (8 uker)	n=43 ♂/♀= 0/43	Pulver, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-14, <i>Lactobacillus casei</i> LC-11, <i>Lactococcus lactis</i> LL-23, <i>Bifidobacterium bifidum</i> BB-06, <i>Bifidobacterium lactis</i> BL-4. (2 x 10 ¹⁰ KDE)	Pulver, placebo	Ja
3	Madjd et al. (26)	2016	RCT (12 uker)	n=89 ♂/♀= 0/89	Mager yoghurt, <i>Lactobacillus acidophilus</i> LA5, <i>Bifidobacterium lactis</i> BB12 (1 x 10 ⁷ KDE)	Mager yoghurt	Ja
4	Higashikawa et al. (27)	2016	RCT (12 uker)	n=62 ♂/♀= 23/39	Pulver, Varmebehandlede vs. levende bakterier <i>Pediococcus pentosaceus</i> (1 x 10 ¹¹ KDE)	Pulver, placebo	Nei
5	Stenman et al. (28)	2016	RCT (6 md.)	n=209 ♂/♀=42/167	Pulver, med eller uten kostfiber, og <i>bifidobacterium animalis</i> ssp (1 x 10 ¹⁰ KDE)	Pulver, placebo eller kostfiber	Nei
6	Kadooka et al. (29)	2010	RCT (12 uker)	n=87 ♂/♀=59/28	Fermentert melk, <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (1 x 10 ¹⁰ KDE)	Fermentert melk	Nei
7	Kadooka et al. (30)	2013	RCT (16 uker)	n=210 ♂/♀=105/105	Fermentert melk, <i>Lactobacillus gasseri</i> SBT2055 (7,9 x 10 ⁷ eller 6,9 x 10 ⁶ KDE)	Fermentert melk	Nei
8	Borgeraas et al. (31)	2018	Meta-analyse av RCT (3-12 uker)	n=15 studier n=957 deltakere ♂/♀=354/603	Pulver, kapsler, soyamelk, fermentert melk eller ost. <i>En, to eller flere ulike bakteriestammer.</i> (fra 1,0 x 10 ⁹ til 4,8 x 10 ¹¹ KDE)	Placebo i respektive varianter	X

¹ Antall deltakere: Antall deltakere inkludert i intention-to-treat-analysen (ITT).

² KDE: Kolonidannende enheter.

3.0 Resultat

3.1 Effekt av probiotika på kroppssammensetning ved vektreduksjonsprogram

3.1.1 Studie 1

Studien ”Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women” er en dobbeltblindet, placebokontrollert, randomisert studie gjennomført av Sanchez et al (24). Studien ble publisert i 2014 i tidsskriftet British Journal of Nutrition. Formålet med den 24 uker lange studien var å undersøke påvirkningen av tilskudd med *Lactobasillicus rhamnosus* CGMCC1.3724 (LRP-tilskudd) på kroppsvekt og fettmasse hos overvektige menn og kvinner. Deltakerne ble rekruttert fra Quebec i Canada. De var friske menn og kvinner i en alder mellom 18-55 år, som hadde stabil KMI på mellom 29-41 kg/m². Deltakerne kunne ikke bruke narkotika, røyk, alkohol, antibiotika, vitamin- og mineraltilskudd eller medisiner som påvirker kroppsvekt seks måneder før studiestart eller underveis i studien. Personer som ikke møtte disse kriteriene, samt gravide, ammende, postmenopausale kvinner, og personer som hadde unormale stoffskifteverdier, anemi, eller kormorbiditet assosiert til fedmen ble ekskludert fra studien. Personer som ønsket å delta måtte også gjennom en 14-dagers utrensning for å eliminere spor av probiotika før de ble inkludert i studien.

125 deltakere (menn; n=48, kvinner; n=77) ble inkludert i studien. Av disse var det 93 deltakere som fullførte studien (24). Inkluderte deltakere ble randomisert til to grupper; en gruppe som inntok kapsler med LRP-tilskudd (n=62) og en gruppe som inntok kapsler med placebo (n=63). Begge gruppene inntok to kapsler daglig. LRP-kapslene inneholdt $1,62 \times 10^8$ kolonidannende enheter (KDE), 300 mg av en miks av oligofruktose og inulin, og 3 mg magnesiumstearat per kapsel. Placebokapslene hadde samme farge og størrelse som LRP-kapslene, men inneholdt 250 mg maltodextrin og 3 mg magnesiumstearat. Studien var inndelt i en 12 ukers vektnedgangsperiode (fase 1), etterfulgt av 12 ukers opprettholdelse av vekttap (fase 2). I fase 1 fikk alle deltakerne en personlig kostplan med energirestriksjon tilsvarende et daglig energiunderskudd på 500 kilokalorier, mens de i fase 2 fikk en personlig kostplan uten energirestriksjon. I begge fasene ble deltakernes kostinntak overvåket og fulgt opp. I tillegg måtte deltakerne fylle ut en 3-dagers kost- og aktivitetsdagbok. Deltakerne hadde også 24-timers kostintervju med klinisk ernæringsfysiolog hver andre uke i fase 1 og månedlig i

fase 2. Målinger av kroppsvekt og kroppskomposisjon, samt blodprøver og fekale prøver, ble tatt ved studiestart, etter uke 12 og etter uke 24.

Resultatene viste ingen signifikant forskjell på gjennomsnittlig vekttap mellom LRP-gruppen og placebogruppen da alle deltakerne ble vurdert (24). Derimot ble det observert en signifikant behandling x kjønn interaksjon. Etter fase 1 var gjennomsnittlig vekttap hos kvinnene i LRP-gruppen signifikant høyere enn hos kvinnene i placebogruppen ($P=0,02$). Hos mennene ble det ikke observert signifikant forskjell mellom gruppene ($P=0,53$). I fase 2 fortsatte kvinnene i LRP-gruppen å redusere kroppsvekt og fettmasse, mens det motsatte ble sett i placebogruppen. Igjen var tap av fettmasse og kroppsvekt hos mennene likt i begge grupper. Studien konkluderte med at tilskudd av *Lactobacillus rhamnos* CGMCC1.3724 kan hjelpe overvektige kvinner å oppnå varig vekttap.

3.1.2 Studie 2

Forskningsartikkelen ”**The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant status: a double-blind, randomized trial**” av Gomes et al. ble publisert i 2017 (25). Studien er en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert parallellgruppestudie. Hensikten med studien var å undersøke hvilken effekt inntak av en probiotikablanding hadde på kroppssammensetning og andre fedmerelaterte parameter, med og uten samtidig kostintervensjon. Deltakerne ble rekruttert via oppslag i brosjyrer, og henvist til en klinikk i Brasil. Deltakerne var friske kvinner mellom 20-59 år, som hadde en KMI mellom 24,9-40 kg/m². Eksklusjonskriterier inkluderte kvinner som allerede fulgte en diett, var gravide eller planla graviditet i løpet studieperioden, og kvinner som hadde hatt gastrointestinal kirurgi, skjoldbrusksykdommer eller akutte sykdommer som trengte behandling. I tillegg ble kvinner som trengte insulintilskudd eller annen hormonbehandling, samt kvinner som brukte rusmidler, antibiotika eller andre medisiner som kunne påvirke immunresponsen, ekskludert fra studien. Regelmessig konsumering av produkter som inneholdt probiotika, fermentert mat eller kosttilskudd var også eksklusjonskriterier. Totalt ble 60 kvinner inkludert i studien, og 43 av disse fullførte studien.

Kvinnene som kvalifiserte til intervensjonen ble randomisert til to grupper; en gruppe med inntak av probiotika og kostintervensjon (intervensjonsgruppe; $n=21$), og en gruppe med kun kostintervensjon (kontrollgruppe; $n=22$) (25). Studien varte i åtte uker og evaluering ble gjennomført ved studiestart og studieslutt. Ved evalueringene ble det gjennomført 24-timers

kostintervju og innlevering av 3-dagers kostregistrering. Alle kvinnene konsumerte fire poser med pulver hver dag. Hver pose med probiotikablanding inneholdt maltodekstrin (48,3 %), modifisert stivelse (24,2 %) xylitol (24,2 %), silisiumdioksid (0,97 %) og til sammen 1×10^9 KDE av probiotikastammene *Lactobacillus acidophilus* LA-14, *Lactobacillus casei* LC-11, *Lactococcus lactis* LL-23, *Bifidobacterium bifidum* BB-06 og *Bifidobacterium lactis* BL-4. Totalt utgjorde posene med probiotikablanding 2×10^{10} KDE per dag. Kontrollproduktet var identisk i utseende, lukt og smak. Uavhengig av produkt skulle kvinnene konsumere hele dagsdosen blandet i romtemperert væske og innta dette før frokost. Oppfølging av kvinnene ble gjennomført med ukentlige telefonsamtaler, månedlige avtaler og registrering av antall tomme poser. Oppfølgingstimene bestod av datainnsamling, 3-dagers kostregistrering, kroppsvekt, kroppscomposisjoner og blodprøver. Alle kvinnene fikk hver sin kostplan med 25-30 kcal/kg og retningslinjer for sunn mat. Kostplanen inneholdt seks måltider, mengdemål, matlagingstips, bytteliste og lik mengde protein, fett og karbohydrater. Kvinnene ble også oppfordret til å opprettholde sitt vanlige aktivitetsnivå gjennom hele studien. Aktivitetsnivå ble vurdert ved studiestart og studieslutt ved bruk av metabolske ekvivalenter.

Ved studieslutt viste resultatene ingen signifikant forskjell i fettmasse mellom gruppene (between-group differences, $P=0,44$) (25). Ved sammenligning av målingene tatt ved studiestart og studieslutt viste resultatene signifikant reduksjon i fettmasse i intervensjonsgruppen (within-group differences, $P=0,001$). Sammenlignet med kontrollgruppen hadde intervensjonsgruppen større reduksjon i midjemål ($P=0,03$). Gomez et al. konkluderer med at konsumering av probiotikablandingen sammen med kostintervensjon reduserer abdominalt fett mer effektivt enn kun kostintervensjon.

3.1.3 Studie 3

I 2010 ble studien ”**Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted diet: a randomized controlled trial**” av Madjd et al. publisert (26).

Primærutfallet til studien var å sammenligne effektene av yoghurt med probiotika og yoghurt uten probiotika på kroppsvekt, KMI og midjemål, hos overvektige kvinner som fulgte et omfattende vektnedgangsprogram. Deltakerne var friske kvinner som ville endre kostholdet for å gå ned i vekt og som daglig inntok mager yoghurt (200-400 g). Kvinnene ble rekruttert fra en klinikk i Iran, og var i alderen 18-50 år, hadde KMI mellom 27-40 kg/m², og midjemål >80 cm. Kvinner som var gravide, ammende, hadde født det siste året eller planla

svangerskap innen seks måneder, samt kvinner som hadde nådd menopause ble ekskludert. Eksklusjonskriteriene inkluderte også kvinner som hadde hatt vekttap >10% av kroppsvekten de siste seks månedene, var allergiske mot probiotika eller melkeprodukter, og kvinner som inntok antibiotika, blodsukker- eller kolesterolkontrollerende medisiner, eller medisiner som påvirker kroppsvekt eller energiforbruk. Kvinner som var deprimerte, hadde unormale nivåer av skjoldbruskhormoner, svekket immunforsvar, kardiovaskulær sykdom, kreft, kolitt, fettlever, eller ble behandlet med kjemoterapi eller strålebehandling, ble evaluert som uegnet for studien av lege.

Studien er randomisert, kontrollert og singelblindet (26). Totalt 109 kvinner ble rekruttert, og etter gjennomgang av inklusjons- og eksklusjonskriterier kvalifiserte 89 kvinner til studien. 81 kvinner fullførte studien. Studien varte i 12 uker og startet med en toukers periode med utrensning av probiotika- og melkeprodukter før selve intervensjonen startet. Deltakerne ble randomisert i to grupper; en gruppe som konsumerte yoghurt uten probiotika (intervensjonsgruppe; n=45) og en gruppe som konsumerte yoghurt med probiotika (kontrollgruppe; n=44). Behandlingen inkluderte individuelle kost-, adferds- og treningsprogram, med et vekttap på 7-10 % som mål. Daglig energiunderskudd tilsvare 500-1000 kilokalorier per dag med et følgende vekttap på 0,5-1 kg kroppsvekt hver uke. Deltakerne ble oppfordret til 60 minutter moderat fysisk aktivitet fem ganger i uken. Antropometriske mål, inkludert kroppsvekt, kroppssammensetning og midjemål, samt blodprøver, ble tatt ved studiestart og studieslutt.

Yoghurt med probiotika bestod av et konvensjonelt produkt med startkultur av *Streptococcus thermophiles* og *Lactobacillus bulgaricus*, som ble tilsatt probiotikakultur av to stammer *Lactobacillus acidophilus LA5* (lactobacilli) og *Bifidobacterium lactis BB12* (bifidobacteria) med et minimum av 1×10^7 KDE (26). Begge yoghurtene hadde pH mellom 4,3-4,5 og hadde ingen forskjell i innhold (54 kcal, 4 g protein, 6,5 g karbohydrat og 1,4 g fett per 100 g), farge, smak og konsistens. Intervensjonsgruppen og kontrollgruppen inntok 200 gram av henholdsvis yoghurt med eller uten probiotika til et hovedmåltid to ganger daglig (totalt 400 gram daglig) i hele intervensjonsperioden.

Etter 12 uker intervensjonsperiode ble det observert en statistisk signifikant reduksjon i antropometriske mål, i begge grupper (26). Det var signifikant reduksjon i kroppsvekt i både intervensjonsgruppen ($-5,30 \pm 1,20$ kg, $P=0,001$) og kontrollgruppen ($-5,03 \pm 0,93$ kg,

P=0,001). Det ble også observert signifikant reduksjon i KMI og midjemål (P=0,001) i begge gruppene. Det ble ikke sett signifikant forskjell mellom de to gruppene i vekttap og antropometriske mål etter intervensjonen; vekttap (P=0,248), KMI (P=0,296) og midjemål (P=0,296). Oppsummert viste studien at konsumering av yoghurt med probiotika sammenlignet med yoghurt uten probiotika ikke ga signifikant effekt på vekttapet.

3.2 Effekt av probiotika på kroppssammensetning uten vektreduksjonsprogram

3.2.1 Studie 4

”**Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial**” er en studie av Higashikawa et al., publisert i 2016 (27). Studien var dobbeltblindet, randomisert og placebokontrollert og hadde som formål å bevise at melkesyrebakterien *Pediococcus pentosaceus* (LP28), som er laget av en plante, er effektivt for å redusere kroppsvekt og fettmasse hos mennesker. Deltakerne i studien var friske menn og kvinner i alderen 20-70 år, med en KMI på mellom 25-30 kg/m². Deltakerne kunne ikke være gravid eller ammende, ha nyre-, -lever- eller hjertesykdom, eller bruke medisiner og/eller kosttilskudd som kunne påvirke kroppsvekt eller fettmasse. Deltakerne ble også ekskludert hvis de deltok i andre kliniske studier nærmere enn 90 dager før studiestart. Deltakerne ble rekruttert fra Hiroshima, Japan. Av de rekrutterte personene møtte 62 personer inklusjonskriteriene og deltok i studien. Deltakerne ble randomisert til tre grupper, som enten skulle innta pulver med levende LP28 og dekstrin (n=21), pulver med LP28 som er drept ved varmebehandling (n=21), eller placebopulver som kun inneholder dekstrin (n=20).

Pulver med LP28 ble laget ved å spraytørke væske som inneholdt bakteriekultur (27). For å lage det varmebehandlede LP28 pulveret ble væsken med bakteriekultur behandlet på 121 grader celsius i 20 minutter (slik at bakteriene ble drept) før det ble spraytørket. Deltakerne fikk utdelt måleskje for inntak av pulver; 10 ml skje for gruppen med levende LP28 og 7.5 ml skje for gruppen med varmebehandlet LP28, samt for placebogruppen. Måleskjeen tilsvarte en bakteriemengde på 1×10^{11} KDE både for gruppen med levende LP28 og gruppen med varmebehandlet LP28.

Studien varte i 12 uker (27). I løpet av denne perioden skulle deltakerne innta én skje pulver (med henholdsvis varmebehandlet LP28, levende LP28 eller placebo) hver dag, og ellers

oppretholde sine vanlige kostholds- og aktivitetsvaner. Deltakerne fylte daglig ut registreringsskjema angående kroppsvekt, konsumering av pulver og helsetilstand gjennom hele studieperioden. Antropometriske målinger (kroppsvekt, fettprosent, fettfri kroppsmasse og midjemål) ble tatt hver fjerde uke. Blodprøver ble tatt ved studiestart og studieslutt. Totalt 58 deltakere fullførte studien.

Resultatene viste en signifikant forskjell i endringen av KMI mellom gruppen som inntok varmebehandlet LP28 og gruppen som inntok placebo; intervensjonsgruppen reduserte KMI med gjennomsnittlig $0,45 \text{ kg/m}^2$ mer enn kontrollgruppen ($0,45 \text{ kg/m}^2$, $P=0,0035$) (27). Resultatene viste også signifikant reduksjon i fettprosent og fettmasse i gruppen som inntok LP28 sammenlignet med kontrollgruppen ($P=0,002$ og $P=0,004$). Den gjennomsnittlige forskjellen i midjemål mellom gruppen som inntok varmebehandlet LP28 og gruppen som inntok placebo tilsvarte $2,84 \text{ cm}$ ($P=0,009$). Gruppen som inntok levende LP28 viste ingen signifikant reduksjon i de samme parameterne sammenlignet med placebogrupperen.

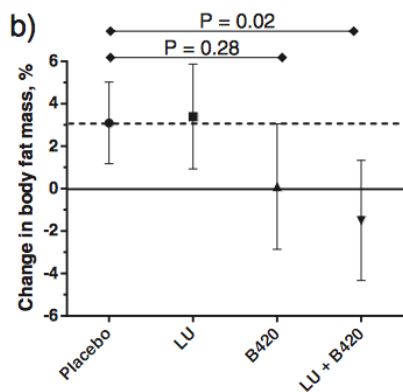
3.2.2 Studie 5

Studien ”**Probiotics with or without fiber controls body fat mass associated with serum zonulin, in overweight and obese adults – randomized controlled trial**” av Stenman et al. ble publisert i 2016 (28). Det forskerne ønsket å undersøke var effekten av *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* 420 (B420), samt kostfiberet Litesse Ultra polydextrose (LU), på fettmasse og andre fedmerelaterte parametere. Studien var en dobbeltblindet randomisert, placebokontrollert parallellstudie, gjennomført på fire kliniske forskningssenter i Finland. Studien hadde en varighet på seks måneder. For å delta i studien måtte deltakerne være i alderen 18-65 år og ha en KMI mellom $28,0$ - $34,9 \text{ kg/m}^2$. Midje-til-hofte ratioen måtte være $\geq 0,88$ for menn og $\geq 0,83$ for kvinner. I en periode før studien (fra seks uker-seks måneder) kunne ikke deltakerne bruke slankende medikamenter, avføringsmiddel, fibertilskudd, probiotika, antibiotika, eller medikamenter som påvirker immunresponsen. Deltakere ble også ekskludert hvis de hadde diabetes, hjerte-karsykdom eller immunologiske sykdommer, brukte rusmidler, var gravide eller ammende, samt hvis de hadde hatt en vektreduksjon på $>3 \text{ kg}$ de siste tre månedene.

Totalt 209 deltakere ble randomisert i fire grupper (1:1:1:1) (28). De fire gruppene skulle konsumere; placebo (12 gram mikrokrystallisert cellulose), B420 (12 gram mikrokrystallisert cellulose og 1×10^{10} KDE/dag B420), LU (12 g LU), eller LU+B420 (12 gram LU og

10¹⁰ KDE/dag B420). Gruppene fikk utdelt flasker med fruktsmoothie som inneholdt 250 ml (130 kcal), og hver sine poser med testprodukt som skulle blandes i smoothien. Alle deltakerne skulle drikke én smoothie daglig. Utenom dette skulle deltakerne opprettholde vanlig kosthold, og dette skulle registreres i en 5-dagers kostdagbok før studiestart, etter to måneder og ved studieslutt. Aktivitetsnivå ble beregnet ved hjelp av metabolske ekvivalenter. Deltakerne gjennomførte screening og ble vurdert ved studiestart, og var deretter på oppfølging andre, fjerde og sjette måned, samt en måned etter studieslutt. I tillegg til dette hadde de telefonsamtaler underveis i studien. På oppfølgingsmøtene måtte deltakerne registrere at de hadde konsumert testproduktet, samt levere tilbake tomme og uåpnede produktposer. Posene ble telt opp slik at de stemte overens med antall dager behandlet. Fekalprøver ble levert ved studieslutt, og disse ble analysert for B420. Av totalt 209 deltakere var det 134 som gjennomførte studien. Deltakere inkludert i den statistiske analysen av intention-to-treat (ITT) populasjonen: placebo; n=53, B420; n=47, LU; n=51, LU+B420; n=48. Deltakere inkludert i per protocol (PP) populasjonen: placebo; n= 36, B420; n=25, LU; n=36, LU+B420; n=37.

Primærutfallet i studien var forandringen i fettmasse fra studiestart til studieslutt (28). LU+B420-gruppen i PP-populasjonen viste en signifikant reduksjon av total fettmasse sammenlignet med placebogruppen (Figur 2). Det var færre deltakere i B420 gruppen (n=24) sammenlignet med de andre gruppene (n=35-37), derfor ble det gjennomført en analyse for å vurdere den uavhengige effekten av B420 og LU. I PP-populasjonen var det signifikant forskjell mellom B420-gruppen og placebogruppen ved endringer av total fettmasse (P=0,002) og abdominal fedme (P=0,0002). Stenman et al. konkluderte med at probiotika B420 kan redusere fettmasse sammenlignet med placebo hos deltakere med overvekt og/eller fedme.



Figur 2: Forandring i total fettmasse fra studiestart til studieslutt i PP-populasjonen (28). Resultatene er uttrykt som gjennomsnitt \pm 95% konfidensintervall (CI). Den heltrukne linjen viser studiestart; stiplet linje viser nivået på placebogruppen.

3.2.3 Studie 6

Studien ”**Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasser* SBT2055) in adult with obese tendencies in a randomized controlled trial**” ble gjennomført av forskerne Kadooka et al. og publisert i 2010 (29). Dette var en multisenter, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert intervensjonsstudie. Formålet med studien var å evaluere effekten av probiotika *Lactobacillus gasser* SBT2055 (LG2055) på abdominal fedme, kroppsvekt og andre kroppsmål hos voksne med fedmetendenser. Deltakerne var friske menn og kvinner med KMI mellom 24,2-30,7 kg/m², visceralt fett mellom 81,2-178,5 cm² og alder mellom 33-63 år. Personer med alvorlige lidelser, inkludert interne organsykdommer, diabetes og overfølsomhet ovenfor meieriprodukter ble ekskludert fra studien. Totalt 87 personer møtte inklusjonskriteriene og deltok i studien. Alle deltakerne fullførte studien. Studien varte i totalt 16 uker, og var fordelt på to faser; 4 uker innføringsperiode (fase 1) og 12 uker konsumeringsperiode (fase 2). Oppstart av fase 2 er designet som uke 0 (U0).

Deltakerne ble randomisert i to grupper, som skulle konsumere 200 gram fermentert melk (kontroll FM; n=44) eller 200 gram fermentert melk med LG2055 (aktiv FM; n=43) (29). Utenom dette skulle deltakerne opprettholde sine vanlige levevaner, inkludert kosthold og mosjon. Den fermenterte melken ble framstilt ved å tilsette startkulturer av melkebakterier (*Streptococcus thermophilus* og *Lactobacillus delbrueckii ssp. Bulgaricus*). I aktiv FM ble det i tillegg tilsatt LG2055 tilsvarende 1×10^{10} KDE/dag. Aktiv FM og kontroll FM hadde identisk innhold av energi (43 kcal), protein (4,3 g), fett (0,1 g), karbohydrat (6,1 g), natrium (55 mg) og kalsium (140 mg) per 100 gram. De var også identiske på smak. Antropometriske

mål, kroppssammensetning, blodprøver, urinprøver, blodtrykk og pulsfrekvens ble målt i U0, U4, U8 og U12. Ved disse målingene ble det også gjennomført et intervju med lege for kartlegging av hodepine, kvalme og magesmerter. Deltakerne registrerte daglig inntak av FM, kosthold og aktivitet, inkludert antall skritt gått, trening og fysisk tilstand. Deltakerne fylte også ut 3-dagers kostregistrering før hver måling (U0, U4, U8 og U12).

Resultatene viste at visceralt fett og total fettmasse ble signifikant redusert i aktiv FM-gruppen i U12 sammenlignet med studiestart (within-group comparisons, $P=0,01$) og sammenlignet med kontrollgruppen (between-group comparisons) (29). I U12 viste resultatene også en signifikant reduksjon i kroppsvekt, KMI og midjemål sammenlignet med studiestart (within-group comparisons, $P=0,001$) og sammenlignet med kontrollgruppen (between-group comparisons). Kadooka et al. konkluderte med at LG2055 hadde en reduserende effekt på abdominal fedme, kroppsvekt og andre mål hos personer med fedmetendenser.

3.2.4 Studie 7

“Effect of Lactobacillus gasseri SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomized controlled trial” av Kadooka et al. er en studie fra 2013 (30). Studien ble gjennomført på grunnlag av funn Kadooka et al. gjorde i 2010 (omtalt under forrige kapittel) (29,30). I den nye studien ønsket de å undersøke om de fedmereduserende resultatene oppnådd i 2010 også kunne ses ved lavere konsentrasjon av probiotika. De gjennomførte derfor en multisenter, dobbeltblindet, parallellgruppe RCT, hvor de undersøkte om inntak av fermentert melk (FM) som inneholder LG2055 i konsentrasjoner på henholdsvis 1×10^7 eller 1×10^6 KDE/gram viste reduserende effekter på abdominal fedme, antropometriske mål og kroppssammensetning hos voksne med mye abdominalt og visceralt fett. Studien ble gjennomført i Japan og deltakerne var friske menn ($n=105$) og kvinner ($n=105$) i alderen 35-60 år med $80,2-187,8 \text{ cm}^2$ visceral fettmengde. Eksklusjonskriterier for studiedeltakelse var visceral fettmengde under 80 cm^2 , overfølsomhet for meieriprodukter, diabetes eller sykdom i indre organer.

Deltakerne ble randomisert til tre grupper som fikk fermentert melk tilsatt LG2055 i ulike konsentrasjoner; 10^7 KDE/g ($n=69$), 10^6 KDE/g ($n=71$), eller 0 KDE/g (kontroll, $n=70$) (30). Den fermenterte melken var identisk med FM brukt av Kadooka et al. i 2010, men med andre LG2055 konsentrasjoner (29,30). Studieperioden startet på samme måte som i Kadooka et al.

2010; først en innføringsperiode på fire uker (fase 1), deretter en konsumeringsperiode på 12 uker (fase 2), men i tillegg fulgte også en fireukers etter-konsumeringsperiode (fase 3) i denne studien. Det var ingen frafall underveis i studien, alle deltakerne fullførte alle tre faser. Med unntak av en oppfølgingstime etter den ekstra fasen (fase 3), var både oppfølgingsrutiner, målinger og krav deltakerne ble stilt om registrering underveis i studien identisk med Kadooka et al. i 2010.

I U12 viste resultatene en signifikant reduksjon i visceralt fett både i 10^7 - og 10^6 -gruppen sammenlignet med studiestart (within-group comparisons, $P=0,01$) og sammenlignet med kontrollgruppen (between-group comparisons, $P=0,05$) (30). KMI og midjemål ble også signifikant redusert både i 10^7 - og 10^6 -gruppen i U12 sammenlignet med studiestart (within-group comparisons og , $P=0,01$) og sammenlignet med kontrollgruppen (between group comparisons, $P=0,01$). Målingene etter fase 3 viste en redusert endring i alle antropometriske mål, både i gruppe 10^7 og gruppe 10^6 , sammenlignet med det som ble observert i U12. Endringene i midjemål var ikke lengre signifikante sammenlignet med kontrollgruppen. Likevel viste målingene etter fase 3 en signifikant reduksjon sammenlignet med studiestart. For fettprosent og fettmasse var gruppe x tid interaksjon signifikant i både 10^7 - og 10^6 -gruppen, men kun fettmassen viste signifikant reduksjon i U12 både sammenlignet med studiestart (within-group comparisons) og sammenlignet med kontrollgruppen (between-group comparisons). Etter fase 3 hadde endringene observert i U12 blitt redusert i både 10^7 - og 10^6 -gruppen, så signifikansen fra studiestart eksisterte ikke lengre. Funnene i studien viste at konsumering av LG2055 ved så lave doser som 10^6 - og 10^7 KDE/dag ga en signifikant reduksjon på abdominal fedme hos voksne med mye visceralt fett. KMI, midjemål og fettmasse ble også signifikant redusert sammenlignet med studiestart, men disse endringene ble redusert ved oppfølgingen fire uker etter endt konsumeringsperiode.

3.3 Metaanalyse

3.3.1 Studie 8

Studien ”**Effects of probiotics on body weights, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**” gjennomført av Bergeraas et al. ble publisert i 2018 (31). Formålet var å lage en systematisk oversikt og metaanalyse av RCT for å

undersøke den uavhengige effekten av probiotika-tilskudd på kroppsvekt, KMI, fettmasse og fettprosent hos mennesker med overvekt og fedme.

Systematiske søk ble gjennomført i databasene til MEDLINE, EMBASE og Cochrane Center Register of Controlled Trials (31). Det ble søkt etter studier publisert frem til september 2016. Det ble også gjort søk i referanselistene til relevante artikler. Metaanalysen inkluderte studier som møtte følgende inklusjonskriterier: engelskspråklig RCT, voksne deltakere (<18 år) med KMI fra 25 til ≥ 30 kg/m², at studien sammenlignet intervensjonsgruppen med enten placebogruppe eller en gruppe som verken inntok placebo eller probiotika, og at utfallet var endringer i kroppsvekt, KMI eller fettprosent. Metaanalysen ekskluderte studier på bakgrunn av følgende eksklusjonskriterier: studier som inkluderte deltakere med gastrointestinal lidelse eller medisinsk lidelse hvor vektnedgang er risikabelt, gravide kvinner, studier hvor de probiotiske bakterieartene ikke var spesifisert og studier med flere intervensjonskomponenter (f.eks. prebiotika i tillegg til probiotika) hvor den uavhengige effekten av probiotika ikke var beregnet på utfallet. Søket identifiserte 800 studier, av disse ble 744 ekskludert på bakgrunn av irrelevant innhold. Etter ekskludering på bakgrunn av tittel og gjennomgått abstrakt ble totalt (n=15) studier inkludert i metaanalysen. Endringer i kroppsvekt, KMI, fettmasse, fettprosent eller relevante endringer som endringer i visceralt fett var primærutfallet i 9 av de inkluderte studiene. Til sammen bestod metaanalysen av 957 deltakere, hvorav 63 % var kvinner. Deltakerne hadde en gjennomsnittlig KMI på 27,6 kg/m² og alder mellom 18 og 75 år. Varigheten på intervensjonene varierte mellom 3 og 12 uker.

Alle typer probiotika ble inkludert (31). To tredjedeler (n=10) av studiene inkluderte én probiotikastamme, mens resten av studiene (n=5) inkluderte to eller flere probiotikastammer. Probiotika var tilsatt i mat som yoghurt (n=5), fermentert melk (n=2), ost (n=1), soya melk (n=1) og kapsler (n=5) eller pulver (n=1). Den daglige dosen av probiotika varierte mellom $1,0 \times 10^9$ og $4,8 \times 10^{11}$ KDE. I studier hvor det ble brukt forskjellige doser av probiotika og/eller forskjellige probiotikastammer, ble den høyeste dosen og største nummeret av probiotikastammer sammenlignet med kontroll.

I den statistiske analysen ble standardavviket for kroppsvekt, KMI og fettprosent fra studiestart og studieslutt brukt til å beregne den gjennomsnittlige forskjellen (95% confidence interval [CI]) mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen (31).

Korrelasjonskoeffisienten ble beregnet ved bruk av data om kroppsvekt og KMI fra de

inkluderte studiene som rapporterte både startverdier, sluttverdier og endringene mellom disse. Den estimerte verdien ble 0,90. Resultatene fra alle de individuelle studiene ble ved hjelp av en random effectsmodell brukt for å kalkulere vektet gjennomsnittlig forskjell (weighted mean differences, WMD). Statistisk analyse av de 13 studiene som undersøkte effekten av probiotika på kroppsvekt viste at tilskudd av probiotika ga et signifikant større vekttap sammenlignet med placebo (WMD [95% CI]; -0,60 [-1.19, -0.01] kg). Av de inkluderte studiene var det 13 studier som undersøkte effekten av probiotika tilskudd på KMI. Tilskudd av probiotika ga signifikant større reduksjon i KMI sammenlignet med placebo (WMD [95% CI]; -0.27 [-0.45, -0.08] kg/m²). Fem av studiene som var inkludert i metaanalysen rapporterte endringer i fettprosent og viste en signifikant reduksjon i intervensjonsgruppen sammenlignet med placebo (WMD [95% CI]; - 60 [-1,20,-0,01] %). Borgeraas et al. konkluderte med at kortsiktige intervensjoner (≤12 uker) med probiotika tilskudd reduserte kroppsvekt, KMI og fettprosent, men at effektstørrelsen var liten.

4.0 Diskusjon

4.1 Viktige funn

4.1.1 Studier med vektredusjonsprogram

I studie 1, studie 2 og studie 3 var alle deltakerne med i et vektredusjonsprogram i tillegg til at de inntok probiotika (24–26). Deltakerne i alle tre studier fikk tildelt individuelt tilpassede kostholdsplaner med energirestriksjon. I de ulike studiene gjennomførte kontrollgruppen og intervensjonsgruppen den samme kostintervensjonen, der eneste unntak var inntaket av probiotika i intervensjonsgruppen. Effekten av probiotika viste sprikende resultater i de tre studiene. I studie 2 ble det sett at gruppen som inntok probiotika fikk signifikant større reduksjon i midjemål sammenlignet med kontrollgruppen. Denne studien inkluderte kun kvinner, så det er uvisst om probiotika hadde vist samme effekt hos menn. Gomes et al. konkluderte derfor med at kostintervensjon sammen med tilskudd av probiotika reduserer abdominalt fett mer effektivt enn kostintervensjon alene hos kvinner. Studie 1 inkluderte derimot både kvinner og menn, og her ble effekten primært observert hos kvinnene; vekttapet for kvinnene som inntok probiotika var signifikant høyere enn hos kvinnene i kontrollgruppen, og det ble sett at kvinnene som inntok probiotika fortsatte å redusere kroppsvekten etter de sluttet på kostplanen med energirestriksjon. I tillegg ble det observert at kvinnene som inntok probiotika hadde et konstant lavere energiinntak enn kvinnene

i kontrollgruppen. Ingen av disse observasjonene ble sett hos mennene i intervensjonsgruppen sammenlignet med mennene i kontrollgruppen. Sanchez et al. konkluderer derfor med at tilskudd av probiotika kan være til hjelp for å oppnå varig vekttap, men at dette primært gjelder overvektige kvinner. Studie 3 inkluderte også kun kvinnelig deltakere. Resultatene fra denne studien viste signifikant reduksjon i både kroppsvekt, KMI og midjemål, men reduksjonen ble observert både i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, og det ble ikke vist signifikant forskjell mellom gruppene. Madjd et al. konkluderte følgelig med at inntak av probiotika ikke ga signifikant større vekttap enn kostintervensjon alene.

4.1.2 Studier uten vektreduksjonsprogram

I studie 4, 5, 6, og 7 var tilskudd av probiotika den eneste intervensjonen (27–30). Intervensjonsgruppene hadde daglige inntak av studienes respektive produkt med probiotika, mens kontrollgruppene hadde daglige inntak av tilsvarende produkt med placebo. Alle deltakerne, både i intervensjonsgruppene og kontrollgruppene, skulle utenom dette opprettholde sine normale kost- og aktivtetsvaner. Alle de nevnte studiene inkluderer både menn og kvinner i utvalget, og det ble ikke rapportert om ulike resultater mellom kjønnene. I studie 4 undersøkte Higashikawa et al. effekten av probiotika LP28, både levende og varmebehandlet. Kun den varmebehandlede LP28 viste signifikante effekter sammenlignet med kontrollgruppen. Disse effektene ble sett ved signifikant reduksjon i KMI, fettmasse og midjemål. I studie 5 ble både effekten av kostfiber (LU) og effekten av probiotika (B420) undersøkt. Studien så på effekten av LU alene, LU sammen med probiotika og probiotika alene. I denne litteraturstudien ble kun resultatene som tok for seg effekten av probiotika inkludert for å besvare problemstillingen. Resultatene viste at inntak av LU+B420 førte til signifikant reduksjon i total fettmasse sammenlignet med placebo. I PP-populasjonen viste også inntak av B420 alene signifikant reduksjon i total fettmasse og signifikant endring i abdominal fedme, sammenlignet med placebo. I studie 5 ble effekten av LG2055 undersøkt. Resultatene ved studieslutt viste signifikant reduksjon i visceralt fett og total fettmasse, KMI og midjemål i gruppen som inntok probiotika både sammenlignet med studiestart og sammenlignet med kontrollgruppen. Forfatterne av studien konkluderte med at LG2055 hadde en reduserende effekt på abdominal fedme og andre fedmerelaterte parameter hos personer med fedmetendenser. Studie 6 ble publisert av Kadooka et al. i 2010. Tre år senere publiserte Kadooka et al. en oppfølgende studie på bakgrunn av resultatene funnet i 2010. Denne gangen ønsket forskerne å undersøke om effekten av LG2055 også kunne observeres ved lavere konsentrasjoner enn 10^{10} KDE/g. I den oppfølgende studien

undersøkte de derfor effekten av LG2055 i konsentrasjoner på 10^6 og 10^7 KDE/g . På samme måte som i studie 6 ble det i studie 7 sett signifikant reduksjon i visceralt fett, total fettmasse, KMI og midjemål ved målingene i U12. Resultatene ble sett i både 10^7 - gruppen og i 10^6 - gruppen, og effektene var signifikante både sammenlignet med studiestart og sammenlignet med kontrollgruppen. I motsetning til Kadooka et al. sin forrige studie, som ble avsluttet ved U12, varte denne studien til U16. De fire siste ukene ble kalt etter-konsumeringsfasen og i denne fasen inntok deltakerne verken placebo eller probiotika. Målingene som ble tatt ved U16, da etter-konsumeringsfasen var over, viste at endringene som ble observert i U12 nå var reduserte, både i 10^7 - gruppen og i 10^6 -gruppen. Endringene i midjemål og fettmasse var så reduserte at de ikke lenger var signifikante sammenlignet med kontrollgruppen. Kadooka et. al konkluderte med at LG2055 i så lave doser som 10^6 og 10^7 KDE kunne ha en reduserende effekt på abdominal fedme hos voksne med mye visceralt fett. Resultatene av målingene gjort ved U16 tyder på at et konstant inntak er nødvendig for å opprettholde denne effekten.

4.1.3 Oppsummering av funn

I tre av de syv inkluderte RCT-studiene bestod intervensjonen av probiotikatilskudd og vektreduksjonsprogram (24–30). I de fire resterende RCT-studiene bestod intervensjonen kun av probiotikatilskudd. Uavhengig av om intervensjonen inkluderte vektreduksjonsprogram, viste resultatene fra seks av syv studier at probiotikatilskudd ga positive helseeffekter relatert til vekttap eller endret kroppssammensetning. To av studiene konkluderte med at probiotika gir signifikant effekt på vekttap, to av studiene viste til redusert KMI og fire av studiene viste til redusert fettmasse. Totalt fem av studiene konkluderte med at inntak av probiotika ga positive resultater på abdominal fedme ved reduksjon i visceralt fett og/eller midjemål. I den inkluderte metaanalysen ble det ikke opplyst om intervensjonen i deres anvendte studier inkluderte vektreduksjonsprogram (31). Resultatene av metaanalysen tok kun utgangspunkt i studiedeltakernes inntak av probiotika. Selv om effektstørrelsen var liten viste også metaanalysens resultater positive helseeffekter ved tilskudd av probiotika; deltakerne fikk redusert kroppsvekt, KMI og fettprosent.

4.2 Mulige årsaksmekanismer

I en systematisk oversiktsartikkel som tok for seg vektreduksjonsintervensjoner og endringer sett i tarmflora hos overvektige pasienter ble det foreslått mekanismer for hvordan tarmfloraen påvirker fedme (5). De foreslåtte mekanismene inkluderer bakterienes stand til å regulere gener som er ansvarlige for energiforbruk og energilagring, induksjon av lavverdig betennelse, regulering av fettvevets sammensetning, samt bakterienes stand til å delta i appetittregulering gjennom tarm-hjerne-aksen. Det ble likevel understreket at eksakte mekanismer foreløpig ikke var definert. I studiene inkludert i denne litteraturstudien ble det foreslått flere ulike årsaksmekanismer for hvordan probiotika kunne innvirke på de fedmerelaterte parameterne. Gomez et al. foreslo at reduksjonen av abdominalt fett, som ble observert hos deltakerne i deres intervensjonsgruppe, var relatert til utskillelsen av et signalstoff som heter Fasting Induced Adipose Factor (FIAF), og at inntak av probiotika økte utskillelsen av FIAF i tarmen (25). FIAF regulerer produksjonen av kortkjedede fettsyrer (SCFA), som er det viktigste nedbrytningsproduktet når tarmbakteriene fermenterer komplekse karbohydrater, og SCFA bidrar i regulering av energimetabolismen. Stenman et al. oppdaget forskjellige nivåer i sirkulerende zonulin mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i sin studie (28). De mente derfor at den observerte reduksjonen i intervensjonsgruppens fettmasse kunne være relatert til sirkulerende zonulin, siden zonulin er en potensiell markør for tarmbarrierens funksjon og lavverdig betennelse. Begge disse mekanismene blir støttet av funn de tidligere har gjort på rotter. I studien av Kadooka et al. 2010 mente forfatterne at LG2055 brukt i studien kunne ha en påvirkning på energimetabolisme og inflammatorisk status i kroppen gjennom tarmfloraen, fordi denne probiotikatypen hadde en evne til å etablere seg i tarmen hos mennesker og dermed forbedre tarmmiljøet (29). De mente at disse egenskapene kunne være bakgrunnen til intervensjonsgruppens reduksjon i abdominalt fett. Forfatterne foreslo også at hemming av lipidabsorpsjon kunne være en mulig mekanisme bak de observerte virkningene, da dette hadde blitt sett ved et rotteforsøk i en annen studie. I studien av Kadooka et al. 2013 ble de samme resultatene observert, og i denne studien gikk forfatterne litt nærmere inn på de mulige årsaksmekanismene (30). De foreslo at en mulig fysiologisk effekt som kunne føre til reduksjon av abdominal fedme var samspillet mellom LG2055 og intestinale epitelceller (IEC). Dette forklarte de ved at konsumert LG2055 i forbigående kolonisering for det meste ville interagere med IEC, og at IEC evner å gjenkjenne mikrobielle komponenter av probiotika gjennom deres reseptorer. Denne gjenkjennelsen er nært knyttet til tarmens

homeostase, og manglende system for gjenkjennelse kan følgelig forårsake forstyrrelser i homeostasen. Forstyrrelser inkluderer reduksjon i tarmens integritet og tarmbetennelse, som i dyrestudier nylig er blitt fremhevet som avgjørende faktorer for utvikling av abdominal fedme, uavhengig av høyere energiinntak (32). Forskerne mente derfor at inntatt probiotika LG2055 gjenkjent av IEC har potensial til å forbedre antiinflammatoriske og integritetsbevarende mekanismer i IEC og forhindre tarmbetennelse. Dette kan bidra til reduksjon av abdominal fedme. I studien av Sanchez et al. avslørte analyser av kjønnsespesifikke resultater at konsumering av probiotika hadde ulik effekt på kvinner og menn; kvinnene hadde signifikant reduksjon i kroppsvekt og fettmasse, mens det ikke ble observert nevneverdige effekter hos mennene (24). Ved studieslutt undersøkte Sanchez et al. tarmfloraens sammensetning hos både kvinnene og mennene som inntok probiotika. Hos mennene ble det ikke sett merkbare endringer i tarmfloraens sammensetning etter intervensjonsperioden. Hos kvinnene ble det derimot sett en signifikant reduksjon av bakterier fra *Lachnospiraceae*-familien. *Lachnospiraceae* tilhører bakteriegruppen *Firmicutes*, som tidligere har blitt rapportert som positivt korrelert med fedme. Sanchez et al. anså følgelig endring i tarmfloraens sammensetning, blant annet ved redusert andel bakterier fra *Firmicutes*-gruppen, som mulig mekanisme for vektreduksjonen. Her ble det understreket at assosiasjonene mellom tarmfloraens komposisjon og fedme ikke er konsekvente mellom uavhengige studier. Dette gjør det vanskelig å identifisere og konkludere med hvilke spesifikke bakterielle grupper som bidrar til økt eller redusert grad av fedme. Gjennomgående i alle studiene er at mekanismene som foreslås ikke nødvendigvis foreslås på bakgrunn av faktiske funn, men på bakgrunn av andre studier blant annet på dyr, eller på bakgrunn av logiske slutninger. Alle studiene konkluderer følgelig med at årsaksmechanismene bak probiotika sin effekt på fedme enda ikke er fullstendig kartlagt.

4.3 Vurdering av studiene

Ved å se på eksisterende forskning skal denne litteraturstudien gi svar på om inntak av probiotika kan være aktuelt i behandling av fedme, og det er derfor ønskelig at populasjonen som undersøkes er personer med overvekt og/eller fedme. For å se om de inkluderte studiene er representative for den ønskede populasjonen må studiene vurderes. For å vurdere studiene og videre sammenligne intervensjonene med hverandre, er det nødvendig å vite noe om hvordan en RCT-studie gjennomføres optimalt og kartlegge eventuelle steg som skiller seg ut. Denne litteraturstudien tar for seg syv RCT-studier, samt en metaanalyse av RCT-studier som ble inkludert for å få profesjonell oversikt og bredde i oppgaven. RCT er gullstandarden for å

måle effekt av en bestemt behandling (33). Denne metoden bedømmer om en bestemt behandling virker og om den er bedre enn en annen behandling. I RCT blir det utført en randomisering til ulike studiegrupper, og denne tilfeldigheten skal føre til identiske grupper, med unntak av eksponeringen som skal studeres. For å vurdere resultatene fra de inkluderte studiene er det ønskelig at faktorer som studiedesign, utvalgsstørrelse, studievarighet og målemetode i hver av de enkelte studiene er mest mulig like.

Hvordan deltakerne ble rekruttert er en vesentlig faktor for å kunne si noe om representativitet og generaliserbarhet. Alle de inkluderte RCT-studiene opplyste om hvor studien ble gjennomført og hvilket land deltakerne var fra, men kun studie 3 oppga mer konkret informasjon; at deltakerne ble rekruttert fra en gruppe pasienter tilknyttet en vektreduksjonsklinikk i Iran (24–30). Fem av syv inkluderte studier opplyste om hvordan randomiseringen ble gjennomført, mens resterende to studier kun opplyste om at gruppene ble randomisert uten videre forklaring. I de fem studiene som opplyste om hvordan randomiseringen ble gjennomført, ble det oppgitt at randomiseringen ble gjennomført av en uavhengig forsker, ved bruk av et datastyrt randomiseringsprogram. Av de inkluderte RCT-studiene var seks av studiene dobbeltblindet og én av studiene enkeltblindet. At studien var enkeltblindet kan trekkes fram som en svakhet. I metaanalysen beskrev kun tre av de inkluderte studiene hvordan blindingen ble gjennomført, men nesten alle (n=14) studiene var dobbeltblindende (31).

Utvalget i RCT-studier blir valgt på bakgrunn av studienes egne inklusjons- og eksklusjonskriterier (24–30). Alle RCT-studiene som er inkludert i denne litteraturstudien hadde omfattende inklusjons- og eksklusjonskriterier som beskrev hvilke kriterier deltakerne måtte oppfylle for å kunne være med i studien, og hvilke forhold ved de potensielle deltakerne som gjorde at de likevel ikke kunne være med i studien. Sistnevnte inkluderte blant annet røyking, medisinbruk, svangerskap, og en hel rekke sykdommer og lidelser. På denne måten kontrollerte studiene for en rekke konfunderende faktorer som kunne påvirke resultatene. Det må likevel nevnes at inklusjons- og eksklusjonskriterier kan føre til seleksjonsbias; systematiske forskjeller mellom deltakerne i studien og de som ikke ble valgt ut til å delta. For å oppnå meningsfulle resultater er tilstrekkelig utvalgsstørrelse en forutsetning (34). Utvalgsstørrelsen i de inkluderte RCT-studiene varierte fra 43-210 deltakere, noe som gir en gjennomsnittlig utvalgsstørrelse på 117 deltakere (studie 1-7). Metaanalysen inkluderte totalt

967 deltakere og utvalgsstørrelsen i metaanalysens inkluderte studier varierte fra 21-139 deltakere, som gjennomsnittlig tilsvarer et utvalg på 64 deltakere (31).

De inkluderte RCT-studiene i denne litteraturstudien undersøkte samme primærutfall, men hadde ulike fremgangsmåter og intervensjoner (24–31). Tre RCT-studier undersøkte effekten av probiotika på kroppssammensetning ved vektreduksjonsintervensjon, mens fire studier undersøkte effekten av probiotika på kroppssammensetning ved opprettholdelse av vanlig livsstil. Fem av syv RCT-studier inkluderte både menn og kvinner i utvalget. I en av disse studiene var antallet menn og kvinner likt fordelt, i tre av studiene var det flest kvinner og i én av studiene var det flest menn. I en av studiene ble det ikke vist signifikant forskjell mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, og de valgte derfor å gjøre en justering av resultatene for å undersøke om kjønn hadde en betydning for utfallet. Disse målingene viste signifikante effekter hos kvinnene i intervensjonsgruppen sammenlignet med kvinnene i kontrollgruppen, og at disse effektene ikke var tilstede hos mennene. Dette viser at kjønn kan være en konfunderende faktor, men mulig en tilfeldig konfunderende faktor. Tre av RCT-studiene hadde utvalg bestående av deltakere med KMI tilsvarende kategorien overvekt, tre av RCT-studiene inkluderte deltakere med KMI tilsvarende fedme, og en studie inkluderte deltakere med KMI tilsvarende både overvekt og fedme. Deltakerne i metaanalysen hadde en gjennomsnittlig KMI tilsvarende kategorien overvektig (31). For å kunne vurdere resultatene fra de inkluderte studiene er det vesentlig at utvalgene er sammenlignbare. Det er nødvendig at intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i hver enkelt studie er homogene ved studiestart. Gjennomsnittlig alder, kjønn, vekt og KMI hos deltakerne i kontrollgruppen bør tilsvare verdiene i intervensjonsgruppen, og de to gruppene bør ha like mange deltakere, med lik fordeling av kjønn. I studie 2 hadde deltakerne i kontrollgruppen høyere startvekt sammenlignet med intervensjonsgruppen, likevel var fettprosenten identisk i de to gruppene (25). I studie 5 varierte antall deltakere i gruppene fra 48-58 deltakere (28). I studie 6 hadde deltakerne i intervensjonsgruppen mer visceralt fett ($127,3 \text{ cm}^2$) sammenlignet med kontrollgruppen (119 cm^2) (29). I resterende studier var intervensjons- og kontrollgruppene homogene (24,26,27,30).

Studielengden i de inkluderte RCT-studiene hadde en varighet fra 8 uker til 6 måneder (24–30). Metaanalysen inkluderte studier med varighet fra 3-12 uker (31). Det kan tyde på at det ikke er en korrelasjon mellom varighet av intervensjonsperioden og klinisk relevante behandlingseffekter, da resultatene fra både de korteste og de lengste studiene viser

tilsvarende effekter (24–31). Det eneste som pekte seg ut var den reduserte effekten sett ved målingene tatt fire uker etter deltakerne hadde avsluttet probiotikainntaket, noe som antyder at et kontinuerlig inntak av probiotika kan være nødvendig for å opprettholde de fedmereduserende effektene.

Alle de inkluderte studiene benyttet ulike probiotiske bakteriestammer i respektive intervensjonsprodukt (24–31). Fem av studiene brukte probiotiske bakterier fra bakteriearten *Lactobacillus*, men alle de fem studiene brukte ulike stammer fra denne bakteriearten. Tre av studiene benyttet probiotiske bakterier fra bakteriearten *Bifidobacterium*, men også her benyttet de ulike studiene forskjellige stammer fra bakteriearten. Én studie benyttet *Pedococcus pentosaceus* og én studie benyttet *Lactococcus*. Hvordan deltakerne skulle konsumere probiotikatilskuddet varierte også mellom studiene, og metodene inkluderte; probiotika i kapsler (studie 1), probiotika i pulverform (studie 4, studie 2 og studie 5), probiotika blandet i fermentert melk (studie 6 og studie 7), og probiotika blandet i mager yoghurt. I studie 1, 2, 3, 6, 7 opplyses det om at intervensjonsproduktet og kontrollproduktet var identisk på utseende, lukt, smak, konsistens og næringsinnhold, med unntak av tilsatt probiotika i intervensjonsproduktet. I studie 4 og studie 5 ble det ikke gitt andre opplysninger om kontrollproduktet enn hva det inneholdt (kun dekstrin), og det er derfor uvisst om deltakerne opplevde kontrollproduktet som identisk med intervensjonsproduktet. Alle deltakerne fikk retningslinjer rundt inntak av testproduktet, men de fikk også retningslinjer angående inntak av andre probiotiske produkter, som for eksempel probiotiske melkeprodukter. I enkelte av studiene ble det satt en nulltoleranse, mens de fleste studiene satt en ukentlig maksgrense for konsumering av probiotiske produkt (annet en testproduktet). Dette forhindret at bakteriestammer fra disse produktene ble konfunderende faktorer som kunne påvirket resultatet av testproduktet. I alle de inkluderte studiene ble det registrert at deltakerne inntok testproduktet, men dette ble gjennomført på ulike måter i studiene. I fire av studiene registrerte deltakerne daglig i et registrerings skjema at de inntok testproduktet. I flere av studiene ble dette dobbeltsjekket ved enten 24-timers intervju, telefonsamtale, opptelling av tomme poser eller ved å analysere 3-dagers kostplaner. I studie 5 ble fekalprøvene, som deltakerne leverte ved siste oppfølgingstime, analysert for tilstedeværelse av probiotika.

Selvrapporing av data kan gi informasjonsbias. I alle de inkluderte studiene ble kosthold og aktivitet selvrapporert (24–31). Selvrapporing av matinntak krever at deltakerne husker å skrive ned hva de har spist, og at de estimerer riktig mengde av de ulike matvarene. Ved

selvrapportering finnes det også en risiko for at deltakere endrer matvaner for å gjøre det lettere å føre inn i dagboken. Selvrapportering kan anses som en svakhet fordi det kan føre til et feilaktig bilde av deltakernes faktiske matinntak, noe som kan påvirke resultatene. Jo flere dager som registreres desto større blir deltakerbyrden, og derfor er korte registreringsperioder viktig for å unngå registreringsfeil. Med unntak av én RCT-studie registrerte alle deltakerne i studiene 3-dagers eller 5-dagers kostdagbok ved to, tre eller flere tidspunkt i løpet av intervensjonsperioden. Deltakerne i studien av Sanchez et al. registrerte i tillegg aktivitet i en 3-dagers aktivitetsdagbok, deltakerne i studien av Madjd et al. benyttet spørreskjema for å registrere aktivitetsnivå, og deltakerne i de to studiene av Kadooka et al. hadde daglig registrering av mosjon. I studiene som fulgte et vektreduksjonsprogram ble det i tillegg benyttet 24-timers intervju ved studiestart og studieslutt, og ukentlige telefonintervju. Kombinasjon av de ulike metodene gir et mer representativt resultat. Når det gjelder de antropometriske målingene ble disse gjennomført av helsepersonell i alle de inkluderte studiene, og dette minsker risikoen for bias i data.

Ved vurdering av studienes resultater er det viktig å avdekke eventuelle interessekonflikter i de inkluderte studiene. Interessekonflikter foreligger når evnen til å opptre nøytralt ved valg som gjelder primærinteresser (forskningsresultatene) på upassende vis påvirkes av sekundærinteresser (35). Sekundærinteresser kan være forbundet med økonomisk vinning, status, makt eller anerkjennelse. Studien av Higashikawa et al. ble gjennomført på et universitetssykehus som har patent på bruk av intervensjonsproduktet som et vektreduserende middel (27). Dette kan anses som en interessekonflikt. I tillegg var flere av studiens forfattere medinvestorer i dette patentet. Resterende forfattere erklærte ingen interessekonflikt. I studien av Stenman et al. ble det opplyst om at flere av forfatterne var ansatt i firmaet som finansierte studien, og at firmaet ga de økonomisk kompensasjon for bidraget i studien (28). Studien av Gomez et al. ble derimot sponset av en uavhengig stiftelse som har som formål å fremme vitenskapelig forskning, og forfatterne av denne studien erklærte verken finansielle eller personlige interessekonflikter (25). Det samme gjelder studiene av Sanchez et al., Kadooka et al. og Majiid et al. (24,26,29,30). Forfatterne av metaanalysen erklærte heller ingen interessekonflikt i arbeidet med studien (31). Likevel opplyste 12 av metaanalysens inkluderte studier om forfattere med egen økonomisk interesse for studien, eller om forfattere som ble finansiert av kommersielle aktører. At forfatterne selv opplyser om hensyn som kan representere interessekonflikter bør ses på som positivt.

4.4 Styrker og svakheter ved valgt metode

Den metodiske tilnærmingen som er benyttet i denne oppgaven er litteraturstudie. Denne forskningsmetoden gir en styrke ved besvarelse av problemstillingen, fordi det gir mulighet til å fordype seg i allerede eksisterende studier og forskernes meninger rundt valgt tema (19). Likevel er det krevende å kartlegge all forskning som finnes på det aktuelle tema, og valg av litteratur er essensielt for utforming av litteraturstudien. Da det ble utført systematisk søk etter litteratur i denne studien, ble det benyttet få databaser. Databasen MEDLINE er anbefalt for søk etter RCT-studier, og derfor ble denne databasen valgt for å gjennomføre litteratursøket (21). MEDLINE blir ansett som en av verdens ledende bibliografiske kilder for forskning innen biomedisin, og ses på som en troverdig og sikker kilde da databasen er anbefalt gjennom Høyskolen Kristiania bibliotek. Bruk av få databaser er en svakhet, fordi det kan påvirke resultatene i oppgaven. Dersom flere studier med samme tema hadde blitt inkludert, kunne dette bidratt til å styrke resultatene. I et forsøk på å inkludere flere studier i det systematiske søket ble ordet synbiotika benyttet som søkeord. Ordet synbiotika brukes som fellesbetegnelse for pre- og probiotika. Studier som undersøker pre- og probiotika i kombinasjon kan føre til misvisende resultater, ved at probiotika tildeles effekter som egentlig stammer fra prebiotika. RCT-studiene anvendt i denne litteraturstudien undersøkte utelukkende effekten av probiotika, med unntak av én studie, studie 5 (24–31). Denne studien undersøkte effektene av både pre- og probiotika, men de ble undersøkt i separate grupper slik at resultatet ikke ble påvirket. Ved valg av hvilke studier som skulle inkluderes i litteraturstudien ble tittel og abstrakt gjennomgått og satt opp mot valgte inklusjons- og eksklusjonskriterier. Et av inklusjonskriteriene var at primærutfallet i studiene skulle være endringer i kroppsvekt eller kroppssammensetning. Derfor ble studier som i tittel eller abstrakt oppgav at de primært tok for seg hjertesykdom, diabetes type 2, fettlever eller høyt kolesterol ekskludert, selv om disse studiene tok for seg endringer i kroppsvekt eller kroppssammensetning som sekundærutfall. Metaanalysen som ble inkludert tok for seg ønsket primærutfall, men studiene anvendt i metaanalysen har i tillegg sett på effekten av probiotika knyttet opp mot nevnte sykdommer (31).

Etter en gjennomgang av alle studiene identifisert i litteratursøket, var det totalt åtte studier som ble inkludert i denne litteraturstudien (24–31). Dette kan tyde på at det trengs mer forskning på dette feltet, men også at flere databaser burde vært tatt i bruk. Det er også mulig at studier som kunne blitt inkludert i denne litteraturstudien ikke har blitt identifisert fordi

søkeord synonymer og søkekombinasjoner kan ha vært mangelfull. Dette anses som en svakhet i denne litteraturstudien. Antall inkluderte studier er for lite til å trekke en sterk konklusjon, men de fremstår som representative innen forskningsfeltet. Med unntak av én studie er alle de inkluderte studiene publisert de siste fem årene, noe som kan tyde på at dette forskningsfeltet har en økende interesse blant forskere. Til tross for et lite utvalg av studier, styrkes litteraturstudien av metaanalysen, som sammenstiller resultater fra et større antall studier. Alle studiene som er inkludert i denne oppgaven er publisert i anerkjente tidsskrifter, og alle studiene har fulgt retningslinjene til Helsinkideklarasjonen og har etisk godkjenning fra lokale komitéer. Ved bruk av kilder (spesielt internettkilder) har disse blitt kritisk vurdert og sammenlignet opp mot flere andre kilder, for å sikre at kunnskapen er oppdatert og faktabasert. Alle benyttede kilder i denne litteraturstudien har blitt referert til. Det er et generelt krav til forskning at arbeidet skal legges frem på en slik måte at det kan reproduseres av andre; at en undersøkelse helt eller delvis skal kunne gjennomføres på nytt. I denne litteraturstudien er hele søkeprosessen dokumentert under kapittelet som omhandler metode. Dette kravet blir derfor tilfredsstillt og anses som en styrke i denne litteraturstudien.

4.5 Betydning av funn og videre forskning

Som nevnt innledningsvis er forekomsten av overvekt og fedme sterkt økende, både i Norge og i resten av verden (1). Overvekt og fedme kan gi økt risiko for en rekke sykdommer og uønskede tilstander, og er en av nåtidens største helseutfordringer (3). Det foreligger per dags dato ulike vektredgangsstrategier, men ingen av disse strategiene kan vise til høy suksessrate når det gjelder varig vektreduksjon. Med tanke på helseaspektet og de ekstra kostandene relatert til overvekt og fedme, vil det være en god investering for samfunnet å satse på alle tiltak som kan bidra ved behandling av overvekt og fedme. Tilskudd av probiotika har i denne litteraturstudiens inkluderte studier blitt undersøkt som et mulig behandlingstiltak (24–31). Det kan være vanskelig å sammenligne resultatene fra de inkluderte studiene, da både intervensjon (med og uten vektreduksjonsprogram), intervensjonsprodukt (kapsler, pulver, fermentert melk, mager yoghurt), type probiotika (ulike stammer av melkesyrebakterier og plantebasert probiotika) samt mengde probiotika inntatt per dag (fra $6,9 \times 10^6$ til 1×10^{11}) varierte mellom studiene. Likevel viser resultatene, uavhengig av variasjoner i intervensjonsmetodene, fedmereduserende effekter ved konsumering av probiotika i alle de inkluderte studiene, med unntak av én. I de inkluderte studiene ble det ikke observert uheldige bivirkninger i tilknytning til konsumering av probiotika. Likevel må det nevnes at alle de

anvendte studiene kun så på kortsiktige helseeffekter. Ved framtidig forskning vil det være ønskelig at eventuelle uønskede effekter av langtidsbruk undersøkes. Det vil også være gunstig med videre forskning for å øke forståelsen rundt probiotika sine virkningsmekanismer, da mekanismene som muligens knytter probiotika til vektreduksjon per dags dato ikke er fullstendig kartlagt. For å styrke resultatene sett i denne litteraturstudien, og for å kartlegge probiotika sine virkningsmekanismer, avdekke spesifikke bakteriestammer og nødvendig dosering, samt undersøke langtidseffekter av ved inntak av probiotika, anses det som hensiktsmessig at det utføres videre forskning på probiotika og dens potensielle rolle i behandlingen av overvekt og fedme. Hvis videre forskning på probiotika styrker resultatene sett i denne litteraturstudien vil det være av stor nytte både på individnivå og i et samfunnsperspektiv. Dette fordi konsumering av probiotikatilskudd er en enkel tilnærming som kan opprettholdes over tid, og kan dermed gi varig vektnedgang som medfører økt trivsel og helsemessige gevinster for den enkelte, samt reduserte kostnader relatert til overvekt og fedme for samfunnet.

5.0 Konklusjon

Hensikten med denne litteraturstudien var å undersøke hvilken potensiell effekt tilskudd av probiotika har ved behandling av overvekt og fedme. Resultatene fra syv av åtte inkluderte studier viste reduserende effekt på fedmerelaterte parametere ved konsumering av probiotikatilskudd. Effektene ble primært sett ved vekttap eller endret kroppssammensetning. Spesielt fremhevet var reduksjonen i abdominal fedme, noe som anses som særlig gunstig med tanke på risikofaktorer knyttet til metabolsk syndrom. Det presiseres at det ble observert at effektene avtok etter endt konsumeringsperiode, noe som antyder at kontinuerlig konsumering av probiotika er nødvendig for å opprettholde resultatene. Det ble ikke observert uheldige bivirkninger tilknyttet konsumeringen av probiotikatilskudd.

På bakgrunn av resultatene er det nærliggende å tro at probiotika kan være et aktuelt verktøy for vektreduksjon og opprettholdelse av vekt. Dette vil være av stor verdi for enkeltindividets trivsel og helse, gi redusert arbeidsfravær og redusere samfunnskostnadene knyttet til overvekt og fedme. Alle inkluderte studier var av kort varighet, og det vil være hensiktsmessig med videre forskning for å kartlegge eventuelle uønskede langtidseffekter av probiotikatilskudd. Den eksakte påvirkningen probiotika har på tarmfloraen, og mekanismene

som knytter probiotika til vektreduksjon, er per i dag ikke fullstendig kartlagt. Det er derfor ønskelig med videre forskning for å øke forståelsen rundt probiotika sine virkningsmekanismer og for å styrke resultatene vist i denne litteraturstudien.

Referanseliste

1. James PT. Obesity: the worldwide epidemic. *Clin Dermatol.* august 2004;22(4):276–80.
2. WHO | Obesity [Internett]. WHO. [sisert 12. april 2018]. Tilgjengelig på: <http://www.who.int/topics/obesity/en/>
3. Helsedirektoratet. Forebygging, utredning og behandling av overvekt og fedme hos voksne. Nasjonale retningslinjer for primærhelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2009.
4. Kallus SJ, Brandt LJ. The intestinal microbiota and obesity. *J Clin Gastroenterol.* januar 2012;46(1):16–24.
5. Seganfredo FB, Blume CA, Moehlecke M, Giongo A, Casagrande DS, Spolidoro JVN, mfl. Weight-loss interventions and gut microbiota changes in overweight and obese patients: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* august 2017;18(8):832–51.
6. Baothman OA, Zamzami MA, Taher I, Abubaker J, Abu-Farha M. The role of Gut Microbiota in the development of obesity and Diabetes. *Lipids Health Dis.* 2016; 15: 108.
7. Sun J, Chang EB. Exploring gut microbes in human health and disease: Pushing the envelope. *Genes Dis.* desember 2014;1(2):132–9.
8. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, mfl. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 29. august 2013;500(7464):541–6.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 21. desember 2006;444(7122):1027–31.
10. Gupta V, Garg R. Probiotics. *Indian J Med Microbiol.* 1. juli 2009;27(3):202.
11. Ducrotté P, Sawant P, Jayanthi V. Clinical trial: *Lactobacillus plantarum* 299v (DSM 9843) improves symptoms of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol WJG.* 14. august 2012;18(30):4012–8.
12. Helsedirektoratet. Kostråd for å fremme folkehelsen og forebygge kroniske sykdommer. Oslo: Nasjonalt råd for ernæring; Nasjonalt råd for ernæring; 2011.
13. Sáez-Lara MJ, Robles-Sanchez C, Ruiz-Ojeda FJ, Plaza-Diaz J, Gil A. Effects of Probiotics and Synbiotics on Obesity, Insulin Resistance Syndrome, Type 2 Diabetes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Review of Human Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 13.

juni 2016;17(6).

14. Dang Y, Reinhardt JD, Zhou X, Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: a meta-analysis. *PloS One*. 2014;9(11):e111030.
15. Teitelbaum JE, Walker WA. Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:107–38.
16. Benno P, Ernberg I, Midtvedt T, Norin E, Zachrisson K. [Probiotics--friends or enemies of the intestine?]. *Lakartidningen*. 31. april 2010;107(13–14):907–9.
17. Halvorsen K. Introduksjon. I: Halvorsen, K. *Forskningsmetode for helse- og sosialfag*. 7.utg. Oslo: Cappelen Damm; 2012. 11–21 s.
18. Halvorsen K. Datakilder. I: Halvorsen, K. *Forskningsmetode for helse- og sosialfag*. 7.utg. Oslo: Cappelen Damm; 2012. 75–82 s.
19. Befring E. *Forskningsmetode, etikk og statistikk*. 2.utg. Oslo: Det Norske Samlaget; 2007. 204 s.
20. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Slik oppsummerer vi forskning. *Håndbok for Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten*. 4. reviderte utg. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2015.
21. Bjørdal A, Flottorp S, Klovning A. *Kunnskapshåndtering i medisin og helsefag*; 3.utg. Oslo: Gyldendal Akademisk; 2013
22. Halvorsen K. Det teoretiske arbeidet med problemstillingen. I: Halvorsen K. *Forskningsmetode for helse- og sosialfag*. 7.utg. Oslo: Cappelen Damm; 2012. 41–51 s.
23. WMA - The World Medical Association-WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects [Internett]. [sisert 13. april 2018]. Tilgjengelig på: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
24. Sanchez M, Darimont C, Drapeau V, Emady-Azar S, Lepage M, Rezzonico E, mfl. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* CGMCC1.3724 supplementation on weight loss and maintenance in obese men and women. *Br J Nutr*. 28. april 2014;111(8):1507–19.
25. Gomes AC, de Sousa RGM, Botelho PB, Gomes TLN, Prada PO, Mota JF. The additional effects of a probiotic mix on abdominal adiposity and antioxidant Status: A double-blind, randomized trial. *Obes Silver Spring Md*. januar 2017;25(1):30–8.
26. Madjd A, Taylor MA, Mousavi N, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, mfl. Comparison of the effect of daily consumption of probiotic compared with low-fat conventional yogurt on weight loss in healthy obese women following an energy-restricted

- diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* februar 2016;103(2):323–9.
27. Higashikawa F, Noda M, Awaya T, Danshiitsoodol N, Matoba Y, Kumagai T, mfl. Antiobesity effect of *Pediococcus pentosaceus* LP28 on overweight subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr.* mai 2016;70(5):582–7.
28. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, mfl. Probiotic With or Without Fiber Controls Body Fat Mass, Associated With Serum Zonulin, in Overweight and Obese Adults-Randomized Controlled Trial. *EBioMedicine.* november 2016;13:190–200.
29. Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, mfl. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* juni 2010;64(6):636–43.
30. Kadooka Y, Sato M, Ogawa A, Miyoshi M, Uenishi H, Ogawa H, mfl. Effect of *Lactobacillus gasseri* SBT2055 in fermented milk on abdominal adiposity in adults in a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 14. november 2013;110(9):1696–703.
31. Borgeraas H, Johnson LK, Skattebu J, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Effects of probiotics on body weight, body mass index, fat mass and fat percentage in subjects with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* februar 2018;19(2):219–32.
32. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, mfl. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes.* 1. juli 2007;56(7):1761–72.
33. Svartdal F. randomisert kontrollstudie. I: Store norske leksikon [Internett]. 2013 [sitert 23. april 2018]. Tilgjengelig på: http://snl.no/randomisert_kontrollstudie
34. Burtcher M, Pesta D, Fuchs D, Ledochowski M, Gatterer H. Methodological Considerations When Evaluating the Effectiveness of Dietary/Supplemental Antioxidants in Sport. I: Lamprecht M, redaktør. *Antioxidants in Sport Nutrition* [Internett]. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015 [sitert 23. april 2018]. Tilgjengelig på: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK299043/>
35. Interessekonflikter – en kunnskapsbasert tilnærming [Internett]. *Tidsskrift for Den norske legeforening.* [sitert 23. april 2018]. Tilgjengelig på: <https://tidsskriftet.no/2012/06/kronikk/interessekonflikter-en-kunnskapsbasert-tilnaerming>