

장내 미생물과 대사 질환

허규연

성균관대학교 의과대학 내과학교실

Gut Microbiota and Metabolic Disorders

Kyu Yeon Hur

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

The adult gut microbiota comprises 10~100 trillion microorganisms, which is equivalent to 10 times the number of total somatic and germ cells. Further, the collective genomes of gut microbiota (microbiome) contain 100~150-fold more genes than the human genome. The gut microbiota has coevolved with humans and has shown profound effects on various host responses. Recent findings have suggested that an altered gut microbial composition is associated with metabolic diseases, including obesity, diabetes, and non-alcoholic fatty liver disease. These findings indicate that the gut microbiota should be considered as an important factor to modulate host metabolism and metabolic disorders. If we could understand the alterations of the gut microbiota, in combination with dietary patterns, this might provide insights into how the gut microbiota contributes to disease progression and whether it could be a potential diagnostic, prognostic, and therapeutic target.

Keywords: Diet, Gut microbiota, Metabolism

Corresponding author: Kyu Yeon Hur

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea, E-mail: ky.hur@samsung.com

Received: Jun. 4, 2017; Accepted: Jun. 7, 2017

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017 Korean Diabetes Association

서론

성인의 장내 미생물은 10~100조의 미생물로 이루어져 있다고 하는데, 이는 인간 체세포 및 생식세포의 10배에 해당한다[1]. 그리고 장내 미생물들의 유전체(microbiome)는 인간 유전체보다 100~150배 이상 많다[2]. 장내 미생물은 인간과 함께 진화되어 왔으며 숙주의 여러 가지 반응에 심오한 영향을 보여주었다. 장내 미생물 분포의 변화가 대사증후군, 즉 비만, 당뇨병 혹은 비알코올성 지방간 등과 같은 질환들과 연관이 있음이 최근에 밝혀졌다. 이러한 사실은 장내 미생물이 숙주의 대사 및 대사 질환들을 조절하는데 매우 중요한 역할을 할 것임을 시사하는 것이다. 장내 미생물은 에너지를 적출하고 부분적 혹은 전신적 면역을 조절하는 데 매우 중요한 역할을 담당하고 있다. 또한 장내 미생물 및 이들의 교란은 대사증후군, 위장관 질환, 암 등 다양한 질병들의 병인과 관련이 있는 것으로 보인다.

본 시론에서는 장내 미생물이 어떻게 에너지의 흡수, 대사 및 저장을 변화시킬 수 있는지에 대한 여러 가지 연구결과들을 바탕으로 식이에 따라 장내 미생물이 어떻게 달라지는지, 장내 미생물의 다양성의 의미는 무엇인지, 사람마다 갖고 있는 장내 미생물에 따라 질병 발생 위험도가 달라지는지, 그리고 장내 대사산물들이 숙주의 대사 및 대사관련 질환에 어떤 영향을 미치는지 등을 살펴보고자 한다.

본론

1. 식이, 장내 미생물 그리고 숙주의 건강

식이가 장내 미생물의 구성과 기능을 조절한다는 많은 연구결과들이 있다[3-6]. 사람을 대상으로 한 식이와 장내 미생물에 대한 연구결과는 크게 세 가지 주제로 정리하여 볼 수 있다. 첫째, 숙주의 식이가 달라지면 장내 미생물이 매우 빨리 바뀐다는 것이다. 채식과 육식을 바꾸어서 10일 정도 유지한 사람들을 대상으로 한 연구에서 보면, 장내 미생물의 구성 및 기능은 1~2일 후에 바뀌었다[3,5,7]. 이러한

빠른 변화나 반응은 장내 미생물의 존재가 소화를 담당하는 구성물처럼 작용하기에 장점이 될 수 있다. 둘째, 식이에 따라 장내 미생물이 빠른 반응과 변화를 보이기도 하지만 결국은 장기적인 식이 패턴이 장내 미생물을 결정짓는 데 더 우세하다는 것이다[5]. 셋째, 숙주가 어떤 장내 미생물을 가지고 있는냐에 따라 식이에 따른 숙주의 반응도 다르다는 것이다. 예를 들어 비만한 사람들을 대상으로 저항성 전분(resistant starch)을 투여하는 연구에서 보면 반응군에서는 장내 미생물 중 *Ruminococcus bromii*와 관련된 균종이 있었던 반면에, 비반응군에서는 관련 균종이 없었다는 연구결과가 있었다[8]. 분변에서 장내 미생물들의 유전자 양(gene content of the fecal metagenome)을 측정함으로써 장내 미생물의 다양성(diversity)을 가늠할 수 있는데, 장내 미생물 유전자 양이 많은 사람이 아니라 저하되어 있는 사람들을 대상으로 고식이섬유, 저칼로리 식이를 한다면 장내 미생물 다양성을 높일 수 있었다는 연구결과도 있었다[6]. 이러한 개인별로 다른 장내 마이크로바이옴을 이해함으로써 정밀의학(precision medicine)을 좀더 구현할 수 있을 것으로 보인다.

사람을 대상으로 한 식이 연구는 개인별 먹는 음식의 종류나 양, 분석과 자료 수집이 어렵고 영향을 주는 인자가 많기 때문에, 그에 대한 차선택으로 마우스를 이용하여 특정 식이에 대한 반응을 평가하거나 특정 미생물만 주고 그 미생물의 기능을 평가하기도 한다. 일반적으로 장내 미생물이 정상적으로 존재하는 마우스와 미생물이 존재하지 않는 무균 마우스에 각각 특정 식이를 주고 비교하게 되면, 그 식이가 장내 미생물을 통해 숙주에 어떤 영향을 주는지 알 수 있다. 예를 들어, 일반 마우스와 무균 마우스에 고지방식이를 먹일 경우, 일반 마우스와는 달리 무균 마우스는 비만이나 내당능 장애와 같은 대사 이상 발생이 상당히 억제되었는데 이는 일반 마우스의 장내 미생물이 숙주가 섭취한 식이에서 에너지를 얻어 저장한다는 것을 의미한다[9]. 이 연구에서 제시된 기전은 장내 미생물이 지방 세포의 lipoprotein lipase를 억제하는 angiopoietin-like protein 4의 장내 발현을 억제함으로써 숙주의 체내 지방을 증가시키

게 된다고 설명하였다[9]. 고지방 식이라 하더라도 식이 지방의 종류에 따라 즉, 포화 지방이나 불포화 지방이나에 따라 장내 미생물에 미치는 영향이 다르다. 불포화 지방 투여는 포화 지방으로 인한 체중 증가를 억제하였다[10]. 이러한 사실들을 종합하여 볼 때, 탄수화물이나 지방과 같은 macronutrients는 장내 미생물을 통하여 숙주의 대사에 예상치 못한 영향을 미칠 수 있음을 알 수 있었다. 어떤 장내 미생물이 숙주의 특정 macronutrients와 반응을 하는지를 밝히기 위해 좀더 연구가 필요할 것으로 보인다. 사실 단순한 macronutrients보다는 정제된 음식(processed foods)이 대사 질환 발생에 더 크게 영향을 주는 것으로 보인다. 마우스 실험에서는 유화제나 인공감미료가 장내 미생물 변화를 통하여 대사 질환 발생을 더 증가시킴을 보여주었다[11,12]. 7명의 사람을 대상으로 한 소규모 연구에서 일주일간 고용량의 인공감미료를 투여할 경우 인슐린 저항성이 증가하였음을 보였는데[12] 이러한 극적인 결과는 대규모 연구에서도 확인해 봐야 한다.

이상의 결과들을 종합하여 볼 때, 식이섬유의 결핍과 에너지 과잉은 장내 미생물에 부정적인 영향을 미치며, 이것이 대사 질환 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다.

2. 장내 미생물의 다양성(microbial diversity)이 증가되는 것이 건강한 것인가?

세 개의 메타지노믹 연구에서 장내 미생물의 유전자의 양이나 다양성이 숙주의 건강과 관련이 있다고 보고하였다[6,13,14]. 전통적인 라이프 스타일이나 수렵생활을 하는 사람 혹은 전원에서 생활하는 사람들에서는 장내 미생물의 다양성이 증가되어 있는 반면에, 적은 육체노동, 정제된 음식, 의학 등 현대식 생활양식을 가진 사람들의 장내 미생물은 다양성이 감소되어 있었다[4,15,16]. 전통적인 생활양식을 가진 사람들에 비해 현대식 생활양식을 가진 사람들은 장내 미생물들의 다양성이 전체적으로도 감소했지만 특히 특정한 문(phylogenetic group)의 감소도 보인다. 특정 분류의 미생물들이 다양성을 증진하는 데 중심적인 역할을 하

는 것인지, 장내 미생물이 다양하다는 것이 건강하고 다양한 식이를 하고 있음을 반영한다고 할 수 있는지, 혹은 장내 미생물의 다양성을 증가시키는 것이 대사 질환을 예방하는 효과가 있는지 등 많은 부분이 아직까지 잘 알려지지 않았다. 이론적으로 한 가지 제시되는 것은, 서구화된 생활양식을 가진 국가들에 사는 사람들의 장내 미생물은 그 기능이 변화되어 short chain fatty acids (SCFAs)와 같은 대사체 생성이 감소되어 있는데 이것이 비만을 포함하여 현대인의 만성 질환 발생에 관계된 것으로 추측한다[17-19]. 식이요법의 강화, 특히 여러 가지 다양한 복합 탄수화물 섭취를 강화하는 것이 숙주의 건강 유지에 중요한 장내 미생물들의 다양성을 증가시키는 데 도움이 될 것으로 기대한다. 그러나 주의해야 할 것은 장내 미생물의 다양성만으로 숙주의 건강을 평가할 수 없다는 것이다. 예를 들어 세균성 질염이 있는 경우에는 건강한 사람의 경우보다 미생물의 다양성이 증가된다[20]. 따라서 단순히 장내 미생물의 다양성만 가지고 숙주의 건강을 평가할 것이 아니라 그 미생물의 종류, 존재하는 위치, 기능 등 다양한 정보와 함께 다양성을 평가하는 것이 적절할 것으로 생각된다.

3. 왜 같이 식이를 하더라도 사람에 따라 반응이 다를까?

식이 섬유에 포함된 식물성 다당류들은 대개 구조적으로 복잡하여 단당류로 대사되기 위한 여러 단계의 효소들이 필요하나 이 중 상당수가 사람에게 없고 또 대사되기까지 여러 단계를 거쳐야 하기 때문에 체류시간이 짧은 소장에서 흡수되기는 어렵다. 그래서 단순 탄수화물들은 소장에서 소화 및 흡수가 일어나지만 이러한 복합 탄수화물들은 하부장 관까지 이동하게 되고 거기에 군집해 있는 미생물들에 의해 대사가 일어나게 된다. 대사가 될 수 있는 식이 섬유의 양은 여러 요인에 따라 달라질 수 있는데, 숙주의 장내에 있는 장내 미생물이 그 식이 섬유를 소화할 수 있느냐에 따라서도 달라질 수 있다. 즉, 장내 미생물에 의해 소화가 될 수 있는 탄수화물(microbiota-accessible carbohydrates)은 SCFAs와 같은 대사체로 분해되는 반면, 장내 미생물에 의해 소화

될 수 없는 탄수화물의 경우 어떤 변형 없이 그대로 소화기관을 통과하게 된다[21].

장내 미생물의 다양성이 높을수록 SCFAs의 생성이 높고, 복합 다당류를 많이 포함하고 있는 식이 섬유를 주로 섭취하는 hunter-gatherer들에서 장내 미생물의 다양성과 장내 미생물의 유전자 양도 많다[22]. 그런데 장내 미생물의 다양성이나 장내 미생물의 대사산물들은 인구 집단에 따라 차이가 있는 것으로 보인다. 예를 들면, 채식 위주의 식단을 6개월 이상 유지하거나 고식이섬유/저지방 식이를 적어도 10일 이상 시행한다 하더라도 사람의 장내 미생물의 다양성이나 SCFAs의 생산은 별로 바뀌지 않았다[23]. 식이 섬유를 위주로 섭취하였을 때 장내 미생물의 구성(composition of the gut microbiota)은 바뀔 수는 있으나 장내 미생물의 다양성은 바뀌지 않았다[3]. 통곡물(whole grain)을 3일간 투여하는 식이 연구에서는 당대사에 호전을 보이는 반응군(responder)은 비반응군(non-responder)보다 장내 미생물 유전자 중 특정 glycoside hydrolase들이 증가되어 있었다. 그런데 이 연구에서 반응군의 경우 비반응군보다 평소에 식이 섬유를 더 많이 섭취하는 경향이 있었다[7].

정리하자면, 사람마다 장내 미생물의 다양성이 다를 수 있는데 여러 가지 복합 탄수화물을 분해할 수 있는 다양한 장내 미생물들을 갖고 있는지에 따라 비록 똑같은 식이라도 하더라도 개인별로 대사 반응이 다르게 나타나는 것으로 생각된다.

4. 장내 미생물에 의한 대사산물들이 숙주의 대사 및 대사 질환에 영향을 주는가?

장내 미생물들은 지속적으로 여러 가지 작은 대사산물을 생산해내고 있다. 어떤 대사산물은 장내에 머물러 있기도 하지만 이 중 일부는 흡수되어 혈액으로 들어가서 숙주에 의해 화학적 변형이 일어나고 최종적으로 소변으로 배설된다.

1) SCFAs

SCFAs는 비만이나 대사증후군에서 여러 가지 관련성을 보이고 있어 많은 연구들이 주로 SCFAs에 대해 이루어졌다. 메타지놈 연구에서는 과체중이나 비만에서 SCFAs에 생성과 관련된 유전자들이 많이 증가되어 있었고 실제로 SCFAs의 수치도 증가되어 있었다[24]. 반면, SCFAs 중 propionate는 장내 당신생(intestinal gluconeogenesis)을 증가시키는데, 이것은 식이로 인한 비만을 줄이는 효과가 있었다[25]. SCFAs는 4가지의 다른 기전으로 숙주에 신호전달을 할 수 있다. 첫째, butyrate는 colonocytes의 에너지원이 된다[26]. 둘째, propionate는 장내 당신생을 일으키며 이로 인해 식이로 인한 비만을 막을 수 있다[25]. 셋째, butyrate와 propionate는 histone deacetylase inhibitors로 작용할 수 있다[27]. 넷째, SCFAs는 염증반응이나 enteroendocrine에 중요한 역할을 하는 G-protein coupled receptors 즉, GPR41 (혹은 FFAR3)나 GPR43 (혹은 FFAR2)를 통해서 숙주에 신호전달을 할 수 있다[28,29].

2) Trimethylamine (TMA)

치즈, 생선알, 붉은 육류 등에 풍부한 인지질 중 하나인 phosphatidylcholine이나 붉은 육류에 풍부한 L-carnitine과 같은 아미노산은 장내 미생물에 의해 대사가 되면 TMA를 생성하게 된다. TMA가 장에서 흡수되어 혈액을 통해 간으로 가면 산화되어 TMA N-oxide (TMAO)로 바뀌게 되는데 이 물질은 사람에서는 심혈관 질환에 부정적인 영향을 미치고 마우스에서는 죽상경화증을 악화시키는 것으로 알려져 있다[30]. TMA는 오직 trimethyl ammonium을 함유한 식이를 한 경우에만 만들어질 수 있고, 채식주의자의 경우에는 그 전구체 물질을 주어도 TMA를 잘 만들지 못하였다[30]. 인간이 채식을 하다가 이후 육식을 포함한 다양한 식이를 하게 됨에 따라 미생물들 역시 여러 macronutrients에 적응하도록 진화되었을 것으로 추측된다.

3) 담즙산(bile acids)

담즙산은 숙주의 콜레스테롤로부터 장내 미생물들이 대

사과정을 거쳐 생산한 것으로, 숙주의 대사 및 건강에 중요한 영향을 미치는 대사산물 중 하나이다. 주로 미생물 군집도가 높은 원위부 소장과 대장에서 장내 미생물에 의해 대사되어 이차 담즙산을 생성하게 된다. 담즙산은 원래 지방을 잘 용해시켜 흡수를 용이하게 하는 비누와 같은 물질로 여겨졌으나 최근 20년 동안의 연구결과에서는 담즙산이 G-protein-coupled bile acid receptor 1 (TGR5)이나 bile acid receptor FXR에 결합하는 신호전달 물질로 작용한다는 것이 알려졌다[31]. Bariatric surgery 후 체중 감소와 당대사, 지방간 호전 등 대사적으로 긍정적인 효과들은 수술 후 장내 미생물의 변화 및 담즙산 대사의 변화 때문일 가능성이 제기되고 있다.

그 이외에도 ethylphenyl sulfate는 자폐적인 행동에 [32], indole propionic acid는 장 내피 장벽의 기능에 [33], indoxyl sulfate와 p-cresyl sulfate는 요독증이 있는 사람에서 부정적인 심혈관 결과와 관련이 있다 [34]는 연구결과들도 있다. 장내 미생물이 수많은 대사산물을 생산하는데 아직까지 그들의 생리적 그리고 병태생리적 기능에 대해서는 잘 알려진 바가 없어 향후 많은 연구가 필요한 상태이다.

결론

비록 식이 치료에 대한 대사 반응이 개인별로 큰 차이가 있기는 하나 장내 미생물 유전체 분석이 그 반응을 예측할 수 있을 것으로 보인다. 최근의 한 연구에서는 800여 명의 사람들을 대상으로 연속혈당 측정을 관찰함으로써 식후 혈당 반응을 분석하였더니 같은 식이에 대해서 그 대사 반응이 개인별로 차이가 컸다. 그러나 대사와 행동(머신러닝 기법을 이용하여 측정)을 함께 관찰하고 장내 미생물 유전체들을 비교해 보니, 장내 미생물에 따라 특정 식단에 대한 개인별 반응을 예측할 수 있었다 [35]. 따라서 특정 식이와 상호 반응할 수 있는 미생물들로 이루어진 차세대 프로바이오틱스를 개발할 수 있다면, 특정 식이에 대한 비반응군을 반응군으로 전환시킬 수 있는 새로운 방법이 될 수 있을 것으로 기대하고 있다.

REFERENCES

1. Hill DA, Artis D. Intestinal bacteria and the regulation of immune cell homeostasis. *Annu Rev Immunol* 2010;28:623-67.
2. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010;464:59-65.
3. David LA, Maurice CE, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, Ling AV, Devlin AS, Varma Y, Fischbach MA, Biddinger SB, Dutton RJ, Turnbaugh PJ. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505:559-63.
4. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14691-6.
5. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
6. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Le Chatelier E, Almeida M, Quinquis B, Levenez F, Galleron

- N, Gougis S, Rizkalla S, Batto JM, Renault P; ANR MicroObes Consortium, Doré J, Zucker JD, Clément K, Ehrlich SD. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 2013;500:585-8.
7. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, Lee YS, De Vadder F, Arora T, Hallen A, Martens E, Björck I, Bäckhed F. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of *Prevotella*. *Cell Metab* 2015;22:971-82.
 8. Walker AW, Ince J, Duncan SH, Webster LM, Holtrop G, Ze X, Brown D, Stares MD, Scott P, Bergerat A, Louis P, McIntosh F, Johnstone AM, Lobley GE, Parkhill J, Flint HJ. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *ISME J* 2011;5:220-30.
 9. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-23.
 10. Caesar R, Tremaroli V, Kovatcheva-Datchary P, Cani PD, Bäckhed F. Crosstalk between gut microbiota and dietary lipids aggravates WAT inflammation through TLR signaling. *Cell Metab* 2015;22:658-68.
 11. Chassaing B, Koren O, Goodrich JK, Poole AC, Srinivasan S, Ley RE, Gewirtz AT. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature* 2015;519:92-6.
 12. Suez J, Korem T, Zeevi D, Zilberman-Schapira G, Thaiss CA, Maza O, Israeli D, Zmora N, Gilad S, Weinberger A, Kuperman Y, Harmelin A, Kolodkin-Gal I, Shapiro H, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Artificial sweeteners induce glucose intolerance by altering the gut microbiota. *Nature* 2014;514:181-6.
 13. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, Almeida M, Arumugam M, Batto JM, Kennedy S, Leonard P, Li J, Burgdorf K, Grarup N, Jørgensen T, Brandslund I, Nielsen HB, Juncker AS, Bertalan M, Levenez F, Pons N, Rasmussen S, Sunagawa S, Tap J, Tims S, Zoetendal EG, Brunak S, Clément K, Doré J, Kleerebezem M, Kristiansen K, Renault P, Sicheritz-Ponten T, de Vos WM, Zucker JD, Raes J, Hansen T; MetaHIT Consortium, Bork P, Wang J, Ehrlich SD, Pedersen O. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
 14. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009;457:480-4.
 15. Schnorr SL, Candela M, Rampelli S, Centanni M, Consolandi C, Basaglia G, Turrone S, Biagi E, Peano C, Severgnini M, Fiori J, Gotti R, De Bellis G, Luiselli D, Brigidi P, Mabulla A, Marlowe F, Henry AG, Crittenden AN. Gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers. *Nat Commun* 2014;5:3654.
 16. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012;486:222-7.
 17. Forslund K, Sunagawa S, Kultima JR, Mende DR, Arumugam M, Typas A, Bork P. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome. *Genome Res* 2013;23:1163-9.
 18. Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, Bergström G, Behre CJ, Fagerberg B, Nielsen J, Bäckhed F. Gut metagenome in European women with normal, impaired

- and diabetic glucose control. *Nature* 2013;498:99-103.
19. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, Liang S, Zhang W, Guan Y, Shen D, Peng Y, Zhang D, Jie Z, Wu W, Qin Y, Xue W, Li J, Han L, Lu D, Wu P, Dai Y, Sun X, Li Z, Tang A, Zhong S, Li X, Chen W, Xu R, Wang M, Feng Q, Gong M, Yu J, Zhang Y, Zhang M, Hansen T, Sanchez G, Raes J, Falony G, Okuda S, Almeida M, LeChatelier E, Renault P, Pons N, Batto JM, Zhang Z, Chen H, Yang R, Zheng W, Li S, Yang H, Wang J, Ehrlich SD, Nielsen R, Pedersen O, Kristiansen K, Wang J. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature* 2012;490:55-60.
20. Srinivasan S, Hoffman NG, Morgan MT, Matsen FA, Fiedler TL, Hall RW, Ross FJ, McCoy CO, Bumgarner R, Marrazzo JM, Fredricks DN. Bacterial communities in women with bacterial vaginosis: high resolution phylogenetic analyses reveal relationships of microbiota to clinical criteria. *PLoS One* 2012;7:e37818.
21. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab* 2014;20:779-86.
22. Rampelli S, Schnorr SL, Consolandi C, Turrone S, Severgnini M, Peano C, Brigidi P, Crittenden AN, Henry AG, Candela M. Metagenome sequencing of the hadza hunter-gatherer gut microbiota. *Curr Biol* 2015;25:1682-93.
23. Wu GD, Compher C, Chen EZ, Smith SA, Shah RD, Bittinger K, Chehoud C, Albenberg LG, Nessel L, Gilroy E, Star J, Weljie AM, Flint HJ, Metz DC, Bennett MJ, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Comparative metabolomics in vegans and omnivores reveal constraints on diet-dependent gut microbiota metabolite production. *Gut* 2016;65:63-72.
24. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31.
25. De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Goncalves D, Vinera J, Zitoun C, Duchamp A, Bäckhed F, Mithieux G. Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell* 2014;156:84-96.
26. Donohoe DR, Garge N, Zhang X, Sun W, O'Connell TM, Bunker MK, Bultman SJ. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab* 2011;13:517-26.
27. Davie JR. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate. *J Nutr* 2003;133(7 Suppl):2485S-93S.
28. Maslowski KM, Vieira AT, Ng A, Kranich J, Sierro F, Yu D, Schilter HC, Rolph MS, Mackay F, Artis D, Xavier RJ, Teixeira MM, Mackay CR. Regulation of inflammatory responses by gut microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature* 2009;461:1282-6.
29. Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Backhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:16767-72.
30. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, Buffa JA, Org E, Sheehy BT, Britt EB, Fu X, Wu Y, Li L, Smith JD, DiDonato JA, Chen J, Li H, Wu GD, Lewis JD, Warrier M, Brown JM, Krauss RM, Tang WH, Bushman FD, Lusis AJ, Hazen SL. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med* 2013;19:576-85.
31. Thomas C, Pellicciari R, Pruzanski M, Auwerx J, Schoonjans K. Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:678-93.

32. Hsiao EY, McBride SW, Hsien S, Sharon G, Hyde ER, McCue T, Codelli JA, Chow J, Reisman SE, Petrosino JF, Patterson PH, Mazmanian SK. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell* 2013;155:1451-63.
33. Venkatesh M, Mukherjee S, Wang H, Li H, Sun K, Benechet AP, Qiu Z, Maher L, Redinbo MR, Phillips RS, Fleet JC, Kortagere S, Mukherjee P, Fasano A, Le Ven J, Nicholson JK, Dumas ME, Khanna KM, Mani S. Symbiotic bacterial metabolites regulate gastrointestinal barrier function via the xenobiotic sensor PXR and Toll-like receptor 4. *Immunity* 2014;41:296-310.
34. Meijers BK, Claes K, Bammens B, de Loor H, Viaene L, Verbeke K, Kuypers D, Vanrenterghem Y, Evenepoel P. p-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1182-9.
35. Zeevi D, Korem T, Zmora N, Israeli D, Rothschild D, Weinberger A, Ben-Yacov O, Lador D, Avnit-Sagi T, Lotan-Pompan M, Suez J, Mahdi JA, Matot E, Malka G, Kosower N, Rein M, Zilberman-Schapira G, Dohnalová L, Pevsner-Fischer M, Bikovsky R, Halpern Z, Elinav E, Segal E. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell* 2015;163:1079-94.