



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2022 30 stp.

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (KBM)

Påvirkning av karragenan og karboksymetylcellulose på tarmhelse: en kartleggingsoversikt

Effects of carrageenan and carboxymethylcellulose
on intestinal health: a scoping review

Celine Johnsrud og Mirlinda Tahiri

Matvitenskap – Matvaretrygghet, -kvalitet og -hygiene

Forord

Denne oppgaven er skrevet i forbindelse med en toårig masterutdannelse i Matvitenskap – retning matvaretrygghet, -kvalitet og -hygiene ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet. Oppgaven er skrevet i samarbeid med Folkehelseinstituttet (FHI), Avdeling miljø og helse, Seksjon for mattrygghet, som en del av å utvide kunnskapen rundt temaet tilsetningsstoffer og tarmhelse. Litteratursøk i forbindelse med oppgaven ble utført våren 2022.

Vi vil gjerne takke vår hovedveileder Tove G. Devold for god veiledning, gjennomlesning, tilbakemeldinger til oppgaven og ikke minst motivasjon. Og stor takk til vår eksterne veileder Inger-Lise Steffensen fra FHI, som har tatt oss godt imot og vært til stor hjelp med forberedelser, litteratursøkgjennomgang og kunnskap til oppgaven. Vi vil generelt takke våre veiledere for et stort engasjement og interesse for oppgaven, noe som har hjulpet på motivasjonen. Vi vil takke FHI for utlån av datautstyr, kontorområde og en hyggelig mottakelse i seksjonen. Ikke minst vil vi takke bibliotekarene Ragnhild Agathe Torne for utførelsen av det systematiske litteratursøket og Martia Heintz for å fagfellevurdere søket ved Bibliotek for helseforvaltningen (FHI).

Vi vil også takke våre medstudenter for all støtte og motivasjon i løpet av hele masterstudiet, spesielt under masteroppgave-perioden. Vi vil også takke hverandre for et veldig godt samarbeid, støtte og motivasjon vi har gitt hverandre gjennom denne tiden.

Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Fakultet for Kjemi, Bioteknologi og Matvitenskap

Ås, mai 2022

Celine Johnsrud og Mirlinda Tahiri

Sammendrag

Bakgrunn: Tilsetningsstoffer er stoffer som tilsettes i maten for ulike teknologiske funksjoner, bl.a. for å øke holdbarheten, forbedre utseende, tekstur, lukt og smak. Siden 1800-tallet har bruken av tilsetningsstoffer økt betydelig, og i dag er det nesten umulig å unngå disse i matprodukter. Nye publikasjoner tyder på at tillatte konsistensmidler benyttet i næringsmidler kan påvirke tarmhelsen ved å svekke tarmbarrierefunksjonen og øke antigeneksponering, modulere mikrobiotaen og øke forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Karragenan (CGN) (E 407)/prosessert Eucheuma tang (E 407a) og karboksymetylcellulose (CMC) (E 466) er noen av stoffene som vekker oppsikt, der flere studier tyder på at E-stoffene kan gi negative effekter på tarmhelsen i forhold til endringer på tarmflora og tarminflammasjon hos dyr, samt tilbakefall av aktiv sykdom hos pasienter med IBD.

Formål: Det dukker opp stadig vekk spørsmål om bruken av CGN og CMC, der FHI har mottatt bekymringer i forhold til påvirkning i tarmhelsen. På bakgrunn av disse faktorene ble det utført en kartleggingsoversikt for å få en oversikt over eksisterende forskningslitteratur og identifisere kunnskapshull om negative effekter av tilsetningsstoffene CGN og CMC på tarmhelsen.

Metode: En kartleggingsoversikt ble utført etter en forhåndsdefinert protokoll og veiledning av PRISMA-ScR sjekklister. Det ble foretatt to litteratursøk; et prøve-litteratursøk og et hovedlitteratursøk. Det systematiske hovedlitteratursøket ble utført i følgende databaser: Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library og Epistemonikos. Eppi-Reviewer 4 ble benyttet til å selektere artikler og utføre dataekstrasjon.

Resultater: 1151 artikler ble identifisert i seks databaser og tre ved gjennomgang av litteratursøket, hvorav ble vurdert etter tittel og sammendrag i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene. 255 artikler ble vurdert som potensielt relevante og vurdert i fulltekst etter samme inklusjonskriterier. Totalt 214 artikler ble inkludert i denne kartleggingsoversikten etter at totalt 41 fulltekstartikler ble ekskludert på bakgrunn av inklusjons- og eksklusjonskriterier. Det ble identifisert 196 publikasjoner om CGN og 82 om CMC.

Konklusjon: Det antydes at CGN og CMC kan forårsake negative effekter på tarmhelsen i forhold til barrierefunksjon og/eller permeabilitet inkludert inflammasjon og tarmmikrobiota. Likevel er det nødvendig med mer forskning på området før en definert konklusjon, da det mangler gode langtidsstudier og humanstudier.

Nøkkelord: karragenan; karboksymetylcellulose; barrierefunksjon; permeabilitet; autoimmune effekter; tarmmikrobiomet

Abstract

Background: Food additives are substances added to food for various technological functions, e.g., to increase shelf life and improve appearance, texture, smell, and taste. Since the 18th century, food additives have increased significantly, and today it is almost impossible to avoid them in food products. New publications suggest that permissible consistency agents used in foods can affect intestinal health by impairing intestinal barrier function, increasing antigen exposure, modulating the microbiome, and increasing the incidence of inflammatory bowel disease (IBD). Carrageenan (CGN) (E 407)/processed Eucheuma seaweed (E 407a) and carboxymethylcellulose (CMC) (E 466) are some of the substances that attract attention, where several studies suggest that the E-substances can have negative effects on intestinal health concerning changes in the intestinal flora and intestinal inflammation in animals, as well as recurrence of active disease in patients with IBD.

Purpose: Questions constantly arise about the use of CGN and CMC, where FHI has received concerns about the impact on intestinal health. Based on these factors, a scoping review was conducted to summarize and map evidence and identify knowledge gaps about the negative effects of the food additives CGN and CMC on intestinal health.

Method: A scoping review was performed according to a predefined protocol and the guidance of the PRISMA-ScR checklist. Two literature searches were performed: a test literature search and a main literature search. The systematic main-literature search was performed in the following databases: Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, and Epistemonikos. Eppi-Reviewer 4 was used to select articles and perform data extraction.

Results: 1151 articles were identified in six databases and three by reviewing the literature search, which was assessed by title and summary according to the inclusion and exclusion criteria. 255 articles were considered potentially relevant and were assessed in the full-text version according to the same inclusion criteria. A total of 214 articles were included in this scoping review, and 41 full-text articles were excluded based on inclusion and exclusion criteria. 196 publications on CGN and 82 on CMC were identified.

Conclusion: It is suggested that CGN and CMC may cause adverse effects on intestinal health concerning barrier function and/or permeability, including inflammation and intestinal microbiota. Nevertheless, more research is needed in the area before one can draw any conclusions, as there is a lack of good long-term studies and human studies.

Keywords: carrageenan; carboxymethylcellulose; barrier function; permeability; autoimmune effects; intestinal microbiome

Forkortelser

α	Alfa
ACF	Aberrant crypt foci
AD	Autoimmune sykdommer
ADI	Akseptabelt daglig inntak
ADME	Absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse-databasen
AhR	Arylhydrokarbonreseptorer
AJ	Adherens junction
ATG16L1	ATG16-lignende 1
APC	Antigen-presenterende celler
β	Beta
B-celler	B-lymfocytter
BHA	Butylhydroksyanisol
BHS	Bakterielle gallesalthydrolaser
BHT	Butylhydroksytoluen
CARD	Caspase rekruttering domene
CD	Crohns sykdom
CGN	Karragenan
CMC	Karboksymetylcellulose
Codex Alimentarius	The Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission
CXCL1	Kjemokin-ligand 1
DC	Dendrittiske celler
E-stoffer	EU-godkjente tilsetningsstoffer
EFSA	European Food Safety Authority
EHS	Enterohepatiske sirkulasjon
ER	Eppi-Reviewer
ERS	Endoplasmatisk retikulumstress
E-stoffer	EU-godkjente tilsetningsstoffer
EPA	Eikosapentaensyre
EU	Europa Unionen
FAF	Food Additives and Flavourings
FDA	Food and Drug Administration
FHI	Folkehelseinstituttet
GALT	Gastrointestinalt-assosiert lymfoidvev
GI	Gastrointestinal
HBD	Human β -defensin
HEK	Human embryonal nyrecellelinje
HCl	Saltsyre
HCO ₃ ⁻	Hydrogenkarbonat
HMG-CoAr	Hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktasehemmere
IBD	Inflammatorisk tarmsykdom
I	Industri
IEC	Tarmepitelcellene
IgA	Immunoglobulin A
IgE	Immunoglobulin E
IFN γ	Interferon- γ
IKK α	I κ B kinase α
IL	Interleukin
ILF	Lymfoide follikkel
IL23R	Interleukin 23-reseptor
IRGM1	Interferoninduserbart protein 1

ι	Iota
JAM	Junctional adhesion molecule
JBI	Joanna Brigges Institute
JBIC	Joanna Brigges Institute Collaboration
IRGM1	Immunitetsrelatert GTPase-familie M-protein 1
JECFA	Joint FAO/WHO ekspertkomité i tilsetningsstoffer
κ	Kappa
λ	Lambda
LPS	Lipopolysakkarid
M-celler	Mikrofold-celler
MALT	Slimhinneassosierte lymfoidvev
MAPK	Mitogen-aktivert protein kinase
MGMT	O-6-metylguanin-DNA-metyltransferase
MLN	Mesenteriske lymfeknuter
mW	Molekylvekt
Na ⁺	Natrium
NK	Naturlige dreperceller
NOD	Nukleotidbindende oligomeriseringsdomene-lignende reseptor
NOD2	Nukleotidbindende oligomeriseringsdomenholdig protein 2
NOAEL	Nulleffektdose
PCC	Populasjon, konsept og kontekst
PEG	Polyetylenglykol
PGN	Poligeenan
pI	Isoelektriske punkt
PP	Peyerske flekker
Pro-EGF	Pro-epidermal vekstfaktor
PRISMA-ScR	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews extension for Scoping Review
PRR	Mønsterkjenningsreseptor
REK1/2	Ekstracellulært signalregulert kinase – 1/2
RELMβ	Resistinlignende molekyl-beta
REG-1	Response gene 1 product
ROS	Reaktive oksygenforbindelser
SCF	Scientific Committee on Food
SCFA	Kortkjedede fettsyrer
SED	Subepitelial dom
SFB	Segmenterte filamentøse bakterier
SRB	Sulfatreduserende bakterier
SO ₂	Svovelsyrling
SID	Systematisk inflammatorisk sykdom
T-celler	T-lymfocytter
T-reg	Regulatoriske T-celler
TAK-242	Resatorvid
TCF	Transkripsjonsfaktor
TCR	T-celle reseptor
T _H -celler	T-hjelper celler
THP-1 celler	Human monocyttlignende akutt leukemisk cellelinje
TJ	Tight junctions
TLR	Toll-like reseptor
TNBS	2,4,6-Trinitrobenzensulfonsyre
TNF	Tumornekrose faktor
UF	Usikkerhetsfaktor
UPR	Utfoldede proteinrespons

UC	Ulcerøs kolitt
VKM	Vitenskapskomité for mat og miljø
Wnt	Wingless-related integration site
ZO	Zonula occludens
WHO	Verdens helseorganisasjon

Tabeller

- Tabell 1.** Inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet under utvelgelsen av artikler funnet i litteratursøket. (*Protokoll*)
- Tabell 2.** Funksjonsgrupper av tilsetningsstoffer klassifisert etter E-nummer.
- Tabell 3.** Hovedgruppene av tilsetningsstoffer inndelt etter deres funksjon, bruk og stoffer.
- Tabell 4.** Konsistensmidler (fortykningsmidler, stabilisatorer og emulgatorer) delt inn i funksjonsgrupper.
- Tabell 5.** Inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet under utvelgelsen av artikler funnet i litteratursøket.
- Tabell 6.** Eksempel på søkestrategi utvalgt fra litteratursøket viser søkeord og tekstord brukt i Ovid MEDLINE.
- Tabell 7.** Litteraturmatrise.

Figurer

- Figur 1.** Strukturformel for κ -, ι - og λ -CGN. CGN-typene reflekterer ikke definitive kjemiske strukturer, men kun generelle forskjeller i sammensetningen, samt graden av sulfatering på spesifikke plasser i polymeren.
- Figur 2.** Den kjemiske strukturen til CMC.
- Figur 3.** Fordøyelsessystemet. Skjematisk tegning av mage-tarmsystemet som viser fordøyelseskanalen og de tilhørende organene.
- Figur 4.** Skjematisk tegning av tynntarmen (a) og tykktarmen (b).
- Figur 5.** Illustrasjon over tversnittstruktur til tynn- og tykktarmen, samt de viktige cellebestanddelene i epitelet. Tarmkanalen består av fire lag; mucosa (enlaget sylinderepitel), submucosa (løst bindevevslag), muscularis propria (glatt muskulatur bestående av to lag; indre ringmuskellag og ytre langsgående muskellag), og adeventitia (også kjent som serosa) (løst bindevev).
- Figur 6.** Skjematisk illustrasjon av det adaptive immunforsvaret; aktivering og funksjon av T og B-celler.
- Figur 7.** Illustrasjon av tarmepitelbarrieren. Epitelcellene danner et lag som fungerer som en fysisk barriere tilpasset av Tight junction (TJ) mellom hver celle. TJ-proteinkomponentene lukker den paracellulære transportsveien og utfører åpne-lukke-funksjoner. Slimhinnelaget derimot, er en kjemisk barriere som er viktig for å begrense direkte kontakt mellom epitelcellene og mikrobiomet. I tillegg har immuncellene en viktig rolle i forhold til immunrespons og toleranse for verten mot eksterne stoffer.
- Figur 8.** Skjematisk tegning over forstyrrelser av tarmbarrierefunksjonen. Tegningen til venstre viser tarmbarrieren under normale forhold, og høyre tegning illustrerer når tarmbarrieren er svekket. Under normale forhold er barrieren intakt, mens tarmepitelcellene legger til rette for transcellulær bevegelse av næringsstoffer og ioner. Paracellulær transport derimot, begrenser bakterier/bakterieprodukter som LPS å passere over i sirkulasjonssystemet. Cellene i epitellaget er tettet av TJ proteiner (okkludin, claudin og ZO-1) noe som hindrer paracellulær transport. I tillegg defosforylerer passende/homeostatiske ekspresjon av IAP kontinuerlig LPS i lumen. Lamina propria derimot, inneholder immunceller både fra det medfødte immunsystemet (f.eks. makrofager, DC) og det adaptive immunsystemet (f.eks. T-celler). Når tarmbarrieren er svekket (f.eks. av et vestlig kosthold, patogene bakterier osv.) blir TJ svekket noe som medfører til paracellulær transport av LPS, samt tarmbakterier. Som respons på disse stimuliene aktiveres makrofager og/eller DC til å produsere proinflammatoriske cytokiner, som øker infiltrasjon av immunceller i lamina propria og aktiverer makrofagene i sirkulasjonssystemet. LPS og bakterier passert inn i den systemiske sirkulasjonen gjennom paracellulær transport resulterer i økt systemisk inflammasjon.

- Figur 9.** Mekanismen for E-stoffenes innvirkning på tarminflammasjon. (1) Først blir mikrobiomet og slimet utsatt for E-stoffer i tarmlumen. (2) Dette fører videre til en endring i mikrobiomet bl.a. redusert mangfold av tarmbakterier og økt pro-inflammatorisk potensial. (3) E-stoffene øker bakteriell ekspresjon av LPS og flagellin, som igjen øker bevegeligheten og evnen til bakterier å passere gjennom slimlaget til epitelcellen. (4) Det fortynnende slimlaget forårsaket av interaksjoner med E-stoffene og mikrobiomet fører til nedsatt tarmbarrierefunksjon og øker permeabiliteten. (5) En kombinasjon av disse effektene fører til at bakterier passerer inn i slimet og i epitelcellene. (6) Den økte permeabiliteten forårsaket gjennom endringer i membranassosierte proteiner (ZO-1) tillater høyere nivåer av bakteriell translokasjon. Dvs. bakteriene passerer i større konsentrasjoner ved hjelp av ZO-1 fra tarmlumen til epitelcellene. (7) Videre aktiveres den inflammatoriske reaksjonsveien gjennom Bcl-10 og TLR-4, som aktiverer NK-kB-kaskaden. (8) Til slutt fører den økte NK-kB-aktivering til utskillelse av pro-inflammatoriske cytokiner som TNF- α og IL-6, og den følgende utviklingen av kolitt.
- Figur 10.** PRISMA flytdiagram over resultatene av litteratursøket: identifisering av artikler, utvelgelse av artikler og inkluderte artikler i kartleggingsoversikten.
- Figur 11.** Antall artikler undersøkt skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien. Flere av publikasjonene har inkludert en eller flere typer av CGN i studiene.
- Figur 12.** Tidsfordeling av publikasjoner (<2000 – 2022) som omfatter skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN. I diagrammet inkluderes alle CGN-isomere, degradert-, modifisert- og uspesifisert CGN.
- Figur 13.** Studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN.
- Figur 14.** Fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) benyttet i ulike studiedesign til å undersøke skadelige effekter på tarm. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.
- Figur 15.** Deltakerkarakteristikker i humane studier benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.
- Figur 16.** Fordelingen av antall artikler som har inkludert dyr (rotter, marsvin, mus, gris, aper, andre dyr og flere dyrearter) til å undersøke og/eller rapportere i oversikter om skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN.
- Figur 17.** Diagram (a) presenterer totalantallet av dyrestudier benyttet til å undersøke CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert-, uspesifisert- og modifisert CGN) inkludert i publikasjoner, og (b) fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) mellom dyrearter benyttet til å undersøke/rapportere skadelige effekter på tarmen. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.
- Figur 18.** Diagrammene viser (a) totalantallet av in vitro-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre in vitro-studier) om CGN og dets undergrupper, og (b) fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) mellom in vitro-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre in vitro-studier) undersøkt og/eller inkludert i oversikter. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.
- Figur 19.** Deltakerkarakteristikker i in vitro-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre in vitro-studier) benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved bruk av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.
- Figur 20.** Antall artikler som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser) ved inntak av CGN.
- Figur 21.** Fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN, uspesifisert CGN og modifisert CGN som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på

barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser).

- Figur 22.** Diagrammet til venstre (a) presenterer antall artikler som har undersøkt skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC. Til høyre (b) illustreres tidsfordelingen av publikasjoner (<2000 – 2022) som omfatter skadelige effekter på tarm ved bruk av CMC.
- Figur 23.** Studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CMC.
- Figur 24.** Deltakerkarakteristikker i humane studier benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.
- Figur 25.** Diagrammene viser (a) fordelingen av antall dyrestudier som inkluderer modifisert- og umodifisert CMC, og (b) dyrearter benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC. Noen dyrestudier har inkludert flere dyrearter i studien.
- Figur 26.** Diagrammene viser (a) antall in vitro-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre in vitro-studier), og (b) deltakerkarakteristikker i in vitro-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre in vitro-studier) benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.
- Figur 27.** Antall artikler som gjelder hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser) ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.
- Figur 28.** Antall konferansesammendrag som inkluderer CGN og CMC.
- Figur 29.** Bilde illustrer et eksempel av det interaktive forskningskartet som viser hypoteser om skadelige effekter på tarmen (i boblene) forårsaket av CGN og CMC i kolonner og studiedesign på rader. Størrelsen på boblene viser antall studier i hver kategori. Grønn boble presenterer effekter på barrierefunksjon/permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, gul boble viser effekter på tarmmikrobiota, mens blå og rød boble presenterer hhv. autoimmune effekter og andre hypoteser.
- Figur 30.** Illustrasjon over referanselisten (eller informasjon, f.eks. sammendrag) som oppgis når en klikker på en bestemt boble i forskningskartet.

Innholdsfortegnelse

FORORD	3
SAMMENDRAG	5
ABSTRACT	7
FORKORTELSER	9
TABELLER	12
FIGURER	12
1.0 INNLEDNING	17
1.1 FORMÅL.....	18
1.2 PROBLEMSTILLING.....	19
1.3 AVGRENSNING AV PROBLEMSTILLING	19
1.4 HYPOTESER.....	19
1.5 OPPGAVENS OPPBYGNING	20
1.6 BEGREPSAVKLARING	21
2.0 PROTOKOLL	23
2.1 INNLEDNING	23
2.1.1 Hensikten med en kartleggingsoversikt.....	24
2.2 PROTOKOLLENS INNHOLD	25
2.2.1 Tittel og kartleggingsspørsmål	25
2.2.2 PCC-mnemonikk.....	25
2.2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	25
2.2.4 Type studier/litteratur	26
2.2.5 Søkestrategi	26
2.2.6 Screening og datainnhenting	27
2.2.7 Dataanalyse.....	27
2.2.8 Presentasjon av resultater.....	27
3.0 BAKGRUNN	28
3.1 TILSETNINGSSTOFFER	28
3.2 KONSISTENSMIDLER	32
3.2.1 <i>Karragenan</i>	33
3.2.2 <i>Karboksymetylcellulose</i>	36
3.3 RISIKOVURDERING OG FASTSETTELSE AV ADI	37
3.4 FORDØYELSESSYSTEMET.....	39
3.5 TARMKANALEN	41
3.5.1 <i>Tarmepitelet</i>	42
3.5.2 <i>Tarmimmunsystemet</i>	43
3.5.3 <i>Tarmbarriere og -permeabilitet</i>	49
3.5.4 <i>Mikrobiota i tarmen</i>	54
3.6 TARMSYKDOMMER ASSOSIERT MED KOST	55
3.6.1 <i>Inflammasjon i tarm</i>	55
3.6.2 <i>Inflammatorisk tarmsykdom</i>	56
3.6.3 <i>E-stoffenes innvirkning på tarminflammasjon</i>	58
4.0 METODE	60
4.1 FORSKNINGSMETODE.....	60
4.2 FORSKNINGSDSIGN	62
4.2.1 <i>Systematisk søk</i>	62
4.2.2 <i>Inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	63
4.2.3 <i>Selektering av studier</i>	65

4.2.4	<i>Dataekstrasjon og analyse</i>	66
4.2.5	<i>Presentasjon av resultatene</i>	66
4.3	METODEKRITIKK	67
4.4	KILDEKRITIKK.....	67
4.5	ETIKK	67
5.0	RESULTATER	68
5.1	RESULTATER FRA LITTERATURSØKET	68
5.1.1	<i>Ekskluderte studier</i>	70
5.1.2	<i>Inkluderte studier</i>	70
5.2	KJENNETEGN VED DE INKLUDERTE STUDIENE: KARRAGENAN.....	82
5.2.1	<i>Humane studier</i>	83
5.2.2	<i>Dyrestudier</i>	88
5.2.3	<i>In vitro-studier</i>	90
5.2.4	<i>Hypoteser</i>	92
5.3	KJENNETEGN VED DE INKLUDERTE STUDIENE: KARBOKSYLMETYLCELLULOSE.....	94
5.3.1	<i>Humane studier</i>	94
5.3.2	<i>Dyrestudier</i>	97
5.3.3	<i>In vitro-studier</i>	99
5.3.4	<i>Hypoteser</i>	100
5.4	KONFERANSESAMMENDRAG.....	102
5.5	INTERAKTIVE FORSKNINGSKART.....	103
6.0	DISKUSJON	106
6.1	KARRAGENAN	107
6.1.1	<i>Oversiktsartikler</i>	108
6.1.2	<i>Humane studier</i>	108
6.1.3	<i>Dyrestudier</i>	110
6.1.4	<i>In vitro-studier</i>	111
6.2	KARBOKSYMETYLCELLULOSE	111
6.2.1	<i>Oversiktsartikler</i>	112
6.2.2	<i>Humane studier</i>	112
6.2.3	<i>Dyrestudier</i>	113
6.2.4	<i>In vitro-studier</i>	114
6.3	KUNNSKAPSHULL	114
6.4	STYRKER OG SVAKHETER I OPPGAVEN	115
6.5	VIDERE FORSKNING	116
7.0	KONKLUSJONER	116
	REFERANSER	117
	VEDLEGG	141
	VEDLEGG I: PRØVE-LITTERATURSØK (PROTOKOLL)	141
	VEDLEGG II: PRISMA-SCR SJEKKLISTE	142
	VEDLEGG III: SØKESTRATEGI	144
I.	Ovid MEDLINE	144
II.	EMBASE	145
III.	SCOPUS.....	146
IV.	WEB OF SCIENCE CORE COLLECTION.....	147
V.	COCHRANE DATABASE.....	148
VI.	EPISTEMONIKOS	149
	VEDLEGG IV: KODEBOK	150
	VEDLEGG V: EKSKLUDERTE FULLTEKSTARTIKLER	151

1.0 Innledning

Tilsetningsstoffer er stoffer som tilsettes i maten for å gi ulike teknologiske funksjoner uten å gi negative effekter hos forbrukeren (Mattilsynet, 2021). Siden 1800-tallet har bruken av tilsetningsstoffer i næringsmidler økt drastisk (Carocho et al., 2014; Zinöcker & Lindseth, 2018). I dag er det nesten umulig å unngå tilsetningsstoffer i bearbeidet mat, spesielt i et typisk «vestlig» kosthold, bestående av et lavt inntak av frukt, belgfrukter, fiber, og høyt inntak av rødt kjøtt, meieriprodukter, egg, raffinert korn, mettet fett, salt og sukker (Slimani et al., 2009; Adams & White 2015; Zhong et al., 2018). Likevel kan noen av disse matvarene inngå i et sunt og balansert kosthold, bl.a. grovt brød, frokostblandinger med lavt sukkerinnhold og høyt fiberinnhold, mens andre produkter kan anses mer helseskadelige som bearbeidet kjøtt, meieri- og bakeprodukter med høyt fettinnhold etc. (Carocho et al., 2014; Zinöcker & Lindseth, 2018).

Per dags dato, finnes det ca. 340 tillatte tilsetningsstoffer som benyttes i matvarer for å forbedre utseende, lukt, tekstur og smak, eller øke holdbarheten (FHI, 2020). I den europeiske unionen (EU) klassifiseres disse i 27 funksjonsklasser basert på de mest brukte tilsetningsstoffene i form av søtningsmidler, fargestoffer, emulgatorer, tykningsmidler etc. (Huvaere et al., 2012; Roberts et al., 2013; Stevens et al., 2014). Innsamlet data fra en undersøkelse fra flere land (Storbritannia, Europa, USA, Canada, New Zealand og Sør-Amerika) tydet på at forbruket av bearbeidede matprodukter med innhold av tilsetningsstoffer kan bidra til mellom 25 – 50 % av det totale daglige energiinntaket, mens det totale inntak av tilsetningsstoffer per person i industri (I)- land har blitt anslått å være ca. 7 – 8 kg/år (Slimani et al., 2009; Mepham, 2011; Moubarac et al., 2013; Adams & White, 2015; Costa Louzada et al., 2015; Steele et al., 2016; Cediël et al., 2018; Zhong et al., 2018).

Nye data kan tyde på at tillatte konsistensmidler benyttet i næringsmidler kan påvirke tarmhelsen ved å svekke tarmbarrierefunksjonen og øke antigeneksponering, og/eller modulere mikrobiotaen og dermed mulig øke forekomsten av inflammatorisk tarmsykdom (IBD) (Roberts et al., 2010; Csáki, 2011; Chassaing et al., 2015; Cani & Everard, 2015; Ostrowski et al., 2022). De siste årene har en rekke matprodusenter vurdert stans i bruken av flere tilsetningsstoffer i mat, såkalte E-stoffer (godkjent av EU-kommisjonen etter risikovurdering av det europeiske mattrykghetsorganet European Food Safety Authority (EFSA)), bl.a. flere konsistensmidler i en rekke matprodukter (Skumsvoll, 2021). Karragenan (CGN) E 407 og karboksymetylcellulose (CMC) E 466, er blant stoffene som har vekket oppsikt og benyttes i

flere ulike matvarer, bl.a. meieriprodukter, desserter, kjøttpålegg og mer. Stoffene er imidlertid lovlige og svært brukte i norske matvarer, men likevel vurderer de store matvareprodusentene (bl.a. Coop og Q-meieriene) i Norge å revurdere bruken av disse tilsetningsstoffene ettersom det har oppstått usikkerhet om de kan være helseskadelig for mennesker (Skumsvoll, 2021). De senere årene har flere studier antydnet at CGN og CMC kan ha negative effekter på tarmhelsen, hvorav en studie publisert i 2009 viste at CMC kunne forårsake betennelse i tarmen hos mus (Swidsinski et al., 2009). Senere studier har i tillegg påvist en mulig sammenheng mellom konsistensmidlene og de negative effektene på tarmen, slik som endringer på tarmfloraen og tarminflammasjon hos dyr (kaniner, marsvin, mus og rotter) (Martino et al., 2017). Lignende funn har blitt vist fra en humanstudie (Bhattacharayya et al., 2017), som antydnet at CGN kan forårsake tilbakefall av aktiv sykdom hos pasienter med IBD. Ettersom dette er et aktuelt tema, falt interessen for å undersøke nærmere datagrunnlaget for negative påvirkninger på tarmhelsen av CGN og/eller CMC i en kartleggingsoversikt.

1.1 Formål

Det finnes en rekke oversiktsartikler som omhandler temaet tilsetningsstoffer og deres negative effekt på tarmen, hvor det stadig vekk dukker opp usikkerhet rundt bruken av ulike tilsetningsstoffer i forhold til tarmhelse. CGN og CMC er blant de tilsetningsstoffene FHI har mottatt spørsmål om fra forbrukere, matprodusenter og interesseorganisasjoner i forhold til negative påvirkninger i tarmen. Basert på disse faktorene vil det bli utført en kartleggingsoversikt over eksisterende vitenskapelig kunnskap og kunnskapshull. Oppgavens formål vil dermed være å utføre en kartleggingsoversikt over datagrunnlaget for om CGN og CMC har negative effekter på tarmhelsen. Dette er svært ettertraktet kunnskap og ønskelig å undersøke fra både enkelt individer, matindustrien og mat- og helsemyndigheter, da tarmsymptomer er et økende problem i samfunnet. Dette kan ha en sammenheng med økt kunnskap/opplysning, i tillegg til økende bruk av tilsetningsstoffer, samt andre kostholds faktorer. Dermed er det ønskelig med økt kunnskap, for å kunne bidra til økt forebygging av tarmproblematikk i samfunnet og å fremme god helse.

1.2 Problemstilling

I denne masteroppgaven skal problemstillingen «*Hvilke negative effekter kan tilsetningsstoffene karragenan og karboksymetylcellulose ha på tarmhelsen?*» besvares ved hjelp av en kartleggingsoversikt over publisert litteratur på emnet.

1.3 Avgrensning av problemstilling

Bruken av tilsetningsstoffer i næringsmidler og mulige helseeffekter er et bredt tema som omfatter flere aspekter. Vi har dermed valgt å avgrense oppgaven til hvilke negative effekter CGN og CMC kan ha ut fra eksisterende data som omhandler påvirkning på tarmen i forhold til barrierefunksjon/permeabilitet, inkludert inflammasjon eller autoimmunitet eller effekter på tarmmikrobiota.

1.4 Hypoteser

I denne kartleggingsoversikten vil hypotesene om skadelige effekter på tarmen ved inntak av CGN og CMC bli undersøkt nærmere ved å finne ut eksisterende forskning som indikerer følgende hypoteser:

Hypotese nr. 1: «CGN og/eller CMC fører til skadelige effekter på barrierefunksjon og/eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon.»

Hypotese nr. 2: «CGN og/eller CMC forårsaker autoimmune effekter.»

Hypotese nr. 3: «CGN og/eller CMC gir skadelige effekter på tarmmikrobiotaen.»

Hypotesene bygger på en antagelse om at det eksisterer forskning som viser at CGN og/eller CMC kan forårsake effekter på barrierefunksjon og/eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, samt autoimmune effekter eller effekter på tarmmikrobiotaen.

Nullhypotesen i denne kartleggingsoversikten derimot, vil være at CGN og CMC ikke gir disse skadelige effektene på tarmen.

1.5 Oppgavens oppbygning

Denne oppgaven består av flere kapitler, der kapittel én gir en kort introduksjon av tema, formål med oppgaven, oppgavens problemstilling og avgrensing, samt hypoteser. I tillegg avklares viktige begreper fra problemstillingen og oppgavens hypoteser i første kapittel. I kapittel to presenteres en forhåndsdefinert protokoll, som i utgangspunktet skal være et eget dokument som blir publisert før utførelsen av oppgaven, men siden dette er en masteroppgave vil protokollen være en del av oppgaven. Av den grunn vil det forekomme noen gjentakelser av teksten i metodekapittelet (kapittel fire) som også har blitt presentert i kapittel to. Kapittel tre vil bestå av to delkapitler der en vil gjennomgå relevant og eksisterende teori rundt tilsetningsstoffer (første delkapittel) hvor det blir beskrevet generelt hva tilsetningsstoffer er og konsistensmidler med fokus på CGN og CMC. Andre delkapittel vil omhandle tarmsystemet med en generell beskrivelse av fordøyelsessystemet, tarmepitelet, barrierefunksjon og permeabilitet i tarmen, mikrobiota i tarmen, og tarmsykdommer assosiert med kost i forhold til tilsetningsstoffer. Teoridelens innhold baserer seg dermed på nødvendig kunnskap for å kunne forstå essensen i de inkluderte artiklene og tematikken rundt oppgavens problemstilling. Metod delen presenteres i kapittel fire, der valg av metodisk tilnærming blir begrunnet, forskningsdesign (litteratursøk, screening, innsamling av data og presentasjon) og veiledning for skriving av kartleggingsoversikten. I kapittel fem presenteres datagrunnlaget for kartleggingsoversikten, der data kartlegges i form av tabeller, figurer og interaktive forskningskart ved å oppsummere eksisterende evidens og identifisere kunnskapshull av de innhentede publikasjonene. Ettersom denne oppgaven er en kartleggingsoversikt, vil det kun bli oppsummert tilgjengelig data som eksisterer i forhold til oppgavens problemstilling og hypoteser, og identifisere kunnskapshull. I kapittel seks vil en diskutere typer studier, deltakerkarakteristikker og hypoteser som er publisert om CGN og CMC sine negative effekter på tarmhelsen. Siden dette er en kartleggingsoversikt vil det ikke bli diskutert detaljer om studienes metodiske tilnærming og/eller kritisk vurdering av hver enkelt studie, da dette er utenfor oppgavens formål. Alle studiene har blitt gjennomlest, og dermed gitt et godt overblikk av hovedfunn og typiske trekk som gjentar seg, noe som vil bli diskutert. Noen av publikasjonene er nevnt som et eksempel for å beskrive de gjentagende funnene. På grunn av oppgavens formål skal det ikke utføres noe form for risikovurdering på disse tilsetningsstoffene eller diskutere om de bør benyttes eller ikke. Det vi bli diskutert kunnskapshull i forskningsfeltet og redegjørelse for videre forskning, etterfulgt av en kort konklusjon i kapittel sju.

1.6 Begrepsavklaring

Begrepsavklaring i en oppgave redegjør for et begrep og beskriver meningen av begrepet i forhold til oppgavens kontekst. Vanligvis avklares viktige begreper fra problemstilling og terminologier som gjentas gjennom oppgaven uten at det nærmere forklares, beskrives eller drøftes senere i oppgaven. I denne oppgaven vil følgende begreper avklares:

Autoimmunitet – Autoimmunitet er en tilstand hvor kroppens immunforsvar ved en feiltagelse produserer antistoffer som angriper kroppens egne vev og celler, da kroppen oppfatter dette som fremmed (Janeway et al., 2001). Det er kjent at autoimmunitet ofte har en genetisk forekomst, men miljøfaktorer kan også spille inn.

Inflammasjon – Inflammasjon er kroppens reaksjon mot fremmede stoffer, hvor hensikten er å fjerne dette for å unngå sykdom (Janeway et al., 2001). Dette er kroppens forsvarsmekanisme som i utgangspunktet holder oss friske, men som noen ganger kan gi skade på kroppen. Inflammasjon kan både være akutte og kroniske. En akutt inflammasjon gjør at kroppen stimulerer til økt blod gjennomstrømning og hviteblodceller til det skadede området. Akutt inflammasjon kan gi kontinuerlig cellefornyning på det gjeldende vevet som samtidig ødelegges og repareres etter den inflammatoriske prosessen.

Tarmbarrierefunksjon – Tarmbarrieren skiller tarmen og det menneskelige vevet bestående av flere lag, hvorav overflaten er en fysisk barriere som hindrer bakteriell adhesjon og regulerer diffusjon mellom celler og vertsvevet (Ghosh et al., 2021). Den indre barrieren kan skille mellom patogener og kommensale mikroorganismer, regulerer immuntoleranse og immunrespons på patogener. Barrieren forhindrer at lumbinalt innhold kommer inn i vertsvevet, og bidrar til absorpsjon av næringsstoffer. Dysfunksjon av tarmens barrieresystem er assosiert med flere sykdommer og symptomer i tarm.

Tarmmikrobiota – Tarmmikrobiota er en samlebetegnelse på alle mikroorganismer (bakterier, virus og sopp) som normalt finnes i tarmen (Thursby et al., 2017). Sammensetningen av disse spiller en stor rolle for kroppens funksjon og fordøyelse, og er vist å spille en stor rolle i bl.a. immune prosesser.

Tarmpermeabilitet – Permeabiliteten til tarmen er tett knyttet opp til dens barrierefunksjon og styrer hvilke substanser som trenger gjennom barrieren (Ghosh et al., 2021). Økt tarmpermeabilitet (også kalt lekk tarm) fører til at uønskede substanser blir absorbert gjennom tarmveggen. Dette kan føre til en inflammatorisk reaksjon, og er assosiert med autoimmunitet, tarmsykdommer og metabolsk syndrom.

2.0 Protokoll

Som en del av masteroppgaven ble det utformet en protokoll før gjennomføring av litteratursøket. En kartleggingsoversikt (eng. «scoping review») har ofte en anbefaling om en utformet protokoll som skal publiseres i forkant av gjennomføring av selve kartleggingsoversikten. En protokoll bidrar til at søket er nøye planlagt og systematisk utformet slik som metoden krever. I utgangspunktet skal dette publiseres på forhånd, i et eget dokument, men siden dette er en masteroppgave vil protokollen være som en del av oppgaven. Protokollen samsvarer med noe av metodedelene, og det vil derfor forekomme noen gjentakelser på utførelse av denne kartleggingsoversikten.

2.1 Innledning

Denne protokollen er en forhåndsdefinering av mål, spørsmål og metode av en kartleggingsoversikt om tilsetningsstoffene karragenan (CGN) E 407/prosessert Eucheumata tang E 407a (heretter omtalt som karragenan E 407) og karboksymetylcellulose (CMC) E 466 har negativ påvirkning på tarmhelsen. En kartleggingsoversikt kan utføres av en rekke grunner, hvorav den vanligste er å utforske omfanget eller dybden av tilgjengelig litteratur innen fagfeltet, kartlegge og oppsummere eksisterende data, informere om eventuell planlagt fremtidig forskning og identifisere eller dekke kunnskapshull (Peters et al., 2021a). Med andre ord, kartleggingsoversikt er nyttig når litteraturen er kompleks, som kan gi oversikt for beslutningstakere i forhold til konsept og hvordan dette har blitt undersøkt i litteraturen over tid. Dette kan videre brukes til å utvikle forskningsagenda og/eller identifisere områder for fremtidige systematiske oversikter eller bevisssynteser.

Kartleggingsoversikten utføres i samarbeid med Folkehelseinstituttet (FHI), Avdeling miljø og helse, Seksjon for mattrygghet. Det er viktig at en kartleggingsoversikt er godt planlagt og drevet av en protokoll, slik at viktig mål, spørsmål og metode støtter transparent og objektiv rapportering (Peters et al., 2021a). Protokollen vil beskrive detaljert inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt hvilke og hvordan data skal trekkes ut og presenteres. Avvik fra protokollen vil fremheves og forklares i den påfølgende kartleggingsoversikten. I utgangspunktet bør en slik protokoll publiseres i en anerkjent database før en eventuell publisering av kartleggingsoversikten, slik at videre gjennomføring av oppgaven kan utføres ved en senere anledning. Uavhengig av tema kan slike protokoller publiseres i både nasjonale og internasjonale databaser avhengig av interesse. På bakgrunn av begrenset tid på denne

oppgaven, samt at protokollen og oppgaven skrives på norsk, vil dette ikke kunne gjennomføres.

2.1.1 Hensikten med en kartleggingsoversikt

Før valg av metode var det viktig å avklare mål for oppgaven, hvorav i denne oppgaven er målet å få en oversikt over kunnskap og kunnskapshull på tilsetningsstoffers negative effekter på tarmhelsen. En systematisk oversiktsrapport og kartleggingsoversikt er relativt like med noen unntak, og i dette tilfellet er det spesielt viktig å ha et klart mål for oppgavens intensjoner. Hvis intensjonen med rapporten er å informere klinisk beslutningstaking (f.eks. bestemme gjennomførbarheten, hensiktsmessigheten, meningsfullheten eller effektiviteten til en bestemt intervensjon) vil en systematisk oversiktsrapport egne seg, eksempelvis; negative effekter på tarm ved å benytte CGN og CMC i matindustrien. Ved en kartleggingsoversikt derimot kan det utforskes et omfang av kunnskap i et fremvoksende felt, identifiseres, kartlegges, rapporteres eller diskuteres et gitt tema, eller dekke kunnskapshull. Vi skal få en oversikt over hva slags kunnskap som allerede finnes på område og eventuelt påvise kunnskapshull. Kartleggingsoversikt gir muligheten til å inkludere ulik type litteratur som ikke er spesifikt begrenset til forskningsstudier. For at en kartleggingsoversikt skal utføres systematisk er det viktig at rapporten er drevet av en protokoll som er beskrevet før selve utførelsen av metodedelen, og ved å ha en plan for hvordan studien skal gjennomføres. PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews extension for Scoping Review) (Tricco et al., 2018) vil benyttes som veiledning for skriving av kartleggingsoversikten, da det er en mal/sjekkliste for en kartleggingsoversikt.

2.2 Protokollens innhold

2.2.1 Tittel og kartleggingsspørsmål

Tittel: Påvirkning av karrageenan og karboksymetylcellulose på tarmhelse: en kartleggingsoversikt.

I denne kartleggingsoversikten vil hovedspørsmålet være «*Hva slags negative effekter kan tilsetningsstoffene karragenan og karboksymetylcellulose ha på tarmhelsen?*».

2.2.2 PCC-mnemonikk

For å konstruere en klar og tydelig tittel og inklusjonskriterier vil PCC (populasjon, konsept og kontekst)-mnemonikken benyttes i denne kartleggingsoversikten (Peters et al., 2021 a). Under **populasjon** vil en fokusere på friske personer og syke personer med kun tarmsykdommer, av begge kjønn og i alle aldre. Når det gjelder **konsept** og **kontekst** er disse av ulike formål, der konsept baserer seg på hva man skal studere mens kontekst går ut ifra bestemt geografisk lokalisering som land eller regioner, kulturelle-, sosiale- eller kjønnsfaktorer. Konseptet i denne oppgaven vil være å studere effekter på tarm, f.eks. i forhold til barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon, autoimmunitet og effekter på mikrobiota i tarm. Dette vil gjøres ved hjelp av data fra humane studier, dyrestudier og *in vitro*-studier, hvorav sistnevnte gjelder studier på celler og organer i kultur. Når det gjelder kontekst, vil oppgaven ikke ta for seg noe geografisk begrensning eller avgrensinger i andre kulturelle, sosiale eller kjønnsfaktorer.

2.2.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

2.2.3.1 Inklusjonskriterier

Ettersom oppgaven skal skrives som en kartleggingsoversikt, da målet er å få en oversikt over kunnskap som finnes på dette feltet, er det hensiktsmessig å inkludere alle relevante studier, bl.a. humane studier, dyrestudier og *in vitro*-studier. Tilsetningsstoffene som vil inkluderes i kartleggingsoversikten er karragenan (E 407) og prosessert Eucheuma tang (E 407a) og karboksymetylcellulose (E 466). Disse tilsetningsstoffene inkluderes da det er mest litteratur innenfor dette området, i tillegg til stor etterspørsel om virkningen av disse E-stoffene i forhold til tarmhelse hos FHI og VKM (Vitenskapskomiteen for mat og miljø) fra befolkningen.

Negative effekter av disse tilsetningsstoffene på tarmen som vil inkluderes med i kartleggingsoversikten er inflammasjon (betennelse), autoimmunitet, effekter på mikrobiota, og permeabilitet og barrierefunksjon i tarmen.

2.2.3.2 Eksklusjonskriterier

Eksklusjonskriterier er effekter på andre organer enn tarm, personer med andre sykdommer enn tarmsykdommer og andre tilsetningsstoffer enn CGN og CMC.

Tabell 1. Inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet under utvelgelsen av artikler funnet i litteratursøket.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Studier som har undersøkt negative effekter på tarm: inflammasjon, autoimmunitet, effekter på mikrobiota, og permeabilitet og barrierefunksjon i tarm	Effekt på andre organer enn tarm, positive effekter
Humane studier, dyrestudier, <i>in vitro</i> -studier	Alle andre dyr enn pattedyr
Studier som inkluderer tilsetningsstoffene: Karragenan (E 407) og prosessert Eucheuma tang (E 407a), Karboksymetylcellulose (E 466)	Andre emulgatorer og andre tilsetningsstoffer
Friske personer og syke personer med tarmsykdommer, av begge kjønn og i alle aldre	Andre sykdommer enn tarmsykdommer

2.2.4 Type studier/litteratur

En kartleggingsoversikt kan omfatte alle typer litteratur. Søket vil ikke begrenses til noen spesiell type vitenskapelige studier eller typer litteratur (f.eks. konferansesammendrag, brev til redaktør for tidsskrift og annen informasjon som ikke er vitenskapelige artikler), da en ønsker å få med all relevant forskning og viktig informasjon som viser videre til relevante artikler.

2.2.5 Søkestrategi

Søkestrategi i en kartleggingsoversikt skal være så omfattende som mulig innenfor tilgjengelig tid og ressurser. Søket vil bli gjennomført i Ovid Medline, Embase, Scopus, Cochrane Library og Epistemonikos, uten tidsbegrensinger og på engelsk, norsk, dansk og svensk språk. Et prøve-

litteratursøk ble utført i desember 2021 for å se om den planlagte kartleggingsoversikten var gjennomførbar innen tilgjengelig tid (se vedlegg I). Hoved-litteratursøket vil utføres ved hjelp av en bibliotekar på FHI som er spesialist på litteratursøk. Søkeordene som skal med i søkeprosessen er basert på inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Det vil bli benyttet synonymer av navnene på tilsetningsstoffene og søkeordene for å finne mest mulig relevant litteratur.

2.2.6 Screening og datainnhenting

Screening av treffene i litteratursøket og utvalg av data baserer seg på inklusjons- og eksklusjonskriteriene. Ved første screening, utført av to personer, ekskluderes artikler i forhold til tittel og sammendrag dersom det ikke samsvarer med inklusjonskriteriene. De gjenværende artiklene hentes som fulltekst for videre gjennomgang av to personer. Dersom uenigheter oppstår vil de to uenige personene diskutere seg imellom, og eventuelt hvis nødvendig vil en tredje person ta siste avgjørelse. Ekskluderte artikler baserer seg på eksklusjonskriteriene. Kvalitetsvurdering av artikler som blir funnet i søket kunne blitt utført, men ettersom det ikke er obligatorisk og grunnet begrenset tid tilgjengelig, vil en utelukke dette i denne kartleggingsoversikten (Peters et al., 2021a).

2.2.7 Dataanalyse

Artiklene vil bli gjennomgått og dataene analysert ved hjelp av programmet Eppi-Reviewer 4 (ER) (Thomas et al., 2022) og skal presenteres i tekst, og tabeller eller figurer ut fra hva som anses som mest hensiktsmessig.

2.2.8 Presentasjon av resultater

Resultatdelen av en kartleggingsoversikt skal inneholde to deler, hvorav den første skal beskrive resultatene av søkestrategien og utvelgelsesprosessen, inkludert et PRISMA-flytskjema (Tricco et al., 2018). Den andre delen skal inneholde resultatene som er relevante for målene eller spørsmålene for kartleggingsoversikten. Resultatene vil bli presentert i tekst, og tabeller eller figurer ut fra hva som anses som mest hensiktsmessig for å kartlegge eksisterende kunnskap om negative effekter av de to stoffene og identifisere kunnskapshull i litteraturen.

3.0 Bakgrunn

Dette kapittelet består av to deler, der første del vil beskrive hva tilsetningsstoffer er, spesifikt konsistensmidlene CGN og CMC, samt hvordan en foretar risikovurdering og bestemmer akseptabelt daglig inntak (ADI) av tilsetningsstoffer. Andre delkapittel vil gi en oversikt over tarmsystemet, tarmmikrobiota- og immunforsvaret, samt tarmsykdommer relatert til enkelte tilsetningsstoffer.

3.1 Tilsetningsstoffer

Tilsetningsstoffer også kalt for E-stoffer (EU-godkjente tilsetningsstoffer) tilsettes i maten for å gi ulike teknologiske funksjoner, bl.a. for å forlenge holdbarheten, gi ønsket smak, farge, konsistens, eller erstatte fett/sukker (EFSA, 2021; Mattilsynet, 2021). Tilsetningsstoffer i næringsmidler defineres ifølge forordning (EF) nr. 178/2002 og (EF) nr. 1829/2003 som følger *«ethvert stoff som vanligvis ikke inntas som et næringsmiddel i seg selv, og som vanligvis ikke brukes som en typisk ingrediens i næringsmidler, uansett om det har en næringsverdi eller ikke, som dersom det bevisst tilsettes næringsmidler med et teknisk formål i forbindelse med framstillingen, foredlingen, bearbeidningen, behandlingen, emballeringen, transporten eller lagringen av slike næringsmidler, fører til eller med rimelighet kan forventes å føre til at tilsetningsstoffet eller dets biprodukter direkte eller indirekte blir en bestanddel i slike næringsmidler»* (Lovdata, 2011a).

Konserveringsmidler, konsistensmidler, søt- og fargestoffer og antioksidanter er blant de vanligste tilsetningsstoffene (Mattilsynet, 2021). Salt, sukker og krydder derimot regnes ikke som tilsetningsstoffer (Mattilsynet, 2020). Det er naturlig å skille tilsetningsstoffer i ulike funksjonsgrupper i henhold til bruken av dem, hvorav kun vedtatte E-stoffer benyttes i næringsmidler (Mattilsynet, 2021). Stoffene godkjennes på bakgrunn av tilstrekkelige vitenskapelige data som avkrefter at tilsetningsstoffet er helseskadelig for forbrukerne.

Alle tilsetningsstoffer i EU er identifiserte og godkjente med et E-nummer (EFSA, 2021). Det er forbudt å benytte tilsetningsstoffer som ikke er godkjent i næringsmidler, derav er alle godkjente tilsetningsstoffer identifisert med et E-nummer (Mattilsynet, 2020). I tillegg er det krav om hvilke tilsetningsstoffer som kan benyttes i ulike næringsmidler og hvilken mengde som er tillatt. Med andre ord, de ulike tilsetningsstoffene er kun tillatt å benyttes i spesielle produkter og oppgitte mengder. Det er også pliktig å inkludere alle tilsetningsstoffer i

ingredienslisten over matvarer hvor de brukes og dets funksjon i det ferdige produktet (f.eks. konserveringsmiddel, konsistensmiddel, fargestoffer, søtstoffer osv.) ved å referere til det angitte E-nummer- og/eller navn (EFSA, 2021). De vanligste tilsetningsstoffene en finner på matetiketter er fargestoffer, emulgatorer, gelerings- og fortykningsmidler, stabilisatorer, konserveringsmidler, antioksidanter og søtningsmidler.

Tabell 2. Funksjonsgrupper av tilsetningsstoffer klassifisert etter E-nummer (Karunaratne & Kaushalya, 2017).

E-nummer	Tilsetningsstoffer
E100 – E199	Farger
E200 – E299	Konserveringsmidler
E300 – E399	Antioksidanter og surhetsregulerende midler
E400 – E499	Fortykningsmidler, stabilisatorer og emulgatorer
E500 – E599	Antiklumpemidler
E600 – E699	Smaksforsterkere
E700 – E799	Antibiotika
E900 – E999	Glasurmidler og søtningsmidler
E1000 – E1599	Andre stoffer

Som nevnt, skal alle tilsetningsstoffer oppfylle teknologiske behov i næringsmidler, og per dags dato finnes det 27 godkjente teknologiske funksjonsgrupper (Mattilsynet, 2020). Tabell 3 viser hovedgruppene tilsetningsstoffene deles inn i etter deres virkemåte, bruk og stoffer. Det presenteres kun noen eksempler i forhold til bruk og stoffer ved de ulike hovedgruppene.

Tabell 3. Hovedgruppene av tilsetningsstoffer inndelt etter deres funksjon, bruk og stoffer (FDA, 2010; Lovdata, 2011a; Lovdata, 2011b; Aune, 2017; Lovdata, 2017).

Funksjonsgrupper av tilsetningsstoff	Funksjon	Brukes i	Stoffer
Søtstoffer	Gir sødme med eller uten ekstra kalorier: kunstige stoffer eller naturlige sukkeralkoholer	Drikkevarer, bakevarer, konfekt, sukkererstatninger og bearbejdede matvarer	Aspartam, sakkarin, cyclamat, acesulfam K, sukralose, sorbitol, xylitol, mannitol osv.
Fargestoffer	Erstatte fargetap pga. lys/lufteksponering, ekstreme temperaturer, fuktighet og lagringsforhold, korrigerer naturlige variasjoner i farge, forbedre farge som kommer naturlig, gi farge til fargeløs mat	Bearbejdede matvarer, godteri, ost, brus, margarin, syltetøy, gelé, pudding	Klorofyll, karotenoider, FD&C blå nos 1 & 2, FD&C grønn nos 3 osv, annattoekstrakt, drueskallekstrakt, cochenillekstrakt eller karmin, karamellfarge, frukt- og grønnsaksjuice, safran

Konserveringsmidler	Forlengende holdbarheten i produkter, forhindre matforringelse fra bakterier, muggsopp, gjær, hindre endringer i farge, smak eller tekstur, forsinke harskning	Bakevarer, drikkevarer, fruktsausar, geléer, spekemat, oljer, margarin, frokostblandinger, dressinger, snacks, frukt og grønnsaker	Benzosyre, sorbinsyre, sulfitt, nitrat/nitritt, sitronsyre, kalsiumsorbat, kaliumsorbat, tokoferoler (vitamin E)
Antioksidanter	Hindre oksidasjonsprosesser i produkter	Juice, saft, øl, vin	Svovelsyring (SO ₂), butylhydroksyanisol (BHA), butylhydroksytoluen (BHT)
Bærere	Stoffer som benyttes til å fortynne, dispergere, løse eller endre et tilsetningsstoff i næringsmidler,	Vinproduksjon, bærestoff for forskjellige tilsetningsstoffer	Bentonit, glyseryltriacetat
Surhetsregulerende midler	Justere næringsmidlenes surhetsgrad (pH) og osmotisk trykk	Drikkevarer, frosne desserter, sjokolade, hermetikk med lav syre, bakepulver	Eplesyre, fosforsyre, karbondioksid, ammoniakk, saltsyre, sitronsyre, svovelsyre
Antiklumpemidler	Forhindre klumping i produkter i pulverform	Kakaopulver, sauser, krydder, fruktsupper	Kalsiumortofosfat, kalium- og kalsiumferrocyanid
Skumdempende midler	Begrenser/hindrer skumdannelse	Kaker, syltetøy, gele, godteri	Sorbitanmonolaurat, sorbitanmonopalmitat
Fyllstoffer	Øker næringsmiddelets volum ved å ikke øke energiinnholdet i stor grad	Kaker, dessert pulver	Kalsiumsulfat,
Emulgatorer	Muliggjør dannelsen eller opprettholdelsen av en homogen blanding av flere ikke-blandbare faser f.eks. vann og olje	Majones, margarin, supper, sauser, iskrem, ketchup osv.	Lecitin, mono- og diglyserider av fettsyrer, tragakant
Smeltesalter	Overfører proteiner i ost til dispergert form og skaper en homogen fordeling av fettstoffer/andre komponenter	Smelteost	Fosfater og sitrater
Konsistensmidler	Holder frukt og grønt sprø og faste. Danner eller styrker gelé	Meieriprodukter, kaker, frosne desserter, pudding, gelatinblandinger, dressing, syltetøy, gelé, sauser	Johannesbrødmel, guarkjerner, agar, cellulosefibre, karragenan, alginat, pektin, polyfosfat
Smaksforsterkere	Forsterker næringsmiddelets lukt/smak	Bebreidet mat; sauser, supper, pølser	Mononatrium glutamat
Skumdannende midler	Bidrar til å skape en homogen fordeling av en gassfase i et fast eller flytende næringsmiddel	Alkoholholdige drikke	Kvillajækstrakt
Geleringsmidler	Danne gelé: gir konsistens	Syltetøy	Pektin, agar-agar, gelatin
Overflatebehandlings midler	Gir næringsmiddelet skinnende utseende, dannet et beskyttende lag	Frukt	Hydroksypropylmetylcellulose, polysorbater, bivoks
Fuktighetsbevarere	Hindrer uttørking av næringsmidler	Brukes i næringsmidler	Propan-1,2-diol

Modifiserte stivelser	Kommer fra en/flere kjemiske behandlinger av spiselig stivelse; kan ha gjennomgått enzymatisk/fysisk behandling og være fortynnet med syre/alkalisk stoff eller bleket.	Visse meieriprodukter	Hydroksypropylert difosfat, hydroksypropyldiklormetan
Emballasjegasser	Gir seig masse, fyldig konsistens (kremaktig), erstatte fett. Andre gasser enn luft innført i beholderen før, underveis eller etter at næringsmiddelet har blitt pakket i beholderen	Brukes i næringsmidler	Oksygen (surstoff), nitrogen (kvelstoff), helium
Drivmidler	Andre gasser enn luft som bidrar til å presse næringsmiddelet ut av beholderen		Propan, butan, dinitrogenoksid
Hevemidler	Frigjør gass som videre får en deig/røre til å heve	Kjøttprodukter, ost, kakesyltetøy, bakevarer	Dikaliumdifosfat, dinatriumdifosfat, tetrakaliumdifosfat, monokaliumdifosfat
Kompleksdannere	Danner kjemiske forbindelser med metalioner	Enkelte viner, konserverte skalldyr, sauser	Metavinsyre, kalsiumdinatrium-etylen-diamin-tetra-acetat (EDTA)
Stabilisatorer	Muliggjør å opprettholde fysisk-kjemiske tilstand, homogen fordeling av to/flere ikke-blandbare stoffer (vann/olje fase), bevare/forsterke fargen, øke næringsmiddelets bindeevne, danne kryssbindinger mellom proteiner	Kaker, dressinger, øl, vin, marmelade, syltetøy, gele, godteri, pudding, pålegg	Kaliumalginat, ammoniumalginat, kalsiumalginat, propoylenglykolalaginat, agar, CGN, CMC, johannesbrødkjernemel
Fortykningsmidler	Øker viskositeten i næringsmidler	Kaker, majones, vin, øl, marmelade, syltetøy, sauser, gele, godteri, pudding, pålegg	Natriumalginat, kaliumalginat, kalsiumalginat, agar, johannesbrødkjernemel
Melbehandlingsmidler	Andre stoffer enn emulgatorer; forbedrer melets/deigens bakeegenskaper	Grovt/fint hvetemel, brød, pasta, kaker, blekemiddel i mel	Askorbinsyre (vitamin C), L-cysteinhydroklorid, klorosid
Kontrastforsterkere	Brukes på overflaten av frukt og grønnsaker etter pigmentfjerning	Frukt og grønnsaker	Jernoksider, jernhydroksider

3.2 Konsistensmidler

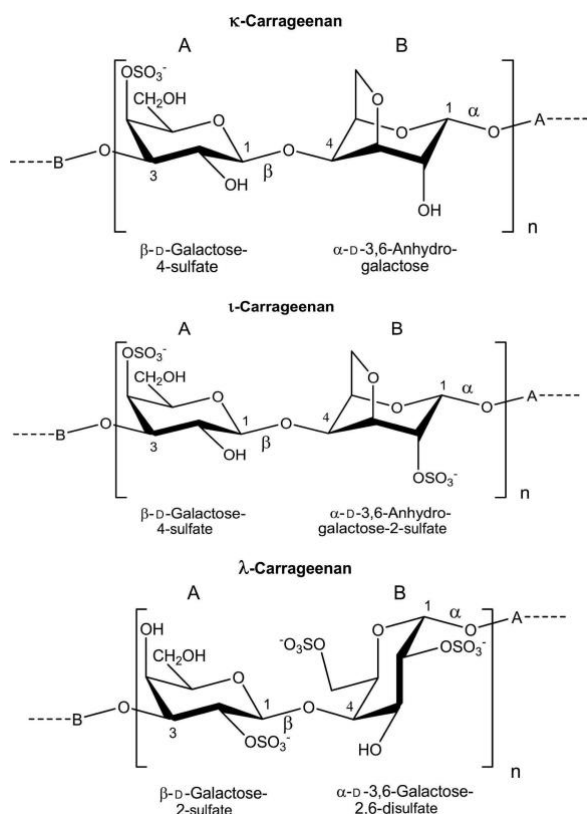
Konsistensmidler er en samlebetegnelse på emulgatorer, gelling- og fortykningsmidler, stabilisatorer og konsistensbevarere, og er en heterogen gruppe bestående av mer enn 80 ulike tilsetningsstoffer (Aune, 2017). Disse stoffene bidrar bl.a. til å holde brødet mykt, emulgere fett/olje og vann, gjøre syltetøyet tyktflytende, puddinger og geleer faste, samt sauser tykke. Med andre ord, konsistensmidler er tilsetningsstoffer som benyttes til å forbedre og bevare konsistensen i matprodukter. Konsistensmidler benyttes i forskjellige matprodukter, bl.a. i meieriprodukter, brød- og bakevarer, kjøttpålegg, bacon, sauser og mer. Vanlige konsistensmidler som benyttes i næringsmiddelindustrien er CGN (E 407) og CMC (E 466), som beskrives nærmere i seksjon 3.2.1 og 3.2.2. Bruken av disse tilsetningsstoffene har økt de senere årene.

De fleste konsistensmidlene er polysakkarider, hvor det skilles mellom hetero-polysakkarider bestående av ulike byggesteiner og homo-polysakkarider oppbygget av glukose (f.eks. stivelse og cellulose) (Aune, 2017). Konsistensmidler har ulike funksjonelle egenskaper, der noen er vannløselige i kaldt vann mens andre i varmt vann. I tillegg kan noen egne seg i surt miljø og andre i nøytralt miljø. Noen konsistensmidler har også egenskapen til å danne gel i kaldt vann, mens andre vil danne gel etter koking og påfølgende avkjøling. Som nevnt ovenfor deles konsistensmidlene inn i ulike grupper (fortykningsmidler, stabilisatorer og emulgatorer), da de har forskjellige funksjoner. Fortykningsmidler virker som gellingsmidler ved å binde væske og gi et tyktflytende næringsmiddel. Stabilisatorer derimot, stabiliserer næringsmidler på forskjellige måter ved å f.eks. forhindre bunnfelling, produktene skille seg (f.eks. saus), osv. Emulgatorer i motsetning til fortykningsmidler og stabilisatorer, muliggjør blanding av stoffer med forskjellig løselighet, slik som fett i vann (f.eks. melk) og vann i fett (f.eks. margarin).

3.2.1 Karragenan

Karragenan (CGN) er et sulfatert polygalaktanmolekyl med høy molekylvekt og en fellesbetegnelse på geldannende og viskositetsgivende polysakkarider produsert ved ekstraksjon fra noen arter av rød tang (*Gigartinaceae*, *Solieriaceae*, *Hypneaceae* og *Furcellariaceae*), familier av klassen *Rhodophyceae* (Necas & Bartosikova, 2013; EFSA, 2018a; McKim et al., 2019). CGN har E-nummer E 407 eller E 407a (prosessert Eucheumatang), hvorav sistnevnte har noe annen sammensetning og inneholder også større mengder cellulose. Karragenan E 407/prosessert Eucheumatang E 407a vil heretter omtales som karragenan (CGN) E 407. CGN er godkjent etter forordning (EF) nr. 1333/2008 om tilsetningsstoffer, og spesifikke renhetskriterier definert i kommisjonsforordning (EU) nr 231/20121, hvorav definisjonen sier at «...karragenan er forbeholdt den ikke-hydrolyserte eller på annen måte kjemisk nedbrytbare polymer» (EFSA, 2018a). E-stoffet har ingen næringsverdi, farge eller smak, og anvendes i næringsmidler for sine fortyknings-, gelerings- og emuleringsegenskaper (van de Velde et al., 2002; Ditlefsen, 2019). CGN har egenskapen til å bl.a. danne gel med melk, og benyttes i ulike pudding- og gelédesserter, syltetøy (Ditlefsen, 2019). E-stoffer kan også brukes som fetterstatter ved produksjon av mindre fettrike matprodukter og pølser, da CGN inneholder lite energi og kan erstatte fett ved å binde vann noe som gir et saftigere sluttprodukt.

CGN består av kalium-, kalsium-, magnesium- og natriumsulfatestere av galaktose og 3,6-anhydrogalaktosepolysakkarider, hvorav heksosene vekselvis er koblet i ko-polymeren med α -1,3 og β -1,4 glykosidbindinger (EFSA, 2018a). Polysakkaridene i CGN betegnes som kappa (κ), iota (ι), lambda (λ) avhengig av antall sulfater basert på repeterende enhet (dvs. 1, 2, 3 sulfatgrupper). Som nevnt, skilles de tre hovedtypene av CGN etter antall og plassering av sulfatgrupper på den repeterende disakkaridenheten (se figur 1). κ -CGN har en sulfatgruppe ved C4 av β -d-galaktosen, ι -CGN en sulfatgruppe ved C4 og C2 av henholdsvis β -d-galaktosen og α -3,6-anhydro-d-galaktose, mens λ -CGN med en sulfatgruppe ved C2 i β -d-galaktosen og to sulfatgrupper ved C2 og C6 i α -d-galaktosen (Marburger, 2003; Draeger et al., 2011; EFSA, 2018a). Disse ideelle strukturene er hovedkomponentene i kommersielle CGN-produkter, hvorav som nevnt omfatter ko-polymerer (McKim et al., 2019). Anioniske sulfatgrupper på CGN binder seg til positivt ladede grupper på proteiner i mat, noe som gir CGN sine fortyknings- og stabilisatoregenskaper i matprodukter (Blakemore & Harpell, 2010).



Figur 1. Strukturformel for κ -, ι - og λ -CGN. CGN-isomerene reflekterer ikke definitive kjemiske strukturer, men kun generelle forskjeller i sammensetningen, samt graden av sulfatering på spesifikke plasser i polymeren (EFSA, 2018a).

Ifølge kommisjonsforordning (EU) nr. 231/2012, er det kjemiske navnet på CGN sulfatere av polygalaktose (EFSA, 2018a). I tillegg er CGN kjent under flere synonymer som irish mos (*Chondrus* spp.), Eucheuman (fra *Eucheuma* spp.), Iridophycan (fra *Iridaea* spp.), Hypnean (fra *Hypnea* spp.), Furcellaran eller dansk agar (fra *Furcellaria fastigiata*) (Merck Index, 2006; Martindale, 2014). Kildene for produksjon av CGN har endret seg over tid, samt navnene deres for enkelte arter. Ifølge FAO (2003), produseres det meste av CGN fra *Eucheuma cottoni* og *Eucheuma spinosum* (FAO, 2003). Algarten har betydning for hvilken type CGN som blir laget (FAO, 2003; Marburger, 2003; Draeger et al., 2011). *Chondrus crispus* f.eks. består av en blanding av κ og λ , *Eucheuma cottoni* og *Eucheuma spinosum* hovedsakelig av henholdsvis κ og ι , *Gigartina skottsbergii* mesteparten av κ og noe λ , mens *Sarcothalia crispata* en blanding av κ og λ .

Risikovurdering i EFSA's Food Additives and Flavourings (FAF)-panelet av CGN (E 407) og bearbeidet Eucheuma-tang (E 407a) tyder på at CGN har en molekylvekt (MW) på 200 – 800 kDa. Molekylvektfordelingen av CGN er viktig å diskutere da problemer relatert til toksisitet har blitt observert ved bruk av lavmolekylær degradert-CGN (5 - 20 kDa) (McKim, 2014).

Kommersiell CGN har et MW-område mellom 20 – 50 kDa, men også mindre nivåer i ekstremt høymolekylvektssområder opp til 1500 kDa. Av den grunn består gjennomsnittlig molekylvektfordelingen til ekstrahert-CGN primært av en 200 – 800 kDa fraksjon og en mindre fraksjon som inneholder lavmolekylære former. Ifølge Uno et al. (2001) har en bestemt i en undersøkelse på prøver utført på matkvalitets-CGN (som representerer κ -, ι - og λ) en MW på 453 – 653 kDa (Uno et al., 2003; EFSA, 2018a). ADME (absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse)-databasen konkluderte at CGN med høy MW (f.eks. κ / λ -CGN med en MW på ca. 800 kDa) ikke absorberes fra tarmen, i motsetning til CGN med lav MW (88 kDa) som ble funnet i vev fra marsvin/rotter etter inntak.

Poligeenan (PGN) er en type CGN som fremstilles ved syrehydrolyse i motsetning til CGN produsert ved ekstraksjon av rød tang (McKim et al., 2019). PGN er ikke definert som et godkjent tilsetningsstoff, da det vises i studier å ha toksiske effekter. Mange studier, særlig de eldste, har benyttet denne varianten av CGN, og dette kan være med på å forklare skepsisen rundt bruken av E-stoffet. PGN har en lav MW, 10-20 kDa, og har i utgangspunktet ikke fortyknings-, gelerings- eller stabiliserendeegenskaper sammenlignet med CGN. I tillegg er den biologiske og toksikologiske aktiviteten til PGN ulik fra CGN, noe som skyldes den lave MW av PGN. Dette gjør at proteinbindingen blir svakere og tillater absorpsjon fra tarmen og interaksjoner med cellulære prosesser i tarmslimhinnen. Begrepet degradert CGN inkluderer alle produkter produsert via syrehydrolyse av CGN, uavhengig av MW. Degradert CGN har blitt brukt i stor grad eksperimentelt for å indusere inflammasjon i forsøksdyr ved injeksjon av stoffet i poter eller lungehinnen. Forskere som har undersøkt mattryggheten og/eller effektene av CGN i forhold til helseskader, har ikke skilt mellom CGN og PGN/degradert-CGN. Av den grunn kan det tyde på at CGN feilaktig har blitt tillagt de negative effektene, og derav en feilaktig konklusjon på mattryggheten/effektene til CGN i mat (Phillips & Williams, 2009).

I EU har CGN (E 407) og bearbeidet Eucheuma-tang (E 407a) blitt evaluert av Scientific Committee on Food (SCF) i 1977 og 1996, hvorav SCF i 1978 godkjente ADI på 0 – 75 mg/kg kroppsvekt per dag for CGN tidligere fastsatt av Joint FAO/WHO ekspertkomité i tilsetningsstoffer (JECFA) i 1974 (Necas & Bartosikova, 2013; EFSA, 2018a). Etter en ny reevaluering av CGN i 2018, har FAF-panelet i EFSA konkludert at 75 mg/kg kroppsvekt per dag skal betraktes som midlertidig inntil nye vitenskapelige data publiseres innen fem år (EFSA, 2018a). Med andre ord, ADI kan eventuelt bli endret, hvis det foreligger nye vitenskapelige data som gir grunnlag for dette.

Når det gjelder mengde og type CGN, varierer dette etter type produkt og ønsket kvalitet (Phillips & Williams, 2009). De ulike isomerene kan bli benyttet alene eller sammen i ulike kombinasjoner, og benyttes ofte i konsentrasjoner fra 0,01 til 3,5%. Ifølge lovdata (2011a), oppgis det at den tillatte mengden for E 407 og E407a er «quantum satis», noe som vil si at det ikke er fastsatt en øvre grense for bruk. Imidlertid viser Bhattacharyya et al. (2012b) at CGN-inntaket ved et gjennomsnittlig kosthold i USA er dokumentert å være 250 mg/dag for en voksen person (Bhattacharyya et al., 2012b).

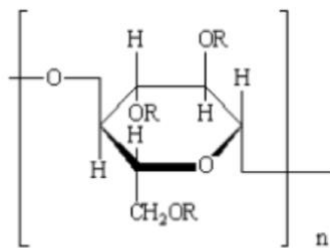
3.2.2 Karboksymetylcellulose

Karboksymetylcellulose (CMC) også kjent som cellulosegummi eller natriumkarboksylmetylcellulose, er et tilsetningsstoff med E-nummer E 466, og benyttes som binde- eller fortykningsmiddel, emulgator og stabilisator i mat (Bampidis et al., 2020). CMC kan gi en kremaktig og tykk konsistens i mat- og drikkevarer, og er en av de hyppigst benyttede fortykningsmidlene i matindustrien i tillegg til xantangummi.

CMC er en undergruppe av hydrokolloider som er kjemisk modifisert fra celluloseråmateriale (Phillips & Williams, 2009). Råstoffet for modifiserte celluloser er cellulosemasse. Polymerkjedelengden til cellulose varierer med de ulike råmaterialene og er viktig for viskositeten. Den største forskjellen mellom CMC og cellulose er noen anioniske karboksymetylgrupper (CH_2COOH) i CMC-strukturen som erstatter hydrogenatomene fra noen hydroksylgrupper i glukose-enhetene i cellulosemolekylet. Glukoseenheten er en byggestein i stivelse med β -1-4 glykosidbindinger, $\text{R} = \text{H}$ (ikke modifisert) og $\text{R} = \text{CH}_2\text{COOH}$ (modifisert) (se figur 2). Hver glukoseenhet har tre hydroksylgrupper som kan modifiseres. Grad av modifisering er antall hydroksylgrupper substituert pr. glukoseenhet, som for CMC normalt er mellom 0-3. Modifisert cellulose vil dermed ha overflate-aktive egenskaper som kan stabilisere og emulgere olje-vann-emulsjoner (Rahman et al., 2021). Egenskapene til CMC påvirkes av substitusjon av cellulosen (dvs. antall hydroksylgrupper som har deltatt i substitusjonsreaksjonen), kjedelengden eller graden av polymerisering av cellulosemolekylene (dp) substitusjonsgraden av kjeden og partikkelstørrelse (Phillips & Williams, 2009). CMC er en ionisk polymer som kan gi dannelse av komplekser med løselige proteiner i eller rundt det isoelektriske punktet (pI) til proteinet. Ønskede egenskaper avhenger dermed først og fremst av pH, men også av sammensetningen, konsentrasjonen av proteinet, temperatur og konsentrasjonen og typen av CMC. Typiske matvarer som benytter CMC er eksempelvis frosne

produkter som is, dressinger, drikker (sjokolademelk, fruktdrikk) og vegetarprodukter. Det blir normalt benyttet mengder på 0,6-0,95% i mat, og mengden vil være avgjørende for matvarens konsistens og variere for ulike produkter. Øvre grenseverdi for bruk av dette tilsetningsstoffet er definert som «quantum statis», og dermed ikke fastsatt (Lovdata, 2011a).

ADI for modifisert og umodifisert cellulose er betegnet som «ikke spesifisert» av JECFA og SCF (EFSA, 2018b). I tillegg har kommisjonsforordning (EU) nr. 231/2012 tillat CMC som et godkjent tilsetningsstoff i næringsmidler (Bampidis et al., 2020).



where R = H or CH₂COONa

Figur 2. Den kjemiske strukturen til CMC, der R = H presenterer ikke modifisert, og R = CH₂COOH modifisert (Bampidis et al., 2020).

3.3 Risikovurdering og fastsettelse av ADI

Internasjonalt er det verdens helseorganisasjon (WHO) i samarbeid med FAO som har hovedansvaret å vurdere risikoen for menneskenes helse fra tilsetningsstoffer, hvor risikovurdering av tilsetningsstoffer utføres av JECFA, som er en uavhengig og internasjonal ekspertgruppe (WHO, 2018). Det er kun tilsetningsstoffer som har gjennomgått en risikovurdering hvor det ikke er vist å gi helserisiko for forbrukere som kan benyttes i næringsmidler. Dette gjelder tilsetningsstoffer som kommer fra både naturlige og syntetiske kilder. Nasjonale myndigheter kan basert på JECFAs og/eller EFSA's risikovurderinger eller en nasjonal vurdering videre godkjenne bruken av tilsetningsstoffer på spesifikke matvarer etter spesifiserte nivåer. Risikovurderingen baseres på vitenskapelige gjennomganger av tilgjengelige toksikologiske, biokjemiske og andre data som foreligger om et tilsetningsstoff, der ulike forskningsstudier, som forsøk utført på dyr og observasjoner utført på mennesker vurderes (WHO, 2018). Når det gjelder de toksikologiske vurderingene, kreves tester som inkluderer akutte, korttids og langtids kroniske studier, slik at det undersøkes hvordan tilsetningsstoffet absorberes, distribueres, metaboliseres og skilles ut. Dette utføres for å

undersøkes mulige skadelige effekter tilsetningsstoffet eller dets biprodukter kan gi ved visse eksponeringsnivåer.

Som beskrevet tidligere benyttes kun godkjente tilsetningsstoffer i næringsmidler, og basert på risikovurderinger utført av tilsetningsstoffene etableres ADI for hvert enkelt stoff på bakgrunn av tilstrekkelig forskning og tilgjengelig informasjon (EFSA, 2021). Innen EU er det EFSA som gjør risikovurderinger av tilsetningsstoffer. EFSA har tre hovedoppgaver når det gjelder tilsetningsstoffer; (1) evaluere tryggheten til nye tilsetningsstoffer og beregne eksponeringen av tilsetningsstoffer før godkjenning til bruk i EU, (2) revurdere alle godkjente og tillatte tilsetningsstoffer som benyttes i næringsmiddelindustrien i EU før 20.01.2009, og (3) svare på ad-hoc-forespørsler fra EU-kommisjonen i henhold til å undersøke visse tilsetningsstoffer som benyttes i næringsmidler på bakgrunn av ny vitenskapelig data og/eller endringer vedtatt i forhold til bruksbetingelser. I Norge kan slike risikovurderinger evt. utføres av Vitenskapskomitéen for mat og miljø (VKM), i tillegg til EFSA (Alexander, 2021).

ADI beskriver mengden stoff som kan inntas daglig i løpet av hele livet uten å medføre helsemessige skader (EFSA, 2021). Vanligvis uttrykkes ADI i mg/kg kroppsvekt per dag på bakgrunn av samlede eksperimentelle data fra JECFA eller EFSA. For noen tilsetningsstoffer der bruken er forbundet med lav risiko etableres ikke ADI for det gjeldende E-stoffet (FHI, 2020). ADI bestemmes som oftest basert på dyreforsøk, og kan endres eller bekreftes dersom nye tilgjengelige data for det aktuelle stoffet er tilgjengelig. Fastsettelsen av ADI avgjøres ut ifra den høyeste dosen som ikke gir skade hos forsøksdyrene, kalt nulleffektdosen (NOAEL), samt en sikkerhetsmargin, kalt usikkerhetsfaktor (UF), ved ekstrapolering til mennesker i forhold til variabilitet i følsomhet hos mennesker og forskjeller i følsomhet hos dyr og mennesker. Ved utilstrekkelig kunnskap om stoffets virkemåte hos mennesker i forhold til dyr, benyttes en standardfaktor på 10 for ekstrapolering fra dyr til mennesker. Samme standardfaktor benyttes for variabilitet mellom mennesker. På grunnlag av dette får man en sikkerhetsmargin på 100 ut ifra den høyeste dosen som ikke medfører skade hos dyr, og dermed god beskyttelse av forbrukerne. ADI angis derfor til 1/100 av den høyeste dosen som ikke forårsaker skade i forsøksdyrene.

For å godkjenne et tilsetningsstoff starter prosedyren med en formell forespørsel fra en produsent til EU-kommisjonen som består av et søknadsskjema og tilgjengelig vitenskapelig data om det aktuelle tilsetningsstoffet (bruksområder- og nivåer) (EFSA, 2021). For en grundig

evaluering av stoffets trygghet, sendes all dokumentasjon til EFSA. Videre utfører EFSA en risikovurdering som videre avgjøres og eventuelt godkjennes av EU-kommisjonen. Godkjente tilsetningsstoffer tildeles et E-nummer og inkluderes i EU-listen over godkjente tilsetningsstoffer, hvorav er fastsatt i forordning EC 1333/2008 der vilkår for bruk også er spesifisert. Godkjente tilsetningsstoffer i næringsmidler (EU 231/20121) følger samme prosedyre for å oppfylle godkjente renhetskriterier.

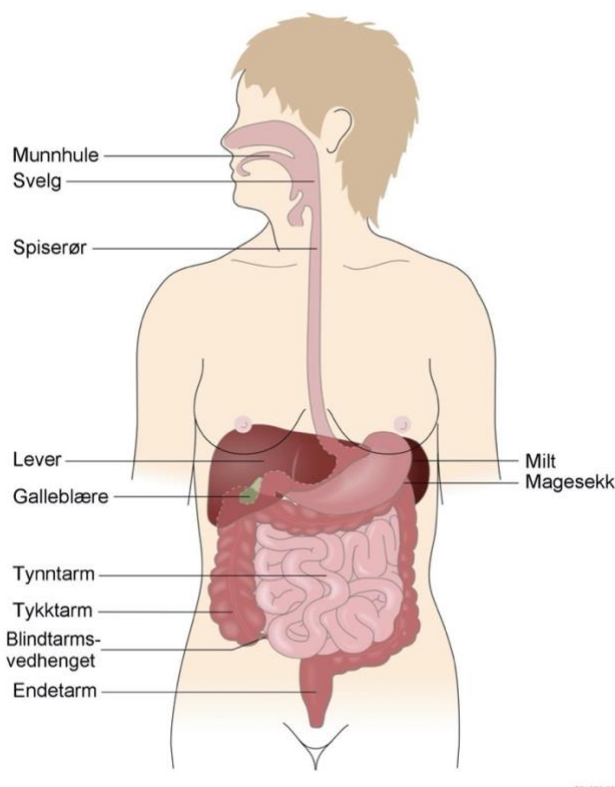
3.4 Fordøyelsessystemet

Gastroenterologi er læren om mage- og tarmsystemet, og sykdommer som forekommer her (Aabakken, 2022). Fordøyelsessystemet består av mage-tarmkanalen og beslektede organer, der mage-tarmsystemet («gastrointestinal (GI) system») deles inn i to deler; luminal GI og lever-galle-bukspyttkjertel GI (Chang & Leung, 2014). Den luminal (også kjent som den rørformede) GI består av fordøyelseskanalen (GI-kanalen), som strekker seg fra munnen til anus. Mage-tarmkanalen inkluderer svelget, spiserøret, magesekken, tynntarmen (duodenum, jejunum og ileum) og tykktarmen (colon, blindtarmen og endetarmen), samt anus (Chang & Leung, 2014; Sand et al., 2014). Lever-galle-bukspyttkjertelen GI består av de tilknyttede kjertlene og organene i fordøyelsessystemet, som inkluderer spyttkjertlene (parotid-, sublingual- og submandibulære kjertler), bukspyttkjertelen, galleblæren og leveren. Kjertlene og organene har i oppgave å tømme ut sekretene sine inn i lumen i GI, f.eks. fordøyelsesenzymer. Fordøyelsessystemet har tre hovedfunksjoner; (1) fordøyelse av maten, (2) absorpsjon av næringsstoffer, og (3) kvitte seg av avfallsstoffer (Kong et al., 2018).

Munnhulens funksjon er å tygge og blande maten med spyttet for å gjøre det mulig å svelge lettere ved hjelp av mucin (Sand et al., 2014). Spyttet skilles ut fra spyttkjertlene bestående av slim (mucus), elektrolytter, enzymer (amylase og lysozym) og vann. Amylase har i oppgave å spalte stivelse til glukose og maltsukker. Med andre ord, munnhulen har en betydning i forhold til mekanisk nedbrytning og kjemisk fordøyelse av maten (Chang & Leung, 2014). Spiserøret er et muskulært rør (også kjent som transportorgan) som frakter maten nedover til magesekken hvor den videre blandes med magesaft (bestående av saltsyre (HCl), vann, kalium og -natriumklorid) for videre nedbrytningen av næringsstoffer i maten. Til magesekken kommer maten blandet med amylase fra spyttet, og videre spalter stivelse og glykogen til enklere karbohydratmolekyler (disakkarider) (Sitrin, 2014). Proteinfordøyelsen starter også i magesekken ved at det sure innholdet i magen denaturerer proteinene (bryter ned

tertiærstrukturen), og aktiverer det inaktive pepsinogenet til aktiv form, pepsin (enzym), for å spalte peptidbindingene mellom aminosyrer. I magesekken stimulerer aminosyrene bukspyttkjertelen til å produsere fordøyelsesenzymer for å videre spalte peptidene til frie aminosyrer og di- og tripeptider i tynntarmen. Nedbrytningen av proteiner avsluttes når peptidene har kommet ned i tynntarmen og er i kontakt med fordøyelsesenzymene produsert fra bukspyttkjertelen. De frie aminosyrene og di- og tripeptidene tas opp videre i tarmcellene gjennom spesifikke transportproteiner. Fettfordøyelsen derimot, begynner når fettstoffene ankommer tynntarmen som vil si at de passerer uforandret gjennom magesekken. Føden blandet med magesaften omdannes videre til en tyktflytende «grøt» (kalt kymus) som videre bearbeides i tarmen (Sitrin, 2014). Bukspyttkjertelen produserer bukspytt som inneholder hydrogenkarbonat (HCO_3^-) og hydrolytiske enzymer (også kjent som fordøyelsesenzymer) bl.a. amylase, trypsin og chymotrypsin, samt lipase. De hydrolytiske enzymene spalter karbohydrater, proteiner og fett i maten. Bukspytt inneholder HCO_3^- som er et basisk stoff, og nøytraliserer det sure innholdet som har kommet fra magesekken til tolvfingertarmen (duodenum). Denne funksjonen er viktig slik at slimhinnen i tolvfingertarmen ikke blir ødelagt. Leveren skiller ut galle som midlertidig lagres i gallebæren og videre tømmes i tolvfingertarmen gjennom gallegangen for nedbrytningen av fett.

Når føden kommer ned i tolvfingertarmen blandes den med fordøyelsesenzymer som bukspyttkjertelen skiller ut, og spalter makronæringsstoffene til mindre molekyler. Amylase spalter karbohydrater (disakkarider) til monosakkarider, trypsin og chymotrypsin fortsetter nedbrytningen av proteiner til aminosyrer, og lipase spalter fett til glyserol og fettsyrer (Sand et al., 2014). Tykktarmen derimot, har liten eller ingen fordøyelse, men eliminerer ufordøyd mat og reabsorpsjon av vann ved sekresjon av natrium (Na^+). I tillegg er ileum et reservoar for mange bakterier som utgjør mikrofloraen i tarmen. Antall bakterier i tykktarmen varierer, men kan øke ved inntak av fiber, eller hvis fordøyelsen i tynntarm ikke er optimal. Tynn- og tykktarmen omtales nærmere i seksjon 3.5 Tarmkanalen.

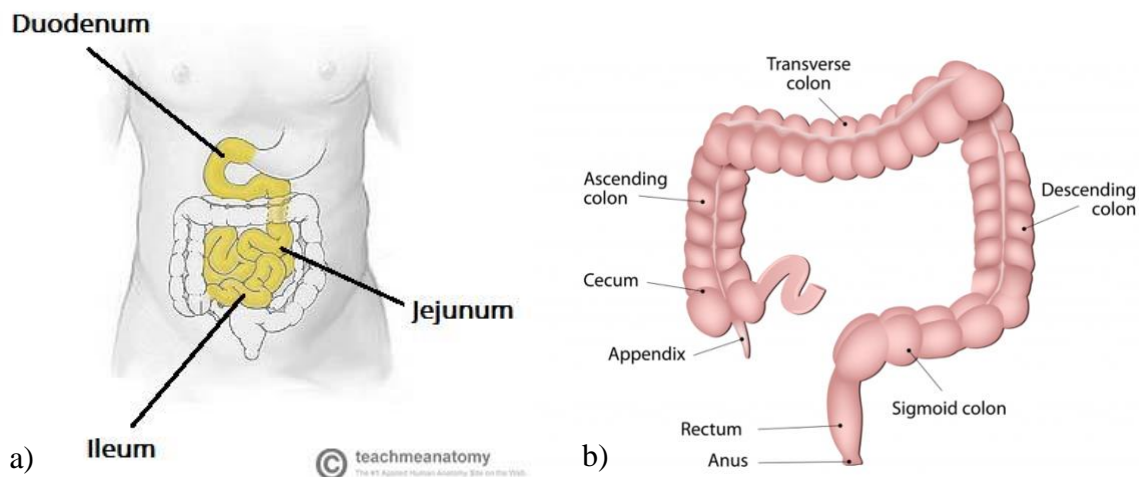


Figur 3. Fordøyelsessystemet. Skjematisk tegning av mage-tarmsystemet som viser fordøyelseskanaalen og de tilhørende organene (Bilde: NHI, 2020).

3.5 Tarmkanalen

Tarmkanalen er definert som tynntarm og tykktarm, og utgjør en stor del av GI-kanalen (Mowat & Agace, 2014; Kong et al., 2018). Tynntarmen starter ved pylorus og stopper ved ileocaecal ventilen og går over i tykktarmen (Mowat & Agace, 2014). Som nevnt tidligere, er tynntarmen delt inn i tre hoveddeler, hvor den starter øverst med tolvfingertarmen (duodenum), etterfulgt av tomtarmen (jejunum) og krumtarmen (ileum). Tolvfingertarmen er det korteste segmentet av tynntarmen, og som nevnt mottar den mat delvis fordøyet av mage-bukspyttkjertelsekreter bestående av fordøyelsesenzymer (Helander & Fändriks, 2014). Tomtarmen befinner seg i midtseksjonen av tarmen og forbinder tolvfingertarmen og krumtarmen. Tomtarmen inneholder sirkulære folder og villi (tarmtotter) som øker slimhinneoverflaten for å absorbere næringsstoffer som er enzymatisk fordøyet i tolvfingertarmen. Videre kommer de absorberte næringsstoffene inn i leveren gjennom den enterohepatiske sirkulasjonen (EHC) (Kong et al., 2018). EHC beskriver kretsløpet av gallesyremolekyler fra leveren til tynntarmen og tilbake til leveren (Cai & Chen, 2014). Krumtarmen er den siste delen av tynntarmen og inneholder lignende villi som i tomtarmen (Kong et al., 2014). Det finnes derimot ikke villi i blind- og tykktarmen. I krumtarmen absorberes gallesyrer, vitamin B₁₂ og andre gjenværende

næringsstoffer som ikke blir absorbert av tomtarmen (Helander & Fändriks, 2014). Videre begynner tykktarmen ved cøcum (blindtarmen), etterfulgt av colon ascendens (proksimale delen), colon transversum (tverrgående delen), colon descendens (nedstigende delen), colon sigmoideum (distale delen), og til slutt endetarmen og anus (Sand et al., 2014). Tynntarmen og tykktarmen har ulik størrelse, der tynntarmen hos mennesker består av flere folder med en lengde på 6–7 meter mens tykktarmen er betydelig bredere og kortere (ca. 1,5 meter).

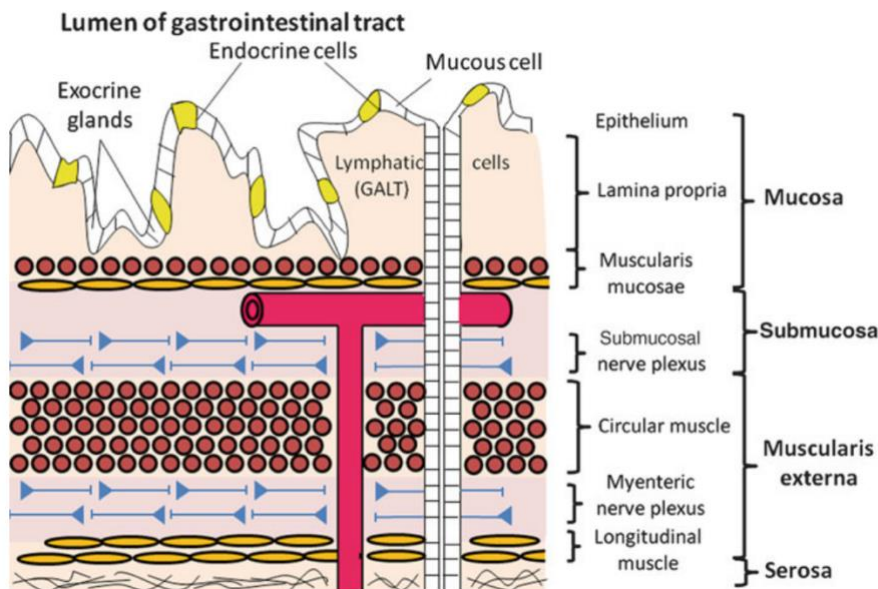


Figur 4. Skjematisk tegning av tynntarmen (a) og tykktarmen (b) (Bilde: Jones, 2020; Jones, 2022).

3.5.1 Tarmepitelet

Tynn- og tykktarmen har en tversnittstruktur bestående av fire lag; (1) enlaget sylinderepitel (mucosa) som består av tarmepitelet, lamina propria og muscularis mucosae, (2) løst bindevevslag (submucosa), (3) glatt muskulatur med to lag; indre ringmuskellag og ytre langsgående muskellag (muscularis propria), og (4) løst bindevev (adventitia også kjent som serosa) (se figur 5) (Collins et al., 2017; Holck, 2020). Det enlagete sylinderepitelet består av epitelceller som skiller ut slim i form av en tykkbeskyttende væske. Hovedfunksjonene til det enlagete sylinderepitelet er å absorbere og transportere næringsstoffer, holde vevet fuktig, samt beskytte kroppen mot patogener og fremmede partikler (Johansson et al., 2013). Lamina propria danner grunnlaget for mikrovilli og gir tarmen blodtilførsel, lymfedrenasje og nervetilførsel (Mowat & Agace, 2014). Celler fra det medfødte og adaptive immunforsvaret, samt lymfocytter finnes også her. Immunforsvarets sammensetning og funksjoner har en variasjon gjennom hele tarmen. Under muscularis mucosae ligger et område med bindevev, det løse bindevevslaget (submucosa), der de parasymptiske nervene ligger. Det løse bindevevslaget er tynt og har en kollagenrik ekstracellulær matriks som støtter det enlagete

sylinderepitelet og forbinder det med det glatte muskellaget (Collins et al., 2017). Det glatte muskellaget består av muskelvev og er ansvarlig for tarmbevegelser som peristaltikk (sammentreknings i muskellagene i GI-kanalen). Det ytterste løse bindevevslaget er en glattvevsmembran bestående av to lag mesothelium; den viserale bukhinnen og parietale bukhinnen, og skiller ut serøs («tyntflytende») væske slik at tarmene kan gli lett i kroppshulen.



Figur 5. Illustrasjon over tverrsnittstruktur til tynn- og tykktarmen, samt de viktige cellebestanddelene i epitelet. Tarmkanalen består av fire lag; mucosa (enlaget sylinderepitelet), submucosa (løst bindevevslag), muscularis propria (glatt muskulatur bestående av to lag; indre ringmuskellag og ytre langsgående muskellag), og adventitia (også kjent som serosa) (løst bindevev) (Bilde: Chang & Leung, 2014).

3.5.2 Tarmimmunsystemet

3.5.2.1 Generelt om immunforsvaret

Immunsystemet beskytter kroppen mot fremmede antigener som mikroorganismer (bakterier, sopp, parasitter, virus), kreftceller og giftstoffer (Marshall et al., 2018). Immunsystemet består av to deler; det medfødte immunsystemet (også kjent som den generelle eller uspesifikke) og det adaptive immunsystemet (kjent som det spesifikke), som jobber tett sammen og har ulike ansvarsoppgaver. Det medfødte immunsystemet er kroppens første forsvarslinje mot bakterier og fremmede stoffer som kommer inn i kroppen, og omtales som det «uspesifikke» ettersom det reagerer likt for alle bakterier og fremmede stoffer. Det medfødte immunforsvaret kan ikke gjenkjenne det samme patogenet dersom kroppen skulle bli utsatt for det senere. Den reagerer derimot raskt ved å sørge for at bakterier som kommer inn i kroppen (f.eks. gjennom huden via

et sår) oppdages og drepes i løpet av få timer. Imidlertid har det medfødte immunforsvaret begrenset kapasitet til å forhindre bakterier fra å spre seg, men hvor det adaptive immunsystemet kan ta over når det medfødte immunsystemet ikke er i stand til å uskadeliggjøre bakteriene. Det medfødte immunforsvaret omfatter fire forsvarsbarrierer; den anatomiske (hud og slimhinner); fysiologiske (temperatur, lav pH og kjemiske mediatorer); den endocytiske, fagocytiske og inflammatoriske. Den medfødte immuniteten mot patogener er avhengig av mønstergjenkjenningsreseptorer (PRR) (også kalt patogengjenkjenningsreseptor). Dette begrenser noen immunceller i å oppdage og/eller reagere raskt på patogener som deler lignende strukturer, bl.a. patogenassosierte molekulære mønstre (PAMP).

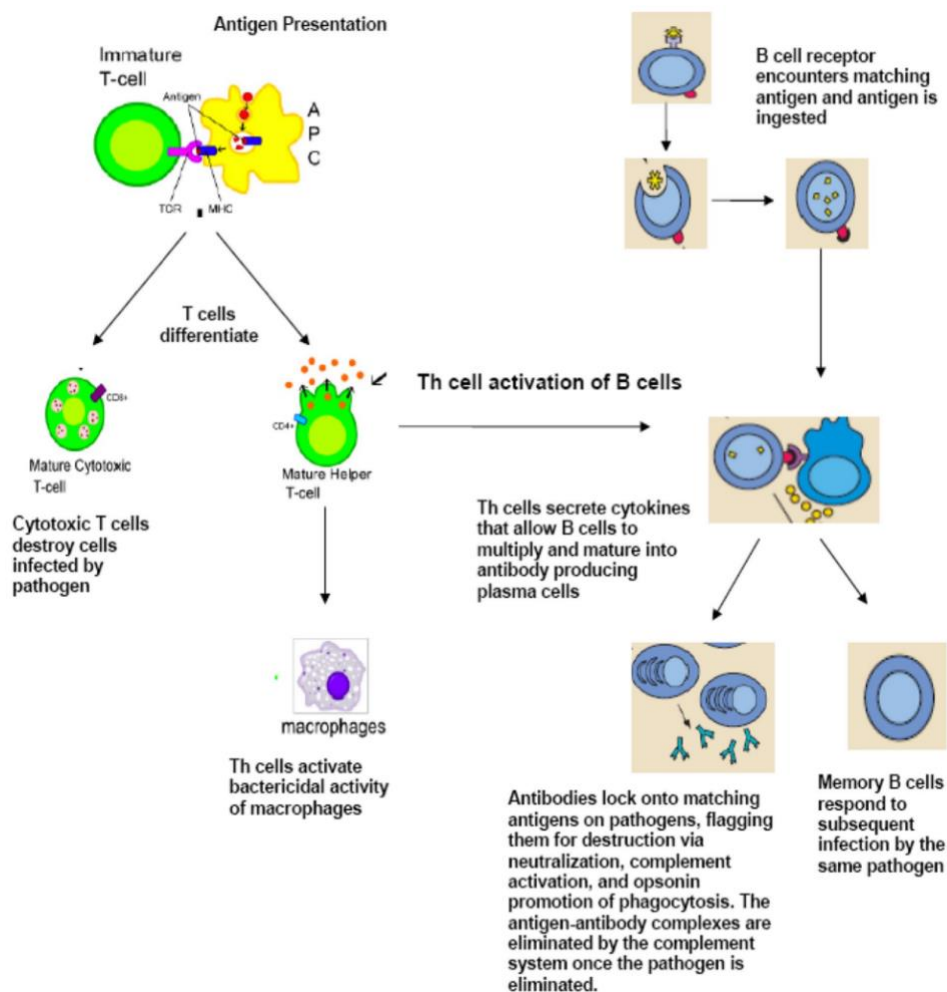
Det medfødte immunsystemet har en viktig funksjon ved å rekruttere immunceller til et område hvor det har oppstått infeksjon eller inflammasjon (betennelse) ved produksjon av cytokiner og kjemokiner (små proteiner involvert i celle-celle-kommunikasjon) (Marshall et al., 2018). Produksjonen av cytokiner rekrutterer flere forsvarsmekanismer i hele kroppen samtidig som den aktiverer lokale cellulære responser på infeksjonsstedet eller ved skaden. De viktige inflammatoriske cytokinene som frigjøres ved bakteriell infeksjon er tumornekrose faktor (TNF), interleukin (IL)-1 og IL-6. Disse cytokinene er viktig for rekruttering av celler og den lokale betennelsen, ettersom de er nødvendige for å fjerne mange patogener. Imidlertid kan de bidra til feber og dysregulert produksjon av cytokiner. En slik dysregulering av inflammatoriske cytokiner er ofte assosiert med inflammatoriske eller autoimmune sykdommer. Andre viktige celler involvert i det medfødte immunsystemet er fagocytter (makrofager og nøytrofile celler), dendrittiske celler (DC), mastceller, basofile- og eosinofile celler, naturlige dreperceller (NK) og medfødte lymfoide celler (ILC). Fagocytter er delt i to celletyper, nøytrofile og makrofager, som deler lignende funksjoner bl.a. å fange og drepe bakterier som har kommet i kroppens vev. I tillegg har fagocytter evnen til å aktivere den adaptive immunresponsen gjennom mobilisering og aktivering av antigenpresenterende celler (APC) (celler som presenterer antigener for T-celler) (Murphy et al., 2007; Turvey & Broide, 2010). DC er også celler som fagocytterer og virker tilsvarende APC, i tillegg til at de er budbringere mellom det medfødte og adaptive immunforsvaret (Marshall et al., 2018). Mastceller og basofile celler deler også flere funksjoner med hverandre, der begge bidrar til å sette i gang akutte inflammasjonsreaksjoner. Eosinofile celler er granulocytter med fagocytiske egenskaper og har en viktig rolle når det gjelder å ødelegge parasitter som ofte er for store til å fagocytteres. NK ødelegger celler infiserte med virus gjennom frigjøring av perforiner og granzymmer (proteiner som forårsaker lysis av målceller) fra NK-cellegranuler som induserer programmert celledød (apoptose) (Stone et al.,

2010). I tillegg er NK-celler en viktig kilde til cytokinet, interferon-gamma (IFN- γ), da det mobiliserer APC-er og utvikler en effektiv antiviral immunitet. ILC derimot, utfører en mer regulerende rolle, avhengig av deres type, dvs. ILC-1, ILC-2 og ILC-3. Disse produserer de selektive cytokinene som IL-4, IFN- γ og IL-17, som hjelper til å styre riktig immunrespons mot spesifikke patogener.

Det adaptive immunsystemet har en tilpasningsevne hvis en infeksjon skal inntreffe, men for å gjøre dette må det først identifisere bakterien/viruset (Marshall et al., 2014). Det adaptive immunforsvaret reagerer tregere i motsetning til det medfødte immunforsvaret, men er mer nøyaktig. I tillegg har det adaptive immunforsvaret evnen til å «huske» bakterier/virus, slik at det kan gjenkjenne samme bakterie/virus neste gang det inntreffer, og kan reagere raskere (se figur 6). Det adaptive immunsystemet består av B-lymfocytter (B-celler), T-lymfocytter (T-celler) og antistoffer. Disse aktiveres ved infeksjon og tilpasses etter hvilken type infeksjon det er. B-celler produserer antistoffer som kan gjenkjenne ulike patogener. T-celler kan gjenkjenne patogener ved hjelp av T-celle reseptor (TCR), og kan kjenne igjen deler av et patogen. I tillegg finnes det cytotoksiske T-celler og T-hjelper (T_H)-celler. Cytotoksiske T-celler kan drepe infiserte celler, mens T_H -celler styrer celler og signalmolekyler i immunsystemet. Antistoffer derimot, er proteiner produsert av B-celler som sirkulerer i blodet for å bekjempe bakterier og fremmedstoffer. Antistoffer fester seg til et antigen dersom det samsvarer nøyaktig («hånd i hanske»-modellen), og slik oppdager antistoffer samsvarende bakterier for å igangsette en rask respons fra det adaptive immunsystemet.

Som tidligere nevnt, gjenkjennes et spesifikt antigen ved at APC presenterer det for T-cellene (Marshall et al., 2018). På overflaten av APC uttrykkes en gruppe proteiner kjent som MHC («major histocompatibility complex»). MHC anses som det viktigste vevsforlikelighetsgenkomplekset og koder for MHC-molekyler, som har i oppgave å introdusere fremmede proteiner til T-celler (Vartdal, 2020). MHC klassifiseres enten som klasse I, også kalt humant leukocyttantigen (HLA), eller klasse II som kun finnes på noen celler i immunsystemet, inkludert DC, makrofager og B-celler (Marshall et al., 2018). Klasse I MHC-molekyler presenterer intracellulære (endogene) peptider, og klasse II-molekyler på APC representerer ekstracellulære (eksogene) peptider til T-celler. Fragmenter av antigener (peptider) presenteres av MHC-proteiner når celler er infisert med et intracellulært patogen, f.eks. fremmed protein eller organisme. T-celler har et bredt spekter av TCR hvor de kan bindes til spesifikke fremmede peptider. Aktivering av T-celler oppstår når de kommer i kontakt med

en APC som har festet seg til et antigen, og viser de riktige antigenfragmentene (peptider) bundet til MHC-molekylene. Sannsynligheten for at de riktige T-cellene kommer i kontakt med en APC som bærer det tilpassende peptid MHC-komplekset økes av sirkulasjonen av T-celler i hele kroppen, bl.a. gjennom lymfesystemet og blodstrømmen og deres oppsamling i lymfeknutene. MHC-antigenkomplekset aktiverer T-celler og TCR ved å skille ut cytokiner som videre kontrollerer immunresponsen. Denne prosessen av antigenpresentasjon stimulerer T-cellene til å primært differensiere til cytotoksiske T-celler (f.eks. CD8⁺-celler) eller T_H-celler (CD4⁺-celler). Som nevnte tidligere, er cytotoksiske T-celler involvert i ødeleggelsen av celler infisert av fremmede stoffer (f.eks. virus), mens T_H-celler har ingen fagocytisk eller cytotoksisk aktivitet, noe som gjør at de ikke kan drepe direkte infiserte celler. De formidler imidlertid andre celler til å gjennomføre disse oppgavene og regulere typen immunrespons som utvikler seg. Gjennom TCR-gjenkjennelsen av antigenet bundet til klasse II MHC-molekyler aktiveres T_H-celler, og T_H-celler frigjør cytokiner som påvirker aktiviteten til flere cellyper, inkludert APC. En rekke T_H-celler kan induseres av en APC, der T_H-1, T_H-2 og T_H-17 er blant de vanligste. T_H-1 responser karakteriseres ved produksjonen av IFN- γ , som aktiverer de bakteriedrepende egenskapene til makrofager og øker antiviral immunitet samt immunitet mot intracellulære patogener. T_H-2 responser derimot, karakteriseres ved utskillelsen av cytokinene IL4, IL4 og IL13, som er involvert i utviklingen av immunoglobulin E (IgE), antistoffproduserende B-celler, og utviklingen samt rekrutteringen av eosinofile celler og mastceller som er viktige i forhold til responser mot flere parasitter. T_H-17-responser kjennetegnes av produksjon av cytokiner fra IL-17-familien og er involvert i inflammatoriske responser, spesielt ved kroniske infeksjoner og sykdommer. Det finnes også en undergruppe av CD4⁺-T-cellene, kjent som regulatoriske T-celler (T-reg), som spiller en viktig rolle i immunresponser, bl.a. ved å begrense og dempe immunresponser. Basert på dette kan de kontrollere unormale responser på selvantigener og hindre utviklingen av autoimmune sykdommer. I tillegg har T-reg cellene en viktig funksjon i forhold til utviklingen av «immuntoleranse» mot noen fremmede antigener, f.eks. de som finnes i mat.



Figur 6. Skjematisk illustrasjon av det adaptive immunforsvaret; aktivering og funksjon av T og B-celler (Marshall et al. 2014).

3.5.2.2 Tarmimmunsystemet

Tarmepitelet inneholder store mengder immunceller og blir kontinuerlig utsatt for et stort utvalg av antigener og mulig immunstimuli (Mowat & Agace, 2014). Kommensale bakterier er en del av kroppens normalflora og virker på vertens immunsystem ved å indusere beskyttende responser, og hindre kolonisering og invasjon av patogener. Tarmens innhold av kommensale bakterier, ulike næringsmidler og deres innvirkning på fysiologiske og patologiske prosesser i kroppen blir stadig mer anerkjent (Mowat & Agace, 2014; Khan et al., 2019). Tarmen er det organet i kroppen som inneholder høyest konsentrasjon (omtrent 70 – 80 %) av immunceller hos friske mennesker (Castro & Arntzen, 1993; Laudisi et al., 2019). Dette er grunnet den store overflaten som kontinuerlig blir utsatt for antigener og mikroorganismer. Denne påvirkningen har vanskeligheter med å reagere på patogener uten at det fører til morfologiske eller funksjonelle endringer i tarmen, og den naturlige tilstanden i tarmen blir utfordret både

immunologisk og kjemisk (Furness et al., 1999). I tynn- og tykktarmen finnes det gastrointestinalt-assosiert lymfoidvev (GALT) som beskytter den permeable epitelmembranen. GALT er en komponent av slimhinne-assosierte lymfoidvev (MALT) som virker i immunsystemet for å beskytte kroppen, og består av Peyerske plakk (PP), mesenteriske lymfeknuter (MLN), samt isolerte lymfoide follikkeler (ILF). I tillegg til GALT, inkluderes mikrofolds-celler (M-celler) som er modifiserte sylinderepitelceller i epitelslimhinnen, lymfocytter og immunassosierte celler, samt makrofager, eosinofile- og nøytrofile celler, og mastceller (Blumberg & Stenson, 1995). M-celler har korte mikrovilli kalt mikrofolds, som gjør det mulig for antigener fra tarmlumen å nå den apikale overflaten (Kobayashi et al., 2019). Lymfocytter i GALT presenteres som organiserte lymfoide aggregater, representert av PP i tynntarmen, MLN og ILF, samt en rekke immunceller som utgjør de ikke-organiserte lymfoide elementene i slimhinnen som inkluderer lymfocytter i intraepitelet og lamina propria. Antigener tas opp fra tarmlumen av M-celler og transporteres over tarmepitelet. Disse håndteres videre av makrofager og DC, «subepithelial dome (SED)», slik at de kan presenteres for adaptive immunceller (lokale T-celler), som igjen stimulerer lokale B-celler (Mowat & Agace, 2014). B-celler forflytter seg og proliferer i lamina propria i slimhinnen, og produserer antistoffer som immunoglobulin A (IgA) (Furness et al., 1999). Det finnes også visse lymfocytter som flytter seg først fra PP til MLN, og deretter inn i sirkulasjonen hvor de lokaliserer seg til MALT ved å bruke spesifikke reseptorer på postkapillære blodkar for å veilede plasseringen deres (Castro & Arntzen, 1993).

Langs de ulike delene av tarmen vil det være essensielle forskjeller i mekanismer for antigenopptak og sammensetning av immunceller. Betydningen av disse ulikhetene er fortsatt uklart (Mowat & Agace, 2014). Likevel blir det tydeligere at variasjon i individuelle bakteriearter i tarmen og i konsentrasjonen fra kostholdet, har betydning for immunspesialisering. Retinsyre, arylhydrokarbonreseptor (AhR)-ligander og segmenterte filamentøse bakterier (SFB), har eksempelvis stor påvirkning på medfødt og adaptiv immunitet i tynntarmen. Noen *Clostridia*-arter og kortkjedede fettsyrer (SCFA)-produsert av anaerobe bakterier i tarmen, har vist å påvirke tykktarmens immune-homeostase (beskrives nærmere i seksjon 3.5.4 Tarmmikrobiota). Det adaptive immunsystemet til MALT skiller seg fra resten av det perifere lymfoide systemet (Janeway et al., 2001). Typer og fordeling av T-celler er ulik i tarmslimhinnen sammenliknet med i lymfe og blod. Sekretorisk polymer IgA er den viktigste antistofftypen. Det lymfoide systemet i slimhinnen er utsatt for fremmede antigener fra matvarer, de kommensale bakteriene i tarmen og fra patogene mikroorganismer og parasitter.

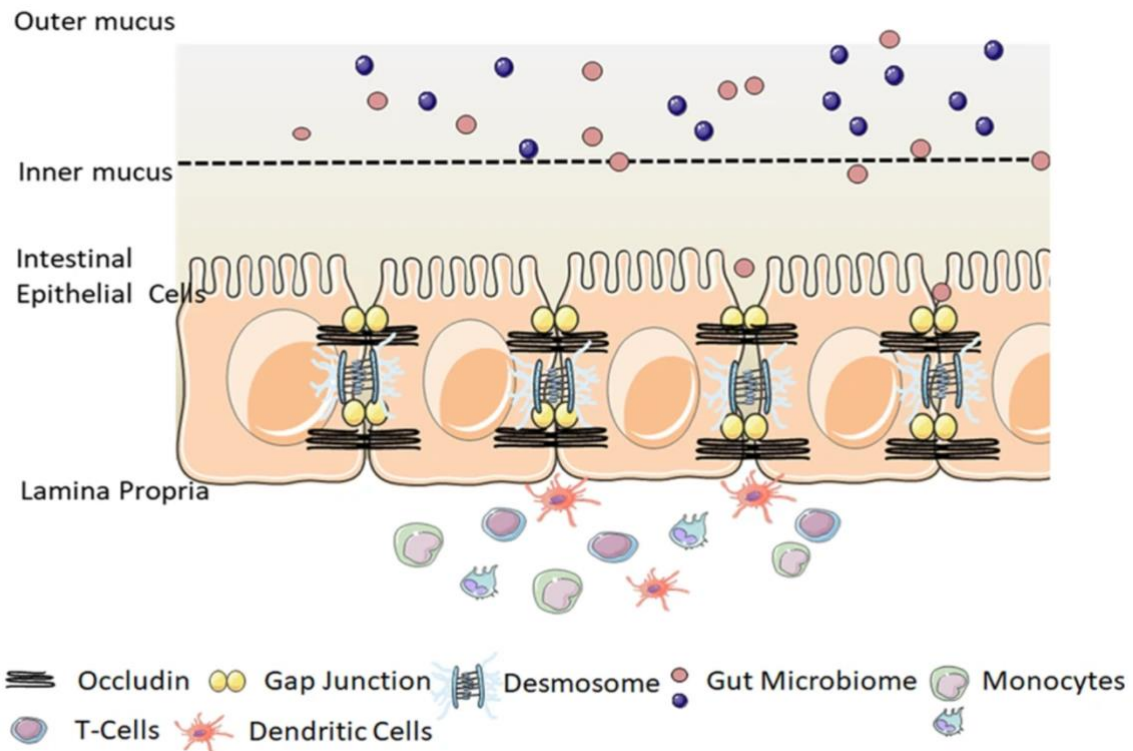
Ingen immunrespons kan normalt påvises mot matantigener. Uten betennelse, oppstår forskjellen mellom toleranse og utvikling av adaptive immunresponser ved hjelp av MHC-molekyler som introduserer peptidantigen for T-celler i immunsystemet i slimhinnene. Ved betennelse derimot, induserer patogene mikroorganismer inflammatoriske responser i vev, som stimulerer modningen av uttrykket av co-stimulerende molekyler på APC. Denne formen for antigenpresentasjon til T-celler kan gi en utvikling av TH1 respons. TH1-celler er viktig for å identifisere og bli kvitt patogener og responderer med sekresjon av cytokinene IL-12 og type 1 IFNs (IFN-a og IFN-b). Disse aktiverer makrofager, lysosomal fusjon og bakteriedrepende aktivitet.

3.5.3 Tarmbarriere og -permeabilitet

Tarmepitelet danner den største barrieren som skiller kroppen vår fra det ytre miljøet. Det bor flere trillioner av kommensale bakterier i mage-tarmkanalen, og har en viktig rolle i fordøyelsen og utviklingen av immunsystemet (Koch & Nusrat, 2012). Tarmepitelet utfører en rekke funksjoner, bl.a. hindre direkte kontakt og/eller interaksjoner med bakterier eller patogener, kvitte seg med endotoksiner fra bakterier, regulere absorpsjon av næringsstoffer og forhindre transport av giftige stoffer eller bakterier, samt igangsette immunrespons eller begrense vekst av patogene bakterier (Ghosh et al., 2020). Vedlikehold av tarmepitelbarrieren er den viktigste funksjonen til tarmepitelcellene (IEC), da de danner positive og negative interaksjoner med mikrobiotaen som lever i tarmen og gir signaler til immuncellene for å tilpasse seg mikrobiotaen for å opprettholde den normale funksjonen til kroppen (Artis, 2008; De May & Freund, 2013; Eri & Chieppa, 2013). En ubalanse i tarmbarrierestrukturen kan forårsake ukontrollerte immunreaksjoner i tarmmikrobiotaen eller hemme vekst av mikrobiota, som kan føre til ulike sykdommer, inkludert tarminflammatoriske sykdommer, autoimmune sykdommer, og metabolske forstyrrelser som fedme og diabetes (Madara et al., 1990; Catalioto et al., 2011; De May & Freund, 2013).

Tarmepitelbarrieren består av et enkelt lag med epitelceller som danner den viktigste fysiske barrieren mellom tarmlumen og slimhinnevev (Chelakkot et al., 2018). Som nevnt tidligere, finnes et tynt lag av bindevev (lamina propria) under det enlagete sylinderepitelet, som har en viktig rolle når det gjelder kommunikasjon mellom mikrobiotaen og immuncellene. Tarmepitelsystemet inkluderer immunceller, DC, T-celler, B-celler og makrofager, som samarbeider med IEC for å opprettholde tarmhomeostasen (et kompleks som avhenger av interaksjoner mellom mikrobiotaen, tarmepitelet og vertens immunsystem) (Saeenz et al., 2008;

Maloy & Powrie, 2011; Eri & Chieppa, 2013). Det første epitellaget i tarmen danner et slimlag, som er viktig for å begrense eksponeringen av epitelceller for mikrobiomet (Yu et al., 2004). For eksempel ved mangel av mucin (et glykosylert polymert protein) i slimlaget, kan det forårsake tarmbetennelse som fører til utviklingen av spontan kolitt eller mulighet for utvikling av tykktarmskreft (Chelakkot et al., 2018).



Figur 7. Illustrasjon av tarmepitelbarrieren. Epitelcellene danner et lag som fungerer som en fysisk barriere tilpasset av Tight junction (TJ) mellom hver celle. TJ-proteinkomponentene lukker den paracellulære transportsveien og utfører åpne-lukke-funksjoner (Chelakkot et al., 2018). Slimhinnelaget derimot, er en kjemisk barriere som er viktig for å begrense direkte kontakt mellom epitelcellene og mikrobiomet. I tillegg har immuncellene en viktig rolle i forhold til immunrespons og toleranse for verten mot eksterne stoffer (Chelakkot et al., 2018).

Tarmepitelet er sammensatt av ulike typer spesialiserte epitelceller, som enterocytter, Paneth-celler, begerceller, endocytter og M-celler (Chelakkot et al., 2018). Paneth-celler ligger i bunnen av krypter og skiller ut antimikrobielle peptider, som alfa (α)-defensin, lysozym og Regenerating islet-derived (Reg3)-proteiner (protein hos mennesker kodet av Reg3-genet), for å hindre tilgang til mikroorganismer i tarmlumen, og gi infeksjon (Garabedian et al., 1997; Salzman, 2010). Begerceller skiller ut slim bestående av trefoil-peptider og resistinlignende molekyl-beta (β) (RELM β), og har ansvaret for å forsvare og reparere epitellaget, samt en viktig rolle i epitelhomoestasen (Specian & Oliver, 1991; Kim & Ho, 2010; Birchenough et al., 2015). Enterocytter regulerer antigener som kommer i epitelbarrieren, mens M-celler skiller ut IgA, som sammen med begerceller hjelper til å presentere bakterielle antigener for DC (Chelakkot

et al., 2018). Disse cellene danner et lag for å utvikle en tett barriere i samarbeid med «tight junctions (TJ)», «adherens junction (AJ)» som kobler sammen epitelceller, og desmosomer (mekanisk forbindelse som holder cellene sammen). TJ er sammensatt av flere transmembrane og cytosoliske proteiner, samt okkludin, claudin, zonula occludens (ZO), tricellulin, cingulin og koblingsadhesjonsmolekyler («junctional adhesion molecule (JAM)») (Gunzel & Yu, 2013). Mestepartene av disse proteinene, bortsett fra cingulin og ZO, er integrerte membranproteiner som strekker seg inn i de paracellulære rommene mellom cellene (Chelakkot et al., 2018). Cingulin og ZOs derimot, interagerer med de cytoplasmatiske perifere membranproteinene, som okkludin, claudin og JAM slik at det dannes en sterk tverrbinding og samarbeid med membrancytoskjelettet som består av aktinfilamenter (F-aktin) og myosin. Under TJ ligger AJ, som er viktig i forhold til celle-celle-kommunikasjon og epitelrestitusjon samt desmosomer som holder epitelet stabilt. Claudiner tilhører TJ-proteinfamilien, og består av lukkemolekyler og porer som er tilpasset for vann og elektrolytter. ZO-proteiner (ZO-1, ZO-2 og ZO-3) er viktige intracellulære TJ-proteiner som knytter sammen celleytoskjelettet til transmembran-TJ-proteinene. Okkludiner og koblingsadhesjonsmolekyler derimot, har en regulerende rolle, mens claudiner (transmembranproteiner) er ansvarlig for tarmbarrierefunksjonen.

IEC er også i stand til å fagocyttere bakterier, samt fjerne og nøytralisere bakterielle toksiner (Chelakkot et al., 2018). Disse cellene er også spesialisert til å gjenkjenne bakterielle toksiner (prokaryotisk-assosiert molekulære mønstre) ved hjelp av «Toll-like» reseptor (TLR) på celleoverflaten og de nukleotidbindende oligomeriseringsdomene-lignende reseptorene (NOD) i cytoplasma, som aktiverer forsvarsmekanismen ved å skille ut antimikrobielle peptider (Artis, 2008). I tillegg opprettholder IEC toveiskommunikasjon med de underliggende immuncellene for å regulere den inflammatoriske responsen mot bakterielle toksiner (Rescigno, 2011). Epitellaget danner en forbindelse med slimhinnelaget og spesialiserte celler, og en barriere som opprettholder et velfungerende immunsystem.

Som nevnt tidligere, har IEC en viktig funksjon i henhold til opprettholdelsen av integritet av barrieren, da den er semipermeabel (halvgjennomtrengelig) for essensielle ioner, næringsstoffer og vann, og begrenser tilgangen til bakterielle toksiner og patogener (Rescigno, 2011). Transporten av molekyler over epitelaget foregår gjennom tre hovedveier; den transcellulære transportveien (passiv diffusjon over cellemembranen), den bærermedierte transportveien (bærer/reseptormediert transcellulær transportvei), og den paracellulære transportveien (passiv diffusjon mellom cellene). TJ-proteinene kan f.eks. tillate paracellulær

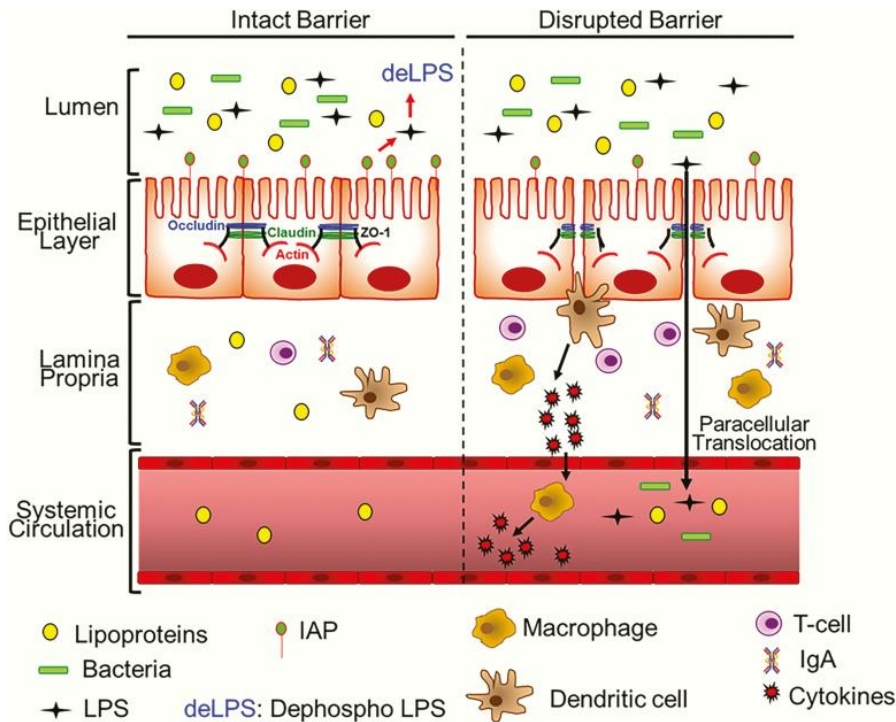
transport av visse oppløste stoffer og molekyler, men hindrer intramembrantransport av proteiner, lipider og mikrobiell-avlede peptider (Diamon, 1977; Berkes et al., 2003).

Tarmepitelet fornyes omtrent hver femte dag hos mennesker på grunn av proliferasjon (celler vokser og deler seg ved å danne to datterceller) og differensiering (prosessen der cellene modnes til endelig funksjon) av stamceller lokalisert i de Lieberkühnske kryptene (Sato et al., 2009). På tuppen av tarmtottene (villus) og epiteloverflaten i tykktarmen gjennomgår de fult differensierte cellene programmert celledød (apoptose) og skilles ut i lumen (Bischoff et al., 2014). Stamcellene i tarmen kan differensieres i fire cellelinjer, nemlig enterocytter, enteroendokriner celler, slimproduserende begerceller og Paneth-celler som kun finnes i tynntarmen hos mennesker (Yen & Wright, 2006). Som nevnt, skiller begerceller ut mucin som er glykosylert og polymerisert til en stor nettlignende struktur (Bischoff et al., 2014). Mucin 2 er hovedkomponenten som skilles ut fra mucin i tynn- og tykktarmen, og har en viktig rolle i å holde tarmbakteriene unna epiteloverflaten.

Slimkomponentene i tarmbarrieren styrkes av antimikrobielle peptider og proteiner, inkludert lysozym (Bischoff et al., 2014). Epitelceller skiller ut β -defensiner der noen oppreguleres ved å gjenkjenne mikroorganismer gjennom PRR som TLR. Ileal Chrons sykdom (CD) f.eks., assosieres med redusert produksjon av Paneth α -defensin som respons på gjenkjente mikrober gjennom PRR av kommensale bakterier og patogener. Colon CD forbindes med redusert ekspresjon av human β -defensin-1 (HBD1), et antimikrobielt peptid uttrykt av epitelceller på slimhinneoverflaten, og redusert induksjon av HBD2 og HBD3 noe som resulterer i nedsatt immunforsvar i slimhinnen (Gersemann et al., 2012; Bonamy et al., 2018). HBD2 og HBD3 er kationiske antimikrobielle peptider produsert fra det medfødte immunforsvaret, og har en viktig rolle å fungere som en barriere mot de fleste patogener og bidra til vertens immunforsvar (Taefehshokr et al., 2018).

Som nevnt tidligere, er tarmbarrierefunksjonen viktig for normal homeostase i tarmen, og dersom det oppstår en ødeleggelse eller dysfunksjon i barrieren kan det medføre lokale og/eller systemiske konsekvenser, slik som direkte kontakt av bakterier/bakterieprodukter med epitelcellene og passering av disse til det systemiske sirkulasjonen (se figur 8) (Ghosh et al., 2020). Når bakterier er i direkte kontakt med epitelcellene aktiveres immunceller via TLR4/MyD88-avhengige signalveier i lamina propria ved interaksjon med tarmbakterieavlede LPS. Dette resulterer i utskillelse av proinflammatoriske mediatorer som opprettholder lokal

inflammasjon. Lokal tarminflammasjon fører til utviklingen av en rekke tarmsykdommer, bl.a. IBD, CD og ulcerøs kolitt (UC) (Teshima et al., 2012; Michielan & D'Inca, 2015; Martini et al., 2017).



Figur 8. Skjematiske tegning over forstyrrelser av tarmbarrierefunksjonen. Tegningen til venstre viser tarmbarrieren under normale forhold, og høyre tegning illustrerer når tarmbarrieren er svekket (Ghosh et al., 2020). Under normale forhold er barrieren intakt, mens tarmepitelcellene legger til rette for transcellulær bevegelse av næringsstoffer og ioner. Paracellulær transport derimot, begrenser bakterier/bakterieprodukter som LPS å passere over i sirkulasjonssystemet. Cellene i epitellaget er tett av TJ proteiner (okkludin, claudin og ZO-1) noe som hindrer paracellulær transport. I tillegg defosforylerer passende/homeostatiske ekspresjon av IAP kontinuerlig LPS i lumen. Lamina propria derimot, inneholder immunceller både fra det medfødte immunsystemet (f.eks. makrofager, DC) og det adaptive immunsystemet (f.eks. T-celler). Når tarmbarrieren er svekket (f.eks. av et vestlig kosthold, patogene bakterier osv.) blir TJ svekket noe som medfører til paracellulær transport av LPS, samt tarmbakterier. Som respons på disse stimuliene aktiveres makrofager og/eller DC til å produsere proinflammatoriske cytokiner, som øker infiltrasjon av immunceller i lamina propria og aktiverer makrofagene i sirkulasjonssystemet. LPS og bakterier passert inn i den systemiske sirkulasjonen gjennom paracellulær transport resulterer i økt systemisk inflammasjon. (Bilde: Ghodh et al., 2020).

3.5.4 Mikrobiota i tarmen

Tarmmikrobiota inneholder omtrent $10^{11} - 10^{14}$ enteriske kommensale mikroorganismer av 300 – 500 ulike bakteriearter (Pickard et al., 2004; Quigley & Quera, 2006). Under normale forhold spiller de fleste kommensale bakterier en viktig rolle i å beskytte tarmhomeostasen. De påvirker avgjørende næringstilførsel, utvikling av immunsystemet og energimetabolismen (Backhed et al., 2005; Abraham & Cho, 2009). Flesteparten av de kommensale bakteriene består av Gram-negative bakterier, som Bacteroidetes, og Gram-positive bakterier, bl.a. Firmicutes (Eckburg et al., 2005). I tillegg finnes det andre kommensale bakterier, som Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria og Verrucomicrobia. Mikrobiell eksponering tidlig i livet og videre utvikling gjennom livet, har vist å være viktig for tarmhelsen hos mennesker (Rodríguez et al., 2015). Kommensale bakterier koloniserer verten fra kort tid etter fødselen, og utvikler seg gradvis til et svært mangfoldig økosystem under vertsvæksten (Rogier et al., 2014). Symbiotiske bakterier metaboliserer ufordøyelige komponenter, essensielle næringsstoffer, og beskytter seg mot kolonisering av opportunistiske patogener (Round & Mazmanian, 2009). Tarmmikrobiotaen er f.eks. involvert i fordøyelsen av matvarer som ikke fordøyes i magesekken og tynntarmen, og spiller en viktig rolle i å opprettholde energihomeostasen. Slike matvarer er primært kostfibre som xyloglykaner, som ofte finnes i grønnsaker og fordøyes av spesifikke Bacteroides-arter (Larsbrink et al., 2014). Andre ikke-fordøyelige fibre, som fruktooligosakkarider og oligosakkarider kan benyttes av gunstige mikroorganismer som *Lactobacillus* og *Bifidobacterium* (Goh & Klaenhammer, 2015).

Tarmmikrobiota er relevant for mange biologiske prosesser hos mennesker, inkludert endring av den metabolske fenotypen, regulering av epitelcelle-utvikling, og påvirkning av medfødt immunitet (Wang et al., 2017). Det er vist at mange kroniske sykdommer er assosiert med tarmmikrobiotaen. Tarmmikrobiotaen er også en fysisk barriere som beskytter mennesker mot fremmede patogener via mikrobiellkonkurranse og produksjon av antimikrobielle stoffer (f.eks. peptider). I tillegg er mikrobiotaen essensiell i utvikling av tarmslimhinnen og immunsystemet i tarmen. Det antas at de immunologiske funksjonene til mikrobiotaen er å fremme modning av immunceller og normalutvikling av immunfunksjoner (Bouskra et al., 2008). Mikrobiotaen styrer immunresponser gjennom dannelsen av metabolitter produsert av tarmmikrobiomet fra kostholdskomponenter, vertsprodukter eller andre mikrobielle metabolitter (Wiertsema et al., 2021). Metabolitter som SCFA, tryptofanmetabolitter og gallesyrederivater har vist å ha immunbeskyttende evner. SCFA øker produksjonen av antimikrobielle peptider og slim fra

spesialiserte tarmepitelceller, og stimulerer modningen og økningen av T-celler som bremser lokale inflammatoriske responser på mikrobiotaen (Schnupf et al., 2018). I tillegg er SCFA viktig i proliferingen av ILC3, som frigjør IL22 og er viktig i å produsere antimikrobielle molekyler av epitelceller (Chun et al., 2019). Tryptofanmetabolitter derimot, kommer fra fermentering av tryptofan i kosten av kommensale bakterier, og fungerer som ligander for AhR. AhR er en viktig reseptor for å vedlikeholde tarmhomeostasen, der mangel på disse metabolittene ofte er assosiert med IBD (Lloyd-Price et al., 2019; Rannug, 2020). Gallesyrederivater er produsert fra gallesyrer gjennom bakterielle gallesalhydrolyaser (BHS), som uttrykkes av spesifikke Bacteroidetes bakterier. Mangel på BHS-gener er ofte assosiert med utviklingen av IBD (Labbé et al., 2014).

3.6 Tarmsykdommer assosiert med kost

Noen tilsetningsstoffer er vist å kunne ha effekt på tarmhelsen hos dyr og mennesker. Det er vist at det kan ha en påvirkning på sammensetning av tarmflora og permeabilitet av tarmepitelet som igjen kan føre til inflammasjon eller autoimmune sykdommer.

3.6.1 Inflammasjon i tarm

Dysbiose er en tilstand hvor det er en ubalanse i mikrobiotaen og redusert bakteriemangfold, som Bacteroidetes, Firmicutes, og Fusobacterium (Valdez et al., 2018). Dette har vist å være assosiert med inflammasjon i tarm og særlig IBD. Økt tilstedeværelse av uønskede bakterier kan være årsaken til dysbiose, noe som generelt er mer assosiert med tarminflammasjon. Bakterier som kan være assosiert med inflammasjon i tarm er eksempelvis Bacteroidetes, enterobakterier, *Escherichia coli* (*E. coli*) (spesielt patogene adherent-invasive *Escherichia coli* (AIEC)-stammer), og sulfittreduserende bakterier som *Fusobacterium* og *Bilophila wadsworthia* (*B. wadsworthia*) (Seksik et al., 2003; Darfeuille-Michaud et al., 2004; Dharmani et al., 2011; Strauss et al., 2011; Devkota & Chang, 2015; Kabeerdoss et al., 2015). Studier viser funn av økt transport av *E. coli*-arter over det follikkel-assosierte epitelet (FAE), samt biofilm av Gram-negative arter inkludert *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis*), hos IBD-pasienter (Swidsinski et al., 2005; Keita et al., 2008; Martinez-Medina et al., 2009). Bakterier som trenger seg gjennom tarmen antydes å gi direkte og indirekte påvirkning på betennelsesgrad (Valdez et al., 2018). LPS (fra den ytre membranen hos Gram-negative bakterier), bakterielle giftstoffer (endotoksiner) og hydrogensulfid (biprodukt) har vist assosiasjoner med økt inflammasjon. Det

er en økende bevissthet rundt forekomst av IBD, særlig i områder der vestlig kosthold dominerer. Dette inkluderer mye bearbeidet mat og fett, samt lite frukt og grønnsaker som bidrar til fiber (Martino et al., 2017). I tillegg ses også en økning i forstoppelse, divertikulose (utposninger), irritabelt tarm-syndrom (IBS) og tykktarmskreft i vestlige land (Brevon & Blomhoff, 2012). Det kan være mange årsaker til disse plagene, men kostholdet spiller en viktig rolle.

3.6.2 Inflammatorisk tarmsykdom

IBD er en immunmediert, kronisk inflammatorisk sykdom som påvirker mage-tarmkanalen, og en fellesbetegnelse på tarmsykdommene Chrons sykdom (CD) og Ulcerøs colitt (UC) (Park et al., 2020). Hos IBD-pasienter er det en reduksjon i antiinflammatoriske mikroorganismer som Bacteroidetes, Lachnospiraceae og *Faecalibacterium prausnitzii* (*F. prausnitzii*), sammen med en økning av inflammatoriske bakterier som Proteobacteria og *Ruminococcus gnavus* (*R. gnavus*) (Frank et al., 2007; Peterson et al., 2008; Sokol et al., 2008; Kaser & Blumberg, 2010; Viladomiu et al., 2017). Ifølge Shang et al. (2017), vises det at et inntak av alle CGN-isomerene medfører reduksjon i mikrobielt mangfold av Bacteroidetes og økt mangfold av Firmicutes (Shang et al., 2017). Dette resulterer i at de økte slimhinneassosierte bakteriene er i nærmere kontakt med immunsystemet, noe som medfører antibakteriell immunitet assosiert med IBD-patogenese (Swidsinski et al., 2002; Zholudev et al., 2004; Frank et al., 2007). Av den grunn skyldes begge disse sykdommene en overdreven immunrespons mot intestinale kommensale bakterier hos individer som er særlig genetisk disponert, samt mulig eksponering for ulike miljø- og kostholdsfaktorer (Wan-Jung et al., 2020). Imidlertid er etiologien og patogenesen bak IBD fortsatt uklar. IBD er mer utbredt i vestlige land, men en økende forekomst har også blitt registrert i noen asiatiske land og andre land med innføring av vestlige kostholdsvaner (Laudisi et al., 2019). For høyt inntak av mettede fettsyrer kan f.eks. endre sammensetningen av tarmmikrobiotaen, noe som resulterer i overvekst av patogener (*B. wadsworthia*), som kan medføre utvikling av IBD. Studier har vist at mus med et fettrikt kosthold hadde en endring i gallesyresammensetningen, og resulterte i en overvekst av den patogene bakterien *B. wadsworthia*. Kostholdskomponenter har også vist å ha en skadelig effekt på tarmepitelbarrieren ved å utløse endoplasmatisk retikulumstress (ERS), en tilstand som utløses av lave glukosenivåer, hypoksi og oppbygging av feilfoldede proteiner. Tilsetningsstoffer kan også skade tarmepitelbarrieren ved å utløse ERS. Den utfoldede proteinresponsen (UPR) utløses av denne mekanismen, som reduserer mRNA-translasjon og fremmer proteinfolding,

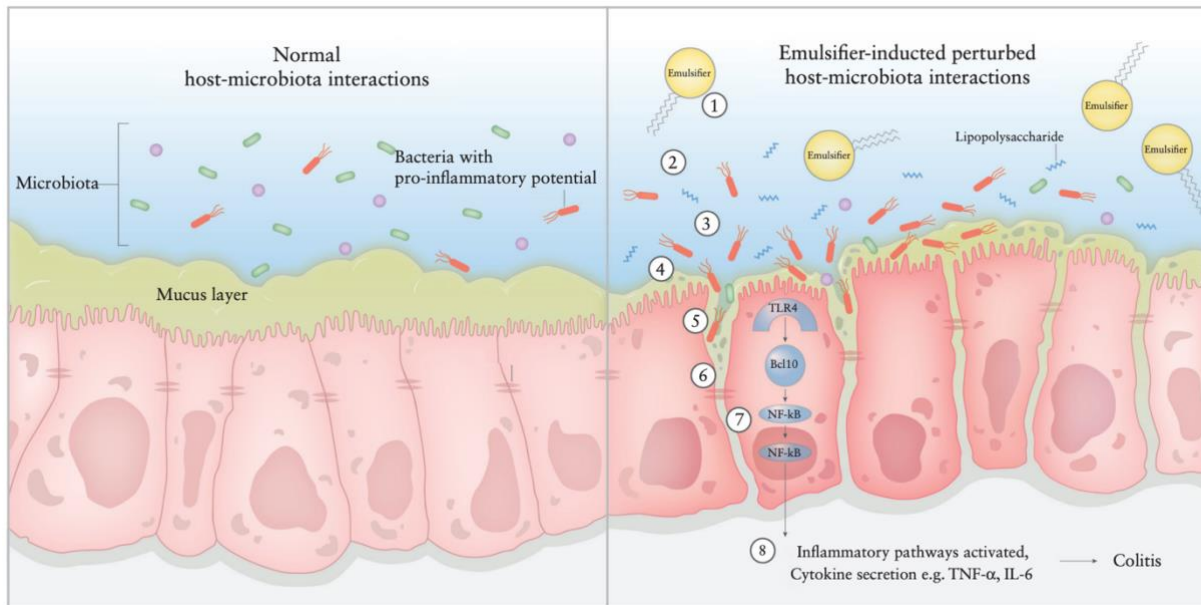
og gjenoppretter normal endoplasmatisk retikulumfunksjon. Vestlig kosthold kan også gi oksidative reaksjoner i tarmepitelet og redusere ekspresjonen av TJ-proteiner eller slimlaget og forårsake økt permeabilitet (Pizarro et al., 2003; Gulhane et al., 2016). Nyere studier har vist at noen tilsetningsstoffer (f.eks. konsistensmidler, fargestoffer og kunstige søtningsmidler), som ofte er en del av vestlig bearbeidet mat, kan ha skadelige effekter i tarmen (Viennois et al., 2017; Rodriguez-Palacios et al., 2018).

Flere av de genetiske faktorene beskriver forekomsten av CD fra medfødte og adaptive immunresponser mot bakterier som uttrykkes av Paneth-celler i tynntarmen (Mowat & Agace, 2014). Disse inkluderer nukleotidbindende oligomeriseringsdomeneholdig protein 2 (NOD2), autofagi relatert protein 16-1 (ATG16L1) kodet av ATG16L1-genet hos mennesker, og interferoninduserbart protein 1 (IRGM1) et enzym kodet av IRGM-genet hos mennesker (Clevers & Bevins, 2013). Dersom flere av disse genene svekkes kan det forårsake nedsatt autofagi, en prosess der cellene bryter ned og resirkulerer egne bestanddeler, i Paneth-celler. Disse defektene medfører at mus er mer utsatt for mikrobiotaavhengig, spontan, eller eksperimentelt induisert tarminflammasjon (Liu et al., 2014; Vandussen et al., 2014; Adolph, 2015). Dannelse av antimikrobielle peptider av Paneth-celler er redusert hos pasienter med CD. Det vanligste genet som øker følsomhet for sykdom er en ikke-funksjonell mutasjon i NOD2, som finnes hos 25–30 % av pasientene (Hugot et al., 2001; Barret et al., 2008). I den terminale ileum er det også en opphopning av IL-23-produserende DC-er og makrofager (Becker et al., 2003). Dette har en sammenheng med at vevsskader i tarmen kan være drevet av T_H17-celleresponser i mikrobiotaen (Maloy & Powrie, 2011; Knights et al., 2013). Interleukin 23-reseptor (IL23R)-genet hos mennesker som koder for IL-23-reseptoren er en ytterligere mutasjon i CD (Mowat & Agace, 2014). Det er fortsatt usikkert om mikroorganismene som er funnet hos pasienter med IBD har en sammenheng med spesifikke agens som årsak eller er begrenset til spesifikke deler av tarmen. Noen studier viser imidlertid at mikrofloraen hos pasienter med CD kan ha en annen sammensetning enn hos friske personer (Knights et al., 2013). Bakterien *AIEC*, som i utgangspunktet finnes i tynntarmen, finnes ofte i slimhinnen til pasienter med ileal CD (Mowat & Agace, 2014). Imidlertid er det fortsatt ukjent og ikke bevist om dette er et primært trekk ved sykdommen eller sekundært ved tilstedeværelsen av betennelse.

3.6.3 E-stoffenes innvirkning på tarminflammasjon

CGN og CMC har vært knyttet til IBD, der dyrestudier viser en økning i forekomst av CD og UC hos dyr når de utsettes for konsistensmidlene med konsentrasjon av 2% CGN eller CMC-løsning (Pricolo et al., 1996; Swidsinski et al., 2009). Flere dyrestudier har beskrevet E-stoffenes, spesifikt CGN og CMC, påvirkning på tarminflammasjon gjennom deres innvirkning på tarmmikrobiota, permeabilitet og inflammasjon (se figur 9) (Choi et al., 2014; Cian et al., 2015; Liu et al., 2021; Naimi et al., 2021). Vitenskapelige data indikerer at E-stoffene påvirker mikrobiotaen for så å modifisere slimlaget, men at mekanismen til undergruppene av E-stoffene varierer (Bancil et al., 2021). E-stoffene påvirker ikke tykkelsen av slimlaget under bakteriefrie forhold, men tyder på at endringer i slimlaget oppstår av interaksjoner med mikrobiota og tarmepitelet. Dette kan føre til endringer i tarmpermeabiliteten og bakteriell translokasjon (se figur 9). En svekkelse i tarmepitelbarrieren kan resultere i økt tarmpermeabilitet, eksponering av tarminnholdet og større bakteriell translokasjon, som utløser immunologiske responser (Michielan & D'Inca, 2015). CGN har vist å øke tarmpermeabiliteten hos både marsvin og rotter. E-stoffet har en direkte innvirkning på tarmepitelpermeabiliteten i Caco-2-celler (human kolonkarcinomcellelinjen) sammen med tilhørende endringer i membranassosierte ZO-1-proteiner som trekker seg fra cellemembranen til en mer sentral celleplassering (Bancil et al., 2021). CGN har også vist å endre F-aktin og svekke de intracellulære forbindelsene mellom tilstøtende celler, og redusere barrierefunksjonen (Fahoum et al., 2017).

Det pro-inflammatoriske potensialet til E-stoffene har blitt undersøkt i en rekke *in vitro*- og dyremodeller i forhold til IBD, spesifikt ved inntak av CGN (Choi et al., 2014; Cian et al., 2015; Naimi et al., 2021). Det antydes at eksponering av CGN for den humane tarmepitelcellelinjen (NCM460) kan aktivere en distinkt inflammatorisk reaksjonsvei gjennom CARD B-celle lymfom/leukemi-10 (Bcl-10), og deretter gjennom NK-kB-kaskaden (Borthakur et al., 2007). NK-kB-aktiveres av TLR-4 og en blokkering av TLR-4 reaksjonsveien reduserer den CGN-induserte økningen av Bcl-10 og IL-8 (Tsuji et al., 2003). Basert på disse observasjonene antydes det at CGN kan stimulere en pro-inflammatorisk aktivering (Bcl-10 og IL-8) gjennom TLR-4, også en kjent mediator av tarminflammasjon ved IBD (Bhattacharyya et al., 2008). CGN kan også aktivere LPS-indusert inflammasjon gjennom Bcl-10 reaksjonsveien og forverre allerede eksisterende inflammasjon (Wu et al., 2017). CMC har også vist en pro-inflammatorisk effekt, ved å øke ekspresjonen av pro-inflammatorisk cytokin kjemokin (C-X-X motiv)-ligand 1 (CXCL1) (Viennois et al., 2017).



Figur 9. Mekanismen for E-stoffenes innvirkning på tarminflammasjon. (1) Først blir mikrobiomet og slimet utsatt for E-stoffer i tarmlumen. (2) Dette fører videre til en endring i mikrobiomet bl.a. redusert mangfold av tarmbakterier og økt pro-inflammatorisk potensial. (3) E-stoffene øker bakteriell ekspresjon av LPS og flagellin, som igjen øker bevegeligheten og evnen til bakterier å passere gjennom slimlaget til epitelcellen. (4) Det fortynnende slimlaget forårsaket av interaksjoner med E-stoffene og mikrobiomet fører til nedsatt tarmbarrierefunksjon og øker permeabiliteten. (5) En kombinasjon av disse effektene fører til at bakterier passerer inn i slimet og i epitelcellene. (6) Den økte permeabiliteten forårsaket gjennom endringer i membranassosierte proteiner (ZO-1) tillater høyere nivåer av bakteriell translokasjon. Dvs. bakteriene passerer i større konsentrasjoner ved hjelp av ZO-1 fra tarmlumen til epitelcellene. (7) Videre aktiveres den inflammatoriske reaksjonsveien gjennom Bcl-10 og TLR-4, som aktiverer NF-κB-kaskaden. (8) Til slutt fører den økte NF-κB-aktivering til utskillelse av pro-inflammatoriske cytokiner som TNF-α og IL-6, og den følgende utviklingen av kolitt (Bancil et al., 2021).

4.0 Metode

I dette kapitlet vil detaljert gjennomgang av metoden for kartleggingsoversikten beskrives, som valg av metodisk tilnærming, litteratursøk, screening, datainnsamling og presentasjon. Oppgaven tok utgangspunkt i den forhåndsdefinerte protokollen (se seksjon 2.0 Protokoll), og veiledning av PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018) for skriving av kartleggingsoversikten.

4.1 Forskningsmetode

Det metodiske rammeverket benyttet i denne oppgaven er en kartleggingsoversikt (eng. «scoping review»). Kartleggingsoversikt er en type litteraturstudie, hvor i denne oppgaven ble utført to søk (et prøve-litteratursøk og et hoved-litteratursøk). En kartleggingsoversikt kan utføres av en rekke grunner, hvorav den vanligste er å utforske omfanget eller dybden av litteraturen, kartlegge og oppsummere eksisterende data, informere om eventuell planlagt fremtidig forskning og identifisere eller dekke kunnskapshull, i motsetning til andre systematiske oversikter (Peters et al., 2021a). Med andre ord, kartleggingsoversikt er nyttig når litteraturen er kompleks, som kan gi nyttig innsikt for beslutningstakere i forhold til konsept og hvordan dette har blitt undersøkt i litteraturen over tid. Dette kan videre brukes til å utvikle forskningsagenda og/eller identifisere områder for fremtidige systematiske oversikter eller bevisssynteser. En kartleggingsoversikt skiller seg metodisk fra systematiske oversikter, der førstnevnte har et bredere forskningsspørsmål som er hypotesegenererende (Pollock et al., 2021). Systematiske oversikter derimot, har et smalere fokus som kan være hypotesetesting og vurdering av gjennomførbarheten, hensiktsmessigheten og/eller relevansen i problemstillingen. Kartleggingsoversikter kan omfatte flere typer evidens eller data, som primærforskning, ulike forskningsmetodikker, oversikter, ikke-empiriske kunnskap osv. (Peters et al., 2021b). Ettersom det er ønskelig å utvikle en omfattende oversikt over kunnskap der litteraturen er systematisk kartlagt og presentert visuelt i stedet for en kvantitativ (med f.eks. meta-analyse) eller kvalitativ syntese av data, er det ikke nødvendig å vurdere kvaliteten på metodikken i motsetning til andre systematiske oversikter hvor kritisk vurdering av kvalitet eller risiko for skjevhet i vurdering («bias») må inkluderes (Peters et al., 2021b; Pollock et al., 2021). Som nevnt, identifiseres og kartlegges systematisk litteratur i en kartleggingsoversikt ved å oppfylle forhåndsbestemte inklusjonskriterier for å adressere bestemte mål og kartleggingsspørsmål i forhold til teorier, nøkkelbegreper, data og kunnskapshull (Peters et al., 2021b).

Denne kartleggingsoversikten tar til sikte å samle eksisterende forskningslitteratur og identifisere kunnskapshull om CGN og CMC som kan forårsake negative effekter på tarmhelsen. Dermed vil de to viktigste målene for denne kartleggingsoversikten være å:

1. Oppsummere og formidle eksisterende forskning
2. Identifisere kunnskapshull i eksisterende litteratur

Basert på disse målene vil kartleggingsoversikten gi en oppsummering av forskningsresultater som kan benyttes videre i forskningsarbeid. Det er i tillegg en del kunnskap som fortsatt mangler innenfor de konsekvente tilsetningsstoffene CGN og CMC og dets negative effekter på tarm. En annen viktig faktor i denne studien er å påpeke mulighetsområder for videre forskning i fremtiden, bl.a. forstå mer om E-stoffene har ulike skadelige effekter eller ikke, mekanismene for eventuelle skadelige effekter og under hvilke forhold skader oppstår, spesielt på mennesker.

Kartleggingsoversikter i likhet med systematiske oversikter, bør baseres på veldefinerte metodiske veiledninger og rapporteringsstandarder som inkluderer en forhåndsdefinert protokoll, kvalitetskriterier og omfattende søkestrategi (Peters et al., 2021b). Kartleggingsoversikter i motsetning til systematiske oversikter er ikke lineære, men iterative og fleksible, der eventuelle avvik fra protokollen kan endres under gjennomføringen av kartleggingsoversikten. Arksey og O'Malley (2005) utviklet den første metodiske veiledningen (et rammeverk bestående av fem trinn) for å gjennomføre en kartleggingsoversikt, der hvert trinn beskrives nøye for å sikre at litteraturen dekkes på en omfattende måte (Arksey og O'Malley, 2005; Peters et al., 2021a). Imidlertid bemerket Arksey og O'Malley (2005) at det var nødvendig å forbedre veiledningen for forfattere til å gjennomføre og rapportere kartleggingsoversikter. I 2014 etablerte JBI (Joanna Briggess Institute) International Scientific Committee en såkalt Scoping Review Methodology Group av medlemmer fra JBI og JBI Collaboration (JBIC), hvor en publiserte første kapittel for veiledning av kartleggingsoversikt (Peters et al., 2021a). I 2018 ble PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews extension for Scoping Reviews) utviklet av en internasjonal ekspertgruppe innen kartleggingsoversikter og evidenssyntese, samt medlemmer av JBI/IBIC for å samsvare med JBI's kartleggingsoversikt-metodikk og gi forfattere en sjekklister under gjennomføringen av kartleggingsoversikten. PRISMA-ScR er den mest oppdaterte og avanserte tilnærmingen for rapportering av kartleggingsoversikter (Peters et al., 2021b). Denne sjekklisten bidrar til å

forbedre kvaliteten av en kartleggingsoversikt for lesere og sluttbrukere, men er derimot ikke en metodisk retningslinje for kartleggingsoversikter. PRISMA-ScR er imidlertid en utfyllende sjekkliste for å støtte omfattende rapportering av metoder og funn som kan benyttes sammen med en annen metodisk veiledning. På bakgrunn av dette kan forfattere som er kjent med eller foretrekker Arksey og O'Malleys (2005) rammeverk eller JBIs metodiske veiledning velge sin foretrukne metodiske tilnærming og rapportering i samsvar med PRISMA-ScR-sjekklisten. Denne oppgaven veiledes dermed av PRISMA-ScR (Tricco et al., 2018) for skriving av kartleggingsoversikten. PRISMA-ScR sjekklisten er presentert i vedlegg II.

4.2 Forskningsdesign

4.2.1 Systematisk søk

For å identifisere relevante studier utførte en to litteratursøk; et prøve-litteratursøk og et hoved-litteratursøk. Før litteratursøket ble relevant litteratur innen fagfeltet og forskningsartikler gjennomgått for å få en oversikt over temaet. Det omhandlet grunnleggende kunnskap, begreper og søkeord som gjentok seg i artiklene. Prøve-litteratursøket ble utført av Inger-Lise Steffensen (FHI) desember 2021 for å undersøke om den planlagte kartleggingsoversikten var gjennomførbar innen tilgjengelig tid (se vedlegg I). Basert på prøve-litteratursøket og inklusjons- og eksklusjonskriteriene ble relevante søkeord og avgrensninger tilpasset forskningsspørsmålet, hvorav følgende søkeord ble benyttet i søkestrategien; «karragenan», «karboksymetylcellulose», «barriereegenskaper/permeabilitet», «autoimmunitet» og «effekter på mikrobiota». I tillegg ble synonymer av navnene på tilsetningsstoffene og søkeordene benyttet for å finne mest mulig relevant litteratur. Søkeordene er på engelsk da de fleste artikler publisert på dette temaet er på engelsk.

Hoved-litteratursøket ble utført og avsluttet januar 2022 ved hjelp av en bibliotekar og informasjonsspesialist ved Bibliotek for helseforvaltningen ved FHI (Ragnhild Agathe Tornes), hvor det systematiske litteratursøket ble gjort etter publikasjoner i elektroniske databaser. Tornes utarbeidet en søkestrategi basert på forskningsspørsmålet og med en kombinasjon av emneord (f.eks. MeSH i MEDLINE) og tekstord som omfattet CGN og CMC i tarmen samt barriereegenskaper/permeabilitet, autoimmunitet eller effekter på mikrobiota (se eksempel i tabell 6). I tillegg fagfellevurderte en annen bibliotekar (Marita Heintz) dette søket.

Det ble søkt systematisk etter litteratur i følgende databaser:

- MEDLINE (OVID)
- EMBASE (OVID)
- Scopus
- Web of Science Core Collection [SCI-EXPANDED & SSCI] (Clarivate)
- Cochrane Library [CDSR, CENTRAL] (Wiley)
- Epistemonikos

Referansene identifisert gjennom litteratursøket ble importert til referansehåndteringsverktøyet EndNote (Clarivate™) for fjerning av dubletter og deretter i Eppi-Reviewer (ER) (EPPI-Centre Software/London: UCL Social Research Institute) for videre analyse.

4.2.2 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Det ble inkludert studier med tilsetningsstoffene CGN (E 407) og prosessert *Eucommia* tang (E 407a), og CMC (E 466), hvorav andre konsistensmidler og tilsetningsstoffer ble ekskludert da det ikke var relevant i forhold til problemstillingen. Videre ble studier som har undersøkt negative effekter på tarm; inflammasjon, permeabilitet og barrierefunksjon i tarm, autoimmunitet, og effekter på mikrobiota inkludert, mens effekt på andre organer enn tarm, samt positive effekter og ikke-oral administrasjonsvei, f.eks. ved injeksjoner, ble ekskludert. **Populasjon** valgt i oppgaven var friske personer og syke personer med kun tarmsykdommer, av begge kjønn og i alle aldre. Når det gjelder **konsept** og **kontekst** er disse av ulike formål, der konsept baserer seg på hva man skal studere mens kontekst går ut ifra bestemt geografisk lokalisering som land eller regioner, kulturelle-, sosiale- eller kjønnsfaktorer. Konseptet i denne oppgaven var dermed å studere negative effekter på tarm, i forhold til barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon, autoimmunitet og effekter på mikrobiota i tarm. Dette ble utført ved hjelp av data fra humane studier, dyrestudier (kun pattedyr da det relateres nærmere til den menneskelige fysiologien) og *in vitro*-studier, hvorav sistnevnte gjelder studier på celler og organer eller bakterier (mikrobiota) i kultur. Når det gjelder kontekst, tok ikke oppgaven for seg noe geografisk begrensing eller avgrensinger i andre kulturelle, sosiale eller kjønnsfaktorer. Tabell 5 oppsummerer inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet under utvelgelsen av artikler funnet i hovedlitteratursøket.

Søket ble ikke begrenset til noen type vitenskapelige studier eller typer litteratur (og inkluderte også f.eks. konferansesammendrag, brev til redaktør for tidsskrift og annen informasjon som ikke er vitenskapelige artikler), da en ønsket å få med all relevant, nyere, forskning og viktig informasjon som viste videre til relevante artikler. Det ble ikke satt en begrensning i tid (årstall) for søket.

Tabell 5. Inklusjons- og eksklusjonskriterier benyttet under utvelgelsen av artikler funnet i litteratursøket.

Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
Studier som har undersøkt negative effekter på tarm: inflammasjon, permeabilitet og barrierefunksjon i tarm, autoimmunitet, effekter på mikrobiota	Effekt på andre organer enn tarm, positive effekter og ikke-oral administrasjonsvei, f.eks. ved injeksjoner
Humane studier, dyrestudier, <i>in vitro</i> -studier	Alle andre dyr enn pattedyr
Studier som inkluderer tilsetningsstoffene: Karragenan (E 407) og prosessert Eucheuma tang (E 407a), Karboksymetylcellulose (E 466)	Andre konsistensmidler og andre tilsetningsstoffer
Friske personer og syke personer med tarmsykdommer, av begge kjønn og i alle aldre	Andre sykdommer enn tarmsykdommer

Tabell 6 viser et eksempel på søkestrategien utført i Ovid MEDLINE, der søkeord og tekstord benyttet oppsummeres. Det ble benyttet «OR» for å kombinere synonyme tekstord, samt «AND» for å kombinere sammen søkeordene (tilsetningsstoffene og effekter på tarm) for best mulig og relevante resultater. Ved noen tekstord ble det benyttet «/» som angir emnekategori. Betydningen av .tw. er tekstord inkludert i tittel eller sammendrag, mens kf. betyr nøkkelord. Full søkestrategi er presentert i vedlegg III.

Tabell 6. Eksempel på søkestrategi utvalgt fra litteratursøket viser søkeord og tekstord brukt i Ovid MEDLINE.

	Søkeord	Tekstord	
«AND»	Karragenan	Carrageenan, Carr#g?e?n*, Genugel, Killeen, Satiagum, Seakem, Viscarin, Burtonite, Organic sulfate, Organosulfate, Sulfate ester, Sulfuric Acid Ester, Polygalactose, Galactan, Processed Eucheuma seaweed	«OR»
	Karboksymetylcellulose	Carboxymethylcellulose Sodium, Carboxymethyl Carboxy methyl, Carboxymethyl) adj cellulose), Carboxymethylcellulose, Aquacel, Aquaplast, Carmellose, Croscarmellose sodium, Cellolax, Cethylose, Polycell, Polycel, Ruspol, Cellulose gum, CMC, Almelose , Apergel, Blandlax, Bu lax, Carbethox, Carbose d, Carmellose, Carmethose, Cellofas, Eskalose, Gelaxin, Glycocellon, Moventon, Natulose, Regucellulose Sodium cellulose glycolate, Thylose (tylose adj (mga or sodium)), Xylo mucine, Xylomucin	
	Barriereegenskaper/permeabilitet	Homeostasis, Tight Junctions, Exp Inflammatory Bowel Diseases, Irritable Bowel Syndrome, Homeostasis, Homeostatic adj (equilibrium or mechanism)), Homoeostasis, Autoregulation, Nexus, Zonula occluden, Barrier dysfunction*, Permeable, Permeability*, Integrity, Inflammation, Innate inflammatory response, Inflammatory bowel, Chron*, Functional colonic) adj disease), Chron*, Granulomatous, Enteritis, Ulcerative, Gravis, Spastic, Colitis, Ileocolitis, Idiopathic proctocolitis, Intestinal transporter, Ileitis, Iletides, Enteritis, Terminal ileitis, Irritable bowel syndrom*, Colon spasm, Colonospasm, Mocus, Mucomembraneous, Mucomembraneous	
	Autoimmunitet	Autoimmunity, Autoimmun*	
	Effekter på mikrobiota	Microbiota, Microbiome, Microbial, Microflora*	

4.2.3 Selektering av studier

For systematisk utvelgelse av relevante artikler ble programmet EPPI-Reviewer (ER) 4 benyttet for å selektere og analysere data. ER er et nettbasert program der en administrerer og analyserer data fra litteratursøket, og er utviklet for alle typer systematiske oversikter (systematisk kunnskapsoppsummering, evt. med metaanalyse, kartleggingsoversikt, rammeverksyntese osv.) (Thomas et al., 2022). Screening utført ved hjelp av ER gjorde litteraturgjennomgangen mer effektivt når man inkluderte relevante studier og ekskluderte ikke-relevante studier. To personer leste gjennom og vurderte uavhengig studiene identifisert i litteratursøket basert på

inklusions- og eksklusjonskriterier (se tabell 5), mens en tredje person leste gjennom alle, slik at alle studier ble uavhengig vurdert av to personer. Screeningsprosessen var stegvis; (1) utvelgelse av studier etter tittel og sammendrag, og (2) gjennomlesing av fulltekstversjoner av studiene for videre inkludering/ekskludering. Uenigheter oppstått under litteraturgjennomgang ble diskutert og løst sammen med en tredjeperson.

4.2.4 Dataekstrasjon og analyse

En person utførte dataekstrasjon ved å kode de inkluderte artikler i ER etter tilsetningsstoffer og dets undergrupper, publikasjonstype og -år, og hypoteser for skadelige effekter på tarm. Kategorier for de inkluderte studiene ble diskutert og bestemt i samarbeid med en tredje person. Hovedkategoriene ble delt inn i flere underkategorier (f.eks. tilsetningsstoffer; karragenan; κ -karragenan, ι -karragenan, λ -karragenan, uspesifisert karragenan, degradert karragenan (poligeenan), modifisert karragenan og karboksymetylcellulose (CMC); CMC umodifisert, CMC modifisert). En kodebok skisserer hoved- og underkategorier som inkluderes når en skal utføre dataekstrasjon, slik at man får en god oversikt over likheter og ulikheter mellom studiene. I tillegg kan en slik kodebok være hensiktsmessig i en kartleggingsoversikt for å få en god oversikt over hva som eksisterer og hva som mangler på forskningsfeltet. Skisse av kodeboken med hoved- og underkategorier er presentert i vedlegg IV.

4.2.5 Presentasjon av resultatene

Figurer ble laget i ER ved å bruke dataene fra dataekstrasjon og systematisere de inn i ulike kategorier ved hjelp av krysstabell og frekvensfunksjoner. Interaktive forskningskart derimot, ble laget ved hjelp av Eppi-Mapper, som er en del av ER-programvaren. Eppi-Mapper er et verktøy som benyttes til å gi et visuelt «kart» over eksisterende forskning og identifisere forskningshull. Forskningskartene ble laget ved å bruke dataene fra dataekstrasjon og eksportere disse til en JSON-fil (datafil) fra ER for å lage kartene. De interaktive forskningskartene er lagret som HTML-filer og kan lastes opp i enhver nettleser. I de interaktive kartene kan leserne klikke hvor som helst i kolonnene/boblene og få tilgang til en liste over alle studier som tar for seg de bestemte emnene.

4.3 Metodekritikk

Kartleggingsoversikter er et nyttig verktøy i forhold til evidenssynthesesetlnæringer, der forskere foretrekker å gjennomføre en kartleggingsoversikt fremfor en systematisk oversikt der formålet er å identifisere kunnskapshull, utforske omfanget eller dybden av litteraturen, kartlegge og oppsummere eksisterende data etc. (Munn et al., 2018). Selv om tilgjengelig veiledning for gjennomføring av kartleggingsoversikt har utviklet seg de siste årene, er det fortsatt muligheter for å forbedre metodikken (Peters et al., 2021b). Til tross for eksisterende veiledning, publiseres fremdeles «kartleggingsoversikter» uten formelle vurderinger av tilgjengelig rapportering og metodiske verktøy. Selv om en kartleggingsoversikt utføres for andre formål sammenlignet med systematiske oversikter, krever en kartleggingsoversikt også strenge og transparente metoder for å sikre at resultatene er troverdige. Forfattere anbefales dermed å benytte PRISMA-ScR rapportering av kartleggingsoversikter. Som nevnt, fortsetter metodikken for kartleggingsoversikter å utvikle seg sammen med forståelsen av hvorfor forfattere benytter og ikke benytter bestemte metoder, slik at en i fremtiden kan gi oppdatert og nyttig kunnskap av høy kvalitet til sluttbrukere.

4.4 Kildekritikk

Risiko for kvalitetsvurdering eller skjevheitsvurdering («bias») er ikke nødvendig i en kartleggingsoversikt sammenlignet med systematiske oversikter, da målet er å kartlegge eksisterende kunnskap og evt. kunnskapshull i stedet for å gi et klinisk og syntetisert svar på et spørsmål (Peters et al., 2021). På grunnlag av dette utføres det vanligvis ikke en vurdering av metodiske begrensinger, kvalitet på studiene eller risiko for skjevhet («bias») av inkluderte data i en kartleggingsoversikt. Selv om kritisk vurdering av datakildene inkludert i en kartleggingsoversikt generelt sett ikke er nødvendig, kan fortsatt oversikter måtte vurderes for eventuelle skjevheter dersom de skal benyttes til å informere fremtidig forskningsretninger eller beslutningsprosesser (Pollock et al., 2021). I denne kartleggingsoversikten ble det ikke foretatt kritisk vurdering av publikasjonenes kvalitet eller risiko for skjevhet i datagrunnlaget, da en hadde begrenset tid til gjennomføring av oppgaven.

4.5 Etikk

Ettersom dette er en kartleggingsoversikt var det ingen etiske prinsipper som ble tatt hensyn til, da en oppsummerer tidligere publiserte vitenskapelige studier.

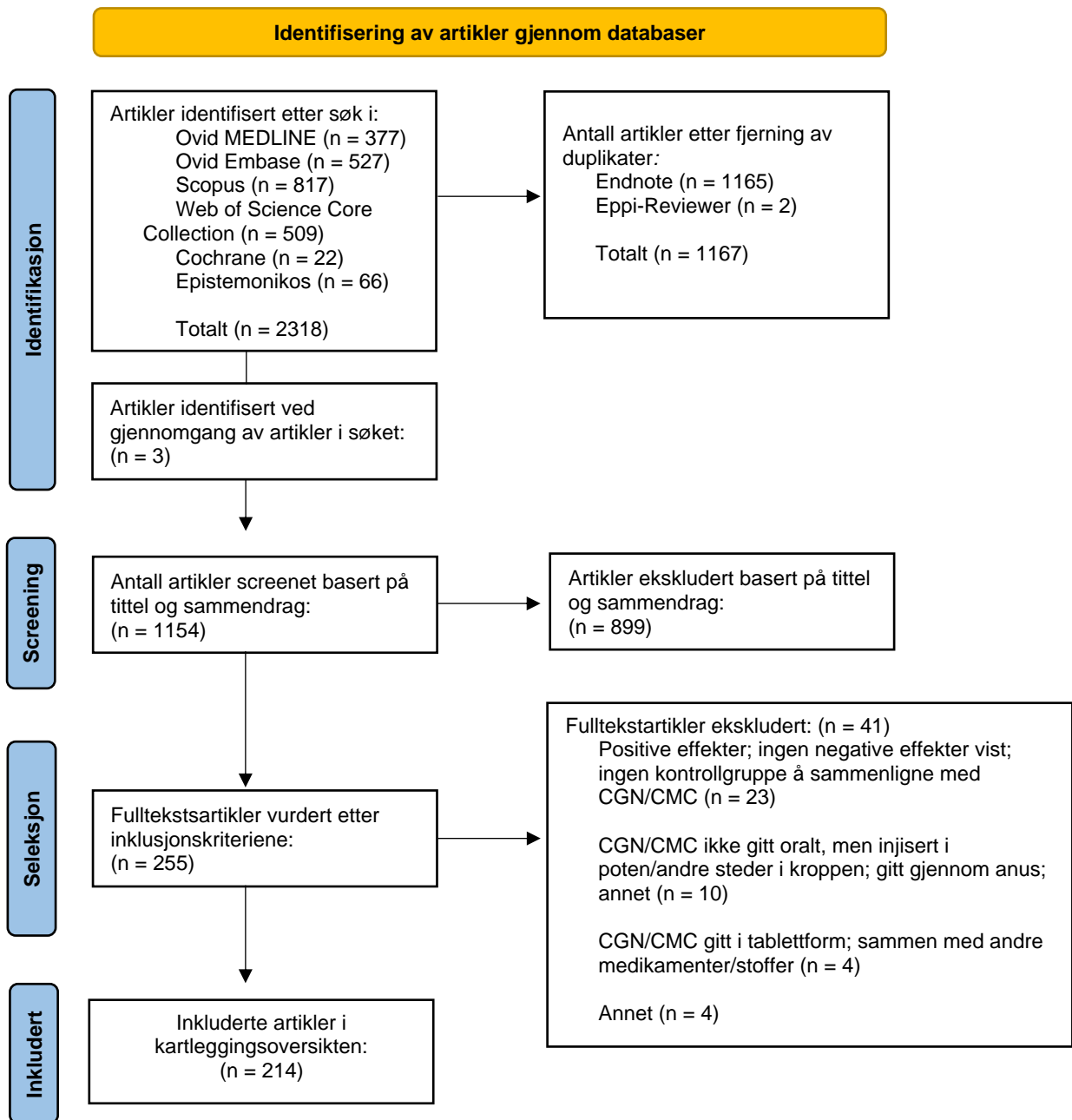
5.0 Resultater

I dette kapitlet presenteres resultatene fra litteratursøket som danner grunnlaget for kartleggingsoversikten. Det gis en oversikt over ekskluderte og inkluderte artikler, samt kjennetegn ved de inkluderte artiklene i forhold til CGN og CMC. I tillegg presenteres alle inkluderte artikler i en litteraturmatrise på en oversiktlig måte som beskriver de sentrale elementene i artiklene.

5.1 Resultater fra litteratursøket

Kartlegging av data etter gjennomført litteratursøk innebærer at all informasjon og sentrale elementer fra de innhentede artiklene er kartlagt, sortert og organisert for å utvikle en strukturert dataanalyse. Litteratursøket ble utført i databasene Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Scopus, Web of Science, Cochrane Library og Epistemonikos, 31. januar 2022. Totalt 2318 artikler ble identifisert i databasene. Etter fjerning av duplikater i Endnote og ER gjensto det 1151 artikler (se figur 10), som ble vurdert på tittel og sammendrag i forhold til inklusjonskriteriene. I tillegg ble tre artikler identifisert ved gjennomgang av artikler i søket.

Totalt 1154 artikler ble vurdert basert på tittel og sammendrag i henhold til inklusjonskriteriene av to personer uavhengig av hverandre. Uenigheter ble løst og diskutert med en tredje person. Antall artikler inkludert i første screeningomgang basert på tittel og sammendrag var 255, hvorav 899 artikler ble ekskludert. De 255 artiklene vurdert som potensielt relevante ble videre vurdert i fulltekst etter samme inklusjonskriterier; av to personer uavhengig av hverandre, og uenigheter løst/diskutert med en tredje person. 40 artikler ble vurdert kun basert på sammendrag, da fulltekstversjoner var utilgjengelig.



Figur 10. PRISMA flytdiagram over resultatene av litteratursøket: identifisering av artikler, utvelgelse av artikler og inkluderte artikler i kartleggingsoversikten (Page et al., 2021).

214 artikler ble inkludert i kartleggingsoversikten etter at totalt 41 fulltekstartikler ble ekskludert etter ulike årsaker (se seksjon 5.1.1 Ekskluderte studier).

5.1.1 Ekskluderte studier

Bakgrunnen for ekskludering av publikasjonene presenteres i figur 10. Flesteparten av artiklene som ble ekskludert fra kartleggingsoversikten var grunnet positive eller ingen effekter vist på tarm ved inntak av CGN eller CMC, eller fordi de manglet kontrollgruppe å sammenligne med CGN/CMC i de eksperimentelle studiene. Sistnevnte, ble ekskludert da resultatene var vanskelig å tolke ettersom de eksperimentelle studiene enten ikke hadde en kontrollgruppe for CGN/CMC eller CGN/CMC ble gitt alene. Fire artikler ble ekskludert grunnet ikke oral eksponering av CGN/CMC, men stoffet ble i stedet injisert i poten eller andre steder i kroppen til forsøksdyrene, eller gitt gjennom anus. De fire siste artiklene, kategorisert under «annet», ble ekskludert da to av studiene var på japansk og to nevnte hverken CGN eller CMC i artikkelen.

5.1.2 Inkluderte studier

Det ble inkludert 214 artikler i kartleggingsoversikten, hvor tabell 7 presenterer alle inkluderte publikasjoner og deres hovedfunn. Siden flere av disse kan ha en eller flere undergrupper av CGN og/eller umodifisert CMC/modifisert CMC, samt ulike studiedesign (f.eks. med både en humanstudie, dyrestudie, *in vitro*-studie, eller andre studietyper), var antall tilsetningsstoffer (CGN og CMC) inkludert totalt 278 (hhv. 196 og 82), mens studiedesign var inkludert totalt 311.

I tabell 7 har CGN og CMC blitt vurdert hver for seg, men ettersom enkelte publikasjoner har evaluert begge E-stoffene i samme studie/oversiktsartikkel vil det forekomme noen gjentakelser. Begge tilsetningsstoffene har blitt vurdert og kategorisert etter studiedesign, hypotese og hovedfunn. Noen av artiklene har hatt begrenset med informasjon, særlig konferansesammendragene. Det vil derfor ikke være like utfyllende informasjon hos alle artikler.

Tabell 7. Litteratormatrise.

Forfatter, årstall	ID nr.	Studiedesign	Type CGN	Hypotese	Hovedfunn
Al- Suhail et al., 1984	68322315	Dyrestudie, kanin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	1% ga lavere vekt, blodig diaré og sår dannelse i nedre tykktarm og blindtarm.
Al- Suhail et al., 1984	68322316	Dyrestudie, kanin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Ble funnet sår dannelse og inflammasjon i tarmen, sammenliknet med kontroll.
Anver & Cohen, 1976	68321300	Dyrestudie, marsvin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Lav vekt, blodig diaré og endringer i tarmslimhinnen ble funnet.
Aoki, 1978	68322318	Dyrestudie, kanin	í	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Endotoksmi ble funnet i 13 av 15 dyr. Ødeleggelse av tarmslimhinnen ga invasjon av LPS i blodet og derav frigjør konsentrasjon av lysozym i blodstrømmen.
Axelsson & Midtvedt, 2007	68322324	Dyrestudie, mus	Modifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Inflammasjon i tykktarm, kortere tykktarmslengde, utvidet tykktarm, motilitetsforstyrrelser og tap av epitelceller ble funnet.
Bancil et al., 2021	68321799	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier	κ, uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mange studier tyder på at både CGN og CMC kan ha en innvirkning på alvorlighetsgrad hos pasienter med IBD. Det er behov for mer forskning, særlig humane RCT-studier.
Bernard et al., 2010	68321556	Dyrestudie, rotter <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN stimulerte TNF-α ekspresjon og sekresjon av perifere blodmonocytt og THP-1 celler (en human monocyttilignende akutt leukemisk cellelinje).
Bhattacharyya et al., 2008a	68321430	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Funnet økt celledød, redusert celleproliferasjon og cellyklusstans, sammenliknet med kontroll.
Bhattacharyya et al., 2008b	68321441	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN-aktivert inflammasjon relatert til medfødt immunitet og generering av reaktive oksygenforbindelser (ROS) kan integreres på nivået av IκB kinase α (IKKα)-signalosom.
Bhattacharyya et al., 2008c	68322368	<i>In vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN induisert betennelse i humane tykktarmsceller mulig fortsetter via medfødt immunitet, α-1,3-galaktosidkobling assosiert med CGN.
Bhattacharyya et al., 2010a	68321437	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Endringer i IL-8-produksjonen skyldes effekten av induksjon av betennelse på TLR4-Bcl10 mediert medfødt immunsystem.
Bhattacharyya et al., 2010b	68322205	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan utløse forlenget aktivering av en inflammatorisk respons som involverer Bcl10, RelA, RelB og IL-8 i humane tykktarmepitelceller.
Bhattacharyya et al., 2010c	68322381	<i>In-vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan gi TNF-α-stimulerte celler mot betennelse.
Bhattacharyya et al., 2011	68321498	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan gi polyppdannelse gjennom ROS.
Bhattacharyya et al., 2012a	68321499	Dyrestudier, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan påvirke Wnt («Wingless-related integration site»)-signaler i tykktarmsceller og kan bidra til utvikling av tykktarmsneoplasi.
Bhattacharyya et al., 2012b	68321775	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; diabetes	CGN kan øke insulinresistens og dermed bidra til utvikling av diabetes.
Bhattacharyya et al., 2013	68321436	Dyrestudier, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; diabetes	Bcl10 er nødvendig for maksimal utvikling av CGN-indusert betennelse.
Bhattacharyya et al., 2014a	68321429	Dyrestudier, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Uspesifisert	Annet; immunrespons	CGN kan føre til transkripsjon i epitelcellene i tykktarmen.
Bhattacharyya et al., 2014b	68321898	Dyrestudier, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Uspesifisert	Annet; immunrespons	CGN kan ha betydelige effekter på Wnt-inisjert signalisering som er relatert til vitale celleprosesser.
Bhattacharyya et al., 2017	70589462	Humanstudie, RCT	κ, í, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; diabetes	Pasienter med IBD fikk tilbakefall av sykdom etter CGN, men ikke kontrollgruppe. Det ble også vist økt IL og fekal kalprotektin.
Bixler, 2017	68321425	Kommentar	Uspesifisert	Annet; kommentar	CGN virker til å være trygg til bruk som mattilsetningsstoff basert på nåværende forskning.
Bonfils, 1970	68321422	Kommentar	Degradert	Annet; kommentar	CGN har ingen negative effekter på tarm hos mennesker.

CGN*

Bordon, 2015	68322031	Dyrestudier, mus Kommentar	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mengde benyttet i disse studiene var lavere enn mengde i matvarer, og kan bidra til tarminflammasjon.
Borsani et al., 2021	68322258	Dyrestudie <i>In vitro</i>	κ, í, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Funn som pro-inflammatoriske effekter i dyre- og <i>in-vitro</i> -studier kan sannsynligvis ikke relateres til mennesker. Mangel på studier om inntak av CGN.
Borthakur et al., 2007	68321431	<i>In vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	λ	Barriere dysfunksjon og Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Økning av IL-8 sekresjon, mulig Bcl10-aktivering og kan være assosiert med mutasjon i NOD2/CARD (caspase rekuttering domene)-15 (assosiert med genetisk disposisjon for CD).
Borthakur et al., 2012	68322204	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	NF-kB-Bcl10 loop er forbundet med CGN eksponering, og dermed kan bidra til opprinnelse av inflammasjon.
Boxenbaum et al., 1977	68321745	Dyrestudie, marsvin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Ga blod i feces og i blindtarm. Vekttap og økt dødelighet ble funnet.
Carthew & Tobacman, 2002	68322272	Dyrestudie, rotter Oversikt/kommentar	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet: kreft	Tykktarmsfremmende effekt er funnet hos rotter, men ikke overførbart til mennesker
Chen et al., 2014	68321560	<i>In vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Degradert CGN var mer toksisk enn naturlig λ-CGN ved aktivering av makrofager for utskillelse av TNF-α. Det ga dermed høyere forekomst av inflammatoriske reaksjoner.
Choi et al., 2012	68322197	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	De proinflammatoriske transkripsjonsfaktorene NF-κB og EGR-1 («response gene 1 product») ble forhøyet av CGN.
Choi et al. 2014	68322196	<i>In vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN oppregulerte uttrykket av MIC-1 som fremmet programmert celledød av epitelcellene.
Cian et al., 2015	68322220	Ikke-systematisk oversikt, Dyrestudie <i>In vitro</i>	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Inflammatoriske effekter kan forsterke barriere funksjonen i tarmepitelet ved eksponering av CGN.
Cox et al., 2021a	68321800	Ikke-systematisk oversikt, Eksponeringsstudie	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Mangler gode humane studier på dette området, akutte studier og med lengre varighet.
Cox et al., 2021b	68321807	Kommentar	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	En diett uten CGN kan bedre symptombildet hos pasienter med IBD, men foreløpig ikke et klinisk råd.
David et al., 2018	68322249	Ikke- systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Kunnskapshull på området gjelder manglende kunnskap om eksponeringsnivå, samt kobling mellom fysiokjemiske egenskaper til CGN og tarm er ikke fullstendig klart. I tillegg om effekt på tarm og CGN er koblet til mer disponible mennesker.
David et al., 2019	68322241	Kommentar på David et al. 2018	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Det er fortsatt behov for mer forskning på dette området. Hypotesene som studeres på er fortsatt ikke vitenskapelig bevist.
Delahunty et al., 1987	68321937	Dyrestudie, rotte, marsvin	í	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Økt tarmpermeabilitet i CGN-gruppen. Synlige ødeleggelser i blindtarmens slimhinneoverflate og sår dannelse med abscesser i kryptene.
du Preez et al., 2020	68321443	Dyrestudier, rotte	í	Tarmmikrobiota	CGN-gruppe ga vekttap, redusert fett (mage, lever), redusert systolisk blodtrykk, totalkolesterol. Modulerte tarmmikrobiota. Så også noen positive effekter.
Elsenhans & Caspary, 1989	68321610	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Polyetylen glykol (PEG)900 og PEG4000 i urin økte etter CGN inntak. Kan assosieres med påvirkning av tarmpermeabilitet.
Elson et al., 1995	68321769	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie <i>In vitro</i>	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN i drikkevann hos dyr ga betennelse, vekttap og sår dannelse i tarm.
Fahoum et al., 2015	68322148	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Endringer i protein assosiert med tarmpermeabilitet (ZO-1), samt de apikale F-aktin.
Fahoum et al., 2017	68321613	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet: fordøyelse	Ulike nivåer av fordøyelsesproteolyse, reduksjon i pepsinaktivitet. Fysiologisk fordøyd CGN påvirket barrierefunksjon, samt økt nivå av pro-inflammatorisk IL-8-reseptor CXCR1.
Farag et al., 2018	68321986	Dyrestudie, rotte Konferansesammendrag	κ, modifisert	Annet: kolesterol	Normal kroppsvekt, økning i totalkolesterol hos CGN+Ca, samt redusert serumantioksidant biomarkører.

Fath et al., 1984	68321559	Dyrestudie, mus	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Blodig diaré, perityptal betennelse, utvidelse av blindtarm, inflammasjon og sårdannelse. Mer uttalt i proksimale delen av tarm.
Fujita & Sakurai, 1995	68321716	Dyrestudie, marsvin	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN ble gitt for å inducere UC hos mus.
Gerasimidis et al., 2020	68321880	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ	Tarmmikrobiota	Økt mengde <i>Escherichia/Shigella</i> og sukralose. Viste en hemmende effekt på <i>Bifidobacterium</i> .
Gibson et al. 1991	68321843	<i>In vitro</i> , human celler/mikrobiota	Uspesifisert	Tarmmikrobiota	Økt veksthastighet av sulfatreduserende bakterier (SRB) og sulfidproduksjon hos friske og syke mennesker med IBD.
Gkikas et al., 2020	68321606	RCT Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN fri diett hos pasienter med IBD. Ingen signifikante forskjeller på CGN-gruppe og kontrollgruppe.
Gotteland et al., 2020	68322208	Dyrestudie <i>In vitro</i>	κ, i, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Prebiotiske fordeler med CGN er usikkert og trenger mer forskning.
Goyal et al., 2014	68321304	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie, mus, rotte	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Tilgjengelige dyremodeller for å evaluere sammenhengen mellom CGN og pasienter med IBD kan være sammenliknbar til mennesker hvis modellene er valgt med omhu.
Grasso et al., 1973	68322317	Dyrestudie, rotte, marsvin, kanin, ape og andre dyr.	κ, λ, uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Sårdannelse i blindtarm og tykktarm indikerer høy grad av artsspesifitet. Mennesker er sannsynlig ikke-sensitive, og CGN bidrar ikke til IBD forekomst.
Gubina-Vakyulyk et al., 2015	68321551	Dyrestudie, rotter	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Redusert mucin i tarmen, betennelse og epitelcelledød ble funnet.
Halmos et al., 2019	68322245	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Kan endre tarmmikrobiota og derav gi inflammasjon, men ingen direkte vitenskapelig begrunnelse av høy kvalitet.
Han et al., 2019	68321756	<i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	κ, degradert	Tarmmikrobiota	CGN kan øke mengden SCFA og endre tarmflora, men mer forskning er nødvendig.
Harmuth-Hoene & Schwerdtfeger, 1979	68321659	Dyrestudier, rotter <i>In vitro</i>	Uspesifisert	Annet; proteinfordøyelighet og nitrogenretensjon	Inntak av CGN ga signifikant lavere N-retensjon og trypsinhemming ble også funnet.
Hata et al., 2006	68321970	Dyrestudier, mus	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; utvikling av BCAC	Ingen påvirkning på forekomst av BCAC. Ingen vektøkning. Ingen forkortning av tarm.
Hibi et al., 2002	68321302	Ikke-systematisk oversikt, dyrestudier	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	T-celler kan undertrykke kolitt hos pasienter med IBD, og deres immunforsvar er viktig for patogenesen.
Ho et al., 2021	68321742	Humanstudie, prospektiv, retrospektiv kohort studie	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene med IBD.
Ishioka et al., 1987	68321902	Dyrestudie, rotter	i, degradert	Annet; kreft i tarm	Induserte først betennelse i tarm, platepitelmetaplasi og deretter svulster i rektum.
ISRCTN, 2021	68321428	Humanstudie, RCT Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Resultater ikke presentert, pga. utilgjengelig fulltekstversjon.
Jensen et al., 1984	68322207	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Funn av sårdannelse i tarmen. Uvisst om resultatene er overførbart til mennesker.
Jiang et al., 2013	68321963	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	κ-CGN induerte TFN-α sekresjon som antas å være den viktigste bakgrunnen for cellulær skade.
Jimenez et al., 2019	68321505	<i>In vitro</i>	Uspesifisert	Tarmmikrobiota	Veksthastigheten av <i>F. prausnitzii</i> -stammer ble ikke påvirket av CGN og CMC.
Kikut et al., 2018	68321906	Ikke-systematisk oversikt	κ, i, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Autoimmune effekter Tarmmikrobiota	Sårdannelse i tarm, polypper, inflammasjon, vekttap og diaré funnet i dyrestudier. Aktivering av pro-inflammatoriske cytokiner. Redusert nivå cytokin IL-10
Kim et al., 1992	68321763	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Tykktarmsbetennelse gir økt mengde eikosanoider som ligner på humane funn. To ulike immunmedierte modeller tyder på at kolitt er en uspesifikk stereotyp respons
Kitano et al., 1986	68321736	Dyrestudier, kanin	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Inflammasjon og forandringer i tarmslimhinnen. Dysplasi funnet hos noen av dyrene.

Kitsukawa et al., 1992	68321660	Dyrestudie, kanin	í, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Betennelse i tarm. EPA (eikosapentaensyre)-etyleter kunne forhindre dette.
Langman et al., 1985	68321424	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN induerte kolitt hos forsøksdyrene.
Laster et al., 2019	68321899	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier <i>In vitro</i>	Uspesifisert	Annet; fedme	Endring i mikrobiota, økt fastende blodsukker, økt vekt o.l. Bidrar til forekomst av fedme
Lee et al., 2018	68321472	Eksponeringsstudie, barn	Umodifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Barn med CD hadde en gjennomsnittlig eksponering av CGN pr. dag til $0,58 \pm 0,63$
Levine et al., 2020	68321603	Eksponeringsstudie	Uspesifisert	Tarmmikrobiota	Inntak av CGN er assosiert med IBD. Dette inkluderer bl.a. inflammasjon, sårdannelse, epitelskade. CGN-fri diett er anbefalt for pasienter med CD og UC.
Li et al., 2017	68321553	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, degradert	Tarmmikrobiota	CGN kan brytes ned av spesifikke Bacteroidetes isolert fra menneskelig tarmmikrobiota.
Li et al., 2021	68321926	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie, rotte, mus	κ, í, λ	Tarmmikrobiota	Kan regulere sammensetning av tarmmikrobiota og produksjon av SCFA.
Liao et al., 2021	68321282	Ikke-systematisk oversikt	κ, í, λ, uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Mye bevis tyder på CGN sin sammenheng med inflammatoriske responser og tarmmikrobiota, men bevisene er komplekse. Trengs mer forskning på området.
Limketkai et al., 2019	68321604	Systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Diettintervensjoner på pasienter med IBD er vanskelig å konkludere. CGN-fri diett hadde færre tilbakefall sammenliknet med kontrolldiett.
Ling et al., 1988	68322002	<i>In vitro</i> , dyreceller	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Gir intestinal epitelskade på en tid-og doseavhengig måte.
Liu et al., 2021	68321808	Ikke-systematisk oversikt, RCT Dyrestudie, rotte, mus, kanin	κ, í, λ, uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Dyrestudier og kliniske humane studier tyder på at langsiktig inntak kan gi eller forverre inflammasjon hos pasienter med kolitt.
Logan et al., 2020	68321296	Ikke-systematisk oversikt Eksponeringsstudie	Umodifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Pasienter med CD kan mulig følge en liste over matvarer som kan forverre symptomer. Likevel ga resultatene ingen spesiell grunn til kostholds begrensninger for pasientene.
Macpherson & Pfeiffer, 1976	68321762	Dyrestudie, marsvin	κ, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Vanskelig å overføre dyrestudier til mennesker, da arter kan reagere ulikt.
Madhere et al., 1994	68321863	Dyrestudie, rotte <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota Konferansesammendrag	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; immunceller	IBD hos dyremodeller likner human UC. Antas at CGN kan gi en T-celle mediert effekt.
Mallett et al., 1985	68321913	Dyrestudie, rotte, mus, andre	κ, í, uspesifisert	Tarmmikrobiota	Forstørret blindtarm og reduksjon av bakterier i blindtarm ble funnet. Reduksjon av mengde enterobakterier, stafylokokker, laktobasiller, fakultative anaerobes og det totale mikroskopiske antallet.
Mankes & Abraham, 1975	68321991	Dyrestudie, ape	κ, í, λ, degradert	Annet; immunresponser, immunsystemet	Lagring av í-CGN i tykktarmens submukosale makrofaglysosomer som vedvarte selv etter langvarig bedring. Ble funnet endringer i lysosomale funksjoner, makrofag nekrose og leukocytisk infiltrasjon.
Marcus & Watt, 1969	68322281	Dyrestudie, rotte, mus, marsvin, kanin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	UC likende funn ble funnet i blindtarm og rektum hos alle arter. Hos kanin ble det funnet forandringer nedmot 0,1% i drikkevann.
Marcus & Watt, 1970	68321423	Kommentar	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Henviser til at det ble funnet endringer i tykktarm, men at forsøket mulig burde vart lengre enn ti dager.
Marcus et al., 1989	68322232	Dyrestudier, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Sårdannelse funnet i tykktarm hos alle forsøksdyrene i alle konsentrasjoner.
Marcus et al., 1992	68322173	Dyrestudier, marsvin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN i overflateepitelcellene er mest sannsynlig primærfaktor i nedbrytning av slimhinnen. Makromolekylær absorpsjon ble også funnet.
Marion-Letellier et al., 2019	68321910	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Mange studier viser at CGN kan forverre IBD, men epidemiologiske studier på risiko mangler. Kostholdsråd mangler vitenskapelig begrunnelse.

Martino et al., 2017	68322257	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; hemmer fordøyelsesproteolyse	Dyrestudier viser histopatologiske trekk, som likner pasienter med IBD. Nyere <i>in vitro</i> -studier støtter disse teoriene, men lite trolig at tilsetningsstoff alene vil kunne gi inflammasjon, men mulig forverre allerede eksisterende IBD.
Matsumoto et al., 1988	68321875	Dyrestudie, kanin	λ, degradert	Annet; immunsystem	Svekkelse av IgA-regulerte lokale immunsystem og avvik i differensieringsprosessen til Ig-utskillende celler.
McKim, 2014	68321796	Dyrestudie <i>In vitro</i>	κ, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; glukoseregulering	Ingen direkte kobling mellom antall biokjemiske prosesser <i>in vitro</i> , og negative effekter hos dyr.
McKim et al., 2015	68321502	<i>In-vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN binder seg ikke til TLR4, ikke cytotoxisk for HEK (human embryonal nyrecellelinje) 293-cellene. CGN binders seg tett til serumproteiner
McKim et al. 2016	68321693	<i>In-vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, í, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN viste ikke økt tarmpermeabilitet. Det ga heller ikke oksidativt stress eller proinflammatoriske proteiner.
McKim et al., 2019	68321478	Ikke-systematisk oversikt	κ, í, λ, uspesifisert, degradert	Annet	CGN har vist å være trygt for konsum. Tidligere har det vært forvirring rundt degradert CGN, som har blitt referert som CGN.
Mi et al., 2020	68322040	Dyrestudie, mus	κ	Tarmmikrobiota	Tarmflora kan påvirke intestinal inflammasjon ved at CGN reduserer antiinflammatoriske bakterier og øker skadelige bakterier.
Michel & Macfarlane, 1996	68321614	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier, rotte, mus, marsvin, kanin, ape, annet	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet; kreft	Degradert CGN (benyttes ikke som tilsetningsstoff i mat) er den typen som i utgangspunktet utøver en negativ effekt i studier.
Milard et al., 2018	68322011	Dyrestudie, mus	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN ga ikke skader hos mus. Videre bør langsiktige effekter på intestinal ERS undersøkes.
Mizoguchi et al., 2011	68321301	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier, rotte, mus, marsvin, ape, annet	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; kreft	CGN kan gi betennelse i slimhinnen på tarm, inkludert tykktarmsepitelceller.
Mottet, 1972	68322084	Dyrestudie	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN har blitt assosiert med UD, men det finnes ingen tydelig vitenskapelige funn som kan konkludere med dette. Mer forskning er nødvendig.
Moyana & Lalonde, 1990	68321439	Dyrestudie, rotte	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Funn av sårddannelse og betennelse viste lignende trekk som human IBD.
Moyana & Lalonde, 1991	68321438	Dyrestudie, rotte	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Frie oksygenradikaler kan ha innspill i CGN induert skade på tarm. En kilde til dette kan være makrofager i tarm.
Moyana et al., 1994	68321584	Dyrestudie, rotte	λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Økt mengde inflammatoriske celler i tarmveggen, inkludert forstyrrelser av enterocytter i mikrovilli og terminale vev.
Munyaka et al., 2016	68321427	Dyrestudie, gris	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Funn av bakteriell dysbiose og endret sammensetning som likner IBD pasienter.
Naimi et al., 2021	68321615	<i>In vitro</i> , humanceller/mikrobiota	κ, í, λ	Tarmmikrobiota	Endret tarmflora og uttrykk for proinflammatoriske molekyler.
Nct, 2020	68322024	Humanstudie, RCT Konferansesammendrag	Uspesifisert	Annet; utilstrekkelig informasjon	Resultater ikke presentert, pga. utilgjengelig fulltekstversjon.
Neutrat, 2012	68321305	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Dyremodeller har gitt en ny forståelse av patogenesen til IBD, hvor CGN kan ha en innvirkning. Vanskelig å gjenspeile resultatene hos mennesker.
Nie et al., 2021	68321387	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Tarmmikrobiota Annet; diabetes forekomst	Ingen effekt på glykemisk kontroll hos rotter med diabetes.
Norris et al., 1981	68321896	Dyrestudie, marsvin	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Kilde, type og MW for CGN vil spille en rolle for hvilke effekter som blir observert. Degradert CGN gir ulcerøse funn.
Olsen & Poulsen, 1980	68322307	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Kolitt lignende funn hos forsøksdyrene, særlig i blindtarmen.
Onderdonk et al., 1977	68322266	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN ga sårddannelser i blindtarmen.
Onderdonk et al., 1981	68322203	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Tarmmikrobiota	Sårddannelse ble funnet hos dyr som ble behandlet med CGN.

Onderdonk et al., 1984	68321280	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Visse stammer av <i>B. vulgatus</i> kan føre til immunforsterking av UC assosiert med CGN.
Onderdonk, 1985a	68321432	Dyrestudie	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Kronisk betennelse i tykktarm ble funnet hos forsøksdyrene.
Onderdonk, 1985b	68321768	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Anatomi, fysiologi og ernæring vil være ulik fra dyremodeller til sykdomsprosesser hos mennesker, men kan reflektere samme mekanisme.
Paula et al., 2017	68321702	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert	Tarmmikrobiota Annet; metabolsk syndrom	Grunnet høy-MW kan CGN ikke absorberes i tarm, og skal være trygt. Likevel viser noen studier bl.a. økt insulinresistent og pro-inflammasjon.
Pintauro & Gilbert, 1990	68321694	Dyrestudie, marsvin	κ, ι, degradert	Annet; Cytokrom P-450-nivåer, benzo(a)pyrenhydroksylase aktiviteter og andre enzymer i tynntarm.	Ingen økning av mikrosomale proteiner som tyder på at økt enzymaktivitet ikke er et resultat av direkte induksjon av proteinsyntese.
Pogozhykh et al., 2021	68321766	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Funn tyder på at oral eksponering av CGN hos rotter gir tarmbetennelse
Poulesen, 1973	68322290	Dyrestudie, gris	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet: Type 2 diabetes	Kolitt ble ikke funnet i blindtarm eller tykktarmslimhinnen. Små endringer i slimhinnen ble funnet.
Pricolo et al., 1996	68321706	Dyrestudie, rotte	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Overproduksjon av nitrogenoksid kan gi en molekylær mekanisme for immunsuppresjon observert under IBD.
Rowland et al., 1983	68321646	Dyrestudie, rotte	ι	Tarmmikrobiota	Økt blindtarmsvekt og redusert tarmbakterier ble funnet hos rotter.
Sabljić et al., 2002	68322252	Dyrestudie, rotte Konferansesammendrag	Uspesifisert	Annet; proteinekspresjon	CGN økte HMG-CoA (hydroksymetylglutarylkoenzym A-reduktasehemmer)-proteinekspresjon og totalt antall ACF («aberrant crypt foci») i lav-fett diettgruppen.
Sandall et al., 2020	68321724	Humanstudie Dyrestudie, mus	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Redusert tykktarmslengde, men ikke betydelig. Kan påvirke tarmbetennelse hos mus og en begrensning kan være aktuelt ved CD.
Sasson et al., 2021	68321588	Ikke-systematisk oversikt, RCT	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Pasienter med UC fikk tilbakefall etter CGN behandling sammenliknet med kontrollgruppe.
Schooth et al., 2020	68321251	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	λ	Tarmmikrobiota	Enterobacteriaceae er knyttet til CD og kan bli påvirket av CGN.
Shang et al., 2017	68321435	Dyrestudie, mus	κ, ι, λ	Tarmmikrobiota	Alle CGN-isomerene induerte kolitt med en sammenlignbar aktivitet. Reduserte antiinflammatoriske bakterier i tarm.
Shang et al., 2018	68321850	Ikke-systematisk oversikt	κ, uspesifisert, degradert	Tarmmikrobiota	Tidligere studier viser til at CGN inducerer endret tarmflora. Likevel er det mangel på gode studier på forholdet mellom årsak og virkning.
Shiau & Chang, 1984	68321557	Dyrestudie, rotte Konferansesammendrag	κ, ι, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN ga økt tarmpermeabilitet hos rotter, særlig degradert CGN.
Shiau & Chang, 1986	68321696	Dyrestudie, rotte	κ, ι, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Økt permeabilitet i CGN-gruppen.
Strober, 1985	68321303	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan gi gastrointestinale funn som kan være immunmediert hos dyr og likner funn hos pasienter med IBD.
Sun et al., 2019	68321891	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, degradert	Tarmmikrobiota	Innvirkning på produksjon av SCFA og sammensetning av tarmflora.
Tache et al., 2000	68321426	Dyrestudie, rotte	κ	Tarmmikrobiota Annet; kreftsvulster	CGN kan forsterke svulster i tarm, men kun ved høye konsentrasjoner, samt endret tarmflora hos rotter.
Tan & Nie, 2021	68321813	Ikke-systematisk oversikt	κ, ι, λ	Tarmmikrobiota	CGN har vist å føre til betennelse, infeksjoner og metabolske forstyrrelser. Mer forskning er nødvendig.
Tkachenko et al., 2018a	68322077	Dyrestudie, rotte	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	O-6-metylguanin-DNA-metyltransferase (MGMT) uttrykk er observert på overflaten av mikrovilli hos dyr utsatt for CGN.
Tkachenko et al., 2018b	68322319	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Annet; immunsystemet	Økning i hydrering av membraner ble tilskrevet aktivering av apoptose av enterocytter.
Tkachenko et al., 2020	68321767	Dyrestudie, rotte	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN induerte tarmbetennelse.

Tkachenko et al., 2021a	68321365	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN genererer ROS av leukocyter og induserer tarmbetennelse.
Tkachenko et al., 2021b	68321798	Dyrestudie, rotte <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN gir aktivering av eryptose på en doseavhengig måte.
Tobacman, 2021	68322247	Ikke-systematisk oversikt	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Ikke-degradert og degradert CGN var assosiert med tarmsår og kreftfremkallende effekter. Det er mangel på tilstrekkelig data om dette kan overføres til mennesker.
Van der Waaij et al., 1974	68322023	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Degradert CGN kan ha negative effekter på IgA, som er viktig for å redusere evnen til bakterier å feste seg i tarmslimhinnen.
Vo et al., 2019	68321601	Ikke-systematisk oversikt, Dyrestudie, rotte, mus, gris, annet <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	κ, í, λ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mange studier viser negative effekter på inflammasjon og mikrobiota. Likevel er dosene som benyttes i studiene over det som er normalt i et kosthold, og derfor vanskelig å overføre resultatene til menneskelig tarm.
Wagner et al., 2018a	68321500	Humanstudie, RCT Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Tarmpermeabiliteten økte signifikant hos friske individer sammenliknet med placebo. Ingen endringer i kroppens insulinfølsomhet, betennelse, fettmasse, fettfordeling og fett innhold i lever.
Wagner et al., 2018b	68321501	Humanstudie, RCT Konferansesammendrag	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Tarmpermeabiliteten økte hos friske individer. Ingen endring i insulinfølsomhet, fettmasse, og fettinnhold i lever.
Wang et al., 2021	68321501	Dyrestudie, mus	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Signifikant reduksjon i vekt, fettmasse, adipocytstørrelse, fastende blodsukker og blodlipid, sammenliknet med fettrik diett.
Watt & Marcus, 1969	68322382	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Funn av sårdannelse i blindtarm og tykktarm. Sårdannelse skyldes mulig mengde degradert CGN. Funnene likner ikke pasienter med UC.
Watt & Marcus, 1971	68321442	Dyrestudie, marsvin	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	100% av dyrene fikk sårdannelse i blindtarm, tykktarm og endetarm, og blod i feces
Watt & Marcus, 1973	68321771	Dyrestudie, marsvin, kanin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Økt mengde gir økt forekomst og omfang av sårdannelse.
Watt & Marcus, 1975	68321770	Dyrestudie, marsvin	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Sårdannelse i tarm ble funnet hovedsakelig i blindtarmen ved både 1% og 5% CGN.
Wei et al., 2016	68321729	Dyrestudie, mus	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN forverret TNBS (trinitrobenzensulfonsyre) induisert tarmbetennelse og kan være assosiert med oksidativt stress og aktivering av TLR4-NF-κ-B og MAPK (mitogen-aktivert protein kinase)/ERK1/2 (ekstracellulært singalregulert kinase-1/2) reaksjonsveien.
Weiner, 2014	68321797	Ikke-systematisk oversikt	í, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Nivåer benyttet i studiene er over det som er assosiert med kostholdet til mennesker. Relevante studier på dyr viser ikke skadelige effekter av CGN.
Weiner et al., 2019	70589463	Humanstudie Kommentar	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Det er mye forvirring i litteraturen ved bruk av CGN, når studiene egentlig har brukt degradert-CGN, som ikke er et lovlig mattilsetningsstoff. Det er mangel på metodisk kvalitet og nøyaktig tolkning ved mange av studiene.
Whittaker & Freeman, 1988	68321788	Dyrestudie	Uspesifisert, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; tarmkreft	Vestlig kosthold kan forverre symptomer hos pasienter med IBD. CGN har vist å gi inflammasjon og sårdannelse i tarm hos dyr.
Wirtz & Neurath, 2000	68321306	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie	Degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Epitelceller og svekket tarmbarriere ble funnet i dyrestudier.
Wu et al., 2016	68322334	Dyrestudie, mus	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN forverret betennelse i tarm hos mus.
Wu et al., 2017	68321962	Dyrestudie <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan potensielt forverre en allerede eksisterende betennelse.
Wu et al., 2021	68321972	Dyrestudie, Mus	λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN kan endre sammensetning av tarmmikrobiotaen og gi betennelse.

	Wu et al., 2022	68321605	Dyrestudie, mus	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Ga ikke direkte betennelse, men kan forstyrre sammensetningen av tarmmikrobiotaen.
	Wyatt et al., 1988	68321934	Dyrestudie, rotte	Uspesifisert	Tarmmikrobiota	Utvidelse av blindtarm og tykktarm, samt forstyrrelse i bakterieinnhold.
	Xiong et al., 2005	68322213	Dyrestudie, marsvin	ι, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN benyttet for å inducere UC i marsvin.
	Yemark et al., 2020	68321922	Ikke-RCT studie Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, λ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CGN kan senke de metabolske endotoksemi nivåene hos pasienter med infeksjon utløst av Gram-negative bakterier.
	Yin et al., 2021	68321433	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	κ, degradert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN med høy molekylvekt (>100kDa) er ikke degradert av menneskelig tarmflora.
	Yoshida & Murata, 1990	68321907	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie, kanin	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Flere studier har vist at CGN gir inflammasjon, og endringer i tarmmikrobiota hos dyr.
	Zhang et al., 2021.	68321999	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	κ	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; fedme	5% CGN ga ikke signifikante resultater på gener involvert i inflammasjon og tarmpermeabilitet. Lipidmetabolisme ble betydelig endret.
	Zijlstra et al., 1992	68321764	Dyrestudie, mus	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	2% CGN ga kolitt-lignende symptomer hos mus.
	Zinöcker & Lindseth, 2019	68322364	Kommentar Dyrestudie, rotte, mus, marsvin, kanin	Uspesifisert	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CGN bør fjernes fra matvarer til det eksisterer gode nok studier. Motstridene at dyrestudier er gode nok til å godkjenne stoffet, men ikke til å evaluere de negative effektene.

--	--	--	--	--	--	--

	Forfatter, årstall	ID nr.	Studiedesign	Type CMC	Hypotese	Hovedfunn
	Andreev-Andrievskiy et al., 2021	68321826	<i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	Modifisert CMC: Kagocel	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Kagocel kan antagelig binde TLR2- og/eller dektin-1-reseptor.
	Bancil et al., 2021	68321799	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mange studier tyder på at både CGN og CMC kan ha en innvirkning på alvorlighetsgrad hos pasienter med IBD. Det er behov for mer forskning, særlig humane RCT-studier.
	Bar et al., 1995	68322010	Dyrestudie, rotter, Toksikologisk	Umodifisert CMC Modifisert CMC: CMC-ENZ	Annet; toksikologisk vurdering	Ingen toksikologiske relevante forskjeller i disponering og metabolisme av CMC og CMC-ENZ
	Behr et al., 2018	68321378	Dyrestudie, rotter Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota Annet; metabolske effekter	0,5% CMC endret bakteriesamfunnet i tarmen.
	Bliss et al., 2013	68321422	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	Nedbrytning- og fermenteringsevnen av tykktarmsbakterier på CMC, sammenliknet med placebo viste ingen forskjeller.
	Bordon, 2015	68322031	Dyrestudier, mus Kommentar	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mengde benyttet i disse studiene var lavere enn ved mengde i matvarer, og kan bidra til tarminflammasjon.
	Bowen-Yacyshyn et al., 2005	68321416	Dyrestudie, rotter Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC påvirker epitelbarrieren: reduserer tykktarmens tykkelse, cecal tykkelse og reduserer tykktarmens permeabilitet.
	Bourquin et al., 1993	68321786	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	CMC ga lavt produksjon av acetat, propionat og total SCFA.
	Cani et al., 2015	68322012	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet; overvekt	Fant sammenheng mellom lav-dose CMC og overvekt, endring av tarmmorfologi og økt myeloperoksidase-aktivitet i tarm.
CMC**	Chassaing & Gewirtz, 2013	68321802	Dyrestudie, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC fremmet kolitt hos mus. Assosiert med forstyrrelser i tarmpermeabiliteten, endring av mikrobiota og derav betennelse.
	Chassaing & Gewirtz, 2014	68321803	Dyrestudie, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Lav dose CMC inducerer lavgradig betennelse og fedme/metabolsk syndrom hos disponible mus. Assosiert med forstyrrelser i tarmpermeabiliteten, endring av mikrobiota.

Chassaing et al., 2015	68321598	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Lav dose CMC induserer lavgradig betennelse og fedme/metabolsk syndrom hos disponible mus. Assosiert med forstyrrelser i tarmpermeabiliteten, endring av mikrobiota
Chassaing et al., 2016	68321596	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferanseabstrakt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Økning av bioaktive flagellin etter kun én dag. Økt pro-inflammatorisk mikrobiota.
Chassaing et al., 2017a	68321594	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC viste endringer i mikrobiota, økt bioaktive flagellin og dermed økt pro-inflammatorisk potensial.
Chassaing et al., 2017b	70590196	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC viste å øke det pro-inflammatoriske potensialet til mikrobiotaen på en sammensetningsuavhengig måte ved å indusere ekspresjon av motilitetsgener. Resultatene tyder at mikrobiotaen kan være et direkte mål for CMC som kan drive kronisk tarminflammasjon.
Chassaing & Gewirtz, 2017a	68321597	Dyrestudier, mus <i>In vitro</i> Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC endret genuttrykk av <i>AIEC</i> -bakterier ved ekspresjon av gener relatert til virulens og tarmbetennelse. Økte adhesjonsevnen til <i>AIEC</i> LF82-bakterier i tarmepitelceller.
Chassaing & Gewirtz, 2017b	68322104	Dyrestudier, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC førte ikke til tarmbetennelse eller metabolsk syndrom.
Chassaing et al., 2020	68321259	RCT Humanstudie Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota Annet; Vektnedgang	CMC økte magesmerter og endret mikrobiotasammensetning hos deltagerne. Høy individuell variasjon i mange av faktorene, tyder på at noen er mer disponible.
Chassaing et al., 2022	68322230	Humanstudie, RCT	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Redusert mangfold i mikrobiotasammensetning, økt forekomst av magesmerter. Reduksjon i SCFA og frie aminosyrer, samt endring i tarmens slimlag.
Chen et al., 2020	68321889	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	CMC økte mengde <i>Escherichia-Shigella</i> og <i>Fusobacterium</i> , som kan gi pro-inflammatoriske reaksjoner.
Cox et al., 2021	68321800	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mangler gode humane studier på dette området, akutte studier og med lengre varighet.
Cox & Sandell, 2021	68321807	Kommentar	Umodifisert CMC	Barriere dysfunksjon og inflammasjon,	En diett uten CGN kan bidra til symptombildet hos pasienter med IBD, men er imidlertid ikke et klinisk råd.
Glade & Meguid, 2016	68321835	Dyrestudie, mus Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Svekket tarmbarrieren og gir økt bakteriell translokasjon disponible individer og utvikling av IBD.
Goens & Micic, 2020	68322260	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Sammenhengen mellom kostholdsanbefalinger og IBD-forekomst/tilbakefall mangler evne til å demonstrere årsakssammenheng og studier av større omfang.
Halmos et al., 2019	68322245	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Kan endre tarmmikrobiota og derav gi inflammasjon, men ingen direkte vitenskapelig begrunnelse av høy kvalitet.
Ho et al., 2021	68321742	Humanstudier, prospektiv/retrospektiv kohortstudie, eksponeringsstudie	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.
Holder et al. 2019	68321593	Dyrestudier, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; sosial atferd	CMC ga kronisk tarmbetennelse, vektøkning, endret tarmmikrobiota. Endring i angstlidelser og sosial atferd.
Jimenez et al., 2019	68321505	<i>In vitro</i>	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	Vekststabiliteten av <i>F. prausnitzii</i> -stammer ble ikke påvirket av CGN og CMC.
Juskiewicz & Zdunczyk, 2004	68321695	Dyrestudie, rotte	Umodifisert CMC	Annet; avføringstype	Redusert pH i blindtarm, forstørret/økt vekt av blindtarm. Vandig avføring/diaré.
Kang et al., 2021	68321801	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	CMC endret CD-slimhinne-assosiert mikrobiota. Lite taksonomiske endringer, men funnet økt forekomst av noen bakterier.
Kikut et al., 2018	68321906	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Autoimmune effekter Tarmmikrobiota	Økte bakteriellovervekst hos dyr.

Laster et al., 2019	68321899	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier <i>In vitro</i>	Umodifisert CMC	Annet; fedme	Endring i mikrobiota, økt fastende blodsukker, økt vekt o.l. Bidrar til forekomst av fedme
Laudisi et al., 2019	68321879	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudier, rotter, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC kan gi overvekt av slimmedbrytende bakterier hos mus, kan utløse kolitt.
Lee et al., 2018	68321472	Eksponeringsstudie, barn	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Barn med CD hadde en gjennomsnittlig eksponering av CMC pr. dag lavere enn 0,1%
Levine et al., 2020	68321603	Eksponeringsstudie	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	Inntak av CMC er assosiert med IBD. Dette inkluderer bl.a. inflammasjon, sårdannelse og epitelsskade. CGN-fri diett er anbefalt for pasienter med CD og UC.
Lock et al., 2018	68321269	Dyrestudie, rotte <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Andre <i>in vitro</i> -studier	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Det antas at ved eksponering av CMC kan påvirke barriere- og strukturelle egenskaper i tarmslimhinnen, interaksjoner mellom innhold i lumen, mikrober og andre vev og dermed bidra til utvikling av inflammasjon.
Logan et al., 2020	68321296	Ikke-systematisk oversikt Eksponeringsstudie	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Pasienter med CD kan mulig følge en liste over matvarer som kan forverre symptomer. Likevel ga resultatene ingen spesiell grunn til kostholds begrensninger for pasientene.
Martino et al., 2017	68321910	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Dyrestudier viser histopatologiske trekk, som likner pasienter med IBD. Nyere <i>in vitro</i> -studier støtter disse teoriene, men lite trolig at tilsetningsstoff alene vil kunne gi inflammasjon, men mulig forverre allerede eksisterende IBD.
Metzler-Zebeli et al., 2010	68322058	Dyrestudier, gris <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	CMC ga endret mikrobiota sammenliknet med de andre gruppene.
Miclotte et al., 2020	68321592	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC kan gi alvorlige konsekvenser for tarmmikrobiota og øker proporsjonalt med emulgeringsevne.
Nabarawi, 2014	68321638	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Annet; kroppsvekt	De histopatologiske undersøkelsene viste alvorlig tap av tarmepitelet, slimhinnesår, kryptforstyrrelser og inflammatorisk cellulær infiltrasjon i tykktarmsveggen.
Naimi et al., 2021	68321615	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	Endret tarmflora og genuttrykk ble funnet, som dermed gir tarminflammasjon.
Nct, 2018	68321814	Humanstudie, RCT Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet; metabolsk syndrom	Resultater ikke presentert, pga. utilgjengelig fulltekstversjon.
Niewiadomski, 2018	68322386	Humanstudie, pasienter med IBD Kommentar	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Økt inntak av ferdigmat viser økt risiko for IBD forekomst. CMC har tidligere vist å kunne ha negativ effekt på tarm. Vanskelig å si om de ulike faktorene direkte henger sammen.
Ohnishi et al., 2019	68321299	Humanstudie Kausus studie	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota Annet; allergisk sjøkk	Mekanismene bak anafylaksi av CMC er uklare.
Oscarsson et al., 2020	68321456	<i>In vitro</i> , humane- og dyreceller/mikrobiota	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC i konsentrasjoner fra 0,02-1% viste ikke å ha påvirkning på tarmpermeabilitet eller MUTZ-3-cellene.
Park et al., 2020	68321900	Ikke-systematisk oversikt Forekomststudie	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota Annet; diett	Kan gi pro-inflammatorisk mikrobiota, og bidra til utvikling av IBD.
Paula Neto et al., 2017	68321702	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota Annet; metabolsk syndrom	Har tidligere sett lavgradig betennelse, overvekt og metabolsk syndrom hos mus.
Rinninella et al., 2020	68321804	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Pasienter IBS kan ha nytte av et kosthold uten CMC, grunnet endret tarmmikrobiota.
Rousta et al., 2021	68321723	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC påvirket ikke bakteriesammensetning, men reduserte <i>Caudoviricetes</i> signifikant, og induserte betennelse.
Sandall et al., 2020	68321724	Dyrestudie, mus Humanstudie	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	Redusert tykktarmslengde, men ikke betydelig. Kan påvirke tarmbetennelse hos mus og en begrensning kan være aktuelt ved CD.
Schooth et al., 2020	68321251	<i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	Enterobacteriaceae er knyttet til CD og kan bli påvirket av CGN.
Shah et al., 2017	68321600	Humanstudie Eksponeringsstudie	Umodifisert CMC	Annet; eksponering	CMC hadde en gjennomsnittlig eksponering hos friske individer mellom 20-40 mg/kg pr. dag.

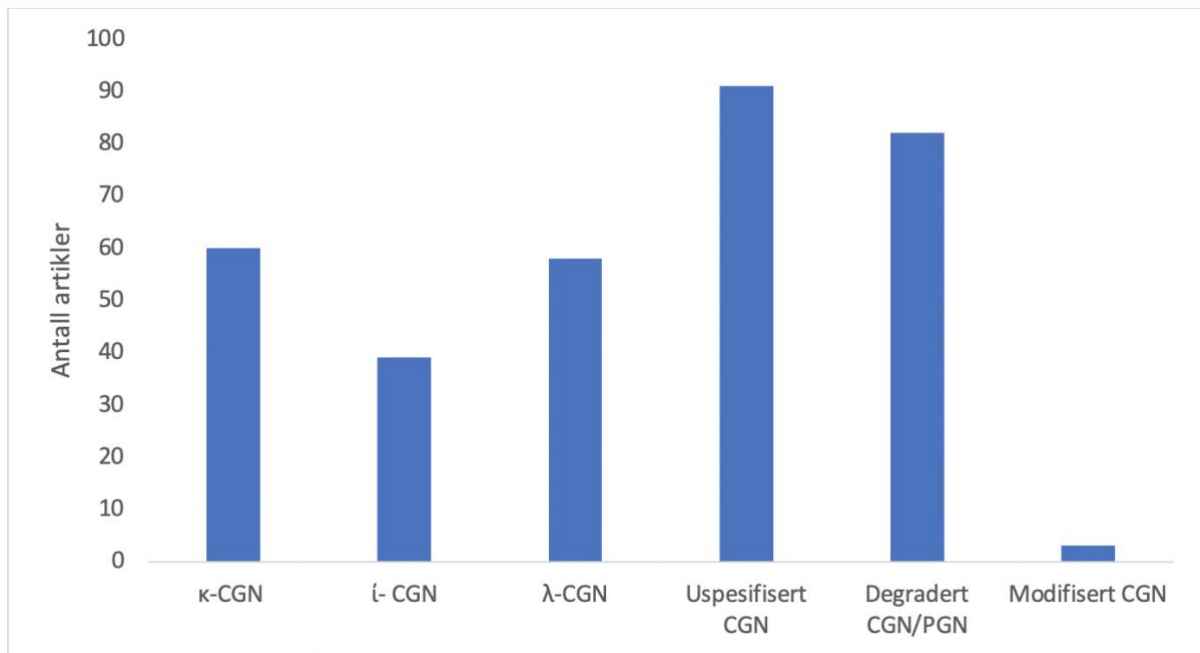
	Swidinski et al., 2009	68321376	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Induserte bakteriell overvekst og tynntarmbetennelse hos mottakelige dyr.
	Tan & Nie, 2021	68321813	Ikke-systematisk oversikt	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiota	CGN har vist å føre til betennelse, infeksjoner og metabolske forstyrrelser. Mer forskning er nødvendig.
	Toyoda et al., 1994	68321445	Dyrestudie, rotte	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC ga ikke celle proliferasjon eller betennelse i tarmslimhinnen.
	Ung et al., 2009	68321417	Dyrestudie, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC kan gi bakteriell overvekst og leukocytinfiltrasjon hos friske mus.
	Ung et al., 2010	68322091	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC viste reduksjon i histologisk skade og tykktarmsvekt/lengde forhold sammenliknet med kontroll. Ingen reduksjon i pro-inflammatoriske cytokiner.
	Valzade et al., 2013	68321637	Dyrestudie, rotte	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC økte signifikant P_{eff} -verdier i alle konsentrasjoner.
	Viennois et al., 2017	68321591	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC forverret utvikling av svulst i tarm, som var preget av endret tarmmikrobiota, inkludert høye verdier av LPS og flagellin.
	Viennois et al., 2020	68321595	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humane celler/mikrobiota	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	CMC endrer tarmmikrobiota og fremmer kronisk betennelse.
	Viennois et al., 2021	68321529	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Økt utvikling av svulst i tykktarm, uavhengig av kronisk tarmbetennelse. Mulig assosiert med tarmmikrobiota og vekst av tarmpitelceller.
	Vo et al., 2019	68321601	Ikke-systematisk oversikt Dyrestudie, rotte, mus, gris, annet <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Mange studier viser negative effekter på inflammasjon og mikrobiota. Likevel er dosene som benyttes i studiene over det som er normalt i et kosthold, og derfor vanskelig å overføre resultatene til menneskelig tarm.
	Wu et al., 2020	68321935	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC behandlede mus viste vektøkning, økt fettmasse og fastende blodsukker, samt betennelse ved 0,1-1% konsentrasjon.
	Wyatt et al., 1988	68321934	Dyrestudie, rotte	Umodifisert CMC	Tarmmikrobiot	Utvidelse av blindtarm og tykktarm, samt vandig avføring. Økt andel aerobe bakterier.
	Xu et al., 2019	68321285	Dyrestudie, mus	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	1% CMC endret tarmmikrobiotaen, som gir mikrobiell nedbrytning av slimbarrieren og kan fremme inflammasjon. Kan øke forekomst av IBS.
	Xu et al., 2020	68322261	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , humaneceller/mikrobiota Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Økte mengden slimnedbrytende bakterier og reduserte nivåene av <i>Bacterioides intestinali</i> , endringer i mengde bakterielle enzymer.
	Yacyshyn et al., 2011	68321754	Dyrestudie, rotte Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon	CMC ga større antall modne mucinproduserende celler.
	Zangara et al., 2021	68321503	Dyrestudie, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	1% CMC ga kolitt lignende funn, sammenliknet med kontrollgruppe, samt økt fekal lipocalin-2 og serumamyloid A. Det ble også sett intestinal infiltrasjon av CD3+celler.
	Zheng et al., 2019	68321599	Dyrestudie, mus <i>In vitro</i> , dyreceller/mikrobiota Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet: metabolsk syndrom	1% CMC ga økt betennelse, endret mikrobiota, økt insulin resistens og vektøkning
	Zheng et al., 2020	68321260	Dyrestudie, mus Konferansesammendrag	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota Annet; overvekt	1% CMC ga endring i tarmmikrobiota, økt nedbrytning av slimbarrieren, vektøkning og økt fettmasse, sammenliknet med kontroll. I tillegg fikk musene økt insulinresistens og utvikling av metabolsk syndrom.
	Zinöcker & Lindseth, 2019	68322364	Kommentar Dyrestudie, rotte, mus, marsvin, kanin	Umodifisert CMC	Barrierefunksjon og permeabilitet inkludert inflammasjon Tarmmikrobiota	Bør fjernes fra matvarer til det eksisterer gode nok studier. Motstridene at dyrestudier er gode nok til å godkjenne stoffet, men ikke til å evaluere de negative effektene.

* CGN = Karragenan

**CMC = Karboksymetylcellulose

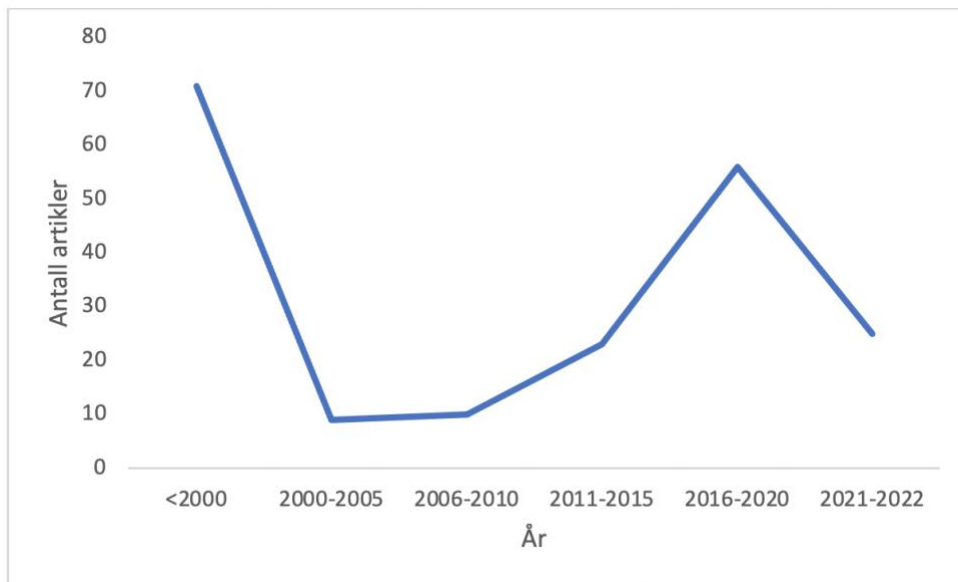
5.2 Kjennetegn ved de inkluderte studiene: Karragenan

Litteratursøket inkluderte alle isomertypene av CGN (κ -CGN, ι -CGN og λ -CGN), samt degradert CGN/PGN og modifisert CGN. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien. Som nevnt, har flere av publikasjonene undersøkt en eller flere isomerer av CGN, degradert eller modifisert CGN, eller ikke spesifisert typen CGN. Antall publikasjoner CGN har blitt inkludert var totalt 196. Flesteparten av artiklene ($n = 91$) hadde ikke spesifisert hvilken type CGN som ble benyttet i studien. Videre var degradert CGN nest mest inkludert ($n = 82$). κ -CGN, λ -CGN og ι -CGN var inkludert i hhv. 60, 58 og 39 publikasjoner, mens modifiserte CGN i kun 3 publikasjoner. Oversikt over antall artikler inkludert CGN og dets undergrupper er representert i figur 11. Referanser er presentert i tabell 7.



Figur 11. Antall artikler undersøkt skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien. Flere av publikasjonene har inkludert en eller flere typer av CGN i studiene.

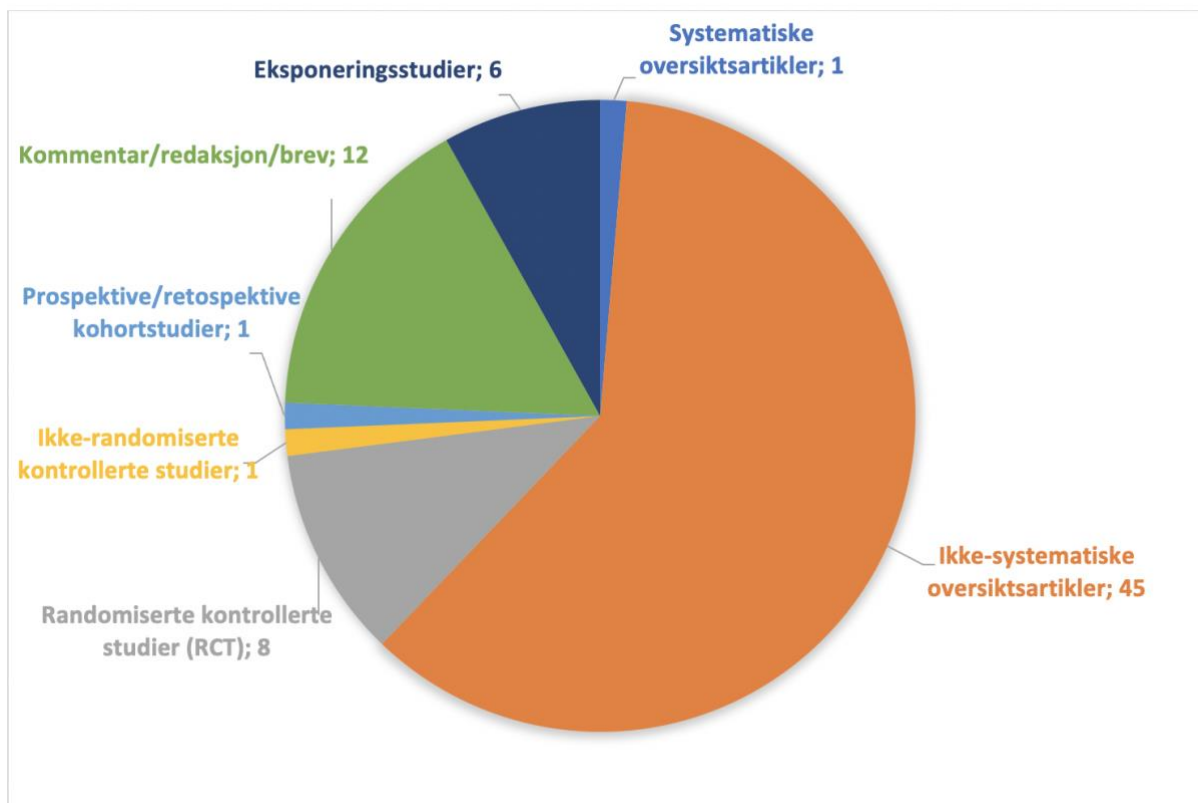
Forskningsfeltet på CGN har vært av varierende interesse i flere tiår. Figur 12 viser en økning av antall publiserte studier før 2000, og deretter en synkende trend mellom 2000 – 2005. Fra 2006 – 2018 var det en økende forekomst, spesielt i perioden 2016 – 2020, noe som kan samsvare med at EFSA publiserte ny risikovurdering (i 2018) om CGN. Deretter vises en synkende trend fra 2020 – 2022. Tidsfordelingen av de ulike publikasjonene er representert i figur 12.



Figur 12. Tidsfordeling av publikasjoner (<2000 – 2022) som omfatter skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN. I diagrammet inkluderes alle CGN-isomerene, degradert-, modifisert- og uspesifisert CGN.

5.2.1 Humane studier

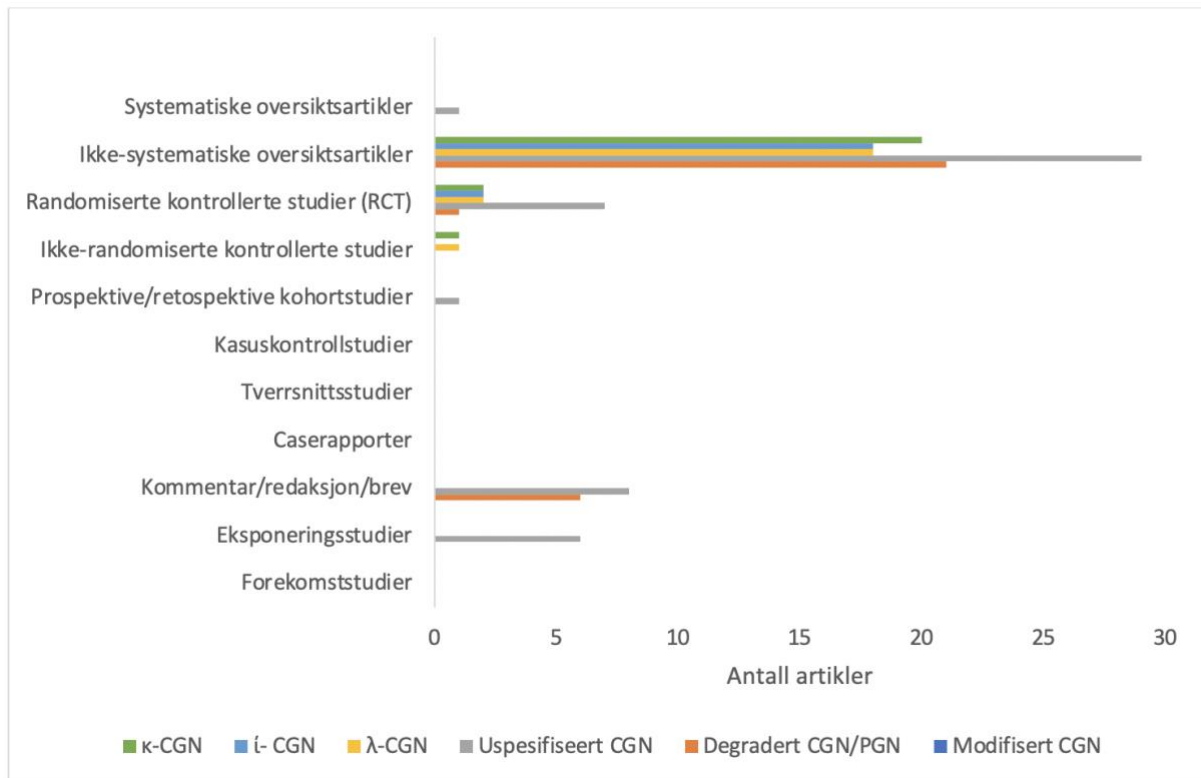
Fordelingen av studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN vises i figur 13. Blant de inkluderte publikasjonene ble 45 kategorisert som ikke-systematisk oversiktsartikler, noe som dominerer mest i denne kartleggingsoversikten i forhold til humane studier. Ytterligere 12 er kommentarer/redaksjonelle tekster/brev, åtte RCT og seks eksponeringsstudier. Kun én publikasjon ble kategorisert som systematisk oversiktsartikkel, i tillegg til én ikke-randomisert, kontrollert studie og én prospektiv/retrospektiv kohortstudie. Det ble ikke identifisert noen kaskontrollstudier, tverrsnittstudier, forekomstudier eller caserapporter angående CGN.



Figur 13. Studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN.

Fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert-, modifisert- og uspesifisert CGN) benyttet i ulike studiedesign til å undersøke skadelige effekter på tarm vises i figur 14. Blant de inkluderte publikasjonene inkluderes en eller flere studiedesign, noe som representerer tallene i figur 13. I tillegg er det viktig å merke seg at flere av oversiktsartiklene inkluderte en eller flere typer av CGN. I de ikke-systematiske oversiktsartiklene er alle typer CGN, bortsett fra modifisert CGN hyppigst undersøkt sammenlignet med de resterende studiedesignene. Uspesifisert CGN dominerer med 29 publikasjoner, etterfulgt av hhv. 21 og 20 publikasjoner utført på degradert CGN/PGN og κ -CGN. For eksempel inkluderer Bancil et al. (2021) i oversiktsartikkelen både κ -CGN, degradert- og uspesifisert CGN. Videre inkluderer 18 ikke-systematiske oversiktsartikler ι -, og λ -CGN. Kun én oversikt av Limketkai et al. (2019) hadde et systematisk søk, hvor typen CGN ikke ble spesifisert. Blant de åtte RCT-studiene, der fire av disse er ikke-systematiske oversiktsartikler som omfatter evidens fra RCT-studier, inkluderes uspesifisert CGN i sju publikasjoner, κ -, ι -, og λ -CGN i to, og degradert CGN i kun én artikkel. Bhattacharyya et al. (2017), Wagner et al. (2018a), Wagner et al. (2018b) og ISRCTN (2021) har derimot utført RCT-studier på hhv. κ -, ι -, og λ -CGN, og uspesifisert CGN. Som nevnt ovenfor, er det kun én ikke-randomisert, kontrollert studie som inkluderer både ι - og λ -CGN, og én prospektiv kohortstudie der CGN ikke er spesifisert. Tre ikke-systematiske

oversiktsartikler (David et al., 2018; Logan et al., 2019; Cox et al., 2020) og én prospektiv kohortstudie (Ho et al., 2021) inkluderte evidens av eksponering ved inntak av CGN. Kun to oversikter hadde utført eksponeringsstudier (Lee et al., 2018; Levine et al., 2020). CGN var derimot ikke spesifisert i noen av oversiktsartiklene eller studiene. En oversikt (Ho et al., 2021) manglet fullstendig informasjon om mengden CGN benyttet i kommersielle matprodukter, samt normale mengder inntatt pr. dag ettersom kun sammendrag var tilgjengelig.



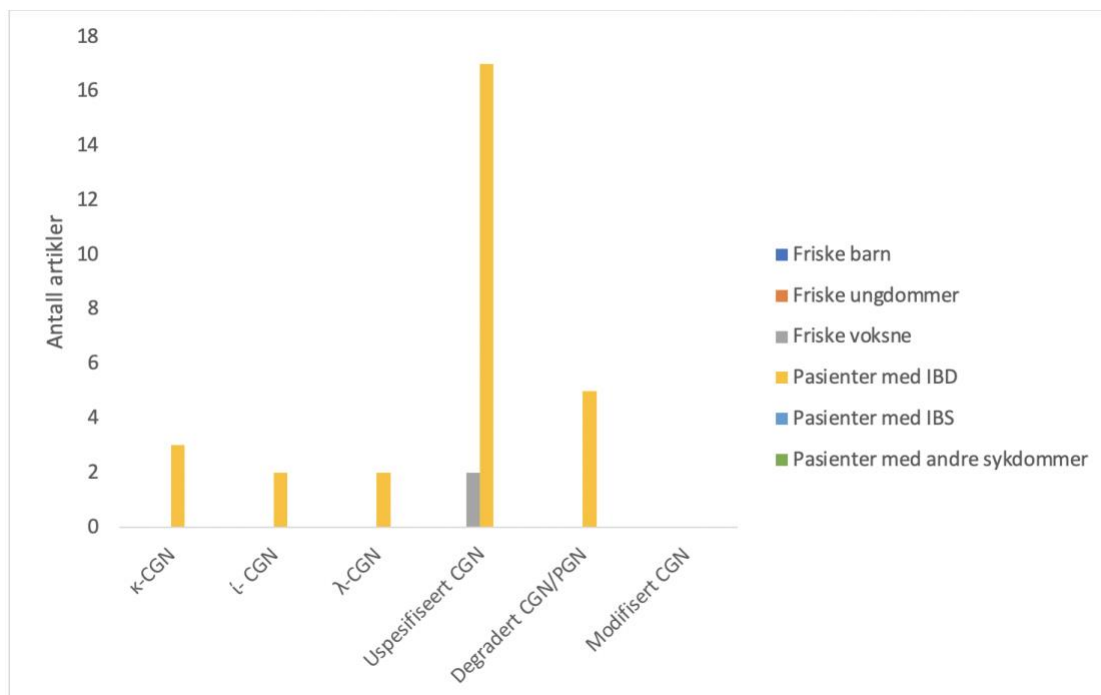
Figur 14. Fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) benyttet i ulike studiedesign til å undersøke skadelige effekter på tarm. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.

Blant de inkluderte 12 kommentarer/redaksjonelle tekster e.l./brev, ble degradert- og uspesifisert CGN inkludert i hhv. 6 og 8 publikasjoner. Flere av disse ikke-vitenskapelige publikasjonene inkluderte både degradert og uspesifisert CGN (Marcus & Watt, 1970; Mottet, 1972; Weiner & McKim, 2018; David et al., 2019; Wine et al., 2020). De ikke-vitenskapelige publikasjonene baserte seg på kontroversielle teorier, debatter og meninger i forhold til bruken av CGN og deres innvirkning på tarmen. David et al. (2019) debatterer bl.a. forvirringen over CGN-terminologien, metodologisk troverdighet og gjentakelser av studier som antyder at CGN kan påvirke helsen negativt, og innvirkningen av CGN på immunresponser. Ytterligere kommenterer Weiner & McKim (2019) de viktige fysiske og kjemiske egenskapene til CGN,

samt hvordan informasjon lett kan mistolkes. Zinöker & Lindseth (2019) skriver en debattartikkel om «tilsetningsstoffer – er vi føre var?», hvor de bl.a. oppsummerer tidligere funn om konsistensmidlenes negative effekter på tarmfloraen undersøkt i humane- og dyrestudier.

Referanser er presentert i tabell 7. I tillegg har en laget et interaktivt forskningskart som visualiserer CGN og dets undergrupper og studiedesign benyttet til å undersøke hypotesene om skadelige effekter på tarm. Det interaktive forskningskartet er presentert i seksjon 5.5 Interaktive forskningskart, med HTML-fil tittel «Hypoteser om skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC, publikasjonstyper».

Deltakerkarakteristikker benyttet i humane studier til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert-, modifisert- og uspesifisert CGN) presenteres i figur 15. Mesteparten av studiene inkludert har undersøkt effekten av CGN i forhold til pasienter med IBD, og kun to studier inkluderte friske voksne (menn) som deltagere. Det har derimot ikke blitt funnet noen studier hvor en har undersøkt skadelige effekter ved inntak av CGN hos friske barn og ungdommer. Blant de inkluderte studiene undersøkt hos pasienter med IBD dominerer uspesifisert CGN, der studiene ikke oppgir typen CGN som har blitt benyttet til å forårsake skadelige effekter på tarm, med 17 publiseringer. Degradert CGN er nest mest brukt i studier, etterfulgt av κ -, ι -, og λ -CGN.



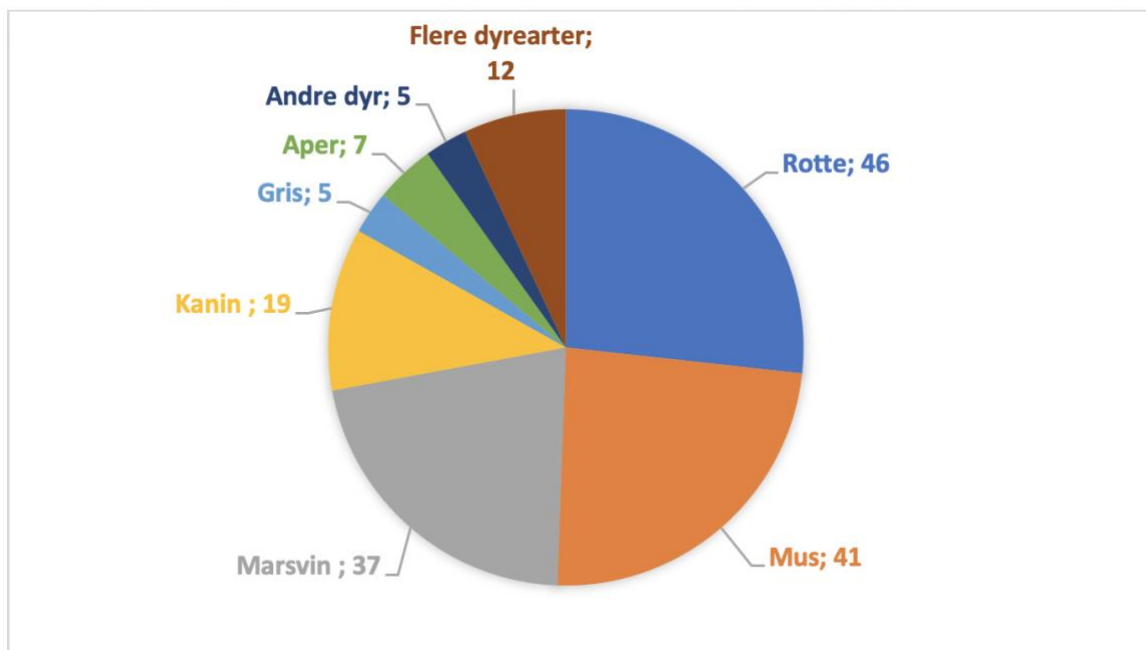
Figur 15. Deltakerkarakteristikker i humane studier benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.

Wagner et al. (2018a; 2018b) inkluderte friske personer i RCT-studiene. Disse ble tilfeldig fordelt i to grupper, én CGN (uspesifisert)-gruppe bestående av 250mg, to ganger daglig, og én placebo-gruppe i en periode over 14 dager. Det var ikke oppgitt i hvilken form CGN er gitt, da fulltekst artikkel ikke har vært tilgjengelig. Bhattacharyya et al. (2017) derimot utførte en RCT studie og undersøkt bl.a. effekten av både κ -, ι -, og λ -CGN, i en gruppe pasienter diagnostisert med UC. Deltakerne ble tilfeldig fordelt i to grupper til å enten motta én kapsel daglig bestående av 100mg av matkvalitet-CGN (κ -, ι -, og λ -CGN) eller en placebo, og etter en uke ble dosen økt til to kapsler (200mg) pr. dag. I tillegg utførte ISRETN (2020) en RCT-studie av CGN (ikke spesifisert) (2-2,5 g/dag) og havrefiber (kontroll) over en 35-dagers periode hos pasienter med UC.

Lee et al. (2018) og Levine et al. (2020) har utført eksponeringsstudier hos hhv. barn og ungdommer (mellom 8 – 21 år) og voksne med IBD i forhold til inntak av CGN (ikke spesifisert type CGN) konsumert fra ulike matvarer (meieriprodukter, kjøtt og fisk, bearbeidet mat, etc.). Lee et al. (2018) viste en gjennomsnittlig daglig eksponering for CGN fra 0.58% til 0.63% blant deltakere med CD. Et annet kjennetegn ved denne eksponeringsstudien er at effektene ble undersøkt mot flere ulike tilsetningsstoffer i samme studie.

5.2.2 Dyrestudier

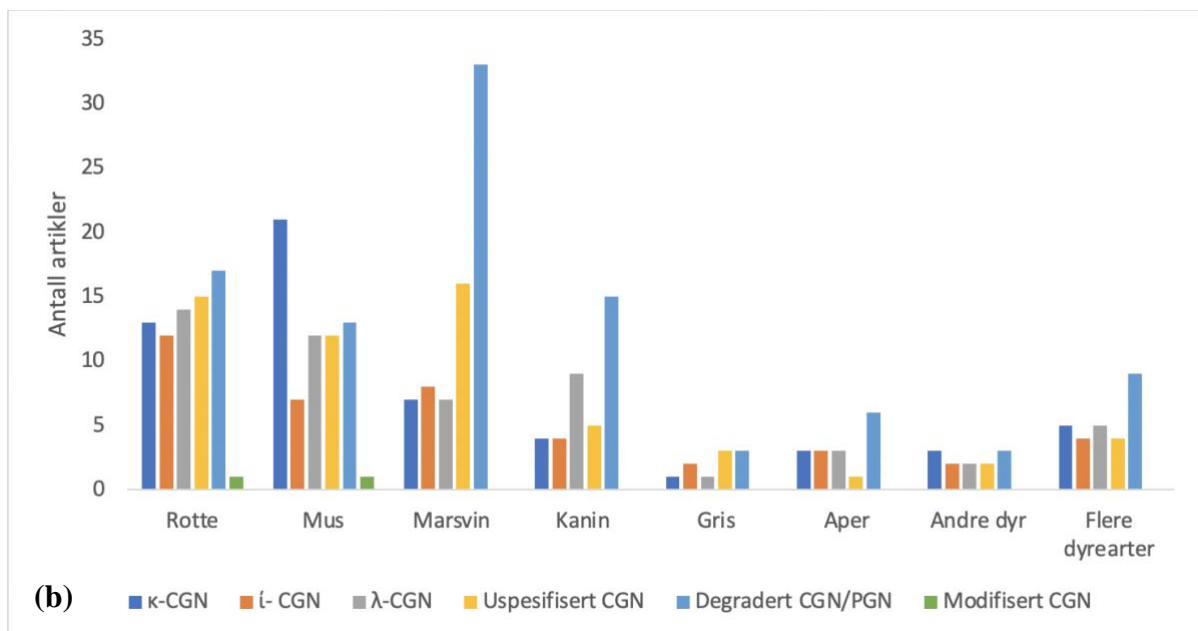
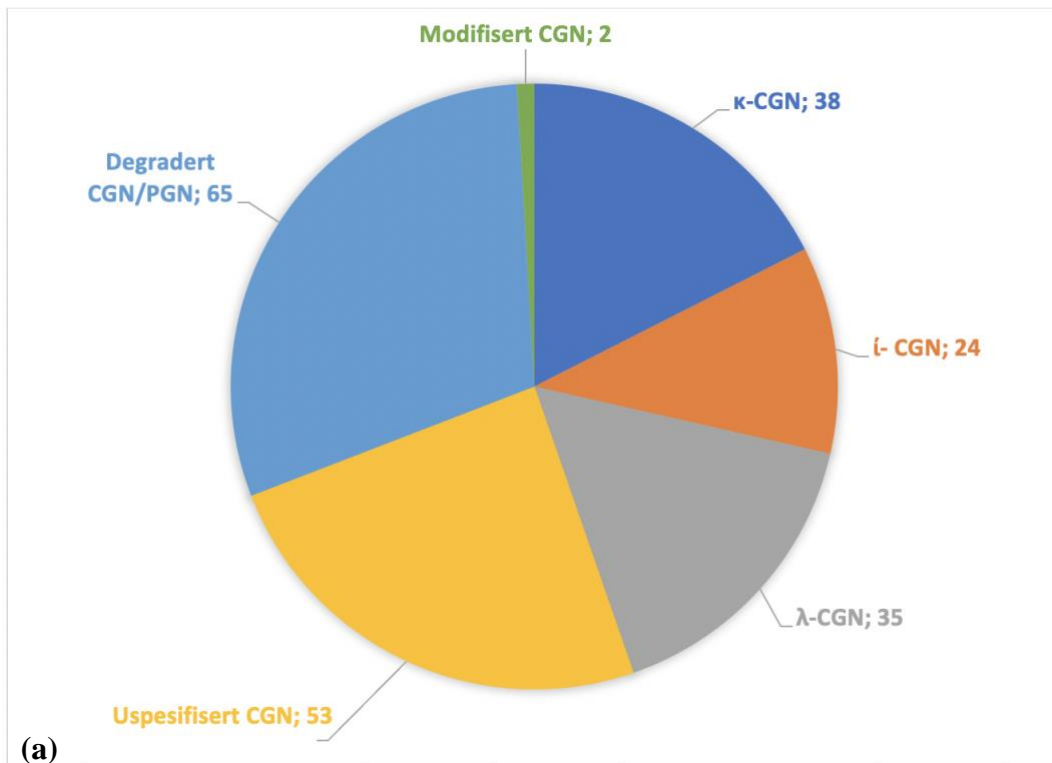
Blant de inkluderte studiene var rotter, marsvin, mus, gris, aper, andre dyr og flere dyrearter inkludert for å undersøke og/eller rapportere i oversiktsartikler om skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN. Fordelingen av antall artikler som har inkludert dyr presenteres i figur 16. Blant de inkluderte publikasjonene inkluderes flest rotter (n = 46), mus (n = 41), marsvin (n = 37) og kanin (n = 19). Aper, gris og andre dyr derimot er identifisert i færre publikasjoner, hhv. 7, 5 og 5.



Figur 16. Fordelingen av antall artikler som har inkludert dyr (rotter, marsvin, mus, gris, aper, andre dyr og flere dyrearter) til å undersøke og/eller rapportere i oversikter om skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN.

Totalantallet av CGN og dets undergrupper inkludert i publikasjoner, og fordelingen av CGN mellom dyrearter benyttet til å undersøke/rapportere skadelige effekter på tarmen presenteres i figur 17a og b. Degradert CGN ble mest undersøkt/rapportert i publikasjoner (n = 65), der 18 er ikke-systematiske oversiktsartikler, etterfulgt av uspesifisert CGN (n = 53) med 15 ikke-systematiske oversiktsartikler, κ -CGN (n = 38), λ -CGN (n = 35), ι -CGN (n = 24) der CGN-isomerene inkluderes i hhv. 10, 9, og 9 ikke-systematiske oversiktsartikler, og modifisert med færrest antall (n = 2).

Degradert CGN er mest undersøkt ved bruk av rotter (n = 17), marsvin (n = 33) og kanin (n = 15), mens CGN-isomerene (κ -, ι -, og λ -CGN) flest mellom rotter (hhv. n = 13, 12, 14) og mus (hhv. n = 21, 7, 12). Imidlertid har flere publikasjoner ikke spesifisert typen CGN benyttet i studiene eller oversiktene. Som nevnt, var kun noen få publikasjoner av gris, aper og andre dyr som undersøkte CGN og dets undergrupper (se figur 17b).

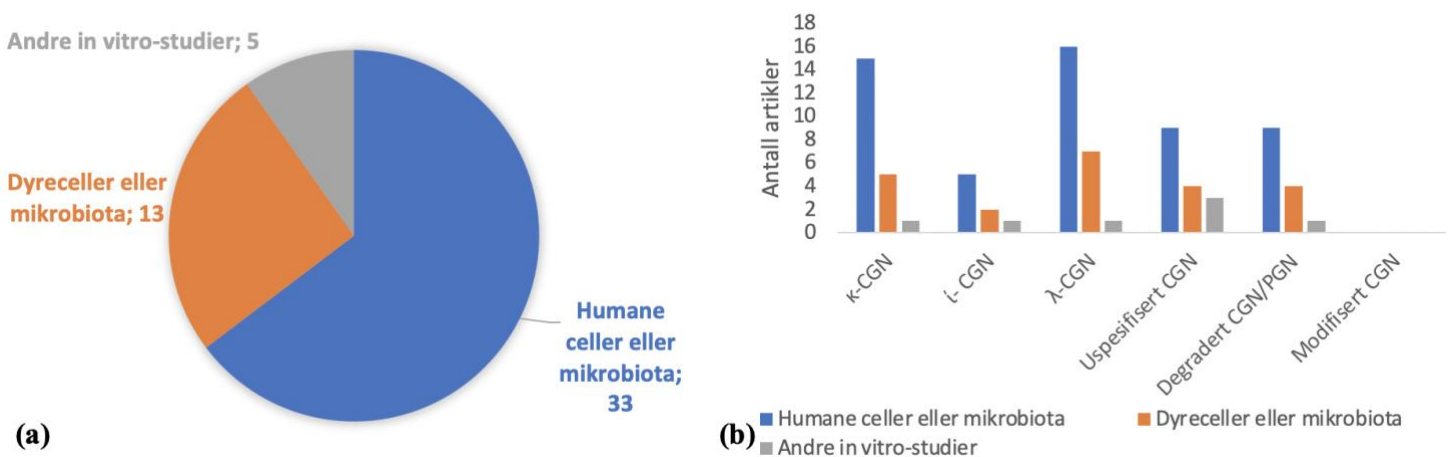


Figur 17. Diagram (a) presenterer totalantallet av dyrestudier benyttet til å undersøke CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert-, uspesifisert- og modifisert CGN) inkludert i publikasjoner, og (b) fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) mellom dyrearter benyttet til å undersøke/rapportere skadelige effekter på tarmen. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.

I studiene (n = 38) utført på rotter, mus, marsvin, gris, kanin og aper fikk forsøksdyrene 2 – 5% degradert CGN løøsning i drikkevann med en oppfølgingsperiode fra 4 uker til 6 måneder. Kun 18 av 38 studier spesifiserte hvilken type CGN (κ -, ι -, og/eller λ - degradert CGN) som ble benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm. Skadelige utfall angitt i de eksperimentelle studiene var UC i tykktarmen (n = 10), svekket barrierefunksjon og/eller økt permeabilitet i tarmen (n = 7), samt utvikling av tarminflammasjon (n = 12), endringer i tarmmikrobiotaen (n = 3), sårdannelse i tarmen (n = 12) og økt immunresponser og/eller svekket immunsystem (n = 9). I tillegg viste studiene forekomst av vektnedgang (n = 4), blodig diaré/avføring (n = 7), økning av mikrosomale proteiner (n = 1) og tarmkreft (n=1). Studien som benyttet κ (n = 15)-, ι (n = 8)-, λ (n = 6)-, og modifisert (n = 2)-CGN undersøkt på rotter, mus og marsvin viste også lignende funn som nevnt over.

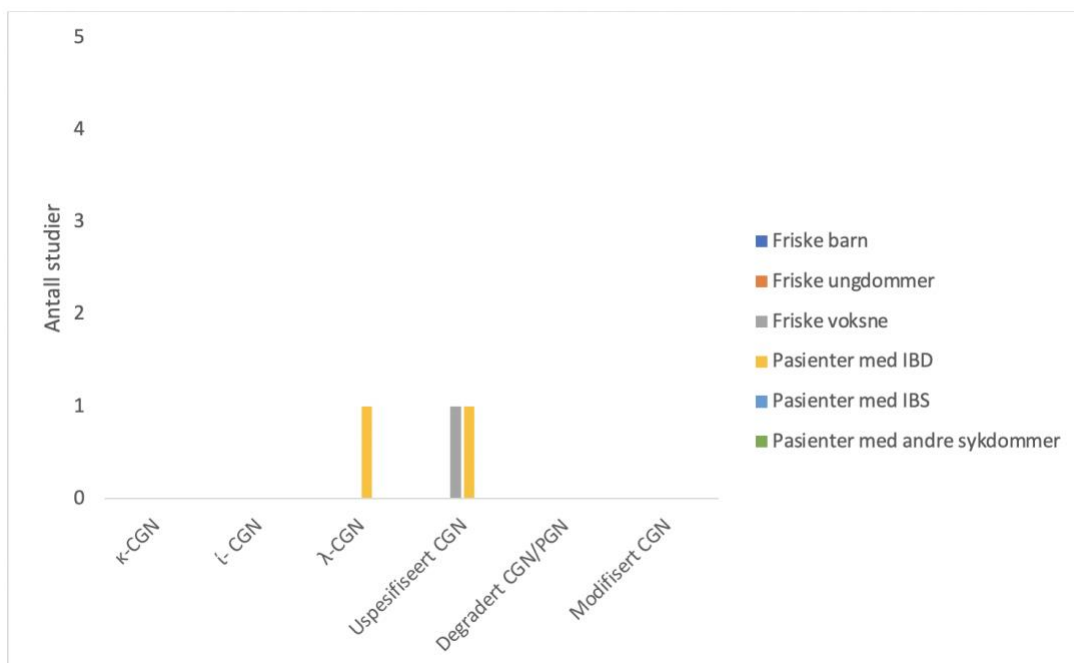
5.2.3 *In vitro*-studier

Totalt 51 *in vitro*-studier inkluderte CGN og dets undergrupper, der tre var ikke-systematiske oversiktsartikler og én ikke-randomisert, kontrollert studie. Oversiktene rapporterte undersøkelser utført fra både humane- og dyreceller og/eller mikrobiota fra mennesker eller dyr. Det ble identifisert 30 *in vitro*-studier utført på humane celler eller mikrobiota fra mennesker, og ti på dyreceller eller mikrobiota fra dyr. Blant de eksperimentelle studiene ble κ - og λ -CGN mest undersøkt, etterfulgt av degradert- og ι -CGN (se figur 18b). Det ble ikke identifisert noen *in vitro*-studier eller oversiktsartikler om modifisert CGN.



Figur 18. Diagrammene viser (a) totalantallet av *in vitro*-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre *in vitro*-studier) om CGN og dets undergrupper, og (b) fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN) mellom *in vitro*-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre *in vitro*-studier) undersøkt og/eller inkludert i oversikter. Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.

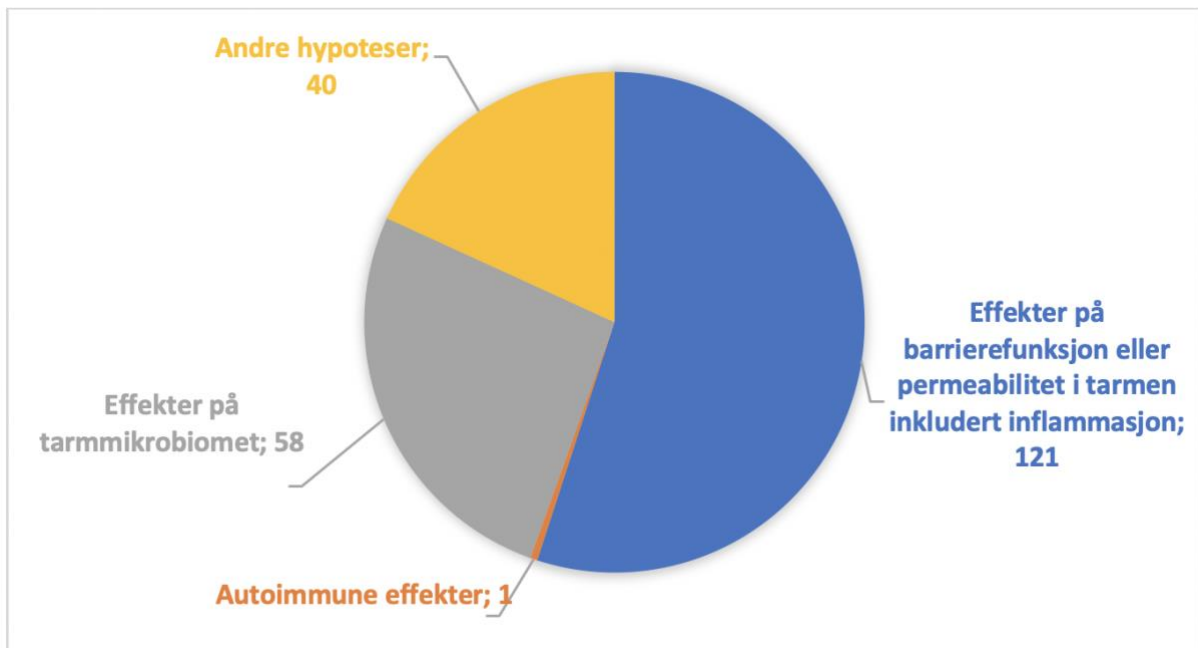
Det ble identifisert kun to *in vitro*-studier som beskrev deltakerkarakteristikker i studiene. Gibson et al. (1991) inkluderte avføring fra både friske personer og pasienter med UC, dyrket med 5% w/v CGN (ikke spesifisert), mens Schooth et al. (2020) benyttet vevsbiopsi fra pasienter med CD, dyrket med 0,1% w/v CGN (ikke spesifisert). Både Gibson et al. (1991) og Schooth et al. (2020) rapporterte endringer i tarmmikrobiotaen ved eksponering for CGN. De mest rapporterte funnene om skadelige effekter i tarmen ved inntak av CGN i *in vitro*-studier var lignende humane- og dyrestudier/oversiktsartikler presentert tidligere, bl.a. endringer i tarmmikrobiota (n = 8), økt pro-inflammatorisk reaksjon (n = 6), redusert celleproliferasjon (n = 1), immunresponser (n = 12), utvikling av tarminflammasjon (n = 9) og svekket tarmbarriere/økt permeabilitet i tarmen (n = 8).



Figur 19. Deltakerkarakteristikker i *in vitro*-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre *in vitro*-studier) benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved bruk av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN og modifisert CGN). Studier kategorisert under uspesifisert CGN spesifiserer ikke hvilken type CGN som er benyttet i studien.

5.2.4 Hypoteser

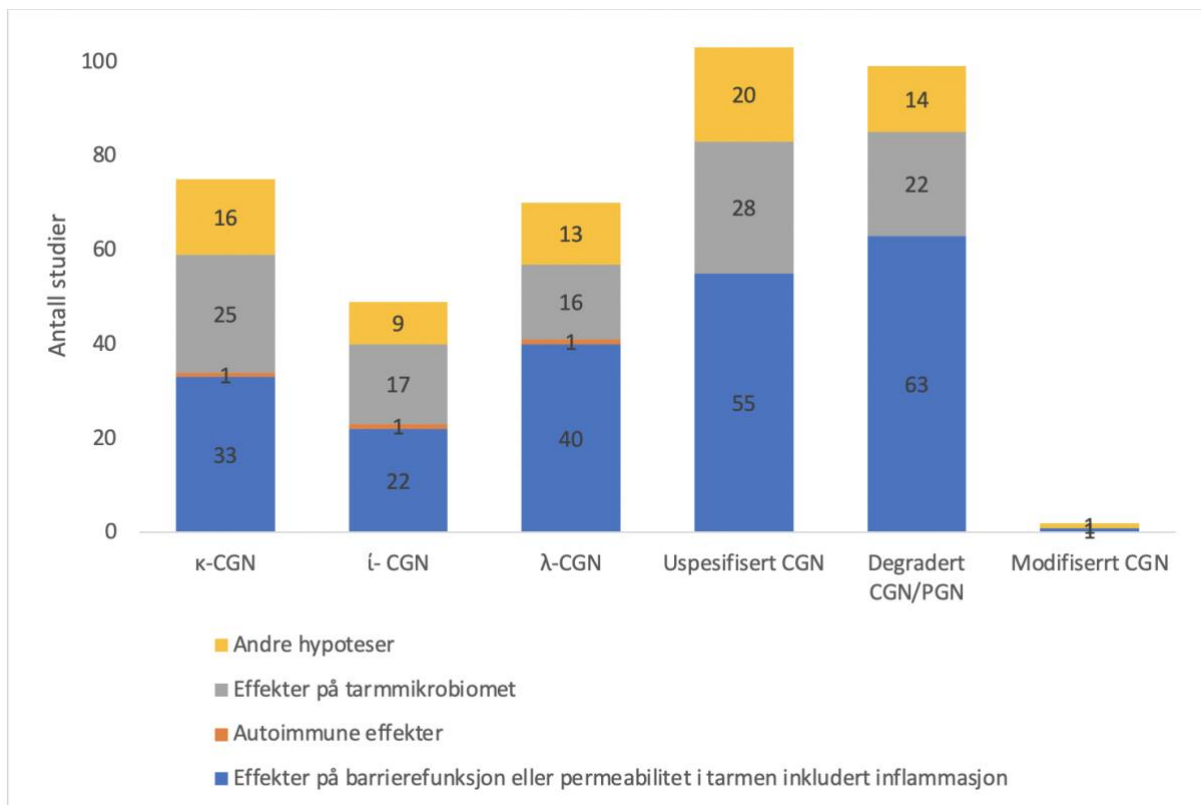
Hypotesene for denne kartleggingsoversikten var å undersøke eksisterende studier som indikerte at CGN kan gi skadelige effekter på barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon, autoimmune effekter eller skadelige effekter på tarmmikrobiotaen. I tabell 7 og figur 20 oppsummeres alle de 196 publikasjonene som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm ved inntak av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN, uspesifisert CGN og modifisert CGN). Den første hypotesen antar at inntak av CGN kan fremkalle skadelige effekter på barrierefunksjonen eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon. De to andre hypotesene vurderer om CGN kan forårsake hhv. autoimmune effekter eller gi skadelige effekter på tarmmikrobiotaen. Andre hypoteser observert i de inkluderte studiene var at CGN kunne påvirke fordøyelsen, utvikle tarmkreft, medføre svekkelse av det IgA-regulerte lokale immunsystemet.



Figur 20. Antall artikler som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser) ved inntak av CGN.

En har kartlagt evidens fra humane-, dyre- og *in vitro*-studier mot hvorvidt publikasjonene ga kunnskap som støtter disse tre hypotesene. 121 av 196 publikasjoner hadde relevant evidens for hypotese nr. 1; at CGN kan føre til skadelige effekter på barrierefunksjon og/eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon. Blant de 121 publikasjonene omfattet 63 og 55 hhv. degradert CGN og uspesifisert CGN, mens 33, 22 og 44 publikasjoner omhandlet hhv. κ -, ι - og λ -CGN. Av de 121 publikasjonene var 32 ikke-systematiske oversiktsartikler som inkluderte hypotese

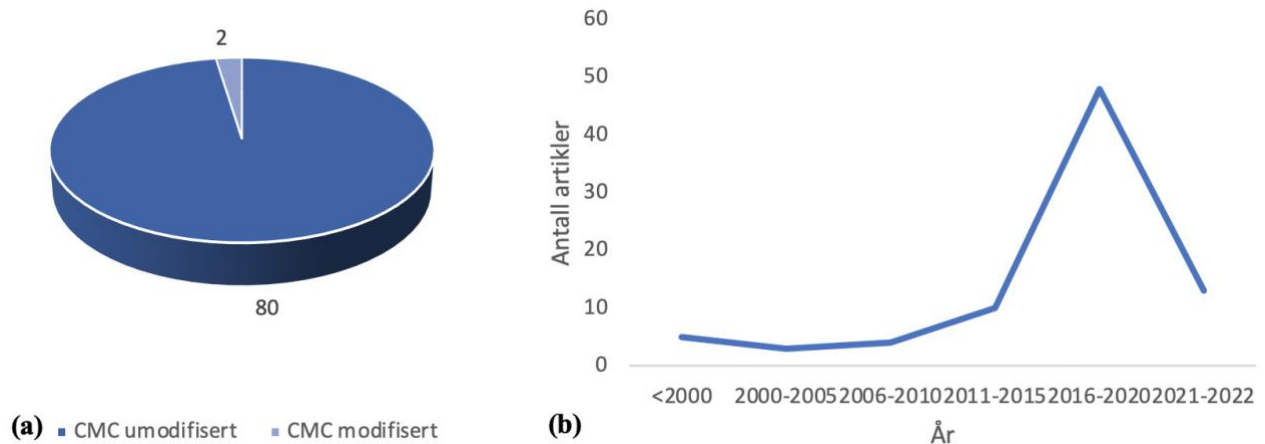
nr. 1, samt åtte RCT-studier og én ikke-randomisert, kontrollert studie. Det ble funnet kun én ikke-systematisk oversiktsartikkel (Kikut et al., 2018) angående hypotese nr. 2; at CGN kan forårsake autoimmune effekter. 58 publikasjoner undersøkte hypotese nr. 3; at CGN gir skadelige effekter på tarmmikrobiotaen, der uspesifisert CGN og κ -CGN dominerte med hhv. 28 og 25. Degradert CGN indikerte å forårsake skadelige effekter på tarmmikrobiotaen i 22 publikasjoner, ι -CGN i 17, og λ -CGN 16. Av de identifiserte publikasjonene inkluderte én eksponeringsstudie, seks RCT-studier og 33 ikke-systematiske oversiktsartikler hypotese nr. 3. Imidlertid omfattes en eller flere typer av CGN i oversiktene/studiene, noe som representerer tallene i figur 21.



Figur 21. Fordelingen av CGN (κ -, ι -, og λ -CGN, degradert CGN/PGN, uspesifisert CGN og modifisert CGN som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser).

5.3 Kjennetegn ved de inkluderte studiene: Karboksylmetylcellulose

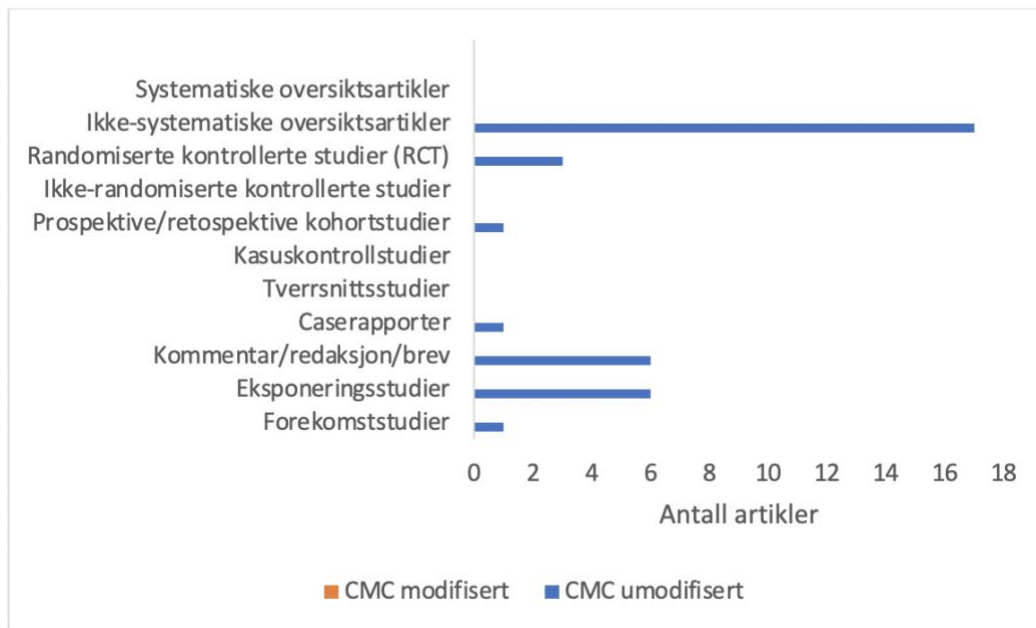
Forskningsfeltet på CMC i motsetning til CGN, inkluderer totalt kun 82 publikasjoner (n = 80 CMC umodifisert og n = 2 CMC modifisert) (se figur 22a). Det finnes få publikasjoner utført før 2000 og i perioden mellom 2000 – 2005. En økende forekomst av publiserte studier vises mellom 2006 – 2018, spesielt i perioden 2016 – 2020 da EFSA publiserte ny risikovurdering (i 2018) om CMC. Deretter vises en synkende trend fra 2020 – 2022 (se figur 22b).



Figur 22. Diagrammet til venstre (a) presenterer antall artikler som har undersøkt skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC. Til høyre (b) illustreres tidsfordelingen av publikasjoner (<2000 – 2022) som omfatter skadelige effekter på tarm ved bruk av CMC.

5.3.1 Humane studier

Blant de 82 publikasjonene inkluderes 17 ikke-systematiske oversiktsartikler som kun omfatter umodifisert CMC, etterfulgt av tre RCT-studier, seks eksponeringsstudier, én prospektiv kohortstudie og én forekomststudie. I tillegg var det seks kommentarer/redaksjonelle tekster/brev som inkluderte umodifisert CMC. Det var imidlertid ingen tilgjengelige humane studier med modifisert CMC eller publikasjoner som hadde utført systematiske oversikter, ikke-randomisert, kontrollerte studier, kaskontrollstudier eller tverrsnittstudier av hverken umodifisert- eller modifisert CMC. Figur 23 presenterer studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CMC.

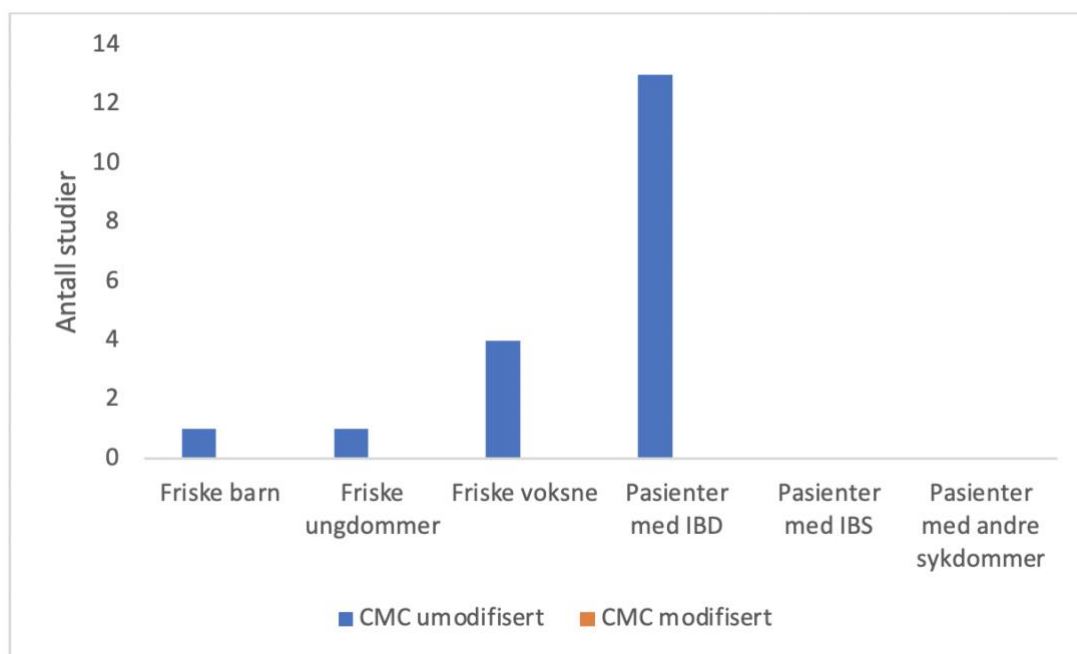


Figur 23. Studiedesign benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av CMC.

Blant de 17 inkluderte ikke-systematiske oversiktsartiklene var fem oversikter som kun rapporterte om CMC (Glade et al., 2016; Laudisi et al., 2019; Goens & Micic, 2020; Park et al., 2020; Rinninella et al., 2020), og de restene 12 inkluderte både CMC og CGN i sine oversiktsartikler (Martino et al., 2017; Paulaneto et al., 2017; Upadhyay, 2017; Kikut et al., 2018; Halmos et al., 2019; Laster et al., 2019; Logan et al., 2019; Marion-Letellier et al., 2019; Vo et al., 2019; Cox et al., 2020; Bancil et al., 2021; Tan et al., 2021). Ti av oversiktene viste evidens knyttet til pasienter med IBD og inntak av CMC (Glade et al., 2016; Martino et al., 2017; Kikut et al., 2018; Laudisi et al., 2019; Logan et al., 2019; Marion-Letellier et al., 2019; Goens & Micic, 2020; Park et al., 2020; Rinninella et al., 2020; Daniel et al., 2021). Oversiktene rapporterte skadelige utfall ved inntak av CMC som svekket tarmbarrierefunksjon/økt tarmpermeabilitet (n = 3), utvikling av tarminflammasjon (n = 11) og endringer i tarmmikrobiotaen (n = 11).

Én kohortstudie (Ho et al., 2021) inkluderte barn og ungdommer (8 – 18 år) med IBD, der mengden CMC (umodifisert) ikke var tilgjengelig grunnet manglende fulltekstversjon, og rapporterte ingen signifikante forskjeller mellom CMC og andre tilsetningsstoffer sammenlignet i studien. To eksponeringsstudier undersøkte effekten av CMC hos pasienter med IBD (Lee et al., 2018; Levine et al., 2020). Som nevnt tidligere, sammenligner disse studiene flere tilsetningsstoffer med hverandre, der bl.a. CGN inkluderes. Ytterligere inkluderer én eksponeringsstudie (Shah et al., 2017) både friske barn, ungdommer og voksne. Tre RCT-

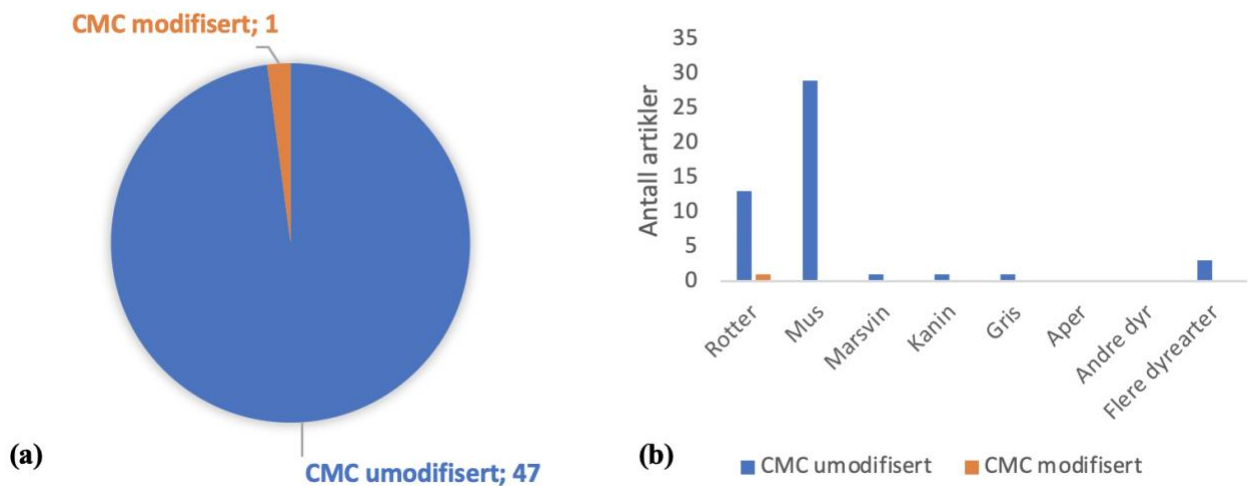
studier (Nct, 2018; Chassaing et al., 2020; Chassaing et al., 2022) inkluderer friske voksne som undersøker påvirkningen av CMC i forhold til tarmmikrobiota og tarmhelse. Chassaing et al. (2020) og Chassaing et al. (2022) utført en dobbeltblind, kontrollert studie der friske voksne ble fordelt i to grupper; CMC-fri diett og CMC-rik diett (15 g/dag) i 11 dager. Nct (2018) utførte også en randomisert, dobbeltblind, kontrollert studie med friske voksne i en 17 dagers periode, der deltakerne ble tilfeldig delt i to grupper; CMC-fri diett og CMC-rik diett (15 g/dag). Blant alle disse publikasjonene rapporteres flere utfall av skadelige effekter i tarm, som endringer i tarmmikrobiota (n = 4) og tarmbarrieren (n = 1), samt utvikling av tarminflammasjon (n = 1). Figur 24 presenterer deltakerkaraktistikker i humane studier benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.



Figur 24. Deltakerkaraktistikker i humane studier benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.

5.3.2 Dyrestudier

Totalt 48 publikasjoner inkluderer modifisert- og umodifisert CMC med hhv. 1 og 47. Som vist i figur 25b inkluderes modifisert CMC i kun én dyrestudie. Blant de 47 publikasjonene om umodifisert CMC var mus inkludert i 29 publikasjoner, etterfulgt av rotter (n = 13), gris (n = 1), marsvin (n = 1) og kanin (n = 1).



Figur 25. Diagrammene viser (a) fordelingen av antall dyrestudier som inkluderer modifisert- og umodifisert CMC, og (b) dyrearter benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC. Noen dyrestudier har inkludert flere dyrearter i studien.

Fem av publikasjonene identifisert var ikke-systematisk oversiktsartikler med bl.a. rotter, mus, marsvin og/eller kanin som diskuterte funn av umodifisert CMC (Martino et al., 2017; Laster et al., 2019; Laudisi et al., 2019; Vo et al., 2019; Bancil et al., 2021; Cox & Sandell, 2021). Fire andre publikasjoner var ikke-vitenskapelige artikler (kommentarer/redaksjonelle tekster/brev), som kommenterte bekymringer knyttet til bruken av CMC i forhold til tarminflammasjon-, mikrobiota- og permeabilitet (Bordon et al., 2015; Cani et al., 2015; Zinöker & Lindseth, 2019; Cox & Sandell, 2021).

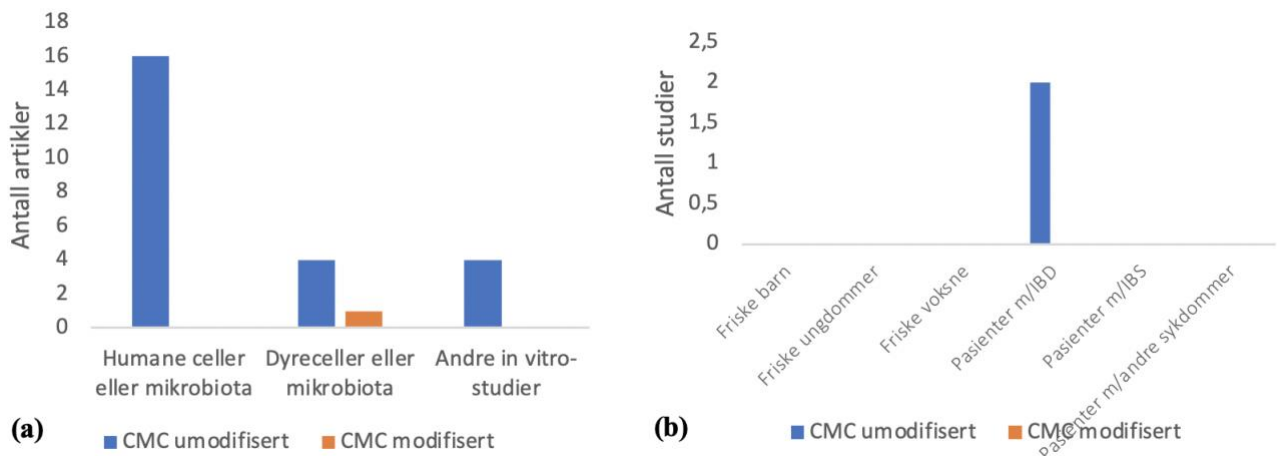
I dyrestudier ble mus, rotter og gris (hhv. n = 29, n = 13 og n = 1) føret med enten en diett tilsatt CMC i konsentrasjoner mellom 0,5% – 6,25% (Juskiewicz & Zduczyk, 2004; Metzler-Zebeli et al., 2010; Valizadeh et al., 2013; Behr et al., 2018; Zheng et al., 2020; Zangara et al., 2021; Zheng et al., 2021) eller inntatt oralt gjennom drikkevann mellom 0,25% - 2% løsning av CMC (Swidsinski et al., 2009; Ung et al., 2009; Ung et al., 2010; Yacyshyn et al., 2011; Chassaing et al., 2015; Furuhashi et al., 2016; Viennois et al., 2016; Chassaing & Gewirtz, 2017b; Holder et al., 2019; Xu et al., 2019; Sandell et al., 2020; Viennois et al., 2020; Viennois et al., 2021; Wu

et al., 2020; Xu et al., 2020). Studiene undersøkte bl.a. effekten av CMC inntatt gjennom drikkevann eller beriket diett med CMC i forhold til barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon, samt effekter på tarmmikrobiomet. Toyoda et al. (1994) utførte eksperimentelle studier på rotter ved å gi kosttilskudd bestående av 2,5, 5 og 10% umodifisert CMC. Kun én studie (Bar et al., 1995) inkluderte både modifisert- og umodifisert CMC, der rotter ble fóret med CMC og enzym-hydrolysert CMC (CMC-ENZ) i to uker, etterfulgt av en enkel-dose CMC og CMC-ENZ løsning på 500 mg/kg kroppsvekt inntatt oralt. I tillegg utførte Bar et al. (1995) toksikokinetikk vurdering av CMC-variantene.

Blant de identifiserte dyrestudiene rapporteres endringer i tarmbarrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon (n = 30), tarmmikrobiota (n = 22) og immunresponser (n = 6). Det rapporteres også andre utfall som utvikling av metabolsk syndrom (n = 3), økt insulinresistens (n = 2), vektøkning (n = 5) og utvikling av tarmkreft (n = 2). Tabell 7 gir referanser til alle artiklene inkludert i kartleggingsoversikt delt etter tilsetningsstoffene.

5.3.3 *In vitro*-studier

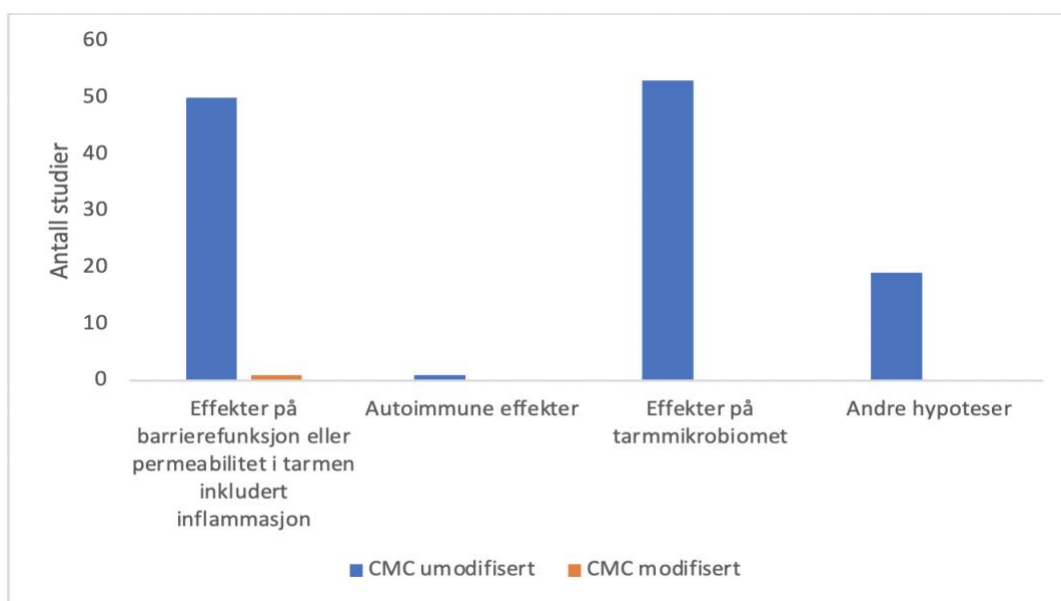
Det ble funnet 23 *in vitro*-studier som undersøkte CMC, der 16 av disse inkluderte humane celler eller human mikrobiota på umodifisert CMC. Når det gjelder studier undersøkt på dyreceller/mikrobiota besto fire av umodifisert CMC og kun én omfattet modifisert CMC. De resterende fire andre *in vitro*-studiene tok for seg kun umodifisert CMC. De mest rapporterte utfallene om skadelige effekter i tarmen ved inntak av CMC i *in vitro*-studier var endringer i tarmmikrobiota (n = 16), økt pro-inflammatorisk reaksjon (n = 4), immunresponser (n = 2), utvikling av tarminflammasjon (n = 6) og svekket tarmbarriere/økt permeabilitet i tarmen (n = 2). Det var kun to *in vitro*-studier som benyttet bakteriebiopsi og vevsbiopsi fra pasienter med CD, dyrket med (0,1%) eller uten CMC (umodifisert) (Schooth et al., 2020; Kang et al., 2021). Både Schooth et al. (2020) og Kang et al. (2021) rapporterte endringer i tarmmikrobiotaen ved eksponering av CMC.



Figur 26. Diagrammene viser (a) antall *in vitro*-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre *in vitro*-studier), og (b) deltakerkarakteristikker i *in vitro*-studier (humane celler eller mikrobiota, dyreceller eller mikrobiota, og andre *in vitro*-studier) benyttet til å undersøke skadelige effekter på tarm ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.

5.3.4 Hypoteser

Publikasjonene (n = 82) som inkluderer hypoteser om skadelige effekter på tarm ved inntak av modifisert- og umodifisert CMC oppsummeres i tabell 7 og figur 27. Som nevnte i seksjon 5.2.4 Hypoteser, ble det kartlagt evidens om hvorvidt humane-, dyre- og *in vitro*-studier viste skadelige effekter på barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon, autoimmune effekter og tarmmikrobiota. Andre hypoteser funnet ved de inkluderte publikasjonene om skadelige effekter på tarm ved inntak av CMC var metabolske effekter, magesmerter, vektnedgang/vektøkning, diaré, innvirkning på immunsystemet osv.



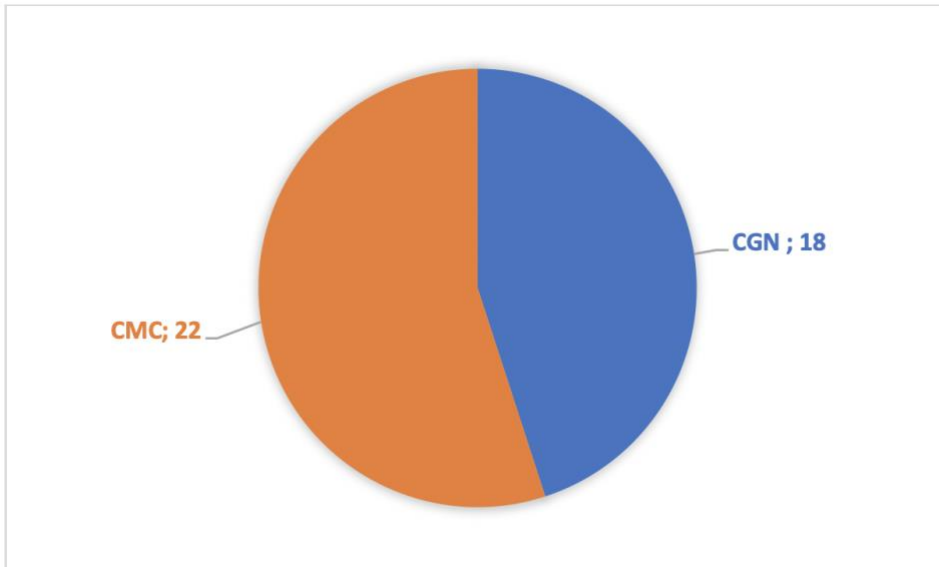
Figur 27. Antall artikler som gjelder hypoteser om skadelige effekter på tarm (effekter på barrierefunksjon eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, autoimmune effekter, effekter på tarmmikrobiomet, og andre hypoteser) ved inntak av umodifisert- og modifisert CMC.

Resultatene indikerer at 52 av 82 publikasjoner hadde relevant evidens for hypotese nr. 1; at CMC kan føre til skadelige effekter på barrierefunksjon og/eller permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon. Kun én av 52 publikasjoner (Andreev-Andrievskiy et al., 2021) som undersøkte hypotese nr. 1, omfattet modifisert CMC. Blant de 52 publikasjonene som undersøkte hypotese nr. 1 var 10 ikke-systematiske oversiktsartikler, to RCT-studier (Nct, 2018; Chassaing et al., 2022), fem fra kommentarer/redaksjonelle tekster/brev (Bordon, 2015; Cani & Everard, 2015; Niewiadomski, 2018; Zinöker & Lindseth, 2019; Cox & Sandell, 2021), 31 dyrestudier, og åtte, fire og to fra *in vitro*-studier på hhv. humane celler/mikrobiota, dyreceller/mikrobiota og andre *in vitro*-studier. Kikut et al. (2018) vurderte også CMC (umodifisert) sammen med CGN angående hypotese nr. 2; at CMC kan forårsake autoimmune effekter. I hypotese nr. 3 ble 53 publikasjoner inkludert som indikerte at CMC ga skadelige effekter på tarmmikrobiotaen, der

kun umodifisert CMC var opplyst i publikasjonene. Av de identifiserte publikasjonene som vurderte hypotese nr. 3 var flesteparten fra dyrestudier (n = 24), ikke-systematiske oversiktsartikler (n = 12) og *in vitro*-studier på humane celler/mikrobiota (n = 12). I tillegg hadde tre RCT-studier (Nct, 2018; Chassaing et al., 2020; Chassaing et al., 2022), *in vitro*-studier på dyreceller/mikrobiota (Metzler-Zebeli et al., 2010; Vo et al., 2019; Zheng et al., 2019) og andre *in vitro*-studier (Wyatt et al., 1988; Chassaing & Gewirtz, 2017a; Loayza et al., 2019) undersøkt hypotese nr. 3. Videre hadde fem kommentarer/redaksjonelle tekster/brev (Bordon, 2015; Cani, 2015; Niewiadomski, 2018; Zinöker & Lindseth, 2019; Cox & Sandell, 2021) referert til bruken av CMC kan gi skadelige effekter på tarmmikrobiota, samt én eksponerings- og forekomststudie (Levine et al., 2020; Park et al., 2020).

5.4 Konferansesammendrag

Totalt 40 konferansesammendrag ble inkludert i kartleggingsoversikten. 18 av 40 sammendrag inkluderte CGN og dets undergrupper, mens 22 inkluderte umodifisert CMC. Det ble ikke funnet noen sammendrag om modifisert CMC. Fulltekstversjoner av disse publikasjonene var ikke tilgjengelig, noe som medførte til at flere av de inkluderte publikasjonene hadde mangelfull beskrivelse av metoder og materialer, og resultater. Diagrammet nedenfor presenterer antall konferansesammendrag som inkluderte CGN og CMC.



Figur 28. Antall konferansesammendrag som inkluderer CGN og CMC.

En har laget et interaktivt forskningskart for å oppsummere publikasjonene kodet kun basert på sammendrag. Forskningskartet viser antall publikasjoner som inkluderer CGN og CMC (i kolonner) og studiedesign (på rader). Størrelsen på boblene representerer antall studier utført i hver kategori. Figur 29 og 30 (seksjon 5.5 Interaktive forskningskart) viser nærmere eksempel hvordan et slik forskningskart presenteres.

Klikk på følgende HTML-fil og last ned: [Konferansesammendrag av CGN og CMC](#)

5.5 Interaktive forskningskart

De interaktive forskningskartene kartlegger eksisterende forskning på en systematisk og vitenskapelig måte over negative effekter forårsaket i tarmen ved bruk av CGN og CMC. Forskningskartene gir en visuell oversikt over hvor i området det er flere, noen eller ikke-eksisterende vitenskapelig kunnskap om E-stoffene og dets negative effekter på tarmhelsen. De identifiserte forskningshullene indikerer hvor videre fremtidig forskning kan være nyttig å gjennomføre i forhold til humane-, dyre- og *in vitro*-studier (publikasjonstyper), friske personer eller pasienter og hvilke negative effekter i tarmen som bør studeres nærmere medført ved inntak av CGN og CMC.

De interaktive forskningskartene er tilgjengelig som HTML-filer og kan lastet opp i enhver nettleser. Forskningskartene er midlertidig delt i Dropbox (Dropbox™), og dermed må HTML-filene lastes ned når en trykker på lenkene vist nedenfor før de kan vises i nettleseren, uten behov for innlogging. En kan klikke hvor som helst i en kolonne og/eller boble og få tilgang over alle studier som tar for seg den bestemte tilsetningsstoffet, publikasjonstypen, populasjonen osv.

De fire interaktive forskningskartene laget viser tilgjengelig forskningskunnskap og kunnskapshull på skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC:

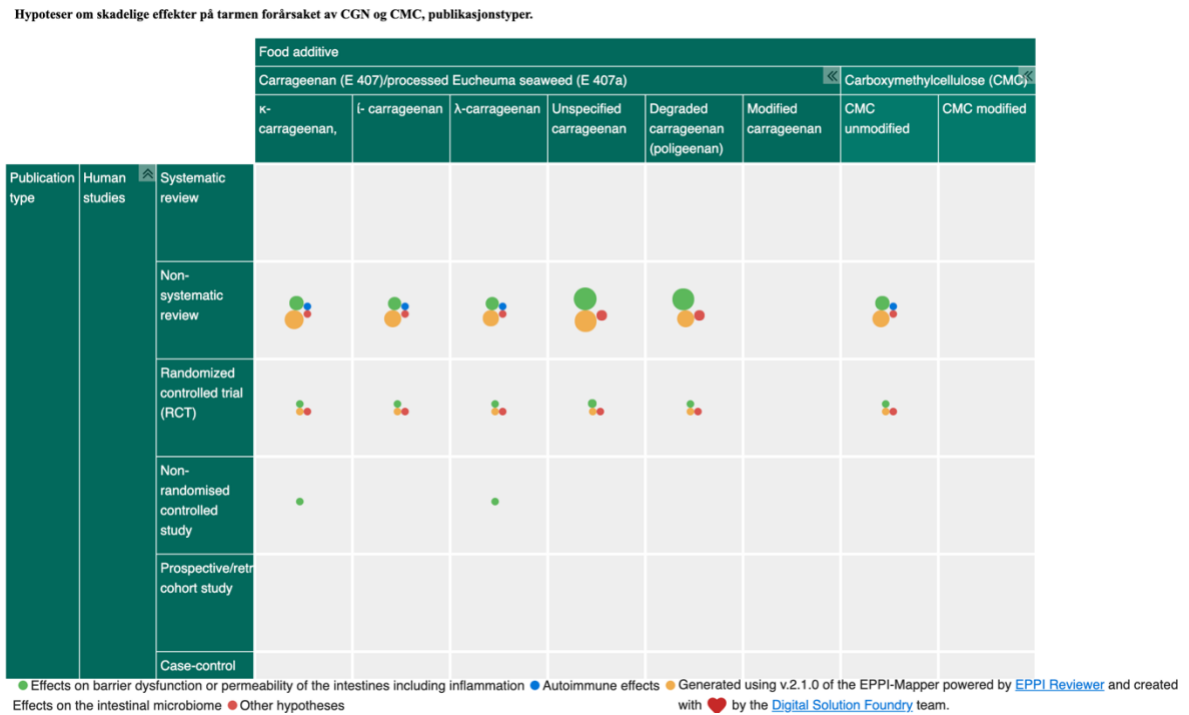
[Hypoteser om skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC, publikasjonstyper.](#)

[Hypoteser om skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC hos friske personer og pasienter](#)

[Hypoteser om skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC, publikasjonstyper involvert friske personer og pasienter](#)

[Hypoteser om skadelige effekter på tarmen forårsaket av CGN og CMC, publikasjonstyper utført <2000 - 2022](#)

Figur 29 og 30 illustrer henholdsvis et eksempel på et slikt interaktivt kart og hvordan referansene presenteres når en klikker på en av kolonnene/boblene. Forskningskartene i denne oppgaven presenteres kun som et utdrag, da kartene er lengre (bestående av flere rader) noe som blir vanskelig å inkludere i oppgaven som vedlegg.



Figur 29. Bilde illustrer et eksempel av det interaktive forskningskartet som viser hypoteser om skadelige effekter på tarmen (i boblene) forårsaket av CGN og CMC i kolonner og studiedesign på rader. Størrelsen på boblene viser antall studier i hver kategori. Grønn boble presenterer effekter på barrierefunksjon/permeabilitet i tarmen inkludert inflammasjon, gul boble viser effekter på tarmmikrobiota, mens blå og rød boble presenterer hhv. autoimmune effekter og andre hypoteser.

Filters Hide Headers 29 Records All Filter Download Listed References

Hypoteser om skadelige effekter på tarmen

Clear Filters Group by: None Sort by: Title

Food additive
 κ-carrageenan,
 ι-carrageenan
 λ-carrageenan
 Unspecified carragee...
 Degraded carrageena...
 Modified carrageenan
 CMC unmodified
 CMC modified
 Publication type
 Systematic review
 Non-systematic review
 Randomized controlle...
 Non-randomised cont...
 Prospective/retrospec...
 Case-control study
 Cross-sectional study
 Case reports
 Commentary/Editorial...
 Exposure studies
 Incidence studies

Publication type Human studies Systematic review Non-systematic review Randomized controlled trial (RCT) Non-randomised controlled study Prospective/retrospective cohort study Case-control

Effects on barrier dysfunction or permeability
 Effects on the intestinal microbiome Other

Algae-derived hydrocolloids in foods: applications and health-related issues
 Hydrocolloids are a class of food additives with broad applications in the food industry to develop structure in food ingredients. Hydrocolloids can be synthetic, plant-based, or animal-based. Increasing consumer awareness has led to the use of natural food ingredients derived from natural sources, making algae-derived hydrocolloids more appealing nowadays. Algae-derived hydrocolloids such as carrageenan, agar, and alginate are widely used in the food industry as thickening, gelling, and emulsifying agents. Carrageenans are sulfated polysaccharides with diverse structural specificities. The safety of carrageenan use in the food industry has been widely debated recently due to the reported pro-inflammatory activities of carrageenan and the probable digestion of carrageenan by the gut microbiota to generate pro-inflammatory oligosaccharides. In contrast, both agar and alginate are primarily nontoxic, and generally no dispute regarding the use of the same in food ingredients. This review provides an overview of the algae industry, the food additives, the algae-derived hydrocolloids, the applications of algae-derived hydrocolloids in food industries, health-related studies, and other sectors, along with future perspectives. Even though differences of opinion exist in the use of carrageenan, it is continued to be used.

Algae-derived hydrocolloids in food...
 Liao Y C; Chang C C; Nagarajan D; C...
 2021

Analysis of 61 exclusive enteral nutr...
 Logan M; Gkikas K; Svolos V; Nichol...
 2020

Animal models of inflammatory bow...
 Hibi T; Ogata H; Sakuraba A;
 2002

Animal models of inflammatory bow...
 Strober W;
 1985

Animal models of inflammatory bow...
 Goyal N; Rana A; Ahlawat A; Bijjem K...
 2014

Animal models of inflammatory bow...
 Neurath M F;
 2012

Beneficial effects of seaweed-derive...
 Huang W Q; Tan H Z; Nle S P;
 2022

Clarifying the confusion between po...
 McKim J M; Willoughby J A; Blakemore...
 2019

Diet in Treatment of Inflammatory B...

Figur 30. Illustrasjon over referanselisten (eller informasjon, f.eks. sammendrag) som oppgis når en klikker på en bestemt boble i forskningskartet. Referanselisten til den bestemte kategorien klikket kan lastes ned, dersom det er ønskelig.

6.0 Diskusjon

I denne kartleggingsoversikten har det blitt laget oversikt over typer studier, deltakerkarakteristikker og hypoteser publisert om CGN og CMC sine negative effekter på tarmhelsen. Forskningsfeltet har hatt en varierende interesse de siste årene, og litteratursøket viser at særlig CMC har hatt økende trend de siste årene. Ut ifra funnene i denne kartleggingsoversikten, ser det ut til at mange helsepåstander og hypoteser på dette temaet er basert på begrenset systematisk oversikt, men hovedsakelig på enkelte studier av ulike hypoteser med både funn av negative eller ingen effekter påvist. Det er funnet svært få systematiske oversikter, men tallrike ikke-systematiske oversiktsartikler som har referert flere hypoteser og omtalt tilsetningsstoffer generelt og ikke CGN eller CMC alene. En styrke ved denne kartleggingsoversikten er dens forhåndsdefinerte protokoll og strukturerte tilnærming som inkluderer et systematisk litteratursøk i flere ulike databaser. Det er benyttet definerte inklusjons- og eksklusjonskriterier, og screening av to uavhengige personer. En type kartleggingsoversikt som dette gir nyttig informasjon om tilgjengelig og manglende kunnskap på området, noe som igjen kan føre til en mer fornuftig prioritering av fremtidig forskning på dette området. I tillegg kan en slik oversikt gi nyttig informasjon om hvorvidt det er nødvendig med nye primærstudier og/eller systematiske oversikter for å skaffe ny kunnskap.

Mange av de ekskluderte studiene undersøkte andre faktorer enn våre hypoteser, og benyttet tilsetningsstoffet for å indusere betennelse i mage-tarmsystemet hos forsøksdyrene. Ofte ble dette sett i sammenheng med studier med betennelsesdempende medisiner eller virkning av andre type legemidler. I noen tilfeller hvor metodikken og resultater var godt presenter og tilsetningsstoffet ble gitt alene, har publikasjonene blitt inkludert da dette var relevant for våre hypoteser. Disse publikasjonene ble inkludert da de ga en indikasjon på tilsetningsstoffenes effekter på tarmen. De inkluderte publikasjonene er representert i tabell 7, hvor nøkkelegenskaper og hovedfunn hos hver enkelt publikasjon er oppsummert. En begrensning i denne kartleggingsoversikt er tidsperspektivet, da dette er en masteroppgave med en tidsbegrensning. Det er også verdt å påpeke at litteratursøket ble noe mer utsatt enn planlagt grunnet Covid-19 nedstengning i januar. Dersom tiden ikke hadde vært en begrensning ville protokollen blitt publisert på forhånd av utførelsen av selve kartleggingsoversikten. En kvalitetsvurdering av artiklene ville også kunne vært hensiktsmessig, men på grunnlag av begrenset tid kunne dette ikke gjennomføres.

6.1 Karragenan

Degradert CGN (PGN) har blitt benyttet i mange av effektstudiene for å indusere inflammasjon i dyremodeller. Imidlertid oppfører degradert CGN seg annerledes i motsetning til de andre typene av CGN, spesielt matkvalitets-CGN (κ -, ι - og λ -CGN). Som nevnt innledningsvis, har degradert CGN en lav molekylvekt (10 – 20 kDa) sammenliknet med ekstrahert-CGN (200 – 800 kDa), hvor degradert CGN har vist å gi toksiske effekter hos dyr og mennesker. PGN er ikke godkjent som tilsetningsstoff i EU, og brukes heller ikke i andre land som f.eks. USA. Dette kan skape en forvirring av betydningen av resultatene i mange av studiene, da stoffet i utgangspunktet ikke er relevant for diskusjonen om tilsetningsstoff i mat og human tarmhelse. Det kan diskuteres om degradert CGN/PGN kunne vært ekskludert i litteratursøket, men på bakgrunn av at en ikke ønsket å gå glipp av relevante publikasjoner ble disse inkludert. For videre forskning vil det anbefales å benytte de stoffene som er relevante for den typen som benyttes i maten, bl.a. matkvalitets-CGN.

Mange av studiene benyttet også flere av de ulike typene av CGN i samme studie. 91 av publikasjonene hadde ikke spesifisert hvilken type CGN som ble benyttet, noe som kan ansees som en svakhet, særlig hvis degradert CGN er benyttet i disse studiene. Hypotesene det ble funnet flest publikasjoner på var om barrierefunksjon/permeabilitet, samt inflammasjon (hypotese nr. 1) og tarmmikrobiota (hypotese nr. 3). De negative effektene på tarmen som ble rapportert i de ulike studiene inkluderte bl.a. endret tarmmikrobiota, IBD, lavgradig inflammasjon, svekket tarmbarrierefunksjon og økt tarmpermeabilitet. Generell inflammasjon i tarm var utfallet som oftest ble vurdert i studiene. Noen av de inkluderte studiene vurderte i tillegg andre hypoteser som metabolsk syndrom, vektøkning/vektnedgang, karsinogene effekter og genetiske endringer som kan assosieres med dette og effekter på tarm. Flere av studiene som hadde undersøkt effektene av CGN oppga ikke type eller mengde, og/eller diskutert dette i forhold til realistisk eksponering fra inntak av vanlige benyttede matvarer. I tillegg har flere av de eksperimentelle studiene brukt en høyere konsentrasjon av CGN i forhold til det som benyttes i matvarer, hvorav er lite realistiske å sammenlikne med studier av human tarmhelse. De fleste studiene har benyttet en konsentrasjon mellom 1 - 5 % CGN, både i dyrestudier og humanestudier. I dyrestudier ble oftest tilsetningsstoffet fortynnet i drikkevannet. Foreløpig eksisterer det ikke en begrensning i lovverket om mengde som kan benyttes, men i de fleste matvarer er det funnet mengde fra 0,01 - 3%. Det eksisterer lite informasjon om bruk av mengde hos hver enkelt matprodusent, noe som bør oppklares. Dette er noe som bør tas i betraktning

ved videre forskning, da gode eksponeringsdata er essensielt ved å vurdere risiko ved tilsetningsstoffet.

6.1.1 Oversiktsartikler

Oversiktsstudier kan bidra til å gi en god forståelse og oppsummering på et forskningsfelt, men bør ha en systematisk utforming for å kunne gi et godt vitenskapelig grunnlag og kunnskap. På CGN ble det kun funnet én systematisk oversiktsartikkel. Ikke-systematiske oversiktsartikler er den type publikasjoner det eksisterer mest av. De kan være et viktig bidrag til å gi informasjon om et gitt tema, men kan svært sjeldent benyttes til å trekke konklusjoner og finne årsakssammenhenger. I slike publikasjoner blir sjeldent kvaliteten av primærstudier vurdert, og dermed vil alle studiene uavhengig av kvalitet bli likt vurdert. En systematisk tilnærming vil kunne redusere risiko for skjevhet («bias») i slike typer studier. Kvalitetsvurdering ble ikke utført i denne kartleggingsoversikten, da dette var utenfor oppgavens hypotese og mål, og på grunn av begrenset tid. Limketkai et al. (2019) utførte den eneste systematiske oversikten på CGN, hvor de har vurdert effektiviteten og sikkerheten til kostintervensjoner på IBD-pasienter. Forskerne konkluderte med at effekten av en CGN-fri diett var usikkert. 30% av de som fulgte den CGN-frie kosten i 12 måneder fikk tilbakefall, sammenliknet med 60% i kontrollgruppen. Kostintervensjoner på pasienter med IBD er vanskelig å konkludere, da det er mange ulike faktorer som bidrar til symptom bildet, og kosthold generelt er vanskelig å evaluere. Denne systematiske oversiktsstudien, sammen med en rekke andre ikke-systematiske oversiktsstudier har ikke oppgitt type CGN og mengde, noe som gjør det vanskeligere å kunne konkludere og/eller bygge videre på.

6.1.2 Humane studier

Generelt er humane studier ved bruk av CGN og effekt på tarm noe det er stor mangel på, og blant de få som finnes er mange av mangelfull kvalitet. I tillegg er det begrenset antall studier som har undersøkt sammenhengen mellom CGN og negative effekter på tarm i forhold til hypotese nr. 1, 2 og 3. Blant de inkluderte humane studiene eksisterer det kun åtte RCT-studier og to ikke-randomisert, kontrollerte studier. I tillegg ble én prospektiv/retrospektiv kohortstudie identifisert. Wagner et al. (2018b) utførte en RCT-studie, der friske menn ble tilfeldig fordelt i en CGN gruppe og en placebogruppe i 14 dager. Mengde CGN gitt var 250 mg, to ganger daglig. Formålet med denne studien var i utgangspunktet å studere insulinresistensen, men det

ble foretatt en laktulose/mannitol-test som undersøkte tarmpermeabiliteten, noe som sekundært kan gi en økt insulinresistens. I tillegg ble fenotyping av blodimmunceller utført. Resultatene viste at tarmpermeabilitet økte signifikant sammenliknet i CGN-gruppen med kontroll ($p > 0,03$), men dette var ikke assosiert med økt grad av inflammasjon, da inflammatoriske cytokiner ikke viste endringer i forhold til kontrollgruppen ($p > 0,4$). Mange av de andre humane forsøkene har utført liknende studier med CGN-tilskudd vs. kontroll, eller CGN-fri diett vs. kontroll. Studiene diskuterer at CGN-fri diett kan ha en positiv effekt på IBD pasienter når det gjelder å unngå tilbakefall, men ingen signifikante resultater kan konkludere denne hypotesen. I mangel på gode humane studier, er det vanskelig å konkludere med nåværende studier. Det er behov for flere RCT studier da dette defineres som gullstandard, samt flere langtidsstudier for å se langvarig effekt av CGN. En utfordring med humane studier er at det kan fremstå noe uetisk å gi deltagerne et tilsetningsstoff for å så observere negative effekter, som potensielt kan gi betennelsesreaksjoner i tarmen. Det bør derfor vurderes andre metoder til å studere dette. Studier som benytter CGN som et kosttilskudd sammenliknet med placebo er trolig lite sammenlignbart, da det er vanskelig å sammenlikne med et reelt kosthold. Resultatene vil være mer realistiske ved å benytte seg av CGN-frie dietter vs. ”normalt kosthold”, for å se på ulikheter.

Det ble funnet seks eksponeringsstudier på dette området, hvorav noen av disse muligens kan defineres mer som oversiktsstudier med mye faktaopplysninger om CGN og mengde brukt i matvarer. Imidlertid har ikke alle studier undersøkt human eksponering av CGN. Eksponeringsstudier utført på dette området har mangelfull informasjon om hvor mye CGN som blir benyttet i kommersielle matprodukter, og hvor mye som er normale mengder inntatt pr. dag. David et al. (2018) opplyser i oversiktsartikkelen at typiske mengder tilsatt til matprodukter er alt fra 0,005 - 1%, alt ut fra hvilke matvarer det gjelder (David et al., 2018). I tillegg oppgir David et al. (2018) et daglig inntak av CGN fra 45 mg – 2,5 g pr. kg kroppsvekt, men disse verdiene er forholdsvis gamle. Shah & Huffman (2003) oppgir at forsøkspersoner fra Florida, USA, hadde et gjennomsnittlig daglig inntak av CGN fra 0 g – 7,7 g, der CGN-inntaket pr. kg kroppsvekt varierte fra 0 – 1 mg kg⁻¹. Én eksponeringsstudie (Lee et al., 2018) kom fram til at barn med CD hadde en gjennomsnittlig eksponering for CGN pr. dag fra 0,58 til 0,63%. Kosthold er et vanskelig emne å utføre studier på, og må tas i betraktning at inntak av tilsetningsstoffer vil variere fra individ til individ og ulik over landegrensene.

6.1.3 Dyrestudier

Flere dyrestudier har undersøkt effekten av tilsetningsstoffene ved å tilsette CGN i drikkevannet for å så studere effektene over en gitt tid. I tillegg ble dyrenes avføring, oppførsel og matlyst observert underveis, før de ble avlivet og obdusert for å undersøke de fysiologiske endringer i tarm. Utfordringene i mange av dyrestudiene var at CGN ble gitt i hensikt for å studere andre formål enn skadelige effekter, og undersøkt sammen med andre tilsetningsstoffer og/eller medikamenter, samt andre helsemessige årsaker som bl.a. metabolsk syndrom, diabetes og tarmkreft. I mange av studiene var sekundæreffektene noe det ble fokusert mest på, eksempelvis ved studier der glukosetoleranse ble studert som en faktor for utvikling av diabetes, men som i utgangspunktet kan ha blitt forårsaket av dårlig tarmflora. Som nevnt, undersøkte noen studier antiinflammatoriske medikamenter eller kosttilskudd, men hadde benyttet CGN for å indusere betennelse. De inkluderte studiene som hadde oppgitt mengde benyttet konsentrasjoner av CGN mellom 1 – 5 %. Sammenliknet med hva som benyttes i matvarer konsumert av mennesker vil dette være en høyere prosentandel, og lite sammenliknbart med tanke på effekter på human tarmhelse.

Wu et al. (2021) undersøkte om λ -CGN i mus kunne gi inflammasjon i tarm via *Citrobacter rodentium* (*C. rodentium*). λ -CGN indikerte å gi økt tilstedeværelse av LPS-produserende og tarmslimnedbrytende bakterier (f.eks. *C. rodentium*) i tarmen til mus, og danne et svakt pro-inflammatorisk miljø. Et redusert nivå av SCFA i kolon ga en hemmende differensiering av tarmepitelceller, samt svekkelse av barrierefunksjonen i tarmslimhinnen. Når dyr utsettes for patogene mikroorganismer eller inflammatoriske midler, vil λ -CGN kunne forsterke den patogeninduserte tarmbetennelsen, slik som i denne studien. Dette er også undersøkt ved å gi bakteriefrie mus en fekal transplantasjon fra CGN-behandlede mus, som kan forklare viktigheten av god tarmmikrobiota. Effektene av dyrestudiene var varierende, der de fleste funnene baserer seg på IBD-liknende symptomer som sårdannelse i tarm, inflammasjon og endringer i tarmflora. Flere av de nyere studiene har diskutert at mengden av CGN gitt til dyrene mulig er noe høyere sammenliknet med humant kosthold, og at de negative funnene hos dyr kan være artsspesifikke, og dermed ikke kan overføres til mennesker.

6.1.4 *In vitro*-studier

In vitro-studier på dette emnet baserte seg som oftest på bruk av epitelceller fra friske mennesker og/eller pasienter med IBD, og studier av human feces. Noen studier har også benyttet seg av dyre epitelceller. Bruk av human feces kan være nyttig for å evaluere bakteriesamfunnet i tarmen. McKim et al. (2015) benyttet humane celler (HEK293 celler) for å evaluere om CGN (κ -, τ - og λ) hadde evnen til å binde seg og aktivere TLR4-signalisering. Resultatene viste at CGN ikke kunne binde seg til TLR4, eller var cytotoxisk for HEK293-cellene ved de forholdene som ble testet. Andre *in vitro*-studier undersøkte også hypoteser om effekt på genregulering og pro-inflammatoriske faktorer, som er assosiert med IBD, eller lavgradig betennelse. Flere av resultatene bekrefter dette, men oppgir at det er vanskelig å direkte relatere det til human tarmhelse. Som nevnt tidligere, er det mangelfull informasjon i form av mengden som er benyttet i mange av studiene i likhet med humane- og dyrestudier.

6.2 Karboksymetylcellulose

Resultatene over relevante publikasjoner som omhandler CMC viser et økende forskningsfelt (figur 22b), hvor de fleste studiene er publisert innenfor de siste ti årene, derav ikke identifisert like mange publikasjoner sammenlignet med CGN. De fleste studiene har benyttet CMC (umodifisert), i motsetning til modifisert CMC der kun to studier har benyttet denne typen CMC i form av Kagocel (et syntetisk CMC-derivat kopolymisert med glossypol) (Andreev-Andrievskiy et al., 2021) og CMC-ENZ (en enzymatisk hydrolysert variant av CMC) (Bar et al., 1995). De fleste av de inkluderte studiene omhandlet hypotese nr. 1 at «CMC kan føre til skadelige effekter på barrierefunksjon og/eller permeabilitet inkludert inflammasjon», og utgjorde 52 av totalt 82 studier. Det var kun én publikasjon (Kikut et al., 2018) som indikerte at CMC (og CGN) kunne forårsake autoimmune effekter (hypotese nr. 2). Videre var det 53 publikasjoner som undersøkte og antydte at CMC kan gi skadelige effekter på tarmmikrobiotaen. I publikasjonene som omhandlet effektene av CMC ble det også observert at det ble benyttet en høyere mengde, sammenliknet med det som benyttes i matproduksjon. Det er få studier som diskuterer dette, der kun noen oversiktsstudier har kommentert at forskningen som er utført er lite overførbart til human helse. Som nevnt i seksjon 6.1.2 Humane studier, er det betydelig mangel på humane studier i forhold til skadelige effekter forårsaket i tarmen ved inntak av CMC hos friske personer og syke pasienter med tarmsykdommer.

6.2.1 Oversiktsartikler

Inkluderte publikasjoner som har benyttet CMC viser en stor mangel på systematiske oversikter, hvorav heller ikke støtter noen av våre hypoteser. Det finnes totalt 17 ikke-systematiske oversiktsartikler, noe som viser at temaet er av interesse hos flere forskere. Vo et al. (2019) utførte en ikke-systematisk oversiktsstudie på eksponering for CMC og påvirkning på tarmmikrobiota. Evidens forskningsgruppen har kommet frem til at vitenskapen ikke direkte kan konkludere med negative effekter av CMC, ettersom tarmsystemet til typiske benyttede gnagere er ulik sammenliknet med mennesker. Vo et al. (2019) diskuterer også at patogenesen for utvikling av sykdom er svært ulik mellom arter. Dyrestudier har også et mer kontrollert kosthold sammenliknet med humane studier. Mange av de studiene som viser negative effekter som inflammasjon og endret tarmmikrobiota, har benyttet konsentrasjoner over det som er normalt i et kosthold. Det er derfor vanskelig å kunne konkludere. I tillegg har mange av de nyere oversiktsstudiene diskutert det samme som Vo et al. (2019). Forskingen som finnes på nåværende tidspunkt har vært lite nøyaktig i metodisk tilnærming, lite kritisk til om resultatene kan overføres til human helse. Flere av oversiktsstudiene kritiserer mangelfull kritisk tolkning av tidligere publikasjoners resultater og at dette skaper forvirring i kunnskapen.

6.2.2 Humane studier

Det er funnet fire humane studier ved bruk av CMC, hvorav studiedesignene benyttet i disse er tre RCT-studier og én kohort studie. Det er dermed mangelfullt med studier på mennesker på dette forskningsfeltet. Chassaing et al. (2022) utførte en RCT humanstudie ved bruk av CMC hvor deltagerne var friske voksne mennesker som ble delt inn i to grupper; en CMC-fri diett og en diett beriket med 15 g CMC pr. dag i 11 dager. Hos CMC-gruppen ble det sett en økt forstyrrelse av tarmmikrobiota, hvor mangfoldet av bakterier ble redusert, samt økt ubehag i magen ble observert. I tillegg ble det funnet reduksjon av SCFA og frie aminosyrer i feces, og økt mengde mikrobiota i det normalt sterile indre slimlaget i tarmen hos to av forsøkspersonene, noe som kan assosieres med inflammasjon i tarm. Chassaing et al. (2022) kommenterer at mengden benyttet mulig er noe høyere enn CMC-inntaket for individer flest, men at mennesker som inntar mye bearbeidet mat høyest sannsynlig kan sammenliknes med denne mengden som CMC gruppen inntok. Tolkningen av resultatene kan gi en indikator på at CMC-sensitivitet er svært individuelt. Mange av studiene utført på CMC er fra de siste ti årene hvor kunnskapen på

dette området har vært noe bredere. Flere av studiene har en kritisk tolkning til resultatene, likevel er mengden benyttet noe høyere enn det som anses som normalt inntak.

Det er funnet seks publikasjoner som omhandler daglig eksponering av CMC. Noen av disse eksponeringsstudiene er mangelfulle, men kan tolkes til at inntak av CMC er lavere enn hos CGN, og andre tilsetningsstoffer undersøkt i de samme studiene. I en studie (Lee et al., 2018) utført på barn ble det observert et gjennomsnittlig daglig inntak av CMC på under 0,1 %. En annen eksponeringsstudie (Levine et al., 2020) oppga at normal forbruk av CMC i matvarer var opptil 2 %. Studiene mangler informasjon om hvordan nøyaktig dette er utarbeidet. Opplysninger om dette, både eksponering og bruk i mat er mangelfull, og bør derfor forskes mer på for å kunne relatere CMC til negative effekter på tarm.

6.2.3 Dyrestudier

Totalt 48 publikasjoner inkluderte studier utført på dyr, hvorav dominerer innen dette forskningsfeltet, sammenliknet med humane studier og *in vitro*-studier. Chassaing et al. (2017a) utførte en studie ved bruk av CMC og deres effekt på tarmbarrieren. CMC ble applisert i drikkevannet til musene på et relativt lavt nivå (1,0%, 0,5%, 0,25% og 0,10%) i 12 uker. CMC viste seg å endre sammensetning av tarmmikrobiota og induerte økt permeabilitet i tarmbarrieren, samt økt inflammasjon. Inflammatoriske markører som fecal lipocalin-2 eller myeloperoksidase-aktivitet økte hos musene. Viktigheten av mikrobiota ble demonstrert ved fekal overføring av feces fra CMC-behandelnde mus til ueksponerte og bakteriefrie mus. Resultatene observert var at de koloniserte bakteriefrie musene hadde samme respons som CMC-behandelnde mus. I en annen studie har Viennois et al. (2021) undersøkt om CMC kan påvirke tykktarmens karsinogenese. De utsatte mus med kolitt-assosiert kreft for CMC i 13 uker og observerte at tilsetningsstoffet fremmet karsinogenese via tarmmikrobiota. Videre har Cani (2015) rapportert i en redaksjonsartikkel at gnagere som fikk CMC ned mot 0,1% ga negative effekter på tarm. Det ble også vist at CMC hadde langvarig negative effekter som eksempelvis myeloperoksidase aktivitet i tarmen (Cani, 2015). Likevel vil det fortsatt være uvisst om dette kan være forklaringen på økt forekomst av inflammatoriske effekter i tarmen. De fleste eksperimentelle studier har benyttet kontinuerlige doser mellom 0,1% til 1% i den totale mengden mat som er inntatt i løpet av 24 timer. Hvis dette skal kunne være overførbart til mennesker betyr det at all den maten som blir inntatt igjennom en hel dag inneholder fra 0,1-2% CMC, noe som trolig er overestimert. Et økt inntak av CMC kan også være mulig hos noen

individer avhengig av deres kostholdsvaner. Det bør heller ikke utelukkes at noen mennesker kan være mer pre-disponerte for negative effekter av CMC. Sensitiviteten for CMC kan mulig være artsspesifikk, slik at typiske forsøksdyr som gnagere vil reagere mer kraftigere på tilsetningsstoffet. Dette er også noe som bør diskuteres i videre forskning, hvorvidt forsøksdyrenes tarmsystem er overførbart til mennesker.

6.2.4 *In vitro*-studier

Litteratursøket resulterte i 23 *in vitro*-studier, hvor de fleste av disse benyttet humane celler eller mikrobiota fra mennesker. Resultatene fra *in vitro* studiene er varierende, hvorav de fleste resulterte i endret tarmmikrobiota og/eller økt pro-inflammatorisk potensiale. Oscarsson et al. (2020) benyttet konsentrasjoner mellom 0,2 - 1% CMC, som ikke viste å ha påvirkning på permeabiliteten i tarmen. Naimi et al. (2021) derimot, benyttet noe lavere konsentrasjoner fra 0,10-1% CMC, og resulterte i endret tarmflora og genuttrykk, noe som kan assosieres med tarminflammasjon. I likhet med dyrestudier, er resultatene fra *in vitro*-studiene noe varierende da CMC vises enten å gi skadelige eller ingen effekter i tarmen. På bakgrunn av dette kan det konkluderes med at det er nødvendig med mer forskning, for å konkludere hvorvidt det kan overføres til human helse.

6.3 Kunnskapshull

Underveis i denne kartleggingsoversikten har det blitt observert flere kunnskapshull innen dette fagfeltet. Noen av studiene har en mangelfull metode- og resultatdel, noe som gjør det vanskelig å direkte evaluere studien. Andre studier/oversiktsartikler har ikke definert hvilken type CGN de har benyttet til å undersøke eller rapportere, noe som er viktig for videre forskning. Degradert CGN har blitt benyttet i de fleste studiene, særlig de fra før år 2000, og er i utgangspunktet ikke relevant for human tarmhelse da det ikke er et godkjent tilsetningsstoff. Mange av de inkluderte studiene mangler også en definert hypotese/formål med studiet, og flere oversiktsartikler er generelle uten en systematisk tilnærming. Dette gjør det vanskeligere å tolke, ettersom kvaliteten bl.a. ikke har blitt vurdert, noe som er essensielt for å skrive en god vitenskapelig oversiktsartikkel. Andre oversiktsartikler har kun nevnt våre hypoteser i en setning eller et avsnitt, og ikke en dominerende del av artikkelen.

Flere av de eksperimentelle dyrestudiene har undersøkt flere ulike tilsetningsstoffer og andre hypoteser i samme studie. Det oppsto noe usikkerhet om disse studiene skulle inkluderes, da formålet avvek noe fra hovedformålet til denne oppgavens hypotese. Likevel ble det identifisert noen elementer som kunne indikere at effekten gikk via tarm, og disse studiene ble inkludert på bakgrunn av den valgte metoden. Det er behov for mer konkrete studier på dette området, hvor også langtidseffekter blir vurdert. Flere av studiene har ikke oppgitt konsentrasjonen av tilsetningsstoffet som er gitt til dyr, og hvorvidt det er sammenliknbart med mengden tilsatt i matvarer og konsumert til mennesker. Det viser seg at mengde og type har mye å si for negative effekter på dette temaet, og dermed viktig for riktig tolkning av resultatene. Ulike studier har også benyttet ulike konsentrasjoner. Mengder som er representativt for menneskers eksponering via kosten bør bestemmes i videre studier for å sikre reproduktbarhet på forskningsfeltet. Det er også et stort behov for flere gode humane studier på både CGN og CMC. Hvis det foreligger nye vitenskapelige data i fremtiden som gir grunnlag for CGN og CMC sine negative effekter kan ADI for disse stoffene eventuelt bli endret.

6.4 Styrker og svakheter i oppgaven

Styrken til denne kartleggingsoversikten er at den gir en grundig oversikt over nåværende kunnskap og det har blitt identifisert kunnskapshull ved en gjennomtenkt og systematisk tilnærming. En god oversikt over dette forskningsfeltet kan gi forskere ved en senere anledning lettere tilgang på relevante studier, og en oppsummerende oversikt, som kan være utgangspunktet for å planlegge videre forskning. Kvaliteten på studiene er ikke evaluert individuelt, men det diskuteres hvorvidt kvaliteten på flere av studiene er tilstrekkelig. En annen svakhet med slike oversiktsstudier er at de vil bli uaktuelle etter hvert som det kommer flere studier på området, inkludert de interaktive forskningskartene (seksjon 5.5 Interaktive forskningskart). Disse forskningskartene og resultatfigurene er basert på kategorier/koder som ble benyttet i ER for å utføre dataekstraksjon, hvor målet har vært å være så konkret som mulig. Noen studier var vanskelige og kategoriserte, derav blitt plassert i flere kategorier, noe som kan gjøre resultatene vanskelige å tolke. Av den grunn har overlapping mellom kategoriene forekommet i denne kartleggingsoversikten. ER benyttet til å screene og utføre dataekstraksjon i denne kartleggingsoversikten var nytt for alle personene, og kan dermed ha forekommet feilkilder ved inkludering og ekskludering av artikler. Likevel har det blitt etterstrebet å unngå dette. Feilkilder i denne oversikten kan være at en eller flere relevante artikler kan ha blitt ekskludert ved en feil underveis. Det er også en mulighet at nyere artikler publisert underveis i

litteratursøket eller etter ikke har blitt inkludert i denne oversikten. Dette har likevel vært et stort fokus, og det har blitt etterstrebet å ikke ekskludere relevante studier.

6.5 Videre forskning

Det er behov for gode systematiske oversiktsstudier, langsiktig eksperimentelle dyrestudier med humant relevante doser og særlig gode humane studier, både på den generelle befolkningen og på pasienter med tarmsykdommer. I tillegg er det behov for mer forskning på eksponering for disse tilsetningsstoffene fra mat i ulike aldersgrupper. Det gjøres ofte undersøkelser i Norge hvor de ser på kostholdet til befolkningen, men det er viktig å følge med på bruken av tilsetningsstoffer når nye matvarer og råvarer kommer på markedet. Det er også nødvendig med flere systematiske tilnærminger og studier av flere spesifikke hypoteser på dette området.

7.0 Konklusjoner

Studiene inkludert i denne kartleggingsoversikten peker på flere hypoteser om hvordan CGN og CMC kan påvirke tarmen negativt. Kun få av disse studiene har spesifisert en problemstilling og/eller vurdering som belyser formålet med studien. Likevel indikerer flesteparten av publikasjonene inkludert at både CGN og CMC kan forårsake skadelige effekter på barrierefunksjon/permeabilitet inkludert inflammasjon (hypotese nr. 1) og tarmmikrobiota (hypotese nr. 3). I motsetning til hypotese nr. 1 og 3, var det kun én publikasjon som indikerte at CGN og CMC kunne forårsake autoimmune effekter (hypotese nr. 2). Imidlertid er det nødvendig med flere langsiktige og gode human-, dyre- og/eller *in vitro*-studier før det kan konkluderes klart om CGN og CMC har en negativ påvirkning på tarmhelsen.

Referanser

- Aabakken, L. (2022). Gastroenterologi. Store Medisinske Leksikon (SML) i Store Norske Leksikon (SNL). Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/gastroenterologi> (Hentet 26.02.22)
- Abraham, C. and Cho, J. H. (2009). Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*; 361:2066–2078. doi: 10.1056/NEJMra0804647
- Adams, J. and White, M. (2015). Characterisation of UK diets according to degree of food processing and associations with socio-demographics and obesity: cross-sectional analysis of UK National Diet and Nutrition Survey (2008–12). *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* 12:160. doi: <https://doi.org/10.1186/s12966-015-0317-y>
- Adolph, T. E., Tomczak, M. F., Niederreiter, L. et al. (2013). Paneth cells as a site of origin for intestinal inflammation. *Nature* 503:272–276. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12599>
- Alexander, J. (2021). Slik gjør Vitenskapskomiteen risikovurdering. Norsk vitenskapskomité for mat og miljø (VKM). Tilgjengelig fra: <https://vkm.no/tema/slikgjorvitenskapskomiteenrisikovurderinger.4.4965dafe1629d0b5ea534a3d.html> (Hentet 06.04.22)
- Al-Suhail, A. A., Reid, P. E., Culling, C. F. A., et al. (1984a). Studies of the degraded carrageenan-induced colitis of rabbits. I. Changes in the epithelial glycoprotein O-acetylated sialic acids associated with ulceration. *Histochemical Journal*, 16(5):543-553. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01041354>
- Al-Suhail, A. A., Reid, P. E., Culling, C. F. A., et al. (1984b). Studies of the degraded carrageenan-induced colitis of rabbits. II. Changes in the epithelial glycoprotein O-acetylated sialic acids associated with the induction and healing phases. *The Histochemical Journal*, 16(5):555-564. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01041355>
- Andreev-Andrievskiy, A. A., Zinovkin, R. A., Mashkin, M. A., et al. (2021). Gene Expression Pattern of Peyer's Patch Lymphocytes Exposed to Kagocel Suggests Pattern-Recognition Receptors Mediate Its Action. *Frontiers in Pharmacology*, 12: 679511. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.679511>
- Anver, M. R. and Cohen, B. J. (1976). Animal model of human disease: ulcerative colitis. *American Journal of Pathology*, 84(2):431-434.
- Aoki, K. (1978). A study of endotoxemia in ulcerative colitis and Crohn's disease. II. Experimental study. *Acta Medica Okayama*, 32(3):207-16. PMID: 150200
- Artis, D. (2008). Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nat. Rev. Immunol.* 8, 411–420. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2316>
- Aune, T. (2007). Næringsmiddeltoksikologi. Tilsetningsstoffer, miljøgifter og naturlige toksiner. 2 utg. HøyskoleForlaget: Norwegian academic press.
- Axelsson, L. G. and Midtvedt, T. (1997). Sulfation and MW-optimized carrageenan induces colon inflammation in germfree mice. *Gastroenterology*, 112(4):A925-A925.
- Backhed, F., Ley, R. E., Sonnenburg, J. L., et al. (2005). Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science*, 307(5717):1915–1920. doi: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1104816>
- Bampidis, V., Azimonti, G., Bastos, M. d-L., et al. (2020). *Safety and efficacy of sodium carboxymethyl cellulose for all animal species*. *EFSA Journal*;18(7):6211. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6211>
- Bancil, A. S., Sandall, A. M., Rossi, M., et al. (2021). Food Additive Emulsifiers and Their Impact on Gut Microbiome, Permeability, and Inflammation: Mechanistic Insights

- in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 15(6):1068-1079. doi: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa254>
- Bar, A., Vanommen, B. and Timonen, M. (1995). Metabolic disposition in rats of regular and enzymatically depolymerized sodium carboxymethylcellulose. *Food and Chemical Toxicology*, 33(11):901-907. doi: [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(95\)00068-D](https://doi.org/10.1016/0278-6915(95)00068-D)
- Barrett, J. C., Hansoul, S., Nicolae, D. L., et al. (2008). Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nature Genet.* 40, 955–962. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.175>
- Becker, C., Wirtz, S., Blessing, M., et al. (2003). Constitutive p40 promoter activation and IL-23 production in the terminal ileum mediated by dendritic cells. *J. Clin. Invest.* 112(5): 693–706. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI7464>
- Behr, C., Cameron, H. J., Strauss, V., et al. (2018). Baseline variability of the gut microbial community and related metabolic changes in plasma and feces. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 391(Supplement 1):S46-S47. doi: 10.1007/s00210-018-147-75
- Benard, C., Cultrone, A., Michel, C., et al. (2010). Degraded carrageenan causing colitis in rats induces TNF secretion and ICAM-1 upregulation in monocytes through NF-kappaB activation. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 5(1):e8666. doi: 10.1371/journal.pone.0008666
- Berkes, J., Viswanathan, V. K., Savkovic, S. D. et al. (2003). Intestinal epithelial responses to enteric pathogens: effects on the tight junction barrier, ion transport, and inflammation. *Gut* 52, 439–451. doi: 10.1136/gut.52.3.439
- Bhattacharyya, S., Borthakur, A., Dudeja, P. K., et al. (2008a). Carrageenan induces cell cycle arrest in human intestinal epithelial cells in vitro. *Journal of Nutrition*, 138(3):469-75. doi: 10.1093/jn/138.3.469
- Bhattacharyya, S., Dudeja, P. K. and Tobacman, J. K. (2008b). Carrageenan-induced NFκB activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27 or by Bcl10. *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1780(7-8):973-982. doi: 10.1016/j.bbagen.2008.03.019
- Bhattacharyya, S., Gill, R., Chen, M. L., et al. (2008c). Toll-like receptor 4 mediates induction of the Bcl10-NFκB-interleukin-8 inflammatory pathway by carrageenan in human intestinal epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*, 283(16):10550-8. doi: 10.1074/jbc.M708833200
- Bhattacharyya, S., Liu, H., Zhang, Z., et al. (2010a). Carrageenan-induced innate immune response is modified by enzymes that hydrolyze distinct galactosidic bonds. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 21(10):906-13. doi: 10.1016/j.jnutbio.2009.07.002
- Bhattacharyya, S., Borthakur, A., Dudeja, P. K., et al. (2010b). Prolonged activation of NFκB (RelA and RelB), BCL10, and IL-8 following exposure to common food additive carrageenan in human colonic epithelial cells may be attributable to NFκB binding site in BCL10 promoter. *Cancer Research. Conference: 101st Annual Meeting of the American Association for Cancer Research and AACR*, 70(8 SUPPL. 1):5734. doi: 10.1158/1538-7445.Am10-5734
- Bhattacharyya, S., Dudeja, P. K. and Tobacman, J. K. (2010c). Tumor necrosis factor alpha-induced inflammation is increased but apoptosis is inhibited by common food additive carrageenan. *Journal of Biological Chemistry*, 285(50):39511-22. doi: 10.1074/jbc.M110.159681
- Bhattacharyya, S. and Tobacman, J. K. (2011). Common food additive carrageenan activates polyp formation pathways by reactive oxygen species, not by TLR4-BCL10

- inflammatory cascade. *Gastroenterology*, 140(5 Suppl.1):S349. doi: 10.1016/s0016-5085(11)61420-0
- Bhattacharyya, S. and Tobacman, J. K. (2012). Common food additive carrageenan activates wnt signaling pathway in mouse colon and human colonic epithelial cells. *Cancer Research. Conference: 103rd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research and AACR*, 72(8 Suppl. 1). doi: 10.1158/1538-7445.Am2012-163
- Bhattacharyya, S., O-Sullivan, I., Katyal, S., et al. (2012). Exposure to the common food additive carrageenan leads to glucose intolerance, insulin resistance and inhibition of insulin signalling in HepG2 cells and C57BL/6J mice. *Diabetologia*, 55(1):194-203. doi: 10.1007/s00125-011-2333-z
- Bhattacharyya, S., Xue, L., Devkota, S., et al. (2013). Carrageenan-induced colonic inflammation is reduced in Bcl10 null mice and increased in IL-10-deficient mice. *Mediators of Inflammation*, 2013: 397642. doi: 10.1155/2013/397642
- Bhattacharyya, S., Feferman, L. and Tobacman, J. K. (2014a). Carrageenan increase in wnt9a expression is mediated by arylsulfatase B (nacetylgalactosamine-4-sulfatase), chondroitin-4-sulfate, galectin-3, and sp-1. *Gastroenterology*, 140(5 Suppl.1):S-812. doi: 10.1016/s0016-5085(14)62935-8
- Bhattacharyya, S., Feferman, L. and Tobacman, J. K. (2014b). Increased expression of colonic Wnt9A through Sp1-mediated transcriptional effects involving arylsulfatase B, chondroitin 4-sulfate, and galectin-3. *Journal of Biological Chemistry*, 289(25):17564-75. doi: 10.1074/jbc.M114.561589
- Bhattacharyya, S., Shumard, T., Xie, H., et al. (2017). A randomized trial of the effects of the no-carrageenan diet on ulcerative colitis disease activity. *Nutrition and Healthy Aging*, 4:181-192. doi: 10.3233/NHA-170023.
- Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., et al. (2014). Intestinal permeability--a new target for disease prevention and therapy. *BMC gastroenterology*, 14:189. doi: <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
- Bixler, H. J. (2017). The carrageenan controversy. *Journal of Applied Phycology*, 29(5): 2201-2207. doi: 10.1007/s10811-017-1132-4
- Blakemore, W. R., and Harpell, A. R. (2010). Carrageenan. In Food stabilisers, thickeners and gelling agent, ed. A. Imeson. Wiley-Blackwell, Blackwell Publishing Ltd. p. 73–94.
- Bliss, D. Z., Weimer, P. J., Jung, H. J. G., et al. (2013). In vitro degradation and fermentation of three dietary fiber sources by human colonic bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(19):4614-4621. doi: 10.1021/jf3054017
- Blumberg, R. S., and W. F. Stenson. (1995). The immune system. In: Textbook of Gastroenterology. 2nd ed., edited by T. Yamada, D. H. Alpers, C. Owyang, D. W. Powell, and F. E. Silverstein. Philadelphia, PA: Lippincott, p. 111–140.
- Bonamy, C., Sechet, E., Amiot, A. et al. (2018). Expression of the human antimicrobial peptide β -defensin-1 is repressed by the EGFR-ERK-MYC axis in colonic epithelial cells. *Sci Rep* 8: 18043. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36387-z>
- Bonfils, S. (1970). Carrageenan and the human gut. *Lancet*, 2(7669):414. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)90022-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)90022-X)
- Bordon, Y. (2015). Mucosal immunology: Food additives feed the fire. *Nature Reviews Immunology*, 15(4):200. doi: 10.1038/nri3833
- Borsani, B., De Santis, R., Perico, V., et al. (2021). The Role of Carrageenan in Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand?. *Nutrients*, 13(10):27. doi: 10.3390/nu13103402

- Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Dudeja, P. K., et al. (2007). Carrageenan induces interleukin-8 production through distinct Bcl10 pathway in normal human colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal & Liver Physiology*, 292(3):G829-38. doi: 10.1152/ajpgi.00380.2006
- Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Anbazhagan, A. N., et al. (2012). Prolongation of carrageenan-induced inflammation in human colonic epithelial cells by activation of an NFκB-BCL10 loop. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1822(8):1300-1307. doi: 10.1016/j.bbadis.2012.05.001
- Bourquin, L. D., Titgemeyer, E. C., Fahey, G. C., et al. (1993). Fermentation of dietary fibre by human colonic bacteria: Disappearance of, short-chain fatty acid production from, and potential water-holding capacity of, various substrates. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 28(3):249-255. doi: 10.3109/00365529309096081
- Bouskra, D., Brézillon, C., Bérard, M., et al. (2008). Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*, 456(7221):507–10. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07450>
- Bowen-Yacyshyn, M. B., Dieter, L., and Yacyshyn, B. R. (2005). Carboxy-methylcellulose (CMC) alters intestinal permeability, decreases inflammation and increases CEACAM1 isoform expression in the HLA-B27 transgenic rat. *Gastroenterology*, 128(4):A280-A280.
- Boxenbaum, H. G. and Dairman, W. (1977). Evaluation of an animal model for the screening of compounds potentially useful in human ulcerative colitis: Effect of salicylazosulfapyridine and prednisolone on carrageenan induced ulceration of the large intestine of the guinea pig. *Drug.Dev.Ind.Pharm*, 3(2):121-130. doi: <https://doi.org/10.3109/03639047709051919>
- Cai, J. S., and Chen, J. H. (2014). The mechanism of enterohepatic circulation in the formation of gallstone disease. *The Journal of membrane biology*, 247(11), 1067–1082. doi: <https://doi.org/10.1007/s00232-014-9715-3>
- Cani, P. D. (2015). Metabolism: Dietary emulsifiers-sweepers of the gut lining?. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(6):p319. doi: 10.1038/nrendo.2015.59
- Cani, P. D. and Everard, A. (2015). Keeping gut lining at bay: impact of emulsifiers. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 26: 273–4. doi: 10.1016/j.tem.2015.03.009
- Carocho, M., Barreiro, M. F., Morales, P., et al. (2014). Adding molecules to food, pros and cons: A review on synthetic and natural food additives. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 13: 377–99. doi: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12065>
- Carthew, P. and Tobacman, J. (2002). Safety of carrageenan in foods (multiple letters) [1]. *Environmental Health Perspectives*, 110(4):A176-A177.
- Castro, G. A., and Arntzen, C. J. (1993). Immunophysiology of the gut: a research frontier for integrative studies of the common mucosal immune system. *Am. J. Physiol.* 265 (Gastrointest. Liver Physiol. 28):G599–G610. doi: 10.1152/ajpgi.1993.265.4.G599
- Catalioto, R. M., Maggi, C. A. and Giuliani, S. (2011). Intestinal epithelial barrier dysfunction in disease and possible therapeutical interventions. *Curr. Med. Chem.* 18: 398–426. doi: 10.2174/092986711794839179
- Cediel, G., Reyes, M., Costa Louzada, M. L. et al. (2018). Ultra-processed foods and added sugars in the Chilean diet (2010). *Public Health Nutrition* 21: 125–33. doi: 10.1017/S1368980017001161
- Chang, E. B. and Leung, P. S. (2014). The Gastrointestinal System. *Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology. Part I: Gastrointestinal Physiology.* Springer, Dordrecht.

- Chassaing, B. and Gewirtz, A. (2013). Food additives promote intestinal inflammation in susceptible hosts. *Inflammatory Bowel Diseases*, 19(Suppl. 1):S115-S116. doi: 10.1097/01.MIB.0000439029.44015.b6
- Chassaing, B. and Gewirtz, A. T. (2014). Food additives promote intestinal inflammation in susceptible hosts. *Gastroenterology*, 146(5 Suppl. 1):S-286. doi: 10.1016/s0016-5085(14)61016-7
- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J. K., et al. (2015). Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. *Nature*, 519(7541):92-6. doi: 10.1038/nature14232
- Chassaing, B., Van De Wiele, T. and Gewirtz, A. (2016). Dietary emulsifiers directly impact the human gut microbiota increasing its pro-inflammatory potential. *United European Gastroenterology Journal*, 4(5 Suppl. 1):A93. doi: 10.1177/20506406166663688
- Chassaing, B., Van de Wiele, T., De Bodt, J., et al. (2017a). Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. *Gut*, 66(8):1414-1427. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313099
- Chassaing, B., Van de Wiele, T. and Gewirtz, A. T. (2017b). Dietary emulsifiers directly impact the human gut microbiota increasing its proinflammatory potential and ability to induce intestinal inflammation. In: *Inflammatory bowel disease*. 23(Suppl 1):S5. doi: <https://doi.org/10.1097/01.MIB.0000512523.29952.6f>
- Chassaing, B. and Gewirtz, A. T. (2017a). Dietary emulsifiers directly impact the transcriptome of a crohn's disease-associated escherichia coli, increasing its ability to induce intestinal inflammation. *United European Gastroenterology Journal*, 5(5 Suppl.1):A29. doi: 10.1177/2050640617725668
- Chassaing, B. and Gewirtz, A. T. (2017b). Pathobiont-free microbiota protects against gut inflammation induced by an innate immune deficiency or dietary perturbant of the microbiota. *United European Gastroenterology Journal*, 5(5 Suppl. 1):A495-A496. doi: 10.1177/2050640617725676
- Chassaing, B., Gershuni, V., McKeever, L., et al. (2020). 1008 a Randomized Controlled-Feeding Study of the Impact of the Synthetic Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose on Human Health and Intestinal Microbiota. *Gastroenterology*, 158(6 Suppl. 1):S-200. doi: 10.1016/s0016-5085(20)31184-7
- Chassaing, B., Compher, C., Bonhomme, B., et al. (2022). Randomized Controlled-Feeding Study of Dietary Emulsifier Carboxymethylcellulose Reveals Detrimental Impacts on the Gut Microbiota and Metabolome. *Gastroenterology*, 162(3):743-756. doi: 10.1053/j.gastro.2021.11.006
- Chelakkot, C., Ghim, J. and Ryu, S. H. (2018). Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med* 50, 1–9. doi: <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- Chen, H. M., Wang, F., Mao, H. H., et al. (2014). Degraded lambda-carrageenan activates NF-kappa B and AP-1 pathways in macrophages and enhances LPS-induced TNF-alpha secretion through AP-1. *Biochimica Et Biophysica Acta-General Subjects*, 1840(7):2162-2170. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.011
- Chen, M., Fan, B., Liu, S., et al. (2020). The in vitro Effect of Fibers With Different Degrees of Polymerization on Human Gut Bacteria. *Frontiers in Microbiology*, 11: 819. doi: 10.3389/fmicb.2020.00819
- Choi, H. J., Kim, J., Park, S. H., et al. (2012). Pro-inflammatory NF-kappaB and early growth response gene 1 regulate epithelial barrier disruption by food additive carrageenan

- in human intestinal epithelial cells. *Toxicology Letters*, 211(3):289-95. doi: 10.1016/j.toxlet.2012.04.012
- Choi, H. J., Kim, H. G., Kim, J., et al. (2014). Pro-apoptotic action of macrophage inhibitory cytokine 1 and counteraction of activating transcription factor 3 in carrageenan-exposed enterocytes. *Toxicology Letters*, 231(1):1-8. doi: 10.1016/j.toxlet.2014.08.022
- Chun, E., Lavoie, S., Fonseca-Pereira, D., et al. (2019). Metabolite-Sensing Receptor Ffar2 Regulates Colonic Group 3 Innate Lymphoid Cells and Gut Immunity. *Immunity*, 51(5):871–884.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.014
- Cian, R. E., Drago, S. R., de Medina, F. S., et al. (2015). Proteins and Carbohydrates from Red Seaweeds: Evidence for Beneficial Effects on Gut Function and Microbiota. *Marine Drugs*, 13(8):5358-83. doi: 10.3390/md13085358
- Clevers, H. C. and Bevins, C. L. (2013). Paneth cells: maestros of the small intestinal crypts. *Annu. Rev. Physiol.* 75, 289–311. doi: [10.1146/annurev-physiol-030212-183744](https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183744)
- Collins, J. T., Nguyen, A., and Badireddy, M. (2017). Anatomy, Abdomen and Pelvis, Small Intestine. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). PMID: 29083773.
- Cooper, S., Cant, R., Kelly, M., et al. (2019). An evidence-based checklist for improving scoping review quality. *Clin Nurs Res*: 30(3):230-240. doi: 10.1177/1054773819846024.
- Costa Louzada, M. L., Martins, A. P. B., Canella, D. S. et al. (2015). Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Revista de Saúde Pública* 49: 38. doi: 10.1590/S0034-8910.2015049006132.
- Cox, S., Sandall, A. M., Smith, L., et al. (2021). Food additive emulsifiers: a review of their role in foods, legislation and classifications, presence in food supply, dietary exposure, and safety assessment. *Nutrition Reviews*, 79(6):726-741. doi: 10.1093/nutrit/nuaa038
- Cox, S. R. and Sandall, A. M. (2021). Food-additive emulsifiers: the worst thing since sliced bread?. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, 6(7):532. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00189-8
- Csáki, K. F. (2011). Synthetic surfactant food additives can cause intestinal barrier dysfunction. *Medical Hypotheses* 76(5): 676–81. doi: 10.1016/j.mehy.2011.01.030
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., et al. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. 127(2):412-421. doi: 10.1053/j.gastro.2004.04.061
- David, S., Levi, C. S., Fahoum, L., et al. 2018). Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods?. *Food & Function*, 9(3):1344-1352. doi: 10.1039/c7fo01721a
- David, S., Fahoum, L., Rozen, G., et al. (2019). Reply to the Comment on "Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods?" by M. Weiner and J. McKim, *Food Funct.*, 2019, 10: DOI: 10.1039/C8FO01282B. *Food & Function*, 10(3):1763-1766. doi: 10.1039/c9fo00018f
- Delahunty, T., Recher, L. and Hollander, D. (1987). Intestinal permeability changes in rodents: a possible mechanism for degraded carrageenan-induced colitis. *Food & Chemical Toxicology*, 25(2), pp.113-8.
- De Mey, J. R. and Freund, J. N. (2013). Understanding epithelial homeostasis in the intestine: an old battlefield of ideas, recent breakthroughs and remaining controversies. *Tissue Barriers* 1(2):e24965. doi: 10.4161/tisb.24965.

- Devkota, S. and Chang, E. B. (2015). Interactions between Diet, Bile Acid Metabolism, Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis*. 33(3):351-356. doi: 10.1159/000371687
- Dharmani, P., Strauss, J., Ambrose, C., et al. (2011). Fusobacterium nucleatum infection of colonic cells stimulates MUC2 mucin and tumor necrosis factor alpha. *Infect Immun*. 79(7):2597- 2607. doi: 10.1128/IAI.05118-11
- Diamond, J. M. (1997). Twenty-first Bowditch lecture. The epithelial junction: bridge, gate, and fence. *Physiologist*, 20(1):10–18. PMID: 16304
- Draeger, G., Krause, A., Moeller, L. et al. (2011). Carbohydrates. In: A Lendlein and A Sisson (eds.). *Handbook of Biodegradable Polymers*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. p. 155-193.
- Drevon, C. A. og Blomhoff, R. (2012). Mat og medisin. 6 utg. Cappelen Damm høyskoleforl.
- du Preez, R., Paul, N., Mouatt, P., et al. (2020). Carrageenans from the Red Seaweed *Sarconema filiforme* Attenuate Symptoms of Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *Marine Drugs*, 18(2):31. doi: 10.3390/md18020097
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., et al. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308:1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591
- EFSA (European Food Safety Authority). (2018a). *Re-evaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives*. EFSA Journal; 16(4): 5239. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5238>
- EFSA (European Food Safety Authority). (2018b). *Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460 (ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives*. EFSA Journal; 16(1):5047. doi: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5047>
- EFSA (European Food Safety Authority). (2021). *Food additives*. Tilgjengelig fra: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-additives> (Hentet 02.10.21)
- Elsenhans, B. and Caspary, W. F. (1989). Differential changes in the urinary excretion of two orally administered polyethylene glycol markers (PEG 900 and PEG 4000) in rats after feeding various carbohydrate gelling agents. *Journal of Nutrition*, 119(3):380-7. doi: <https://doi.org/10.1093/jn/119.3.380>
- Elson, C. O., Sartor, R. B., Tennyson, G. S., et al. (1995). Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 109(4):1344-1367. doi: 10.1016/0016-5085(95)90599-5
- Eri, R. and Chieppa, M. (2013). Messages from the inside. The dynamic environment that favors intestinal homeostasis. *Front. Immunol*. 4:323. doi: 10.3389/fimmu.2013.00323
- Fahoum, L., Lesmes, U. and Meyron, E. G. (2015). Physiologically digested carrageenan affects intestinal barrier function. *Inflammation Research*, 1:S155-S156. doi: 10.1007/s00011-015-0839-4
- Fahoum, L., Moscovici, A., David, S., et al. (2017). Digestive fate of dietary carrageenan: Evidence of interference with digestive proteolysis and disruption of gut epithelial function. *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(3):03. doi: 10.1002/mnfr.201600545
- FAO (Food and Agriculture Organisation). (2003). A guide to the seaweed industry. FAO Fisheries Tech. Paper 441. ISBN13 9789251049587
- Farag, A., Zahran, N. M., Salem, A. S., et al. (2018). Long-term feeding effect of mono and divalent cation Kappa Carrageenan on some antioxidant, biochemical and histological parameters of growing male rats. *Proceedings of the Nutrition Society*, 77(OCE2):E44. doi: 10.1017/s0029665118000381

- Fath, R. B.Jr., Deschner, E. E., Winawer, S. J., et al. (1984). Degraded carrageenan-induced colitis in CF1 mice. A clinical, histopathological and kinetic analysis. *Digestion*, 29(4):197-203. doi: 10.1159/000199033.
- FDA (U.S Food & drug administration). Overview of Food Ingredients, Additives & Colors. Tilgjengelig fra: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/overview-food-ingredients-additives-colors> (Hentet 03.02.22)
- FHI (Folkehelseinstituttet). (2020). *Tilsetningsstoffer i mat og drikke*. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/fremmedstoffer-i-mat/ulike-fremmedstoffer-i-mat/tilsetningsstoffer-i-mat-og-drikke/> (Hentet 13.10.21)
- Fujita, T. and Sakurai, K. (1995). Efficacy of glutamine-enriched enteral nutrition in an experimental model of mucosal ulcerative colitis. *British Journal of Surgery*, 82(6):749-51. doi: 10.1002/bjs.1800820611.
- Furness, J. B., Wolfgang, A. K., and Clerc, N. (1999). Nutrient Tasting and Signaling Mechanisms in Gut II. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 277(5):G922-G928. doi: 10.1152/ajpgi.1999.277.5.G922.
- Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., et al. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci*. 104(34):13780–5. doi: 10.1073/pnas.0706625104
- Garabedian, E. M., Roberts, L. J., McNevin, M. S., et al. (1997). Examining the role of Paneth cells in the small intestine by lineage ablation in transgenic mice. *J Biol Chem*. 272:23729–23740. doi: 10.1074/jbc.272.38.23729.
- Gerasimidis, K., Bryden, K., Chen, X., et al. (2020). The impact of food additives, artificial sweeteners and domestic hygiene products on the human gut microbiome and its fibre fermentation capacity. *European Journal of Nutrition*, 59(7):3213-3230. doi: 10.1007/s00394-019-02161-8
- Gersemann, M., Wehkamp, J., and Stange, E. F. (2012). Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 271:421–428. doi: 10.1111/j.1365-2796.2012.02515.x.
- Ghosh, S. S., Wang, J., Yannie, P. J., and Ghosh, S. (2020). Intestinal Barrier Dysfunction, LPS Translocation, and Disease Development. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2), bvz039. doi: <https://doi.org/10.1210/jendso/bvz039>
- Ghosh, S., Whitley, C. S., Haribabu, B. et al. (2021). Regulation of Intestinal Barrier Function by Microbial Metabolites. *Cellular and molecular Gastroenterology and Hepatology*, 11(5). doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.02007>
- Gibson, G. R., Cummings, J. H., and Macfarlane, G. T. (1991). Growth and activities of sulphate-reducing bacteria in gut contents of healthy subjects and patients with ulcerative colitis. *FEMS Microbiology Ecology*, 86(2):103-111. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.1991.tb04799.x>
- Gkikas, K., Gerasimidis, K., Milling, S., et al. (2020). Dietary strategies for maintenance of clinical remission in inflammatory bowel diseases: Are we there yet?. *Nutrients*, 12(7):1-20. doi: 10.3390/nu12072018
- Glade, M. J. and Meguid, M. M. (2016). A glance at ... dietary emulsifiers, the human intestinal mucus and microbiome, and dietary fiber. *Nutrition*, 32(5):609-614. doi: 10.1016/j.nut.2015.12.036
- Goens, D. and Micic, D. (2020). Role of Diet in the Development and Management of Crohn's Disease. *Current Gastroenterology Reports*, 22(4):19. doi: 10.1007/s11894-020-0755-9

- Goh, Y. J. and Klaenhammer, T. R. (2015). Genetic mechanisms of prebiotic oligosaccharide metabolism in probiotic microbes. *Annu Rev Food Sci Technol*, 6:137– 56. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-022814-015706>
- Gotteland, M., Riveros, K., Gasaly, N., et al. (2020). The Pros and Cons of Using Algal Polysaccharides as Prebiotics. *Frontiers in Nutrition*, 7:163. doi: 10.3389/fnut.2020.00163
- Goyal, N., Rana, A., Ahlawat, A., et al. (2014). Animal models of inflammatory bowel disease: A review. *Inflammopharmacology*, 22(4):219-233. doi: 10.1007/s10787-014-0207-y
- Grasso, P., Sharratt, M., Carpanini, F. M., et al. (1973). Studies on carrageenan and large-bowel ulceration in mammals. *Food & Cosmetics Toxicology*, 11(4):555-64. doi: 10.1016/s0015-6264(73)80326-8.
- Gubina-Vakyulyk, G. I., Gorbach, T. V., Tkachenko, A. S., et al. (2015). Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comparative Clinical Pathology*, 24(6):1473-1477. doi: 10.1007/s00580-015-2102-3
- Gulhane, M., Murray, L., Lourie, R., et al. (2016). High Fat Diets Induce Colonic Epithelial Cell Stress and Inflammation that is Reversed by IL-22. *Sci. Rep.* 6: 28990. doi: 10.1038/srep28990.
- Günzel, D. and Yu, A. S. (2013). Claudins and the modulation of tight junction permeability. *Physiol. Rev.* 93, 525–569. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2012>
- Halmos, E. P., Mack, A. and Gibson, P. R. (2019). Review article: emulsifiers in the food supply and implications for gastrointestinal disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 49(1):41-50. doi: 10.1111/apt.15045
- Han, Z. L., Yang, M., Fu, X. D., et al. (2019). Evaluation of Prebiotic Potential of Three Marine Algae Oligosaccharides from Enzymatic Hydrolysis. *Marine Drugs*, 17(3):18. doi: 10.3390/md17030173
- Harmuth-Hoene, A. E. and Schwerdtfeger, E. (1979). Effect of indigestible polysaccharides on protein digestibility and nitrogen retention in growing rats. *Nutrition & Metabolism*, 23(5):399-407. doi: 10.1159/000176285.
- Hata, K., Tanaka, T., Kohno, H., et al. (2006). Lack of enhancing effects of degraded lambda-carrageenan on the development of beta-catenin-accumulated crypts in male DBA/2J mice initiated with azoxymethane. *Cancer Letters*, 238(1):69-75. doi: 10.1016/j.canlet.2005.06.016
- Helander, H. F., and Fändriks, L. (2014). Surface area of the digestive tract—revisited. 49(6):681–689. doi: 10.3109/00365521.2014.898326.
- Hibi, T., Ogata, H. and Sakuraba, A. (2002). Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, 37(6):409-417. doi: 10.1016/j.canlet.2005.06.016
- Ho, K., Suskind, D., Wahbeh, G., et al. (2021). Evaluating the role of food additives exposures in pediatric Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 73(1 Suppl 1):S233-S235. ISSN 1536-4801
- Holck, P. (2020). Tarmen. Store Medisinske Leksikon (SML) på snl.no. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/tarmen> (Hentet 14.04.22)
- Holder, M. K., Peters, N. V., Whylings, J., et al. (2019). Dietary emulsifiers consumption alters anxiety-like and social-related behaviors in mice in a sex-dependent manner. *Scientific Reports*, 9(1):172. doi: 10.1038/s41598-018-36890-3
- Horioka, K., Tanaka, H., Isozaki, S., et al. (2019). Acute colchicine poisoning causes endotoxemia via the destruction of intestinal barrier function: the curative effect

- of endotoxin prevention in a murine model. *Dig Dis Sci.* 65(1):132-140. doi: 10.1007/s10620-019-05729-w.
- Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., et al. (2001). Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:599–603. doi: 10.1038/35079107.
- Huvaere, K., Vandevijvere, S., Hasni, M. et al. (2012). Dietary intake of artificial sweeteners by the Belgian population. *Food Additives & Contaminants: Part A* 29: 54–65. doi: 10.1080/19440049.2011.627572
- Ishioka, T., Kuwabara, N., Oohashi, Y., et al. (1987). Induction of colorectal tumors in rats by sulfated polysaccharides. *Critical Reviews in Toxicology*, 17(3):215-44. doi: 10.3109/10408448709071209
- Isrctn. (2021). Carrageenan in ulcerative colitis. Tilgjengelig fra: <https://www.isrctn.com/ISRCTN90354393> (Hentet 06.04.22)
- Janeway. C.A., Travers. P., Walport. M., et al. (2001). Immunobiology, The immun system in health and disease. 5th ed. Garland Publishing.
- Jensen, B. H., Andersen, J. O., Poulsen, S. S., et al. (1984). The prophylactic effect of 5-aminosalicylic acid and salazosulphapyridine on degraded-carrageenan-induced colitis in guinea pigs. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 19(3):299-303. doi: 10.1080/00365521.1984.12005725
- Jiang, H. Y., Wang, F., Chen, H. M., et al. (2013). kappa-carrageenan induces the disruption of intestinal epithelial Caco-2 monolayers by promoting the interaction between intestinal epithelial cells and immune cells. *Molecular Medicine Reports*, 8(6):1635-42. doi: 10.3892/mmr.2013.1726
- Jimenez Loayza, J. J., Berendsen, E. M., The, J. J., et al. (2019). The common food additives sodium sulfite and polysorbate 80 have a profound inhibitory effect on the commensal, anti-inflammatory bacterium *Faecalibacterium prausnitzii*: The ENIGMA study. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(Suppl. 1):S542-S543. doi: 10.1093/ecco-jcc/jyy222.961
- Johansson, M. E. V., Sjövall, H., and Hansson, G. C. (2013). The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 10(6):352–361. doi: 10.1038/nrgastro.2013.35
- Jones, O. (2020). The Small Intestine i teachmeanatomy.info. Tilgjengelig fra: <https://teachmeanatomy.info/abdomen/gi-tract/small-intestine/> (Hentet 15.04.22)
- Jones, D. A. (2022). The Colon i teachmeanatomy.info. tilgjengelig fra: <https://teachmeanatomy.info/abdomen/gi-tract/colon/> (Hentet 15.04.22)
- Juskiewicz, J. and Zdunczyk, Z. (2004). Effects of cellulose, carboxymethylcellulose and inulin fed to rats as single supplements or in combinations on their caecal parameters. *Comparative Biochemistry and Physiology a-Molecular & Integrative Physiology*, 139(4):513-519. doi: 10.1016/j.cbpb.2004.10.015
- Kabeerdoss, J., Jayakanthan, P., Pugazhendhi, S., et al. (2015). Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res.* 142(1):23-32. doi: 10.4103/0971-5916.162091.
- Kang, S., de Klerk, A., Noon, E., et al. (2021). Food Additives Enhance Pro-Inflammatory Bacterial Growth In Crohn's Disease Mucosa-Associated Microbiota. The Enigma Study. *Gastroenterology*, 160(6 Suppl.):S-119. doi: 10.1016/s0016-5085(21)01036-2
- Karunaratne, D. N. and Kaushalya, G. (2017). Introductory Chapter: Introduction to Food Additives. IntechOpen.

- Kaser, A., Zeissig, S., and Blumberg, R. S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol.* 28:573–621. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101225.
- Keita, A. V., Salim, S. Y., Jiang, T., et al. (2008). Increased uptake of non-pathogenic *E. coli* via the follicle-associated epithelium in longstanding ileal Crohn's disease. *J Pathol.* 215(2):135-144. doi: 10.1002/path.2337.
- Khan, R., Petersen, F. C. and Shekhar, S. (2019). Commensal Bacteria: An Emerging Player in Defense Against Respiratory Pathogens. *Front. Immunol.* 10:1203. doi: 10.3389/fimmu.2019.01203
- Kikut, J., Konecka, N., Zietek, M., et al. (2018). Inflammatory bowel disease etiology: Current knowledge. *Pteridines*, 29(1):206-214. doi: 10.1515/pteridines-2018-0020
- Kim, H. S. and Berstad, A. (1992). Experimental colitis in animal models. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 27(7):529-37. doi: 10.3109/00365529209000116
- Kitano, A., Matsumoto, T., Hiki, M., et al. (1986). Epithelial dysplasia of the rabbit colon induced by degraded carrageenan. *Cancer Research*, 46(3):1374-6. PMID: 3943102
- Kitsukawa, Y., Saito, H., Suzuki, Y., et al. (1992). Effect of ingestion of eicosapentaenoic acid ethyl-ester on carrageenan-induced colitis in guinea-pigs. *Gastroenterology*, 102(6):1859-1866. doi: 10.1016/0016-5085(92)90306-j
- Knights, D., Lassen, K. G. and Xavier, R. J. (2013). Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. *Gut* 62, 1505–1510. doi: 10.1136/gutjnl-2012-303954
- Kobayashi, N., Takahashi, D., Takano, S., et al. (2019). The Roles of Peyer's Patches and Microfold Cells in the Gut Immune System: Relevance to Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 10:2345. doi: 10.3389/fimmu.2019.02345
- Koch, S. & Nusrat, A. (2012). The life and death of epithelia during inflammation: lessons learned from the gut. *Ann. Rev. Pathol.* 7, 35–60. doi: 10.1146/annurev-pathol-011811-120905.
- Kong, S., Zhang, Y. H., and Zhang, W. (2018). Regulation of Intestinal Epithelial Cells Properties and Functions by Amino Acids. *BioMed research international*, 2819154. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/2819154>
- Labbé, A., Ganopolsky, J. G., Martoni, C. J., et al. (2014). Bacterial bile metabolising gene abundance in Crohn's, ulcerative colitis and type 2 diabetes metagenomes. *PLoS ONE*, 9(12):e115175. doi: 10.1371/journal.pone.0115175.
- Langman, J. M., Rowland, R., and Vernon-Roberts, B. (1985). Carrageenan colitis in the guinea pig: pathological changes and the importance of ascorbic acid deficiency in disease induction. *Australian Journal of Experimental Biology & Medical Science*, 63(Pt 5):545-53. doi: 10.1038/icb.1985.58.
- Larsbrink, J., Rogers, T. E., Hemsworth, G. R., et al. (2014). A discrete genetic locus confers xyloglucan metabolism in select human gut Bacteroidetes. *Nature*, 506(7489):498–502. doi: <https://doi.org/10.1038/nature12907>
- Laster, J., Bonnes, S. L. and Rocha, J. (2019). Increased Use of Emulsifiers in Processed Foods and the Links to Obesity. *Current Gastroenterology Reports*, 21(11):61. doi: 10.1007/s11894-019-0723-4
- Laudisi, F., Stolfi, C. and Monteleone, G. (2019). Impact of food additives on gut homeostasis. University of Rome. Department of systems medicine. *Nutrients*, 11: 2334. doi: 10.3390/nu11102334
- Lee, D., Swan, C. K., Suskind, D., et al. (2018). Children with Crohn's Disease Frequently Consume Select Food Additives. *Digestive Diseases and Sciences*, 63(10):2722-2728. doi: 10.1007/s10620-018-5145-x

- Lerner, A. and Matthias, T. (2015). Changes in intestinal tight junction permeability associated with industrial food additives explain the rising incidence of autoimmune disease. Germany. *Autoimmunity Reviews*, 14: 479–489. doi: 10.1016/j.autrev.2015.01.009.
- Levine, A., Rhodes, J. M., Lindsay, J. O., et al. (2020). Dietary Guidance From the International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 18(6):1381-1392. doi: 10.1016/j.cgh.2020.01.046
- Li, M., Shang, Q., Li, G., et al. (2017). Degradation of Marine Algae-Derived Carbohydrates by Bacteroidetes Isolated from Human Gut Microbiota. *Marine Drugs*, 15(4):24. doi: 10.3390/md15040092
- Li, S., Hu, J., Yao, H., et al. (2021). Interaction between four galactans with different structural characteristics and gut microbiota. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, doi: 10.1080/10408398.2021.1992605
- Liao, Y. C., Chang, C. C., Nagarajan, D., et al. (2021). Algae-derived hydrocolloids in foods: applications and health-related issues. *Bioengineered*, 12(1):3787-3801. doi: 10.1080/21655979.2021.1946359
- Limketkai, B. N., Iheozor-Ejiofor, Z., Gjuladin-Hellon, T., et al. (2019). Dietary interventions for induction and maintenance of remission in inflammatory bowel disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2:CD012839. doi: 10.1002/14651858.CD012839.pub2
- Ling, K. Y., Bhalla, D. and Hollander, D. (1988). Mechanisms of carrageenan injury of IEC18 small intestinal epithelial cell monolayers. *Gastroenterology*, 95(6):1487-95. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(88\)80067-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(88)80067-2)
- Liu, B., Gulati, A. S., Cantillana, V., et al. (2013). Irgm1-deficient mice exhibit Paneth cell abnormalities and increased susceptibility to acute intestinal inflammation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 305(8):G573–G584. doi: 10.1152/ajpgi.00071.2013.
- Liu, F., Hou, P., Zhang, H., et al. (2021). Food-grade carrageenans and their implications in health and disease. *Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety*, 20(4):3918-3936. doi: 10.1111/1541-4337.12790
- Lock, J. Y., Carlson, T. L., Wang, C. M., et al. (2018). Acute Exposure to Commonly Ingested Emulsifiers Alters Intestinal Mucus Structure and Transport Properties. *Scientific Reports*, 8(1):10008. doi: 10.1038/s41598-018-27957-2
- Logan, M., Gkikas, K., Svolos, V., et al. (2020). Analysis of 61 exclusive enteral nutrition formulas used in the management of active Crohn's disease-new insights into dietary disease triggers. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 51(10):935-947. doi: 10.1111/apt.15695
- Lovdata. (2011a). *Forskrift om tilsetningsstoffer til næringsmidler (Forordning (EF) nr. 1333/2008). Kapittel 1: Formål, virkeområde og definisjoner*. Tilgjengelig fra: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-06-06-668/ARTIKKEL_3#ARTIKKEL_3 (Hentet 22.09.21)
- Lovdata. (2011b). *Forskrift om tilsetningsstoffer til næringsmidler (Forordning (EF) nr. 1333/2008). Vedlegg 1*. tilgjengelig fra: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-06-06-668/KAPITTEL_2-1-1-7#KAPITTEL_2-1-1-7 (Hentet 01.04.22)
- Lovdata. (2017). Kommisjonsforordning (EU nr. 510/2013 av 3. juni 2013. EØS-tillegget til Den europeiske unions tidende Nr.79/271. Tilgjengelig fra: <https://lovdata.no/static/NLX3/32013r0510.pdf> (Hentet 25.04.22)

- Macpherson, B. and Pfeiffer, C. J. (1976). Experimental colitis. *Digestion*, 14(5-6):424-452. doi: 10.1159/000197966
- Madara, J. L., Nash, S., Moore, R. et al. (1990). Structure and function of the intestinal epithelial barrier in health and disease. *Monogr. Pathol.* (31):306–324. PMID: 2406578.
- Madhere, S. M., Reichner, J., Finkelstein, S. et al. (1994). Histologic and immunological changes in lambda-carrageenan induced inflammatory bowel-disease. *Gastroenterology*, 106(4):A1036-A1036.
- Mallett, A. K., Rowland, I. R., Bearne, C. A. et al. (1985). Influence of dietary carrageenans on microbial biotransformation activities in the cecum of rodents and on gastrointestinal immune status in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 78(3):377-385. doi: 10.1016/0041-008x(85)90243-1
- Maloy, K. J. and Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 298–306. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10208>
- Mankes, R. and Abraham, R. (1975). Lysosomal Dysfunction in Colonic Submucosal Macrophages of Rhesus Monkeys Caused by Degraded Iota Carrageenan. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 150(1):166-170. doi: 10.3181/00379727-150-38996
- Marburger, A. (2003). Alginate und Carrageenan – Eigenschaften, Gewinnung und Anwendung in Schule und Hochschule. Dissertation, Philipps-Universität Marburg.
- Marcus, R. and Watt, J. (1969). Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. *Lancet*, 294(7618):489-490. doi: 10.1016/s0140-6736(69)90187-1
- Marcus, R. and Watt, J. (1970). Carrageenan and the human gut. *Lancet*, 2(7675):726. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)92000-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92000-3)
- Marcus, A. J., Marcus, S. N., Marcus, R. et al. (1989). Rapid production of ulcerative disease of the colon in newly-weaned guinea-pigs by degraded carrageenan. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 41(6):423-6. doi: 10.1111/j.2042-7158.1989.tb06493.x.
- Marcus, S. N., Marcus, A. J., Marcus, R., Ewen, S. W. and Watt, J. (1992). The pre-ulcerative phase of carrageenan-induced colonic ulceration in the guinea-pig. *International Journal of Experimental Pathology*, 73(4):515-26. PMID: 1356411
- Marion-Letellier, R., Amamou, A., Savoye, G. et al. (2019). Inflammatory bowel diseases and food additives: To add fuel on the flames!. *Nutrients*, 11(5):1111. doi: 10.3390/nu11051111.
- Marshall, J.S., Warrington, R., Watson, W. et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol* 14, 49. doi: <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Martindale, G. J. (2014). The complete drug reference. 38th ed. London: Pharmaceutical press. p. 2167.
- Martinez-Medina, M., Naves, P., Blanco, J., et al. (2009). Biofilm formation as a novel phenotypic feature of adherent-invasive Escherichia coli (AIEC). *BMC Microbiol.* 9:202. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-202>
- Martini, E., Krug, S. M., Siegmund, B., et al. (2017). Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 4(1):33–46. doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.03.007.
- Martino, J. V., Van Limbergen, J. and Cahill, L. E. (2017). The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. *Frontiers in Pediatrics*, 5:96. doi: 10.3389/fped.2017.00096.

- Mattilsynet. (2020). Veileder om tilsetningsstoffer i næringsmidler. Tilgjengelig fra: https://www.mattilsynet.no/om_mattilsynet/gjeldende_regelverk/veiledere/veileder_til_forskrift_om_tilsetningsstoffer.4594/binary/Veileder%20til%20forskrift%20om%20tilsetningsstoffer (Hentet 09.02.22)
- Mattilsynet. (2021). *Tilsetningsstoffer*. Tilgjengelig fra: https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/tilsatte_stoffer/tilsetningsstoffer/ (Hentet 22.09.21)
- Matsumoto, T., Kitano, A., Oshitani, N., et al. (1988). Immunoglobulin-containing cells in the colonic mucosa of rabbits with carrageenan-induced colitis. *Diseases of the Colon & Rectum*, 31(9):723-729. doi: 10.1007/BF02552594.
- McKim, J. M. (2014). Food additive carrageenan: Part I: A critical review of carrageenan in vitro studies, potential pitfalls, and implications for human health and safety. *Critical Reviews in Toxicology*, 44(3):211-243. doi: 10.3109/10408444.2013.861797
- McKim, J. M. Jr., Wilga, P. C., Pregoner, J. F. et al. (2015). The common food additive carrageenan is not a ligand for Toll-Like- Receptor 4 (TLR4) in an HEK293-TLR4 reporter cell-line model. *Food & Chemical Toxicology*, 78:153-8. doi: 10.1016/j.fct.2015.01.003
- McKim, J. M. Jr., Baas, H., Rice, G. P., et al. (2016). Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food & Chemical Toxicology*, 96:1-10. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.006
- McKim, J. M., Willoughby, J. A., Blakemore, W. R. et al. (2019). Clarifying the confusion between poligeenan, degraded carrageenan, and carrageenan: A review of the chemistry, nomenclature, and in vivo toxicology by the oral route. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(19):3054-3073. doi: 10.1080/10408398.2018.1481822
- Mephram, B. (2011). Food additives: an ethical evaluation. *British Medical Bulletin*, 99: 7–23. doi: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr024>
- Merck Index. (2006). Carrageenan. In: *The Merck Index, an Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14th ed. Online version.
- Metzler-Zebeli, B. U., Hooda, S., Pieper, R., et al. 2010). Nonstarch polysaccharides modulate bacterial microbiota, pathways for butyrate production, and abundance of pathogenic *Escherichia coli* in the pig gastrointestinal tract. *Applied & Environmental Microbiology*, 76(11):3692-701. doi: 10.1128/aem.00257-10
- Mi, Y., Chin, Y. X., Cao, W. X., et al. (2020). Native kappa-carrageenan induced-colitis is related to host intestinal microecology. *International Journal of Biological Macromolecules*, 147:284-294. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.072
- Michel, C. and Macfarlane, G. T. (1996). Digestive fates of soluble polysaccharides from marine macroalgae: Involvement of the colonic microflora and physiological consequences for the host. *Journal of Applied Bacteriology*, 80(4):349-369. doi: 10.1111/j.1365-2672.1996.tb03230.x
- Michielan, A. and D'Inca, R. (2015). Intestinal permeability in inflammatory bowel disease: pathogenesis, clinical evaluation, and therapy of leaky gut. *Mediators Inflamm*. 2015:628157. doi: 10.1155/2015/628157.
- Miclote, L., De Paepe, K., Rymenans, L., et al. 2020). Dietary Emulsifiers Alter Composition and Activity of the Human Gut Microbiota in vitro, Irrespective of Chemical or Natural Emulsifier Origin. *Frontiers in Microbiology*, 11:577474. doi: 10.3389/fmicb.2020.577474

- Milard, M., Laugerette, F., Bugeat, S., et al. (2018). Metabolic effects in mice of cream formulation: Addition of both thickener and emulsifier does not alter lipid metabolism but modulates mucus cells and intestinal endoplasmic reticulum stress. *Journal of Dairy Science*, 101(12):10649-10663. doi: 10.3168/jds.2018-14783
- Mizoguchi, E., Kanneganti, M. and Mino-Kenudson, M. (2011). Animal models of colitis-associated carcinogenesis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011:342637. doi: 10.1155/2011/342637.
- Maloy, K., and Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature* 474, 298–306. doi: <https://doi.org/10.1038/nature10208>
- Moubarac, J., Martins, A. P. B., Claro, R. M. et al. (2013). Consumption of ultra-processed foods and likely impact on human health. Evidence from Canada. *Public Health Nutrition*, 16(12): 2240–48. doi: 10.1017/S1368980012005009.
- Mottet, N. K. (1972). On animal models for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 62(6):1269-71. PMID: 5050322
- Moyana, T. N. and Lalonde, J. M. (1990). Carrageenan-induced intestinal injury in the rat--a model for inflammatory bowel disease. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 20(6):420-6. PMID: 2073092
- Moyana, T. and Lalonde, J. M. A. (1991). Carrageenan-induced intestinal injury - possible role of oxygen free-radicals. *Annals of Clinical and Laboratory Science*, 21(4):258-263. PMID: 1859164
- Moyana, T. N., Xiang, J., Qi, Y. et al. (1994). Development of the early mucosal lesions in experimental inflammatory bowel disease--implications for pathogenesis. *Experimental & Molecular Pathology*, 60(2):119-29. doi: <https://doi.org/10.1006/exmp.1994.1011>
- Mowat. A. M. and Agace. W.W. (2014). Reginal specialization within the intestinal immun system. *Nature reviews. Nat Rev Immunol*, 14:667-685. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3738>
- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stem, C., et al. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18:143. doi: 10.1186/s12874-018-0611-x
- Munyaka, P. M., Sepehri, S., Ghia, J. E. et al. (2016). Carrageenan Gum and Adherent Invasive Escherichia coli in a Piglet Model of Inflammatory Bowel Disease: Impact on Intestinal Mucosa-associated Microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 7:462. doi: 10.3389/fmicb.2016.00462
- Murphy, K. M., Travers, P. and Walport, M. (2007). *Janeway's immunobiology*. 7th ed. New York: Garland Science.
- Nabarawi, N. A. (2014). Effect of atorvastatin (HMG-CoA reductase inhibitor) on experimentally induced colitis in mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6(1):649-653. ISSN- 0975-1491 (electronic) 0975-1491
- Naimi, S., Viennois, E., Gewirtz, A. T. et al. (2021). Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. *Microbiome*, 9(1):66. doi: 10.1186/s40168-020-00996-6
- Necas, J. and Bartosikova, L. (2013). *Carrageenan: a review. Veterinarni Medicina*, 58(4): 187-205. doi: <https://doi.org/10.17221/6758-VETMED>
- NHI (Norsk Helseinformatikk). Fordøyelsessystemet. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/kroppen-var/funksjoner/fordoyelsessystemet/> (Hentet 13.04.22)
- Nct. (2018). Functional Research of Emulsifiers in Humans. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03440229> (Hentet 06.04.22)

- Nct. (2020). Modeling Patient Response to a Therapeutic Diet in Crohn's Disease. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04596566> (Hentet 06.04.22)
- Neurath, M. F. (2012). Animal models of inflammatory bowel diseases: Illuminating the pathogenesis of colitis, ileitis and cancer. *Digestive Diseases*, 30(Suppl. 1):91-94. doi: 10.1159/000341131
- Nie, Q., Hu, J., Gao, H., et al. (2021). Bioactive Dietary Fibers Selectively Promote Gut Microbiota to Exert Antidiabetic Effects. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 69(25):7000-7015. doi: 10.1021/acs.jafc.1c01465
- Niewiadomski, O. (2018). Update on the epidemiology of Australian inflammatory bowel disease from the Geelong cohort: Does diet matter after all?. *Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 33 Suppl 3:20-21. doi: 10.1111/jgh.14426
- Norris, A. A., Lewis, A. J. and Zeitlin, I. J. (1981). Inability of degraded carrageenan fractions to induce inflammatory bowel ulceration in the guinea-pig. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 33(9):612-3. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1981.tb13881.x>
- Ohnishi, A., Hashimoto, K., Ozono, E., et al. (2019). Anaphylaxis to Carboxymethylcellulose: Add Food Additives to the List of Elicitors. *Pediatrics*, 143(3):03. doi: 10.1542/peds.2018-1180
- Olsen, P. S. and Poulsen, S. S. (1980). Stereomicroscopic and histologic changes in the colon of guinea pigs fed degraded carrageenan. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica - Section A and Pathology*, 88(3):135-41. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1699-0463.1980.tb02478.x>
- Onderdonk, A. B., Hermos, J. A. and Bartlett, J. G. (1977). The role of the intestinal microflora in experimental colitis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 30(11):1819-25.
- Onderdonk, A. B., Franklin, M. L. and Cisneros, R. L. (1981). Production of experimental ulcerative colitis in gnotobiotic guinea pigs with simplified microflora. *Infection & Immunity*, 32(1):225-31. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.32.1.225-231.1981>
- Onderdonk, A. B., Steeves, R. M., Cisneros, R. L. et al. (1984). Adoptive transfer of immune enhancement of experimental ulcerative colitis. *Infection & Immunity*, 46(1):64-7. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.46.1.64-67.1984>
- Onderdonk, A. B. (1985a). The carrageenan model for experimental ulcerative colitis. *Progress in Clinical & Biological Research*, 186:237-45. PMID: 4034603
- Onderdonk, A. B. (1985b). Experimental models for ulcerative colitis. *Digestive Diseases & Sciences*, 30(12 Suppl):40S-44S. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01296973>
- Oscarsson, E., Lindberg, T., Zeller, K. S., et al. (2020). Changes in Intestinal Permeability Ex Vivo and Immune Cell Activation by Three Commonly Used Emulsifiers. *Molecules*, 25(24):15. doi: 10.3390/molecules25245943
- Ostrowski, M. P., La Rosa, S. L., Kunath, B. J. et al. (2022). Mechanistic insights into consumption of the food additive xanthan gum by the human gut microbiota. *Nature microbiology*, 7:556-569. doi: <https://doi.org/10.1038/s41564-022-01093-0>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Park, S., Kang, Y., Koh, H. et al. (2020). Increasing incidence of inflammatory bowel disease in children and adolescents: Significance of environmental factors. *Korean Journal of Pediatrics*, 63(9):337-344. doi: 10.3345/cep.2019.00500
- Paula Neto, H. A., Ausina, P., Gomez, L. S., et al. (2017). Effects of food additives on immune cells as contributors to body weight gain and immune-mediated

- metabolic dysregulation. *Frontiers in Immunology*, 8.doi:
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01478>
- Peters, M. D. J., Marnie, C., Tricco, A. C., et al. (2021a). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evid Synth*; 18:2119-2126. doi:
 10.1097/XEB.0000000000000277
- Peters, M. D. J., Marine, C., Colquhoun, H., et al. (2021b). Scoping reviews: reinforcing and advancing the methodology and application. *Syst Rev*; 10:263. doi:
<https://doi.org/10.1186/s13643-021-01821-3>
- Peterson, D. A., Frank, D. N., Pace, N. R. et al. (2008). Metagenomic Approaches for Defining the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. *Cell Host Microbe*. 3(6):417–27. doi: 10.1016/j.chom.2008.05.001
- Phillips, G. O. and Williams, P. A. (2009). Handbook of hydrocolloids. Woodhead Publishing Limited. 2nd ed. p. 164-184, 710-722.
- Pickard, K. M., Bremner, A. R., Gordon, J. N. et al. (2004). Microbial-gut interactions in health and disease. Immune responses. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 18(2):271–285.doi: 10.1016/j.bpg.2003.11.002
- Pintauro, S. J. and Gilbert, S. W. (1990). The effects of carrageenan on drug-metabolizing enzyme system activities in the guinea-pig. *Food & Chemical Toxicology*, 28(12):807-11. doi: 10.1016/0278-6915(90)90053-p
- Pizarro, T. T., Arseneau, K. O., Bamias, G. et al. (2003). Mouse models for the study of Crohn's disease. *Trends Mol. Med*. 9(5):218–222. doi: 10.1016/s1471-4914(03)00052-2
- Pogozhykh, D., Posokhov, Y., Myasoedov, V., et al. (2021). Experimental Evaluation of Food-Grade Semi-Refined Carrageenan Toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20):16. doi: 10.3390/ijms222011178
- Pollock, D., Tricco, A. C., Peters, M. D. J., et al. (2021). Methodological quality, guidance, and tools in scoping reviews: a scoping review protocol. *JBI Evid Synth*; 19(0):1-8. doi: 10.11124/JBIES-20-00570
- Poulsen, E. (1973). Short-term peroral toxicity of undegraded carrageenan in pigs. *Food and Cosmetics Toxicology*, 11(2):219-227.doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(73\)80488-2](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(73)80488-2)
- Pricolo, V. E., Madhere, S. M., Finkelstein, S. D. et al. (1996). Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production. *Journal of Surgical Research*, 66(1):6-11.doi: 10.1006/jsre.1996.0364
- Quigley, E. M. and Quera, R. (2006). Small intestinal bacterial overgrowth: roles of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology*, 130(Suppl. 1):S78–S90.doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.046.
- Rahman S., Hasan S., Nitai, A.A. et al. (2021). Recent development of Carboxymethyl cellulose. *Polymers*;13(8):1345. doi: 10.3390/polym13081345
- Rannug, A. (2020). How the AHR Became Important in Intestinal Homeostasis-A Diurnal FICZ/AHR/CYP1A1 Feedback Controls Both Immunity and Immunopathology. *Int. J. Mol. Sci*. 21(16):5681. doi: 10.3390/ijms21165681.
- Rinninella, E., Cintoni, M., Raoul, P., et al. (2020). Food Additives, Gut Microbiota, and Irritable Bowel Syndrome: A Hidden Track. *International Journal of Environmental Research & Public Health [Electronic Resource]*, 17(23):27. doi: 10.3390/ijerph17238816
- Rescigno, M. (2011). The intestinal epithelial barrier in the control of homeostasis and immunity. *Trends Immunol*. 32(6):256–264. doi: 10.1016/j.it.2011.04.003

- Roberts, C. L., Keita, A. V., Duncan, S. H. et al. (2010). Translocation of Crohn's disease *Escherichia coli* across M-cells: contrasting effects of soluble plant fibres and emulsifiers. *Gut* 59(10):1331–39. doi: 10.1136/gut.2009.195370
- Roberts, C. L., Rushworth, S. L., Richman, E. et al. (2013). Hypothesis: Increased consumption of emulsifiers as an explanation for the rising incidence of Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 7(4):338–41. doi: 10.1016/j.crohns.2013.01.004
- Rodriguez-Palacios, A., Harding, A., Menghini, P., et al. (2018). The Artificial Sweetener Splenda Promotes Gut Proteobacteria, Dysbiosis, and Myeloperoxidase Reactivity in Crohn's Disease-Like Ileitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 24(5):1005–1020. doi: 10.1093/ibd/izy060.
- Rogier, E. W., Frantz, A. L., Bruno, M. E., et al. (2014). Lessons from mother: long-term impact of antibodies in breast milk on the gut microbiota and intestinal immune system of breastfed offspring. *Gut Microbes*, 5(5):663–8. doi: 10.4161/19490976.2014.969984
- Round, J. L. and Mazmanian, S. K. (2009). The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol*, 9(5):313–23. doi: 10.1038/nri2515
- Rousta, E., Oka, A., Liu, B., et al. (2021). The Emulsifier Carboxymethylcellulose Induces More Aggressive Colitis in Humanized Mice with Inflammatory Bowel Disease Microbiota Than Polysorbate-80. *Nutrients*, 13(10):3565. doi: 10.3390/nu13103565
- Rowland, I. R., Mallett, A. K., Wise, A. et al. (1983). Effect of dietary carrageenan and pectin on the reduction of nitro-compounds by the rat caecal microflora. *Xenobiotica*, 13(4):251-256. doi: <https://doi.org/10.3109/00498258309052261>
- Sabljić, N., Dahleh, S. and Bird, R. P. (2002). Risk of developing aberrant crypt foci in the carrageenan model of inflammatory bowel disease: An in vivo study on the effect of dietary lipids on colonic HMG-CoA reductase protein expression. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 11(10):1190S-1191S.
- Saenz, S. A., Taylor, B. C. and Artis, D. (2008). Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunol. Rev.* 226, 172–190. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00713.x.
- Salzman, N. H. (2010). Paneth cell defensins and the regulation of the microbiome: détente at mucosal surfaces. *Gut Microbes*. 1:401–406. doi: 10.4161/gmic.1.6.14076.
- Sand, O., Sjaastad, Ø. V., Haug, E., et al. (2014). Menneskekroppen. Gyldendal akademisk. 2. utgave. s. 378- 410.
- Sandall, A. M., Cox, S. R., Lindsay, J. O., et al. (2020). Emulsifiers Impact Colonic Length in Mice and Emulsifier Restriction is Feasible in People with Crohn's Disease. *Nutrients*, 12(9):15. doi: 10.3390/nu12092827
- Sasson, A. N., Ananthakrishnan, A. N. and Raman, M. (2021). Diet in Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 19(3):425-435.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.054
- Sato T., Vries, R. G., Snippert, H. J., et al. (2009). Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature*. 459:262–265. doi: 10.1038/nature07935.
- Schnupf, P., Gaboriau-Routhiau, V. and Cerf-Bensussan, N. (2018). Modulation of the gut microbiota to improve innate resistance. *Curr. Opin. Immunol.* 54, 137–144. doi: 10.1016/j.coi.2018.08.003.
- Schooth, L. F., Loayza, J. J. J., The, J. J., et al. (2020). 4 Crohn's Disease Pathobiont Enterobacteriaceae Growth Is Modulated by Food Additives and Oxygen

- Availability: Factors in Pathophysiology and Recurrence. The Enigma Study. *Gastroenterology*, 158(6 Suppl. 1):S-2. doi: 10.1016/s0016-5085(20)30685-5
- Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Gramet, G., et al. (2003). Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*. 52(2):237-242. doi: 10.1136/gut.52.2.237
- Shah, Z. C. and Huffman, F. G. (2003). Current Availability and Consumption of Carrageenan-Containing Foods. *Ecol. Food Nutr.*, 42(6):357-371. doi: <https://doi.org/10.1080/03670240390265175>
- Shah, R., Kolanos, R., DiNovi, M. J., et al. (2017). Dietary exposures for the safety assessment of seven emulsifiers commonly added to foods in the United States and implications for safety. *Food Additives & Contaminants. Part A, Chemistry, Analysis, Control and Exposure & Risk Assessment*, 34(6):905-917. doi: 10.1080/19440049.2017.1311420
- Shang, Q., Sun, W., Shan, X., et al. (2017). Carrageenan-induced colitis is associated with decreased population of anti-inflammatory bacterium, *Akkermansia muciniphila*, in the gut microbiota of C57BL/6J mice. *Toxicology Letters*, 279:87-95. doi: 10.1016/j.toxlet.2017.07.904
- Shang, Q., Jiang, H., Cai, C., et al. (2018). Gut microbiota fermentation of marine polysaccharides and its effects on intestinal ecology: An overview. *Carbohydrate Polymers*, 179:173-185. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.09.059
- Shiau, S. Y. and Chang, G. W. (1984). Degraded carrageenan increases permeability of phenol red in the rat intestine. *Federation Proceedings*, 43(4):4562.
- Shiau, S. Y. and Chang, G. W. (1986). Effects of certain dietary fibers on apparent permeability of the rat intestine. *Journal of Nutrition*, 116(2):223-32. doi: 10.1093/jn/116.2.223.
- Sitrin, M. D. (2014). The Gastrointestinal System. Gastrointestinal, Nutritional and Hepatobiliary Physiology. Part II: Nutritional Physiology. Springer, Dordrecht.
- Skumsvoll, N. F. (2021). *Flere matprodusenter vurderer stans i bruk av populært e-stoff*. Nr.no. Tilgjengelig fra: <https://www.nrk.no/vestfoldogtelemark/flere-matprodusenter-vurderer-stans-i-bruk-av-populaert-e-stoff-1.15617224> (Hentet 06.10.21)
- Slimani, N., Deharveng, G., Southgate, D. et al. (2009). Contribution of highly industrially processed foods to the nutrient intakes and patterns of middle-aged populations in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(Suppl 4): S206–25. doi: 10.1038/ejcn.2009.82.
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., et al. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci U States America*, 105:16731–6. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Steele, E. M., Baraldi, L. G., Costa Louzada, M. L. et al. (2016). Ultra-processed foods and added sugars in the US diet: evidence from a nationally representative cross-sectional study. *British Medical Journal Open*, 6:e009892. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009892>
- Stevens, L. J., Burgess, J. R., Stochelski, M. A. et al. (2014). Amounts of artificial food colors in commonly consumed beverages and potential behavioral implications for consumption in children. *Clinical Pediatrics* 53(2):133–40. doi: 10.1177/0009922813502849

- Stone, K. D., Prussin, C., and Metcalfe, D. D. (2010). IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 125(Suppl 2):S73–80. doi: 10.1016/j.jaci.2009.11.017
- Strauss, J., Kaplan, G. G., Beck, P. L., et al. (2011). Invasive potential of gut mucosaderived fusobacterium nucleatum positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis.* 17(9):1971-1978. doi: <https://doi.org/10.1002/ibd.21606>
- Strober, W. (1985). Animal models of inflammatory bowel disease--an overview. *Digestive Diseases & Sciences*, 30(12 Suppl):3S-10S. doi: 10.1007/bf01296964
- Sun, Y. J., Cui, X. Y., Duan, M. M., et al. (2019). In vitro fermentation of kappa-carrageenan oligosaccharides by human gut microbiota and its inflammatory effect on HT29 cells. *Journal of Functional Foods*, 59:80-91. doi: 10.1016/j.jff.2019.05.036
- Swidsinski, A., Ladhoff, A., Pernthaler, A., et al. (2002). Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.*122(1):44–54. doi: 10.1053/gast.2002.30294.
- Swidsinski, A., Weber, J., Loening-Baucke, V., et al. (2005). Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol.* 43(7):3380-3389. doi: 10.1128/JCM.43.7.3380-3389.2005.
- Swidsinski, A., Ung, V., Sydora, B. C., et al. (2009). Bacterial overgrowth and inflammation of small intestine after carboxymethylcellulose ingestion in genetically susceptible mice. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(3):359-64. doi: 10.1002/ibd.20763.
- Tache, S., Peiffer, G., Millet, A. S. et al. (2000). Carrageenan gel and aberrant crypt foci in the colon of conventional and human flora-associated rats. *Nutrition & Cancer*, 37(2):193-8. doi: 10.1207/S15327914NC372_12
- Taefehshokr, N., Isazadeh, A., Oveisi, A., et al. (2018) Reciprocal role of hBD2 and hBD3 on the adaptive immune response by measuring T lymphocyte proliferation in terms of CD4 and CCR6 expression. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, Vol. 35 (Issue 3):20180023. doi: <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0023>
- Tan, H. Z. and Nie, S. P. (2021). Functional hydrocolloids, gut microbiota and health: picking food additives for personalized nutrition. *Fems Microbiology Reviews*, 45(4):18. doi: 10.1093/femsre/fuaa065.
- Teshima, C. W., Dieleman, L. A., and Meddings, J. B. (2012). Abnormal intestinal permeability in Crohn's disease pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1258:159–165. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06612.x.
- Thomas, J., Graziosi, S., Brunton, J., et al. (2022). *EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis*. EPPI-Centre Software. London: UCL Social Research Institute. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2914>
- Thursby, E. and Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11):1823-1836. doi: 10.1042/BCJ20160510
- Tkachenko, A. S., Onishchenko, A. I., Gorbach, T. V. et al. (2018a). O-6-methylguanidine-DNA methyltransferase (MGMT) overexpression in small intestinal mucosa in experimental carrageenan-induced enteritis. *Malaysian Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 21(3):77-80. doi: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.06.009>
- Tkachenko, A., Marakushyn, D., Kalashnyk, I., et al. (2018b). A study of enterocyte membranes during activation of apoptotic processes in chronic carrageenan-induced gastroenterocolitis. *Medicinski Glasnik Ljekarske Komore Zenickodobojskog Kantona*, 15(2):87-92. doi: 10.17392/946-18
- Tkachenko, A. S., Gubina-Vakulyck, G. I., Klochkov, V. K., et al. (2020). Experimental Evaluation of the Impact of Gadolinium Orthovanadate GdVO4:Eu3+

- Nanoparticles on the Carrageenan-Induced Intestinal Inflammation. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 63(1):18-24. doi: 10.14712/18059694.2020.11
- Tkachenko, A., Myasoedov, V., Gubina-Vakulyck, G., et al. (2021a). Assessment of a common food additive E407a toxicity. *FEBS Open Bio*, 11(Suppl. 1):85. doi: 10.1002/2211-5463.13206
- Tkachenko, A., Kot, Y., Prokopyuk, V., et al. (2021b). Food additive E407a stimulates eryptosis in a dose-dependent manner. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 12:12. doi: 10.1007/s10354-021-00874-2
- Tobacman, J. K. (2001). Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environmental Health Perspectives*, 109(10):983-994. doi: 10.1289/ehp.01109983
- Toyoda, K., Nishikawa, A., Furukawa, F., et al. (1994). Cell proliferation induced by laxatives and related compounds in the rat intestine. *Cancer Letters*, 83(1-2):43-49. doi: 10.1016/0304-3835(94)90297-6
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W., et al. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med*, 169(7):467–73. doi:<https://doi.org/10.7326/M18-0850>
- Turvey, S. E. and Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 125 (2 Suppl 2):524-32. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.016.
- Uno, Y., Omoto, T., Goto, Y., et al. (2001). Molecular weight and fecal excreted quantity of carrageenan administered to rats in blended feed. *Japanese Journal of Food Chemistry*, 8, 83-93.
- Ung, V., Swidsinski, A., Foshaug, R., et al. (2009). Carboxymethyl cellulose ingestion leads to bacterial overgrowth and inflammation in the small intestine of IL-10 gene-deficient mice. *Canadian Journal of Gastroenterology. Conference: Canadian Digestive Diseases Week*, 23(SUPPL. SA).
- Ung, V. Y. L., Foshaug, R. R., MacFarlane, S. M., et al. (2010). Oral administration of curcumin emulsified in carboxymethyl cellulose has a potent anti-inflammatory effect in the IL-10 gene-deficient mouse model of IBD. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(5), pp.1272-1277. doi: 10.1007/s10620-009-0843-z
- Valdez, D., Malakouti, M., and Lundsford, T. (2018). Food Additives, the Gut Microbiota, and Inflammatory Bowel Disease: Interpreting the Interplay. *Practical gastroenterology*. p. 60-68.
- Valizadeh, H., Fahimfar, H., Ghanbarzadeh, S., et al. (2013). Effect of anionic macromolecules on intestinal permeability of furosemide. *Drug Development & Industrial Pharmacy*, 41(2):190-3. doi: 10.3109/03639045.2013.851210
- Van de Velde, F., Lourence, N. D., Pinheiro, H. M. et al. (2002). Carrageenan: a food-grade and biocompatible support for immobilisation techniques. *Advanced Synthesis and Catalysis*. 344, 815-835. doi: [https://doi.org/10.1002/1615-4169\(200209\)344:8<815::AID-ADSC815>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/1615-4169(200209)344:8<815::AID-ADSC815>3.0.CO;2-H)
- Van der Waaij, D., Cohen, B. J. and Anver, M. R. (1974). Mitigation of experimental inflammatory bowel disease in guinea pigs by selective elimination of the aerobic gram-negative intestinal microflora. *Gastroenterology*, 67(3):460-72. doi: [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)32848-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)32848-3)
- Vandussen, K. L., Liu, T. C., Towfic, F., et al. (2014). Genetic variants synthesize to produce Paneth cell phenotypes that define subtypes of Crohn's disease. *Gastroenterology* 146(1):200–209. doi: 10.1053/j.gastro.2013.09.048.
- Vartdal, F. (2020). MHC. Store Medisinske Leksikon i Store Norske Leksikon. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/MHC> (Hentet 21.04.22)

- Viennois, E., Merlin, D., Gewirtz, A. T. et al. (2017). Dietary Emulsifier-Induced Low-Grade Inflammation Promotes Colon Carcinogenesis. *Cancer Research*, 77(1):27-40. doi: 10.1158/0008-5472.Can-16-1359
- Viennois, E., Bretin, A., Dube, P. E., et al. (2020). Dietary Emulsifiers Directly Impact Adherent-Invasive E. coli Gene Expression to Drive Chronic Intestinal Inflammation. *Cell Reports*, 33(1):108229. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108229
- Viennois, E. and Chassaing, B. (2021). Consumption of Select Dietary Emulsifiers Exacerbates the Development of Spontaneous Intestinal Adenoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5):05. doi: 10.3390/ijms22052602
- Viladomiu, M., Kivolowitz, C., Abdulhamid, A., et al. (2017). IgA-coated E. coli enriched in Crohn's disease spondyloarthritis promote TH17-dependent inflammation. *Sci Trans Med*. 9(376):9655. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9655.
- Vo, T. D., Lynch, B. S. and Roberts, A. (2019). Dietary Exposures to Common Emulsifiers and Their Impact on the Gut Microbiota: Is There a Cause for Concern?. *Comprehensive Reviews in Food Science & Food Safety*, 18(1):31-47. doi: 10.1111/1541-4337.12410
- Wagner, R., Buettner, J., Heni, M., et al. (2018a). The common food additive carrageenan increases intestinal permeability without affecting whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetologia*, 61(Suppl. 1):S333. doi: 10.1007/s00125-018-4693-0
- Wagner, R., Buttner, J., Heni, M., et al. (2018b). The common food additive carrageenan increases intestinal permeability without affecting whole-body insulin sensitivity in humans-results from a randomized, double-blind crossover study. *Diabetes*, 67(Suppl. 1):A78-A79. doi: https://doi.org/10.2337/db18-295-OR
- Wang, B., Yao, M., Lv, L., et al. (2017). The human microbiota in health and disease. *Engineering*, 3:71-82. doi: https://doi.org/10.1016/J.ENG.2017.01.008
- Wang, Q., Zhang, L., He, Y. L., et al. (2021). Effect of kappa-carrageenan on glucolipid metabolism and gut microbiota in high-fat diet-fed mice. *Journal of Functional Foods*, 86:11. doi: 10.1016/j.jff.2021.104707
- Watt, J. and Marcus, R. (1969). Ulcerative colitis in the guinea-pig caused by seaweed extract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 21(1 Suppl):187S-188S. doi: 10.1111/j.2042-7158.1969.tb08372.x
- Watt, J. and Marcus, R. (1971). Carrageenan-induced ulceration of the large intestine in the guinea pig. *Gut*, 12(2):164-71. doi: 10.1136/gut.12.2.164.
- Watt, J. and Marcus, R. (1973). Experimental ulcerative disease of the colon in animals. *Gut*, 14(6):506-10. doi: 10.1136/gut.14.6.506
- Watt, J. and Marcus, R. (1975). Experimental ulcerative disease of the colon. *Methods & Achievements in Experimental Pathology*, 7:56-71. PMID: 1202321.
- Wei, W., Feng, W., Xin, G., et al. (2016). Enhanced effect of kappa-carrageenan on TNBS-induced inflammation in mice. *International Immunopharmacology*, 39:218-228. doi: 10.1016/j.intimp.2016.07.031
- Weiner, M. L. (2014). Food additive carrageenan: Part II: A critical review of carrageenan in vivo safety studies. *Critical Reviews in Toxicology*, 44(3):244-69. doi: 10.3109/10408444.2013.861798
- Weiner, M. L. and McKim, J. M. Jr. (2019). Comment on "Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods?" by S. David, C. S. Levi, L. Fahoum, Y. Ungar, E. G. Meyron-Holtz, A. Shpigelman and U. Lesmes, *Food Funct.*, 2018, 9, 1344–1352. *Food & Function*, 10(3):1760–1762. doi: 10.1039/c8fo01282b
- Whittaker, J. S. and Freeman, H. J. (1988). Fibre and carrageenan in inflammatory bowel disease. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2(Suppl. A):39A-45A.

- WHO (World Health Organization). (2018). Food additives. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-additives> (Hentet 09.02.22)
- Willing, B., Halfvarson, J., Dicksved, J., et al. (2009). Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 15(5):653-660. doi: 10.1002/ibd.20783.
- Wirtz, S. and Neurath, M. F. (2000). Animal models of intestinal inflammation: new insights into the molecular pathogenesis and immunotherapy of inflammatory bowel disease. *International Journal of Colorectal Disease*, 15(3):144-160. doi: 10.1007/s003840000227
- Wu, W., Wang, F., Gao, X., et al. (2016). Synergistic effect of kappa-carrageenan on oxazolone-induced inflammation in BALB/c mice. *BMC Gastroenterology*, 16:41. doi: 10.1186/s12876-016-0459-7
- Wu, W., Zhen, Z., Niu, T., et al. (2017). kappa-Carrageenan Enhances Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-8 Secretion by Stimulating the Bcl10-NF-kappaB Pathway in HT-29 Cells and Aggravates *C. freundii*-Induced Inflammation in Mice. *Mediators of Inflammation*, 2017:8634865. doi: 10.1155/2017/8634865
- Wu, B., Bhatnagar, R., Indukuri, V. V., et al. (2020). Intestinal Mucosal Barrier Function Restoration in Mice by Maize Diet Containing Enriched Flavan-4-Ols. *Nutrients*, 12(4):25. doi: 10.3390/nu12040896
- Wu, W., Zhou, D., Xuan, R., et al. (2021). lambda-carrageenan exacerbates *Citrobacter rodentium*-induced infectious colitis in mice by targeting gut microbiota and intestinal barrier integrity. *Pharmacological Research*, 174:105940. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105940
- Wu, W., Zhou, J., Xuan, R., et al. (2022). Dietary kappa-carrageenan facilitates gut microbiota-mediated intestinal inflammation. *Carbohydrate Polymers*, 277:118830. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118830
- Wyatt, G. M., Horn, N., Gee, J. M. et al. (1988). Intestinal microflora and gastrointestinal adaptation in the rat in response to non-digestible dietary polysaccharides. *British Journal of Nutrition*, 60(2):197-207. doi: 10.1079/BJN19880091
- Xiong, W. J., Qiu, Q. Y. and Qiu, D. K. (2005). Protective effect of Jiechangning decoction in treating experimental ulcerative colitis in guinea pigs. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 11(1):49-53. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02835750>
- Xu, D., Wu, X., Gilliland, M., Zheng, W., et al. (2019). Altered Gut Microbiota Induced by a Dietary Emulsifier Degrades the Colonic Mucus Barrier and Promotes Visceral Hypersensitivity. *Gastroenterology*, 156(6 Suppl. 1):S-685. doi: 10.1016/s0016-5085(19)38630-5
- Xu, D., Zhang, Y., Wu, J., et al. (2020). Role of Dietary and Non-Digestible Carbohydrates in Gut Microecosystem and Intestinal Mucus Degradation. *Gastroenterology*, 158(6 Suppl. 1):S-1216. doi: 10.1016/s0016-5085(20)33700-8
- Yacyshyn, M. B., Case, J. W., Jin, H. et al. (2011). Evaluation of goblet cell populations in HLA B27 rats before and after treatment with the soluble fiber carboxymethylcellulose. *Gastroenterology*, 140(5 Suppl. 1):S850. doi: 10.1016/S0016-5085(11)63527-0
- Yen, T. H. and Wright, N. A. (2006). The gastrointestinal tract stem cell niche. *Stem Cell Rev.* 2:203–212. doi: 10.1007/s12015-006-0048-1.
- Yermak, I. M., Volod'ko, A. V., Khasina, E. I., et al. (2020). Inhibitory Effects of Carrageenans on Endotoxin-Induced Inflammation. *Marine Drugs*, 18(5):18. doi: 10.3390/md18050248

- Yin, Y., Li, M., Gu, W., Zeng, B., et al. (2021). Carrageenan oligosaccharides and associated carrageenan-degrading bacteria induce intestinal inflammation in germ-free mice. *Journal Of Genetics & Genomics = Yi Chuan Xue Bao*, 48(9):815-824. doi: 10.1016/j.jgg.2021.08.001
- Yoshida, Y. and Murata, Y. (1990). Inflammatory bowel disease in Japan: studies of epidemiology and etiopathogenesis. *Medical Clinics of North America*, 74(1):67-90. doi: [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30587-9](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30587-9)
- Yu, Y., Sitaraman, S. and Gewirtz, A. T. (2004). Intestinal epithelial cell regulation of mucosal inflammation. *Immunol. Res.* 29, 55–68. doi: 10.1385/IR:29:1-3:055
- Zangara, M., Sangwan, N. and McDonald, C. (2021). Common food additives accelerate onset of inflammatory bowel disease in mice by altering microbiome composition and host-microbe interaction. *Inflammatory Bowel Diseases*, 27(SUPPL 1):S39. doi: 10.1093/ibd/izaa347.096
- Zhang, H., Cao, W., Liu, F., et al. (2021). The mechanism exploration of the non-colonic toxicity and obesity inhibition of food-grade kappa-carrageenan by transcriptome. *Food Sciences and Nutrition*, 9(11):6232-6244. doi: 10.1002/fsn3.2581
- Zheng, W., Xu, D., Li, J. Y., et al. (2019). Dietary Emulsifiers Reduce Thermogenesis in Brown Adipose Tissue, Leading to Obesity and Metabolic Syndrome. *Gastroenterology*, 156(6 Suppl. 1):S-50-S-51. doi: 10.1016/s0016-5085(19)36908-2
- Zheng, W., Xu, D., Wu, X., et al. (2020). 1011 Impaired Thermogenesis in Brown Adipose Tissue Induced by Dietary Emulsifiers Carboxymethyl Cellulose Is Mediated by Mucolytic Bacteria and Lps Endotoxemia. *Gastroenterology*, 158(6 Suppl. 1):S-201. doi: 10.1016/s0016-5085(20)31187-2
- Zholudev, A., Zurakowski, D., Young, W., et al. (2004). Serologic Testing with ANCA, ASCA, and Anti-OmpC in Children and Young Adults with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Diagnostic Value and Correlation with Disease Phenotype. *Am J Gastroenterol.* 99(11):2235–41. doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.40369.x.
- Zhong, Y., Wu, L., Chen, X. et al. (2018). Effects of Food-Additive-Information on consumers' willingness to accept food with additives. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(11):E2394. doi: 10.3390/ijerph15112394
- Zijlstra, F. J., Garrelds, I. M., Vandijk, A. P. M. et al. (1992). Experimental colitis in mice - effects of olsalazine on eicosanoid production in colonic tissue. *Agents and Actions*, 36:C76-C78. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01991028>
- Zinöcker, M. K. and Lindseth, I. A. (2018) The Western diet–microbiome–host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients*, 10(3):E365. doi: 10.3390/nu10030365
- Zinöcker, M. K. and Lindseth, I. A. (2019). Tilsetningsstoffer - er vi føre var?. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*, 139(12). doi: 10.4045/tidsskr.19.0474

Vedlegg

Vedlegg I: Prøve-litteratursøk (protokoll)

Tabell 8. Resultater fra prøvesøk utført i Ovid MEDLINE av Inger-Lise Steffensen (FHI) 22.12.2021.

#	Query	Results from 22 Dec 2021
1	(carrageenan or sulfate ester* or polygalactose or 9000-07-1 or 11114-20-8 or 9062-07-1 or 9064-57-7 or E 407 or E407).kf,tw.	10,176
2	(processed Eucheuma seaweed or E 407a or E407a).kf,tw.	11
3	1 or 2	10,176
4	(carboxy methyl cellulose or carboxymethyl cellulose or carboxymethylcellulose or CMC or CID 23706213 or 9004-32-4 or cellulose gum or sodium;2,3,4,5,6-pentahydroxyhexanal;acetate).kf,tw.	15,005
5	3 or 4	25,063
6	(intestin* or bowel* or gut).kf,tw.	589,086
7	5 and 6	794
8	3 and 6	288
9	4 and 6	515
10	(homeostasis or tight junction* or barrier dysfunction* or permeable or permeability or integrity or inflammation or intestinal transporters).kf,tw.	984,264
11	5 and 6 and 10	198
12	3 and 6 and 10	116
13	4 and 6 and 10	83
14	"autoimmun*".kf,tw.	189,942
15	5 and 6 and 14	5
16	3 and 6 and 14	3
17	4 and 6 and 14	2
18	(microbiota or microbiome or microflora).kf,tw.	100,820
19	5 and 6 and 18	92
20	3 and 6 and 18	41
21	4 and 6 and 18	55
22	10 or 14 or 18	1,224,732
23	5 and 6 and 22	256
24	3 and 6 and 22	138
25	4 and 6 and 22	122
26	Animal/ not (animal/ and human/)	4,899,822
27	23 not 26	124
28	24 not 26	66
29	25 not 26	61
30	in vitro.mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	1,607,823
31	23 not 30	197
32	24 not 30	104
33	25 not 30	96

Vedlegg II: PRISMA-ScR sjekkliste

Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	



St. Michael's
Inspired Care.
Inspiring Science.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives, as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	

JB I = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

From: Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467–473. doi: 10.7326/M18-0850.



St. Michael's
Inspired Care.
Inspiring Science.

Vedlegg III: Søkestrategi

TARMSKADE

Søk: Ragnhild Agathe Tornes
Fagfelle: Marita Heintz

I. Ovid MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to January 28, 2022>
Dato: 31.01.22
Antall treff: 377

#	Searches	Results
1	Carrageenan/ or (carr#g?e?n* or genugel or killeen or satiagum or seakem or viscarin or burtonite or ((organic sulfate? or organosulfate? or sulfate ester? or Sulfuric Acid Ester?) adj5 (polygalactose? or galactan?)) or processed Eucheuma seaweed?).tw,kf.	13897
2	Carboxymethylcellulose Sodium/ or (((carboxylmethyl or carboxy methyl or carboxymethyl) adj cellulose) or carboxymethylcellulose or aquacel or aquaplast or carmellose or croscarmellose sodium or cellolax or cethylose or polycell or polycel or ruspol or cellulose gum or CMC or almelose or apergel or blandlax or bu lax or carbethox or carbose d or carmellose or carmethose or cel o brandt or cellofas or eskalose or gelaxin or glycocellon or moventon or natulose or regucellulose or sodium cellulose glycolate or thylose or (tylose adj (mga or sodium)) or xylo mucine or xylomucin).tw,kf.	16462
3	1 or 2	30200
4	Intestines/ or (intestin* or bowel* or gut or colon or rectum or anal canal?).tw,kf.	765275
5	Homeostasis/ or Tight Junctions/ or exp Inflammatory Bowel Diseases/ or Irritable Bowel Syndrome/ or (homeostasis or (homeostatic adj (equilibrium or mechanism)) or homoeostasis or homoeostasis or autoregulation or ((tight or occluding) adj junction?) or nexus or zonula occluden? or barrier dysfunction* or permeable or permeability* or integrity or inflammation? or innate inflammatory response? or ((inflammatory bowel or chron* or functional colonic) adj disease?) or ((chron* or granulomatous) adj enteritis) or ((ulcerative or granulomatous or gravis or spastic) adj1 colitis) or ileocolitis or idiopathic proctocolitis or intestinal transporter? or (regional adj (ileitis or ileitides or enteritis)) or terminal ileitis or irritable bowel syndrom* or ((irritable or spastic or unstable) adj colon) or colon spasm or colonospasm or ((mocus or mucomembraneous or mucomembraneous) adj colitides)).tw,kf.	1215034
6	Autoimmunity/ or autoimmun*.tw,kf.	194987
7	Microbiota/ or (microbiota? or microbiome? or (microbial adj (communit* or flora)) or microflora*).tw,kf.	137214
8	5 or 6 or 7	1484929
9	3 and 4 and 8	394
10	limit 9 to (danish or english or interlingua or multilingual or norwegian or swedish)	377

II. Embase

Database: Embase <1974 to 2022 January 28>

Dato: 31.01.22

Antall treff: 527

#	Searches	Results
1	carrageenan/ or (carr#g?e?n* or genugel or killeen or satiagum or seakem or viscarin or burtonite or ((organic sulfate? or organosulfate? or sulfate ester? or Sulfuric Acid Ester?) adj5 (polygalactose? or galactan?)) or processed Eucheuma seaweed?).tw,kf.	18364
2	Carboxymethylcellulose/ or (((carboxylmethyl or carboxy methyl or carboxymethyl) adj cellulose) or carboxymethylcellulose or aquacel or aquaplast or carmellose or croscarmellose sodium or cellolax or cethylose or polycell or polycel or ruspol or cellulose gum or CMC or almelose or apergel or blandlax or bu lax or carbethox or carbose d or carmellose or carmethose or cel o brandt or cellofas or eskalose or gelaxin or glycocellon or moventon or natulose or regucellulose or sodium cellulose glycolate or thylose or (tylose adj (mga or sodium)) or xylo mucine or xylomucin).tw,kf.	24769
3	1 or 2	42789
4	Intestine/ or (intestin* or bowel* or gut or colon or rectum or anal canal?).tw,kf.	983754
5	homeostasis/ or tight junction/ or inflammatory bowel disease/ or irritable colon/ or (homeostasis or (homeostatic adj (equilibrium or mechanism)) or homoeostasis or homoeostasis or autoregulation or ((tight or occluding) adj junction?) or nexus or zonula occluden? or barrier dysfunction* or permeable or permeability* or integrity or inflammation? or innate inflammatory response? or ((inflammatory bowel or chron* or functional colonic) adj disease?) or ((chron* or granulomatous) adj enteritis) or ((ulcerative or granulomatous or gravis or spastic) adj1 colitis) or ileocolitis or idiopathic proctocolitis or intestinal transporter? or (regional adj (ileitis or iletides or enteritis)) or terminal ileitis or irritable bowel syndrom* or ((irritable or spastic or unstable) adj colon) or colon spasm or colonospasm or ((mocus or mucomembraneous or mucomembraneous) adj colitides)).tw,kf.	1637954
6	autoimmunity/ or autoimmun*.tw,kf.	305523
7	microflora/ or (microbiota? or microbiome? or (microbial adj (communit* or flora)) or microflora*).tw,kf.	161273
8	5 or 6 or 7	2008608
9	3 and 4 and 8	602
10	limit 9 to (danish or english or norwegian or polyglot or swedish)	576
11	limit 10 to (conference abstracts or embase)	527

III. Scopus

Database: Scopus
Dato: 31.01.22
Antall treff: 817

12	#3 and #4 and #8 AND (EXCLUDE (LANGUAGE , "japanese") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "chinese") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "german") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "italian") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "portuguese") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "spanish") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "dutch") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "french") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "greek") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "russian") OR EXCLUDE (LANGUAGE , "turkish"))	817
11	#3 and #4 and #8	869
8	#5 or #6 or #7	2,872,804
7	TITLE-ABS-KEY ((microbiota* OR microbiome* OR (microbial PRE/0 (communit* OR flora)) OR microflora*))	230,562
6	TITLE-ABS-KEY (autoimmun*)	290,812
5	TITLE-ABS-KEY ((homeostasis OR (homeostatic PRE/0 (equilibrium OR mechanism)) OR homoeostasis OR homoeostasis OR autoregulation OR ((tight OR occluding) PRE/0 junction*) OR nexus OR "zonula occluden*" OR "barrier dysfunction*" OR permeable OR permeability* OR integrity OR inflammation* OR "innate inflammatory response*" OR (("inflammatory bowel" OR chron* OR "functional colonic") PRE/0 disease*) OR ((chron* OR granulomatous) PRE/0 enteritis) OR ((ulcerative OR granulomatous OR gravis OR spastic) W/0 colitis) OR ileocolitis OR "idiopathic proctocolitis" OR "intestinal transporter*" OR (regional PRE/0 (ileitis OR ileitides OR enteritis)) OR "terminal ileitis" OR "irritable bowel syndrom*" OR ((irritable OR spastic OR unstable) PRE/0 colon) OR "colon spasm" OR colonospasm OR ((mocus OR mucomembraneous OR mucomembraneous) PRE/0 colitides)))	2,455,119
4	TITLE-ABS-KEY ((intestin* OR bowel* OR gut OR colon OR rectum OR "anal canal*"))	1,308,755
3	#1 or #2	78,931
2	TITLE-ABS-KEY (((carboxymethyl OR "carboxy methyl" OR carboxymethyl) PRE/0 cellulose) OR carboxymethylcellulose OR aquacel OR aquaplast OR carmellose OR "croscarmellose sodium" OR cellolax OR cethylose OR polycell OR polycel OR ruspol OR "cellulose gum" OR cmc OR almelose OR apergel OR blandlax OR "bu lax" OR carbethox OR "carbose d" OR carmellose OR carmethose OR "cel o brandt" OR cellofas OR eskalose OR gelaxin OR glycocellon OR moventon OR natulose OR regucellulose OR "sodium cellulose glycolate" OR thylose OR (tylose PRE/0 (mga OR sodium)) OR "xylo mucine" OR xylomucin)	54,341
1	TITLE-ABS-KEY ((carrageen* OR carragen* OR carrhagen* OR carragheen* OR carrogeen* OR genugel OR killeen OR satiagum OR seekem OR viscarin OR burtonite OR (("organic sulfate*" OR organosulfate* OR "sulfate ester*" OR "sulfuric acid ester*") W/4 (polygalactose* OR galactan*)) OR "processed eucheuma seaweed*"))	25,196

IV. Web of Science Core Collection

Database: Web of Science Core Collection (1987-present):
Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)--1987-present
Social Sciences Citation Index (SSCI)--1987-present
Arts & Humanities Citation Index (AHCI)--1987-present
Emerging Sources Citation Index (ESCI)--2017-present

Dato: 31.01.22

Antall treff: 509

10	#9 and German or Japanese or Turkish (Exclude – Languages)	509
9	#3 AND #4 AND #8	512
8	#5 OR #6 OR #7	1,915,701
7	TS=("microbiota\$" or "microbiome\$" or ("microbial" NEAR/0 ("communit*" or "flora")) or "microflora*")	200,879
6	TS=("autoimmun*")	213,492
5	TS=(("homeostasis" or ("homeostatic" NEAR/0 ("equilibrium" or "mechanism")) or "homoeostasis" or "homoeostasis" or "autoregulation" or ("tight" or "occluding") NEAR/0 "junction\$") or "nexus" or "zonula occluden\$" or "barrier dysfunction*" or "permeable" or "permeability*" or "integrity" or "inflammation\$" or "innate inflammatory response\$" or ("inflammatory bowel" or "chron*" or "functional colonic") NEAR/0 "disease\$") or ("chron*" or "granulomatous") NEAR/0 "enteritis") or ("ulcerative" or "granulomatous" or "gravis" or "spastic") NEAR/0 "colitis") or "ileocolitis" or "idiopathic proctocolitis" or "intestinal transporter\$" or ("regional" NEAR/0 ("ileitis" or "iletides" or "enteritis")) or "terminal ileitis" or "irritable bowel syndrom*" or ("irritable" or "spastic" or "unstable") NEAR/0 "colon") or "colon spasm" or "colonospasm" or (("mocus" or "mucomembraneous" or "mucomembraneous") NEAR/0 "colitides"))	1,584,790
4	TS=(("intestin*" or "bowel*" or "gut" or "colon" or "rectum" or "anal canal\$"))	788,359
3	#1 OR #2	50,184
2	TS=(("carboxymethyl" or "carboxy methyl" or "carboxymethyl" NEAR/0 "cellulose") or "carboxymethylcellulose" or "aquacel" or "aquaplast" or "carmellose" or "croscarmellose sodium" or "cellolax" or "cethylose" or "polycell" or "polycel" or "ruspol" or "cellulose gum" or "CMC" or "almelose" or "apergel" or "blandlax" or "bu lax" or "carbethox" or "carbose d" or "carmellose" or "carmethose" or "cel o brandt" or "cellofas" or "eskalose" or "gelaxin" or "glycocellon" or "moventon" or "natulose" or "regucellulose" or "sodium cellulose glycolate" or "thylose" or ("tylose" NEAR/0 ("mga" or "sodium")) or "xylo mucine" or "xylomucin")	33,676
1	TS=("carrageen*" or "carragen*" or "carrhagen*" or "carragheen*" or "carrogeen*" or "genugel" or "killeen" or "satiagum" or "seakem" or "viscarin" or "burtonite" or ("organic sulfate\$" or "organosulfate\$" or "sulfate ester\$" or "Sulfuric Acid Ester\$") NEAR/4 ("polygalactose\$" or "galactan\$")) or "processed Eucheuma seaweed*")	16,869

V. Cochrane Database

Database: Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1 of 12, January 2022
Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 12 of 12, December

2021

Dato: 28.01.22

Antall treff: 22 (1 Cochrane review, 21 Trials)

ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Carrageenan"]	36
#2	(carrageen* or carragen* or carrhagen* or carragheen* or carrogeen* or genugel or killeen or satiagum or seakem or viscarin or burtonite or (("organic sulfate" or "organic sulfates" or organosulfate? or "sulfate ester" or "sulfate esters" or "Sulfuric Acid Ester" or "Sulfuric Acid Esters") NEAR/5 (polygalactose? or galactan?)) or ("processed Eucheuma" NEXT seaweed?):ti,ab	95
#3	[mh ^"Carboxymethylcellulose Sodium"]	274
#4	((((carboxymethyl or "carboxy methyl" or carboxymethyl) NEXT cellulose) or carboxymethylcellulose or aquacel or aquaplast or carmellose or "croscarmellose sodium" or cellolax or cethylose or polycell or polycel or ruspol or "cellulose gum" or CMC or almelose or apergel or blandlax or "bulax" or carbethox or "carbose d" or carmellose or carmethose or "cel o brandt" or cellofas or eskalose or gelaxin or glycocellon or moventon or natulose or regucellulose or "sodium cellulose glycolate" or thylose or (tylose NEXT (mga or sodium)) or "xylo mucine" or xyломucin):ti,ab	867
#5	{or #1-#4}	1088
#6	[mh ^"Intestines"]	877
#7	(intestin* or bowel* or gut or colon or rectum or (anal NEXT canal?):ti,ab	48546
#8	#6 or #7	48644
#9	[mh ^"Homeostasis"]	973
#10	[mh ^"Tight Junctions"]	15
#11	[mh ^"Inflammatory Bowel Diseases"]	627
#12	[mh ^"Irritable Bowel Syndrome"]	1312
#13	(homeostasis or (homeostatic NEXT (equilibrium or mechanism)) or homoeostasis or homoeostasis or autoregulation or ((tight or occluding) NEXT junction?) or nexus or (zonula NEXT occluden?) or (barrier NEXT dysfunction*) or permeable or permeability* or integrity or inflammation? or ("innate inflammatory" NEXT response?) or (("inflammatory bowel" or chron* or "functional colonic") NEXT disease?) or ((chron* or granulomatous) NEXT enteritis) or ((ulcerative or granulomatous or gravis or spastic) NEAR/1 colitis) or ileocolitis or "idiopathic proctocolitis" or (intestinal NEXT transporter?) or (regional NEXT (ileitis or iletides or enteritis)) or "terminal ileitis" or ("irritable bowel" NEXT syndrom*) or ((irritable or spastic or unstable) NEXT colon) or "colon spasm" or colonospasm or ((mocus or mucomembraneous or mucomembraneous) NEXT colitides)):ti,ab	67949
#14	[mh ^"Autoimmunity"]	86
#15	(autoimmun*):ti,ab	5088
#16	[mh ^"Microbiota"]	267
#17	(microbiota? or microbiome? or (microbial NEXT (communit* or flora)) or microflora*):ti,ab	8508
#18	{or #9-#17}	78950
#19	#5 and #8 and #18	22

VI. Epistemonikos

Database: Epistemonikos

Kommentar: Forenkla søkjestrategi grunna begrensningar i søkjefunksjonalitet

Dato: 31.01.22

Antall treff: 66

(carrageen* or carragen* or carrhagen* or carragheen* or carrogeen* or genugel or killeen or satia gum or seakem or viscarin or burtonite or "processed Eucheuma seaweed" or "processed Eucheuma seaweeds" or "carboxymethyl cellulose" or "carboxy methyl cellulose" or "carboxymethyl cellulose" or carboxymethylcellulose or aquacel or aquaplast or carmellose or "croscarmellose sodium" or cellolax or cethylose or polycell or polycel or ruspol or "cellulose gum" or CMC or almelose or apergel or blandlax or "bu lax" or carbethox or "carbose d" or carmellose or carmethose or "cel o brandt" or cellofas or eskalose or gelaxin or glycocellon or moventon or natulose or regucellulose or "sodium cellulose glycolate" or thylose or "tylose mga" or "tylose sodium" or "xylo mucine" or xylomucin) AND (intestin* or bowel* or gut or colon or rectum or "anal canal" or "anal canals")

Vedlegg IV: Kodebok

Code book for adverse effects on the intestines of carrageenan (E407)/processed Eucheuma seaweed (E407a) and carboxymethylcellulose (CMC)	
Code with child codes	Next level child codes
Food additive	
Carrageenan (E407)/processed Eucheuma seaweed (E407a)	κ-carrageenan, í- carrageenan, λ-carrageenan, Unspecified carrageenan, Degraded carrageenan (poligeenan), Modified carrageenan
Carboxymethylcellulose (CMC)	CMC unmodified, CMC modified
Publication type	
Human studies	Systematic review*, Non-systematic review, Randomized controlled trial (RCT), Non-randomised controlled study, Prospective/retrospective cohort study, Case-control study, Cross-sectional study, Case report, Commentary/Editorial/Letter, Exposure studies, Incidence studies
Animal studies	Rat, Mouse, Guinea pig, Rabbit, Pig, Monkey, Other
In vitro studies	Human cells or microbiota, Animals cells or microbota, Other in vitro studies
Other types of studies	Technical study, Biochemical study
Conference abstracts	Conference abstracts
Publication year	
<2000, 2000-2005, 2006-2010, 2011-2015, 2016-2020, 2021-2022	<2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022
Human populations	
Healthy general population	Children, Adolescents, Adults
Patients	Patients with inflammatory bowel disease (IBD), (which includes Chron's disease and Ulcerative colitis), Patients with irritable bowel syndrome (IBS), Patients with other diseases
Hypotheses on adverse effects on the intestines	
Effects on barrier dysfunction or permeability of the intestines including inflammation, Autoimmune effects, or Effects on the intestinal microbiome, Other hypotheses	Effects on barrier dysfunction or permeability of the intestines including inflammation, Autoimmune effects, or Effects on the intestinal microbiome, Other hypotheses

Vedlegg V: Ekskluderte fulltekstartikler

- Aiba, T., Suzuki, K., Baba, Y., Suriki, H., Sasaki, S., Watanabe, S., Kawauchi, Y., Kawachi, H., Shimizu, F., and Asakura, H. (2002). The effect and mechanism of 5-aminosalicylic acid enema treatment on experimental colitis induced by a murine retrovirus. *Acta Medica et Biologica*, 50(1):25-32.
- Bagger, P. V., Fischer-Rasmussen, W., and Hansen, R. (1985). Emepronium carrageenate: clinical effects and urinary excretion in treatment of female urge incontinence. *Scandinavian journal of urology and nephrology*, 19(1):31-35.
- Benjamin, C. F., Figueiredo, R. C., Henriques, M. G. M. O., and Barja-Fidalgo, C. (1997). Inflammatory and anti-inflammatory effects of soybean agglutinin. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 30(7):873-881.
- Bertoli, D., Barbanti, M., and Franco, L. (1980). Toxicological investigations and pharmacological studies of a new arylacetic anti-inflammatory compound. *International Journal of Tissue Reactions*, 2(4):217-226.
- Bokov, D. O., Maslennikova, M. S., Malinkin, A. D., Shevyakova, L.V., Bessonov, V. V., and Nikityuk, D. B. (2021). Nutriciological aspects and quality control of non-starch polysaccharides. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*, 12(1):1-7.
- Brown, E. M., Allsopp, P. J., Magee, P. J., Gill, C. I., Nitecki, S., Strain, C. R., McSorley, E. M. (2014). Seaweed and human health. *Nutrition Reviews*, 72(3):205-216.
- Case, J., Yacyshyn, M. B., and Yacyshyn, B. (2011). Evaluation of epithelial cell proliferation in HLA B27 rats before and after treatment with the soluble fiber Carboxymethylcellulose. *American Journal of Gastroenterology*, 2):S487.
- Chedid, P., Boussetta, T., Dang, P. M., Belambri, S. A., Marzaioli, V., Fasseau, M., Walker, F., Couvineau, A., El-Benna, J., and Marie, J. C. (2017). Vasoactive intestinal peptide dampens formyl-peptide-induced ROS production and inflammation by targeting a MAPK-p47^{phox} phosphorylation pathway in monocytes. *Mucosal immunology*, 10(2):332-340.
- Chin, Y. X., Mi, Y., Cao, W. X., Lim, P. E., Xue, C. H., and Tang, Q. J. (2019). A Pilot Study on Anti-Obesity Mechanisms of *Kappaphycus Alvarezii*: The Role of Native kappa-Carrageenan and the Leftover Sans-Carrageenan Fraction. *Nutrients*, 11(5):21.
- Corino, C., Di Giancamillo, A., Modina, S. C., and Rossi, R. (2021). Prebiotic Effects of Seaweed Polysaccharides in Pigs. *Animals [Electronic Resource]*, 11(6):27.
- Costa, M. D., Teles, R. H. G., Dutra, Y. M., Neto, J. C. R. M., de Brito, T. V., Queiroz, F. F. D. S. N., do Vale, D. B. N., de Souza, L. K. M., Silva, I. S., Barbosa, A. L. D., Medeiros, J. V. R., Parizotto, N. A., and Filgueiras, M. D. (2018). Photobiomodulation reduces neutrophil migration and oxidative stress in mice with carrageenan-induced peritonitis. *Lasers in Medical Science*, 33(9):1983-1990.

- Furuhashi, H., Higashiyama, M., Takajo, T., Maruta, K., Yasutake, Y., Yoshikawa, K., Kurihara, C., Okada, Y., Watanabe, C., Komoto, S., Tomita, K., Nagao, S., Miura, S., Hokari, R. (2016). Dietary emulsifier polysorbate-80 exacerbates indomethacin-induced small intestinal lesions in mice. *Gastroenterology*, 1):S200.
- Goto, M., Okamoto, Y., Yamamoto, M., and Aki, H. (2001). Anti-inflammatory effects of 5-aminosalicylic acid conjugates with chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid on carrageenan-induced colitis in guinea-pigs. *Journal of Pharmacy & Pharmacology*, 53(12):1711-20.
- Gudiel-Urbano, M., and Goni, I. (2002). Effect of edible seaweeds (*Undaria pinnatifida* and *Porphyra tenera*) on the metabolic activities of intestinal microflora in rats. *Nutrition Research*, 22(3):323-331.
- Huang, W. Q., Tan, H. Z., and Nie, S. P. (2022). Beneficial effects of seaweed-derived dietary fiber: Highlights of the sulfated polysaccharides. *Food Chemistry*, 373:16.
- Hurley, J. V., and Willoughby, D. A. (1973). Acute inflammation—a combined topographical and electron microscopic study of the mode of action of carrageenan. *Pathology*, 5(1):9-21.
- Kitano, A., Kobayashi, K., Murai, M., Tanaka, Y., Katayama, T., Yamaguchi, K., Kuwajima, S., and Yamamoto, S. (1978). Study of Experimental Ulcerative Colitis Induced by Carrageenan in Rabbit. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 75(11):1719-1726.
- Kitano, A., Kobayashi, K., Oshiumi, H., Ookawa, K., Oka, S., Tanaka, Y., Kuwajima, S., and Ono, T. (1981). Studies of experimental ulcerative colitis induced by carrageenan in rabbits: —Especially Long-Term Treatment with Carrageenan and Intestinal Bacteria—. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 78(11):2104-2111.
- Kitano, A., Matsumoto, T., Oshitani, N., Nakagawa, M., Yasuda, K., Watanabe, Y., Tomobuchi, M., Obayashi, M., Tabata, A., Fukushima, R., Okabe, H., Nakamura, S., Obata, A., Okawa, K., and Kobayashi, K. (1996). Distribution and anti-inflammatory effect of mesalazine on carrageenan-induced colitis in the rabbit. *Clinical & Experimental Pharmacology & Physiology*, 23(4):305-9.
- Laffin, M., Zalasky, A., Hotte, N., Millan, B., Walker, J., and Madsen, K. (2016). Inhibition of the MAPK/ERK pathway modulates inflammation in models of colitis. *Gastroenterology*, 1):S196.
- Lahaye, M., and Kaeffer, B. (1997). Seaweed dietary fibres: structure, physico-chemical and biological properties relevant to intestinal physiology. *Sciences Des Aliments*, 17(6):563-584.
- Miclotte, L., Beterams, A., and Van de Wiele, T. (2021). S01-02 Dietary emulsifiers, human microbiota and intestinal inflammation. *Toxicology Letters*, 350(Supplement):S14-S15.
- Mohamed, M. Z., and Mohammed, H. H. (2021). Rupatadine protects the intestinal mucosa from injury by 5-fluorouracil via modulation of inflammation, apoptosis and intestinal permeability. *Drug & Chemical Toxicology*, 1-9.

Nct. (2015). Hydrocolloids as Functional Food Ingredients for Gut Health. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608983> (Hentet 05.04.21)

O'Sullivan, L., Murphy, B., McLoughlin, P., Duggan, P., Lawlor, P. G., Hughes, H., and Gardiner, G. E. (2010). Prebiotics from marine macroalgae for human and animal health applications. *Marine Drugs*, 8(7):2038-2064.

Ocek, L. (2019). Difficulties during the usage of thickeners. *Turk Beyin Damar Hastaliklar Dergisi*, 25(Supplement 2):79-82.

Oestreicher, P., Nielsen, S. T., and Rainsford, K. D. (1991). Inflammatory bowel disease induced by combined bacterial immunization and oral carrageenan in guinea pigs. Model development, histopathology, and effects of sulfasalazine. *Digestive Diseases & Sciences*, 36(4):461-70.

Onderdonk, A. B., Cisneros, R. L., and Bronson, R. T. (1983). Enhancement of experimental ulcerative colitis by immunization with *Bacteroides vulgatus*. *Infection & Immunity*, 42(2):783-8.

Onderdonk, A. B., Bronson, R., and Cisneros, R. (1987). Comparison of *Bacteroides vulgatus* strains in the enhancement of experimental ulcerative colitis. *Infection and Immunity*, 55(3):835-836.

Patrascu, O., Beguet-Crespel, F., Marinelli, L., Le Chatelier, E., Abraham, A. L., Leclerc, M., Klopp, C., Terrapon, N., Henrissat, B., Blottiere, H. M., Dore, J., and Bera-Maillet, C. (2017). A fibrolytic potential in the human ileum mucosal microbiota revealed by functional metagenomic. *Scientific Reports*, 7:40248.

Pick, C. R., and Cater, D. B. (1971). Plasminogen activator of the blood vessels in tumours and in carrageenin-induced granulomas. *British Journal of Experimental Pathology*, 52(1):14-22.

Sabino, J., Vieira-Silva, S., MacHiels, K., Joossens, M., Falony, G., Ferrante, M., Van Assche, G., Van Der Merwe, S., Matthys, C., Raes, J., and Vermeire, S. (2017). The FIT trial: Anti-inflammatory dietary intervention effects on the intestinal microbiota. *Journal of Crohn's and Colitis*, 11(Supplement 1):S473.

Sabino, J., Vieira-Silva, S., Machiels, K., Joossens, M., Falony, G., Ferrante, M., Van Assche, G. A., Van Der Merwe, S., Matthys, C., Raes, J., and Vermeire, S. (2017). Therapeutic manipulation of the gut microbiota through diet to reduce intestinal inflammation: Results from the fit trial. *Gastroenterology*, 152(5 Supplement 1):S1.

Singh, R. P., Bhaiyya, R., Khandare, K., Tingirikari, J. M. R. (2020). Macroalgal dietary glycans: potential source for human gut bacteria and enhancing immune system for better health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 22.

Solimabi and Das, B. (1980). Antispasmodic and anti-inflammatory activity of carrageenan from *Hypnea musciformis* Wulfen. *Indian Journal of Pharmacology*, 12(4):259-261.

Tsuji, R. F., Hoshino, K., Noro, Y., Tsuji, N. M., Kurokawa, T., Masuda, T., Akira, S., and Nowak, B. (2003). Suppression of allergic reaction by lambda-carrageenan: toll-like receptor 4/MyD88-dependent and -independent modulation of immunity. *Clinical & Experimental Allergy*, 33(2):249-58.

Upadhyay, R. K. (2017). Nutritional, therapeutic, and pharmaceutical potential of plant gums: A review. *International Journal of Green Pharmacy*, 11(1 Supplement):S30-S48.

Wine, E., El-Matary, W., Critch, J., Navas-Lopez, V. M., and Hussey, S. (2020). Editorial: Pediatric Inflammatory Bowel Diseases: Looking to the Future. *Frontiers in Pediatrics*, 8.

Xie, X. T., and Cheong, K. L. (2021). Recent advances in marine algae oligosaccharides: structure, analysis, and potential prebiotic activities. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 15.

Yates, P., Macht, L. M., Williams, N. A., and Elson, C. J. (1992). Red cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anaemia. *British Journal of Haematology*, 82(4):753-6.

Yilmaz-Ersan, L., Ozcan, T., Akpınar-Bayizit, A., Usta, B., Kandil, M., and Eroglu, E. (2018). The effect of gums on the growth of bifidobacterium longum. *Fresenius Environmental Bulletin*, 27(6):4270-4276.



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
Noregs miljø- og biovitenskapelige universitet
Norwegian University of Life Sciences

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway