

Suda Çözünen Vitaminlerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkileri

Rabia Melda KARAAĞAÇ | <https://orcid.org/0000-0003-2022-2404> | dytmeldaerdogan@gmail.com

İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ROR ID: <https://ror.org/05msvfx67>

Çağla PINARLI | <https://orcid.org/0000-0002-8733-8148> | cagla.pinarli@gedik.edu.tr

İstanbul Gedik Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

ROR ID: <https://ror.org/05msvfx67>

Öz

Büyük bir mikroorganizma topluluğu olarak bağırsak mikrobiyotası, konak ile sürekli bir etkileşim içindedir. Mikrobiyota besinlerin sindirimi, inflamasyonun önlenmesi, iştah kontrolü, kan glukozu regülasyonu, vücut ağırlığı kontrolü, bağışıklık sisteminin düzenlenmesi, bazı vitaminlerin üretimi gibi pek çok role sahiptir. B grubu vitaminleri ve C vitaminin sağlık üzerine olan etkileri uzun yıllardır araştırılmaktadır. Son yıllarda B grubu vitaminleri ve C vitamininin bağırsak mikrobiyotası ile ilişkisi incelenmeye başlanmıştır. Literatür verileri, vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine etkileri olduğunu ortaya koymaktadır. Bu noktada özellikle suda çözünen vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine potansiyel etkileri dikkat çekmektedir. Suda çözünen vitaminler arasında B grubu vitaminler ve C vitamini bulunmaktadır. B grubu vitaminler; B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (nikotinik asit/niasinamid), B5 (pantotenik asit), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat) ve B12 (kobalamin)'dir. B grubu vitaminler ve C vitamini bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilebilmektedir fakat mikrobiyom tarafından üretilen B vitaminlerinin konak gereksinimlerine ve durumuna katkısı büyük ölçüde bilinmemektedir. Bu derleme çalışmasının amacı, güncel literatür verileri dahilinde suda çözünen vitaminlerin bağırsak mikrobiyotası üzerine olan etkilerini incelemektir.

Anahtar Kelimeler

Bağırsak mikrobiyotası, B vitamini, C vitamini

Atıf Bilgisi

Karaağaç, M., & Pınarlı, Ç. (2023). Suda Çözünen Vitaminlerin Bağırsak Mikrobiyotası Üzerine Etkileri. *Hitit Sağlık Dergisi*, 1, 32-44.

Kabul Tarihi	31.10.2023
Yayın Tarihi	09.11.2023
Değerlendirme	İki Dış Hakem / Çift Taraflı Körleme
Etik Beyan	Bu çalışmanın hazırlanma sürecinde bilimsel ve etik ilkelere uyulduğu ve yararlanılan tüm çalışmaların kaynakçada belirtildiği beyan olunur.
Benzerlik Taraması	Yapıldı – Ithenticate
Çıkar Çatışması	Çıkar çatışması beyan edilmemiştir.
Finansman	Bu araştırmayı desteklemek için dış fon kullanılmamıştır.
Telif Hakkı & Lisans	Yazarlar dergide yayınlanan çalışmalarının telif hakkına sahiptirler ve çalışmaları CC BY-NC 4.0 lisansı altında yayımlanmaktadır.

Effects of Water-Soluble Vitamins on Gut Microbiota

Rabia Melda KARAAĞAÇ | <https://orcid.org/0000-0003-2022-2404> | dytmeldaerdogan@gmail.com

Istanbul Gedik University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics,
Istanbul, Türkiye.

ROR ID: <https://ror.org/05msvfx67>

Çağla PINARLI | <https://orcid.org/0000-0002-8733-8148> | cagla.pinarli@gedik.edu.tr

Istanbul Gedik University, Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics,
Istanbul, Türkiye.

ROR ID: <https://ror.org/05msvfx67>

Abstract

As a large community of microorganisms, the gut microbiota is in constant interaction with the host. Microbiota has many roles such as digestion of food, prevention of inflammation, appetite control, blood glucose regulation, body weight control, immune system regulation, and production of some vitamins. The effects of B group vitamins and vitamin C on health have been investigated for many years. In recent years, the relationship of B vitamins and vitamin C with the gut microbiota has begun to be investigated. Literature data reveal that vitamins have effects on gut microbiota. At this point, the potential effects of water-soluble vitamins on the gut microbiota attract attention. Water-soluble vitamins include B group vitamins and vitamin C. B vitamins; B1 (thiamine), B2 (riboflavin), B3 (nicotinic acid/niacinamide), B5 (pantothenic acid), B6 (pyridoxine), B7 (biotin), B9 (folate) and B12 (cobalamin). B group vitamins and vitamin C can be produced by the gut microbiome, but the contribution of B vitamins produced by the microbiome to host requirements and condition is largely unknown. The aim of this review study is to examine the effects of water-soluble vitamins on gut microbiota within the current literature data.

Keywords

Gut microbiota, Vitamin B, Vitamin C

Citation

Karaagac, M., & Pinarli, C. (2023). Effects of water-soluble vitamins on intestinal microbiota. *Hitit Health Journal*, 1, 32-44.

Date of Submission	03.10.2023
Date of Acceptance	31.10.2023
Date of Publication	09.11.2023
Peer-Review	Double anonymized - Two External

Ethical Statement	It is declared that scientific and ethical principles have been followed while carrying out and writing this study and that all the sources used have been properly cited.
Plagiarism Checks	Yes - Ithenticate
Conflicts of Interest	The author(s) has no conflict of interest to declare.
Grant Support	The author(s) acknowledge that they received no external funding in support of this research.
Copyright & License	Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0 .

Giriş

İnsan vücudu, insan mikrobiyotası olarak bilinen oldukça büyük bir mikroorganizma topluluğu ile sürekli, karşılıklı bir ilişki içindedir (Gilbert vd., 2018). Mikrobiyotamızın önemli bir kısmı gastrointestinal sistemde yaşamaktadır. İnsan bağırsak mikrobiyotasında bulunan iki baskın bakteri grubu, bilinen bağırsak mikrobiyotasının %99'undan fazlasını oluşturan Bacteroidetes ve Firmicutes'dir (Cryan vd., 2019).

Mikrobiyota ve bağışıklık sistemi, homeostazı sürdürmek ve vücudumuzu patojenlerden korumaya yardımcı olmak için birlikte evrimleşmiştir (Cheng vd., 2016). İnsan bağırsağında bulunan yaklaşık 1000 mikrobiyal tür, trilyonlarca genin metagenomu kodlamaktadır (Sender vd., 2016). Mikrobiyota, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin gelişimini, olgunlaşmasını ve işlevlerini modüle etmek de dahil olmak üzere konak fizyolojisinin birçok yönden etkilemektedir. Bağışıklık sistemi ve mikrobiyota arasındaki dengenin bozulması disbiyozu neden olmaktadır. Bu durum başta farklı kanser çeşitleri, enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir (Carding vd., 2015).

1. B Grubu Vitaminleri

B grubu vitaminleri arasında B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (nikotinik asit/niasinamid), B5 (pantotenik asit), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat) ve B12 (kobalamin) vitaminleri bulunmaktadır. B grubu vitaminleri, enerji üretimi, protein metabolizması ve hemopoez ile ilgili çeşitli metabolik fonksiyonlara sahiptirler. Çoğu B grubu vitamini benzer şekilde absorbe edilmektedir: düşük konsantrasyonlarda aktif bir taşıma sistemi B grubu vitamini absorpsiyonunu kolaylaştırırken, pasif difüzyon daha yüksek konsantrasyonlarda, esas olarak ince bağırsakta meydana gelmektedir (Institute of Medicine, 1998).

B grubu vitaminleri bağırsak mikrobiyomu tarafından üretilmektedir (Hill, 1997). Ancak mikrobiyom tarafından üretilen B grubu vitaminlerinin konak gereksinimlerine ve durumuna katkısı büyük ölçüde bilinmemektedir (Magnúsdóttir vd., 2015). Mikrobiyota temelli vitamin üretiminin son zamanlarda konağın sağlık durumuna göre değiştiği gösterilmiştir: irritabl bağırsak hastalığı, yetersiz beslenme ve Tip 2 diabetes mellitus gibi metabolik bozuklukları olan hastalarda azalmış B grubu vitamini üretimi saptanmıştır (Das vd., 2019; Gehrig vd., 2019).

1.1. B1 Vitamini (Tiamin)

Tiamin çoğu zaman fosforlanmış bir formda bulunmaktadır ve sitrat döngüsündeki farklı enzimler için önemli bir kofaktör olarak görev almaktadır. Ayrıca adenosin trifosfat (ATP) oluşumu ve enerji metabolizmasında rol oynamaktadır. Vücutta yetersiz tiamin durumu, mitokondriden yetersiz enerji temini, oksidatif stres, sinir lezyonları ve ödem (beriberi) ile sonuçlanmaktadır (Biesalski ve Grimm, 2005).

Bağırsak mikrobiyotası, önemli derecelerde tiamin sentezlemekte ve kolonik mukoza, serbest (fosforile edilmemiş) tiamini ve fosforile edilmiş formu olan (tiamin pirofosfat) spesifik bir taşıyıcı mekanizma yoluyla absorbe etmektedir (Said vd., 2001; Nabokina ve Said., 2012).

Bakteriyel kaynaklı tiaminin, kolon tiamin seviyesine katkıda bulunabileceği ve sistemik durum için potansiyel anlamda önemli olabilecek insan kolonositlerinde absorbe edilebileceği belirtilmiştir. *Streptococcus thermophilus* ve *Lactobacillus helveticus* ile soya fermantasyonunun sonucunda tiaminde bir artış gösterilmektedir (Champagne vd., 2010).

1.2. B2 Vitamini (Riboflavin)

B2 vitamini farklı enzimlerin bir kofaktörü veya prostetik grubu olarak görev almaktadır. Aktif bileşiği, flavin mononükleotidi veya adenin dinükleotidi, biyolojik oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında elektronları ileten bir oksidoredüktaz işleve sahiptir. (Biesalski, 2016).

Harmsen ve arkadaşları, yürüttükleri bir pilot çalışmada 11 sağlıklı yetişkinde B2 vitamini takviyesinin fekal mikrobiyom üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Katılımcılar, 2 hafta boyunca günlük olarak bağırsak emilimini (yaklaşık 30 mg olduğu tahmin edilmektedir) aşmayı amaçlayan yüksek dozda B2 vitamini (100 mg) almıştır. Araştırmacılar, 2 haftalık takviye sırasında dışkı gramı başına *Faecalibacterium prausnitzii* sayısında bir artış ve takviyeden sonra bir düşüş saptamıştır. *Faecalibacterium prausnitzii*, son zamanlarda insan mikrobiyomunda ana bütirat üreticisi olarak ve antiinflamatuar ve bağırsak bariyeri fonksiyonunu iyileştirici özellikleri nedeniyle ilgi görmektedir (Lopez-Siles, 2012). *Faecalibacterium prausnitzii* bulgularına ek olarak, *Roseburia türlerinde* bir artış ve *Escherichia coli*'de bir azalma gözlenmiştir, bu da bağırsaktaki anaerobik koşulların ve redoks durumunun düzeldiğini göstermektedir (Steinert vd., 2016).

1.3. B3 Vitamini (Niasin)

Niasin, memelilerde bağırsak bakterilerinden de triptofandan üretilmektedir (Chowdhury vd., 2002). Memeli kolonositleri, niasin alımı için taşıyıcı aracılı bir mekanizmaya sahiptir. Niasin ayrıca güçlü antioksidan ve anti-inflamatuar özellikler sergiler ve bağırsak bariyer fonksiyonu ve bakteriyel endotoksin üretiminin bir modülatörü olarak görev yapar. Bu nedenle, niasinin bağırsak mikrobiyotası üzerinde doğrudan bir etkisi vardır (Long vd., 2011).

Yürütülen bir çalışmada B3 vitamininin dışkı mikrobiyomu üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Başlangıçta, farklı metabolik fenotiplere sahip 511 katılımcı, nikotinik asit durumlarına ve dışkı mikrobiyomlarının bileşimine göre karakterize edilmiştir. Obeziteli katılımcılarda, diyetle düşük nikotinik asit alımı, azalmış alfa çeşitliliği ve daha düşük *Bacteroidetes* bolluğu ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, düşük nikotinamid serum seviyeleri, azalmış bir alfa çeşitliliği ile önemli ölçüde ilişkiliydi. Bu korelasyonlar, nikotinik asidin

insan bağırsak mikrobiyomu üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir (Fangmann vd., 2018).

1.4. B5 Vitamini (Pantotenik Asit)

Vitamin B5 (pantotenik asit), koenzim A'nın bir öncüsüdür (CoA), Krebs döngüsü ve yağ asidi oksidasyonu için temel bir kofaktördür (Kennedy, 2016). B1 ve B2 vitaminleri gibi, B5 vitamini de bağışıklık hücreleri tarafından enerji üretimi yoluyla konak bağışıklığının kontrolünde rol oynamaktadır. B5 vitamini eksikliği, dermatit gibi bağışıklık hastalıklarının yanı sıra yorgunluk ve uykusuzluk gibi bağışıklıkla ilgili olmayan durumlara da neden olmaktadır (Hodges vd., 1958). Yetişkinlerde yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, B5 vitamini ile diyet takviyesinin yüzdeki akneyi iyileştirdiği gösterilmiş (Yang vd., 2014), bu da keratinosit proliferasyonunu ve fibroblastlara farklılaşmayı teşvik ederek epitel bariyer fonksiyonunun geliştiğini düşündürmektedir (Kobayashi vd., 2011).

Bağışıklık tepkileri açısından, B5 vitamini, doğuştan gelen bağışıklığı ve uyarlanabilir bağışıklığı teşvik ederek *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonuna karşı koruyucu aktiviteyi artırır. Farelerde vitamin B5 takviyesi, makrofajlar tarafından fagositoz ve sitokin üretimini (IL-6 ve TNF- α dahil) aktive etmekte ve ardından *M. tuberculosis*'in akciğerlerden temizlenmesi için Th1 ve Th17 yanıtlarını destekler. Böylece B5 vitamini, bağışıklık tepkilerini aktive ederek konak savunmasına katkıda bulunmaktadır (He vd., 2018).

1.5. B6 Vitamini (Piridoksin)

B6 vitamini, çoğunlukla amino asit metabolizmasında 100'den fazla enzim için kofaktördür. İnsan mikrobiyotası (özellikle, *Eubacterium rectale* ve *Porphyromonas gingivalis*), B6 vitaminine bağlı enzimler içermektedir (Said, 2011). Bakterilerde aminotransferaz metabolizması için gerekli olan B6 vitamini, diğer bakterilerden veya konakçıdan verilebilmektedir. Piridoksal fosfata bağımlı enzimler çoğu prokaryotik genomun yaklaşık %1,5'ini oluşturmasına rağmen, diyet kaynaklı vitamin B6 ve mikrobiyotanın etkileşimleri hakkında çok az şey bilinmektedir (Hosomi ve Kunisawa, 2017).

Bir çalışmada, diyetle alınan B6 vitamini alımının, IL10-/- murin inflamatuvar bağırsak hastalığının modelinde kolon inflamasyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Çalışmada hem orta düzeyde B6 vitamini takviyesi hem de hafif tükenme, kolon iltihabının histolojik ve moleküler özelliklerini önemli ölçüde zayıflatmıştır (Bashir vd., 2016). Buna göre, inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların yaklaşık %30'u B6 vitamini eksikliği kanıtı göstermektedir (Vagianos vd., 2007).

1.6. B7 Vitamini (Biyotin)

Vitamin B7 (biyotin), glikoz, amino asit ve yağ asidi metabolizması için gerekli olan birkaç karboksilaz için bir kofaktördür. Örneğin, B7 vitamini, yağ asidi biyosentezinde yer alan enzimler olan asetilCoA karboksilaz ve yağ asidi sentaz için gerekli bir kofaktördür. B7 vitamini ayrıca malonil CoA veya pimelattan pimeloyl-CoA yoluyla sentezlenen serbest biyotin olarak bağırsak bakterileri tarafından üretilmektedir (Yoshii, 2019).

Hayashi ve arkadaşları, biotin eksikliğinin bağırsak disbiyozuna ve *Lactobacillus murinus*'un aşırı büyümesine yol açarak alopesi gelişimine yol açabileceğini saptamışlardır (Hayashi vd., 2017).

1.7. B9 Vitamini (Folat)

Folat, DNA ve RNA öncüllerinin sentezi, epigenetik etkilere katkıda bulunan hücresel metilasyon reaksiyonları ve amino asit metabolizması için gerekli bir vitamindir. Vücutta folat yetersizliği megaloblastik anemi, büyüme geriliği ve nöral tüp defektleri ile sonuçlanmaktadır (Akimbekov vd., 2020). Bağırsak mikroflorası, özellikle *Bacteroides*, *Bifidobacteria*, *Streptococcus* ve *Lactococcus* spp. büyüme sırasında karbonhidratların ortak bir gıda fermantasyon ürünü olarak folatı sentezleyebilmektedir (Strozzi ve Mogna, 2008).

1.8. B12 Vitamini (Kobalamin)

B12 Vitamini (kobalamin), aktif metilkobalamin ve adenosilkobalamin formlarında metionin sentezini katalize eden kobalt içeren bir vitamindir. B6 vitamini ve B9 ile birlikte B12 vitamini, özellikle nöronlarda kırmızı kan hücresi oluşumunda ve nükleik asit sentezinde önemli roller oynamaktadır. Bu nedenle B12 vitamini eksikliği megaloblastik anemiye ve el ve ayaklarda uyuşma gibi sinir sistemi semptomlarına neden olmaktadır (Bito ve Watanabe, 2016).

2. C Vitamini

C vitamini, kolajen, karnitin ve norefinefrin sentezi için gerekli olan suda çözünür bir antioksidandır. Askorbik asidin bağırsaktan emilimi, doyurulabilir, doza ve sodyuma bağlı aktif taşıma süreci yoluyla gerçekleşir (Rumsey ve Levine, 1998). Düşük lüminal askorbat konsantrasyonlarında aktif taşıma baskınken, yüksek konsantrasyonlarda basit difüzyon meydana gelir. Normal diyetle askorbik asit alımı ile yaklaşık %70 ila %90 oranında emilir; aksine, doz 1 g/gün'ün üzerine çıktıkça absorpsiyon yaklaşık %50'ye veya daha azına düşer (Institute of Medicine, 2000). Yüksek alımlarda, kalın bağırsaktaki C vitamini, bağırsak mikropları tarafından D-arabo-askorbik asit, laktat (geçici bir ürün olarak) ve riboz gibi ürünlere parçalanmaktadır. K vitamini ve B vitaminlerine benzer şekilde, C vitamini de bağırsak bakterileri tarafından sentezlenebilmektedir (Chang vd., 2019).

C vitamini, çeşitli bakteri, mantar ve viral hedeflere karşı *in vitro* anti-mikrobiyal etkilere sahiptir ve bu nedenle bağırsak mikrobiyal topluluklarını modüle edebilmektedir (Mousavi vd., 2019). Pham ve arkadaşları 4 hafta boyunca günde 500 mg'lık bir dozla C vitamininin, başlangıç ve plaseboya kıyasla alfa çeşitliliğinde (düzgünlük) bir artışa neden olduğunu bulmuştur. Cins veya tür düzeyinde ölçülen bakteri bileşiminde önemli bir değişiklik saptanmamakla birlikte, takviyeden sonra daha yüksek bütirik ve propiyonik asit konsantrasyonları tarafından yönlendirilen toplam kısa zincirli yağ asitlerinde artışlar gözlemlenmiştir (Pham vd., 2021).

Yakın zamanda yürütülen bir pilot çalışmada, sağlıklı insan katılımcılara iki hafta boyunca günlük 1000 mg C vitamini takviyesi verilmiştir. Günlük yüksek doz C vitamini takviyesi, Lachnospiraceae'nin anlamlı düzeyde artışına yol açarken, Bacteroidetes, Enterococci ve Gemmiger formicilis için anlamlı düzeyde düşüşler gözlemlenmiştir. Ek olarak, Blautia (artış) ve Streptococcus thermophilus (azalma) için bakteriyel kayma eğilimleri gözlemlenmiştir. İki hafta boyunca yüksek dozda C vitamini takviyesi, sağlıklı bireylerde mikrobiyota modüle edici etkiler gösterdiği ve bakteri popülasyonlarında bazı faydalı değişikliklere yol açtığı gözlemlenmiştir. Bu bakteriler anti-inflamatuar özelliklere sahip olması ve bağırsak sağlığı ile güçlü bir şekilde ilişkili olması nedeniyle önem arz etmektedir (Otten vd., 2021).

Sonuç

İnsan bağırsak mikrobiyotasının sağlık üzerine pek çok etkisi bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar başta immünolojik, metabolik ve fizyolojik yollarda bağırsak mikrobiyotasının etkileri olduğunu göstermektedir. Bu noktada B grubu vitaminler; B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (nikotinik asit/niasinamid), B5 (pantotenik asit), B6 (piridoksin), B7 (biyotin), B9 (folat) ve B12 (kobalamin) ve C vitamini de bağırsak mikrobiyotasının modülasyonunda görev almaktadır. Konu ile ilgili mekanizmaların net anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu unutulmamalıdır.

Kaynakça | References

- Akimbekov, N. S., Digel, I., Sherekhan, D. K., Lutfor, A. B., & Razzaque, M. S. (2020). Vitamin D and the Host-Gut Microbiome: A Brief Overview. *Acta Histochemica et Cytochemica*, 53(3), 33–42. <https://doi.org/10.1267/ahc.20011>
- Barreto, M. L., Santos, L. M., Assis, A. M., Araújo, M. P., Farenzena, G. G., Santos, P. A., & Fiaccone, R. L. (1994). Effect of vitamin A supplementation on diarrhoea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet* (London, England), 344(8917), 228–231. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(94\)92998-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)92998-x)
- Bashir, M., Prietl, B., Tauschmann, M., Mautner, S. I., Kump, P. K., Treiber, G., Wurm, P., Gorkiewicz, G., Högenauer, C., & Pieber, T. R. (2016). Effects of high doses of vitamin D3 on mucosa-associated gut microbiome vary between regions of the human gastrointestinal tract. *European Journal of Nutrition*, 55(4), 1479–1489. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0966-2>
- Biesalski, H. & Grimm, P. (2005). Pocket Atlas of Nutrition. NEW YORK: Thieme Medical Publishers, Incorporated.
- Bito, T., & Watanabe, F. (2016). Biochemistry, function, and deficiency of vitamin B12 in *Caenorhabditis elegans*. *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.), 241(15), 1663–1668. <https://doi.org/10.1177/1535370216662713>
- Carding, S., Verbeke, K., Vipond, D. T., Corfe, B. M., & Owen, L. J. (2015). Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microbial Ecology in Health and Disease*, 26, 26191. <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
- Champagne, C. P., Tompkins, T. A., Buckley, N. D., & Green-Johnson, J. M. (2010). Effect of fermentation by pure and mixed cultures of *Streptococcus thermophilus* and *Lactobacillus helveticus* on isoflavone and B-vitamin content of a fermented soy beverage. *Food Microbiology*, 27(7), 968–972. <https://doi.org/10.1016/j.fm.2010.06.003>
- Chang, Y.-L., Rossetti, M., Vlamakis, H., Casero, D., Sunga, G., Harre, N., Miller, S., Humphries, R., Stappenbeck, T., Simpson, K. W., Sartor, R. B., Wu, G., Lewis, J., Bushman, F., McGovern, D. P. B., Salzman, N., Borneman, J., Xavier, R., Huttenhower, C., & Braun, J. (2019). A screen of Crohn's disease-associated microbial metabolites identifies ascorbate as a novel metabolic inhibitor of activated human T cells. *Mucosal Immunology*, 12(2), 457–467. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0022-7>
- Cheng, J., Ringel-Kulka, T., Heikamp-de Jong, I., Ringel, Y., Carroll, I., de Vos, W. M., Salojärvi, J., & Satokari, R. (2016). Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *The ISME Journal*, 10(4), 1002–1014. <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.177>
- Chowdhury, S., Kumar, R., Ganguly, N. K., Kumar, L., & Walia, B. N. (2002). Effect of vitamin A supplementation on childhood morbidity and mortality. *Indian Journal of Medical Sciences*, 56(6), 259–264. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12649946/>
- Cryan, John F et al. "The Microbiota-Gut-Brain Axis." *Physiological reviews* vol. 99,4 (2019):

- 1877-2013. doi:10.1152/physrev.00018.2018
- Das, P., Babaei, P., & Nielsen, J. (2019). Metagenomic analysis of microbe-mediated vitamin metabolism in the human gut microbiome. *BMC Genomics*, 20(1), 208. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5591-7>
- Fangmann, D., Theismann, E.-M., Türk, K., Schulte, D. M., Relling, I., Hartmann, K., Keppler, J. K., Knipp, J.-R., Rehman, A., Heinsen, F.-A., Franke, A., Lenk, L., Freitag-Wolf, S., Appel, E., Gorb, S., Brenner, C., Seegert, D., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., ... Laudes, M. (2018). Targeted microbiome intervention by microencapsulated delayed-release niacin beneficially affects insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 41(3), 398–405. <https://doi.org/10.2337/dc17-1967>
- Gehrig, J. L., Venkatesh, S., Chang, H. W., Hibberd, M. C., Kung, V. L., Cheng, J., Chen, R. Y., Subramanian, S., Cowardin, C. A., Meier, M. F., O'Donnell, D., Talcott, M., Spears, L. D., Semenkovich, C. F., Henrissat, B., Giannone, R. J., Hettich, R. L., Ilkayeva, O., Muehlbauer, M., Newgard, C. B., ... Gordon, J. I. (2019). Effects of microbiota-directed foods in gnotobiotic animals and undernourished children. *Science (New York, N.Y.)*, 365(6449), eaau4732.
- Gilbert, J. A., Blaser, M. J., Caporaso, J. G., Jansson, J. K., Lynch, S. V., & Knight, R. (2018). Current understanding of the human microbiome. *Nature Medicine*, 24(4), 392–400. <https://doi.org/10.1038/nm.4517>
- Hayashi, A., Mikami, Y., Miyamoto, K., Kamada, N., Sato, T., Mizuno, S., Naganuma, M., Teratani, T., Aoki, R., Fukuda, S., Suda, W., Hattori, M., Amagai, M., Ohyama, M., & Kanai, T. (2017). Intestinal dysbiosis and biotin deprivation induce alopecia through overgrowth of *Lactobacillus murinus* in mice. *Cell Reports*, 20(7), 1513–1524. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.07.057>
- He, W., Hu, S., Du, X., Wen, Q., Zhong, X.-P., Zhou, X., Zhou, C., Xiong, W., Gao, Y., Zhang, S., Wang, R., Yang, J., & Ma, L. (2018). Vitamin B5 reduces bacterial growth via regulating innate immunity and adaptive immunity in mice infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00365>
- Hill, M. J. (1997). Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis. *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)*, 6 Suppl 1, S43-5. <https://doi.org/10.1097/00008469-199703001-00009>
- Hodges, R. E., Ohlson, M. A., & Bean, W. B. (1958). Pantothenic acid deficiency in man. *The Journal of Clinical Investigation*, 37(11), 1642–1657. <https://doi.org/10.1172/JCI103756>
- Hosomi, K., & Kunisawa, J. (2017). The specific roles of vitamins in the regulation of immunosurveillance and maintenance of immunologic homeostasis in the gut. *Immune Network*, 17(1), 13–19. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.1.13>
- Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. (2000). Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academies Press (US).
- Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. (1998).

- Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. National Academies Press (US).
- Kennedy D. O. (2016). B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. *Nutrients*, 8(2), 68. <https://doi.org/10.3390/nu8020068>
- Kobayashi, D., Kusama, M., Onda, M., & Nakahata, N. (2011). The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts. *Journal of Pharmacological Sciences*, 115(2), 230-234. <https://doi.org/10.1254/jphs.10224sc>
- Long, K. Z., Santos, J. I., Rosado, J. L., Estrada-Garcia, T., Haas, M., Al Mamun, A., DuPont, H. L., & Nanthakumar, N. N. (2011). Vitamin A supplementation modifies the association between mucosal innate and adaptive immune responses and resolution of enteric pathogen infections. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 93(3), 578-585. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.003913>
- Lopez-Siles, M., Khan, T. M., Duncan, S. H., Harmsen, H. J. M., Garcia-Gil, L. J., & Flint, H. J. (2012). Cultured representatives of two major phylogroups of human colonic *Faecalibacterium prausnitzii* can utilize pectin, uronic acids, and host-derived substrates for growth. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(2), 420-428. <https://doi.org/10.1128/AEM.06858-11>
- Magnúsdóttir, S., Ravcheev, D., de Crécy-Lagard, V., & Thiele, I. (2015). Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes. *Frontiers in Genetics*, 6, 148. <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00148>
- Mousavi, S., Bereswill, S., & Heimesaat, M. M. (2019). Immunomodulatory and antimicrobial effects of vitamin C. *European Journal of Microbiology & Immunology*, 9(3), 73-79. <https://doi.org/10.1556/1886.2019.00016>
- Nabokina, S. M., & Said, H. M. (2012). A high-affinity and specific carrier-mediated mechanism for uptake of thiamine pyrophosphate by human colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303(3), G389-95. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00151.2012>
- Otten, A. T., Bourgonje, A. R., Peters, V., Alizadeh, B. Z., Dijkstra, G., & Harmsen, H. J. M. (2021). Vitamin C supplementation in healthy individuals leads to shifts of bacterial populations in the gut-A pilot study. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(8), 1278. <https://doi.org/10.3390/antiox10081278>
- Rumsey, S. C., & Levine, M. (1998). Absorption, transport, and disposition of ascorbic acid in humans. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9(3), 116-130. [https://doi.org/10.1016/s0955-2863\(98\)00002-3](https://doi.org/10.1016/s0955-2863(98)00002-3)
- Said H. M. (2011). Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *The Biochemical journal*, 437(3), 357-372. <https://doi.org/10.1042/BJ20110326>
- Pham, V. T., Fehlbaum, S., Seifert, N., Richard, N., Bruins, M. J., Sybesma, W., Rehman, A., & Steinert, R. E. (2021). Effects of colon-targeted vitamins on the composition and metabolic activity of the human gut microbiome- a pilot study. *Gut Microbes*, 13(1), 1-

20. <https://doi.org/10.1080/19490976.2021.1875774>
- Said, H. M., Ortiz, A., Subramanian, V. S., Neufeld, E. J., Moyer, M. P., & Dudeja, P. K. (2001). Mechanism of thiamine uptake by human colonocytes: studies with cultured colonic epithelial cell line NCM460. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 281(1), G144-50. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.281.1.G144>
- Sender, R., Fuchs, S., & Milo, R. (2016). Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS Biology*, 14(8), e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- Steinert, R. E., Sadaghian Sadabad, M., Harmsen, H. J. M., & Weber, P. (2016). The prebiotic concept and human health: a changing landscape with riboflavin as a novel prebiotic candidate? *European Journal of Clinical Nutrition*, 70(12), 1348-1353. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.119>
- Strozzi, G. P., & Mogna, L. (2008). Quantification of folic acid in human feces after administration of Bifidobacterium probiotic strains. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 42 Suppl 3 Pt 2(Supplement 3), S179-84. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e31818087d8>
- Vagianos, K., Bector, S., McConnell, J., & Bernstein, C. N. (2007). Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 31(4), 311-319. <https://doi.org/10.1177/0148607107031004311>
- Yang, M., Moclair, B., Hatcher, V., Kaminetsky, J., Mekas, M., Chapas, A., & Capodice, J. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of a novel pantothenic Acid-based dietary supplement in subjects with mild to moderate facial acne. *Dermatology and Therapy*, 4(1), 93-101. <https://doi.org/10.1007/s13555-014-0052-3>
- Yoshii, K., Hosomi, K., Sawane, K., & Kunisawa, J. (2019). Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity. *Frontiers in Nutrition*, 6, 48. <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00048>