

Personlig ernæring til vægttab blandt overvægtige

Mads Fiil Hjorth & Arne Astrup

STATUSARTIKEL

Institut for Idræt og Ernæring, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V11170897

Årtiers undersøgelser og anbefalinger har ikke kunnet stoppe den globale stigning i overvægt og fedme. Efter som kostinduceret vægttab blandt svært overvægtige for nylig viste sig at reducere dødeligheden i en stor systematisk undersøgelse [1], er kostinduceret vægttab et berettiget fokus især blandt svært overvægtige patienter. Gennem de seneste 30 år har der været stor kontrovers om den optimale makronæringsstofsammensætning til vægttab og vedligeholdelse af et opnået vægttab. Det er dog sandsynligt, at forskellige individer vil opleve varierende succes på forskellige diæter, og opgaven er derfor at identificere biomarkører, som kan bruges til at matche person og diæt med. Den personlige medicinske tilgang til behandling af sygdomme omfatter allerede bl.a. cancer, f.eks. genetisk karakterisering af tumorceller [2]. Anvendelsen af biomarkører fra urin, fæces, hår, blod, det menneskelige genom m.m. til tilrettelæggelse af personlig ernæring undersøges, men har hidtil ikke givet anledning til at ændre klinisk praksis, undtaget for mere sjældne tilstande. For nylig observerede vi, at deltagere med fasteglukosekoncentration $\geq 5,6$ mmol/l ved *baseline* tabte mere vægt end deltagere med fasteglukosekoncentration $< 5,6$ mmol/l ved *baseline* (10,9% vs. 5,7%; $p = 0,029$) ved indtagelse af en fibrøs hydrogel sammen med en energireduceret kost i 12 uger [3]. Vi besluttede derfor ved hjælp af stratificerede analyser fra et antal afsluttede randomiserede kliniske studier at undersøge, om fasteglukosekoncentration kunne være en prognostisk markør for vægtrespons ved diæter med varierende makronæringsstofindhold og ikke mindst fiberindhold.

FASTEGLUKOSE SOM BIOMARKØR FOR VÆGTUDVIKLING

Indtil videre er i alt syv danske, øvrige europæiske og amerikanske interventionsstudier blevet reanalyseret for at undersøge fasteglukosekoncentration som prognostisk biomarkør for vægtudvikling på forskellige diæter. Fire studier er publiceret i artikelform [4, 5], mens de resterende tre indtil videre kan findes som konferencabstracts, der blev præsenteret på American Diabetes Associations årsmøde i 2017 [6-8] (Tabel 1).

Når man sammenfatter den nuværende forskning, tyder det på, at der overordnet findes tre grupper af

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Anvendelsen af biomarkører til personlig ernæring har hidtil ikke haft betydning for klinisk praksis.
- ▶ For nylig blev to nye biomarkører (fasteglukosekoncentration og tarmflorasammensætning) identificeret.
- ▶ Brugen af disse nye biomarkører kunne føre til forbedret klinisk vægttabsbehandling.

overvægtige/svært overvægtige individer: normoglykæmiske (fasteglukosekoncentration $< 5,6$ mmol/l), prædiabetiske (fasteglukosekoncentration 5,6-6,9 mmol/l) og diabetiske (fasteglukosekoncentration $\geq 7,0$ mmol/l), som reagerer forskelligt på forskellige diæter. Normoglykæmiske individer oplever det største vægttab på en kost med lavt indhold af fedt og højt indhold af kulhydrat [4, 9], personer med prædiabetes har størst gavn af at øge mængden af kostfibre og reducere det glykæmiske indeks af kulhydraterne [4, 5, 8], og personer med fasteglukosekoncentration $\geq 7,0$ mmol/l (i mange tilfælde personer med type 2-diabetes) bør ikke kun fokusere på kulhydraternes kvalitet, men også på en reduktion af den samlede mængde af kulhydrater og på at øge fedtindtaget [4, 6]. Der er dog intet, der tyder på, at der er noget magisk ved de præcise grænser mellem de forskellige grupper, som er blevet adapteret fra American Diabetes Association [10], hvilket potentielt resulterer i yderligere undergrupper. Normoglykæmiske individer med fasteglukosekoncentration på 5,0-5,6 mmol/l drager således ligesom prædiabetikerne også fordel af et højere fiberindtag [5, 8], hvilket tydeliggør den manglende effekt af fibre på vægten hos normoglykæmiske individer med fasteglukosekoncentration $< 5,0$ mmol/l (Figur 1). Desuden kan personer med prædiabetes og fasteglukosekoncentration på 6,4-6,9 mmol/l med fordel øge mængden af fedt i kosten på bekostning af kulhydrater [4, 6] og dermed spise mere som patienter med diabetes. Se i Figur 2 den foreslåede kostsammensætning for tre grupper af overvægtige patienter baseret på fasteglukose.

Denne gennemgang af studier viser, at især gruppen af personer med prædiabetes er meget udsatte for

at tage på i vægt på en vestlig kost, men på den anden side også responderer meget positivt på en diæt fyldt med kostfibre, hvor kulhydraterne har et lavere glykæmisk indeks, samtidig med at proteinindtaget er lidt højere. Da forekomsten af diabetes forventes at stige yderligere, er det sandsynligt, at flere mennesker også vil have forhøjet fasteglukosekoncentration (flere personer med prædiabetes). I USA udgør personer med prædiabetes omkring en tredjedel af den voksne befolkning [11]. At kunne tilbyde personer med prædiabetes en ad libitum-kost til at opnå et effektivt vægttab vil være en virkningsfuld strategi til at reducere antallet af personer, der har type 2-diabetes. Vægttab er desuden en vigtig behandling af type 2-diabetes. Vores resulta-

ter blandt personer med fasteglukosekoncentration $\geq 7,0$ mmol/l er i overensstemmelse med resultaterne af de begrænsede studier, der er blevet foretaget blandt personer med type 2-diabetes. Her tyder evidensen på, at en middelhavskost, der har højere fedtindhold og lavere kulhydratindhold, er at foretrække i forbindelse med vægttab og vedligeholdelse af et opnået vægttab blandt patienter med type 2-diabetes [12], der også har gavn af flere kostfibre og mere protein.

FASTEGLUKOSE OG INSULIN SOM BIOMARKØR FOR VÆGTUDVIKLING

Kombinationen af fasteglukose- og insuliniveau åbner for yderligere undergrupper og synes at være særlig

TABEL 1

Oversigt over studier, som har undersøgt fasteplasmaglukosekoncentration som prognostisk biomarkør for vægtudvikling på forskellige diæter.

Reference	n	Randomiseret diæt	Glukosekoncentration, mmol/l ^a		
			< 5,6: normoglykæmikere	5,6-6,9: prædiabetikere	$\geq 7,0$: diabetikere
Hjorth et al, 2017 [4]	176	SHOPUS: ad libitum i 26 uger Ny nordisk hverdagsmad: K47 + 44 g fiber/10 MJ, P18, F30 Gennemsnitlig dansk kost: K46 + 28 g fiber/10 MJ, P17, F34	2,2 kg større vægttab med Ny nordisk hverdagsmad	6,0 kg større vægttab med Ny nordisk hverdagsmad	-
	743	NUGENOB: 600 kcal/dag energiunderskud i 10 uger Lavfedt-/højkulhydratdiæt: K58, P17, F25 Lavkulhydrat-/højfedtdiæt: K42, P17, F41	0,4 kg større vægttab med lavfedt-/højkulhydratkost	0,3 kg større vægttab med lavfedt-/højkulhydratkost (NS)	2,4 kg større vægttab med højfedt-/lavkulhydratkost (NS)
	266	DiOGenes: ad libitum i 26 uger Højglykæmisk belastning: K51, glykæmisk indeks: 61, P17, F30 Lavglykæmisk belastning: K46, glykæmisk indeks: 56, P21, F30	1,4 kg bedre vægtvedligeholdelse med lavglykæmisk belastning-kost	5,8 kg bedre vægtvedligeholdelse med lavglykæmisk belastning-kost	Ingen forsøgspersoner
Hjorth et al, 2017 [5]	104	Ad libitum i 6 mdr. Nye nordiske næringsstofanbefalinger: K58, 40 g fiber/10 MJ, P16, F24 Gennemsnitlig dansk kost: K50, 29 g fiber/10 MJ, P16, F32	Fasteglukosekoncentration < 5,0 mmol/l målt efter 8% vægttab: 0,5 kg bedre vægtvedligeholdelse med gennemsnitlig dansk kost (NS)	Fasteglukosekoncentration: 5,0-5,8 mmol/l målt efter 8% vægttab: 4,2 kg bedre vægtvedligeholdelse med nye nordiske næringsstofanbefalinger	-
Estruch et al, 2017 [6]	1.846	Ad libitum i 5 år Højfedt-/lavkulhydratdiæt, middelhavskost: K40, P16, F41 Kun 1 diæt da 2 diæter er slået sammen	0,2 kg vægtøgning (NS)	Fasteglukosekoncentration: 5,6-6,4 mmol/l: 0,1 kg vægttab (NS) Fasteglukosekoncentration > 6,4-6,9 mmol/l: 1,9 kg vægttab	1,6 kg vægttab
Hjorth et al, 2017 [7]	307	24 mdr. Ad libitum-lavkulhydratdiæt: 20 g/d i 3 mdr. som lavglykæmiske grøntsager, herefter en 5g/d-stigning hver uge efter de 3 mdr. indtil opnåelse af ønsket vægt Energirestriktiv lavfedtdiæt: 1.200-1.800 kcal/d, K55, P15, F30	1,4 kg bedre vægttab med lavfedtdiæt (NS)	0,7 kg bedre vægttab med lavfedtdiæt (NS) ^b	-
Urban et al, 2017 [8]	70	Ad libitum i 24 uger Lavglykæmisk belastning: højfiber, højprotein, K48 Lavglykæmisk indeks: +40 g fiber/dag, P25, F27 Kun 1 diæt	Fasteglukosekoncentration < 5,0 mmol/l: 4,1% vægttab	Fasteglukosekoncentration: 5,0-6,9 mmol/l: 9,4% vægttab	-

K, P, F: energifordeling af kulhydrat, protein og fedt.

DiOGenes = Diet, Obesity and Genes; NS = ikkesignifikant; NUGENOB = Nutrient-Gene Interactions in Human Obesity; SHOPUS = New Nordic Diet Supermarket Intervention.

a) Vægtændringerne angivet i tabellen er signifikante, medmindre andet er angivet.

b) Stor forskel afhængig af fasteinsulinkoncentration.

vigtig blandt de normoglykæmiske personer, hvor dem med et relativt højt fasteinsulinniveau ($>$ medianen i de enkelte studier ($>$ 50-90 pmol/l)) synes at være mindre påvirket af forskelle i kostsammenhæng (ikke-responder) i forbindelse med vægttab og vægtvedligeholdelse end dem med et lavere fasteinsulinniveau [4, 5, 7]. Endvidere syntes personer, der havde prædiabetes og et relativt lavt fasteinsulinniveau ($<$ medianen i de enkelte studier ($<$ 50-90 pmol/l)) at have en bedre

vægtudvikling, når ikke bare typen, men også den samlede mængde af kulhydrater blev begrænset [4, 7], mens de med højere fasteinsulinniveau reagerede bedre på en diæt med mindre fedt [5, 7]. Dette kunne muligvis forklare ved, at personer med højere fasteinsulinniveau er bedre til at producere insulin til at kompensere for den begyndende insulinresistens end personer med lavere fasteinsulinniveau.

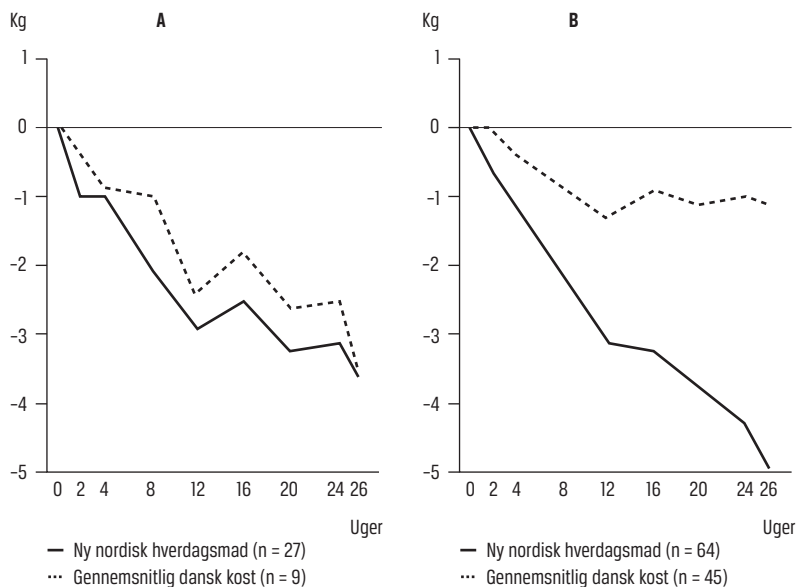
Et vægttab ledsages som oftest af et fald i fasteglukose- og insulinniveau, hvilket, man skal være opmærksom på, ikke blot er ændringer, der er forårsaget af den aktuelle negative energibalace, inden man eventuelt ændrer kosten. Desuden er dag til dag-variationen relativt stor for disse biomarkører, og det vil være fordelagtigt at måle dem mindst to gange. På trods af disse begrænsninger har fasteglukosekoncentrationer indtil videre vist sig at være en bedre determinant end glukoseniveau to timer efter en oral glukosetoleranstest eller langtidssukkermåling. Endelig inkluderede man i studierne på området primært overvægtige og svært overvægtige patienter, men målte dog også i mindre omfang vægtvedligeholdelse blandt normalvægtige.

INSULINRESISTENS I HJERNEN

Forninget glukoseoptagelse i hjernen på grund af insulinresistens har været forbundet med reducerede kognitive funktioner og reduceret hukommelsesfunktion hos patienter med type 2-diabetes [13], hvilket tyder stærkt på, at insulinresistens ikke kun udøver negative virkninger på perifert væv og organer. Den glykostatiske hypotese er baseret på den opfattelse, at glukoseudnyttelse af kritiske celler i hypothalamus genererer et signal til hjerneområder, der styrer appetit og fødeindtagelse. Når glukoseudnyttelsen er faldende eller lav, opstår der sult, og man spiser, hvis der er mad til rådighed. Efterhånden som måltidet skrider frem, øges glukoseniveauet i blodet, hvilket fører til øget glukoseudnyttelse i hypothalamus og i sidste ende forårsager mæthed, og man stopper med at spise [14]. Akutte måltidsfremkaldte forøgelser af blodglukose og insulin har vist sig at være positivt forbundet med mæthed hos patienter med normalvægt, hvilket i mindre grad var tilfældet blandt overvægtige patienter [15]. For nylig blev glukoseniveauer i hjernen målt i to timer under opretholdelse af et plasmaglukoseniveau på 12,2 mmol/l hos raske deltagere, overvægtige nondiabetiske deltagere og personer med dårligt kontrolleret type 2-diabetes [16]. Sammenlignet med normalvægtige personer fandt man, at hjernens glukoseoptagelse var signifikant lavere blandt overvægtige, hvilket var endnu mere udtalt hos deltagere med diabetes. Desuden var det gennemsnitlige glukoseniveau, som blev målt i hjernen (efter 60-120 min) positivt forbundet med følelsen af fyldthed ($r = 0,57$; $p = 0,02$) og mæthed ($r = 0,50$; $p = 0,04$), men dog ikke sult ($p = 0,33$).

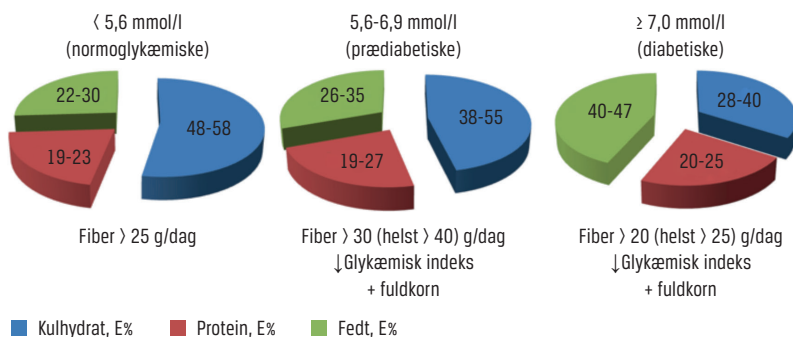
FIGUR 1

Ændringer i kropsvægt blandt personer med A) *baseline*-fasteglukosekoncentration $<$ 5,0 mmol/l og B) *baseline*-fasteglukosekoncentration 5,0-6,9 mmol/l i forbindelse med 26 ugers ny nordisk hverdagsmad-diæt (højt indhold af fiber og fuldkorn) eller gennemsnitlig dansk kost-diæt. Personer med lav glukosekoncentration tabte sig ens uanset diæt (0,1 kg; $p = 0,89$). Personer med høj glukosekoncentration tabte sig 3,8 kg ($p < 0,001$) mere på ny nordisk hverdagsmad-diæt end på gennemsnitlig dansk kost-diæt. Modificeret efter SHOPUS-data fra [4], hvor der er justeret for alder, køn og *baseline*-BMI. Antallet af forsøgspersoner (n) i hver gruppe angiver dem, som gennemførte studiet.



FIGUR 2

Foreslået makronæringsstofsammensætning for overvægtige patienter i tre overordnede grupper baseret på fasteglukosekoncentration.



Dette understøtter hypotesen om, at kulhydratrige fødevarer virker mindre mættende i takt med øget insulinresistens. Hos patienter med type 2-diabetes kan mæthedssignaler derfor være mere afhængige af andre mæthedshormoner som f.eks.olecystokinin, glukagonlignende peptid 1 og peptid YY, der hovedsagelig bliver frigivet, når fedt og protein når tyndtarmen [17].

TARMFLORA

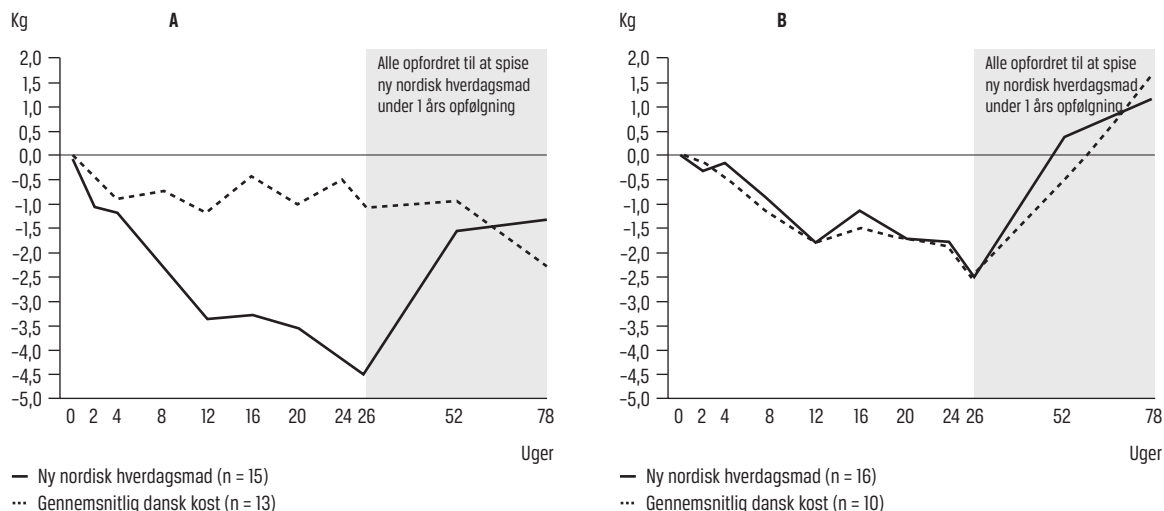
I de seneste år har tarmbakteriers rolle inden for fedmeforskning tiltrukket en masse opmærksomhed. Personer med fedme har overordnet en nedsat bakteriel mangfoldighed og genrigdom [18], og fækaltransplantationer indikerer desuden en mulig kausalitet mellem tarmbakterier og fedme [19]. Kortkædede fedtsyrer er forbundet med en bred vifte af sundhedsmæssige fordele, herunder forbedringer i glukosemetabolismen, kropssammensætningen og kropsvægten [20]. Tarmbakterierne *Prevotella* og *Bacteroides* er effektive nedbrydere af kostfibre [21], men en *Prevotella*-domineret tarmflora har dog vist sig ud fra det samme kulhydratsubstrat at producere en større samlet mængde samt flere typer af kortkædede fedtsyrer end en *Bacteroides*-domineret tarmflora [22]. Herudover har forekomsten af tarmbakterien *Prevotella* været positivt forbundet med forbedringer i glukosemetabolismen efter fiberholdige måltider [23]. Sammenfattende, kunne

dette tyde på, at tarmbakteriesammensætningen kunne være mekanismen bag, at øgning i fiberrig kost kan reducere insulinresistensen og forbedre mætheden hos personer med prædiabetes. Netop bakterierne *Prevotella* og *Bacteroides* er centrale i opdelingen i såkaldte enterotyper, der først blev beskrevet i Nature i 2011 [24]. Den *Bacteroides*-drevne enterotype er rapporteret at være fremherskende hos personer, der indtager mere protein og animalsk fedt (vestlig kost), mens den *Prevotella*-drevne enterotype er fremherskende hos personer, der spiser mere kulhydrat og fiber [25, 26]. Når det er sagt, har individets enterotype vist sig at forblive ret stabil [25, 27]. I et begrænset antal studier har man sammenholdt disse enterotyper med sundhedsmarkører [26-28]. Derfor besluttede vi os for at undersøge, om forholdet mellem *Prevotella* og *Bacteroides* i tarmfloraen kunne bruges som en biomarkør for vægtudvikling hos personer, der spiste en diæt med varierende fiber- og fuldkornsindhold [29]. Resultaterne var udtalte og viste bl.a., at hele den overordnede forskel i vægttabet på diæterne skete hos gruppen med høj *Prevotella*-*Bacteroides*-ratio, mens der ingen forskel var på vægtudvikling hos personerne med lav *Prevotella*-*Bacteroides*-ratio (Figur 3).

Disse resultater vil potentielt kunne forklares ved, at produktionen af kortkædede fedtsyrer påvirker appetitten enten direkte i hjernen eller gennem forskel-

FIGUR 3

Ændringer i kropsvægt blandt personer med A) høj *baseline*-*Prevotella*-*Bacteroides*-ratio og B) lav *baseline*-*Prevotella*-*Bacteroides*-ratio i forbindelse med 26 ugers diæt med ny nordisk hverdagsmad (højt indhold af fibre og fuldkorn) eller gennemsnitlig dansk kost. Fra uge 26 til uge 78 var en opfølgingsperiode, hvor alle blev opfordret til at spise ny nordisk hverdagsmad. Personer med høj *baseline*-*Prevotella*/*Bacteroides*-ratio tabte sig efter 26 uger 3,5 kg ($p < 0,001$) kg mere på ny nordisk hverdagsmad end på gennemsnitlig dansk kost. Personer med lav *baseline*-*Prevotella*-*Bacteroides*-ratio tabte sig ens uanset diæt efter 26 uger (0,03 kg; $p = 0,98$). I opfølgingsperioden fra uge 26 til uge 78 tog alle grupper på igen, som det normalt ses, undtagen gruppen af personer med høj *baseline*-*Prevotella*-*Bacteroides*-ratio, der havde fået gennemsnitlig dansk mad. De oplevede nu tilsyneladende effekten af ny nordisk hverdagsmad. Modificeret efter sensitivitetsanalysen (ekskludering af 8 personer med *Prevotella* under detektionsgrænsen) fra [29], hvor der er justeret for alder, køn og *baseline*-BMI.



lige signalveje, der påvirker udskillelsen af gastrointestinale hormoner [20, 30] og derved også cirkulerende glukose og insulin. Præliminære analyser indikerer dog, at brugen af de prognostiske biomarkører, faste-plasmaglukosekoncentration og *Prevotella-Bacteroides*-ratio i fæces er uafhængige af hinanden og altså virker additivt.

KONKLUSION

Der er fremkommet lovende data, der tyder på, at mindst tre grupper af individer, der baseret på fasteglukosekoncentration er opdelt i normoglykæmiske, prædiabetiske og diabetiske, reagerer forskelligt på forskellige diæter. Yderligere undergrupper kan sandsynligvis defineres på baggrund af glukose- og fasteinsulinniveau. Resultaterne støtter, at man ved fremtidige vægttabsforløb bør overveje den enkelte patients fasteglukosekoncentration (og fasteinsulinkoncentration) og begynde behandlingen med den kost, som er angivet i Figur 2. Anvendelse af *Prevotella-Bacteroides*-ratioen bør nok afvente yderligere bekræftede undersøgelser. De præcise kategoriseringer kan fortsat debatteres, men det er et vigtigt spring fremad inden for personlig ernæring til vægtkontrol, og vi opfordrer derfor forskergrupper til at forfølge denne forskningsretning ved at stratificere kostinterventioner på *baseline*-fasteglukosekoncentration (og insulinkoncentration) samt *Prevotella-Bacteroides*-ratio.

SUMMARY

Mads Fil Hjørt & Arne Astrup:

Personalised nutrition for weight loss in overweight patients
Ugeskr Læger 2018;180:V11170897

Over the past several decades numerous trials have compared various diets for the management of overweight and obesity, assuming that one diet fits all. However, it is far more likely, that different people will have different levels of success on different diets. We have investigated fasting plasma glucose (and insulin) levels as well as the microbiota *Prevotella/Bacteroides*-ratio as prognostic markers of weight loss during periods of characterised dietary composition. Overall, these biomarkers hold great promise for moving forward with personalised nutrition to improve weight control in obese patients.

KORRESPONDANCE: Mads Fil Hjørt. E-mail: madsfil@nexs.ku.dk

ANTAGET: 14. februar 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. maj 2018

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Ma C, Avenell A, Bolland M et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849.
2. Ophir E, Bobisse S, Coukos G et al. Personalized approaches to active immunotherapy in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2016;1865:72-82.
3. Astrup A, Kristensen M, Gnessi L et al. Oral administration of gele-sis100, a novel hydrogel, significantly decreases body weight in over-

- weight and obese subjects. *Abstract*, 2014. www.gelesis.com/pdf/As-trup-FLOW-Endocrine-Society-2014.pdf (1. mar 2018).
4. Hjorth MF, Ritz C, Blaak EE et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin modify dietary weight loss success: results from 3 randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2017;106:499-505.
5. Hjorth MF, Due A, Larsen TM et al. Pre-treatment fasting plasma glucose modifies dietary weight loss maintenance success: results from a stratified RCT. *Obesity* 2017;25:2045-8.
6. Estruch R, Corella D, Salas-Salvado J et al. Pretreatment fasting plasma glucose determines weight loss on high-fat diets: the pre-dimed study. *Abstract*, 2017. <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=3> (1. mar 2018).
7. Hjorth MF, Zohar Y, Astrup A et al. Pretreatment fasting plasma glucose and insulin determine long-term dietary weight loss success on low-carbohydrate vs. low-fat diet. *Abstract*, 2017. <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=1> (1. mar 2018).
8. Urban LE, Roberts SB, Zohar Y et al. Pretreatment fasting glucose concentration predicts weight loss on a high-fiber, low glycemic load diet: The Healthy Weight for Living Study. *Abstract*, 2017. <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=2> (1. mar 2018).
9. Wan Y, Wang F, Yuan J et al. Effects of macronutrient distribution on weight and related cardiometabolic profile in healthy non-obese chinese: a 6-month, randomized controlled-feeding trial. *EBioMedicine* 2017;22:200-7.
10. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(suppl 1):S13-S22.
11. Selvin E, Wang D, Lee AK et al. Identifying trends in undiagnosed diabetes in US adults by using a confirmatory definition: a cross-sectional study. *Ann Intern Med* 2017;167:769-76.
12. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354.
13. Riederer P, Korczyn AD, Ali SS et al. The diabetic brain and cognition. *J Neural Transm* 2017;124:1431-54.
14. Woods SC. Metabolic signals and food intake. *Appetite* 2013;71:440-4.
15. Flint A, Gregersen NT, Gluud LL et al. Associations between postprandial insulin and blood glucose responses, appetite sensations and energy intake in normal weight and overweight individuals: a meta-analysis of test meal studies. *Br J Nutr* 2007;98:17-25.
16. Hwang JJ, Jiang L, Hamza M et al. Blunted rise in brain glucose levels during hyperglycemia in adults with obesity and T2DM. *JCI Insight* 2017;2:e95913.
17. Belza A, Ritz C, Sorensen MQ et al. Contribution of gastroenteropancreatic appetite hormones to protein-induced satiety. *Am J Clin Nutr* 2013;97:980-9.
18. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 2013;500:541-6.
19. Vrieze A, van Nood E, Holleman F et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012;143:913-6.
20. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ et al. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes* 2015;39:1331-8.
21. Schroeder BO, Bäckhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med* 2016;22:1079-89.
22. Chen T, Long W, Zhang C et al. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella-* versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci Rep* 2017;7:2594-600.
23. Celis-Morales C, Livingstone KM, Marsaux CF et al. Effect of personalized nutrition on health-related behaviour change: evidence from the Food4me European randomized controlled trial. *Int J Epidemiol* 2016;46:578-88.
24. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011;473:174-80.
25. Wu GD, Chen J, Hoffmann C et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011;334:105-8.
26. de Moraes AC, Fernandes GR, da Silva IT et al. Enterotype may drive the dietary-associated cardiometabolic risk factors. *Front Cell Infect Microbiol* 2017;7:47.
27. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK et al. Microbial enterotypes, inferred by the *prevotella-to-bacteroides* ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new Nordic diet. *Appl Environ Microbiol* 2014;80:1142-9.
28. Kang C, Zhang Y, Zhu X et al. Healthy subjects differentially respond to dietary capsaicin correlating with specific gut enterotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4681-9.
29. Hjorth MF, Roager HM, Larsen TM et al. Pre-treatment microbial *Prevotella-to-Bacteroides* ratio, determines body fat loss success during a 6-month randomized controlled diet intervention. *Int J Obes (Lond)* 2018;42:284.
30. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;61:364-71.