



Norges miljø- og
biovitenskapelige
universitet

Masteroppgave 2019 30 stp

Fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap (KBM).

Mikrobiotaproduserte kortkjedede fettsyrer i appetittregulering og fedme: en systematisk oversikt

Microbiota-produced short-chain fatty acids in
appetite regulation and obesity: a systematic review

Mia Biribakken

Lektorutdanning i realfag.

Forord

Endelig er jeg ferdig med fem års utdanning og masteroppgaven som markerer slutten på min utdanning som lektor i biologi og kjemi. Det har vært en innholdsrik tid, hvor jeg har lært mye, og blitt kjent med mange flotte og kunnskapsrike mennesker.

Denne masteroppgaven ble skrevet ved fakultetet for kjemi, bioteknologi og matvitenskap ved Norges miljø- og biovitenskapelige universitet (NMBU, campus Ås). Oppgaven er skrevet i samarbeid med Harald Carlsen som hovedveileder og Siv Kjølrsrud Bøhn som biveileder. Jeg vil rette en stor takk til Harald og Siv, både for faglig og psykisk støtte underveis i arbeidet. De har hjulpet meg når jeg har stått fast i arbeidet og svart på spørsmål jeg har hatt underveis. Ikke minst vil jeg få takke Harald for muligheten til å skrive denne masteroppgaven.

Gjennom arbeidet med oppgaven har jeg lært mye på kort tid. Ikke bare faglig, men også om meg selv. Å skrive masteroppgaven har ikke bare vært en utfordring for meg, men også for de rundt meg. Jeg vil derfor få takke familie, venner og kjæreste for å ha støttet meg gjennom hele prosessen, og for at de har holdt ut med meg underveis i arbeidet. En stor takk rettes til Dagrung Bang Biribakken, Anne Storsveen og Sissel Bang Øimoen for korrektur- og gjennomlesning av masteroppgaven.

Til slutt vil jeg få takke medstudenter. Spesielt Siri Sagbakken, Gina Sande Leikanger og Martin Larsen både for oppmuntrende samtaler underveis og for å dra meg med ut på trening og andre aktiviteter.

Ås, Mai 2019

Mia Biribakken

Sammendrag

Fedme har fått verdensomspennende epidemiologisk status, bidrar til økt helserisiko og er en stor kostnad for samfunnet. På grunn av dette er det økende interesse for å finne nye metoder for å forebygge og behandle sykdommen. Fedme er assosiert med en ubalanse i sammensetningen av tarmbakterier. Overføring av en slik ubalansert mikrobiota til bakteriefrie mus har ført til vektøkning og utviklingen av fedme. På grunn av dette har forskere foreslått mikrobiota og deres metabolitter som en bidragsyter i reguleringen av overvekt og fedme. De kortkjedede fettsyrene (SCFA) acetat, propionat og butyrat er metabolittene det produseres mest av ved fermentering av ufordøyelige karbohydrater i tarmen. Dyrestudier har vist at disse kan ha en direkte virkning på det appetittregulerende senteret i hjernen eller stimulere utskillelsen av appetitthormoner som igjen kan føre til vektnedgang.

I denne oppgaven ble det gjennomført en litteraturstudie for å undersøke evidensen for at mikrobiotaproduerte SCFAer har betydning for fedme gjennom å regulere appetitt i mennesker. Et systematisk søk ble gjennomført våren 2019 i PubMeds database, med ulike kombinasjoner av søkeord innenfor emnene: kortkjedede fettsyrer, appetitt og klinisk studie.

Studier som administrerte SCFAer ga mest pålitelig evidens for virkninger av SCFAer på appetittregulering. Studiene viste at acetat økte utskillelsen av metthetshormonet peptid YY (PYY) og hadde liten eller ingen virkning på glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) i mennesker. Propionat økte akutt utskillelsen av PYY og GLP-1 og hadde en virkning på hjerneområder assosiert med belønning og hedonistisk regulering av appetitt.

Langtidsbehandling med propionat hadde derimot ingen virkning på disse hormonene. Kostholdsintervensjoner ga lite pålitelig evidens, men viste at kostholdet har betydning for produksjonen av SCFAer og endringer i appetitthormoner (PYY, GLP-1, ghrelin og insulin), appetittfølelser og matinntak. Det var ikke mulig å konkludere på involverte mekanismer basert på humanstudier, men mulige mekanismer ble foreslått ved å inkludere viktige funn fra celle- og dyrestudier. Denne litteraturstudien viste at SCFAer har en mulig rolle i forebygging av fedme ved å regulere appetitt. Det er nødvendig med flere studier som undersøker effektene av de enkelte SCFAene over lengere tid, for å kartlegge deres betydning for fedme og for å eventuelt undersøke om SCFAene kan benyttes i behandling eller forebygging av fedme.

Abstract

Obesity has gained worldwide epidemiological status, contributes to major health risks, and costs to society. For this reason, there is increasing interest for finding new methods to prevent and treat this disease. Obesity is associated with an imbalance in the composition of gut bacteria. The transfer of such an unbalanced microbiota to germ-free mice has led to weight gain and the development of obesity. As a result, researchers have suggested microbiota and their metabolites as a contributor in the regulation of overweight and obesity. The short-chain fatty acids (SCFAs) acetate, propionate and butyrate are the metabolites most commonly produced by fermentation of non-digestible carbohydrates in the intestine. Animal studies have shown that these may have a direct effect on the appetite-regulating center of the brain or stimulate the secretion of appetite hormones which in turn can lead to weight loss.

In this thesis, a literature study was conducted to investigate the evidence that microbiota-produced SCFAs are important for obesity by regulating appetite in humans. A systematic search was conducted in the spring of 2019 using PubMeds databases, with various combinations of search terms within the topics of: short-chain fatty acids, appetite and clinical trail.

Studies that administered SCFAs gave the most reliable evidence of the effect of SCFAs on appetite regulation. The studies showed that acetate increased the secretion of the satiety hormone peptide YY (PYY) and had little or no effect on glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in humans. Propionate acutely increased the secretion of PYY and GLP-1 and had an effect on brain areas associated with reward and hedonic regulation of appetite. However, long-term treatment with propionate had no effect on this hormones. Dietary interventions provided little reliable evidence, but showed that fiber is important for the production of SCFAs and changes in appetite hormones (PYY, GLP-1, ghrelin, insulin), appetite feelings and food intake. It was not possible to conclude on the mechanisms involved based on human studies, but possible mechanisms were proposed by including important findings from studies on cells and animals. This literature study showed that SCFAs have a potential role in preventing obesity by regulating appetite, but several studies are needed to investigate the effects of the individual SCFAs over longer periods, to map their importance to obesity and investigate whether SCFAs can be used in the treatment or prevention of obesity.

Forkortelser

AGRP: Agouti-relatert protein

AX: Arabinoxylan

AXOS: Arabinoxylan oligosakkarid

AXRK: Arabinoxylan og rugkorn

BMI: Body mass index

CART: Cocain og amfetamin regulert transkript

CCK: Cholecystokinin, kolecystokinin

FFAR: Free fatty acid receptor, fri fettsyrereseptor

fMRI: Functional magnetic resonance imaging, funksjonell magnetresonanstomografi

GIMM: Gastrointestinal mikrobiota modulator

GLP-1: Glukagonlignende peptid-1

GPR: G-protein koblet reseptor

HA: Høy acetat

HB: Høy butyrat

HDACi: Histon deacetylase inhibitor

HFCS: High-fructose corn sirup, høyfruktosesirup

HP: Høy propionat

IPE: Inulin-propionat-ester

LF: Lupinfiber

NPY: Neuropeptid Y

OF: Oligofruktose

PDX: Polydextrose

POMC: Pro-opiomelanocortin transkript

PYY: Peptid YY

RCT: Randomized controlled trial, randomiserte kontrollerte undersøkelser

RK: Rugkorn

RS: Resistent stivelse

SCFA: Short chain fatty acid, kortkjedet fettsyre

SF: Sitrusfiber

Innhold

Forord	II
Sammendrag	IV
Abstract	V
Forkortelser	VI
1. Innledning.....	1
1.1 Fedme	3
1.2 Mikrobiota	3
1.2.1 Sammensetning og funksjon	3
1.2.2 Fermentering og produksjon av kortkjedede fettsyrer	5
1.2.3 Regionale forskjeller i tarmen	6
1.2.4 Absorpsjon, transport og funksjon av kortkjedede fettsyrer	7
1.3 Appetittregulering og tarm-hjerne aksene.....	8
1.3.1 Appetittregulerende hormoner	10
1.3.2 Belønning og hedonistisk kontroll.	12
1.4 Formål og problemstilling	12
2 Metode.....	13
2.1 Metodens kvalitet	15
2.2 Målinger som det er fokusert på i denne studien.....	16
3 Resultater.....	17
3.1 Administrering av rene kortkjedede fettsyrer	17
3.1.1 Oral administrering av kortkjedede fettsyrer.....	17
3.1.2 Ikke-oral administrering av kortkjedede fettsyrer	22
3.2 Kostholdsintervensjoner	25
3.2.1 Kostholdsintervensjoner med fruktaner	25
3.2.2 Kostholdsintervensjoner med fiber fra korn.....	30

3.2.3	Kostholdsintervensjoner med fiber fra andre kilder.....	33
4	Diskusjon.....	37
4.1	Kvaliteten på studiene	37
4.2	Kan kortkjedede fettsyrer påvirke appetitt hos mennesker?.....	40
4.2.1	Oral administrering av kortkjedede fettsyrer.....	40
4.2.2	Ikke-oral administrering av kortkjedede fettsyrer	41
4.2.3	Kostholdsintervensjoner	44
4.3	På hvilken måte kan kortkjedede fettsyrer regulere appetitt?.....	47
4.4	Kan kortkjedede fettsyrer påvirke fedmeutvikling?	52
4.5	Videre arbeid	54
5	Konklusjon	55
6	Referanser.....	I
	Vedlegg	VIII

1. Innledning

Utbredelsen av fedme og overvekt er stadig økende og har fått verdensomspennende epidemiologisk status (1). Tilstanden er først og fremst en stor risikofaktor for en rekke andre sykdommer, og krever mange liv. Fedme og overvekt utgjør derfor en stor kostnad for samfunnet. Behovet er derfor stort for å både forebygge og behandle overvekt. Til nå har hovedfokuset for fedmeforskning dreiet seg om hvordan matinntak påvirker vektutvikling og energiomsetning i kroppen, og man har identifisert ulike typer mat som har betydning for kroppsvekt. Imidlertid har en rekke studier også indikert at sammensetningen av bakterier i tarmen kan spille en viktig rolle i regulering av kroppsvekt (2-4).

Sammen med mange andre mikroorganismer utgjør bakteriene et økosystem i og på kroppen som har fått betegnelsen «mikrobiota». Til tross for at mikrobiota inneholder mange ulike typer mikroorganismer, som sopp og virus, er det bakteriene som er mest studert. I omtalen av mikrobiota er det derfor bakteriene det henspilles på. Mikrobiota har utviklet seg i evolusjon med mennesker gjennom et gjensidig nyttesforhold, der bakteriene får næring fra matkomponenter som er ufordøyelige for mennesker (5;6). Samtidig produserer bakteriene biprodukter som verten kan utnytte som energi eller som påvirker og regulerer andre prosesser i verten (6). Blant annet produserer bakteriene nyttige vitaminer og utvinner energirike metabolitter fra ufordøyelige karbohydrater (fiber) som verten kan nyttiggjøre seg av, og bidrar således til større energihøsting av maten som inntas.

Populasjonsstudier i mennesker har vist at sammensetningen av tarmens mikrobiota er annerledes hos overvektige sammenlignet med normalvektige (6-8). Studier gjort hovedsakelig i forsøksdyr indikerer at tarmbakteriene kan påvirke fedme gjennom mekanismer knyttet til ulik utnyttelse av næringsinntaket, regulering av energiomsetningen, påvirkning av inflammasjon og appetitt (2). I en oppsiktsvekkende studie fra 2013 ble det vist at fedmeegenskapene kunne overføres fra mennesker til bakteriefrie mus (9;10). Interessen for å modifisere mikrobiota i behandling av fedme har derfor økt, men det er behov for videre undersøkelser for å forstå mekanismene som ligger bak denne effekten.

Mikrobiotas innvirkning på appetitt er et område som tidligere ikke har vært et fokusområde for forskning, men som nå har fått en større interesse (3;11). Nyere forskning viser at signaler fra mage-tarm kanalen kan påvirke det sentrale appetittregulerende området i hypothalamus

(11). Dette omtales gjerne som «gut-brain axis» eller tarm-hjerne aksen på norsk, hvor flere mikrobielle metabolitter er vist å være involvert.

I dyrestudier er det vist at kortkjedede fettsyrer/«short chain fatty acids» (SCFAer), som produseres av mikrobiota ved fermentering av komplekse karbohydrater, kan ha en direkte appetittregulerende virkning på hypothalamus eller indirekte ved å øke utskillelsen av appetittregulerende hormoner (12-14). Basert på lovende resultater i dyrestudier finnes det håp om at slike resultater også kan oppnås i mennesker. Observasjonen av økt konsentrasjon av SCFAer i avføringen hos overvektige sammenlignet med normalvektige personer, støtter derimot at SCFAer kan bidra i utviklingen av fedme hos mennesker (15;16).

Tidligere oversiktsartikler som omhandler SCFAer i fedme har fokusert på dyrestudier og inkluderer virkningen på appetittregulering som en liten del (3;17;18). Denne masteroppgaven vil derfor fokusere på humane kliniske studier som har undersøkt effekten av de mikrobiotaproduerte SCFAene på appetittregulering og fedme.

1.1 Fedme

Verdens helseorganisasjon definerer fedme og overvekt som: «unormal eller overdreven akkumulering av fett som kan ha negativ virkning på helse» (min oversettelse) (1). «Body mass index» (BMI) er en vanlig metode som benyttes for å måle fedme, og BMI regnes ut ved å dividere vekten (kg) på kvadratet av høyden (m²). Personer med BMI mellom 25 og 30 defineres som overvektige, mens BMI over 30 blir ansett som fedme.

Utbredelsen av fedme og overvekt har økt betraktelig de siste årene. Den rådende hypotesen er at dette skyldes redusert fysisk aktivitet og senere års endring i kosthold, fra liten til tilnærmet ubegrenset tilgang på mat. Verdens helseorganisasjon (1) rapporterer at prevalensen har så mye som tredoblet seg fra 1975 til 2016, hvor forekomsten av overvekt var 39% blant voksne kvinner og menn i 2016. Overvekt er en risikofaktor for en rekke sykdommer som for eksempel diabetes type 2, hjerte-karsykdommer og kreft, og medfører stor helsekostnad for samfunnet. Den økende forekomsten, helserisikoen og kostnaden bidrar til at interessen for å finne en effektiv behandling er stor.

Fedme er en kompleks sykdom hvor mange faktorer er involvert. Kunnskapen om årsakene til utviklingen av fedme er et felt som fortsatt er under utvikling. Epidemien skyldes i hovedsak overskuddslagring av energi, som blant annet forekommer når energiinntaket overgår energiforbruket. Gener, livsstil (inaktivitet og kosthold) og forstyrrelser i metabolismen er andre faktorer som er vist å ha betydning for utviklingen av overvekt og fedme (19;20). Nyere forskning foreslår også mikrobiota som en komponent i denne utviklingen (2;4).

1.2 Mikrobiota

Alle overflater på menneskekroppen (inkludert mage- og tarmkanalen) er kolonisert av mikroorganismer som sammen utgjør kroppens mikrobiota. Mesteparten av mikroorganismene finnes i tarmen. I tarmkanalen består mikrobiota av bakterier, arkebakterier, sopp, virus og protister. I likhet med mikrobiota andre steder på kroppen er det bakteriene som er best studert i tarmens mikrobiota og lite forskning er gjort på de andre mikrobene i tarmen.

1.2.1 Sammensetning og funksjon

Bakteriene som lever i harmoni med verten betegnes gjerne som kommensale bakterier. Som tidligere nevnt, gir noen av disse bakteriene økt utnyttelse av næringsstoffer gjennom

fermentering av ikke-fordøybare karbohydrater som verten ellers ikke kunne utnyttet som energikilde (6). Studier på bakteriefrie mus bekrefter dette. Når slike mus, som i utgangspunktet har et høyere inntak av mat og lavere kroppsvekt, blir kolonisert med bakterier reduseres matinntaket og vekten øker (21). Noen bakterier i tarmen produserer også vitaminer (vitamin K og noen B-vitaminer), men viktigheten av bakterienes bidrag til det totale opptaket av disse vitaminene er usikkert (22). Mikrobene bidrar også til modulering av vertens immunforsvar, samt beskyttelse mot patogene bakterier, som er viktig for å beskytte verten mot sykdom (5).

Noen ganger kan det oppstå en ubalanse i den bakterielle sammensetningen i mikrobiota. En slik ubalanse omtales som dysbiose, og kjennetegnes av lavere diversitet og en økning i ufordelaktige bakterier. Flere sykdommer er funnet å ha en ubalanse i sammensetningen av mikrobiota som for eksempel inflammatorisk tarmsykdom, irritabel tarmsyndrom, tykktarmskreft, metabolsk syndrom, hjerte- og karsykdommer, astma og allergier (23). En slik endring i mikrobiota har også blitt rapportert hos personer med fedme sammenlignet med normalvektige mennesker. I overvektige personer er det for eksempel, i de fleste studier, funnet økt ratio mellom Firmicutes og Bacteroidetes, samt en lavere diversitet av Bacteroidetes i forhold til Firmicutes (7). Som følge av en stor variasjon innenfor disse bakterie-phylaene (tabell 1.1) gir en slik endret ratio på phylum-nivå lite informasjon om egenskapene til den fedmeassosierte bakteriefloraen. Samtidig har det ikke vært konsistent rapportering av disse resultatene i andre forsøk og hvilke bakterier som er assosiert med fedme er derfor usikkert (8;16).

Kostholdet har vist seg å være viktig for sammensetningen av mikrobiota i tarmen (24;25). Maten som inntas av verten vil bestemme hvilke næringskilder som blir tilgjengelig for mikroorganismene i tarmen. Ulike bakterier har spesialisert seg på utnyttelsen av forskjellige næringskilder, og maten som inntas av verten vil derfor fremme veksten av ulike bakteriearter. Ved å utnytte ulike komponenter i maten som energikilde, danner de forskjellige bakteriene i mikrobiota mange ulike metabolitter som kan ha positiv eller negativ virkning på verten (25;26). Forskere prøver å identifisere hva som er en frisk og sunn mikrobiota og hvilke matvarer som påvirker sammensetningen i gunstig retning. Til nå er det funnet at et høyt inntak av proteiner og fett er assosiert med en økning i mikrobielle metabolitter som har en negativ virkning på vertens helse (26). Et høyt inntak av fiber er assosiert med økt forekomst av sakkarytiske bakterier som utnytter fiber ved fermentering

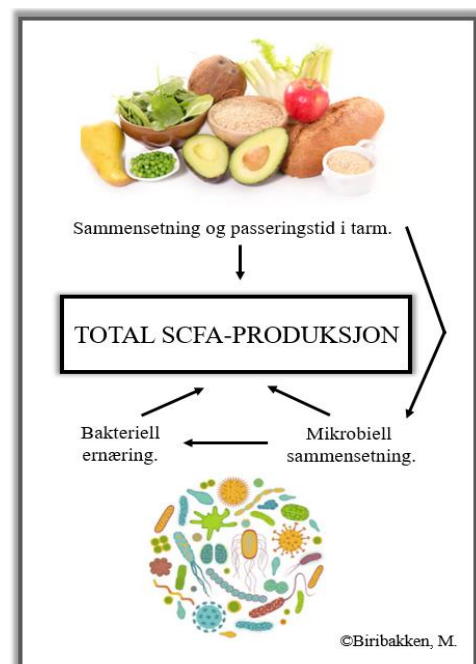
(27). Høy mikrobiell diversitet er ansett å være gunstig og spesielt fiberholdige matvarer ser ut til å kunne påvirke mikrobiota i gunstig retning (26;27). Mat som fremmer vekst av kommensale bakterier, som har gunstige helseeffekter for verten, omtales som prebiotika. En rekke studier har vist en gunstig effekt av prebiotika på fedme hos mennesker (28-30). Spesielt inntak av fiber med påfølgende produksjon av SCFAer er foreslått å spille en positiv rolle for mikrobiota og vertens helse.

Det er også forsøkt å benytte prebiotika for å behandle andre sykdommer assosiert med dysbiose. Probiotika, som er tilføring av levende bakterier med antatt gunstig effekt, og fekal transplantasjon, som er overføring av frisk mikrobiota fra en person til en annen, er andre metoder som er benyttet for å modifisere en dysfunksjonell mikrobiota. Til nå brukes den sistnevnte metoden bare i behandling av inflammatorisk tarmsykdom og infeksjon med *Clostridium difficile*, men muligheten for å benytte metoden i behandling av andre sykdommer undersøkes (4).

1.2.2 Fermentering og produksjon av kortkjedede fettsyrer

Bakteriene som utnytter ufordøyde komplekse karbohydrater som næringsgrunnlag, produserer SCFAer via fermentering. De tre SCFAene acetat, propionat og butyrat utgjør >95 % av SCFA-produksjonen i tarmen, hvor mengdene er henholdsvis i forholdet 3:1:1 (31). Ved fermentering produseres også flere andre biprodukter, blant annet hydrogengass, karbondioksid og metangass.

Forskjellige bakterier benytter ulike substrater og fermenteringsmekanismer som fører til produksjonen av ulike SCFAer (32;33). En oversikt over viktige bidragsyttere og deres fermenteringsprodukter er vist i tabell 1.1. Andre bakterier er spesialister på å utnytte mikrobielle biprodukter som energikilde (34). Dette kan være SCFAer, eller andre produkter, som for eksempel gassene som dannes. Utnyttelsen av slike mikrobielle biprodukter kalles «cross-feeding» eller bakteriell ernæring. Sammen med sammensetning, antall og diversitet av bakteriearter vil en slik bakteriell ernæring være avgjørende for den totale mengden av SCFAer som er tilgjengelig for kroppen (figur 1.1). Tilgangen på



Figur 1.1: Komponenter som påvirker produksjonen av kortkjedede fettsyrer (SCFA). Bilder er hentet fra Shutterstock (2019).

substrat i kostholdet og passeringstid i tarmen vil også påvirke produksjonen av SCFAer (34;35).

Tabell 1.1 Et utvalg av bakterier i mikrobiota og de kortkjedede fettsyrene de produserer (+) (32-34).

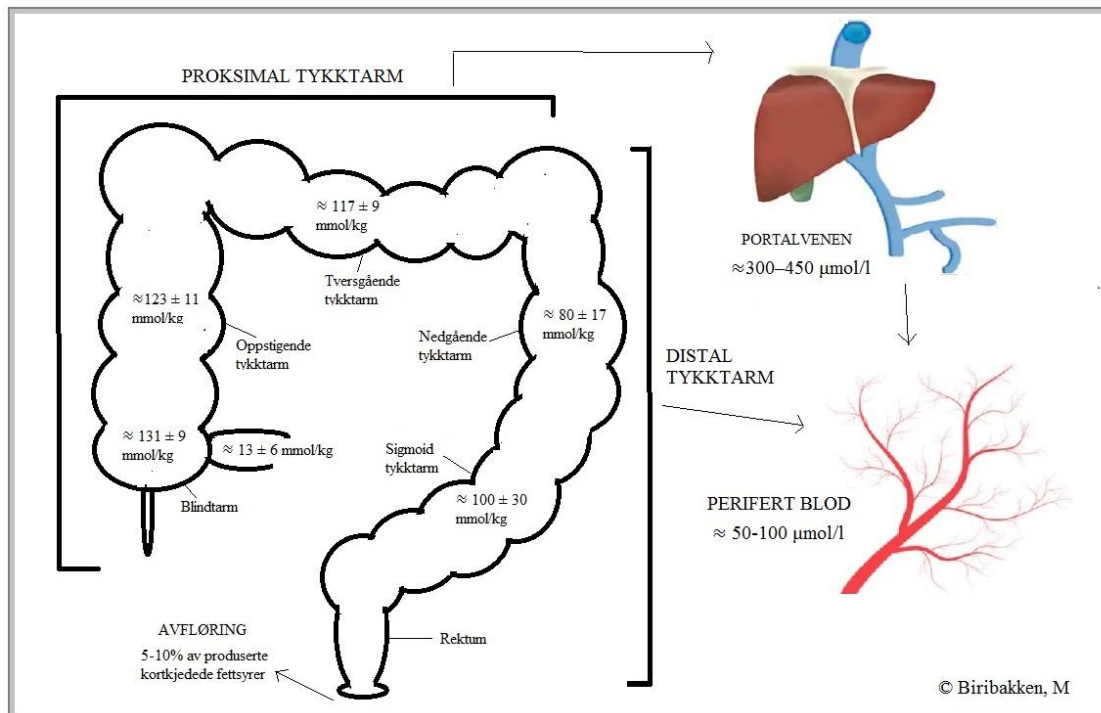
Phylum (familie)	Bakterieart	Acetat	Propionat	Butyrat
Bacteroidetes (Bacteroidaceae)	<i>Bacteroides uniformis</i> , <i>B. vulgatus</i>	+	+	-
(Prevotellaceae)	<i>Prevotella copri</i>	+	+	-
(Rikenellaceae)	<i>Alistipes putredinis</i>		+	-
Firmicutes (Lachnospiraceae)	<i>Eubacterium rectale</i> ^a , <i>Roseburia intestinalis</i> ^a	-	-	++
	<i>Roseburia inulinivorans</i> ^a , <i>Eubacterium hallii</i> ^a	-	+	++
	<i>Anaerostipes hadrus</i> ^a , <i>Coprococcus eutactus</i>	-	-	+
	<i>Blautia obeum</i>		+	-
	<i>Coprococcus catus</i> ^a	-	+	+
(Ruminococcaceae)	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i> ^a	-	-	++
	<i>Subdoligranulum variabile</i>		-	+
	<i>Ruminococcus bromii</i>	+	-	-
(Veillonellaceae)	<i>Dialister invisus</i>		+	-
(Acidamino-coccaceae)	<i>Phascolarctobacterium succinatutens</i>		+	-
(Erysipelotrichaceae)	<i>Eubacterium bifforme</i>		-	+
Actinobacteria (Bifidobacteriaceae)	<i>Bifidobacterium adolescentis</i> , <i>B. longum</i>	+	-	-
Verrucomicrobia (Verrucomicrobiaceae)	<i>Akkermansia muciniphilia</i>		+	-

^a«Cross-feeding», bakterier som utnytter acetat som energikilde og produserer butyrat.

1.2.3 Regionale forskjeller i tarmen

Langs tarmkanalen er antallet bakterier lavest i øverste del av tynntarmen (duodenum og jejunum), hvor faktorer som lavere pH, høyere oksygenmengde og høy utskillelse av antimikrobielle molekyler (skilt ut fra vertsceller) medfører dårligere vekstforhold for mange bakteriearter. Antall bakterier er størst i proksimale områder av tykktarmen hvor forholdene er optimale for bakteriell vekst med tanke på tilgjengelig næring, anaerobe betingelser og pH. Antallet bakterier avtar i distale deler av tykktarmen, hvor energitilgangen er lavere (36). I tillegg til å påvirke antall bakterier har også vekstforholdene betydning for hvilke bakteriearter som koloniserer de ulike områdene av tarmen. Tarmen er i hovedsak kolonisert med bakterier innenfor fem phyla: Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria og Verrucomicrobia (36). I tykktarmen dominerer bakterier innenfor Bacteroidetes

(Bacteroidaceae, Prevotellaceae, Rikenellaceae) og Firmicutes (Lachnospiraceae og ruminococcaceae) som inkluderer mange SCFA-produserende bakterier (tabell 1.1). Størst tilgang på fermenterbart substrat i proksimal tykktarm, fører til størst forekomst av SCFA-produserende bakteriearter i dette området (31). Produksjonen av SCFAer er derfor størst i proksimal tykktarm, mens lavere mengder produses i distal tykktarm, hvor tilgangen på fermenterbart substrat er lavere (figur 1.2).



Figur 1.2: Konsentrasjoner av kortkjedede fettsyrer i tykktarm og blod målt ved plutselig død (31). Bilder er hentet fra Shutterstock (37).

På grunn av tarmens utilgjengelighet finnes det lite informasjon om produksjonsraten (*in vivo*) av SCFAer i tarmen. Produksjonen er estimert til å være 100 mmol ved inntak av 10 g fiber (38), som vil si at et høyt inntak av fiber (40-80 g) vil gi en teoretisk totalproduksjon på tilnærmet 400-800 mmol per dag (3;39).

1.2.4 Absorpsjon, transport og funksjon av kortkjedede fettsyrer

Etter fermentering og produksjon av SCFAer, absorberes disse raskt i tarmen (39).

Absorpsjon i proksimal tykktarm (blindtarm, oppstigende-, tversgående tykktarm) transporteres via portalvenen til leveren og deretter ut i sirkulasjonssystemet (3). SCFAer absorbert i den nedgående delen av distal tykktarm (nedgående, sigmoid, og rektal tykktarm) blir også transportert via portalvenen til leveren, mens SCFAer absorbert i sigmoid og rektal tykktarm unngår i større grad å bli tatt opp i portalvenen og unnslipper dermed leveren.

Butyrat benyttes som energikilde i kolonocytter og propionat inngår i glukoneogenesen i leveren (31). Mengdene av disse SCFAene er derfor lave i sirkulasjonen, hvor forholdet mellom acetat, propionat og butyrat er 7:2:1 (til forskjell fra 3:1:1 i tarmen). Acetat er den SCFAen med høyest konsentrasjon i sirkulasjonen og benyttes som energikilde i andre organer (muskler og fettvev). Ved plutselig død er konsentrasjonen av SCFAer målt å være tilnærmet 300-450 $\mu\text{mol/l}$ i portalvenen og tilnærmet 50-100 $\mu\text{mol/l}$ i perifert blod (acetat \approx 35-70, propionat \approx 10-20 og butyrat \approx 5-10 $\mu\text{mol/l}$) (31). I friske mennesker er konsentrasjonen av acetat målt å være tilnærmet 100-180 $\mu\text{mol/l}$ etter inntak av 5-20 g fiber (laktulose) (40).

I tillegg til å være en næringskilde kan SCFAer stimulere signalveier ved å binde til frie fettsyrereseptorer (FFAR) 2 og 3 (tidligere kalt G-protein koblet reseptor, GPR43 og GPR41) (41). De tre SCFAene acetat, propionat og butyrat har lik bindingsevne til FFAR2, mens bindingsevnen til FFAR3 er avhengig av lengden (42). Propionat (C1) har størst bindingsevne til denne reseptoren, etterfulgt av butyrat (C2) og acetat (C3). Butyrat er også kjent for sin epigenetiske virkning, hvor den bidrar til økt uttrykk av gener ved å fungere som en histon deacetylase inhibitor (HDACi) (43). En HDAC fjerner acetylgrupper på histoner. Dette fører til tettere pakking av DNA på histonene og gjør DNAet mindre tilgjengelig for transkripsjon. Når butyrat hemmer HDAC blir gener mer tilgjengelig for transkripsjon og kan dermed øke uttrykket av for eksempel FFAR2/3. Fettsyrereseptorene er blant annet uttrykt på enteroendokrine L-celler, adipocytter, beta-celler og immunceller (41;44;45). SCFAene kan derfor ha en virkning på ulike prosesser i disse cellene, hvor flere av cellene er involvert i registrering av næringsstatusen i kroppen og i reguleringen av appetitt.

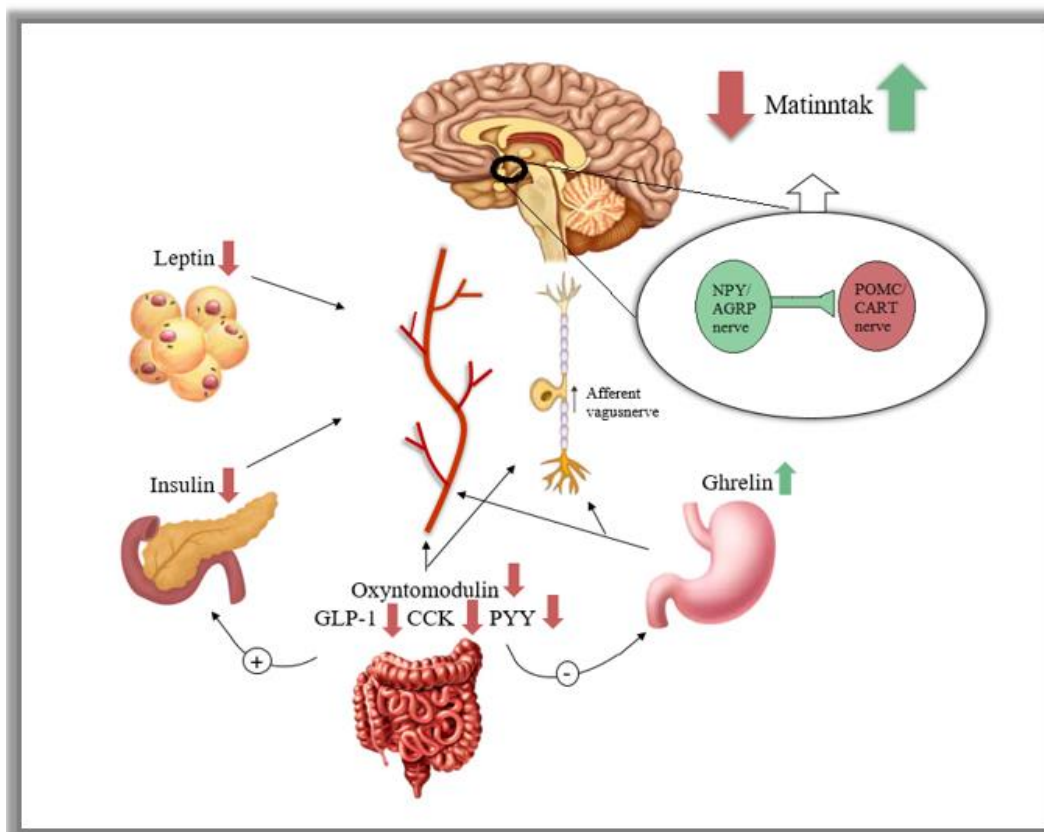
1.3 Appetittregulering og tarm-hjerne aksens

Kroppen kan i liten grad kontrollere opptaket av næringsstoffer i fordøyelseskanalen og et økt matinntak fører derfor til en større mengde absorberte næringsstoffer og energi (46;47). For å tilpasse matinntaket etter behov, sender mage-tarmkanalen og perifere energilagre (fettvev og glykogenlagre) signaler via hormoner og nervesignaler til hjernen som igjen sørger for å regulere appetitten (Figur 1.3). Denne forbindelsen omtales som tarm-hjerne aksens.

Signalene i tarm-hjerne aksens virker sammen for å opprettholde energihomeostase i kroppen og en normal regulering bidrar til å holde en tilnærmet konstant kroppsvekt over tid (46). En

liten ubalanse i disse signalveiene vil imidlertid kunne føre til store endringer i matinntak etterfulgt av endringer i kroppsvekt. En ubalanse i appetittreguleringen er derfor en mulig bidragsyter i utviklingen av fedme, hvor energiinntaket overgår energiforbruket. En slik forbindelse er allerede funnet hos noen overvektige mennesker, hvor monogenetiske sykdommer fører til ikke-funksjonell regulering av appetitt (46;48). Mutasjoner i genet for det metthetshormonet leptin eller leptin-reseptoren er eksempler på slike monogenetiske sykdommer (20;49;50). Mutasjonene fører til produksjon av ikke-funksjonelt hormon eller reseptor, og fører til at signalene for metthet ikke blir viderefremmet. Slike monogenetiske sykdommer er sjeldne, men demonstrerer hvordan avvik i appetittreguleringen kan bidra til redusert metthetsfølelse og øke energiinntaket, og på den måten føre til utviklingen av overvekt og fedme.

Reguleringen av appetitt skjer i senteret for appetitt- og metthetsregulering i hypothalamus. Dette senteret kalles «arcuate nucleus» og er en nerveansamling som mottar de appetittregulerende signalene. Nervene i arcuate nucleus består av to nervegrupper som er 1) oreksigene og stimulerer appetitt (Neuropeptid Y, NPY eller agouti-relaterte protein, AGRP) og 2) anoreksigene som undertrykker appetitt (pro-opiomelanocortin, POMC, cocain og amfetamin regulert transkript, CART) (46;47). Appetittsenteret mottar signaler fra hjernestammen, afferente nerver og sirkulerende hormoner i sirkulasjonssystemet som kan passere en ufullstendig blod-hjerne-barriere (51). Disse signalene bidrar sammen i en kompleks regulering av appetitt og matinntak for å opprettholde energibalanse i kroppen. Vagusnerven bidrar til å sende signaler fra mage-tarm kanalen og kan blant annet stimuleres av hormoner som skilles ut i området. Nylig ble det vist at glukose kan (tilnærmet direkte) stimulere vagusnerven via enteroendokrine celler (L-celler) i epitelcellelaget i tarmen og raskt formidle signaler til sentralnervesystemet om næringsstatus i tarmkanalen (52). Signalene som mottas i arcuate nucleus videresendes til andre høyere kognitive områder i hjernen som omdanner signalene til metthet- og sultfølelse og endrer adferd knyttet til matinntak (47).



Figur 1.3: Sentrale komponenter i «tarm-hjerne akse» som regulerer appetitt ved å øke appetitten (grønne piler) eller redusere appetitten (røde piler). Hormonene leptin, insulin, glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY), kolecystokinin (CCK) har metthetsregulerende effekt, mens ghrelin stimulerer sultfølelse. Hormonene skilles ut i sirkulasjonen og passerer blod-hjerne-barrieren eller stimulerer afferent vagusnerve som sender signaler fra mage-tarm kanalen til hjernen. De appetittregulerende signalene mottas av nerveansamlingen arcuate nucleus (NPY; Neuropeptid eller AGRP; agouti-relaterte protein, og POMC; pro-opiomelanocortin eller CART; cocain og amfetamin relatert transkript) og videresendes til høyere kognitive områder i hjernen som sørger for appetittfølelser. Bilder er hentet fra Shutterstock (37). Inspirert av: Murphy og medarbeidere (47).

1.3.1 Appetittregulerende hormoner

Det finnes et mangfold av peptider og hormoner som er funnet å ha appetittregulerende virkninger i menneskekroppen. De mest omtalte i forbindelse med mulig påvirkning av mikrobiota er de metthetsregulerende hormonene peptid YY (PYY), glukagonlignende peptid-1 (GLP-1), oxyntomodulin, kolecystokinin (CCK), insulin og leptin, samt det sultregulerende hormonet ghrelin. Disse vil derfor omtales i nærmere detalj.

PYY, GLP-1, oxyntomodulin og CCK er alle metthetsregulerende peptidhormoner som skilles ut fra tarmen (47). Peptidhormonet CCK skilles ut fra I-celler i øverste del av tyntarmen (duodenum og jejunum), mens GLP-1, PYY og oxyntomodulin skilles ut fra L-celler i mer distale deler av tarmen (ileum og tykktarm). Både I- og L-celler er enteroendokrine celler med reseptorer som kan registrere næringsstoffer i tarmlumen og

overføre signaler gjennom ulike signalveier. Noen av disse signalveiene fører til utskillelsen av hormonene PYY, GLP-1, oxyntomodulin og CCK. GLP-1 er et inkretin (stimulerer utskillelsen av insulin) som skilles ut i respons på et måltid, er metthetsfremmende og reduserer matinntak i mennesker (47;53). Hormonet er derfor ansett å ha en anti-fedme effekt. GLP-1-responsen er vist å være redusert i overvektige mennesker, men responsen øker etter vektreduksjon (54). I likhet med GLP-1 skilles PYY ut fra L-cellene etter inntak av mat (postprandialt). Hormonet reduserer passeringstiden i tarmen og stimulerer metthet ved å hemme oreksigene nerver og aktivere anoreksigene nerver (55;56).

I celle- og dyrestudier er det vist at SCFAer kan øke utskillelse av GLP-1 og PYY (13;57). Disse studiene indikerer at mikrobiota og deres metabolitter kan ha en virkning på reguleringen av appetitt. Det er også vist at frie fettsyrereseptorer (FFAR3/GPR41 og FFAR2/GPR43) er uttrykt på overflaten av L-celler, hvor SCFAene er ligander og stimulerer utskillelsen av GLP-1 og PYY (45;57). En celledstudie, av Larraufie og medarbeidere (58), viser også at SCFAene kan ha en transkripsjonsregulerende effekt og bidra til å øke uttrykket av PYY.

I tillegg til tarmhormonene har også insulin og leptin en metthetsregulerende effekt. Insulin produseres og skilles ut fra beta-celler i bukspyttkjertelen. Hormonets hovedfunksjonen er å regulere opptaket av glukose i blodet, men hormonet bidrar også i reguleringen av appetitt (59). Hos noen overvektige til fete mennesker er insulinkonsentrasjonen forhøyet som en årsak av redusert insulinsensitivitet. Utskillelsen av hormonet blir stimulert av sirkulerende glukose i blodet og virkningen av hormonet er derfor avhengig av glykemisk status. Samtidig bidrar GLP-1 i reguleringen av insulin ved å øke utskillelsen av hormonet (47). SCFAer er vist å ha en hemmende effekt på utskillelsen ved å binde til FFAR2 og 3 uttrykt på beta-celler (44). Disse reseptorene er også funnet på adipocytter i fettvev som produserer og skiller ut hormonet leptin (12). I tillegg til å ha en metthetsregulerende effekt deltar leptin også i reguleringen av kroppsvekt (60). Dyrestudier har vist at SCFAer (propionat) stimulerer utskillelsen av leptin gjennom FFAR3 (GPR41) og viser at SCFAer kan ha en potensiell rolle i appetittregulering og utvikling av fedme (12).

I motsetning til de andre omtalte hormonene er ghrelin det eneste hormonet som er vist å øke matinntaket i mennesker (47;61). Peptidhormonet skilles i hovedsak ut fra magesekken, hvor utskillelsen er negativt korrelert med strekk i mageveggen. Administrering av metthetshormonet PYY i mennesker er vist å ha en hemmende effekt på utskillelsen av ghrelin (62).

1.3.2 Belønning og hedonistisk kontroll

I tillegg til mekanismene som nevnes ovenfor blir også matinntaket regulert av andre områder i hjernen som sørger for belønning ved inntak av energirik mat og hedonistisk (nyttelsen av mat) kontroll av appetitt. Områder i hjernen som er assosiert med belønning og hedonistisk kontroll er ventral striatum (nucleus accumbens), dorosal striatum (caudate nucleus), og amygdala (51). Denne reguleringen blir mediert av dopamin (et nevrohormon som er assosiert med belønning og følelsen av velvære) og har blitt hevdet å spille en viktig rolle i utviklingen av fedme (63).

1.4 Formål og problemstilling

Det er allerede skrevet flere oversiktsartikler som omhandler SCFAer og deres betydning for appetitt og fedme (3;17;18), men bare én av disse er en systematisk oversikt (17). Denne fokuserer i større grad på dyrestudier og inkluderer SCFAenes virkning på appetitt som en liten del. Det eksisterer derimot ingen systematisk oversikt over studier i mennesker som fokuserer på SCFAer og deres virkning på appetitt. Oppgavens formål er derfor å gjennomføre en systematisk litteraturstudie for å kartlegge evidensen for at mikrobiotaproduerte SCFAer påvirker fedme gjennom å regulere appetitt i mennesker. Dette er ønskelig å undersøke for å få en bedre forståelse for interaksjonene mellom mikrobiota og vert, samt for å undersøke nye muligheter for forebygging og behandling av fedme i mennesker.

Den konkrete problemstillingen for oppgaven er følgende: Hva er evidensen for at de mikrobiotaproduerte kortkjedede fettsyrene acetat, propionat og butyrat påvirker fedme gjennom å regulere appetitt i mennesker?

For å besvare denne problemstillingen er det i tillegg formulert flere spesifiserte underliggende spørsmål:

1. Kan kortkjedede fettsyrer påvirke appetitt hos mennesker?
2. På hvilken måte kan kortkjedede fettsyrer regulere appetitt?
3. Kan kortkjedede fettsyrer påvirke fedmeutvikling?

2 Metode

For å få oversikt over søkeord som var relevante for det systematiske søket i oppgaven ble det først gjennomført søk i databasen PubMed våren 2019 på søkeordene «microbiota», «appetite» og «short-chain fatty acid» for å finne relevante oversiktsartikler. Basert på oversiktsartiklene ble det utarbeidet en liste med relevante søkeord. PubMeds automatiske søketeknikk ble benyttet for å få et automatisk søk på både emneord (Medical subject heading, Mesh) og tekstord som ble funnet ved gjennomgang av oversiktsartiklene. Den automatiske søkemotoren inkluderer emneord for å få relevante treff i søket. I tillegg inkluderes tekstord for at søket også skal dekke begreper som ikke er inkludert i emneordlistene, samt nye artikler som ikke har fått tildelt emneord. Tabell 2.1 viser en oversikt over søkeordene inndelt i tre grupper i henhold til temaene: kortkjedede fettsyrer, appetitt, og klinisk studie med informasjon om bruk av boolske operatører. Søkeord innenfor hver gruppe ble kombinert med den boolske operatøren OR. Det ble først foretatt ett søk for de enkelte gruppene før hver gruppe ble kombinert med den boolske operatøren AND.

Tabell 2.1: Søkeord og boolske operatører benyttet i det systematiske søket. Søkeordene ble inndelt i tre tematiske grupper og kombinert med de boolske operatørene OR og AND.

	Kortkjedede fettsyrer	Appetitt	Klinisk studie
OR	Short chain fatty acid	Appetite	Clinical trail
	SCFA ^a	Appetite Regulation	Clinical study
	Acetate	Feeding Behaviour	
	Propionate	"Food intake"	
	Butyrate	Satiation	
		Satiety	
		Hunger	
	AND		

^aSCFA: «Short chain fatty acid»/kortkjedet fettsyre.

For å begrense antall irrelevante artikler ble tekstordene videre begrenset til tittel og sammendrag ([Title/Abstract]). Denne redigeringen av søket ble foretatt i søkedetaljer i PubMed. Frasesøk ble bare benyttet for ord som ikke var inkludert i emneordlisten. Det ble bare gjennomført søk etter engelske artikler og filteret for engelsk språk (English[lang]) ble lagt til. Oppgaven omfatter derfor ikke forskning som er publisert på andre språk. Fullstendige søkedetaljer er vist i vedlegg 1.

Søket som opprinnelig ble gjennomført 25. februar 2019 ble gjentatt 2. mai 2019 og ga et treff på 471 artikler. Basert på tittel og sammendrag ble 26 artikler funnet å være relevante i henhold til inkluderingskriteriene vist i tabell 2.2. Videre ble oversiktsartikler, irrelevante forsøk og dyreforsøk ekskludert. De relevante artiklene ble videre undersøkt ved å gjennomgå fulltekst. Basert på dette ble 19 artikler inkludert i oppgaven. 7 artikler ble ekskludert fordi de ikke målte SCFAer i plasma eller avføring. Inkluderings- og ekskluderingskriterier er vist i tabell 2.2.

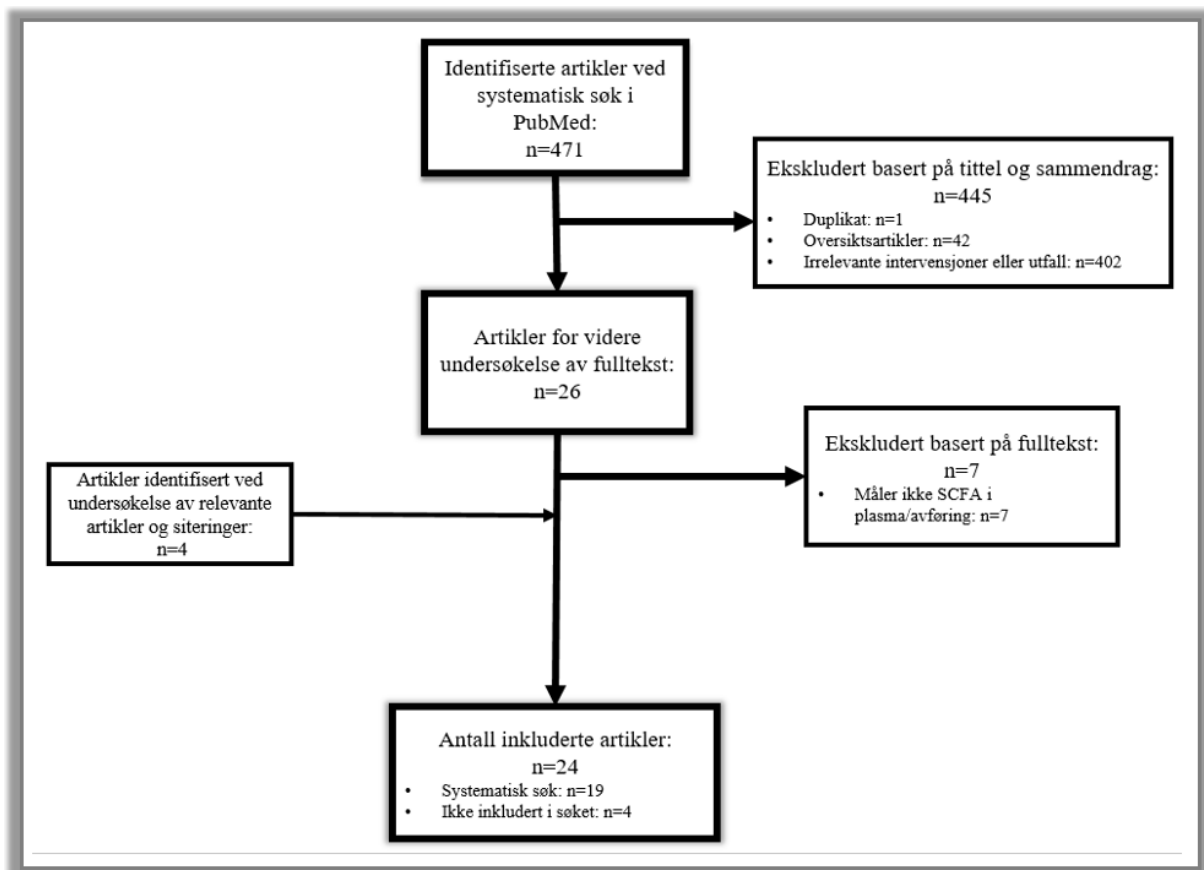
Tabell 2.2: Inkluderings- og ekskluderingskriterier som ble benyttet for utvelgelsen av relevante artikler i det systematiske søket.

Inkluderingskriterier:	<ul style="list-style-type: none"> • Studier som målte nivåer av SCFAer i avføring og/eller plasma. • Studier som målte effekt på appetitt: matinntak, hormoner, nerveaktivitet og/eller appetittfølelser. • Kliniske studier.
Ekskluderingskriterier:	<ul style="list-style-type: none"> • Artikler som ikke møtte inkluderingskriteriene, irrelevante intervensjoner eller utfall. • Oversiktsartikler. • Dyreforsøk/pre-kliniske studier.

*SCFAer: kortkjedede fettsyrer

Lignende artikler og siteringer i inkluderte artikler ble undersøkt for å sikre at relevante artikler var inkludert i søket. Det ble identifisert 4 artikler som oppfylte inkluderingskriteriene, men som ikke var inkludert i det opprinnelige systematiske søket. Disse studiene var ikke inkludert i søket fordi begreper som omfattet de appetittregulerende hormonene ikke ble benyttet og fordi noen av dem ikke var kategoriserte som kliniske studier i PubMed. Resultatene fra det systematiske søket, samt ekskludering og inkludering av artikler er vist i figur 2.1. For å sortere studiene ble EndNote benyttet.

I oppgaven er det benyttet faguttrykk på norsk hvor dette er tilgjengelig. Der hvor norske begreper ikke finnes er de engelske faguttrykkene benyttet. Det samme gjelder for forkortelser. En oversikt over forkortelsene finnes fremst i oppgaven.



Figur 2.1: Resultatet av det systematiske søket og seleksjon av inkluderte studier.

2.1 Metodens kvalitet

Et systematisk søk har den fordelen at det bidrar til utvelgelse av artikler som ikke er påvirket av seleksjonsbias. Svakheten i en slik metode ligger i utvelgelsen av begreper og kombinasjonen av dem. Et mangfold av begreper som benyttes innenfor fagfeltet gjorde det vanskelig å presisere søket uten at det gikk utover fullstendigheten. Det ble valgt å benytte de mest brukte begrepene og videre ble det kompensert for den manglende fullstendigheten ved å undersøke lignende, samt siterte artikler i relevante oversiktsartikler og studier. Artikler som ikke var inkludert i søket, men som ble vurdert som relevante for oppgaven, ble likevel inkludert. En slik inkludering kan imidlertid bidra til seleksjonsbias i oppgaven. For å gjøre leseren oppmerksom på hvilke studier dette gjelder er disse artiklene markert med stjerne (*) i resultatdelen. For å videre styrke påliteligheten i oppgaven ble metoden og begrunnelse for inkluderingen av disse artiklene beskrevet. Disse studiene var ikke inkludert i det opprinnelige søket fordi noen av dem ikke var kategoriserte som kliniske studier av PubMed eller benyttet ikke begreper innenfor denne gruppen med søkeord. Noen studier var ikke inkludert i søket

fordi søket ikke omfattet begreper for de enkelte appetitthormonene. En slik inkludering av de viktigste hormonene (PYY, GLP-1, insulin, leptin og ghrelin) ga et treff på 1323 artikler. Størrelsen på dette søket gikk ut over omfangsbegrensninger satt for denne masteroppgaven. Det ble derfor besluttet å utelate disse begrepene.

I søket ble det benyttet frasesøk for tekstord som bestod av to eller flere ord for å begrense irrelevante kombinasjoner av begrepet. For å unngå begrensning av den automatiske søketeknikken i PubMed ble dette bare gjort for ord som ikke var inkludert i emneord. Dette var bare gjeldende for ett ord og frasesøk ble derfor bare benyttet for begrepet «food intake». Det ble også besluttet å ikke bruke den boolske operatøren NOT fordi bruken av denne kan føre til ekskludering av relevante artikler.

2.2 Målinger som det er fokusert på i denne studien

I denne oppgaven er det valgt å inkludere studier som måler endrede nivåer av SCFAer i menneskekroppen ved administrering av SCFAer eller fermentering av komplekse karbohydrater. I de inkluderte studiene ble dette målt i plasma og/eller avføring. Ettersom SCFAene absorberes hurtig i tarmen og inngår i metabolismen, er ingen av disse metodene optimale for å måle den totale produksjonen (31;39). Noen studier benyttet derfor *in vitro* fermentering i avføring, men denne metoden reflekterer i mindre grad de naturlige forholdene i tarmen. Andre studier målte også produksjonen av hydrogen i en H₂-pustetest, hvor produksjonen av hydrogen er en markør for fermentering og/eller endring i hydrogenproduserende bakterier.

Virkingen på appetitt evalueres ved å måle ulike appetittregulerende hormoner i blodet (GLP-1, PYY, CCK, oxyntomodulin, leptin, insulin og ghrelin). Siden hormonene også kan ha andre virkninger, ble appetitt-skåringer i flere (men ikke alle) av studiene benyttet for å undersøke om endrede hormonnivåer hadde effekt på appetitt. Appetitt-skåringer ble målt ved at deltakerne rangerte sine appetittfølelser i en visuell analog skala (VAS) ved inntak av et testmåltid. Noen av studiene benyttet også *ad libitum* måltid, hvor deltakerne fikk servert et ubegrenset måltid etter intervensjonen. Energiinntaket ble regnet ut ved å veie maten som ikke ble inntatt. Dette er nyttig for å undersøke om den appetittregulerende effekten var tilstrekkelig for å endre matinntaket.

3 Resultater

Det systematiske søket avdekket 19 relevante originalartikler (figur 2.1). I tillegg ble ytterligere 4 artikler identifisert og funnet relevante for oppgaven. Av de 23 inkluderte studiene, undersøkte seks av dem effekter av rene SCFAer gitt direkte i blodet (intravenøs injeksjon) eller til fordøyelseskanalen (oralt eller rektalt). I tre av disse seks studiene ble inulin-propionat-ester (IPE) gitt oralt som en metode for å levere propionat til tarmen, mens tre studier administrerte SCFAer enten rektalt eller intravenøst. Videre var det 17 studier som omfattet ulike kostholdsintervensjoner med fiber fra ulike kilder (fruktaner, korn eller andre kilder). Fordelingen av de ulike studiene er vist i tabell 3.1.

Tabell 3.1: Gruppering av de inkluderte studiene basert på administreringsmetode av rene SCFAer og kostholdsintervensjoner ut i fra kilden til fiber.

Intervensjon		Antall studier (totalt: n=23)
Administrering av SCFAer ^a (n=6)	Oral administrering av propionat	n= 3
	Ikke-oral administrering av acetat og blandinger (rektalt og intravenøst)	n= 3
Kostholdsintervensjoner (n=17)	Fiber fra fruktaner	n= 6
	Fiber fra korn	n= 6
	Fiber fra andre kilder	n=5

^aSCFAer: kortkjedede fettsyrer

3.1 Administrering av rene kortkjedede fettsyrer

3.1.1 Oral administrering av kortkjedede fettsyrer

Dette underkapittelet søker å undersøke evidensen for en appetittregulerende effekt av propionat i studier som administrerer inulin-propionat-ester (IPE) oralt i mennesker. IPE består av propionat bundet til inulin (ikke fordøyelig karbohydrat) og benyttes for direkte levering av propionat til tykktarmen. Inulin-delen sørger for at IPE forblir intakt gjennom øvre deler av fordøyelsessystemet. Fordi dette hindrer opptak av SCFAen i tynntarmen, blir propionat først tilgjengelig i proksimal tykktarm hvor inulin blir fermentert. Således mimikerer dette bakteriell produksjon av propionat.

Det systematiske søket i PubMed avdekket tre studier som benyttet oral administrering av IPE. En presentasjon av de viktigste karakteristikene i studiene, samt de viktigste resultatene er presentert i tabell 3.2.

Tabell 3.2: En oversikt over de viktigste karakteristikene og resultatene i inkluderte studier som undersøker effekten av oral administrering av inulin-propionat-ester (IPE) på appetitt.

Studie/ ref.	Deltakere, studietype	Studie-design	Utfall (outcome)	Hovedfunn
Chambers og medarbeidere (64)	Del 1: RCT ^a , akutt, overkrysnings, blinding ikke oppgitt. 20 personer.	Ett inntak av 10 g IPE ^b eller 10 g inulin (kontroll). Utvasking ikke oppgitt.	<ul style="list-style-type: none"> • Propionat i plasma. • Fermentering ved H₂-pustetest. • Appetithormoner (PYY^c, GLP-1^d, leptin) i plasma. • Deteksjon av ¹³C merket propionat. • Appetitt-skåringer. 	<p>Økt propionat i plasma 6t etter inntak av IPE, vs. start (p<0,05). Økning i H₂-pustetest (topp 4t). Økt ¹³C merket propionat i plasma.</p> <p>Økt PYY og GLP-1 (p<0,05) mellom 4 og 7t, samt redusert matinntak (-13,8%, p<0,01) ved inntak av IPE vs. kontroll. Ingen endring i leptin, insulin, eller appetittfølelser.</p>
	Del 2: RCT, dobbeltblindet, parallell. 49 menn og kvinner, 40-65 år. Overvektige, BMI 25-40.	Inntak av 10 g/dag IPE eller 10 g/dag inulin (kontroll) i 24 uker.	<ul style="list-style-type: none"> • Appetithormoner (PYY, GLP-1, insulin) i plasma. • <i>Ad libitum</i> matinntak. • Appetitt-skåringer. • Kroppsvekt og fettvev 	<p>Ingen signifikant endring i matinntak ved IPE-behandling vs. kontroll (p=0,972). Ingen signifikant endring i PYY (p=0,546), GLP-1 (p=0,361), eller insulin (p=0,612). Reduksjon i appetittfølelser ved inntak av IPE (p<0,05).</p> <p>Redusert vektøkning etter inntak av IPE (p=0,033). Marginalt økt vekt tap etter gjennomført intervensjon (p=0,099). Lavere buk fett i IPE gr. (p=0,027) vs. inulin-kontroll.</p>
Polyviou og medarbeidere (65)	RCT, dobbeltblindet, overkrysnings. 9 menn 38 ± 9 år. Friske og overvektige, BMI: 29,8 ± 1,5.	Inntak av 10g/dag IPE (IPE-27: 27 vekt-% propionat eller IPE-54: 54 vekt-% propionat), eller inulin (kontroll) i 1 uke. Utvasking minst 2 uker.	<ul style="list-style-type: none"> • Propionat i avføringsprøver (<i>in vitro</i> fermentering). • Metthetshormoner (PYY og GLP-1) i plasma. • Puste-test for ¹³CO₂ • Appetitt-skåringer. • <i>Ad libitum</i> matinntak. 	<p>Økt propionat ved inntak av IPE-27 og IPE-54 vs. kontroll (p<0,05). Større ¹³C deteksjon ved ¹³CO₂-pustetest for IPE-27 vs. IPE-54 (p=0,001).</p> <p>Økt fastende PYY for IPE-27 og -54 vs. kontroll (p<0,05). Redusert matinntak ved inntak av IPE-27 vs. kontroll (-38%, p=0,025) og IPE-54 (-33%, P=0,025). Ingen endring i GLP-1 eller appetittfølelser.</p>
Byrne og medarbeidere (66)	RCT, akutt, enkeltblindet, overkrysnings. 20 menn 18-65 år. Friske og ikke overvektige, BMI 25,2 ± 0,5.	Ett inntak av 10 g IPE eller 10 g inulin (kontroll). 6 dagers mellomrom.	<ul style="list-style-type: none"> • Propionat i plasma. • Appetithormoner (PYY, GLP-1) i plasma. • <i>Ad libitum</i> matinntak. • fMRI^e måling av hjerneaktivitet ved bilder av mat. • Appetitt-skåringer • Fermentering ved H₂-pustetest. 	<p>Ingen endring for propionat i plasma 4t etter inntak av IPE vs. start (p=0,25-0,87) eller mellom behandlingene (p=0,10-0,88). Økning i H₂-pustetest etter 2.5t for IPE og inulin.</p> <p>Ingen endring av PYY og GLP-1 for IPE i den totale perioden vs. inulin (p=0,25-0,58). Redusert aktivitet i belønning og hedonistisk regulering etter inntak av IPE vs. inulin (p=0,045, p=0,025). Ingen effekt på appetitt-skåringer. Redusert matinntak for IPE vs. inulin (-9,5%, p=0,030).</p>

^aRCT: Randomisert kontrollert undersøkelse, ^bIPE: inulin-propionat-ester, ^cPYY: peptid YY, ^dGLP-1: Glukagonlignende peptid-1, ^efMRI: funksjonell magnetresonanstomografi.

Basert på tidligere dyrestudier, som viser at propionat påvirker utskillelsen av hormonene PYY og GLP-1 (57), undersøkte Chambers og medarbeidere (64) effekten av propionat i mennesker. Effekten av propionat på dyreceller ble bekreftet i cellekulturer fra humane tarmceller. Forskerne gjennomførte derfor to intervensjonsforsøk på mennesker, hvor både

korttids- og langtids effekten av propionat ble studert. Effekten på matinntak og appetittfølelser ble undersøkt primært, mens utskillelsen av PYY, GLP-1, insulin og leptin, samt vektøkning ble undersøkt sekundært.

I korttidsforsøket inntok deltakere 10 g IPE (24 vekt-% = 33 mmol propionat) og 10 g inulin (kontroll) med utvaskingsperiode mellom dem. Det ble anslått at >80% av IPE-derivert propionat ble frigjort i tykktarmen etter inntak av IPE. Konsentrasjonen av propionat i plasma økte ca. 2,5 ganger (fra ≈ 12 til ≈ 28 $\mu\text{mol/l}$) etter 6 timer, sammenlignet med start. Økningen i propionat samsvarte med forhøyede konsentrasjoner av PYY og GLP-1. Endringen i PYY og GLP-1 samsvarte videre med redusert matinntak (-13.8 %, *ad libitum* måltid). Appetittfølelser målt ved VAS viste derimot ingen endringer etter inntak av IPE. Det ble heller ikke observert endringer i leptin- eller insulinnivåer (64).

I langtidsforsøket med IPE (10 g/dag IPE eller 10 g/dag inulin (kontroll)) ble en ny gruppe deltakere rekruttert og fulgt i 24 uker. I tillegg til endringer i metthetshormoner (PYY og GLP-1), ble også matinntak, vektendring og fettvevsendringer undersøkt. I motsetning til korttidsforsøket økte ikke PYY- eller GLP-1-nivåene ved langtidsbehandling. Det var heller ingen endringer i matinntak. Intervensjonen førte derimot til reduserte appetittfølelser. Selv om ikke endringer i matinntak var målbart, ble det imidlertid funnet en liten effekt på vektendring, hvor 24 ukers inntak av IPE først og fremst reduserte vektøkning. IPE gruppen hadde også mindre mengde buk fett etter intervensjonen, sammenlignet med kontrollgruppen (64).

Som en oppfølging av studien til Chambers og medarbeidere (64), ønsket samme forskningsgruppe å optimalisere IPE for levering av propionat til tarmen (65). Hensikten var å undersøke om ulik grad av esterbundet propionat til inulin hadde betydning for 1) levering av propionat til tykktarmen og 2) utskillelsen av PYY og GLP-1, samt appetittfølelser og matinntak. Dette ble undersøkt ved at overvektige deltakere inntok 1) 10 g IPE-27 (27 vekt-% = 37 mmol propionat), 2) 10 g IPE-54 (54 vekt-% = 74 mmol propionat) eller 3) 10 g inulin (kontroll).

Frigjøringen av propionat fra inulin ble bekreftet ved *in vitro* fermentering i avføringsprøver, hvor det var økte nivåer av propionat både for IPE-27 og -54, sammenlignet med inulin (kontroll). Det ble antatt at denne frigjøringen også oppnås *in vivo* i mennesker. Dette ble bekreftet ved deteksjon av ^{13}C i en $^{13}\text{CO}_2$ -pustetest etter inntak av isotopmerket (^{13}C) IPE. Det

var imidlertid større deteksjon av $^{13}\text{CO}_2$ for IPE-27 sammenlignet med IPE-54, som trolig skyldes mer effektiv levering av propionat i tarmen ved inntak av IPE-27 (65).

For å undersøke den tidsavhengige utskillelsen av GLP-1 og PYY ble blodprøver tatt (hver time opptil 7 timer) etter inntak av behandlingene. Inntaket av IPE økte fastende PYY, men ga ingen endring i GLP-1. Syv-dagers inntak av IPE-27 førte også til redusert matinntaket, sammenlignet med både inulin-kontroll (-38 %) og IPE-54 (-33 %). Til tross for endringer i matinntak og oppregulert utskillelse av PYY, ble det ikke funnet endringer i appetittfølelser målt ved VAS (65).

I en tredje oppfølgingsstudie ved bruk av IPE, utført av Byrne og medarbeidere (66), var hensikten å undersøke om propionat påvirker belønningsresponsen på energirik mat og hedonistisk appetittregulering. Som nevnt innledningsvis er belønning og hedonistisk regulering av appetitt hevdet å spille en rolle i utviklingen av fedme ved å øke lysten på energirik mat. Studien ble foretatt på friske og normalvektige deltakere som inntok en engangsdose med 10 g IPE eller 10 g inulin (kontroll).

Funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI) ble benyttet for å vurdere hvilke områder i hjernen som ble påvirket av propionat. Deltakerne inntok først en dose med IPE eller inulin (kontroll). Deretter ble det vist frem bilder av ulike typer mat samtidig som hjerneaktiviteten ble registrert. Inntaket av IPE reduserte signaler i områder i hjernen som er assosiert med belønning og hedonistisk appetittkontroll (caudate-dorsal striatum og accumbens-ventral striatum), hvor reduksjonen i hjerneaktivitet etter inntak av IPE var mer markant ved synet av energirik mat, sammenlignet med perioden hvor deltakerne kun fikk inulin. Ingen effekter ble observert i hypothalamus som man kanskje kunne forvente, men metodologiske utfordringer gjorde det vanskelig å tolke disse resultatene. Deltakerne svarte også på hvor appellerende bildene var på en skala fra 1-5. Inntaket av IPE reduserte preferansen for bilder av energirik mat, sammenlignet med inulin. Intervensjonen reduserte også matinntaket (-9.5 % \pm 5.3 %). Til tross for redusert matinntak ble det ikke oppdaget signifikante endringer i appetittfølelser. Blodprøver tatt etter inntak av IPE viste ingen endringer i PYY eller GLP-1, sammenlignet med inulin (66). Studien er den første som viser en assosiasjon mellom SCFAer og belønningssystemer i hjernen hos mennesker (66).

Oppsummering:

Resultatene viser at propionat reduserer matinntaket, men at endringene i matinntak ikke reflekteres i appetittfølelser. Videre observeres det at propionat har en akutt effekt på PYY og GLP-1 som avtar ved langtidsbehandling. Resultatene for PYY og GLP-1 er derimot ikke konsistente. I tillegg har propionat en effekt på hedonistisk og belønningsassosiert appetittregulering som ser ut til å være uavhengig av metthetshormonene PYY og GLP-1. Propionat hadde ingen effekt på leptin eller indulin. Tabell 3.3 viser en oppsummering av effektene.

Tabell 3.3: En oversikt over effekter på appetittregulerende komponenter i studier som administrerer propionat (som inulin-propionat-ester, IPE).

	PYY ^a	GLP-1 ^b	Insulin	Leptin	Mat- inntak	Metthet/ sult	Hedonistisk/ belønning	Lengde	Ref.
Propionat	↑	↑	-	-	↓	-		1 dag	(64)
	-	-		-	-	↑/↓		24 uker	
	↑	-			↓	-		1 uke	(65)
	-	-			↓	-	↓	1 dag	(66)
Totalt	2/4	1/4	0/1	0/2	4/4	1/4	1/1		

^aPYY: Peptid YY, ^bGLP-1: Glukagon lignende peptid.

3.1.2 Ikke-oral administrering av kortkjedede fettsyrer

Hensikten med dette underkapittelet er å undersøke effekter av ikke-oral administrering av SCFAer (rektalt eller intravenøst) på appetittregulering. Tabell 3.4 viser en detaljert oversikt over de viktigste karakteristikkene og resultatene i de tre studiene. To av studiene har undersøkt effekten av acetat fordi dette er den SCFAen det produseres mest av, og som har høyest konsentrasjon i tarmlumen og sirkulasjonen. Den siste studien har valgt å undersøke effekten av ulike blandinger av SCFAer for å reflektere realistiske mengdeforhold som kan oppnås gjennom et fiberrikt kosthold.

Tabell 3.4: En oversikt over de viktigste karakteristikkene og resultatene i inkluderte studier som undersøker effekten av rektal administrering og intravenøs injeksjon av SCFAer på appetitt.

Studie/ ref.	Deltakere og studietype	Studiedesign	Utfall (outcome)	Hovedfunn
Freeland og Wolever (67)*	RCT ^a , enkeltblindet, overkryssning, pilotstudie. 6 kvinner 44 ± 4 år. Hyperinsulinemi, BMI ^b : 31,0 ± 1,0.	Administrering av 20 mmol natriumacetat i 100 ml saltvann intravenøst, 60 mmol natriumacetat i 300 ml saltvann rektalt, 100 ml saltvann intravenøst (kontroll) eller 300 ml saltvann rektalt (kontroll). Infusjon innen 8 min. Utvasking ikke oppgitt.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer^c i plasma. • Appetitt-hormoner (GLP-1^d, PYY^e, ghrelin, insulin) i plasma. 	<p>Markant økt acetat i plasma ved intravenøs injeksjon etter 10 min (p<0,01, p<0,05) og vedvarende økning 30-60 min etter rektal infusjon vs. andre behandlinger (p<0,025).</p> <p>Økt PYY ved rektal og intravenøs acetat vs. kontroll hele perioden (p<0,001). Høyere ved rektal acetat. Liten økning i GLP-1 rektal infusjon, samt acetat rektalt og intravenøst (p=0,01). Trend for økning i ghrelin etter rektal og intravenøs acetat vs. kontroll (p=0,07). Ingen effekt på insulin.</p>
Van der Beek og medarbeidere (68)*	RCT, dobbeltblindet, overkryssning. 6 menn 30,2 ± 4,7 år, friske, overvektige og fete, BMI 31,0 ± 1,5.	Administrering av 15 mmol acetat løst i 120 ml saltvann eller 120 ml saltvann (kontroll) i distal eller proksimal tykktarm. Infusjon innen 5 min. Inntak av 75 g glukose for postprandial effekt. 7 dagers utvasking (distal og proksimal), 16 timer utvasking (mellom ulike løsninger).	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma • Appetitt-hormoner (PYY, GLP-1, leptin, insulin) 	<p>Trend for økning i plasma-acetat ved distal administrering (p=0,069) vs. kontroll.</p> <p>Økt PYY ved distal administrering av acetat (p=0,009) vs. placebo. Ingen effekt ved administrering i proksimal tykktarm (p>0,05). Ingen effekt på GLP-1 og leptin ved infusjon av acetat i proksimal og distal tykktarm (p>0,05). Økt postprandial insulin ved distal infusjon av acetat (p=0,016) vs. placebo.</p>
Canfora og medarbeidere (69)	RCT, dobbeltblindet, overkryssning. 12 menn 36 ± 3 år. Overvektige til fete, BMI 30,3 ± 0,8.	Administrering av 40 mmol SCFA-blandinger med acetat, propionat og butyrat i forholdene: 1) 6:2:2 (HA ^f), 2) 4,5:3,5:2 (HP ^g), 3) 4,5:2:3,5 (HB ^h) eller 4) placebo. Administrert fastende og postprandialt i distal tykktarm (etter 75 g oral glukose). Infusjon innen 5 min. Minst 5 dagers utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma. • Appetitt-hormoner (PYY, GLP-1, insulin) i plasma. • Appetitt-skåringer 	<p>Økt fastende acetat i plasma ved HA^g og HP^g (p<0,05) vs. placebo. Økt propionat ved HP (p=0,008) vs. placebo. Økt butyrat ved alle SCFA-miksturer (p<0,05) vs. placebo.</p> <p>Økt PYY for alle SCFA-kombinasjoner både i fastende og postprandial fase (p<0,05) vs. placebo. Ingen effekt på GLP-1 eller insulin ved SCFAer vs. placebo. Ingen forskjeller i appetittfølelser.</p>

^aRCT: Randomiserte kontrollerte undersøkelser, ^bBMI: Body mass index, ^cSCFAer: kortkjedede fettsyrer, ^dGLP-1: Glukagonlignende peptid-1, ^ePYY: Peptid YY, ^fHA: høy acetat, ^gHP: høy propionat, ^hHB: høy butyrat.

*Studier som ikke er inkludert i det opprinnelige systematiske søket.

Felles for de tre studiene (tabell 3.4) er at de er randomiserte kontrollerte studier/«randomized controlled trials» (RCT), benytter studiepopulasjoner med overvektige deltakere og måler felles utfall. Det vil si SCFAer og appetitthormoner i plasma.

I en pilotstudie, utført av Freeland og Wolever (67)*, var hensikten å undersøke den akutte effekten ved å gi acetat intravenøst eller rektalt i overvektige kvinnelige deltakere med forhøyede insulinnivåer (hyperinsulinemi). Hyperinsulinemi og overvekt er begge risikofaktorer for utviklingen av diabetes. Det var derfor ønskelig å undersøke om acetat kunne ha en gunstig effekt på disse risikofaktorene. Relevante utfall som ble målt var de appetittregulerende hormonene PYY, GLP-1, insulin og ghrelin, samt endret acetatkonsentrasjon i plasma. Alle deltakerne fikk fire ulike behandlinger i tilfeldig rekkefølge med utvasking mellom dem; 1) 20 mmol natriumacetat intravenøst, 2) 60 mmol natriumacetat rektalt, 3) 100 ml saltvann intravenøst (kontroll) og 4) 300 ml saltvann rektalt (kontroll).

Blodprøver ble så tatt ved ulike tidspunkt opptil 60 minutter etter intervensjon. Som ventet førte intravenøs injeksjon av acetat til en rask og markant økning i plasmaacetat med en topp etter 10 minutter (30 gangers økning fra $\approx 20 \mu\text{mol/l}$ til $\approx 650 \mu\text{mol/l}$), som falt til utgangsnivået etter ca. 30 minutter. Til sammenligning førte rektal infusjon til en mer langsom økning (ca. 7 gangers økning fra $\approx 20 \mu\text{mol/l}$ til $\approx 150 \mu\text{mol/l}$) med topp etter ca. 45 minutter, men med vedvarende forhøyede nivåer etter 60 minutter (67)*.

Nivåene av PYY i plasma ble signifikant oppregulert når acetat ble gitt rektalt, sammenlignet med intravenøs injeksjon av acetat. I tillegg kunne det se ut som om rektal administrering i seg selv (både acetat og saltvann) førte til en oppgang i PYY, sammenlignet med intravenøs injeksjon, muligens som følge av mekanisk påvirkning på tykktarmen. GLP-1 ble i mindre grad påvirket av intervensjonene sammenlignet med PYY, men også her syntes rektal infusjon og administrering av acetat å øke nivåene av GLP-1. Resultatene tyder derfor på at både acetat og distensjon av tarmen/rektum økte utskillelsen av PYY og GLP-1. Intervensjonene hadde marginale eller ingen effekter på ghrelin (økning) eller insulin (67)*.

I en beslektet studie av van der Beek og medarbeidere (68)* ble acetat administrert i to ulike deler av tykktarm (distalt eller proksimalt) for å undersøke om en slik forskjell hadde betydning for fettoksidering og metabolske markører. Nivåer av acetat, PYY, GLP-1, insulin og leptin i plasma ble undersøkt sekundært. I denne studien ble 15 mmol natriumacetat eller

120 ml saltvann (kontroll) administrert med et kateter posisjonert i distal eller proksimal tykktarm (ved hjelp av endoskopi).

Konsentrasjonen av acetat i plasma økte marginalt (fra ≈ 40 til ≈ 60 $\mu\text{mol/l}$) ved distal deponering av natriumacetat, men var likevel assosiert med en signifikant økning i PYY. Administrering i proksimal del av tykktarm førte derimot ikke til økte nivåer av PYY. Intervensjonene hadde ingen virkning på GLP-1 eller leptin. Distal infusjon av acetat ga derimot en økning i insulin etter inntak av 75 g glukose for å måle effekten i postprandial fase (perioden etter inntak av mat). Basert på dette viste denne studien at acetat økte utskillelsen av PYY og postprandial insulin, men at effekten bare var gjeldende i distale deler av tykktarmen (68)*.

Til forskjell fra Freeland og Wolever (67)* og van der beek og medarbeidere (68)*, ble det benyttet en mer kompleks blanding av SCFAer i en ny studie (69). Blandinger av 40 mmol SCFAer ble gitt rektalt og bestod av tre ulike mengdeforhold mellom acetat, propionat og butyrat. Mengdene som ble benyttet kan teoretisk oppnås i tykktarmen etter et fiberinntak (3;38;39;69). Virkningen av SCFAer på fettoksidering og energiforbruk var primære utfall i studien, mens PYY, GLP-1, insulin og SCFA i plasma ble målt sekundært (69).

Løsningene med høy andel acetat (HA) og propionat (HP) førte begge til økte mengder av acetat i plasma (opptil ≈ 60 og 50 $\mu\text{mol/L}$ for HA og HP), sammenlignet med saltvann (kontroll) (69). Endringene av propionat i plasma er vanskeligere å tolke, og kun HP-løsningen førte til økt konsentrasjon av propionat. Alle SCFA-blandingene (HA, HP og HB) førte imidlertid til markant økte nivåer av butyrat i plasma (opptil $\approx 1-1.5$ $\mu\text{mol/L}$). Alle blandingene av SCFAer oppregulerte utskillelsen av PYY. Til tross for denne økningen ble det ikke funnet endringer i appetittfølelser. Intervensjonene med SCFAer hadde ingen effekt på insulin eller GLP-1, sammenlignet med kontroll. Men i likhet med van der Beek og medarbeideres studie (68), og også Freeland og Wolever (67) var det en økning i GLP-1 som følge av rektal administrering (inkludert kontroll) (69).

Oppsummering

Resultatene viste at acetat og blandinger av SCFAer økte utskillelsen av metthetshormonet PYY, både ved administrering av 20 og 15 mmol acetat, samt ved infusjon av blandinger med 40 mmol SCFAer i distal tykktarm. Effekten ble ikke overført ved administrering av acetat i proksimal tykktarm eller intravenøs injeksjon av acetat. Virkningen på GLP-1 er derimot mer usikker, hvor 1 av 3 studier viste en liten økning. Acetat har også en mulig effekt på postprandiale nivåer av insulin. Effektene er oppsummert i tabell 3.5.

Tabell 3.5: En oversikt over effekter på appetittregulerende komponenter i studier som administrerer acetat og blandinger av SCFAer.

	PYY ^a	GLP-1 ^b	Insulin	Ghrelin	Leptin	Metthet/ sult	Ref.
Acetat	↑	↑	-	(↑)			(67)*
	↑	-	↑ [^]		-		(68)*
Blanding	↑	-	- [^]			-	(69)
Totalt	3/3	1/3	1/3	1/3	0/1	0/1	

^aPYY: Peptid YY, ^bGLP-1: Glukagon lignende peptid-1.

[^]Postprandial insulin etter inntak av 75 g glukose.

() Trend

3.2 Kostholdsintervensjoner

Kostholdsintervensjoner er av interesse fordi de gir muligheten til å studere effekten av SCFAer produsert ved mikrobiell fermentering. Det systematiske søket avdekket 17 intervensjoner som benyttet fiber fra fruktaner (6 studier; tabell 3.6), ulike kornslag (6 studier; tabell 3.7) eller fiber fra andre kilder (5 studier; tabell 3.8).

3.2.1 Kostholdsintervensjoner med fruktaner

Seks av de 17 inkluderte kostholdsintervensjonene benyttet fruktaner. Fruktaner er polymerer av fruktose og er vannløselige karbohydrater (70). Disse finnes naturlig i planter og matvarer som for eksempel hvete, bananer, asparges, purre, løk og hvitløk. Denne fibergruppen inntas derfor normalt i et kosthold som inkluderer disse matvarene. Inulin og oligofruktose er eksempler på fruktaner som benyttes i de inkluderte kostholdsintervensjonene. Studiene undersøker effekten av disse fordi implementering av fruktaner i kostholdet har vist positive virkninger på metabolisme og appetitt i mennesker (28-30).

Tabell 3.6: En oversikt over de viktigste karakteristikkene og resultatene i inkluderte kostholdsintervensjoner med fiber fra fruktaner.

Studie/ ref.	Deltakere og studietype	Studiedesign	Utfall (outcome)	Hovedfunn
Tarini og Wolever (71)	RCT ^a , akutt, enkeltblindet, overkrysnings. 7 kvinner og 5 menn 26 ± 1,8 år. Friske, BMI ^b 23 ± 0,9.	Ett inntak av 400 ml drikke med 56 g HFCS ^c , + 24 g inulin, 80 g HFCS (kontroll) eller 56 g HFCS (kontroll). 1 uke utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer^d i serum. • Appetithormoner (GLP-1^e, ghrelin og insulin) i plasma. 	<p>Økt acetat, propionat (p<0,05) og butyrat i serum etter inulin vs. kontroll.</p> <p>Redusert ghrelin 4,5-6t etter inntak av inulin. Økt GLP-1 30 min etter inntak av inulin og 80 g HFCS. Ingen effekt på insulin.</p>
Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72)	RCT, akutt, enkeltblindet, overkrysnings. 7 menn og 5 kvinner, friske, BMI <25, og 5 menn og 8 kvinner, friske, BMI ≥25, 18-65 år.	Ett inntak av 300ml vann med 75g glukose + 24g inulin, 75g glukose + 28,2g RS ^f eller 75 g glukose (kontroll). 1 uke utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i serum og avføring. • Appetithormoner (PYY^g, GLP-1, ghrelin) i plasma. 	<p>Serum: Økt SCFAer for inulin vs. kontroll (p<0,001).</p> <p>Avføring: Ingen signifikant forskjell for SCFA mellom tynne og overvektige deltakere. Redusert ghrelin i perioden 0-4 t for inulin og RS. Ingen effekt på GLP-1 eller PYY. Negativ korrelasjon mellom SCFA og PYY 4-6 t etter inntak av inulin vs. glukose (p=0,029). Ingen forskjell mellom tynne og overvektige deltakere.</p>
Van der Beek og medarbeidere (73)	RCT, akutt, dobbeltblindet, overkrysnings. 14 menn 20-50 år. Friske, overvektige til fete, BMI 25-35.	Ett inntak av milkshake (fettrik) med 24 g inulin eller 24 g maltodextrin (kontroll). 5 dager utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma og avføring. • Mettethormoner (PYY og GLP-1) i plasma. • Appetitt-skåringer 	<p>Plasma: Økt acetat (p=0,001), trend for økt butyrat (p=0,056), ingen signifikant endring i propionat (p>0,05) for inulin vs. kontroll. Avføring: Ingen forskjell i SCFA mellom intervensjonene. Ingen effekt på GLP-1 og PYY. Ingen effekt på appetitt-skåringer.</p>
Daud og medarbeidere (74)	RCT, enkeltblindet, parallell. OF ^h -gr.: 9 kvinner og 3 menn 36,5 ± 2,2 år. Friske og overvektige eller fete, BMI 29,7 ± 1,0. Cellulose-gr.: 7 kvinner og 3 menn 28,7 ± 2,3 år. Friske og overvektige eller fete BMI 31,1 ± 1,1 kg/m ² .	Inntak av 30 g/dag OF eller cellulose + maltodextrin (kontroll) i 8 uker inkludert 2 ukers tilpasningsperiode .	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i serum. • Fermentering ved H₂-pustetest. • Appetithormoner (GLP-1, PYY) i plasma. • Appetitt-skåringer. • <i>Ad libitum</i> matinntak. • Vektendringer 	<p>Økt sen acetat for OF vs. kontroll (p=0,024). Økning i H₂-pustetest for OF (p=0,001). Økt propionat (p=0,019) og butyrat (p=0,034) etter inntaket av OF vs. før intervensjon.</p> <p>Økt total (p=0,056) og sen PYY (p=0,042) for OF. Ingen endring i GLP-1, bortsett fra økning ved inntak av kontroll (p=0,006).</p> <p>Redusert sult (p=0,034), motivasjon for å spise (p=0,013) og matinntak for OF (-12,9%, p=0,007), samt trend for cellulose (-16,4%, p=0,05). Ingen endring i vekt, men økt bukfett for OF vs. cellulose (p=0,065).</p>
Rebello og medarbeidere (75)	RCT, dobbeltblindet, parallell, pilotstudie. 20 kvinner og 8 menn 18-70 år. Overvektige, BMI 25-45.	Inntak GIMM ⁱ med inulin, β-glukan, blåbær anthocyaniner og polyfenoler eller placebo i 4 uker.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i avføring. • Appetithormoner (PYY og ghrelin) i plasma. • Appetitt-skåringer. 	<p>Trend for økning av SCFAer i avføring for GIMM^k vs. placebo (p>0,05).</p> <p>Trend for økning i PYY (p>0,05) og minking i ghrelin (p>0,05). Redusert behov for matinntak (p=0,03).</p>
Healey og medarbeidere (76) (77)	RCT, dobbeltblindet, overkrysnings. 34 personer, 19-65 år med høyt (≥ 25 g/dag kvinner og ≥ 30 g/dag menn) eller lavt (<18 g/dag kvinner og <22 g/dag menn) fiberinntak. Friske, BMI 18,5-30.	Inntak av 8 g fruktan-prebiotika (4 g inulin og 4g oligofruktose) eller placebo 2 ganger daglig i 3 uker. 3 uker utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i avføring • Appetitt-skåringer • Bakterie-sammensetning 	<p>Ingen endring av SCFAer i avføring.</p> <p>Redusert metthet før lunsj (p=0,042) og sult etter middag (p=0,006), samt økt metthet etter lunsj (p=0,044) i gruppen med høyt fiberinntak.</p> <p>Økt prebiotisk respons i den mikrobielle sammensetningen ved inntak av mye fiber (p<0,001-0,043).</p>

^aRCT: Randomisert kontrollert undersøkelse, ^bBMI: body mass index, ^cHFCS: høyfruktosesirup, ^dSCFAer: kortkjedede fettsyrer, ^eGLP-1: glukagonlignende petid-1, ^fRS: resistant stivelse, ^gPYY: peptid YY, ^hOF: oligofruktose, ⁱGIMM: gastrointestinal modulator.

En studie av Tarini and Wolever (71) undersøkte effekten av å tilsette inulin til høyfruktosesirup (HFCS) på risikofaktorer assosiert med utvikling av diabetes. Høyfruktosesirup blir laget av stivelse i mais og er et søtningsmiddel som benyttes som erstatning for sukrose i en rekke matvarer, spesielt i brus (78). Hypotesen var at tilsetning av 24 g inulin til 56 g høyfruktosesirup ville øke nivåene av SCFAer, GLP-1, ghrelin og insulin i plasma og sådan ha gunstige effekter på metabolismen i friske og normalvektige deltakere (71). Studien benyttet to kontroller: 1) 80 g HFCS eller 2) 56 g HFCS. Fire timer etter intervensjonen fikk deltakerne et standardisert lunsjmåltid for å måle effekten av intervensjonen på et sekundært måltid. Tilsetning av inulin til HFCS økte nivåene av acetat (90 %), propionat og butyrat (50 %) i plasma etter 4-6 timer (opptil ≈ 100 , 5 og 2 $\mu\text{mol/l}$). Inntak av inulin nedregulerte nivåene av ghrelin, sammenlignet med kontrollproduktene. Tilsetningen av 24 g karbohydrat (både inulin og HFCS) økte nivåene av GLP-1 etter 30 minutter. Ettersom måltidet ikke hadde rukket å nå tykktarmen i løpet av denne tiden, var imidlertid denne økningen for tidlig til å skyldes fermentering av inulin. Intervensjonen hadde ingen virkning på insulin.

En annen studie utført av Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72) undersøkte effekten av inulin og resistent stivelse (RS) på nivåer av SCFAer, GLP-1, PYY og ghrelin i plasma. RS finnes blant annet i ris og poteter, og er i likhet med inulin et fiber som fermenteres av bakterier i tarmen. De to fibertypene har derimot ulik fermenteringsrate og produserer ulike mengdeforhold av SCFAer. De kan derfor ha ulik virkning. Forskerne ønsket også å undersøke ulik respons i tynne og overvektige individer på disse fibertypene. Deltakerne ble derfor fordelt i to grupper ut i fra deres BMI ($\text{BMI} \geq 25$ eller $\text{BMI} < 25$) og fikk tildelt tre ulike testprodukter bestående av 300 ml vann med 1) 75g glukose + 24g inulin, 2) 75g glukose + 28g RS eller 3) 75g glukose (kontroll). Fire timer etter intervensjonen fikk deltakerne et standardisert lunsjmåltid for å måle effekten på et påfølgende måltid. Inntak av inulin økte plasmanivåene av acetat, propionat og butyrat (70, 2 og 1 $\mu\text{mol/l}$), sammenlignet med kontroll. Det var derimot ingen forskjell mellom RS og kontroll. Blodprøver tatt opp til 6 timer etter intervensjonen viste ingen endringer i GLP-1 og PYY. Interessant nok, ble det funnet en negativ korrelasjon mellom SCFAer og PYY i perioden 4-6 timer for inulin. I tillegg var nivåene av ghrelin redusert etter 6 timer og var negativt relatert med endringer i SCFAer. Det var ingen forskjeller mellom overvektige og fete deltakere i hverken SCFA-nivåer eller hormonrespons som en følge av økte nivåer av SCFAer.

En tredje studie utført av van der Beek og medarbeidere (73) undersøkte, i likhet med de to overnevnte studiene, virkningen av inulin på metabolismen i mennesker. Effekten av inulin på GLP-1, PYY, insulin og appetittfølelser ble undersøkt sekundært i overvektige til fete menn. Deltakerne inntok en fettrik milkshake som inneholdt 1) 24 g inulin (hvorav 0,5 g var isotopmerket ^{13}C -inulin) eller 2) 24 g maltodextrin (kontroll, karbohydratholdig og benyttes som erstatning for sukker). Blodprøver ble tatt hver time opptil 7 timer etter intervensjonen. Inntak av inulin økte nivåene av ^{13}C -SCFAer i plasma, noe som bekreftet fermentering av inulin og opptak av SCFAer i sirkulasjonen allerede 2 timer etter inntak. Nivåene av acetat i plasma var økt (opptil $\approx 60 \mu\text{mol/l}$). Det var også en trend for økte butyratnivåer, men intervensjonen viste ingen effekt på propionat. Avføringsprøver viste derimot ingen endrede nivåer av SCFAene. Intervensjonen hadde ingen effekt på GLP-1, PYY eller appetittfølelser, men reduserte insulinivåene sammenlignet med kontroll.

I en studie av Daud og medarbeidere (74) var hensikten å undersøke om inntak av oligofruktose (undergruppe av inulin) hadde betydning for utskillelsen av PYY og GLP-1. Dets effekt på SCFAer i serum, appetitt, energiinntak og kroppsvekt ble undersøkt sekundært i deltakere med overvekt og fedme. Deltakere ble tildelt én av to behandlinger bestående av 30 g/dag 1) oligofruktose (OF) eller 2) cellulose + maltodextrin (kontroll) i 8 uker. Inntaket av OF ga forhøyede nivåer av acetat i serum, sammenlignet med kontrollgruppen. Det var også forhøyede nivåer av propionat og butyrat etter 8 ukers inntak av OF, sammenlignet med nivåene før intervensjonen. Nivåene av PYY ble oppregulert med større økning 5 timer etter inntak av OF og fortsatte å øke ut måleperioden på 7 timer. Inntaket av cellulose (kontroll) økte derimot nivåene av GLP-1. I samsvar med økning i metthetshormon førte inntaket av OF til redusert sultfølelse og motivasjon for å spise. Det var ingen forskjell i matinntak eller metthetsfølelser mellom de to behandlingene. Energiinntaket var derimot redusert (-12,9%) etter inntaket av OF, sammenlignet med start. Det var også en lignende trend ved inntak av cellulose (-16,4%). At det ikke ble funnet forskjeller i matinntak og appetittfølelser mellom de to behandlingene kan imidlertid skyldes at begge hadde en mulig virkning. Til tross for redusert sultfølelse og matinntak ga ingen av intervensjonene endringer i kroppsvekt. Inntaket av OF ga derimot en liten økning i buk fett.

Rebello og medarbeidere (75) undersøkte effekten av en kompleks blanding av både inulin, β -glukan, og polyfenoler fra blåbær, som ble kalt gastrointestinal modulator (GIMM). Disse komponentene er kjent å ha positive virkninger på mikrobiota. Forskerne hadde derfor en hypotese om at tilskuddet ville indusere endringer i mikrobiota og ha en effekt på PYY,

ghrelin og appetittfølelser. Hypotesen ble testet ved at deltakere inntok GIMM eller placebo to ganger daglig i fire uker. Inntaket av GIMM viste ingen effekt på mikrobiota, men hadde en tendens til å øke nivåene av SCFAer i avføring. PYY ble marginalt oppregulert, mens nivåene av ghrelin gikk litt ned etter inntak av GIMM. Til tross for marginale endringer i appetitthormoner reduserte intervensjonen behovet for å innta mat.

I en studie av Healey og medarbeidere (76;77) ble det undersøkt hvordan personer med lavt eller høyt inntak av fiber i sitt normale kosthold responderte på inntak av prebiotika. Deltakerne inntok 8 g fruktan-prebiotika (inulin og oligofruktose) eller placebo to ganger daglig i tre uker. Studien analyserte sammensetningen av mikrobiota primært, mens produksjonen av SCFAer og appetittfølelser ble undersøkt sekundært. Tre ukers inntak av fruktan-prebiotika endret ikke nivåene av SCFAer i avføringsprøver, men induiserte endringer i mikrobiota sammenlignet med inntaket av placebo. Gruppen som i utgangspunktet inntok mye fiber hadde en større respons i form av endret bakteriell sammensetning i mikrobiota på slektsnivå (*Bifidiobacterium*↑, *Faecalibacterium*↑, *Coprococcus*↓, *Dorea*↓, *Ruminococcus*↓), sammenlignet med gruppen som inntok lite fiber (*Bifidiobacterium*↑). Et høyt fiberinntak reduserte metthetsfølelsen før lunsj og sult etter middag, samt økte mettheten etter lunsj. Økningen i den butyratproduserende bakterien *Faecalibacterium* (butyratprodusent) nevnes som et forslag til den observerte endringen i appetittfølelser. Basert på de overnevnte resultatene viste denne studien at fiberinntak i kosten har betydning for responsen på intervensjoner med prebiotika.

3.2.2 Kostholdsintervensjoner med fiber fra korn

Tabell 3.7: En oversikt over de viktigste karakteristikkene og resultatene i inkluderte kostholdsintervensjoner med fiber fra korn.

Studie/ ref.	Deltakere og studietype	Studiedesign	Utfall (outcome)	Hovedfunn
Boll og medarbeidere (79)	RCT, akutt, overkryssning. 9 menn og 10 kvinner 23 ± 0,4 år. Friske, BMI 22,2 ± 0,4.	Ett inntak av hvetebrød med RS ^e + AXOS ^f , RS, AXOS, eller bare hvetebrød (kontroll).	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer i plasma. Fermentering ved H₂-pustetest. Appetitthormon (GLP-1) i plasma. Appetittskåringer. 	<p>Økt acetat, butyrat og total-SCFA ved inntak av brød med AXOS vs. kontroll (P<0,0001). Økning i H₂-pustetest ved inntak av AXOS (P<0,001).</p> <p>Ingen signifikante resultater for GLP-1 eller appetittfølelser.</p>
Hartvigsen og medarbeidere (80)	RCT, akutt, overkryssning. 8 menn og 7 kvinner 63,5 ± 5,0 år. Metabolsk syndrom, BMI 31,3 ± 2,7.	Ett inntak av semulegrøt med arabinoxylan (AX ^g), rugkorn (RK ^h), AX+RK eller semulegrøt (kontroll). 1 uke utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer i plasma Fermentering ved H₂-pustetest. Appetitthormoner (GLP-1, ghrelin, insulin) Appetittskåringer. 	<p>Økt butyrat og acetat etter 6t for AX (p=0,005, p=0,003) og AXRK (p=0,002, p<0,001). Økning i H₂-pustetest 4t etter inntak av AX, RK og AXRK. Redusert sultfølelse for AXRX vs AX (p=0,002) og kontroll (p=0,005). Korrelasjon mellom butyrat og metthet (p=0,020), samt invers med sult (p=0,010). Ingen effekt på insulin eller ghrelin, men trend for lavere GLP-1 med RK vs. kontroll (p=0,002). Positiv korrelasjon mellom propionat og GLP-1 (p=0,049).</p>
Ilbrugger og medarbeidere (81)	RCT, akutt, overkryssning, pilotstudie. 12 menn, 25,6 ± 3,9 år, friske, BMI 23,1 ± 1,2.	Ett inntak av brød bestående av kokte rugkjerner, fullkornsrug eller hvete (kontroll). Minst 3 dagers utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer i avføring (<i>in vitro</i> fermentering). Fermentering ved H₂-pustetest. Appetittskåringer. <i>Ad libitum</i> matinntak. Bakteriesammensetning. 	<p>Økt total SCFA, acetat, propionat, og butyrat ved <i>in vitro</i> fermentering av rug (p<0,001). Økning i H₂-pustetest ved inntak av fullkornsrug og kokte rugkjerner (p<0,01, p<0,05) Redusert matinntak ved inntak av fullkornsrug (-11%, p<0,01) og kokte rugkjerner (-7%, p<0,05), og trend for redusert sultfølelse (p=0,05-0,09). Økning i <i>Bifidiobacterium</i> og reduksjon i <i>Bacteroides</i> ved <i>in vitro</i> fermentering av rugprodukter (p<0,001), samt redusert <i>Clostridium coccides</i> etter inntak av fullkornsrug (p<0,001).</p>
Nisson og medarbeidere (82)	RCT, akutt, overkryssning. 3 menn og 17 kvinner 64,1 ± 5,9 år, BMI 23,6 ± 2,3.	Ett inntak av helkornbrød med bygg eller hvete (kontroll) i tre dager. 2 uker utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer i serum. Appetitthormoner (PYYⁱ, GLP-1, ghrelin, insulin og oxyntomodulin) i plasma. Appetittskåringer. 	<p>Økt acetat (p=0,013), total-SCFA (p=0,012), og trend for økt butyrat (p=0,1) ved inntak av bygg.</p> <p>Økt PYY (p=0,042) og GLP-1 (p=0,006), samt redusert insulin (p=0,002) ved inntak av bygg. Positiv korrelasjon mellom SCFAer og PYY (p<0,05). Ingen endring i ghrelin eller oxyntomodulin. Trend for mindre behov for matinntak etter inntak av bygg (p=0,08).</p>
Sandberg og Nilsson (83)	RCT, semi-akutt overkryssning. 9 menn og 10 kvinner 25,6 ± 3,5 år. BMI 21,9 ± 1,87.	Inntak av helkornbrød av rug eller hvetebrød (kontroll) i 1 dag og i 3 dager. 1 ukes mellomrom.	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer i plasma. Fermentering ved H₂-pustetest. Appetitthormoner (PYY, GLP-1, ghrelin) i plasma. Appetittskåringer 	<p>Økt total SCFAer, acetat, butyrat (p<0,05) og propionat (p=0,05), samt økt H₂ (p<0,001), for helkorn- vs. hvetebrød.</p> <p>Økt PYY (p<0,001), GLP-1 (p<0,05) ved inntak av helkornbrød vs. hvetebrød. Trend for lavere ghrelin (p=0,086) for helkorn- vs. hvetebrød. Positiv korrelasjon mellom SCFAer og GLP-1 etter helkornbrød (p<0,05). Økt metthet for hele perioden for helkorn- vs. hvetebrød (p<0,05).</p>
Freeland og medarbeidere (84)*	RCT ^a , parallell. 6 menn og 22 kvinner 31,6 ± 3,5/26,5 ± 2,7 år. Friske, hyperinsulinemi a, BMI ^b 25,7 ± 1,1/26,1 ± 1,1.	Inntak tilskudd med mye (24 g/dag) eller lite (0,5 g/dag, kontroll) fiber i 1 år.	<ul style="list-style-type: none"> SCFAer^c i plasma. Appetitthormon (GLP-1^d) 	<p>Økt SCFAer etter 9-12 måneder med inntak av tilskudd med fiber (p<0,05).</p> <p>Økte nivåer av GLP-1 ved inntak av fiber i 1 år vs. start og kontroll (p<0,05).</p>

^aRCT: Randomiserte kontrollerte undersøkelser, ^bBMI: body mass index, ^cSCFAer: Kortkjedede fettsyrer, ^dGLP-1: Glukagonlignende peptid-1, ^eRS: resistent stivelse, ^fAXOS: arabinoxylan oligosakkarid, ^gAX: arabinoxylan, ^hRK: rugkorn, ⁱPYY: peptid YY,

*Studier som ikke er inkludert i det opprinnelige systematiske søket.

I 6 av de 17 inkluderte kostholdsintervensjonene ble fiber fra ulike kornslag benyttet og implementert i brød eller grøt. Kornslagene bestod av rug, bygg og hvete. Disse kornslagene er rike på arabinoxylan som er en hemicellulose med prebiotiske effekter (85).

Boll og medarbeidere (79) undersøkte mulige fordeler av å inkludere hvetekliekstrakt, rik på arabinoxylan oligosakkarid (AXOS), alene eller i kombinasjon med resistent stivelse (RS) i kostholdet. Studien målte glukose primært, samt fermentering, appetittfølelser, GLP-1 og insulin sekundært. Normalvektige deltakere inntok et kveldsmåltid bestående av hvetebrød med 1) resistent stivelse + AXOS, 2) resistent stivelse, 3) AXOS eller 4) bare hvetebrød (kontroll). Parametere ble målt påfølgende dag før og etter inntak av en standardisert frokost. Inntaket av AXOS økte nivåene av acetat, butyrat og total-SCFAer i plasma, hvor oppgangen var lineær dose-avhengig med økende innhold av AXOS. En dose-avhengig nedgang ble observert for insulin (på morgenen før inntaket av frokost) ved økt inntak av AXOS på kvelden. Intervensjonen hadde ingen effekt på GLP-1 eller appetittfølelser (79).

I en studie av Hartvigsen og medarbeidere (80) ble den akutte effekten av arabinoxylan undersøkt. Deltakere inntok semulegrøt med 1) arabinoxylan (AX), 2) rugkorn (RK), 3) arabinoxylan + rugkorn (AXRK) eller 4) ren semulegrøt (kontroll). Inntaket av AX og AXRK økte nivåene av butyrat og acetat i plasma. Det kunne se ut som tilsetningen av kornfiber økte metthetsfølelsen og reduserte sultfølelsen. Det var derimot bare inntaket av AXRK som ga signifikant endring i appetitt ved å redusere sultfølelsen. Økningen i butyrat var positivt korrelert med metthet og invers korrelert med sult. Blodprøver tatt opptil 6 timer etter intervensjon viste ingen endring i GLP-1, ghrelin eller insulin, bortsett fra en marginal økning i GLP-1 etter inntak av rugkorn som var positivt korrelert med propionat.

I en pilotstudie av Ibrugger og medarbeidere (81) inntok friske menn ulike rugprodukter for å undersøke effekten på fermentering og appetitt. Testproduktene var ulike brødtyper bestående av 1) fullkornsrug, 2) kokte rugkjerner eller 3) hvete (kontroll) som ble inntatt som et kveldsmåltid. Endringer i appetittfølelser ble målt i intervaller opptil 4 timer etter inntak av en standardisert frokost påfølgende dag. Inntaket av rugprodukter ga en trend for redusert sultfølelse, samt en trend for økt metthet ved inntak av kokte rugkjerner. Begge rugproduktene reduserte matinntaket (-11 % for fullkornsrug og -7 % for kokte rugkjerner), sammenlignet med inntaket av hvetebrød. SCFAer ble målt ved *in vitro* fermentering i avføring fra tre deltakere. Begge rugproduktene økte den total mengden av SCFAer, acetat, propionat og butyrat, hvor produksjonen var 30% høyere for fullkornsrug. Studien målte også

endringer i bakteriesammensetning i avføringen etter *in vitro* fermentering av testproduktene. Produktene med rug økte antall *Bifidiobacterium* (acetat produsenter) og minsket antallet *Bacterioidetes* (acetat/propionat produsenter), samt reduserte *Clostridium coccooides* (butyrat produsent).

Nilsson og medarbeidere (82) undersøkte effekten av helkornbrød av bygg på nivåer av PYY, GLP-1, oxyntomodulin, insulin, ghrelin, SCFAer og appetittfølelser. Lett overvektige deltakere konsumerte helkornbrød av bygg eller hvetebrød (kontroll) tre ganger daglig i tre dager. For å måle testparametere ble blodprøver tatt på dag nummer 4 i intervaller opptil 2,5 time etter inntak av en standardisert frokost. Inntaket av bygg økte nivåene av PYY og GLP-1 i plasma, samt reduserte utskillelsen av insulin. Intervensjonen ga ingen endringer for ghrelin eller oxyntomodulin. Til tross for endringer i appetittregulerende hormoner var det bare en trend for redusert behov for å innta mat. Inntaket av bygg økte det totale nivået av SCFAer og acetat i serum, samt en marginal økning i butyrat. Forskerne undersøkte videre forholdet mellom total-SCFA-produksjon og nivåene av PYY, og GLP-1, hvor det ble funnet positiv korrelasjon mellom SCFAer og PYY.

I en annen studie av Sandberg og medarbeidere (83) ble effekten av rug på produksjonen av SCFAer, PYY, GLP-1 og appetittfølelser undersøkt. Normalvektige deltakerne inntok helkornbrød av rug eller hvetebrød (kontroll) som kveldsmåltid. Testparametere ble målt påfølgende dag både før og etter inntaket av en standardisert frokost. Inntaket av rug økte nivåene av alle de tre SCFAene (acetat, butyrat og propionat) i plasma. Samtidig var nivåene av PYY og GLP-1 økt i plasma etter inntak av rug, sammenlignet med hvetebrød. Endringen i GLP-1 var positivt korrelert med økning i SCFAer. Intervensjonen viste en trend for reduserte ghrelin-nivåer. I samsvar med de appetittregulerende hormonene ble det registrert økt metthet for hele perioden ved inntak av rug- kontra hvetebrød.

Til forskjell fra de overnevnte studiene som undersøkte den akutte virkninger av fiberinntak undersøkte Freeland og medarbeidere (84)* effekten over tid (ett år). Etter å ha gjennomført en tidligere studie med administrering av acetat (67)*, beskrevet i kapittel 3.1.2, ønsket Freeland og medarbeidere (84)* å undersøke den langsiktige effekten av økt SCFA-produksjon. Forskerne hadde en hypotese om at tarmen måtte tilpasses et inntak av fiber som til slutt ville føre til økte nivåer av SCFAer og oppregulere utskillelsen av GLP-1. For å undersøke denne hypotesen ble SCFAer og GLP-1 målt i plasma hos deltakere som inntok tilskudd med mye (24 g/dag) eller lite (0,5 g/dag, kontroll) hvetefiber i ett år. Etter 9-12 måneder var plasmanivåene av SCFAer økt i gruppen som inntok mye fiber, sammenlignet

med de som inntok lite fiber. Produksjonen av ulike SCFAer varierte i henhold til tid, hvor butyrat var den største bidragsyteren etter 12 måneder. Etter ett år ble det også observert signifikante økte nivåer av GLP-1 i fibergruppen, sammenlignet med start og kontroll. Disse resultatene tyder på at tarmen må tilpasses et kosthold med høyt fiberinnhold før det observeres endringer i SCFAer og GLP-1.

3.2.3 Kostholdsintervensjoner med fiber fra andre kilder

Tabell 3.8: En oversikt over de viktigste karakteristikkene og resultatene i kostholdsintervensjoner som benytter fiber fra andre kilder enn fruktan og korn.

Studie/ref.	Deltakere og studietype	Studiedesign	Utfall (outcome)	Hovedfunn
Darzi og medarbeidere (86)	RCT ^a , akutt, enkeltblindet, overkryssning. 5 menn og 8 kvinner 23 ± 4 år. Friske, BMI ^b 22,1 ± 1,6.	Ett inntak av 25 g L-rhamnose, 22,4 g inulin eller ingen tilskudd (kontroll) i 6 dager.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer^c i serum. • Fermentering ved H₂-pustetest. • Appetitt-skåringer • <i>Ad libitum</i> matinntak. 	Ingen forskjell i acetat, propionat eller butyrat mellom behandlingene. Økning i H ₂ -pustetest for L-rhamnose (P=0,011) og inulin (P=0,009) vs. kontroll. Redusert behov for å spise på morgenen (p=0,008) etter inntak av L-rhamnose og inulin. Ingen forskjell i matinntak.
Byrne og medarbeidere (87)*	RCT, akutt pilotstudie, dobbeltblindet, overkryssning. 4 menn og 6 kvinner 58,9 ± 1,9 år. Friske, BMI 24,8 ± 2,6.	Ett inntak av 25g L-rhamnose, 25g inulin (positiv kontroll) eller 25g cellulose (negativ kontroll). 7 dagers mellomrom.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma. • Mettethormoner i plasma (PYY^d). • Appetitt-skåringer. 	Økt propionat og acetat for L-rhamnose vs. cellulose og inulin (p<0,001, p=0,02). Økt PYY for L-rhamnose vs. cellulose (p=0,037) og inulin (p=0,037). Ingen signifikant reduksjon i appetittfølelser.
Fechner og medarbeidere (88)	RCT, dobbeltblindet, overkryssning. 32 kvinner og 20 men 46,9 ± 3,2 år. Metabolsk syndrom, BMI 26,5 ± 5,9.	Inntak av 25 g/dag lupinfiber (LF), 25 g/dag sitrusfiber (SF), eller lite fiber (kontroll) i 4 uker. 2 uker utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i avføring. • Mettethormoner. • Endring i BMI og kroppsvekt og midjemål. 	Økt total SCFA, acetat, propionat og butyrat i avføring for LF ^e vs. start (p<0,001) og kontroll (p<0,05). Økt total SCFA og acetat for SF ^f vs. start (p<0,02), samt økt acetat for SF vs. kontroll (p<0,05). Økt metthet for både LF og SF vs. kontroll (p<0,001). Økt metthet for SF vs. LF (p=0,04). Redusert matinntak ved LF og SF vs. kontroll (p<0,05). Redusert kroppsvekt, BMI, og midjemål for LF og SF vs. start (p<0,05).
Nilsson og medarbeidere (89)	RCT, akutt, overkryssning, ikke blindet. 10 kvinner og 6 menn 23,8 ± 0,7 år. Friske, BMI 22,5 ± 0,6.	Ett inntak av brune bønner eller hvetebrød (kontroll).	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma. • Fermentering ved H₂-pustetest. • Appetitt-hormoner (PYY, GLP-1^g, ghrelin, insulin, oxyntomodulin) i plasma. • Appetitt-skåringer. 	Økt propionat (p<0,05) og trend for økt butyrat (p=0,095) etter inntak av brune bønner. Økning i H ₂ -pustetest for brune bønner vs. hvetebrød. Økt PYY (p<0,001), minkende ghrelin og insulin (p<0,05) etter inntak av bønner. Trend for lavere oxyntomodulin for bønner (P=0,086). Ingen effekt på GLP-1. Lavere sultfølelse i tidlig postprandial periode for bønner.
Olli og medarbeidere (90)	RCT, akutt, dobbeltblindet, overkryssning. 5 menn og 13 kvinner 26-53 år. Friske, ikke diabetikere og fete, BMI 30-37.	Inntak av ett fettrikt måltid med 15 g polydextrose (PDX ^h) eller uten PDX (kontroll). 10 dagers utvasking.	<ul style="list-style-type: none"> • SCFAer i plasma. • Appetitt-hormoner (PYY, GLP-1, ghrelin og CCKⁱ) i plasma. • Appetitt-skåringer. 	Ingen signifikante forskjeller for SCFA, men en trend for nedgang av acetat ved inntak av PDX (p=0,07). Økt GLP-1 (p=0,02) for PDX vs. kontroll. Ingen endring i PYY og ghrelin. Alder og vekt påvirket konsentrasjonen av CCK og GLP-1 (p=0,02, p=0,04). Reduksjon i sult (p=0,03) og trend for økt metthet (p=0,08) etter inntak av PDX.

^aRCT: Randomisert kontrollert undersøkelse, ^bBMI: body mass index, ^cSCFAer: kortkjedede fettsyrer, ^dPYY: peptid YY, ^eLF: lupinfiber, ^fSF: sitrusfiber, ^gGLP-1: glukagonlignende peptid-1, ^hPDX: polydextrose, ⁱCCK: Kolecystokinin.

*Studier som ikke er inkludert i det opprinnelige systematiske søket.

I to av de 17 inkluderte kostholdsintervensjonene ble effekten av L-rhaminose undersøkt. L-rhaminose er et karbohydrat som finnes i noen planter (blant annet geitvedslekten). Disse plantevekstene inntas vanligvis ikke gjennom kosten, men karbohydratet blir ekstrahert fra disse plantene og benyttet som smakstilsetning i matvarer. Tidligere studier har rapportert at det fortrinnsvis dannes propionat som et produkt ved fermentering av dette karbohydratet (91). Ettersom propionat er vist å ha en effekt på utskillelsen av appetittregulerende hormoner i dyr (13;57), ønsket disse studiene å undersøke om L-rhaminose, ved å øke nivåene av propionat, også kan ha en slik effekt i mennesker.

Darzi og medarbeidere (86) gjennomførte en studie for å undersøke effekten av L-rhamnose og inulin på appetittfølelser, matinntak og insulinnivåer i normalvektige deltakere. Deltakerne inntok (1) 25 g/dag L-rhamnose, (2) 22,4 g/dag inulin eller (3) ingen tilskudd (kontroll) i 6 dager. Det ble ikke funnet endrede nivåer av SCFAer i plasma, men en H₂-pustetest indikerte økt fermentering ved inntak av inulin og L-rhamnose. Intervensjonene ga heller ingen endringer i matinntak (etter 7 timer), men reduserte behovet for å spise på morgenen. Blodprøver ble tatt for å måle insulinnivåer i plasma. Inntaket av både inulin og L-rhamnose reduserte insulinnivåene, hvor nivåene var lavest etter inntak av L-rhamnose.

I en annen beslektet studie, utført av Byrne og medarbeidere (87)*, ble effekten av L-rhamnose på passeringstid i tarmen undersøkt primært. Produksjonen av SCFAer, utskillelsen av PYY og appetittfølelser ble undersøkt sekundært. Deltakerne konsumerte 25 g av 1) L-rhamnose, 2) inulin (positiv kontroll) eller 3) cellulose (negativ kontroll). Alle behandlingene endret nivåene av propionat og acetat i plasma, men nivåene var høyere ved inntak av L-rhamnose, sammenlignet med inulin og cellulose. I tillegg var det økte nivåer av acetat i plasma etter inntak av inulin, sammenlignet med cellulose. Resultatene viste derimot ingen endringer i butyrat. Inntaket av L-rhamnose økte det totale nivået av PYY, sammenlignet med cellulose og inulin. Til tross for økning i metthetshormon var det ingen endringer i appetittfølelser.

I en studie av Fechner og medarbeidere (88) ble to andre fibertyper undersøkt. Hensikten var å sammenligne effekten av lupin- og sitrusfiber på hjertekarsykdom i deltakere med metabolsk syndrom. Lupinfiber (LF) kommer fra planten lupin, mens sitrusfiber (SF) finnes i skall på sitrusfrukter. Disse fibertypene ble valgt fordi de tidligere har vist positive effekter på blodlipider som er assosiert med økt risiko for hjertekarsykdom. Studien målte endringer av SCFAer i avføring, appetittfølelser og kroppssammensetning sekundært etter fire ukers inntak av 1) 25 g/dag LF, 2) 25 g/dag SF eller 3) lite fiber (kontroll). Inntaket av både lupin- og

sitrusfiber økte det totale nivået av SCFAer i avføring. Intervensjonen med lupinfiber økte nivåene av alle SCFAer, mens citrusfiber bare økte nivået av acetat. De to fiberintervensjonene ga økt metthet og reduserte matinntaket, sammenlignet med kontroll. I samsvar med redusert matinntak hadde begge intervensjonene positive effekter på fedme ved å redusere kroppsvekt (-0,82 kg, -0,68 kg for LF og SF) BMI og midjemål.

En studie av Nilsson og medarbeidere (89) undersøkte om inntaket av 35 g brune bønner som kveldsmat, sammenlignet med hvetebrød, hadde en effekt på appetittregulering ved inntak av et standardisert frokostmåltid. Bønner har tidligere vært koblet til redusert risiko for overvekt og fedme og det var derfor ønskelig å undersøke de prebiotiske effektene av brune bønner. Endringer i SCFAer, PYY, ghrelin og insulin ble målt sekundært i plasma hos friske og normalvektige deltakere. Nivåer av propionat og butyrat (trend) var forhøyet i plasma etter inntak av brune bønner, sammenlignet med hvetebrød. Intervensjonen førte til en oppgang i PYY, samt nedgang i ghrelin og insulin. Til tross for en endring i appetittregulerende hormoner var det bare en trend for redusert sultfølelse, hvor økte nivåer av PYY førte til redusert sultfølelse. Det ble også funnet en trend for økte nivåer av oxyntomodulin i plasma som hadde en tendens til å være korrelert med følelsen av metthet.

Olli og medarbeidere (90) undersøkte effekten av polydextrose på reguleringen av PYY, GLP-1, CCK, ghrelin, og appetittfølelser. Polydextrose er en polymer av dextrose som benyttes som erstatning for sukker, stivelse og fett i blant annet lavkarbo og sukkerfrie matvarer. Det var derfor ønskelig å undersøke om tilsetningen av polydextrose kunne ha en effekt på appetitt i mennesker med fedme. Deltakerne inntok et fettriikt måltid med 1) 15 g polydextrose eller 2) uten polydextrose (kontroll). Intervensjonen hadde ingen effekt på PYY og ghrelin, men økte nivåene av GLP-1 i plasma. I samsvar med økt utskillelse av metthetshormonet GLP-1, førte inntaket av polydextrose til redusert sultfølelse og økt metthet. Intervensjonen reduserte acetatnivåene i plasma marginalt. Konsentrasjonen av butyrat og propionat var under deteksjonsområdet i studien og tyder på at polydextrose i liten grad bidrar til økt fermentering. De metthetsregulerende effektene som observeres i denne studien er derfor trolig en årsak av andre egenskaper ved polydextrose.

Oppsummering

Som tabell 3.6, 3.7 og 3.8 viser, ble det registrert økte nivåer av SCFAer i 13 av 17 studier ved å foreta endringer i form av økt fiberinntak i kostholdet. Flere av intervensjonene hadde også effekter på appetittregulerende hormoner ved å oppregulere metthetshormoner (PYY, GLP-1, insulin) og nedregulere sulthormoner (ghrelin). Flertallet av intervensjonene hadde også effekt på matinntak og appetittfølelser. En oppsummering av effektene på appetitt er vist i tabell 3.9.

Tabell 3.9: En oversikt over effekter på appetittregulerende komponenter i kostholdsintervensjoner.

	PYY ^a	GLP-1 ^b	Ghrelin	Insulin	Oxynto-modulin	Mat-inntak	Metthet/sult	Ref.
Fruktaner		-	↓	-				(71)
	-	-	↓					(72)
	-	-					-	(73)
	↑	-				↓	-/↓	(74)
	(↑)		-				-/↓	(75)
							↑/↓	(76;77)
Fiber fra korn		-					-	(79)
		(↓)	-	-			-/↓	(80)
						↓	-/(↓)	(81)
	↑	↑	-	↓	-		-/(↓)	(82)
	↑	↑	(↓)				↑/-	(83)
		↑						(84)*
Fiber fra andre kilder						-	-/↓	(86)
	↑						-	(87)*
						↓	↑/-	(88)
	↑	-	↓	↓	(↓)		-/↓	(89)
	-	-	-				(↑)/↓	(90)
Totalt:	6/9	4/11	3/8	2/4	1/2	3/4	11/14	

^aPYY: Peptid YY, ^bGLP-1: Glukagon lignende peptid-1.

() Trend/marginal

*Studier som ikke er inkludert i det opprinnelige systematiske søket.

4 Diskusjon

4.1 Kvaliteten på studiene

Alle de inkluderte studiene er randomiserte og kontrollerte studier (RCT). RCT anses å være den mest pålitelige metoden for å undersøke effekten av ulike behandlinger i mennesker (92). Bruken av kontroller er viktig for å utelukke placebo-effekter, og randomisering medfører tilfeldig fordeling av kjente og ukjente faktorer som kan påvirke resultatene av ulike behandlinger og testprodukter. Alle de inkluderte studiene er både randomiserte og kontrollerte (tabell 3.2, 3.4, 3.6, 3.7 og 3.8). Basert på dette anses den generelle kvaliteten på disse å være god. Videre er flere av studiene oppgitt å være blindet. Blinding er viktig for å utelukke deltakernes (enkeltblindet) eller både deltakernes og forskernes (dobbelblindet) subjektive antakelser.

Om studiene undersøker virkningen av SCFAer på appetitt primært eller sekundært, har betydning for om studieoppsettet er optimalt designet for å oppdage en slik sammenheng. I de inkluderte artiklene ble dette undersøkt primært i 2 av 23 studier (64;66). Oppsettene i de resterende 21 studiene er derfor ikke optimale for å måle effekten av SCFAer på appetitt. For å måle en slik sammenheng blir nivåene av SCFAer i plasma og avføring, hydrogenproduksjon (H_2 -pustetest), appetittregulerende hormoner, hjerneaktivitet, appetittfølelser og matinntak (ved *ad libitum* måltid) undersøkt. Optimalt burde studiene i denne oppgaven benytte alle disse målemetodene, noe de ikke gjør. Dette kan anses som en svakhet når det gjelder tolkningen og konklusjonen av de foreliggende resultatene.

De fleste studiene baserte seg på undersøkelser i små deltakergrupper (6-28 deltakere), bortsett fra to som rekrutterte 49 og 52 deltakere (tabell 3.2, 3.4, 3.6, 3.7 og 3.8). Studier med små deltakergrupper vil i mindre grad representere den generelle populasjonen, og står i fare for å mangle statistisk styrke for å plukke opp effekter av intervensjonene. Dette er spesielt gjeldende i pilotstudier, hvor datagrunnlaget for å beregne styrken og antall deltakere er svakt.

Å undersøke mekanismene som er involvert i en mikrobiota-appetitt-fedme sammenheng i mennesker er utfordrende på grunn av varierende respons mellom individer og mangelen på gode metoder for prøvetaking (2). Dette reflekteres i de varierende resultatene som observeres i de inkluderte studiene. Noen av komponentene som kan ha bidratt til variasjon vil derfor diskuteres videre i dette underkapittelet.

Kostholdsintervensjonene viser stor variasjon i endrede nivåer av SCFAer. Ulike intervensjoner og studieoppsett (deltakergrupper, kosthold, målemetoder og studielengde) er trolig årsaken til dette. Det forekommer også store forskjeller innad i studiene. En mulig forklaring på dette er ulik mikrobiell sammensetning og ulikt kosthold mellom deltakerne som begge har betydning for produksjon av SCFAer i tarmen (25;34). Dette reflekteres i studien til Healey og medarbeidere (77) som viser at personer med høyt fiberinntak responderer i større grad på intervensjoner med prebiotika, sammenlignet med personer med lavt fiberinntak. Dette skyldes trolig ulik mikrobiell sammensetning i mikrobiota i disse to gruppene, hvor gruppen med høyt fiberinntak trolig har en større forekomst av bakterier som er spesialiserte på utnyttelse av fiber (27). Dette reflekteres også i en annen studie som viser at tarmens mikrobiota må tilpasses et høyt fiberinntak over tid, før det observeres endret produksjon av SCFAer (84). Ettersom inntaket av fiber over lengere perioder gir større endringer i den mikrobielle sammensetningen og produksjonen av SCFAer, vil lengden på studiene og deltakernes normale kosthold ha betydning for resultatene som oppnås. Dette vil også være gjeldende i de andre studiene som undersøker betydningen av å foreta ulike endringer i kosten. En kontroll av deltakernes kostholdsmønster og analyser av den mikrobielle sammensetningen ville derfor vært relevant, for i større grad å kontrollere for betydningen av disse faktorene (24;25;34).

I studiene måles endrede nivåer av SCFAer i plasma og avføring. Det finnes flere fordeler og ulemper knyttet til disse målemetodene. Den mest brukte metoden er å måle nivåene i plasma. Sirkulerende SCFAer i blodet stammer både fra produksjonen av acetat, propionat og butyrat fra eksogene (fermentering) og endogene kilder (fettoksidering, aminosyre og metionin metabolisme) (84). Butyrat, produsert ved fermentering, blir benyttet som energikilde i kolonocytter, mens propionat blir tatt opp i leveren og inngår i glukoneogenesen (31). Måling av SCFAer i plasma reflekterer derfor i liten grad den totale produksjonen av SCFAer i tarmen. Dette må tas i betraktning ved vurdering av de ulike kostholdenes effekt på fermentering og produksjon av SCFAer i tarmen. Freeland og medarbeidere (84) påpeker imidlertid at bidraget fra endogene kilder bare vil være betydelig i tilstander med økt aminosyre- og fettoksidasjon, som for eksempel ved lange sulteperioder, diabetes og nedsatt glukosetoleranse. Under normale forhold vil derfor acetat fra fermentering i tarmen være den største bidragsyteren til økte nivåer av SCFAer i plasma.

Noen av studiene velger å måle nivåene av SCFAer i avføring. Flere av studiene lyktes ikke i å måle endringer i dette området (75;77). Årsaken til dette skyldes trolig hurtig absorpsjon av

SCFAer i tarmen (31;39). I studien av Van der Beek og medarbeidere (73) ble endringene målt både i plasma og avføring. I plasma var nivåene økt, mens målingene i avføring viste ingen endring. Disse resultatene tyder på at målinger i avføring i liten grad er egnet til å avsløre endringer i SCFA-produksjon. Derfor kan det likevel ha vært økt produksjon i studiene som ikke observerer endrede nivåer. En studie lyktes derimot i å registrere økte nivåer ved å foreta målinger i avføring (88). De økte nivåene kan imidlertid like gjerne skyldes redusert absorpsjon i tarm som økt dannelse ved mikrobiell fermentering. Samtidig vil hverken målinger i plasma eller avføring gi informasjon om produksjonen av SCFAer i ulike deler av tarmen.

Administrering av SCFAer gir større kontroll over endringene som oppnås som følge av intervensjonen, sammenlignet med inntaket av fiber. Videre utelukkes konfunderende faktorer som for eksempel andre egenskaper ved kostholdet og reduserer betydningen av ulik sammensetning av mikrobiota mellom deltakere. En slik fremgangsmåte vil derfor i større grad være egnet til å undersøke effekten av SCFAer på ulike prosesser i menneskekroppen. Ettersom det er begrenset informasjon om produksjonen av SCFAer hos mennesker (31), er utfordringen med slike intervensjoner å bestemme fysiologiske relevante doser av SCFAer.

I studiene som benytter inulin-fettsyre-estere for å administrere propionat er fordelene at propionat leveres til tykktarmen, hvor det naturlig produseres SCFAer ved mikrobiell fermentering. Oral administrering av IPE gir derimot mindre kontroll over konsentrasjonen enn det som oppnås ved rektal infusjon, men har til gjengjeld den fordelen at det krever mindre omfattende prosedyrer for administrering. I likhet med ikke-oral administrering av SCFAer, gir inulin-fettsyre-estere muligheten til å undersøke effekten av isolerte SCFAer. Disse studiene gir derfor de beste dataene for å vurdere den potensielle virkningen av acetat, propionat og butyrat på appetitt.

Opgaven inkluderer også kostholdsintervensjoner som måler endringer i SCFAer og virkningen på appetitt. Disse er av interesse fordi de kan indikere om de samme effektene, som observeres ved administrering av rene SCFAer, kan oppnås ved mikrobiell fermentering. I motsetning til studier som benytter rene SCFAer, er det ikke mulig å isolere SCFAer som årsaksfaktor for de observerte effektene i kostholdsintervensjonene. I disse studiene kan det like gjerne være andre kjemiske eller fysiologiske (viskositet og geldannelse) egenskaper ved kostholdet som har appetittregulerende virkninger (93). Kostholdsintervensjonene gir derfor mindre pålitelig evidens for en sammenheng mellom SCFAer og appetittregulering.

4.2 Kan kortkjedede fettsyrer påvirke appetitt hos mennesker?

4.2.1 Oral administrering av kortkjedede fettsyrer

I oppgaven ble det avdekket tre studier som undersøker effekten av propionat ved oral administrering av IPE. Alle de tre studiene med IPE er utført av samme forskningsgruppe. Interessant nok, har de benyttet lignende studieoppsett med samme mengde IPE (10g/dag) og inulin som kontroll, men fått forskjellige resultater (64-66). Faktorer som kan ha ført til forskjellige resultater er blant annet ulike deltakergrupper og ulik studielengde.

Forskningsgruppen har utført to akutte studier med inntak av 10 g IPE og samme antall deltakere (64;66). I den ene studien ble det funnet en økning i både PYY og GLP-1 (64). Dette ble ikke observert i oppfølgingsstudien av Byrne og medarbeidere (66). Hva som er årsaken til de ulike resultatene er ukjent. Til tross for at forskningsgruppen tidligere har observert økte nivåer av propionat i plasma etter inntak av IPE (64), ble det ikke observert en slik endring i denne studien (66). Årsaken til dette kan ha vært at det bare ble foretatt måling av propionat ved ett enkelt tidspunkt. Dette anses som en svakhet i studien og kan ha ført til at eventuelle økte propionatnivåer ikke ble registrert.

Chambers og medarbeidere (64) viste at inntaket av IPE hadde en akutt virkning på utskillelsen av GLP-1 og PYY, men denne effekten ble ikke overført ved langtidsbehandling (24 uker). Årsaken til dette kan være toleranse eller redusert sensitivitet for propionat (over tid) for aktivering av reseptorer (FFAR2/3) som via intracellulære signalveier fører til utskillelse av hormonene. Dette kan også være en mulig forklaring på hvorfor det ikke observeres en virkning på GLP-1, og bare en fastende økning i PYY etter syv dagers inntak (65). Til tross for at det ikke ble observert endrede nivåer av appetitthormoner ved langtidsbehandling med IPE, hadde deltakerne endrede appetittfølelser (64). Disse resultatene tyder på en annen metthetsregulerende mekanisme av propionat. En slik mekanisme ble bekreftet i en senere studie, av samme forskningsgruppe, som viste at propionat har en effekt på belønning og hedonistisk appetittkontroll (66). I denne studien ble det ikke funnet endringer i PYY og GLP-1 som kan tyde på at effekten av propionat på belønning og hedonistisk kontroll var uavhengig av disse hormonene.

Tabell 3.3 viser at tre av intervensjonene med IPE endret matinntaket. Til tross for endringer i matinntak ble det ikke observert forskjeller i appetittfølelser. De ulike resultatene for appetittfølelser og matinntak kan tyde på at metoden for å måle appetittfølelser (VAS) i liten

grad er egnet for å oppdage endringer i appetitt og matinntak. Resultatene reflekterer at det i tillegg til å måle appetittfølelser er nødvendig å måle energiinntaket for å oppdage virkninger på appetitt og oppførsel knyttet til matinntak. Stubbs og medarbeidere (94) har vurdert metoden (VAS) og konkluderer med at den er god under kontrollerte betingelser. Det påpekes imidlertid at appetittfølelser korrelerer med påfølgende matinntak, men at metoden ikke er pålitelig for å forutse matinntaket. Målinger av appetittfølelser kan samtidig gi tilleggsinformasjon om motivasjonen for å innta mat som ikke kan hentes ut fra målinger av energiinntak. Appetitt-skåringer burde derfor benyttes i kombinasjon med andre type målinger som for eksempel *ad libitum* matinntak.

4.2.2 Ikke-oral administrering av kortkjedede fettsyrer

I oppgaven ble det identifisert tre studier som administrerte isolerte SCFAer rektalt eller intravenøst. Studiene utført av Freeland og Wolever (67) og van der Beek og medarbeidere (68) er konsistente med observert økning i plasma-acetat etterfulgt av økt utskillelse av PYY. Til tross for at de to studiene benyttet svært forskjellige konsentrasjoner av acetat (60 mmol kontra 15 mmol) oppnådde begge økning i PYY. Van der Beek og medarbeidere (68) viste dermed at en slik økning også kan oppnås ved lavere konsentrasjoner som er i henhold til det som teoretisk kan oppnås med et fiberrikt kosthold. Resultatene til Canfora og medarbeidere (69) støtter videre opp under hypotesen om at en eller flere SCFAer stimulerer utskillelsen av PYY ved infusjon av ulike SCFA-blandinger i distal tykktarm. I denne studien er det derimot ikke mulig å skille mellom virkningen av de ulike SCFAene, ettersom blandingene inneholdt både acetat, propionat og butyrat. Studiene som administrerer acetat viser imidlertid at acetat har denne virkningen på PYY (67;68). En effekt av propionat og butyrat kan derimot ikke utelukkes basert på disse studiene. Celle- og dyrestudier har vist at både butyrat og propionat øker utskillelsen av PYY (13;58). Effekten av propionat blir bekreftet ved oral administrering av IPE (beskrevet og diskutert i kapittel 3.1.1 og 4.2.1) (64-66), men det gjenstår å undersøke om butyrat også har denne virkningen i mennesker.

Hvorvidt SCFAene har en virkning på utskillelsen av GLP-1 er derimot usikkert. På den ene siden observerer van der Beek og medarbeidere (68) ingen effekt av acetat administrert direkte i tykktarm, et funn som videre ble bekreftet av Canfora og medarbeidere (69). På den andre siden viste Freeland and Wolever (67) at administrering av acetat, både rektalt og intravenøst, ga en liten økning av GLP-1 i plasma. Dyreforsøk støtter sistnevnte observasjon hvor både propionat og acetat øker utskillelsen av GLP-1 (13;57). De ulike resultatene i

kliniske studier kontra dyrestudier kan være et resultat av artsforskjeller som bidrar til at mekanismene, som regulerer utskillelsen av hormonet i dyr, ikke er gjeldende i mennesker (95). Hva som er årsaken til de ulike resultatene i de kliniske studiene er usikkert. Trolig skyldes dette infusjon av en større mengde acetat og saltvann i studien som observerte en liten økning av GLP-1 (20 og 60 mmol acetat intravenøst og rektalt) kontra studien som ikke observerte endringer (15 mmol acetat rektalt) (67;68). Basert på disse resultatene ser det ut til at utskillelsen av GLP-1 kan være avhengig av tilstrekkelig høy acetatkonsentrasjon. Effekten av acetat var derimot liten selv ved høye konsentrasjoner av acetat. Acetat har derfor trolig liten effekt på reguleringen av appetitt gjennom å øke utskillelse av GLP-1 i mennesker.

En av studiene observerte også en marginal økning i det sultstimulerende hormonet ghrelin ved rektal administrering av acetat (67). Denne økningen er ikke i samsvar med økte nivåer av PYY, som er vist å hemme utskillelsen av ghrelin (62). Økte nivåer av ghrelin ble også observert ved rektal administrering av kontroll (saltvann) og ikke ved intravenøse injeksjoner (67). Økningen kan derfor skyldes mekanisk stimulering av mekanoreseptorer og/eller nervesignaler fra distal tykktarm til magesekken, hvor ghrelin i hovedsak skilles ut. Økningen i ghrelin stimuleres derfor trolig ikke av acetat.

Om endringene i appetitthormoner var tilstrekkelig for endringer i appetitt og matinntak er usikkert. Ingen av studiene målte matinntak og bare en studie målte appetittfølelser. Studien som målte appetittfølelser viste ingen endring til tross for økning i metthetshormonet PYY (69). En tidligere studie som har administrert PYY og GLP-1 hver for seg og sammen i mennesker viste at disse hormonene har en synergisk effekt, og at begge hormonene må være tilstede for å observere endringer i appetitt (96). At nivåene av GLP-1 ikke var oppregulert samtidig med endringene i PYY kan derfor være årsaken til at det ikke ble observert endringer i appetittfølelser. Det ville derfor vært relevant å måle appetittfølelser i alle studiene, samt inkludert måling av matinntak ved et *ad libitum* måltid for å undersøke om hormonendringene hadde betydelig effekt på appetitt og matinntak.

Studiene som er utført med ikke-oral administrering av SCFAer er akutte og det gjenstår å undersøke langtidseffekten (67-69). Intervensjoner med propionat-inulin-ester (kapittel 3.1.2.) viser at den akutte effekten av propionat ikke overføres til en langtidseffekt i overvektige mennesker (64). Flere studier må gjennomføres for å bekrefte disse resultatene, også for acetat og butyrat.

I hvilken grad akutt administrering av SCFAer kan gjenskape effekter ved et fiberrikt kosthold er usikkert. Det opplyses riktignok at konsentrasjonene som benyttes er relevante i forhold til det som teoretisk kan oppnås med et høyt inntak av fiber (67-69). Administreringen av SCFAer kommer i tillegg til tilstedeværelsen av SCFAer i menneskekroppen og vil derfor kunne øke nivåene ytterligere. Samtidig vil SCFAer deponert i distal tykktarm unngå å bli tatt opp i portalvenen og passerer derfor forbi leveren (3). Denne administreringsruten vil derfor kunne gi en større økning av SCFAer i sirkulasjonen, sammenlignet med proksimal administrering og fermentering.

De målte konsentrasjonene av acetat i plasma i studien til Freeland og Wolever (67) (opptil 150 og 650 $\mu\text{mol/l}$) er betydelig høyere enn tidligere målte konsentrasjoner i plutselige dødsofre (50-100 $\mu\text{mol/l}$) (31). Informasjon om fiberinntaket hos disse plutselige dødsofrene er ikke tilgjengelig, men trolig er inntaket i henhold til gjennomsnittet for den engelske befolkningen (20 g/dag) (97). Konsentrasjonen av acetat målt i friske mennesker, etter inntaket av 5-20 g, er noe høyere (\approx 100-180 $\mu\text{mol/l}$) (40). Det kan derfor potensielt oppnås høyere konsentrasjoner ved større fiberinntak. Som følge av infusjon av lavere mengder SCFAer, oppnår de andre studiene lavere konsentrasjoner (opptil 60 $\mu\text{mol/l}$) som er innenfor det som ble målt i plutselige dødsofre og i friske mennesker etter inntak av lave mengder fiber (31;40;68;69).

Studiene administrerte løsningene med ulike SCFA-konsentrasjoner innen 5 og 8 minutter (67-69). Hastigheten og leveringingen av SCFAer samsvarer derfor trolig ikke med det som oppnås gjennom mikrobiell fermentering av fiber i tarmlumen. I tarmlumen vil tilførselen av fermenterbart materiale og bakterienes fermenteringskapasitet føre til jevnere og langsommere produksjon av SCFAer. Den økte konsentrasjonen ved fermentering vil derimot trolig vedvare over lengere perioder, sammenlignet med administrering av SCFAer.

4.2.3 Kostholdsintervensjoner

Ulikt kosthold i kostholdsintervensjonene har gitt ulike resultater for produksjonen av SCFAer og forskjellig virkning på appetitt og appetittregulerende hormoner. Disse studiene viser at kostholdet har betydning for SCFA-produksjon, hvor ulike fibertyper påvirker produksjonen av acetat, propionat og butyrat i varierende rater og gir ulike mengdeforhold. Sammensetningen av kostholdene og deres virkning på produksjonen av SCFAer vil ikke bli videre diskutert i oppgaven. I studiene blir det også benyttet en stor variasjon av kosthold, noe som gjøre det vanskelig å sammenligne og å sette resultatene opp mot hverandre. Disse intervensjonene vil derfor bli diskutert i korthet.

Tre studier benyttet 24 g inulin som økte produksjonen av SCFAer, men hadde ingen virkning på utskillelsen av GLP-1 og PYY (71-73). Således avkrefter disse studiene hypotesen om at SCFAer påvirker utskillelsen av disse hormonene. Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72) foreslår imidlertid at fraværet av en effekt på utskillelsen skyldes utilstrekkelig økning i SCFAer, for å oppnå stimulering av reseptorene (FFAR2/3) på L-cellene, ved inntak av 24 g inulin. Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72) påpeker at dette reflekteres i studier som oppnår 4, 15 og 5 ganger høyere konsentrasjoner ved rektal og intravenøs administrering av acetat (beskrevet i kapittel 3.1.2) (67), samt administrering av inulin-propionat ester (beskrevet i kapittel 3.1.1) (64). En potensiell effekt av SCFAer kan derfor ikke utelukkes basert på disse studiene, men indikerer at det trengs et høyere inntak av fiber og større økning i SCFAer for å påvirke utskillelsen av PYY og GLP-1. Dette reflekteres i en dose-responsstudie som viser at det er nødvendig med et inntak av mer enn 35 g fiber (oligofruktose) hver dag for å øke nivåene av PYY (98).

I Norge er gjennomsnittlig inntak av kostfiber henholdsvis 25 g hos menn og 20 g hos kvinner, mens anbefalt inntak er henholdsvis 25 og 35 g per dag (99). Denne mengden er lavere enn mengden (>35g) som ble vist å ha effekt på PYY i dose-responsstudien (98). I tillegg til mengden som inntas vil også fibertypen ha betydning for produksjonen av SCFAer og for effektene som oppnås i kroppen. Dose-responsstudien undersøkte bare effekten av en fibertype (oligofruktose) (98). Andre fibertyper vil derfor kunne gi andre effekter, potensielt også ved inntak av lavere mengder. Dette reflekteres i de inkluderte studiene (tabell 3.6, 3.7 og 3.8). Ved at ulike bakterier benytter ulike fibertyper som substrat for dannelsen av ulike metabolitter, kan potensielt ulike fibertyper benyttes til å modifisere mikrobiota og produksjonen av SCFAer til ønskelig effekt (34). Store individuelle variasjoner vil imidlertid

by på utfordringer med å finne intervensjoner som kan ha ønskelig effekt i det store mangfoldet av mennesker.

Til tross for inulin-studiene som indikerer at det trengs et større fiberinntak for å oppnå endringer i PYY er det funnet økte nivåer av dette hormonet i seks av ni kostholdsintervensjoner som måler dette utfallet (tabell 3.9). Det er derimot usikkert om dette er en følge av endringer i SCFAer eller om det er andre kostholdsrelaterte egenskaper som har ført til den oppregulerte utskillelsen (93). Senere studier som har administrert lavere SCFA-konsentrasjoner støtter imidlertid at virkningen på PYY også kan oppnås ved lavere nivåer av SCFAer (68). Interessant nok, ble det i en studie funnet negativ korrelasjon mellom SCFAer og PYY (72). Disse resultatene er derimot ikke i tråd med tidligere studier som viser en positiv korrelasjon (13;82).

I fire studier ble det funnet reduserte nivåer av det sultstimulerende hormonet ghrelin (71;72;89;100). Om denne reduksjonen skyldes økning i SCFAer, strekk av veggen i magesekken, hemmende effekt av PYY (62) eller andre egenskaper ved kostholdet er usikkert. Til tross for økning i PYY observerte Freeland and Wolever (67) økte nivåer av ghrelin ved rektal administrering av acetat (diskutert i kapittel 4.1.3). Resultatene viser at acetat ikke har en reduserende effekt på utskillelsen. Studien utelukker derimot ikke at propionat eller butyrat kan ha en nedregulerende virkning i studiene som observerer reduserte ghrelin-nivåer ved inntak av fiber. Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72) viser at reguleringen er negativt relatert til endringer i SCFAer. Disse resultatene tyder på at de reduserte ghrelin-nivåene kan være en følge av økning i SCFAer produsert ved fermentering av fiber.

To av fire kostholdsintervensjoner reduserte insulinnivåene (71;80;82;89). Det kan derfor se ut som at SCFAer kan ha en mulig rolle i reguleringen av insulin. Reduksjonen kan også være en følge av lavere økning i glukose (glykemisk respons) som følge av testproduktet, sammenlignet med inntaket av andre matvarer. Det trengs derfor videre undersøkelser for å bekrefte eller avkrefte om SCFAene har en virkning på insulin. I to studier ble det også undersøkt effekten på oxyntomodulin (82;89). Disse viste ingen eller liten endring, noe som kan tyde på at SCFAene ikke har en effekt på dette hormonet.

Svar på spørsmål 1:

Fra beskrivelsen og diskusjonen av de inkluderte studiene kan oppgavens første spørsmål besvares:

Kan administrering av kortkjedede fettsyrer påvirke appetitt hos mennesker?

- Acetat har effekt på utskillelsen (øker) av metthetshormonet PYY ved administrering av acetat i distal tykktarm. Acetat har derimot liten eller ingen virkning på GLP-1.
- Resultatene viser at propionat øker utskillelsen av PYY og GLP-1 og matinntak, men denne effekten avtar ved langtidsbehandling. Resultatene er ikke konsistente og det trengs flere studier for å trekke en konklusjon.
- Propionat har en virkning på hedonistisk og belønningsassosiert appetittregulering, men det er bare én studie som har undersøkt dette og bekreftelse i andre studier er nødvendig.
- Kostholdsintervensjonene viser store variasjoner i resultater som følge av varierende intervensjoner. Flere av intervensjonene gir endringer i SCFAer, appetitthormoner (GLP-1, PYY, ghrelin og insulin), matinntak og appetittfølelser. Etersom andre egenskaper i kostholdet kan ha den observerte effekten, er evidensen for en sammenheng mellom SCFAer og appetitt i disse studiene lite pålitelig.
- Videre undersøkelser i større deltakergrupper er nødvendig for å kunne trekke en konklusjon.

4.3 På hvilken måte kan kortkjedede fettsyrer regulere appetitt?

Basert på de inkluderte studiene, presentert i kapittel 3 og diskutert i kapittel 4.1-4.2, er det ikke mulig å gi en konklusjon på mekanismene som ligger bak virkningen av SCFAer på appetittregulering. Det er derimot mulig å foreslå potensielle mekanismer ved å inkludere viktige funn i celle- og dyrestudier. Et forslag til mekanismer er vist i figur 3.3.1. Flere av de mulige mekanismene er allerede foreslått i tidligere oversiktsartikler (4;17;18).

De inkluderte studiene avdekket et konsistent funn hvor acetat økte utskillelsen av det metthetsregulerende hormonet PYY (67-69). I tillegg viste to av tre studier at propionat hadde en akutt virkning på utskillelsen (64-66). Som nevnt innledningsvis blir PYY produsert og skilt ut fra de enteroendokrine L-cellene i tarmepitelet, hvor celle- og dyrestudier har vist at utskillelsen stimuleres av SCFAer via fettsyrereseptor 2 og 3 (FFAR2/3) (13;45;58). Økte nivåer av PYY i de inkluderte studiene kommer derfor trolig av virkningen av acetat og propionat på disse reseptorene. I en human cellestudie ble det vist at økningen i PYY var avhengig av SCFA-konsentrasjon (58). Studien viste også at mekanismen bak den økte utskillelsen delvis skyldes SCFAenes virkning på genuttrykket av PYY, hvor først og fremst propionat og butyrat hadde denne effekten. Den isolerte effekten av butyrat er derimot ikke undersøkt *in vivo* i mennesker.

Freeland and Wolever (67) administrerte også acetat intravenøst. Intravenøs administrering ga en lavere økning av PYY sammenlignet med rektal administrering. Det er derfor plausibelt å anta at utskillelsen av PYY reguleres av SCFAer tilstede i tarmen. Effekten av acetat på PYY ved distal infusjon ble ikke overført ved proksimal administrering (68). Dette tyder på at effekter av SCFAer er avhengig av lokasjonen i tarmen. Dette støttes av studier som viser at uttrykket av FFAR2 er størst i distale deler av tykktarmen (101). Ulik sammensetning av mikrobiota langs tarmen kan også ha spilt en rolle (36), hvor ulike bakterier kan utnytte acetat og omdanne det til andre metabolitter som har andre virkninger (34). Forskjellen kan også skyldes at fettsyrene som absorberes i distale deler av tykktarmen delvis unngår å bli tatt opp i leveren via portalvenen og transporteres direkte ut i sirkulasjonssystemet (3). Dette vil medføre en større økning i sirkulerende acetat ved distal kontra proksimal administrering i tykktarmen. Hypotesen om at økte nivåer av SCFAer i sirkulasjonen øker utskillelsen av PYY støttes imidlertid ikke av resultatene til Freeland og Wolever (67) som indikerer at utskillelsen av PYY i større grad er knyttet til tarmen.

Hos mennesker med fedme er det observert høyere uttrykk av FFAR3, sammenlignet med normalvektige personer (102). Samtidig er det funnet økt forekomst av butyratproduserende bakterier i overvektige mennesker (7;9). Som nevnt innledningsvis er butyrat kjent for sin epigenetiske virkning, hvor den bidrar til økt uttrykk av gener ved å fungere som en HDACi (43). Dette fører til at genene blir mer tilgjengelige for transkripsjon og kan bidra til å øke uttrykket av for eksempel FFAR2/3. Økt forekomst av butyrat er derfor trolig årsaken til økt uttrykk av FFAR3 i overvektige personer. Økt uttrykk av FFAR kan igjen påvirke SCFAenes evne til å stimulere PYY-sekresjon fra L-celler. De bakterielle metabolittenes virkning på reguleringen av disse reseptorene, gjenspeiles i studier på bakteriefrie mus som har lavere uttrykk av FFAR og færre enteroendokrine celler (103).

Forskningsartiklene som er inkludert i denne oppgaven konkluderer ulikt når det gjelder hvorvidt SCFAer stimulerer utskillelsen av GLP-1. På den ene siden observerer fem av studiene ingen effekt ved administrering av SCFAer oralt og rektalt (64-66;68;69). På den andre siden viser studien av Chambers og medarbeidere (64) en akutt virkning av propionat på utskillelsen av GLP-1. I tillegg fant Freeland og Wolever (67) en liten økning i GLP-1 ved administrering av acetat (rektalt og intravenøst). En virkning av SCFAer på utskillelsen støttes videre av studier på gnagere, hvor acetat og propionat stimulerte utskillelsen av GLP-1 via reseptorer (FFAR3) på L-cellene (13;57).

Som nevnt tidligere (kapittel 4.2.2) har studier som administrerer PYY og GLP-1 i mennesker vist at disse hormonene regulerer appetitten gjennom en synergisk effekt (96). Dette bekrefter at reguleringen av appetitt er kompleks og reguleres i henhold til flere signaler som virker i kombinasjon for å regulere matinntaket. Økning i et av de appetittregulerende hormonene vil derfor nødvendigvis ikke gi en endring i appetitt i fravær av andre appetittsignaler.

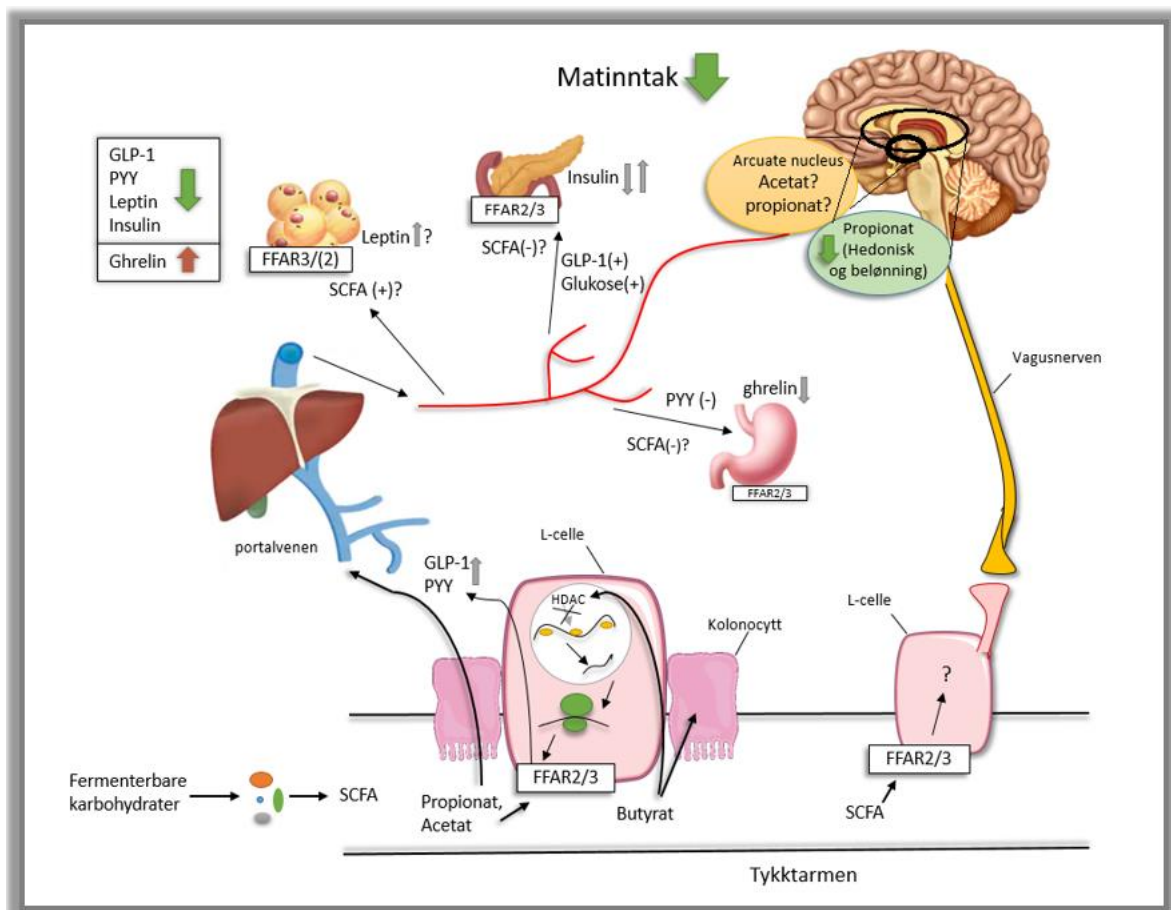
Studien av Byrne og medarbeidere (66) viser en effekt av propionat (oralt inntak av IPE) på appetittregulering i hjerneområder knyttet til belønning og hedonistisk regulering. Denne virkningen var uavhengig av PYY og GLP-1. Om mekanismene er direkte eller indirekte er derimot ukjent. En studie utført på mus viser at acetat kan passere blod-hjerne-barrieren og redusere appetitt (14). Det er derfor mulig at propionat også kan passere denne barrieren og ha direkte virkning på appetittregulerende områder i hjernen. Etersom propionat benyttes i glukoneogenesen og de sirkulerende nivåene av fettsyren er lave (31), er det trolig andre mekanismer som ligger bak denne virkningen. Nylige studier har vist at enteroendokrine L-celler danner en direkte synapse med vagusnerven, hvor glukose er vist å stimulere signaler som videresendes fra L-cellen via vagusnerven til hjernen (52). Om SCFAer også kan

stimulere denne signalveien er ikke kjent, men det kan tenkes at en slik signalvei kan videresende appetittregulerende signaler fra SCFAer i tarmlumen uavhengig av PYY og GLP-1.

Flere studier har observert reduserte nivåer av det sultstimulerende hormonet ghrelin ved økte nivåer av SCFAer etter inntak av fermenterbart fiber (71;75;89;104). Reduksjonen kan skyldes økt stekk i mageveggen ved inntak av fiber, direkte virkning av SCFAer, eller en økning i PYY som hemmer utskillelsen av ghrelin (62). I dyrestudier er det funnet en underpopulasjon av ghrelin-celler som har fettsyreseptorer på overflaten (45). Det er også funnet en hemmende effekt av butyrat på utskillelsen av ghrelin (105). Disse resultatene indikerer at SCFAer kan ha en direkte hemmende virkning på utskillelsen av hormonet.

I de inkluderte studiene er det funnet både reduserte og økte nivåer av insulin (68;82;89). Ulike resultater i kostholdsintervensjonene kan skyldes ulik økning i glukose (glykemisk respons) etter inntak av forskjellige matvarer. Binding av SCFAer til FFAR2/FFAR3 på beta-celler reduserer utskillelsen av insulin, og er en potensiell mekanisme bak den reduserende effekten (44). En slik reduserende virkning ble funnet i kostholdsintervensjoner (82;89), men ble derimot ikke bekreftet ved administrering av propionat og acetat i mennesker (64;67-69). Ved administrering av acetat ble det derimot funnet en økning i insulin (68). Hva som er årsaken til de økte nivåer er usikkert, men kan skyldes en økning i hormonet GLP-1 som stimulerer utskillelsen av insulin (57). Det ble derimot ikke observert en endring i GLP-1 i denne studien (68). Endringen skyldes derfor trolig økte nivåer av PYY som er vist å øke sirkulerende glukose ved å øke det akutte opptaket fra tarmen. Økt sirkulerende glukose vil så stimulere utskillelsen av insulin. Benyttelsen av SCFAer i glukoneogenesen vil også kunne bidra til økte glukosenivåer og stimulere utskillelsen av hormonet (31).

Studier på mus har vist at propionat kan øke utskillelsen av hormonet leptin (12). Disse resultatene ble ikke bekreftet i studier som undersøkte den akutte effekten av propionat og acetat på leptin (64;68), samt langtidseffekten av propionat i mennesker (64). Uttrykket av FFAR3 (GPR41) på adipocytter indikerer derimot at SCFAer kan stimulere utskillelsen av hormonet (12). Langtidsstudier som undersøker en eventuell virkning av acetat over lengere tid i mennesker er manglende og kan potensielt gi andre resultater.



Figur 3.3.1.: Forslag til mekanismer involvert i de kortkjedede fettsyrenes (SCFA) virkning på appetitt. Grå piler markerer opp- og nedregulert utskillelse av appetittregulerende hormoner som stimulerer metthet (grønn pil) eller sult (rød pil). Bakterier i tykktarmen produserer SCFAer ved fermentering av karbohydrater. Butyrat benyttes som energikilde i kolonocytter. Propionat benyttes i glukoneogenesisen i leveren. Butyrat fungerer som en histon deacetylase inhibitor (HDACi) og øker uttrykket av fri fettsyrereseptor (FFAR) 2 og 3. Binding av acetat og propionat til reseptorene stimulerer utskillelsen av glukagonlignende peptid-1 (GLP-1) og peptid YY (PYY). PYY hemmer utskillelsen av ghrelin. FFAR2/3 er også uttrykt på adipocytter (i fettvev), beta-celler (i bukspyttkjertelen) og på ghrelin-celler (i magesekken). SCFAer har derfor en mulig rolle i reguleringen av leptin, insulin og ghrelin. Økte nivåer av sirkulerende GLP-1 og glukose øker utskillelsen av insulin. Acetat kan passere blod-hjerne barrieren og ha en direkte effekt på appetittsenteret (arcuate nucleus). Propionat virker på områder i hjernen assosiert med belønning og hedonistisk kontroll av appetitt. L-celle danner direkte synapse med vagusnerven som kan tenkes å stimuleres ved binding av SCFA til FFAR2/3. Bilder er hentet fra Shutterstock (37) og Servier (106). Inspirert av: (4;17;18)

Svar på spørsmål 2:

Fra diskusjonen over kan oppgavens andre spørsmål besvares:

På hvilken måte kan kortkjedede fettsyrer regulere appetitt?

- Det var ikke mulig å konkludere med hvilke mekanismer som er involvert i appetittregulering basert på de inkluderte studiene, men ved å inkludere celle- og dyrestudier var det mulig å foreslå potensielle mekanismer som:
 - SCFAene utøver i hovedsak sin virkning via FFAR2 og 3 uttrykt på enteroendokrine celler.
 - Butyrat kan øke uttrykket av hormoner og FFAR2/3.
 - Acetat og propionat øker utskillelsen av GLP-1 og PYY via FFAR2/3.
 - PYY og potensielt SCFAer hemmer utskillelsen av ghrelin.
 - SCFAer kan hemme utskillelsen av insulin via FFAR2/3 eller øke utskillelsen indirekte ved å øke glukosenivåene i blodet.
 - Propionat påvirker belønning og hedonisk appetittkontroll uavhengig av PYY og GLP-1, trolig via vagusnerven.
 - SCFAer har en potensiell rolle i regulering av leptin (oppregulert) og insulin via FFAR2/3.

4.4 Kan kortkjedede fettsyrer påvirke fedmeutvikling?

Tidligere intervensjonsstudier har vist at fiber kan ha gunstige effekter på fedme (28;30). De inkluderte kostholdintervensjonene i denne oppgaven støtter opp under disse resultatene og indikerer at fiberrike kosthold har en mulig anti-fedme effekt ved å redusere appetitt og matinntak (tabell 3.6, 3.7 og 3.8). Om det er produksjonen av SCFAer eller andre egenskaper ved kostholdet som har denne virkningen er derimot usikkert. Administrering av rene SCFAer støtter derimot at disse bidrar til deler av den observerte anti-fedme effekten gjennom å øke metthet, samt redusere sult og matinntak (64-69).

Studiene som har målt effekten av SCFAer på matinntak viser en reduksjon på 9,5-16,4 % etter inntak av IPE eller fiber (oligofruktose, cellulose og rug) (64;66;74;81). I en studie ble energiinntaket akutt redusert med så mye som 38 % etter inntak av IPE (65). Disse resultatene tyder på en potensiell rolle av SCFAer i vektnedgang som følge av redusert energiinntak. I en langtidsstudie med IPE ble derimot ikke effekten på matinntak overført og det var bare en liten reduksjon i vektøkning (64). Det ser derfor ut til at propionat, over lengere tid, ikke har en så stor rolle som den akutte studien indikerte.

For å få klarhet i om SCFAer har gunstige effekter på sykkelig overvekt, og om de kan være forebyggende eller benyttes som behandling, er det nødvendig å undersøke virkningen i langtidsstudier. Det er derimot få av de inkluderte studiene som har undersøkt effekten av SCFAer over tid. To av tre studier som undersøker dette viser liten, men positiv effekt på kroppssammensetning assosiert med økning i SCFAer (64;74;88). De marginale endringene i vekt tyder på at SCFAene kan ha betydning for å opprettholde en konstant kroppsvekt og at disse heller vil være viktige i å forebygge utviklingen av fedme enn i behandling av sykdommen.

De appetittregulerende mekanismene bak vektreduksjon og forbedret kroppssammensetning er ukjente ettersom akutte- og langtidsbehandlinger med SCFAer viser varierende resultater for de appetittregulerende hormonene (64). I tillegg til å være involvert i reguleringen av appetitt kan disse metabolittene også ha betydning for andre prosesser (for eksempel energihøsting, metabolisme og inflammasjon) som er involvert i fedme (3). Om det er effekten på appetittregulering eller andre virkninger av SCFAer som har den positive innvirkningen på fedme er derfor usikkert.

Som nevnt innledningsvis er det funnet økte nivåer av SCFAer i avføringen hos overvektige mennesker (15;16). Denne økningen kan være en følge av større produksjon og evne til å høste energi fra komplekse karbohydrater i den fedmeassosierte mikrobiotaen. En slik økt høsting av energi vil kunne føre til vektøkning, og kan derfor være en av årsakene til at det bare observeres en liten vektreduserende effekt til tross for en endring i appetitt (64;88).

Hos mennesker med fedme er det funnet økt uttrykk av fettsyrereseptorer (FFAR3) og økte nivåer av SCFAer (15;16;102). Samtidig viser flere av de inkluderte studiene en reduserende virkning av SCFAer på appetitt (tabell 3.3, 3.5 og 3.9). Disse funnene antyder imidlertid at overvektige mennesker har lavere appetitt sammenlignet med normalvektige. Dette er ofte ikke tilfellet og indikerer at fedme involverer en form for redusert sensitivitet, resistens, tilpasninger eller forstyrrelser i signalveier for appetittregulering (72). En slik redusert effekt på appetittregulerende hormoner (PYY og GLP-1) ble funnet ved langtidsbehandling (24 uker) med propionat, i motsetning til korttidsinntaket som økte utskillelsen av hormonene (64). Det kan også spekuleres i om andre bakterier og metabolitter kan ha større og ugunstig virkning på appetittregulerende mekanismer og dermed øke appetitten.

Rahat-Rozenbloom og medarbeidere (72) viser ingen forskjell i SCFA- eller hormonrespons (ved inntak av inulin) mellom overvektige og tynne mennesker. Studien støtter derfor ikke hypotesen om at økt produksjon av SCFAer i overvektige mennesker eller redusert sensitivitet for virkningen av SCFAer på hormonutskillelsen. Som tidligere diskutert i kapittel 4.1 reflekterer nødvendigvis ikke målinger i plasma og avføring den totale produksjonen av SCFAer og kan medføre at endringer ikke ble registrert. Det kan også tenkes at en økt produksjon av SCFAer ikke er gjeldende for alle overvektige/fete individer. Det er derfor nødvendig med en videre undersøkelse av den bakterielle sammensetningen, produksjonen og virkningene av SCFAene, samt andre mikrobielle metabolitter i overvektige mennesker for å bekrefte eller avkrefte dette punktet.

Som oppsummeringen viser er det mange ubesvarte spørsmål knyttet til SCFAer, fedme og sammensetningen av bakterier i tarmens mikrobiota. Det er derfor nødvendig med flere undersøkelser for å finne ut om SCFAer kan benyttes som behandling eller forebygging av fedme. For å eventuelt kunne benytte SCFAer forebyggende eller som behandling vil det også være nødvendig å kartlegge hva som er en optimal produksjon av SCFAer, og eventuelt undersøke ulike strategier for å modifisere SCFA-produksjonen i gunstig retning.

Svar på spørsmål 3:

Fra diskusjonen over kan oppgavens tredje spørsmål besvares:

Kan SCFAer benyttes i forebygging og behandling av fedme?

- De inkluderte studiene viser positive resultater for vektreduksjon (marginale), appetittregulerende hormoner, appetittfølelser og matinntak ved økte nivåer av SCFAer. Høyere forekomst av SCFAer hos overvektige tyder derimot på redusert sensitivitet eller toleranse for de appetittregulerende effektene av disse. Det er nødvendig med flere undersøkelser for å finne ut om SCFAer kan benyttes i forebygging eller behandling av fedme.

4.5 Videre arbeid

Administrering av SCFAer og/eller modifisering av SCFA-produksjon kan potensielt være forebyggende mot fedme. Det er nødvendig med videre undersøkelser som kartlegger langtidseffekter og andre effekter knyttet til SCFAer. Det er også behov for flere studier som administrerer enkelte SCFAer for å kartlegge deres funksjon og mekanismer. Ingen kliniske intervensjonsstudier har undersøkt den isolerte effekten av butyrat i mennesker. En undersøkelse av butyrat er nødvendig ettersom det er observert økt forekomst av butyratproduserende bakterier i overvektige mennesker. Fremtidige studier burde benytte ulike konsentrasjoner for å undersøke om virkningen av ulike SCFAer er avhengig av konsentrasjon.

Tidligere studier undersøker appetitt sekundært og studieoppsettene er derfor ikke optimale for å måle effekten på appetitt. Nye studier burde derfor fokusere på å undersøke dette primært og kombinere analyser av hjerneaktivitet, appetitthormoner, matinntak og appetittskåringer for å i større grad oppdage endringer i appetitt.

Den mikrobielle sammensetningen i fedme og hvilke bakteriearter som produserer de ulike SCFAene må kartlegges for å eventuelt kunne modifisere mikrobiota og produksjonen av SCFAer til ønskelig effekt.

5 Konklusjon

Basert på resultatene presentert i kapittel 3 og diskutert i kapittel 4 er det mulig å svare på oppgavens primære problemstilling: Hva er evidensen for at de mikrobiotaproduserte kortkjedede fettsyrene acetat, propionat og butyrat påvirker fedme gjennom å regulere appetitt i mennesker?

De inkluderte studiene viser at SCFAer potensielt har en rolle i reguleringen av appetitt. Av studiene som er inkludert i denne oppgaven er det administrering av SCFAer (rektalt og oralt) som gir den mest pålitelige evidensen. Kostholdsintervensjonene gir mindre pålitelig bevis, hvor andre egenskaper ved kostholdet kan ha den observerte effekten. Studien viste at økning i SCFAer hadde effekt på appetittfølelser og matinntak, samt at acetat og propionat økte utskillelsen av PYY og GLP-1. Effekten på appetitthormonene var ikke konsistente og virkningen av propionat på hormonene var avtagende over tid. Propionat hadde også en virkning på belønning og hedonistisk appetittkontroll. Det er nødvendig med videre undersøkelser for å styrke evidensen for at SCFAer har en rolle i reguleringen av appetitt og for å kartlegge mekanismene som er involvert.

Til nå finnes det lite evidens for at SCFAene har en virkning på fedme gjennom å regulere appetitten. I tillegg kan disse også potensielt ha andre positive eller negative virkninger i kroppen. Det kan spekuleres i om SCFAene er viktige for å opprettholde en konstant vekt, heller enn oppnåelse av vektreduksjon. Å modifisere fiberinntaket kan potensielt benyttes for å endre sammensetningen av mikrobiota og produksjonen av SCFAer. Her vil fibertypen og mengden som inntas ha betydning for virkningen av intervensjonen. Tilskudd med inulin-fettsyre-estere kan eventuelt benyttes som en metode for å øke nivåene av enkelte SCFAer ytterligere. Det vil videre være behov for flere studier for å kartlegge funksjonen av SCFAer i utviklingen av overvekt og fedme, samt for å bestemme om disse kan benyttes forebyggende eller som behandling.

6 Referanser

1. World Health Organization. Obesity and overweight: World Health Organization. [lest 14.03.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Maruvada P, Leone V, Kaplan LM, Chang EB. The Human Microbiome and Obesity: Moving beyond Associations. *Cell host & microbe* 2017;22(5):589-99.
3. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature reviews Endocrinology* 2015;11(10):577-91.
4. Torres-Fuentes C, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. The microbiota-gut-brain axis in obesity. *The lancet Gastroenterology & hepatology* 2017;2(10):747-56.
5. Rook G, Backhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ, McLean AR. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet* 2017;390(10093):521-30.
6. Hooper LV, Midtvedt T, Gordon JI. How host-microbial interactions shape the nutrient environment of the mammalian intestine. *Annual review of nutrition* 2002;22:283-307.
7. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006;444(7122):1022-3.
8. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS letters* 2014;588(22):4223-33.
9. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444(7122):1027-31.
10. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013;341(6150):1241214.
11. Fetissov SO. Role of the gut microbiota in host appetite control: bacterial growth to animal feeding behaviour. *Nature reviews Endocrinology* 2016;13(1):11-25.
12. Xiong Y, Miyamoto N, Shibata K, Valasek MA, Motoike T, Kedzierski RM, et al. Short-chain fatty acids stimulate leptin production in adipocytes through the G protein-coupled receptor GPR41. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(4):1045-50.
13. Psichas A, Sleeth ML, Murphy KG, Brooks L, Bewick GA, Hanyaloglu AC, et al. The short chain fatty acid propionate stimulates GLP-1 and PYY secretion via free fatty acid receptor 2 in rodents. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(3):424-9.
14. Frost G, Sleeth ML, Sahuri-Arisoylu M, Lizarbe B, Cerdan S, Brody L, et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature communications* 2014;5:3611.
15. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Gloor GB, Wolever TM. Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(12):1525-31.
16. Schwartz A, Taras D, Schafer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18(1):190-5.
17. Byrne CS, Chambers ES, Morrison DJ, Frost G. The role of short chain fatty acids in appetite regulation and energy homeostasis. *Int J Obes (Lond)* 2015;39(9):1331-8.
18. van de Wouw M, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Microbiota-Gut-Brain Axis: Modulator of Host Metabolism and Appetite. *J Nutr* 2017;147(5):727-45.

19. Goris AH, Westerterp KR. Physical activity, fat intake and body fat. *Physiology & behavior* 2008;94(2):164-8.
20. Willyard C. Heritability: The family roots of obesity. *Nature* 2014;508(7496):S58-60.
21. Backhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(44):15718-23.
22. LeBlanc JG, Milani C, de Giori GS, Sesma F, van Sinderen D, Ventura M. Bacteria as vitamin suppliers to their host: a gut microbiota perspective. *Current opinion in biotechnology* 2013;24(2):160-8.
23. Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015;26:26191.
24. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014;505(7484):559-63.
25. Kashtanova DA, Popenko AS, Tkacheva ON, Tyakht AB, Alexeev DG, Boytsov SA. Association between the gut microbiota and diet: Fetal life, early childhood, and further life. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 2016;32(6):620-7.
26. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol* 2014;12(10):661-72.
27. Shen Q, Zhao L, Tuohy KM. High-level dietary fibre up-regulates colonic fermentation and relative abundance of saccharolytic bacteria within the human faecal microbiota in vitro. *European journal of nutrition* 2012;51(6):693-705.
28. Parnell JA, Reimer RA. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr* 2009;89(6):1751-9.
29. Cani PD, Joly E, Horsmans Y, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in healthy human: a pilot study. *Eur J Clin Nutr* 2006;60(5):567-72.
30. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017;105(4):790-9.
31. Cummings JH, Pomare EW, Branch WJ, Naylor CP, Macfarlane GT. Short chain fatty acids in human large intestine, portal, hepatic and venous blood. *Gut* 1987;28(10):1221-7.
32. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS microbiology letters* 2009;294(1):1-8.
33. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental microbiology* 2017;19(1):29-41.
34. Poeker SA, Geirnaert A, Berchtold L, Greppi A, Krych L, Steinert RE, et al. Understanding the prebiotic potential of different dietary fibers using an in vitro continuous adult fermentation model (PolyFermS). *Scientific reports* 2018;8(1):4318.
35. Oufir LE, Barry JL, Flourie B, Cherbut C, Cloarec D, Bornet F, et al. Relationships between transit time in man and in vitro fermentation of dietary fiber by fecal bacteria. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(8):603-9.
36. Donaldson GP, Lee SM, Mazmanian SK. Gut biogeography of the bacterial microbiota. *Nat Rev Microbiol* 2016;14(1):20-32.
37. Shutterstock. Royalty-free arkivbilder, fotografier og videoer.[lest 18.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.shutterstock.com/nb/>
38. Cummings JH, Macfarlane GT. Colonic microflora: nutrition and health. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)* 1997;13(5):476-8.

39. McNeil NI. The contribution of the large intestine to energy supplies in man. *Am J Clin Nutr* 1984;39(2):338-42.
40. Wong JM, de Souza R, Kendall CW, Emam A, Jenkins DJ. Colonic health: fermentation and short chain fatty acids. *Journal of clinical gastroenterology* 2006;40(3):235-43.
41. Brown AJ, Goldsworthy SM, Barnes AA, Eilert MM, Tcheang L, Daniels D, et al. The Orphan G protein-coupled receptors GPR41 and GPR43 are activated by propionate and other short chain carboxylic acids. *J Biol Chem* 2003;278(13):11312-9.
42. Karaki S, Tazoe H, Hayashi H, Kashiwabara H, Tooyama K, Suzuki Y, et al. Expression of the short-chain fatty acid receptor, GPR43, in the human colon. *J Mol Histol* 2008;39(2):135-42.
43. Woo V, Alenghat T. Host-microbiota interactions: epigenomic regulation. *Current opinion in immunology* 2017;44:52-60.
44. Tang C, Ahmed K, Gille A, Lu S, Grone HJ, Tunaru S, et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nat Med* 2015;21(2):173-7.
45. Nøhr MK, Pedersen MH, Gille A, Egerod KL, Engelstoft MS, Husted AS, et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology* 2013;154(10):3552-64.
46. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404(6778):661-71.
47. Murphy KG, Bloom SR. Gut hormones and the regulation of energy homeostasis. *Nature* 2006;444(7121):854-9.
48. Barsh GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of body-weight regulation. *Nature* 2000;404(6778):644-51.
49. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature genetics* 1998;18(3):213-5.
50. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392(6674):398-401.
51. Schloegl H, Percik R, Horstmann A, Villringer A, Stumvoll M. Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2011;27(2):104-12.
52. Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 2018;361(6408).
53. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *The Journal of clinical investigation* 1998;101(3):515-20.
54. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety--effect of obesity and weight reduction. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity* 2001;25(8):1206-14.
55. Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, Herzog H, Cohen MA, Dakin CL, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418(6898):650-4.

56. Lin HC, Neevel C, Chen JH. Slowing intestinal transit by PYY depends on serotonergic and opioid pathways. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology* 2004;286(4):G558-63.
57. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes* 2012;61(2):364-71.
58. Larraufie P, Martin-Gallaussiaux C, Lapaque N, Dore J, Gribble FM, Reimann F, et al. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Scientific reports* 2018;8(1):74.
59. Guthoff M, Grichisch Y, Canova C, Tschritter O, Veit R, Hallschmid M, et al. Insulin modulates food-related activity in the central nervous system. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):748-55.
60. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997;138(10):4489-92.
61. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992.
62. Sloth B, Davidsen L, Holst JJ, Flint A, Astrup A. Effect of subcutaneous injections of PYY1-36 and PYY3-36 on appetite, ad libitum energy intake, and plasma free fatty acid concentration in obese males. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(2):E604-9.
63. Ribeiro G, Camacho M, Santos O, Pontes C, Torres S, Oliveira-Maia AJ. Association between hedonic hunger and body-mass index versus obesity status. *Scientific reports* 2018;8(1):5857.
64. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Morrison DJ, Murphy KG, Zac-Varghese SE, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut* 2015;64(11):1744-54.
65. Polyviou T, MacDougall K, Chambers ES, Viardot A, Psichas A, Jawaid S, et al. Randomised clinical study: inulin short-chain fatty acid esters for targeted delivery of short-chain fatty acids to the human colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44(7):662-72.
66. Byrne CS, Chambers ES, Alhabeeb H, Chhina N, Morrison DJ, Preston T, et al. Increased colonic propionate reduces anticipatory reward responses in the human striatum to high-energy foods. *Am J Clin Nutr* 2016;104(1):5-14.
67. Freeland KR, Wolever TM. Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr* 2010;103(3):460-6.
68. van der Beek CM, Canfora EE, Lenaerts K, Troost FJ, Damink S, Holst JJ, et al. Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clinical science (London, England : 1979)* 2016;130(22):2073-82.
69. Canfora EE, van der Beek CM, Jocken JWE, Goossens GH, Holst JJ, Olde Damink SWM, et al. Colonic infusions of short-chain fatty acid mixtures promote energy metabolism in overweight/obese men: a randomized crossover trial. *Scientific reports* 2017;7(1):2360.
70. Hobden MR, Guerin-Deremaux L, Rowland I, Gibson GR, Kennedy OB. Potential anti-obesogenic properties of non-digestible carbohydrates: specific focus on resistant dextrin. *The Proceedings of the Nutrition Society* 2015;74(3):258-67.

71. Tarini J, Wolever TM. The fermentable fibre inulin increases postprandial serum short-chain fatty acids and reduces free-fatty acids and ghrelin in healthy subjects. *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquee, nutrition et metabolisme* 2010;35(1):9-16.
72. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Cheng J, Wolever TMS. Acute increases in serum colonic short-chain fatty acids elicited by inulin do not increase GLP-1 or PYY responses but may reduce ghrelin in lean and overweight humans. *Eur J Clin Nutr* 2017;71(8):953-8.
73. van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, Gorissen SHM, Olde Damink SWM, van Eijk HM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism: clinical and experimental* 2018;87:25-35.
74. Daud NM, Ismail NA, Thomas EL, Fitzpatrick JA, Bell JD, Swann JR, et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22(6):1430-8.
75. Rebello CJ, Burton J, Heiman M, Greenway FL. Gastrointestinal microbiome modulator improves glucose tolerance in overweight and obese subjects: A randomized controlled pilot trial. *Journal of diabetes and its complications* 2015;29(8):1272-6.
76. Healey G, Brough L, Butts C, Murphy R, Whelan K, Coad J. Influence of habitual dietary fibre intake on the responsiveness of the gut microbiota to a prebiotic: protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, single-centre study. *BMJ open* 2016;6(9):e012504.
77. Healey G, Murphy R, Butts C, Brough L, Whelan K, Coad J. Habitual dietary fibre intake influences gut microbiota response to an inulin-type fructan prebiotic: a randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over, human intervention study. *Br J Nutr* 2018;119(2):176-89.
78. Bray GA, Nielsen SJ, Popkin BM. Consumption of high-fructose corn syrup in beverages may play a role in the epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr* 2004;79(4):537-43.
79. Boll EV, Ekstrom LM, Courtin CM, Delcour JA, Nilsson AC, Bjorck IM, et al. Effects of wheat bran extract rich in arabinoxylan oligosaccharides and resistant starch on overnight glucose tolerance and markers of gut fermentation in healthy young adults. *European journal of nutrition* 2016;55(4):1661-70.
80. Hartvigsen ML, Laerke HN, Overgaard A, Holst JJ, Bach Knudsen KE, Hermansen K. Postprandial effects of test meals including concentrated arabinoxylan and whole grain rye in subjects with the metabolic syndrome: a randomised study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68(5):567-74.
81. Ibrugger S, Vignsnaes LK, Blennow A, Skuflic D, Raben A, Lauritzen L, et al. Second meal effect on appetite and fermentation of wholegrain rye foods. *Appetite* 2014;80:248-56.
82. Nilsson AC, Johansson-Boll EV, Bjorck IM. Increased gut hormones and insulin sensitivity index following a 3-d intervention with a barley kernel-based product: a randomised cross-over study in healthy middle-aged subjects. *Br J Nutr* 2015;114(6):899-907.
83. Sandberg JC, Bjorck IM, Nilsson AC. Rye-Based Evening Meals Favorably Affected Glucose Regulation and Appetite Variables at the Following Breakfast; A Randomized Controlled Study in Healthy Subjects. *PloS one* 2016;11(3):e0151985.

84. Freeland KR, Wilson C, Wolever TM. Adaptation of colonic fermentation and glucagon-like peptide-1 secretion with increased wheat fibre intake for 1 year in hyperinsulinaemic human subjects. *Br J Nutr* 2010;103(1):82-90.
85. Neyrinck AM, Van Hee VF, Piront N, De Backer F, Toussaint O, Cani PD, et al. Wheat-derived arabinoxylan oligosaccharides with prebiotic effect increase satietogenic gut peptides and reduce metabolic endotoxemia in diet-induced obese mice. *Nutrition & diabetes* 2012;2:e28.
86. Darzi J, Frost GS, Swann JR, Costabile A, Robertson MD. L-rhamnose as a source of colonic propionate inhibits insulin secretion but does not influence measures of appetite or food intake. *Appetite* 2016;98:142-9.
87. Byrne CS, Preston T, Brignardello J, Garcia-Perez I, Holmes E, Frost GS, et al. The effect of L-rhamnose on intestinal transit time, short chain fatty acids and appetite regulation: a pilot human study using combined (13)CO₂/H₂ breath tests. *Journal of breath research* 2018;12(4):046006.
88. Fechner A, Kiehntopf M, Jahreis G. The formation of short-chain fatty acids is positively associated with the blood lipid-lowering effect of lupin kernel fiber in moderately hypercholesterolemic adults. *J Nutr* 2014;144(5):599-607.
89. Nilsson A, Johansson E, Ekstrom L, Bjorck I. Effects of a brown beans evening meal on metabolic risk markers and appetite regulating hormones at a subsequent standardized breakfast: a randomized cross-over study. *PloS one* 2013;8(4):e59985.
90. Olli K, Salli K, Alhoniemi E, Saarinen M, Ibarra A, Vasankari T, et al. Postprandial effects of polydextrose on satiety hormone responses and subjective feelings of appetite in obese participants. *Nutrition journal* 2015;14:2.
91. Vogt JA, Pencharz PB, Wolever TM. L-Rhamnose increases serum propionate in humans. *Am J Clin Nutr* 2004;80(1):89-94.
92. Moher D, Jadad AR, Nichol G, Penman M, Tugwell P, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled clinical trials* 1995;16(1):62-73.
93. Poutanen KS, Dussort P, Erkner A, Fizman S, Karnik K, Kristensen M, et al. A review of the characteristics of dietary fibers relevant to appetite and energy intake outcomes in human intervention trials. *Am J Clin Nutr* 2017;106(3):747-54.
94. Stubbs RJ, Hughes DA, Johnstone AM, Rowley E, Reid C, Elia M, et al. The use of visual analogue scales to assess motivation to eat in human subjects: a review of their reliability and validity with an evaluation of new hand-held computerized systems for temporal tracking of appetite ratings. *Br J Nutr* 2000;84(4):405-15.
95. Carrera-Quintanar L, Ortuno-Sahagun D, Franco-Arroyo NN, Viveros-Paredes JM, Zepeda-Morales AS, Lopez-Roa RI. The Human Microbiota and Obesity: A Literature Systematic Review of In Vivo Models and Technical Approaches. *International journal of molecular sciences* 2018;19(12).
96. Schmidt JB, Gregersen NT, Pedersen SD, Arentoft JL, Ritz C, Schwartz TW, et al. Effects of PYY3-36 and GLP-1 on energy intake, energy expenditure, and appetite in overweight men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2014;306(11):E1248-56.
97. Bingham S, Cummings JH, McNeil NI. Intakes and sources of dietary fiber in the British population. *Am J Clin Nutr* 1979;32(6):1313-9.
98. Pedersen C, Lefevre S, Peters V, Patterson M, Ghatei MA, Morgan LM, et al. Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. A dose-escalation study. *Appetite* 2013;66:44-53.
99. Helsedirektoratet. Kostrådene og næringsstoffer: Helsedirektoratet [lest 08.05.19]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/faglige-rad/kostradene-og-naeringsstoffer>

100. Sandberg JC, Bjorck IME, Nilsson AC. Effects of whole grain rye, with and without resistant starch type 2 supplementation, on glucose tolerance, gut hormones, inflammation and appetite regulation in an 11-14.5 hour perspective; a randomized controlled study in healthy subjects. *Nutrition journal* 2017;16(1):25.
101. Kaji I, Karaki S, Tanaka R, Kuwahara A. Density distribution of free fatty acid receptor 2 (FFA2)-expressing and GLP-1-producing enteroendocrine L cells in human and rat lower intestine, and increased cell numbers after ingestion of fructo-oligosaccharide. *J Mol Histol* 2011;42(1):27-38.
102. Remely M, Aumueller E, Merold C, Dworzak S, Hippe B, Zanner J, et al. Effects of short chain fatty acid producing bacteria on epigenetic regulation of FFAR3 in type 2 diabetes and obesity. *Gene* 2014;537(1):85-92.
103. Duca FA, Swartz TD, Sakar Y, Covasa M. Increased oral detection, but decreased intestinal signaling for fats in mice lacking gut microbiota. *PloS one* 2012;7(6):e39748.
104. Rahat-Rozenbloom S, Fernandes J, Cheng J, Gloor GB, Wolever TM. The acute effects of inulin and resistant starch on postprandial serum short-chain fatty acids and second-meal glycemic response in lean and overweight humans. *Eur J Clin Nutr* 2017;71(2):227-33.
105. Lin HV, Frassetto A, Kowalik EJ, Jr., Nawrocki AR, Lu MM, Kosinski JR, et al. Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PloS one* 2012;7(4):e35240.
106. Servier. Servier medical art.[lest 18.04.19]. Tilgjengelig fra: <https://smart.servier.com/>

Vedlegg

Fullstendig søk i PubMed

((("fatty acids, volatile"[MeSH Terms] OR ("fatty"[Title/Abstract] AND "acids"[Title/Abstract] AND "volatile"[Title/Abstract]) OR "volatile fatty acids"[Title/Abstract] OR ("short"[Title/Abstract] AND "chain"[Title/Abstract] AND "fatty"[Title/Abstract] AND "acid"[Title/Abstract]) OR "short chain fatty acid"[Title/Abstract]) OR ("fatty acids, volatile"[MeSH Terms] OR ("fatty"[Title/Abstract] AND "acids"[Title/Abstract] AND "volatile"[Title/Abstract]) OR "volatile fatty acids"[Title/Abstract] OR "scfa"[Title/Abstract]) OR acetate[Title/Abstract] OR ("propionates"[MeSH Terms] OR "propionates"[Title/Abstract] OR "propionate"[Title/Abstract]) OR ("butyrates"[MeSH Terms] OR "butyrates"[Title/Abstract] OR "butyrate"[Title/Abstract])) AND (("appetite"[MeSH Terms] OR "appetite"[All Fields]) OR ("appetite regulation"[MeSH Terms] OR ("appetite"[Title/Abstract] AND "regulation"[Title/Abstract]) OR "appetite regulation"[Title/Abstract]) OR ("feeding behaviour"[Title/Abstract] OR "feeding behavior"[MeSH Terms] OR ("feeding"[Title/Abstract] AND "behavior"[Title/Abstract]) OR "feeding behavior"[Title/Abstract]) OR "food intake"[Title/Abstract] OR ("satiation"[MeSH Terms] OR "satiation"[Title/Abstract] OR "satiety"[Title/Abstract]) OR ("hunger"[MeSH Terms] OR "hunger"[Title/Abstract]))) AND (("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Title/Abstract]) OR ("clinical study"[Publication Type] OR "clinical studies as topic"[MeSH Terms] OR "clinical study"[Title/Abstract])) AND English[lang]



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

Postboks 5003
NO-1432 Ås
Norway