

“Einfluss einer kurzfristigen fettreichen Interventionsdiät auf den Glukosestoffwechsel
und die Energiehomöostase sowie Implikationen für die hedonische Regulation”

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-

Aus dem Institut für Endokrinologie und Diabetes

der Universität zu Lübeck

Direktoren:

Prof. Dr. med. Sebastian M. Meyhöfer

Prof. Dr. rer. nat. Jens Mittag

vorgelegt von

Frank Strenge

aus Schwerin

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Sebastian Meyhöfer
2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. physiol. Martin Tegtmeier

Tag der mündlichen Prüfung: 10.08.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 10.08.2022

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	II
Abkürzungen	III
1. Einleitung.....	- 1 -
1.1 „Das Leben ist zu kurz, um schlecht zu essen“ (Sprichwort, Ursprung unbekannt)	- 1 -
1.2 Ernährung in Deutschland	- 2 -
1.3 Glukosehomöostase.....	- 6 -
1.3.1 Regulation durch Insulin und Glucagon.....	- 6 -
1.3.2 Beurteilung der Glukosehomöostase über den HOMA1-IR und den Insulinogenic Index	- 8 -
1.3.3 Regulation durch Growth Hormone	- 8 -
1.3.4 Regulation durch Cortisol.....	- 9 -
1.4 Lipidstoffwechsel	- 10 -
1.5 Aminosäurestoffwechsel	- 11 -
1.6 Wechselseitige Beziehung zwischen Glukose-Stoffwechsel und dem zentralen Nervensystem	- 11 -
1.7 Energiehomöostase.....	- 12 -
1.8 Fragestellung	- 14 -
2. Material und Methoden	- 15 -
2.1 Studienaufbau.....	- 15 -
2.2 Ernährung während der Versuche	- 20 -
2.2.1 Berechnung der isokalorischen standardisierten Mahlzeiten	- 20 -

2.2.2	Zusammenstellung der Mahlzeiten.....	- 20 -
2.2.3	Zubereitung der Mahlzeiten an den Versuchstagen.....	- 21 -
2.3	Aufzeichnung des Schlafs mittels Polysomnographie.....	- 22 -
2.4	Laborchemische Bestimmungen in Blut und Urin	- 22 -
2.4.1	Verarbeitung der Blut- sowie Urinproben.....	- 22 -
2.5	Messung der Glukosehomöostase mittels intravenösem Glukosetoleranztest	- 23 -
2.5.1	Elektrochemische Glukosemessung	- 23 -
2.6	Hormonbestimmungen	- 24 -
2.7	Bestimmung des Ruheenergieverbrauchs mittels Kalorimetrie	- 24 -
2.8	Messung der hedonischen Regulation	- 25 -
2.8.1	Erfassung der Verarbeitung von Essensreizen	- 25 -
2.9	Statistische Auswertung	- 25 -
3.	Ergebnisse.....	- 27 -
3.1	Charakterisierung der Studienpopulation	- 27 -
3.2	Glukosehomöostase.....	- 28 -
3.2.1	Blutglukosetagesprofil.....	- 28 -
3.2.2	Blutglukosespiegel unter intravenöser Glukosebelastung	- 29 -
3.2.3	Insulintagesprofil.....	- 30 -
3.2.4	Insulinspiegel unter intravenöser Glukosebelastung	- 31 -
3.2.5	HOMA1-IR und Insulinogenic Index.....	- 32 -
3.2.6	C-Peptidtagesprofil.....	- 33 -
3.2.7	C-Peptidspiegel unter intravenöser Glukosebelastung	- 34 -
3.3	Bestimmung von Cortisol, Glucagon und Growth Hormone	- 35 -
3.3.1	Cortisoltagesprofil	- 35 -

3.3.2	Glucagontagesprofil	- 36 -
3.3.3	Growth-Hormone-Tagesprofil.....	- 37 -
3.4	Ruheenergieverbrauch unter Kontroll- und Fettbedingung.....	- 38 -
3.5	Respiratorische Quotienten unter Kontroll- und Fettbedingung	- 38 -
3.6	Subjektives Befinden unter Kontroll- und Fettbedingung im tageszeitlichen Verlauf..	- 39 -
4.	Diskussion	- 43 -
5.	Literaturverzeichnis.....	- 61 -
6.	Danksagungen	- 69 -
7.	Eigenständigkeitserklärung.....	- 70 -
8.	Ethikvotum	- 70 -

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Charakteristika der Studienpopulation	- 16 -
Tabelle 2 Intraassay-Variationskoeffizienten sowie die analytischen Sensitivitäten der untersuchten Hormone entsprechend der Herstellerangaben.....	- 24 -
Tabelle 3 Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt der einzelnen Versuchssitzungen.....	- 27 -

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Median der Zufuhr an Kohlenhydraten in Prozent der Referenzwerte der deutschen, österreichischen und schweizerischen Ernährungsgesellschaften	4 -
Abbildung 2 Median der Zufuhr an Fett in Prozent der Referenzwerte der deutschen, österreichischen und schweizerischen Ernährungsgesellschaften	4 -
Abbildung 3 Glukosehomöostase.....	7 -
Abbildung 4 Studiendesign der Nutriclocks-Studie	18 -
Abbildung 5 Makronährstoffkomposition der Nahrung während der Kontroll- und der Fettdiät	20 -
Abbildung 6 Glukose-Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung.....	28 -
Abbildung 7 Glukose-Profil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung.....	29 -
Abbildung 8 Insulintagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung.....	30 -
Abbildung 9 Insulinprofil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung.....	31 -
Abbildung 10 HOMA1-IR an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung	32 -
Abbildung 11 Insulinogenic Index der Kontroll- und Fettbedingung	32 -
Abbildung 12 C-Peptidtagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung.....	33 -
Abbildung 13 C-Peptidprofil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung.....	34 -
Abbildung 14 Cortisoltagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung	35 -
Abbildung 15 Glucagontagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung	36 -
Abbildung 16 Growth Hormone - Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung.....	37 -
Abbildung 17 Ruheenergieverbrauch an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung.....	38 -
Abbildung 18 Respiratorischer Quotient an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung.....	38 -
Abbildung 19 Subjektives Hungergefühl im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung.....	39 -
Abbildung 20 Subjektives Sättigungsgefühl im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung	40 -
Abbildung 21 Subjektiver Appetit im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung.....	40 -

Abbildung 22 Subjektiver Appetit auf süße Speisen im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung - 41 -

Abbildung 23 Subjektiver Appetit auf herzhaftere Speisen im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung - 42 -

Abbildung 24 Wanting und Liking im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung - 42 -

Abbildung 25 Repräsentative Darstellung der Insulinfreisetzung durch Beta-Zellen - 46 -

Abkürzungen

A	Österreich
Acetyl-CoA	Acetyl-Coenzym A
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AMP	Adenosinmonophosphat
Appetit _{generell}	genereller Appetit auf Essen
Appetit _{herzhaft}	Appetit auf herzhafte Speisen
Appetit _{süß}	Appetit auf süße Speisen
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	area under the curve
BE	Blutentnahme
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMI	Body Mass Index
CBBM	Center of Brain, Behavior and Metabolism (Campus Lübeck)
CH	Schweiz
Covid19	Corona Virus Disease 2019
C-Peptid	connecting peptide
CRH	Corticotropin Releasing Hormone
D	Deutschland
d	Ablesbarkeit
DASH-Diät	Dietary Approaches to Stop Hypertension
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ET	Essenbezogene Tests (“Wanting/Liking”)
F+	fetteiche Diät
FPIR	first phase insulin response
G	Gauge
GERn-Studie	Gesundheits- und Ernährungsstudie in Deutschland (GERn-Studie)
GIP	Gastric Inhibitory Peptide
GLP-1	Glucagon-like peptide 1
GLUT4	Glukosetransporter Typ 4
HDL	High Density Lipoprotein

HOMA IR	homeostatic model assessment
HOMA1-%B	Beta-Zellfunktion
HOMA1-IR	Insulinresistenz
HPA-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HWZ	Halbwertszeit
IGF-1	Insulin-like Growth Factor 1
ivGTT	intravenöser Glukosetoleranztest
K+	kohlenhydratreiche Diät
KON	Kontrolldiät
LDL	Low Density Lipoprotein
MW	Mittelwert
n	Probandenzahl
NEMONIT	Nachfolgestudie der nationalen Verzehrstudie
NK	neurokognitive Tests
NVS	Nationale Verzehrstudie
REE	resting energy expenditure
RQ	respiratorischer Quotient
RZB	relative Zentrifugalbeschleunigung
S	Symptomrating
SD	Standardabweichung
TEE	Total energy expenditure
U	Urinprobe
UCP-1	Uncoupling Protein 1/Thermogenin
UK	Großbritannien
WAT	Fettgewebsbiopsie
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1. Einleitung

1.1 „Das Leben ist zu kurz, um schlecht zu essen“ (Sprichwort, Ursprung unbekannt)

Ernährung ist in unserer heutigen Wohlstandsgesellschaft weniger ein Grundbedürfnis, das es zu stillen gilt, als vielmehr ein Lifestyle-Problem. Heute ist es nicht mehr relevant, dass wir etwas essen, sondern was und wie gegessen wird. Im Zuge dessen gibt es immer neue Ernährungsratschläge und Diäten, die zu einer angeblichen Verbesserung unserer Lebensqualität führen sollen. In der Boulevardpresse findet man unzählige solcher Ernährungsratgeber (1–3). Dabei fehlen häufig valide Daten, um deren Einfluss auf metabolische Parameter bewerten zu können (4). „High Carb“, „Low Fat“, „Atkins-Diät“ sowie Intervallfasten sind nur einige von unzähligen Ernährungsvorschlägen, die eine Verbesserung der Gesundheit versprechen (5). Häufig findet hier eine Restriktion bestimmter Makronährstoffe der Nahrung - nämlich Kohlenhydrate, Fette oder Proteine - statt, da diese die Gewichtsproblematik der interessierten Kunden und Kundinnen vermeintlich hervorgerufen haben.

Inwieweit eine derartige Einschränkung der Makronährstoffkomposition einen Einfluss auf die metabolische Gesundheit hat, ist Gegenstand aktueller Forschung. Insbesondere die Entstehung metabolischer Erkrankungen, wie Adipositas oder Diabetes mellitus Typ 2, und der Einfluss diverser Makro- sowie Mikronährstoffe werden in Tier- und Humanexperimenten untersucht (6–8).

Übergewicht entsteht vornehmlich durch eine langfristige positive Energiebilanz, wobei diese die Differenz aus Energiezufuhr und –verbrauch widerspiegelt. Es gibt bereits mehrere Belege dafür, dass die Langzeitfolgen einer chronisch hyperkalorischen fettreichen Ernährung zu einer Gewichtszunahme und damit zu einer erhöhten Insulinresistenz beziehungsweise der Manifestation eines Diabetes mellitus Typ 2 führen können (9). Auch eine Assoziation für ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse wurde beobachtet (10).

Ob eine kurzfristige fettreiche, aber isokalorische Ernährung bereits einen Einfluss auf metabolische Parameter hat, bleibt weiterhin unklar. Auch die Frage, wie und in welchem Expositionszeitraum bereits ein Einfluss zu erwarten ist, ist unverstanden. Führt beispielsweise das üppige Festessen, welches in aller Regel hyperkalorisch und fettreich ist, an den Feiertagen bereits zu detektierbaren Veränderungen einschlägiger metabolischer Marker?

In dieser Arbeit sollen die Effekte einer fettreichen Ernährung im Vergleich zu einer isokalorischen Kontrolldiät – orientiert an den Empfehlungen der Fachgesellschaften – an einer Studienpopulation aus jungen, gesunden Männern unter standardisierten kontrollierten Laborbedingungen untersucht werden. Hierbei wurden insbesondere Veränderungen des Glukose-Stoffwechsels und der hedonischen Aspekte analysiert.

1.2 Ernährung in Deutschland

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und die Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin e.V. (DGE) empfehlen eine geschlechtsspezifische Energiezufuhr in Abhängigkeit vom Alter, von körperlicher Aktivität sowie von Körpergröße und -gewicht. Die empfohlene tägliche Energiezufuhr sollte zu 50 % von Kohlenhydraten, 30 % von Fetten und 15 % von Proteinen gedeckt werden. Auch die Deutsche Adipositas Gesellschaft e.V. empfiehlt den Fettanteil möglichst niedrig zu halten, unter anderem im Hinblick auf eine geplante Gewichtsreduktion (11).

Obwohl diverse Fachgesellschaften eine allgemeine Empfehlung für eine vollwertige Ernährung aussprechen, sieht die Ernährungssituation in Deutschland anders aus. Die WHO warnt davor, dass weltweit eine Zunahme an Übergewicht und Adipositas beobachtet werden kann (12). In Deutschland sind zuletzt 59 % der Männer und 37 % der Frauen im Alter von 18 bis 65 Jahren übergewichtig, wobei Übergewicht als Body Mass Index (BMI) größer gleich 25 kg/m^2 definiert wird (13). Übergewicht und Adipositas stellen einen erheblichen kardiovaskulären Risikofaktor dar und belasten das deutsche Gesundheitssystem vermutlich mit mindestens 25,7 Milliarden Euro im Jahr 2020 (14). Damit entsprechen die Ausgaben infolge Übergewicht-assoziiierter Erkrankungen 7,1 % des Bundeshaushaltes im Jahr 2020, ohne den Nachtragshaushalt im Rahmen der Covid19-Pandemie (15).

Zwischen 2005 und 2007 wurden 20000 Deutsche im Alter von 14 bis 80 Jahren in der Nationalen Verzehrstudie (NVS) des Max Rubner-Institutes im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) zu ihrem Ernährungsverhalten untersucht. Hier zeigte sich eine deutliche Abweichung der tatsächlichen Ernährungssituation in Deutschland im Vergleich zu den Empfehlungen der Fachgesellschaften (16). In dem Ergebnisbericht des Max Rubner-Institutes konnte gezeigt werden, dass 36 % der Männer und 31 % der Frauen den Richtwert der täglichen Energiezufuhr überschreiten. Weiterhin konnten 73 % der Männer beziehungsweise 56 % der Frauen den empfohlenen Kohlenhydratanteil der täglichen Energiezufuhr nicht erreichen

(siehe Abbildung 1). Dafür überschritten 80 % der Männer und 76 % der Frauen den Richtwert für die anteilige Fettzufuhr (siehe Abbildung 2) (16,17). Die mediane Proteinzufuhr entsprach damals 14 % bei beiden Geschlechtern und lag damit etwas unterhalb der heutigen Empfehlungen (17,18).

In der Nachfolgestudie NEMONIT wurde die weitere Entwicklung einer Subpopulation mit 1617 Teilnehmern im Zeitraum zwischen 2006 und 2014 untersucht. Hier zeigte sich eine Konstanz der durchschnittlichen Energiezufuhr, wobei der Kohlenhydratanteil zugunsten eines erhöhten Fettanteils sank. So fiel der Kohlenhydratanteil an der täglichen Energiezufuhr in der Subpopulation von initial 45,2 % bei den Männern auf 42,6 % beziehungsweise von 49,2 % auf 44,5 % bei den Frauen. Der Fettanteil stieg in der Subgruppe bei den Männern von 34,6 % auf 37,7 % beziehungsweise bei den Frauen von 33,6 % auf 38,0 % (19). Zusammenfassend scheint sich der Großteil der deutschen Bevölkerung zu fettreich im Vergleich zu den Empfehlungen der führenden Fachgesellschaften zu ernähren. Außerdem ernährt sich mindestens ein Drittel hyperkalorisch im Vergleich zum täglich geschätzten Energieverbrauch. Da eine erhöhte Kalorienzufuhr und demzufolge positive Energiebilanz mit diversen gesundheitlichen Risiken und damit auch gesundheitsökonomischen Folgen einhergeht, ist die Ernährungssituation in Deutschland weiterhin Gegenstand aktueller Forschung. Im November 2020 wurde der 14. Ernährungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung veröffentlicht (20). Hier wurde erneut vor einer zu fettreichen Ernährung gewarnt (21). Weiterhin sollte 2020 die Gesundheits- und Ernährungsstudie in Deutschland (Gern-Studie) des Max Rubner- und des Robert-Koch-Institutes im Auftrag des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) starten. Angesichts der Covid19-Pandemie musste der Beginn dieser Studie auf unbestimmte Zeit verschoben werden (22). Hier werden voraussichtlich 10000 Personen sowohl zum Ernährungsverhalten untersucht als auch weiterführende Blut- und Urinuntersuchungen durchgeführt (16).

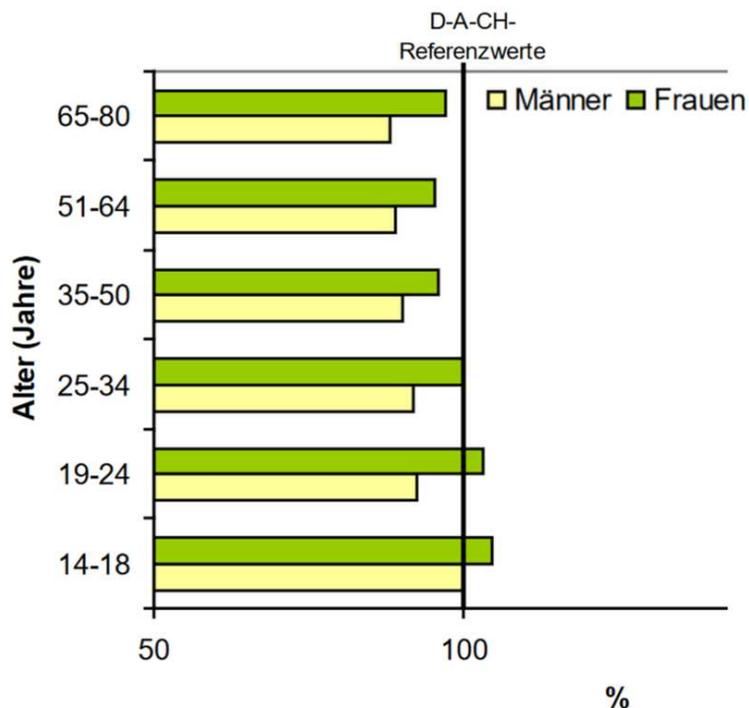


Abbildung 1 Median der Zufuhr an Kohlenhydraten in Prozent der Referenzwerte der deutschen, österreichischen und schweizerischen Ernährungsgesellschaften mit freundlicher Genehmigung des Max Rubner-Instituts, modifiziert nach (23)

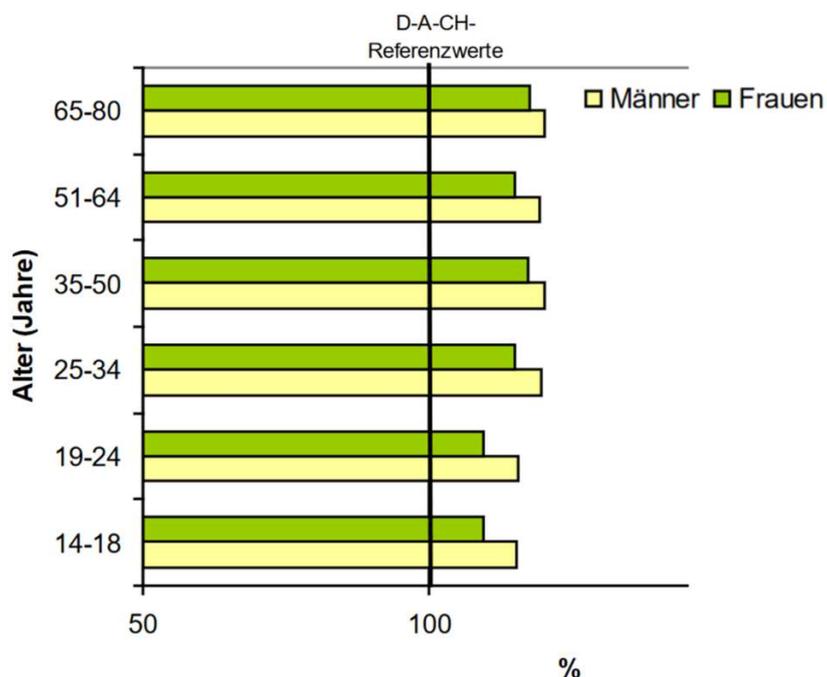


Abbildung 2 Median der Zufuhr an Fett in Prozent der Referenzwerte der deutschen, österreichischen und schweizerischen Ernährungsgesellschaften mit freundlicher Genehmigung des Max Rubner-Instituts, modifiziert nach (23)

Weiterhin gibt es eine Vielzahl an sogenannten Lifestyle-Diäten wie beispielsweise Ornish, Atkins, Low Carb oder High Carb, welche oftmals keinerlei empirische Belege aufweisen und eventuell sogar mehr schaden als präventiv wirken können (4). Laut Santos et al. haben

weltweit etwa 42 % der Erwachsenen mindestens einmal versucht, Gewicht abzunehmen (24). Nach der Nationalen Verzehrstudie II haben sich 12 % der Deutschen diätetisch ernährt, davon 7 % aufgrund einer Erkrankung wie Diabetes mellitus oder einer Fettstoffwechselstörung sowie 5 % zur Gewichtsreduktion (16). Im Umbrella Review von Dinu et al. wurden die Effekte populärer Diäten auf anthropometrische und kardiometabolische Parameter näher untersucht. Hierzu wurde eine Bewertung einer Vielzahl von Metaanalysen randomisiert kontrollierter Studien gemäß der Umbrella-Review-Methodik des Joanna Briggs-Institutes, Adelaide, Australien durchgeführt (4,25). Der Großteil der Metaanalysen wurde als methodisch unzureichend bewertet und generell sei die Evidenz über den Nutzen der Diäten nur schwach (4). Die höchste Evidenz für die Verbesserung des Körpergewichts, des BMI, des Gesamt-Cholesterins, des Glukosestoffwechsels und des Blutdrucks konnte im Rahmen einer mediterranen Ernährungsweise beobachtet werden. Weiterhin gibt es Hinweise auf eine Verbesserung des Körpergewichts und des Blutdrucks bei einer DASH-Diät. Die DASH-Diät beinhaltet eine Reduktion fett- und cholesterinreicher Lebensmittel zugunsten eines hohen Anteils an Obst und Gemüse. Außerdem soll hier eine salzärmere Ernährung erzielt werden (26). Die Datenlage anderer Diäten war allerdings inkonsistent (4).

Der Cochrane-Review von Hooper et al. beinhaltete auch die Women's Health Initiative Dietary Modification Trial, in der eine Gewichtsreduktion unter einer fettreduzierten Ernährung im Vergleich zu einer isokalorischen fettreichen Diät bezogen auf die Empfehlungen der WHO nachgewiesen wurde (27). Hier zeigte sich unter der fettarmen Diät auch eine Veränderung des Lipidprofils. Zwar sanken unter diesen Bedingungen das Gesamt- und das LDL-Cholesterin stärker ab als unter der fettreichen Ernährung. Allerdings sank das vermeintlich atheroprotektive HDL-Cholesterin ebenfalls ab, sodass die Risikobewertung für kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin offen bleibt (28).

1.3 Glukosehomöostase

1.3.1 Regulation durch Insulin und Glucagon

Der Glukosestoffwechsel stellt ein hochgradig reguliertes System dar, in dem mehrere Organsysteme sich wechselseitig beeinflussen. In Abbildung 3 ist die Regulation der Glukosehomöostase dargestellt (29). Fällt der Blutglukosespiegel unter einen kritischen Wert, beginnt der Organismus mit einer Gegenregulation zur Anhebung des Blutglukosespiegels beziehungsweise um ein weiteres Absinken desselben zu vermeiden (30). Dazu wird die Glukoneogenese und die Glykogenolyse in der Leber erheblich gesteigert (30,31). Die Glukoneogenese dient der Versorgung des Organismus mit Glukose. Vor allem Erythrozyten und das Nierenmark sind hierauf angewiesen, da Glukose als einzige Energiequelle dient. Das Nervensystem ist ebenfalls auf Glukose angewiesen, wenngleich unter Hungerbedingungen nach mehrtägiger Nahrungskarenz der Energiestoffwechsel auf Ketonkörper umgestellt werden kann (32). In Säugetieren erfolgt die Glukoneogenese in der Leber, den Nieren und in der Dünndarmschleimhaut. Hier werden Laktat aus der Muskulatur und den Erythrozyten, glucogene Aminosäuren v.a. aus der Proteolyse aus der Muskulatur sowie Glycerin aus dem Fettgewebe der Glukoneogenese zugeführt (31).

Ein wichtiges Signal für die Glukoneogenese stellt Glucagon aus den Alpha-Zellen des Pankreas dar. Das Peptidhormon Glucagon wird exozytotisch bei niedrigen Blutglukosespiegeln sowie bei hohen Aminosäurekonzentrationen im Blut, insbesondere von Arginin freigesetzt (33). Hohe Insulin- sowie Somatostatinspiegel hemmen die Freisetzung von Glucagon. Außerdem führt ein niedriger Insulinspiegel im Rahmen des niedrigen Blutzuckerspiegels zu einer Enthemmung der oben genannten kompensatorischen Stoffwechselfvorgänge. Auch intestinal sowie in der Niere wird – wenn auch geringfügiger als in der Leber – die Glukoneogenese für den Gesamtorganismus stimuliert (31,32). In Muskelzellen wird unter sogenannten Hungerbedingungen mit niedrigen Blutglukosespiegeln ebenfalls die Glykogenolyse stimuliert. Dies dient allerdings nahezu ausschließlich dem intrazellulären Energiestoffwechsel der Muskelzelle (31,33).

Andererseits führt ein Anstieg des Blutglukosespiegels zur Insulinausschüttung aus den Beta-Zellen des Pankreas. Insulin als Peptidhormon, bestehend aus einer A- und einer B-Kette, wird über mehrere Syntheseschritte nach Abspaltung des C-Peptids gemeinsam im Komplex mit Zink in sekretorischen Vesikeln gespeichert (32). Intrazelluläre Prozesse führen durch

hohe Glukosespiegel im Blut zur erhöhten Insulinsekretion. Dies führt vornehmlich zu einer Aufnahme der Blutglukose in Insulin-abhängige Gewebe mittels Glukosetransporter vom Typ 4 (GLUT4) (30). Außerdem führt die Insulinausschüttung zu einer Hemmung der Blutglukosespiegel steigernden Prozesse wie die Glukoneogenese und die Glykogenolyse. Weiterhin werden die Glykolyse und die Glykogensynthese stimuliert. Auch die Lipolyse als weiterer Mechanismus der Adenosintriphosphat (ATP) – Synthese unter Hungerbedingungen wird durch Insulin gehemmt. Andererseits wird die Fettsäuresynthese gefördert (31,32). Auch andere Signale als ein erhöhter Blutglukosespiegel können eine Insulinsekretion induzieren. Unter anderem wirken Aminosäuren, v.a. Arginin, Fettsäuren, Entero hormone wie Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) und Gastric Inhibitory Peptide (GIP) sowie ein erhöhter Parasympathikotonus als sekretionsstimulierende Faktoren (34,35). Andererseits führen ein erhöhter Sympathikotonus sowie ein erhöhter Somatostatin Spiegel zu einer Inhibierung der Insulinfreisetzung. Adrenalin führt über Beta-2-Rezeptoren zu einer Stimulation sowie über Alpha-2-Rezeptoren zu einer Hemmung der Insulinsekretion (34,36).

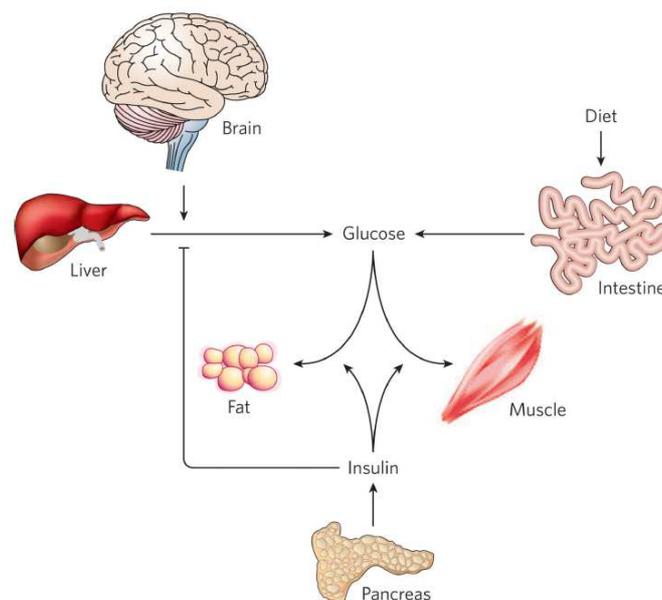


Abbildung 3 Glukosehomöostase

Physiologisch erfolgt eine Anhebung des Blutglukosespiegels hauptsächlich durch intestinale Aufnahme und durch die Freisetzung von Glukose aus der Leber. Infolge der Insulinwirkung werden die Glukoneogenese und die Glykogenolyse gehemmt. Weiterhin führt Insulin zur Aufnahme von Glukose in insulinabhängige Gewebe, beispielsweise in Muskel- und Fettzellen. Außerdem scheint das zentrale Nervensystem die Glukoneogenese glukoseabhängig regulieren zu können.

mit freundlicher Genehmigung des Autors, modifiziert nach (29)

1.3.2 Beurteilung der Glukosehomöostase über den HOMA1-IR und den Insulinogenic Index

Der HOMA-IR (= homeostatic model assessment) dient der Beurteilung der Insulinresistenz und der Beta-Zellfunktion. Seit seiner Erstbeschreibung 1985 stellt der HOMA-IR sowohl eine nützliche klinische als auch epidemiologische Methode zur Beurteilung des Glukosestoffwechsels dar (37). Man unterscheidet den HOMA1 – nach der Originalveröffentlichung von Mathews et al., 1985 – von dem HOMA2 aus dem Jahr 1996, welches ein Computer-basiertes mathematisches Verfahren darstellt, für neue Insulinassays kalibriert wurde und einer unserer Zeit ähnlicheren Population angeglichen wurde (37,38). Das HOMA-Modell basiert grundlegend darauf, dass der Zusammenhang zwischen Glukose und Insulin wesentlich das Gleichgewicht zwischen der hepatischen Glukosefreisetzung und der Insulinsekretion widerspiegelt (37). Die hier bestehende Rückkopplungsschleife wurde aus experimentellen Daten aus einer untersuchten Studienpopulation ermittelt, sodass sich daraus folgende Approximationsgleichungen für die Insulinresistenz (HOMA1-IR) und die Beta-Zellfunktion (HOMA1-%B) ergeben:

$$HOMA1 - IR = FPI \times FPG \div 22,5$$

$$HOMA1 - \%B = (20 \times FPI) \div (FPG - 3,5)$$

FPI fasting plasma insulin concentration (mU/L)

FPG fasting plasma glucose (mmol/L)

Das HOMA2-Modell als Computer-basiertes Modell ist unter anderem auf Internetplattformen, z.B. www.OCDDEM.ox.ac.uk verfügbar (37).

Weiterhin lässt sich im Rahmen der Auswertung eines intravenösen Glukosetoleranztests der Insulinogenic Index ermitteln. Bereits in den 1960ern beschrieben Seltzer et al. den Insulinogenic Index zur Beurteilung der Beta-Zellfunktion unter oraler Glukosebelastung (39). Hierbei wurde der Insulinogenic Index als Quotient aus dem Anstieg der Insulin- und der Glukosekonzentration 30 min nach der Glukosegabe definiert (40).

1.3.3 Regulation durch Growth Hormone

Das aus der Adenohypophyse freigesetzte Growth Hormone reguliert ebenfalls den Energiestoffwechsel. So werden hierdurch die Glycogenolyse sowie die Glukosefreisetzung in der Leber gesteigert. Weiterhin wird durch Enzyminduktion die Lipolyse erhöht. Im

weißen Fettgewebe werden ebenfalls die Lipolyse sowie die Fettsäurefreisetzung gesteigert. Im braunen Fettgewebe induziert das Growth Hormone das Entkopplungsprotein Thermogenin (= Uncoupling Protein 1/UCP-1) und steigert damit die Thermogenese (29,32). Growth Hormone bewirkt in der Skelettmuskulatur eine vermehrte Aufnahme von Fettsäuren und eine Hemmung der Glukoseverwertung, sodass eine Umstellung von Glukose- auf Fettoxidation eingeleitet wird (41).

Growth Hormone wird pulsatil freigesetzt und unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, wobei der Zenit in der ersten Nachthälfte erreicht wird. Das Growth Hormone Releasing Hormone stimuliert die Freisetzung von Growth Hormone, während Somatostatin inhibitorisch wirkt (42). Auch Ghrelin als Hungersignal sowie niedrige Blutglukosespiegel führen zu einer erhöhten Freisetzung des Growth Hormones. Fettsäuren führen zu einer Hemmung der Growth Hormone – Freisetzung. Die Wirkung des Growth Hormones wird vorrangig über Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1) vermittelt, wobei IGF-1 wiederum die Growth Hormone-Sekretion im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt (42,43). Das Growth Hormone fungiert im Glukose- und im Lipidstoffwechsel als Gegenspieler zum Insulin. (41)

1.3.4 Regulation durch Cortisol

Die Cortisolfreisetzung aus der Nebennierenrinde wird durch das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) stimuliert, welches wiederum durch Corticotropin Releasing Hormone (CRH) reguliert wird. Auch diese Hormonachse unterliegt einer negativen Rückkopplung. CRH wird in 7-10 Pulsen innerhalb von 24 h freigesetzt, die vor allem nachts und am Morgen auftreten. Eine erhöhte CRH-Freisetzung wird durch Stress, niedrige Blutglukosespiegel etc. induziert. Nachfolgend steigen die ACTH-Spiegel und bewirken einen Anstieg des Cortisolspiegels am Morgen mit einem langsamen Abfall über den Tag (32). Das Cortisoltagesprofil unterliegt einem zirkadianen Muster (44).

Pro Tag werden 5-30 mg Cortisol in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde synthetisiert. Der normale Cortisolspiegel liegt morgens und nüchtern bei 5-25 µg/dL (0,14-0,69 µmol/L), wobei im Serum 90 % an Transcortin gebunden vorliegen. Cortisol wirkt ebenfalls wie Glucagon oder Adrenalin antagonistisch gegenüber Insulin, wobei Cortisol zu einer langsameren, nachhaltigen Glukosebereitstellung führt (45). Unter anderem dient der nächtliche Cortisolanstieg der Aufrechterhaltung des Glukosespiegels während der Nahrungskarenz in der Nacht. Cortisol bewirkt eine Steigerung der hepatischen Glukoneogenese und hemmt die periphere Glukoseverwertung. Weiterhin führt der

Cortisolanstieg zur vermehrten Proteolyse in der Skelettmuskulatur und zur verstärkten Lipolyse im weißen Fettgewebe, sodass einerseits vermehrt glucogene Aminosäuren sowie Glycerin anfallen und der Glukoneogenese zugeführt werden können (45). Andererseits führt die erhöhte Freisetzung freier Fettsäuren im Rahmen der gesteigerten Lipolyse zu einer erhöhten Insulinresistenz im peripheren Gewebe, sodass der Glukosespiegel indirekt darüber aufrechterhalten wird.

1.4 Lipidstoffwechsel

Durch die Nahrungsaufnahme zugeführte Lipide, insbesondere Triacylglyceride, Phospholipide und Cholesterinester, werden durch Lipasen abgebaut. Die freigesetzten Fettsäuren werden dann an den Mitochondrien über Beta-Oxidation zu Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) abgebaut. Acetyl-CoA wird anschließend in den Citratzyklus eingeschleust (46). Glycerin wird über mehrere Reaktionsschritte zu Glycerin-Aldehyd-3-phosphat umgewandelt und wird nachfolgend in der Glykolyse weiterverwertet (31,32). Der Fettsäurestoffwechsel wird über verschiedene Systeme streng reguliert. Einerseits erfolgt die Regulation über anfallende Stoffwechselprodukte. Eine steigende Adenosinmonophosphat (AMP) – Konzentration als Signal für einen Energiemangelzustand führt zu einer Hemmung der Fettsäuresynthese zugunsten einer vermehrten Fettsäureverwertung. Eine steigende ATP-Konzentration hingegen führt zu einer Hemmung der Fettsäureverwertung und fördert damit die Fettsäuresynthese (47). Andererseits existiert auch eine hormonelle Regulation des Lipidstoffwechsels. Während Glucagon und Katecholamine zu einer Hemmung der Fettsäuresynthese und damit zu einer vermehrten Fettsäureverwertung führen, agiert Insulin antagonistisch im Sinne einer Stimulation der Fettsäuresynthese (46). Glukose führt ebenfalls zu einer gesteigerten Fettsäuresynthese durch Hochregulation der Fettsäuresynthese auf Transkriptionsebene. Der Triacylglyceridstoffwechsel wird ebenfalls streng reguliert. Hierbei hat die Zusammensetzung der Nahrung aus den Makronährstoffen eine zentrale Bedeutung. Ein hoher Kohlenhydratanteil führt zu einer insulinvermittelten Stimulation der Fettsäuresynthese, sodass Glukose, die nicht unmittelbar verwertet wird, in Form von Triacylglyceriden gespeichert wird. Ein hoher Lipidanteil hingegen führt zu einer Hemmung der Fettsäuresynthese, da aus den Nahrungsfetten unmittelbar Triacylglyceride synthetisiert werden können (48). Unter Hungerbedingungen findet eine Glucagon- sowie Katecholaminvermittelte Stimulation der Lipolyse und Hemmung der Fettsäuresynthese statt (31,49).

1.5 Aminosäurestoffwechsel

Proteine werden durch Peptidasen in kürzere Peptidketten beziehungsweise nachfolgend in einzelne Aminosäuren gespalten. Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Proteine mit der Nahrung aufgenommen wurden oder aus der Proteolyse körpereigener Strukturen entstammen (50). Von den hierbei freigewordenen Aminosäuren wird zunächst die Aminogruppe abgespalten und das erhaltende Kohlenstoffgerüst wird dem Kohlenhydrat- sowie dem Lipidstoffwechsel zugeführt. Hierbei unterscheidet man glucogene von ketogenen Aminosäuren (51). Die glucogenen Aminosäuren werden zu Metaboliten des Citratzyklus umgewandelt und dienen hier der Energiegewinnung – oder sie werden der Glukoneogenese zugeführt zur Bereitstellung für Glukose-abhängige Gewebe. Die ketogenen Aminosäuren werden zu Acetyl-CoA umgewandelt. Nachfolgend wird dies dem Citratzyklus zur Energiegewinnung oder als Metabolit für die Ketonkörpersynthese beziehungsweise der Fettsäuresynthese zugeführt (31,52).

1.6 Wechselseitige Beziehung zwischen Glukose-Stoffwechsel und dem zentralen Nervensystem

Weiterhin scheint das zentrale Nervensystem die Glukoneogenese glukoseabhängig regulieren zu können, um den eigenen Energiebedarf zu erhalten. Das zentrale Nervensystem ist vornehmlich auf Glukose als Energieträger angewiesen und kann nur unter längeren Fastenperioden den zerebralen Stoffwechsel auf einen anderen Energieträger beispielsweise Ketonkörper ausrichten (29).

Desweiteren konnten Stachowicz und Lebidzińska et al. zeigen, dass Psyche beziehungsweise Emotionalität sowie andere kognitive Prozesse und der Glukosestoffwechsel sich beeinflussen (53). So verändert die Makronährstoffkomposition der Nahrung unser Entscheidungsverhalten in bestimmten Situationen (54).

Die Regulation der Nahrungsaufnahme unterliegt mehreren Regelkreisen zur Aufrechterhaltung der Homöostase. Neben der hormonellen Regulation spielen auch höhere Zentren eine bedeutende Rolle. So sind unter anderem Emotionen und das Belohnungssystem in dieser Regulation beteiligt ohne dabei einem klassischen Feedback-Mechanismus zu unterliegen (55). Beispielsweise berichteten Zellner et al., dass Probanden unter Stressbedingungen dazu neigen, vermehrt potentiell „ungesunde“ süße sowie fettreiche Nahrungsmittel zu sich zu nehmen (56). Außerdem kann eine negative Grundstimmung zu einem vermehrten Heißhunger auf diverse Speisen führen (57)

Das sogenannte *brain reward system* ist maßgeblich beteiligt an der Entstehung von Emotionen sowie der Suchtentwicklung. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass das *brain reward system* unser Nahrungsverhalten beeinflusst (58). So konnten Lutter und Nestler et al. zeigen, dass schmackhafte Speisen eine starke Dopaminausschüttung zur Folge haben (59). Die homöostatischen und die hedonischen Regulationsmechanismen greifen ineinander und beeinflussen sich gegenseitig. So führt die Nahrungsaufnahme zu einem höheren Gefühl der Belohnung in Fastenzeiten im Vergleich zum Essen in gesättigtem Zustand (58,60). Eine Veränderung des *brain reward systems* im Sinne eines fehlerhaften Bewertens der Nahrungsaufnahme ohne Abgleich des metabolischen Status kann zu einer übermäßigen Energiezufuhr führen und damit zu Übergewicht sowie den daraus resultierenden Folgeerkrankungen (61).

1.7 Energiehomöostase

Wie in Abschnitt 1.1 bereits beschrieben, entsteht Übergewicht infolge einer positiven Energiebilanz, die die Differenz aus Energieverbrauch und -zufuhr darstellt (62). Zur Messung des Energieverbrauchs bzw. des Energieumsatzes eignet sich die indirekte Kalorimetrie (siehe Abschnitt 2.7). Hierbei nutzt man, dass der im Stoffwechsel verbrauchte Sauerstoff dem inspirierten Sauerstoff und dass das im Stoffwechsel produzierte Kohlenstoffdioxid dem expirierten Kohlenstoffdioxid entspricht. Aus der Messung des inspiratorischen Sauerstoffgehalts und des expiratorischen Kohlenstoffdioxidgehalts lässt sich unter Nutzung zweier Hilfsgrößen (kalorisches Äquivalent und respiratorischer Quotient) der Ruheenergieumsatz (resting energy expenditure = REE) berechnen. Kenntnisse über den genauen Energieverbrauch sind umso wichtiger, wenn man bedenkt, dass langfristig nur geringe Auslenkungen der Energiebilanz in den positiven Bereich mit einer relevanten Zunahme an Fettmasse verbunden sind. So ergibt ein Plus von nur 100 kcal pro Tag, beispielsweise durch den Verzehr von 20 g Schokolade oder den Genuss von 250 mL Cola, eine Zunahme an Körperfettmasse von rechnerisch 4-5 kg nach einem Jahr (63).

Das kalorische Äquivalent entspricht dem Energiewert, der bei der Oxidation eines definierten Nährstoffs pro Liter Sauerstoff gewonnen wird und wird demnach in kJ/L Sauerstoff angegeben (64).

Der respiratorische Quotient stellt hierbei den Quotienten aus Kohlenstoffdioxid-Abgabe und Sauerstoff-Aufnahme dar. Jeder Nährstoff besitzt einen eigenen respiratorischen Quotienten, sodass anhand des respiratorischen Quotienten auf den vorherrschenden Nährstoff der Nahrung geschlossen werden kann. So beträgt der respiratorische Quotient für Kohlenhydrate

1,0 und für Lipide 0,7 sowie für Proteine 0,8. Für Mischkost wird ein respiratorischer Quotient von 0,82 angenommen (64).

1.8 Fragestellung

Die aktuelle Datenlage zeigt, dass sich die Bevölkerung in Wohlstandsgesellschaften der westlichen Welt deutlich zu fettreich und hyperkalorisch im Vergleich zu den Empfehlungen der Fachgesellschaften ernährt. Zeitgleich belegen die epidemiologischen Daten eine Zunahme an Übergewicht, Diabetes mellitus und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Interessant hierbei ist die Entwicklung sogenannter Lifestyle-Diäten mit dem Ziel der Gewichtsabnahme, wobei unterschiedlichste Ansätze der propagierten Diätregeln existieren. So konnte bereits gezeigt werden, dass die Atkins-Diät zwar zu einem Gewichtsverlust führen kann, allerdings wird dadurch die kardiometabolische Gesundheit nicht verbessert. Außerdem wurde bereits dargelegt, dass nicht der Verzicht auf Kohlenhydrate zu einer Gewichtsreduktion führt, sondern die hypokalorische Ernährung in der Atkins-Diät (65).

Die Langzeitfolgen einer derartigen Auslenkung der Ernährung bleiben weiterhin Gegenstand aktueller Forschung, auch aus gesundheitsökonomischen Gründen. Die Frage danach, ob bereits eine kurzzeitige Auslenkung in Richtung einer fettreichen Diät zur Verschlechterung diverser Stoffwechselfparameter führen könnte, ist bereits von Bachmann et al. untersucht worden (66). In dieser Studie wurde eine signifikante Abnahme der Insulinsensitivität unter der fettreichen Interventionsdiät berichtet. Kritisch zu bewerten in ihrer Datenerhebung ist allerdings die Tatsache, dass keine tatsächliche Kontrolldiät mit isokalorischer Energiezusammensetzung untersucht wurde, so dass die Ergebnisse nur eingeschränkt zu interpretieren sind (66). In dieser Arbeit wurde eine kurzfristige Auslenkung der Ernährung zugunsten einer fettreichen Diät über 24 Stunden mit einer isokalorischen Kontrolldiät entsprechend der Empfehlungen der DGE e.V. unter standardisierten kontrollierten Laborbedingungen an einer gesunden Studienpopulation verglichen. Hierbei wurde insbesondere der Einfluss der Interventionsdiät auf den Glukosestoffwechsel mit der Kontrolldiät verglichen. Daher ergab sich folgende Primärhypothese:

Eine kurzfristige fettreiche Ernährung über einen Zeitraum von 24 Stunden im Vergleich zu einer isokalorischen Kontrollernährung führt bereits zu einer Veränderung des metabolischen Profils bei gesunden Probanden.

2. Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Studie ist als randomisierte, balancierte within-person Studie im Crossover-Design durchgeführt worden. Die Probanden nahmen an drei Sitzungen teil, wobei in jeder Sitzung die Interventionsdiät (Fett, Kontrolle oder Kohlenhydrate) nach einem vorab vorgegebenen Schema variiert wurde. An der Erarbeitung der Daten waren insgesamt drei Doktoranden beteiligt. In dieser Arbeit wurde eine fettreiche Interventionsdiät mit einer isokalorischen Kontrolldiät, die nach den Empfehlungen zur vollwertigen Ernährung der Deutschen Gesellschaft für Ernährung konzipiert wurde, verglichen. Die Ergebnisse des Vergleichs einer isokalorischen kohlenhydratreichen Interventionsdiät mit einer Kontrolldiät sowie die Auswertung genetischer Analysen im Rahmen der ebenfalls während der Versuchssitzungen durchgeführten Adipozytenaspirationen und die Auswertung der Polysomnographie sind nicht Bestandteil dieser Dissertation. Alle drei Doktoranden sind zu gleichen Teilen an der Erhebung der Daten beteiligt gewesen und erstellen unabhängig voneinander eine eigenständige Dissertationsschrift aus den erhobenen Daten.

Rekrutierung der Probanden und Auswahl der finalen Studienpopulation

Die zu rekrutierende Studienpopulation bestand aus gesunden, männlichen Nichtraucher im Alter von 18-40 Jahren mit einem BMI von 18,5 bis 24,9 kg/m². Die Probanden wurden über Aushänge und über den eMail-Verteiler der Universität zu Lübeck rekrutiert. Nach einem Aufklärungs- und Anamnesegepräch wurden die Probanden orientierend körperlich untersucht. Anschließend wurde ein Elektrokardiogramm aufgezeichnet. Danach wurden mithilfe von Fragebögen nochmals die gesundheitliche Situation des Probanden sowie die Ernährungs- und Schlafgewohnheiten überprüft. Außerdem wurde mithilfe eines Lebensmittelfragebogens die mögliche Abneigung gegenüber den servierten Nahrungsmitteln untersucht. Nachfolgend wurde eine Messung der Körperzusammensetzung mittels Bodyplethysmographie durchgeführt. Abschließend erfolgte eine venöse Blutentnahme mittels Butterfly® (VenofixA® 21G von BRAUN) zur Bestimmung des Blutbildes, des Leber- und Nierenstatus, des Fett- und Glukosestoffwechsels und zur Gerinnungsdiagnostik. Ausgeschlossen wurden Probanden mit hyper- sowie hypothyreoter Stoffwechsellage, bei Dyslipidämien, bei Gerinnungsstörungen, bei erhöhtem Nüchternglukosespiegel und bei positiver Familienanamnese bezüglich eines Diabetes mellitus. Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten galt ebenfalls als Ausschlusskriterium. Bei anamnestisch vorliegenden

Gewichtsschwankungen in den letzten sechs Monaten oder einem „veränderten“ Schlaf-Wach-Rhythmus wurde der Proband ebenfalls nicht in die Studie eingeschlossen. Als weiteres Ausschlusskriterium durfte keiner der Probanden in den vergangenen 3 Monaten die Mitteleuropäische Zeitzone mit mehr als +/- 1 Stunde Zeitverschiebung verlassen haben, um Veränderung der zirkadianen Rhythmik zu verhindern.

Aktiver Leistungssport und besondere Ernährungsgewohnheiten z.B. diverse Diäten, Vegetarismus oder Veganismus galten ebenfalls als Ausschlusskriterien.

Die Probanden durften während der Studienteilnahme an keiner weiteren Studie teilnehmen und kein Blut spenden.

Unter Berücksichtigung der o.g. Kriterien ergab sich die in Tabelle 1 aufgeführte Studienpopulation: 19 gesunde Männer mitteleuropäischer Herkunft wurden in jeweils drei Versuchssitzungen (jeweils 40 h Laboraufenthalt) untersucht, wobei sich die Datenerhebung vom 11.09.2017 bis zum 19.12.2018 erstreckte. Bei den Probanden handelt es sich um gesunde junge Männer mit Normalgewicht. Der durchschnittliche Gesamtenergieverbrauch, berechnet aus Ruheenergieverbrauch multipliziert mit dem körperlichen Aktivitätslevel von 1,3 betrug 2046 ± 241 kcal/24h.

Tabelle 1 Charakteristika der Studienpopulation

Charakteristika	Probanden
n	19
Alter [Jahre]	$25,1 \pm 3,7$
Größe [m]	$1,83 \pm 0,07$
Gewicht [kg]	$76,0 \pm 9,4$
BMI [kg/m^2]	$22,8 \pm 1,9$
Fettmasse [%]	$18,4 \pm 4,8$
REE [kcal/24 h]	1574 ± 186
TEE [kcal/24 h]	2046 ± 241

Angaben als MW \pm SD. n = 19. Body Mass Index (BMI), Ruheenergieverbrauch (REE), Gesamtenergieverbrauch (TEE)

Alle Probanden gaben ihr schriftliches Einverständnis nach mündlicher sowie schriftlicher Aufklärung über den Studienablauf und den damit verbundenen Risiken. Die Studienteilnahme wurde mit einer Aufwandsentschädigung in der Höhe von 410 € vergütet. Die Studie wurde vor Beginn entsprechend der Deklaration von Helsinki durch die

Ethikkommission der Universität zu Lübeck begutachtet und genehmigt (Aktenzeichen 16-343 vom 6. April 2017).

Probenacht zur Adaption an die Laborbedingungen und Ermittlung des Ruheenergieverbrauchs

Die Probanden wurden zu einer Probenacht einbestellt, in der sich die Probanden an die Laborbedingungen gewöhnen sollten und etwaige Schlafstörungen ausgeschlossen wurden. Die Probanden erschienen dafür zwischen 21:00 und 22:00 Uhr im Labor. Um 22:30 Uhr wurde dann mit der Anlage der Polysomnographie begonnen, sodass die Aufzeichnung mit der Nachtruhe um 23:00 Uhr begonnen werden konnte. Am nächsten Morgen wurde der Proband um 07:00 Uhr geweckt und unmittelbar im Anschluss eine Messung des Ruheenergieverbrauchs mittels Kalorimetrie (Abschnitt 2.7) für 30 min durchgeführt. Die daraus entstandenen Messwerte stellten die Grundlage für die Berechnung der Mahlzeiten dar. Danach erhielten die Probanden ein Standardfrühstück und verließen das Gebäude zwischen 08:00 und 09:00 Uhr.

Tag 1

Die einzelnen Sitzungen starteten um 18:45 Uhr (Abbildung 4). Am selben Tag waren die Probanden angehalten, sich nicht exzessiv sportlich zu betätigen und weder Alkohol noch übermäßig viel Koffein zu sich zu nehmen. Nach erneutem, ausdrücklichem Einverständnis der Probanden zur Studienteilnahme wurde zunächst nach dem aktuellen Wohlbefinden, nach den letzten Mahlzeiten, und nach dem letzten Schlaf gefragt. Anschließend erfolgte die Anlage eines 1-Kanal-Elektrokardiogramms (Actiheart®, CamNtech Ltd, Cambridgeshire, UK) zur Aufzeichnung der elektrischen Herzaktivität. Anschließend erfolgte die Anlage eines peripheren Verweilkatheters (Vasofix Safety® 18G von BRAUN, Melsungen, Deutschland), um darüber während der Versuchssitzung wiederholt Blut entnehmen zu können. Um 19:45 Uhr erhielten die Probanden den ersten von insgesamt 14 Befindlichkeitsfragebögen (im Folgenden als Fragebögen bezeichnet), die dann im Laufe der Sitzung zu genau definierten Zeitpunkten ausgeteilt wurden. Anschließend wurde den Probanden um 20:00 Uhr das Standardabendessen ausgeteilt. Danach erfolgten die erste Blutentnahme und Abnahme der ersten Urinprobe um 20:30 Uhr.

Um 22:15 Uhr wurde dann mit der Anlage der Polysomnographie bestehend aus Elektroenzephalogramm, Elektromyogramm und Elektrookulogramm begonnen, sodass um

23:00 Uhr die Aufzeichnung nach Ausschalten des Lichts begonnen werden konnte. Die Qualität der Polysomnographie wurde im Laufe der Nacht regelmäßig überprüft und ggf. verbessert (Abschnitt 2.3).

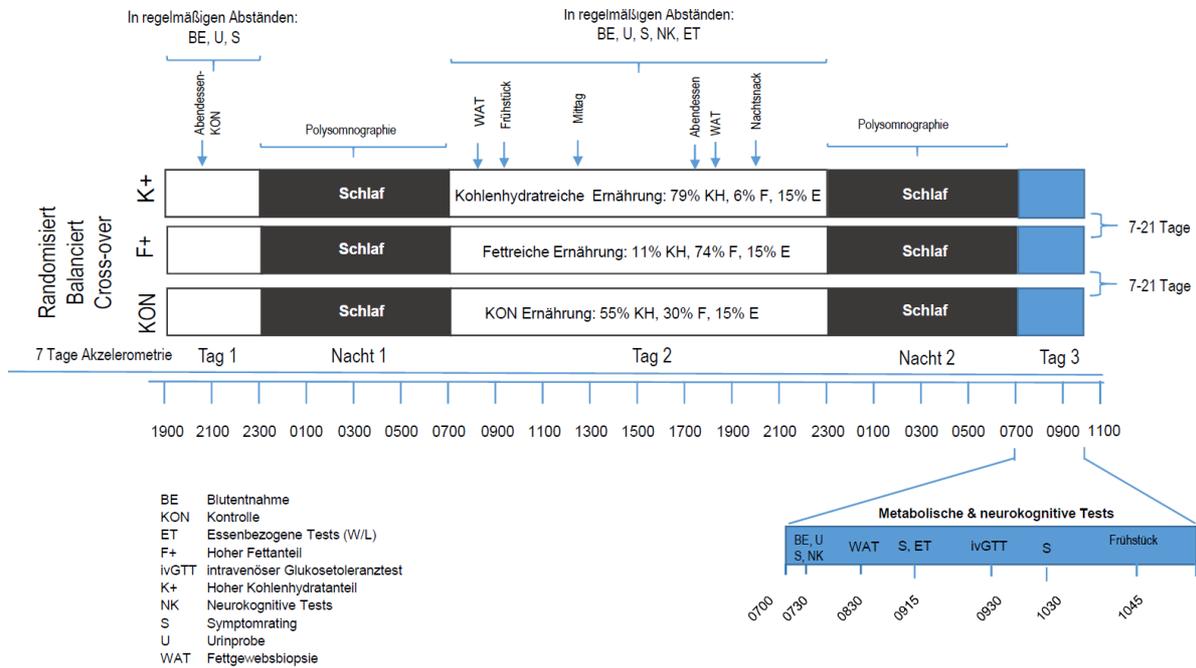


Abbildung 4 Studiendesign der Nutriclocks-Studie

Tag 2

Am nächsten Morgen um 07:00 Uhr wurde der Proband geweckt und unmittelbar nach dem Erwachen eine Messung des Ruheenergieverbrauchs mittels Kalorimetrie für 30 min durchgeführt (Abschnitt 2.7, Abbildung 4). Anschließend erfolgten die nächste Blutentnahme und Abnahme des Urins. Danach wurde eine neurokognitive Testbatterie digital an einem Laborcomputer und mittels Fragebögen durchgeführt. Um 08:30 Uhr wurde die erste Adipozytenaspiration durchgeführt.

Um 09:30 Uhr wurde Frühstück ausgeteilt. Anschließend erfolgten die nächste Blutentnahme und die Austeilung eines Fragebogens. Vor und nach jeder Mahlzeit mussten die Probanden am Laborcomputer eine Testbatterie zum sogenannten Wanting und Liking durchführen. (Abschnitt 2.8.1). Um 12:30 Uhr wurde das Mittagessen ausgeteilt, wiederum gefolgt von einer Blutentnahme, Urinprobe und Austeilung eines Fragebogens.

Um 17:00 Uhr erfolgte die nächste Blutentnahme und ein weiterer Fragebogen wurde ausgeteilt. Um 17:30 Uhr wurde dann das Abendessen serviert, gefolgt von einer Blutentnahme und einer Urinprobe sowie einem Fragebogen. Um 18:30 Uhr erfolgte die

zweite Adipozytenaspiration. Um 20:00 Uhr erhielten die Probanden einen Nachtsnack. Um 22:15 Uhr wurde dann wieder mit der Anlage der Polysomnographie begonnen.

Tag 3

Tag 3 begann analog zu Tag 2 (Abbildung 4), wobei nach der dritten Adipozytenaspiration um 08:30 Uhr eine Messung der Körperzusammensetzung mittels Bodyplethysmographie erfolgte. Das daraus ermittelte Körpergewicht diente dann als Grundlage für die für den intravenösen Glukosetoleranztest (Abschnitt 2.5) notwendige Glukosemenge (1,5 mL 20 %-Glukose pro kg Körpergewicht), die dem Probanden über einen zweiten peripheren Verweilkatheter (Vasofix Safety® 18G von BRAUN, Melsungen, Deutschland) appliziert wurde. Nach Ende des intravenösen Glukosetoleranztests erhielt der Proband ein Standardfrühstück und konnte das Gebäude zwischen 11:00 und 12:00 Uhr verlassen.

Eine Woche vor der eigentlichen Versuchssitzung erhielten die Probanden ein Akzelerometer, welches wie eine Armbanduhr am nicht-dominanten Arm getragen wurde (Motionwatch®, CamNtech Ltd, Cambridgeshire, UK), zur Erfassung der spontanen körperlichen Aktivität im Alltag und des Schlaf-Wach-Rhythmus.

Maßgaben und Verhaltensregeln für die Probanden während der Versuchsteilnahme

Die Probanden durften für die Mahlzeiten maximal 20 min benötigen und durften keine Zwischenmahlzeiten oder Snacks zu sich nehmen. Eigene sowie koffeinhaltige Getränke waren während der Sitzung nicht erlaubt. Lediglich von der Arbeitsgruppe gestelltes Wasser sowie entkoffeinierter Kaffee war während der Sitzung erlaubt.

Besuch durfte nicht empfangen werden. Die Probanden waren angehalten, sich während der Sitzung körperlich nicht anzustrengen. Die Probanden durften lesen, spielen, Filme schauen, Musik hören und ähnliches. Tagsüber durfte nicht geschlafen werden. Das Gebäude durfte während der Sitzung nicht verlassen werden. Es wurde stets das gleiche Probandenzimmer (im CBBM, Campus Lübeck) genutzt, um konstante Lichtstärke, Geräuschisolierung und Temperatur zu gewährleisten. Zur Nacht wurden die Zimmer vollständig verdunkelt. Die Probanden waren angehalten während der Nacht jegliche elektronischen Geräte auszuschalten.

2.2 Ernährung während der Versuche

2.2.1 Berechnung der isokalorischen standardisierten Mahlzeiten

Die Probanden wurden zu drei unterschiedlichen Ernährungsbedingungen untersucht, die sich in der Makronährstoffrelation der standardisierten Mahlzeiten, d.h. am Anteil der Kohlenhydrate und Fette unterscheiden, während der Eiweißanteil in allen Bedingungen konstant gehalten wurde (Abbildung 5). In der Kontrollbedingung entsprach die Makronährstoffkomposition den Empfehlungen zu einer vollwertigen Ernährung der DGE e.V. (13).

Die isokalorischen Standardmahlzeiten der einzelnen Versuchsbedingungen wurden anhand des nach der Probenacht ermittelten Ruheenergieverbrauchs zusammengestellt (Abschnitt 2.7).

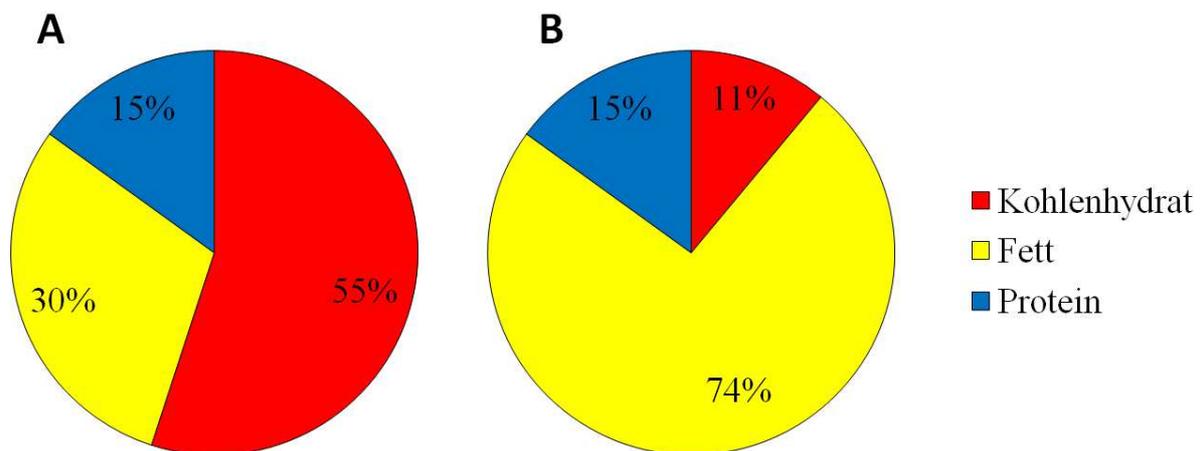


Abbildung 5 Makronährstoffkomposition der Nahrung während der Kontroll- und der Fettdiät

Dargestellt ist der relative Anteil der Hauptbestandteile der Nahrung in Prozent in der Kontroll- (A) und in der Fettbedingung (B). Blau: Proteinanteil, Rot: Kohlenhydratanteil, Gelb: Fettanteil

2.2.2 Zusammenstellung der Mahlzeiten

Am ersten Abend gab es unabhängig von der Ernährungsbedingung ein standardisiertes Abendessen bestehend aus Weizenbrot mit Butter und Camembert und Lachsschinken sowie süßen Gewürzgurken und Maiskölbchen. Dazu wurden Tomaten und Scheiben einer Salatgurke mit Kräuterdressing gereicht. Zusätzlich gab es eine Tomatensuppe und einen Fruchtjoghurt.

In der Kontrollbedingung bestand das Frühstück aus Weizenbrot mit Butter und Frischkäse, Kochschinken und Erdbeerkonfitüre. Dazu gab es ein Früchtemüsli mit Vollmilch und Weintrauben. Das Mittagessen bestand aus Geflügelwürstchen mit Ketchup und Kartoffelsalat. Dazu gab es einen Tomaten-Eisbergsalat mit Kochschinken und Kräuterdressing sowie Milchreis mit Erdbeersauce. Das Abendessen bestand aus Weizenbrot mit Butter und Frischkäse, Lachsschinken sowie Camembert. Dazu gab es einen Tomaten-Rucolasalat mit Gurken, Croutons und Kräuterdressing. Als Nachtisch wurde eine rote Grütze mit Sahne serviert. Als Spätmahlzeit wurde ein Joghurt mit Banane, Orange und Karamell-Sirup gegeben.

In der Fettbedingung bestand das Frühstück aus einem Shake aus Mandelmus, Volleipulver, Mascarpone, Kakaopulver, Heidelbeeren, Leinsamen und Zimt. Dazu gab es Käsegebäckstangen mit Camembert und Schokoladenpudding. Das Mittagessen bestand aus Frikadellenbällchen mit Butter, Parmesan und Remoulade sowie Broccoli mit Zitrone. Dazu gab es einen Tomaten-Olivensalat mit Gurken und Fetakäse sowie Olivenöl. Als Nachtisch wurde Zartbitterschokolade serviert. Das Abendessen bestand aus Käsegebäckstangen mit Salami, Cheddar und Speisequark. Dazu gab es einen Tomaten-Rucolasalat mit Oliven, Mozzarella, Avocado und Olivenöl sowie Zartbitterschokolade. Als Spätmahlzeit wurde ein Vanillepudding mit Schokostreuseln serviert.

Zur Erreichung der definierten Makronährstoffrelation wurden den einzelnen Mahlzeiten genau definierte Mengen an Eiweißpulver und Zucker beigelegt.

Es erfolgte eine dritte Versuchssitzung mit einer kohlenhydratreichen Diät, deren Auswertung nicht Gegenstand dieser Arbeit ist.

2.2.3 Zubereitung der Mahlzeiten an den Versuchstagen

Alle Mahlzeiten wurden von Doktoranden/Mitarbeitern der Arbeitsgruppe selbst zubereitet und zum Abwiegen der einzelnen Bestandteile wurde eine handelsübliche Waage (KERN Tischwaage, KERN & SOHN GmbH, Balingen-Frommer, Deutschland, Ablesbarkeit $d = 0,1$ g und Linearität = $\pm 0,2$ g) genutzt. Zur Dokumentation wurden alle servierten Mahlzeiten fotografiert.

2.3 Aufzeichnung des Schlafs mittels Polysomnographie

Die Aufzeichnung des Schlafes erfolgte anhand der Polysomnographie. Hierzu wurde kontinuierlich ein Elektroenzephalogramm abgeleitet. Dafür wurden mehrere Elektroden nach einem festen Schema nach adäquater Reinigung auf die Kopfhaut mit einer elektrisch leitfähigen Paste angebracht und diese dann fixiert. Weiterhin wurden eine Elektrookulographie sowie eine Elektromyographie analog dazu angebracht. Anschließend wurde die Qualität der Polysomnographie mithilfe einer standardisierten Abfolge von Augenbewegungen und Kontraktionen der Kaumuskulatur überprüft. Danach begann mit dem Ausschalten des Lichtes die Nachtruhe. In der Nacht wurde die Aufzeichnung der Polysomnographie wiederholt kontrolliert.

Die Analyse der Polysomnographie erfolgte standardisiert nach Rechtschaffen und Kales et al. (67,68). Die Auswertung der Polysomnographie ist nicht Gegenstand dieser Arbeit.

2.4 Laborchemische Bestimmungen in Blut und Urin

2.4.1 Verarbeitung der Blut- sowie Urinproben

Alle EDTA-Monovetten (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland) wurden bei 8 °C gelagert und nach Befüllung umgehend für 10 min bei 3839 U/min (RZB: 2999) bei 8 °C zentrifugiert (Zentrifuge der Marke SIGMA 4-16K®, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Osterode am Harz, Deutschland). Die Serum-Monovetten (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland) wurden bei Raumtemperatur gelagert und nach Entnahme für 30-60 min stehen gelassen, um eine vollständige Gerinnung zu gewährleisten. Anschließend wurden diese ebenfalls für 10 min bei 3839 U/min (RZB: 2999) bei 8 °C zentrifugiert. Nachfolgend wurden alle Proben, wenn nicht anders erläutert, in Eppendorfgefäße (Eppendorf Tubes® 3810 X, Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland) pipettiert und zunächst bei -20 °C gelagert. Nach 3 Wochen wurden die Proben dann in ein -80 °C-Kühlgerät umgelagert.

Zu den genau definierten Zeitpunkten wurden jeweils eine 2,6 mL EDTA-Monovette (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland), welche zuvor mit 100 µL Aprotinin (Konzentration 10000 KIU/mL) als Proteaseinhibitor versetzt wurde und eine weitere 2,6 mL beziehungsweise 4,9 mL EDTA-Monovette (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland) mit Blut aus der peripheren Verweilkanüle entnommen und anschließend wie oben beschrieben weiterbehandelt. Zusätzlich wurde eine 2,6 mL beziehungsweise eine 4,9 mL mit

Serumgel beschichtete Monovette (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland) entnommen und ebenfalls wie oben beschrieben weiterbehandelt.

Die Urinproben entstammten allesamt dem Mittelstrahlurin der Probanden. Dieser wurde umgehend in eine 8,5 mL-Urinmonovette (Sarstedt AG and Co, Nürnberg, Deutschland) überführt, bei 8 °C gelagert und zur Bestimmung des Kreatinins in ein externes Labor (LADR GmbH MVZ Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht, Deutschland) verschickt.

2.5 Messung der Glukosehomöostase mittels intravenösem Glukosetoleranztest

Für den intravenösen Glukosetoleranztest wurde dem Probanden zunächst eine zweite periphere Verweilkanüle (Vasofix Safety 18G von BRAUN®) in den anderen Arm gelegt. Anschließend erfolgte die letzte Blutentnahme vor Glukoseapplikation zum Zeitpunkt $t = -10$ min vor der nächsten Blutentnahme. Nach 7 min ($t = -3$ min vor der nächsten Blutentnahme) wurde eine an das Körpergewicht adaptierte Glukoselösung (1,5 mL 20 % Glukoselösung / kg Körpergewicht, 500 mL Glucosteril 20 % KabiPac® (FRESENIUS KABI Deutschland GmbH, Bad Homburg, Deutschland)) innerhalb von 3 min über die periphere Venenverweilkanüle appliziert. Nach vollständiger Glukosegabe wurde der Zeitpunkt $t = 0$ min definiert und über den anderen Venenverweilkatheter zunächst alle 2 min Blutentnahmen durchgeführt bis $t = 10$ min. Anschließend wurden alle 15 min ($t = 15$ min, $t = 30$ min, $t = 45$ min, $t = 60$ min) nach Glukoseapplikation erneut Blutentnahmen durchgeführt. Die elektrochemische Bestimmung des Blutglukosespiegels erfolgte wie in Abschnitt 2.5.1 beschrieben. Die Insulin- und C-Peptid-Bestimmungen wurden wie in Abschnitt 2.6 beschrieben durchgeführt.

2.5.1 Elektrochemische Glukosemessung

Die Bestimmung des Blutglukosespiegels erfolgte elektrochemisch mithilfe des Gerätesystems BIOSEN C_line® (EKF DIAGNOSTIC®, Barleben, Deutschland) (69). Dafür wurden zwei 20 µL-Kapillaren (EKF DIAGNOSTIC®, Barleben, Deutschland) vollständig mit Blut befüllt und anschließend die Kapillare jeweils in ein mit einer 1000 µL Glukose-/Laktat-Hämolyse-Lösung vorgefülltes Reaktionsgefäß (EKF DIAGNOSTIC®, Barleben, Deutschland) gelegt, dieses dann hin- und hergeschwenkt und danach in den Steckplatz des Gerätesystem BIOSEN C_line® (EKF DIAGNOSTIC®, Barleben, Deutschland) zur quantitativen Bestimmung der Glukosekonzentration im Blut des Probanden gelegt. Bei einer

Abweichung beider Messwerte größer als 5 % wurde eine erneute Messung durchgeführt. Die Genauigkeit des EKF-Systems wird laut Herstellerangaben mit einer Unpräzision von $VK \leq 1,5 \%$ (12 mmol/L) angegeben.

2.6 Hormonbestimmungen

Die Insulin-, C-Peptid- und Growth Hormone-Spiegel im Serum wurden mittels des IMMULITE 2000 XPi Immunoassay-Systems (SIEMENS Healthineers® Erlangen, Deutschland) bestimmt. Der Serumcortisolspiegel wurde mithilfe des IMMULITE 1000 Immunoassay System (SIEMENS Healthineers® Erlangen, Deutschland) gemessen. Mithilfe eines Radioimmunoassays (EURO DIAGNOSTICA AB®, Malmö, Schweden) wurde der Serumglucagonspiegel bestimmt.

Die Intraassay-Variationskoeffizienten sowie die analytischen Sensitivitäten können Tabelle 2 entnommen werden.

Tabelle 2 Intraassay-Variationskoeffizienten sowie die analytischen Sensitivitäten der untersuchten Hormone entsprechend der Herstellerangaben

Hormon	Intraassay-Variationskoeffizient	Analytische Sensitivität
Insulin	3,3 – 5,5 %	2 μ IU/mL
C-Peptid	1,7 – 2,3 %	0,08 ng/mL
Growth Hormone	2,9 – 4,6 %	0,01 ng/mL
Cortisol	5,8 – 8,8 %	0,2 μ g/dL
Glucagon	2,5 – 4,8%	k.A.

k.A.: keine Angaben

2.7 Bestimmung des Ruheenergieverbrauchs mittels Kalorimetrie

Der Ruheenergieverbrauch wurde bei den Probanden unmittelbar nach dem Erwachen gemessen, sodass diese weiterhin im Bett lagen. Die Messhaube, die über einen Schlauch mit dem Gerät verbunden ist, wurde über den Kopf des Probanden gelegt und der Proband wurde angehalten, sich nicht zu bewegen, nicht einzuschlafen, nicht zu sprechen und sich gedanklich auch nicht stark anzustrengen. Desweiteren wurde der Proband während der Messung nicht angesprochen und von anderen möglichen äußeren Einflüssen, wie z.B. Störgeräuschen isoliert. Vor der eigentlichen Messung erfolgte die Kalibration des Flows mittels einer 3 L-Pumpe sowie der Sauerstoff- und der Kohlenstoffdioxidkonzentration mithilfe eines

standardisierten Eichgasgemischs. Die Messung wurde für 30 min durchgeführt. Messwerte waren die aufgenommene Sauerstoffmenge, die abgegebene Kohlenstoffdioxidmenge sowie der daraus berechnete respiratorische Quotient. Aus den ermittelten Gaskonzentrationen lässt sich nach der modifizierten Weir-Formel der REE berechnen.

Weiterhin kann der TEE (total energy expenditure) aus dem Produkt aus REE und einem Aktivitätsfaktor berechnet werden. In der vorliegenden Studie wurde ein Aktivitätsfaktor von 1,3 gewählt, der einer geringen körperlichen Aktivität entspricht (70).

2.8 Messung der hedonischen Regulation

Die subjektiven Befindlichkeiten wurden zu definierten Zeitpunkten (Abschnitt 2.1), unter anderem vor und nach Einnahme der Mahlzeiten, mittels visueller Analogskala ermittelt.

2.8.1 Erfassung der Verarbeitung von Essensreizen

Die Verarbeitung von Essensreizen mithilfe des sogenannten *Wanting/Liking-Tests* wurde zu definierten Zeitpunkten mittels eingespielter Bilder von Mahlzeiten untersucht, die sich in folgende Kategorien einteilen lassen: hochkalorisch und süß, hochkalorisch und fett sowie niedrigkalorisch. Hier mussten die Probanden die Mahlzeiten entsprechend bewerten. Wanting bedeutete, inwieweit die Probanden Verlangen nach der gezeigten Mahlzeit verspüren. Liking hingegen beschreibt, ob die gezeigte Mahlzeit generell gemocht wird - unabhängig vom momentanen Verlangen danach (71).

2.9 Statistische Auswertung

Aufgrund vorausgegangener Studien, in denen die Effekte kurzfristigen Schlafentzuges auf die Genexpression im weißen Fettgewebe beziehungsweise auf die Glukosehomöostase sowie auf das orexigene/anorexigene Gleichgewicht untersucht wurden, wurde mit einer Stichprobengröße von 15 Probanden kalkuliert. Aufgrund möglicher dropouts sollten demnach 20 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Alle Daten wurden mittels zweistufiger Varianzanalyse (ANOVA) nach den Effekten „Zeit“ und „Bedingung“ (Versuchsbedingung „Fett“ und „Kontrolle“) ausgewertet. Für Einzelpunktvergleiche wurde ein t-Test für gepaarte Stichproben angewendet. Bei der Auswertung des Glukosetagesprofils fehlte aufgrund technischer Probleme bei der Blutentnahme bzw. der Verarbeitung der Blutprobe bei einem Probanden ein Messwert um 17:00 Uhr in der Kontrollbedingung und bei einem weiteren Probanden um 09:00 Uhr und um 10:00 Uhr je ein Messwert in der Fettbedingung. Zur weiteren Auswertung wurden die fehlenden Messwerte anhand der vorhandenen Daten interpoliert. Die Analyse der Daten erfolgte mittels SPSS, Version 21 und

die Darstellung der Graphen mittels GraphPad Prism, Version 9.1.0. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen mit $p \leq 0,05$. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind dargestellt als Mittelwert \pm Standardabweichung.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

In Tabelle 3 sind die Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt der einzelnen Versuchssitzungen dargestellt. Hinsichtlich Körpergewicht, BMI und Fettmasse zeigten sich keine Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchssitzungen (jeweils $p > 0,05$ für gepaarten t-Test). Einer der Probanden brach die Studie nach der ersten Sitzung aufgrund des hohen Aufwandes ab. Ein weiterer Proband wurde nach einer Sitzung aufgrund eines atypischen Schlafverhaltens aus der Studie ausgeschlossen, welches anhand der Alltagsdaten der Motionwatch-Aufzeichnung beobachtet wurde. Insgesamt wurden die Daten von 19 Probanden in diese Analysen eingeschlossen.

Tabelle 3 Charakteristika der Probanden zum Zeitpunkt der einzelnen Versuchssitzungen

Charakteristika	Kontrolle (n = 19)	Fett (n = 19)	p-Wert
Alter [Jahre]	25,1 ± 3,7	-	-
Größe [m]	1,83 ± 0,07	-	-
Gewicht [kg]	75,5 ± 9,3	75,2 ± 9,4	0,997
BMI [kg/m ²]	22,6 ± 1,8	22,5 ± 1,8	0,973
Fettmasse [%]	17,7 ± 4,4	17,7 ± 5,1	0,984

Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Body Mass Index (BMI)

3.2 Glukosehomöostase

3.2.1 Blutglukosetagesprofil

In Abbildung 6 ist das Glukose-Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. In beiden Bedingungen zeigte sich im tageszeitlichen Verlauf postprandial zum nächstfolgenden Zeitpunkt der Glukosemessung um 10:00 Uhr, 13:00 Uhr sowie um 18:00 Uhr ein Anstieg der Glukosespiegel mit nachfolgendem Abfall (Abbildung 6A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Glukosewerte unterschied sich zwischen den beiden Bedingungen ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Bedingung \times Zeit). Die postprandialen Glukosespiegel sind in der Kontrollbedingung signifikant höher als in der Fettbedingung (jeweils $p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test). Der Nüchernglukosespiegel ist an Tag 3 (7:30 Uhr) höher in der Kontroll- als in der Fettbedingung ($p \leq 0,001$ für gepaarten t-Test). Zu den anderen Zeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (Abbildung 6A, $p_{07:30} = 0,149$, $p_{09:00} = 0,335$, $p_{12:00} = 0,714$, $p_{17:00} = 0,491$, $p_{23:00} = 0,234$ für gepaarten t-Test). In Abbildung 6 B ist die AUC der Glukosewerte über den zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei die AUC unter der Kontrollbedingung höher als unter der Fettbedingung ($p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test) ist.

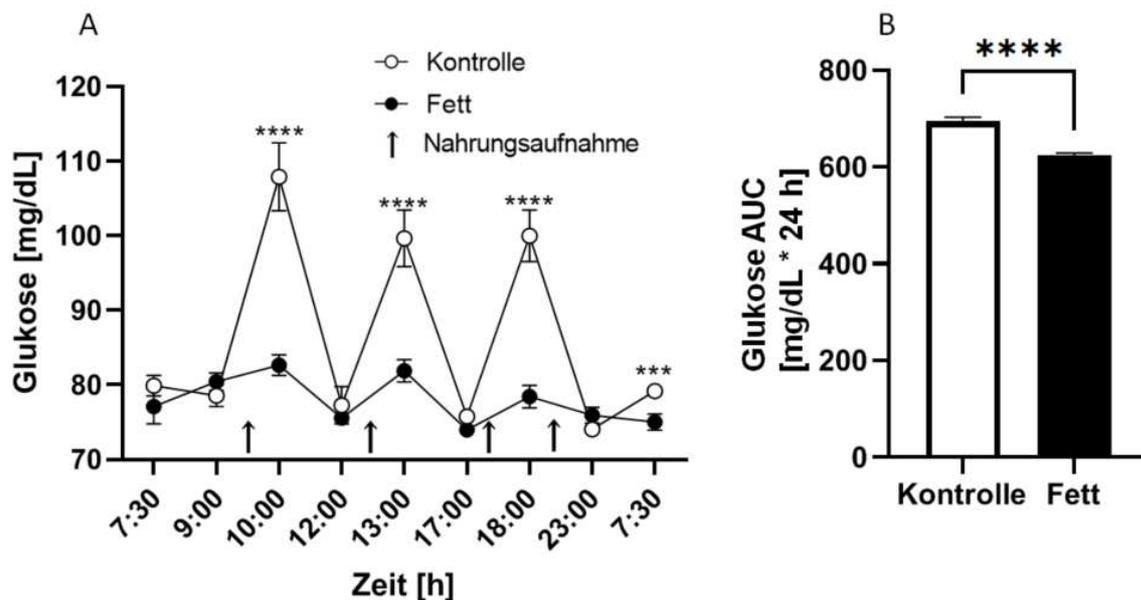


Abbildung 6 Glukose-Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Glukosekonzentration in mg/dL im zeitlichen Verlauf des Versuchstages sowie die (B) Quantifizierung der Glukosekonzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.****: $p \leq 0,0001$, ***: $p \leq 0,001$

3.2.2 Blutglukosespiegel unter intravenöser Glukosebelastung

In Abbildung 7 ist das Glukoseprofil unter Kontroll- und Fettbedingung während intravenöser Glukosebelastung dargestellt. Der Glukosespiegel zeigte im zeitlichen Verlauf einen Anstieg nach gewichsadaptierter Glukosegabe mit nachfolgendem Abfall 10 min nach Beendigung der Bolusgabe (Abbildung 7 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Glukosespiegel über den Beobachtungszeitraum von 60 min unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,458$ für ANOVA Bedingung x Zeit). Die AUC der Glukosespiegel ist in den Zeiträumen 0 – 6 min und 0 – 60 min unter der Fettbedingung höher als unter der Kontrollbedingung ($p \leq 0,001$ für AUC 0 – 6 min und $p \leq 0,05$ für AUC 0 – 60 min, jeweils für gepaarten t-Test; Abbildung 7 B-C).

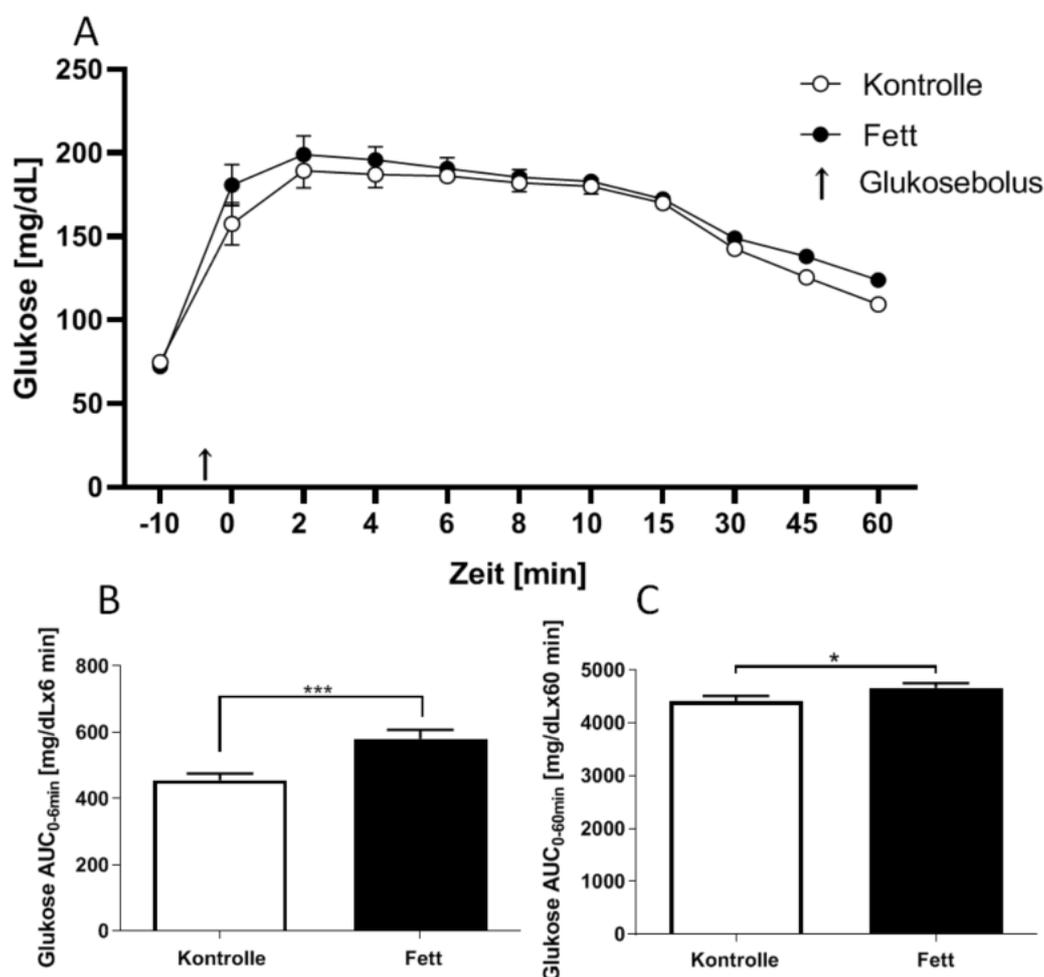


Abbildung 7 Glukose-Profil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Glukosekonzentration im Blut in mg/dL vor und nach der Glukosegabe im zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum von 60 min sowie die Quantifizierung der Glukosekonzentration im Blut innerhalb von (B) 0 – 6 min und (C) 0 – 60 min durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$ ***: $p \leq 0,001$, *: $p \leq 0,05$

3.2.3 Insulintagesprofil

In Abbildung 8 ist das Insulin-Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. In beiden Bedingungen zeigte sich im tageszeitlichen Verlauf postprandial zum nächstfolgenden Zeitpunkt der Insulinbestimmung um 10:00 Uhr, 13:00 Uhr sowie um 18:00 Uhr ein Anstieg der Insulinspiegel mit nachfolgendem Abfall (Abbildung 8 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Insulinspiegel unterschied sich zwischen den beiden Bedingungen ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Bedingung x Zeit). Die Insulinspiegel sind in der Kontrollbedingung höher als in der Fettbedingung zum Zeitpunkt 10:00 Uhr, 12:00 Uhr, 13:00 Uhr, 18:00 Uhr (jeweils $p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test) sowie zum Zeitpunkt 23:00 Uhr ($p \leq 0,05$ für gepaarten t-Test). Der Nüchterninsulinspiegel an Tag 3 um 07:30 Uhr ist in der Kontrollbedingung höher als in der Fettbedingung ($p \leq 0,001$ für gepaarten t-Test). Zu den anderen Zeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (Abbildung 8 A, $p_{07:30} = 0,964$, $p_{09:00} = 0,279$, $p_{17:00} = 0,969$ für gepaarten t-Test). In Abbildung 8 B ist die AUC der Insulinspiegel über den zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei die AUC in der Kontrollbedingung höher ist als in der Fettbedingung ($p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test).

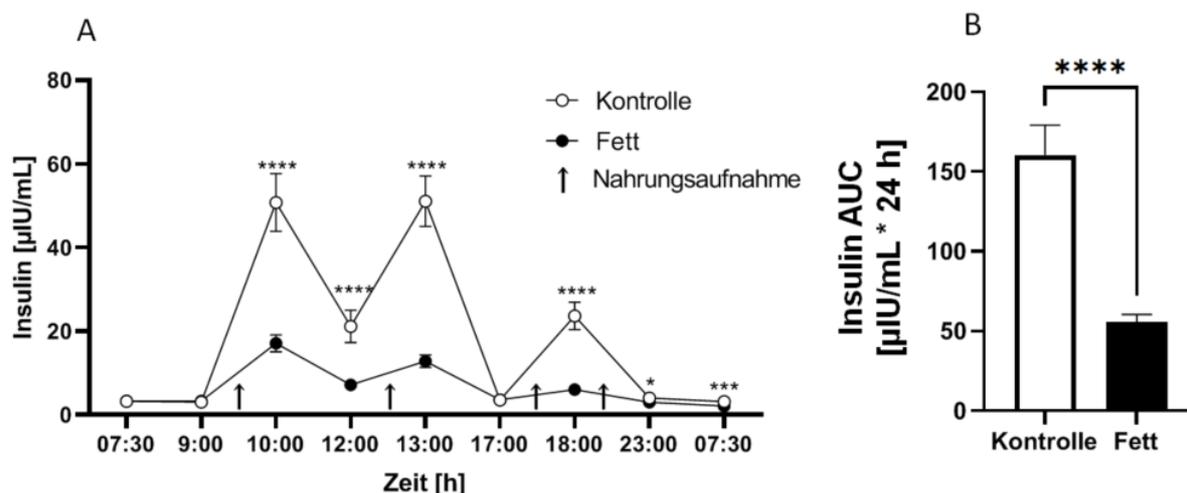


Abbildung 8 Insulintagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Insulinkonzentration in $\mu\text{IU/mL}$ im zeitlichen Verlauf des Versuchstages sowie die (B) Quantifizierung der Insulinkonzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. ****: $p \leq 0,0001$, ***: $p \leq 0,001$, *: $p \leq 0,05$

3.2.4 Insulinspiegel unter intravenöser Glukosebelastung

In Abbildung 9 ist das Insulinprofil unter Kontroll- und Fettbedingung während intravenöser Glukosebelastung dargestellt. Der Insulinspiegel zeigte im zeitlichen Verlauf einen Anstieg nach gewichtsadaptierter Glukosegabe mit nachfolgendem Abfall ab 2 min nach Beendigung der Bolusgabe (Abbildung 9 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Insulinspiegel über den Beobachtungszeitraum von 60 min unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,786$ für ANOVA Bedingung x Zeit). In Abbildung 9 B-C ist die AUC der Insulinspiegel im Zeitraum 0 – 6 min (B) sowie 0 – 60 min (C) aufgetragen. Die AUC der Insulinspiegel ist in den jeweils gewählten Zeiträumen in der Kontrollbedingung höher als in der Fettbedingung ($p \leq 0,05$ für AUC 0 – 6 min, $p \leq 0,01$ für AUC 0 – 60 min).

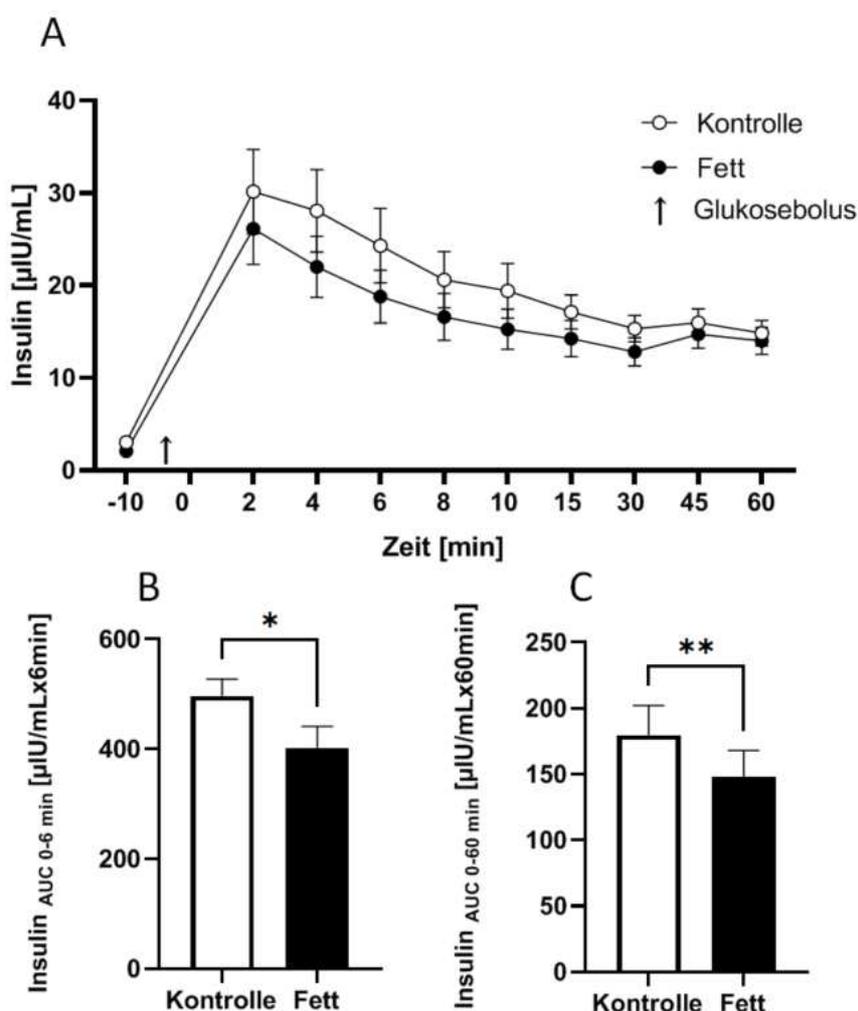


Abbildung 9 Insulinprofil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Insulinkonzentration im Blut in $\mu\text{IU/mL}$ vor und nach der Glukosegabe im zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum von 60 min sowie die Quantifizierung der Insulinkonzentration im Blut innerhalb von (B) 0 – 6 min, (C) 0 – 60 min durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. **: $p \leq 0,01$, *: $p \leq 0,05$

3.2.5 HOMA1-IR und Insulinogenic Index

In Abbildung 10 ist der HOMA1-IR an Tag 2 und 3 in der Kontroll- und der Fettbedingung gezeigt. Der HOMA1-IR unterscheidet sich zwischen beiden Bedingungen ($p = 0,024$ für ANOVA Bedingung x Zeit). In der Fettbedingung ist der HOMA1-IR an Tag 3 niedriger als an Tag 2 ($p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test). In der Kontrollbedingung zeigt sich kein Unterschied im zeitlichen Verlauf (Abbildung 10, $p = 0,811$ für gepaarten t-Test).

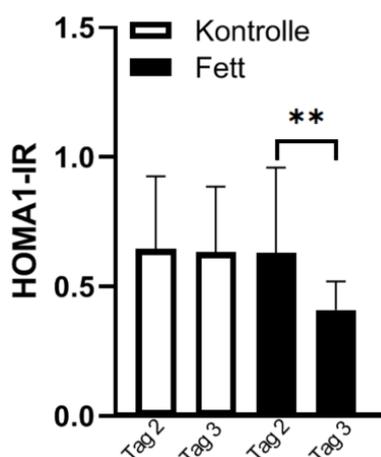


Abbildung 10 HOMA1-IR an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der HOMA1-IR an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. **: $p \leq 0,01$

In Abbildung 11 ist der Insulinogenic Index unter der Fett- und Kontrollbedingung an Tag 2 und an Tag 3 dargestellt. Der Insulinogenic Index unterscheidet sich zwischen den Bedingungen ($p < 0,001$ für ANOVA Bedingung x Zeit) und ist in der Fettbedingung niedriger als in der Kontrollbedingung ($p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test).

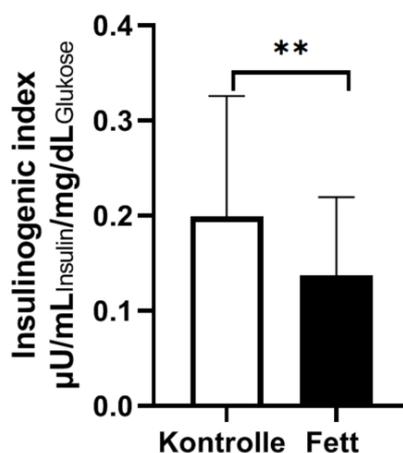


Abbildung 11 Insulinogenic Index der Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der Insulinogenic Index unter Kontroll- und Fettbedingung. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. **: $p \leq 0,01$

3.2.6 C-Peptidtagesprofil

In Abbildung 12 ist das C-Peptid-Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. In beiden Bedingungen zeigte sich im tageszeitlichen Verlauf postprandial zum nächstfolgenden Zeitpunkt der C-Peptidbestimmung um 10:00 Uhr, 13:00 Uhr sowie um 18:00 Uhr ein Anstieg der C-Peptidspiegel mit nachfolgendem Abfall (Abbildung 12 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der C-Peptidspiegel unterschied sich zwischen den beiden Bedingungen ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Bedingung x Zeit). Die C-Peptidspiegel sind unter der Kontrollbedingung höher als unter der Fettbedingung zum Zeitpunkt 10:00 Uhr, 12:00 Uhr, 13:00 Uhr, 18:00 Uhr (jeweils $p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test) sowie zum Zeitpunkt 23:00 Uhr ($p \leq 0,05$ für gepaarten t-Test). Der Nüchternspiegel des C-Peptids an Tag 3 um 07:30 Uhr ist in der Kontrollbedingung ebenfalls höher als in der Fettbedingung ($p \leq 0,001$ für gepaarten t-Test). Zu den anderen Zeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (Abbildung 12 A, $p_{07:30} = 0,503$, $p_{09:00} = 0,102$, $p_{17:00} = 0,716$ für gepaarten t-Test). In Abbildung 12 B ist die AUC der C-Peptidspiegel über den zeitlichen Verlauf dargestellt, wobei diese unter der Kontrollbedingung höher ist als unter der Fettbedingung ($p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test; Abbildung 12).

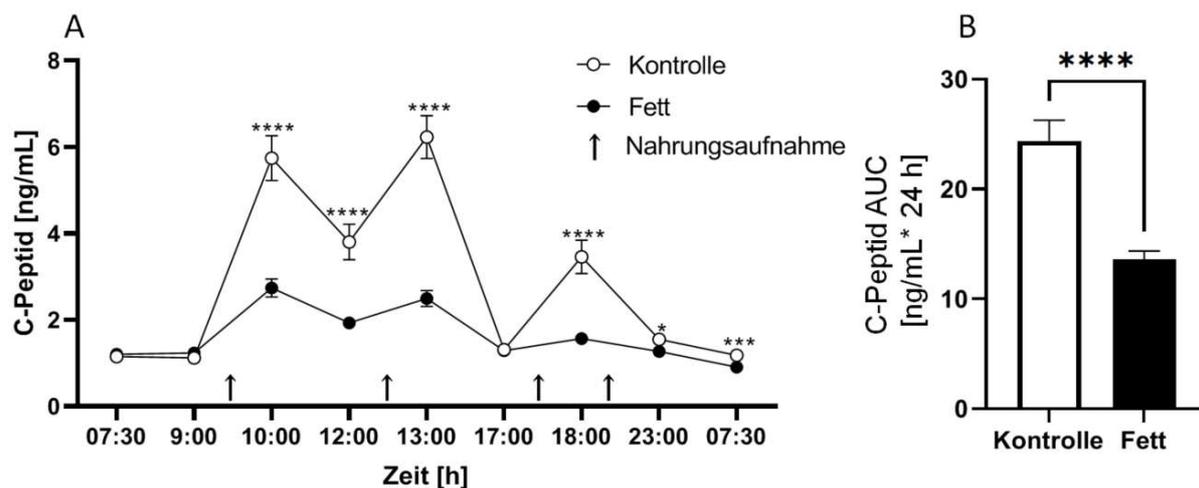


Abbildung 12 C-Peptidtagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) C-Peptidkonzentration in ng/mL im zeitlichen Verlauf des Versuchstages sowie die (B) Quantifizierung der C-Peptidkonzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. ****: $p \leq 0,0001$, ***: $p \leq 0,001$, *: $p \leq 0,05$

3.2.7 C-Peptidspiegel unter intravenöser Glukosebelastung

In Abbildung 13 A ist das C-Peptidprofil unter Kontroll- und Fettbedingung während intravenöser Glukosebelastung dargestellt. Der C-Peptidspiegel zeigte im zeitlichen Verlauf einen Anstieg nach gewichtsadaptierter Glukosegabe mit Erreichen eines Plateaus 2 min nach Beendigung der Bolusgabe (Abbildung 13, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der C-Peptidspiegel über den Beobachtungszeitraum von 60 min unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,954$ für ANOVA Bedingung x Zeit). Die AUC der C-Peptidspiegel im Zeitraum 0 – 6 min (Abbildung 13 B) sowie 0 – 60 min (Abbildung 13 C) unterscheiden sich nicht zwischen beiden Bedingungen ($p_{AUC\ 0-6} = 0,054$, $p_{AUC\ 0-60} = 0,12$).

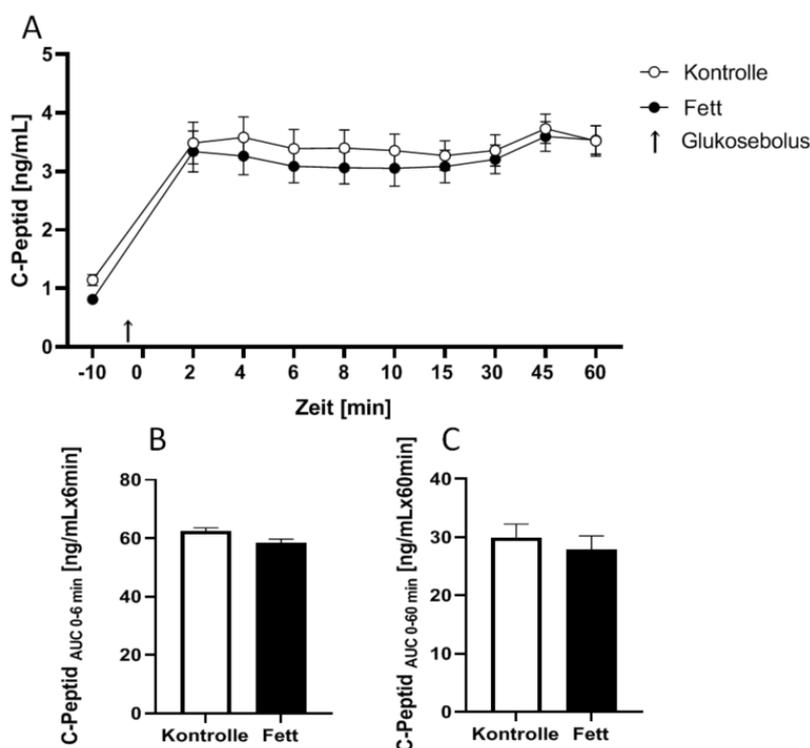


Abbildung 13 C-Peptidprofil während des intravenösen Glukosetoleranztests unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) C-Peptidkonzentration im Blut in ng/mL vor und nach der Glukosegabe im zeitlichen Verlauf über einen Zeitraum von 60 min sowie die Quantifizierung der C-Peptidkonzentration im Blut innerhalb von (B) 0 – 6 min, und (C) 0 – 60 min durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

3.3 Bestimmung von Cortisol, Glucagon und Growth Hormone

3.3.1 Cortisoltagesprofil

In Abbildung 14 ist das Cortisoltagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Der Cortisolspiegel ist im Laufe des Tages stetig abgefallen und erreicht seinen Nadir um 23 Uhr, wobei der Zenit am Morgen um 7:30 Uhr erreicht wird ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Cortisolspiegel unterschied sich zwischen den beiden Bedingungen nicht ($p = 0,366$ für ANOVA Bedingung x Zeit). Die AUC der Cortisolspiegel unterscheidet sich zwischen den beiden Bedingungen nicht ($p = 0,899$; Abbildung 14 B).

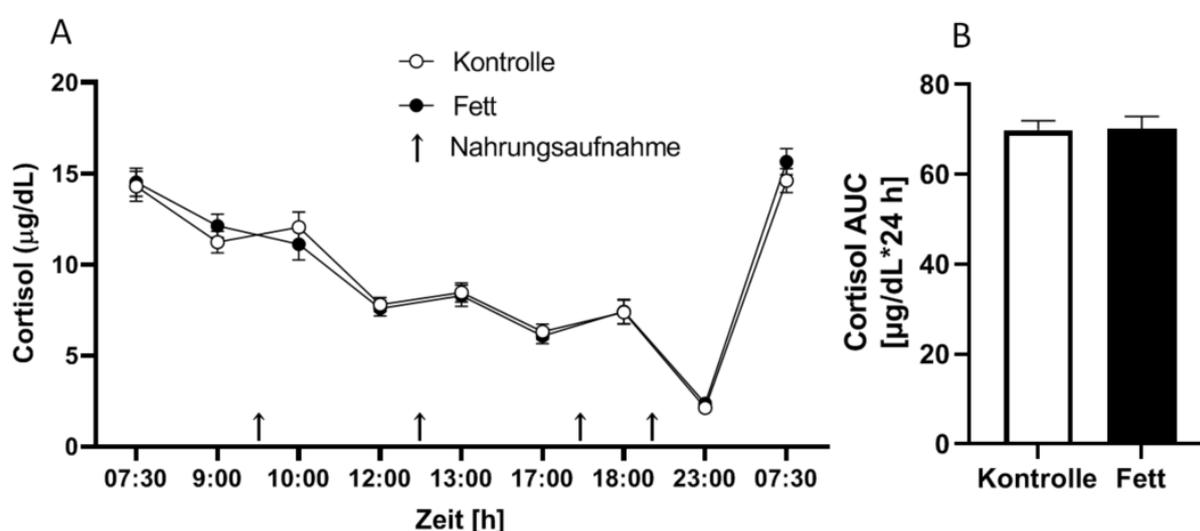


Abbildung 14 Cortisoltagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Cortisolkonzentration in µg/dL im zeitlichen Verlauf des Versuchstages sowie die (B) Quantifizierung der Cortisolkonzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

3.3.2 Glucagontagesprofil

In Abbildung 15 ist das Glucagontagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. In beiden Bedingungen zeigt sich ein Anstieg der Glucagonspiegel innerhalb der ersten Tageshälfte bis zu einem Zenit um 12:00 Uhr sowie mit nachfolgendem Abfall innerhalb der zweiten Tageshälfte (Abbildung 15 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Glucagonspiegel unterscheidet sich zwischen den beiden Bedingungen über den Zeitverlauf ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Bedingung x Zeit) und ist unter der Fettbedingung höher als unter der Kontrollbedingung zum Zeitpunkt 10:00 Uhr, 12:00 Uhr (jeweils $p \leq 0,05$ für gepaarten t-Test), 13:00 Uhr ($p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test), 17:00 Uhr ($p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test), 18:00 Uhr ($p \leq 0,05$ für gepaarten t-Test) sowie zum Zeitpunkt 23:00 Uhr ($p \leq 0,05$ für gepaarten t-Test). Zu den anderen Zeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (Abbildung 15 A, $p_{07:30} = 0,240$, $p_{09:00} = 0,195$, $p_{07:30, \text{Tag } 3} = 0,072$ für gepaarten t-Test). Die AUC der Glucagonspiegel über 24 Stunden ist unter der Fettbedingung höher als unter der Kontrollbedingung ($p \leq 0,0001$ für gepaarten t-Test; Abbildung 15 B).

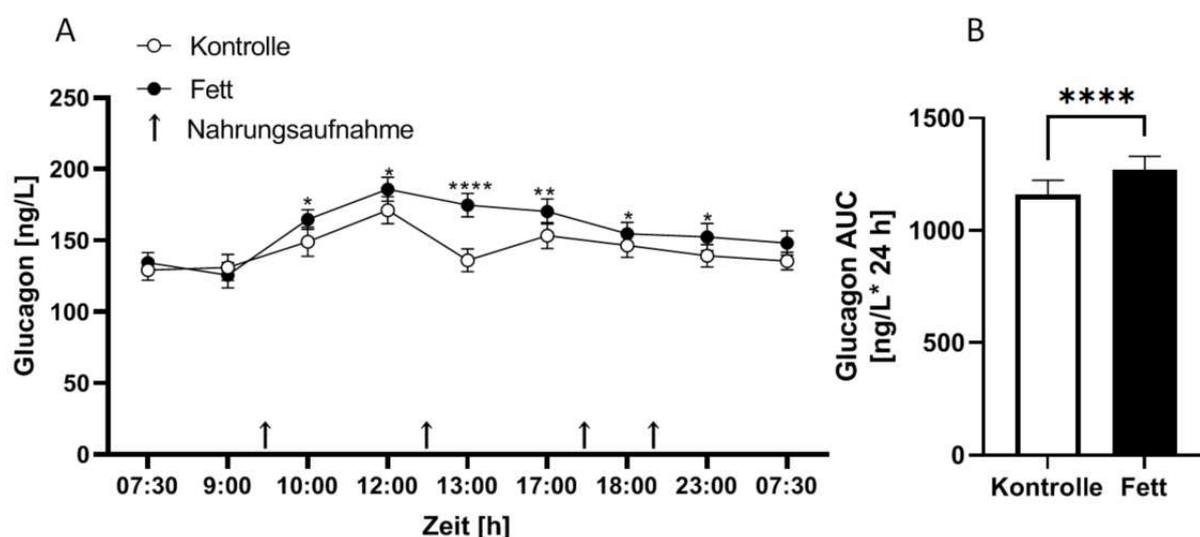


Abbildung 15 Glucagontagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist die (A) Glucagonkonzentration in ng/L im zeitlichen Verlauf des Versuchstages sowie die (B) Quantifizierung der Glucagonkonzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. ****: $p \leq 0,0001$, **: $p \leq 0,01$, *: $p \leq 0,05$

3.3.3 Growth-Hormone-Tagesprofil

In Abbildung 16 ist das Growth Hormone - Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. In beiden Bedingungen zeigt sich ein Anstieg der Growth Hormone - Spiegel innerhalb der zweiten Tageshälfte bis zu einem Zenit um 23:00 Uhr sowie mit nachfolgendem Abfall (Abbildung 16 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf der Growth Hormone - Spiegel unterschied sich zwischen den beiden Bedingungen ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Bedingung x Zeit) und ist unter der Kontrollbedingung höher als unter der Fettbedingung zum Zeitpunkt 17:00 Uhr, 18:00 Uhr und 23:00 Uhr (jeweils $p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test). Zu den anderen Zeitpunkten zeigt sich kein Unterschied zwischen den beiden Bedingungen (Abbildung 16 A, $p_{07:30} = 0,25$, $p_{09:00} = 0,182$, $p_{10:00} = 0,264$, $p_{12:00} = 0,358$, $p_{13:00} = 0,374$, $p_{07:30} = 0,557$ für gepaarten t-Test). In Abbildung 16 B ist die AUC der Growth Hormone - Spiegel über 24 Stunden dargestellt, wobei die AUC in der Kontrollbedingung höher ist als unter der Fettbedingung ($p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test).

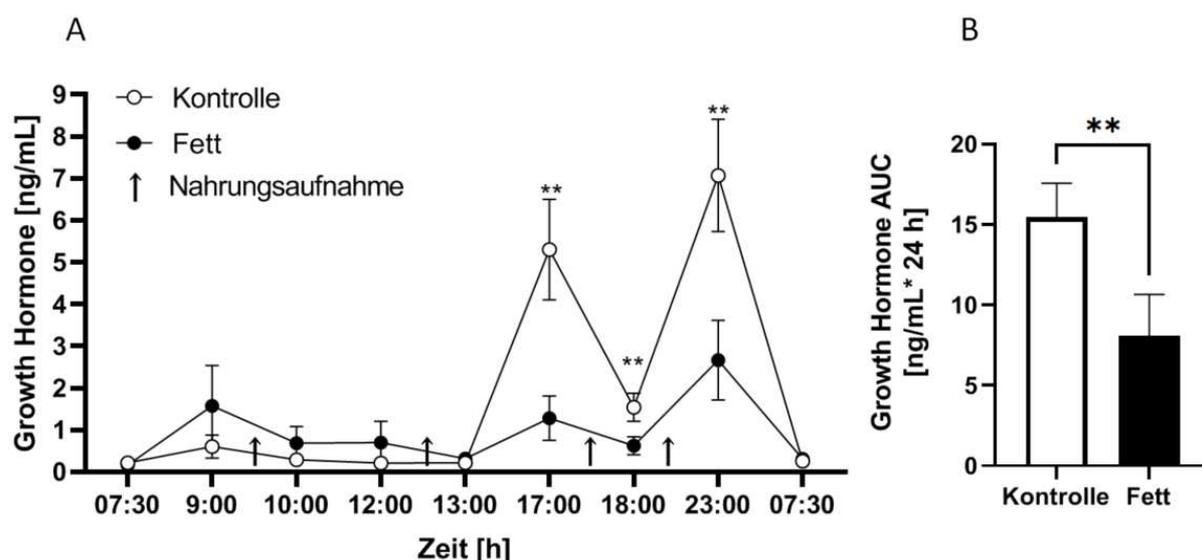


Abbildung 16 Growth Hormone - Tagesprofil unter Kontroll- und Fettbedingung
 Dargestellt ist die (A) Growth Hormone-Konzentration in ng/mL im zeitlichen Verlauf sowie die (B) Quantifizierung der Growth Hormone-Konzentration im Blut durch Berechnung der area under the curve (AUC). Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. **: $p \leq 0,01$

3.4 Ruheenergieverbrauch unter Kontroll- und Fettbedingung

In Abbildung 17 ist der Ruheenergieverbrauch an Tag 2 und 3 unter der Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Zwischen den Versuchsbedingungen sowie zwischen Tag 2 und 3 zeigt sich ein Interaktionseffekt hinsichtlich des Ruheenergieverbrauches ($p \leq 0,001$ für ANOVA Bedingung x Zeit), wobei der Ruheverbrauch an Tag 3 in der Fettbedingung höher ist als in der Kontrollbedingung ($p \leq 0,01$ für gepaarten t-Test).

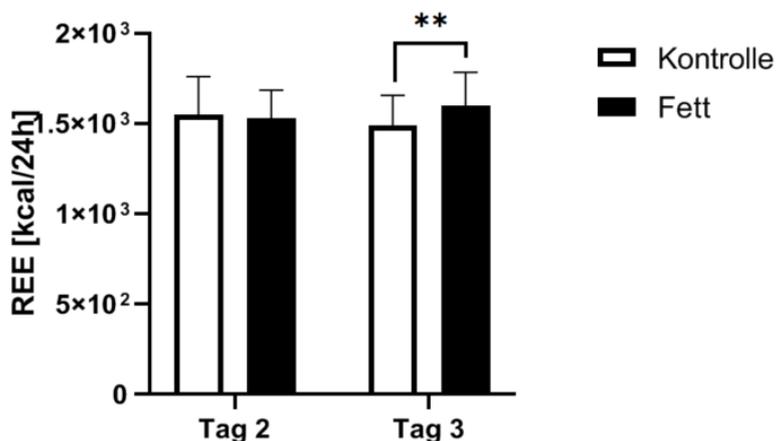


Abbildung 17 Ruheenergieverbrauch an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung
Dargestellt ist der REE an Tag 2 und Tag 3 vor und nach der Kontroll- und Fettbedingung. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$. **: $p \leq 0,01$

3.5 Respiratorische Quotienten unter Kontroll- und Fettbedingung

In Abbildung 18 ist der respiratorische Quotient an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Zwischen den Versuchsbedingungen sowie zwischen Tag 2 und 3 zeigt sich kein Unterschied des respiratorischen Quotienten ($p = 0,15$ für ANOVA Bedingung x Zeit).

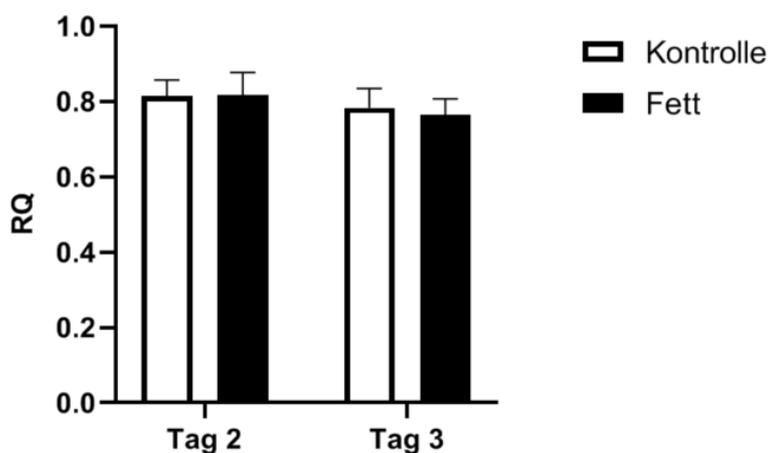


Abbildung 18 Respiratorischer Quotient an Tag 2 und 3 unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der RQ an Tag 2 und Tag 3 vor und nach der Kontroll- und Fettbedingung. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$

3.6 Subjektives Befinden unter Kontroll- und Fettbedingung im tageszeitlichen Verlauf

Verlauf

In Abbildung 19 ist das subjektive Hungergefühl und in Abbildung 20 ist das subjektive Sättigungsgefühl im tageszeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Sowohl das Hunger- (Abbildung 19) als auch das Sättigungsgefühl (Abbildung 20) verhalten sich spiegelbildlich zueinander. Während das Sättigungsgefühl unmittelbar nach Nahrungsaufnahme maximal ist, ist das Hungergefühl minimal. Mit zunehmendem Abstand zur letzten Nahrungsaufnahme steigt das Hungergefühl, während das Sättigungsgefühl abnimmt (jeweils $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Anschließend wiederholt sich dieser Zyklus. Der Verlauf des subjektiven Hunger- sowie Sättigungsgefühls unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,519$ für Hunger sowie $p = 0,342$ für Sättigung für ANOVA Bedingung x Zeit).

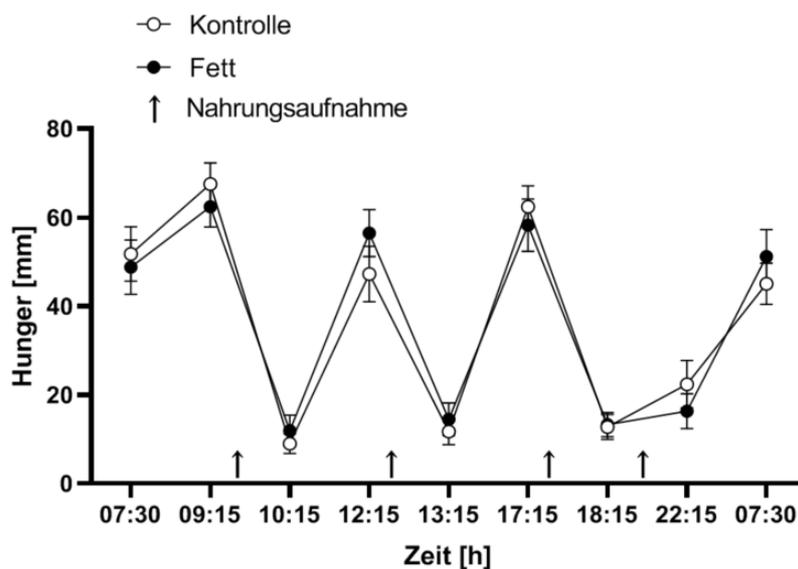


Abbildung 19 Subjektives Hungergefühl im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist das Hungergefühl in mm im zeitlichen Verlauf des Versuchstages. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

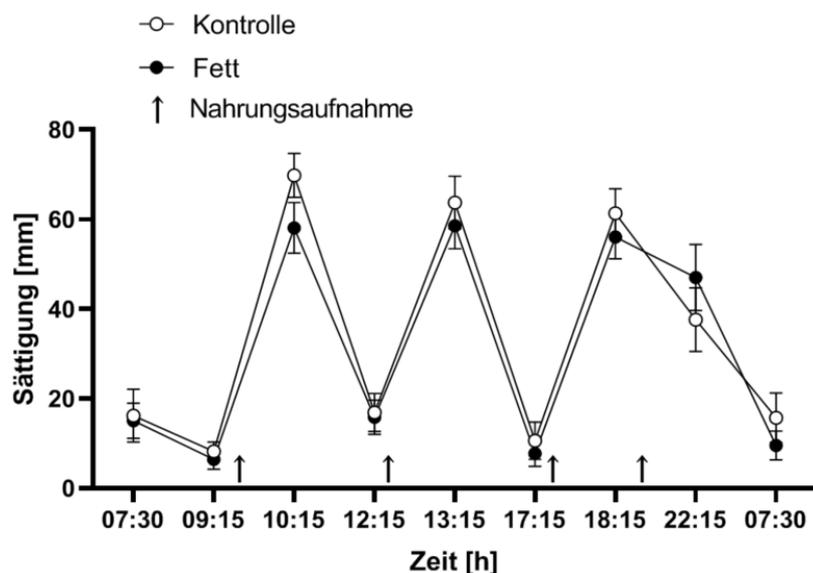


Abbildung 20 Subjektives Sättigungsgefühl im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist das Sättigungsgefühl in mm im zeitlichen Verlauf des Versuchstages. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

In Abbildung 21 ist der subjektive Appetit ohne nähere Spezifizierung ($\text{Appetit}_{\text{generell}}$) im tageszeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Der $\text{Appetit}_{\text{generell}}$ steigt mit zunehmendem Abstand zur letzten Mahlzeit in beiden Bedingungen, wobei unmittelbar nach der letzten Nahrungsaufnahme der $\text{Appetit}_{\text{generell}}$ sinkt ($p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf des $\text{Appetit}_{\text{generell}}$ unterscheidet sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,993$ für ANOVA Bedingung \times Zeit).

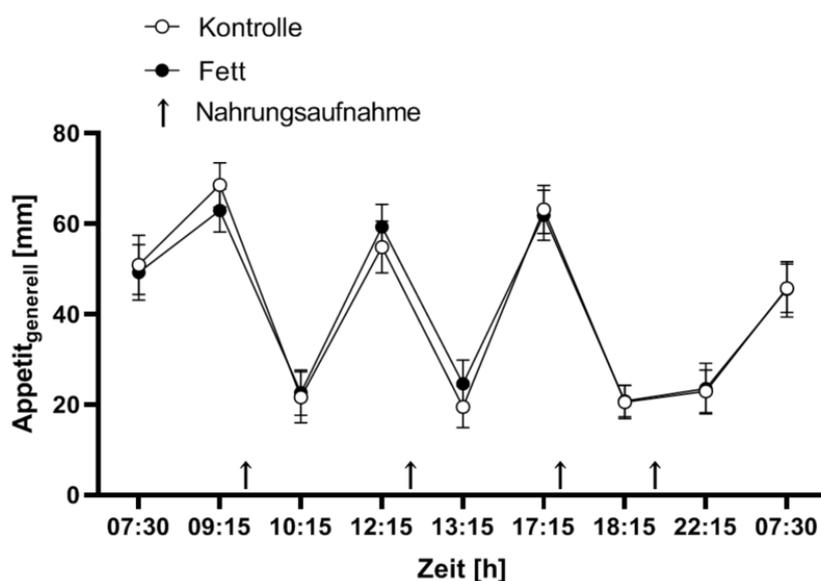


Abbildung 21 Subjektiver Appetit im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der $\text{Appetit}_{\text{generell}}$ in mm im zeitlichen Verlauf des Versuchstages. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$

In Abbildung 22 ist der subjektive Appetit nach süßen Speisen (Appetit_{süß}), in Abbildung 23 ist der subjektive Appetit nach herzhaften Speisen (Appetit_{herzhaft}) im tageszeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung dargestellt. Sowohl Appetit_{süß} als auch Appetit_{herzhaft} steigen mit zunehmendem Abstand zur letzten Mahlzeit in beiden Bedingungen, wobei sie dann unmittelbar nach der letzten Nahrungsaufnahme sinken (beide $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf des Appetit_{süß} und des Appetit_{herzhaft} unterscheidet sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,586$ für Appetit_{süß} und $p = 0,929$ für Appetit_{herzhaft} ANOVA Bedingung x Zeit).

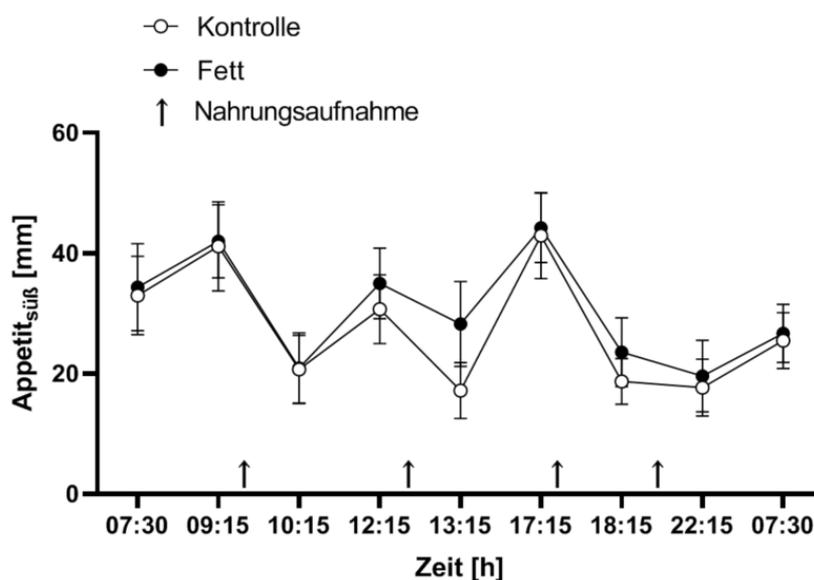


Abbildung 22 Subjektiver Appetit auf süße Speisen im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der Appetit_{süß} in mm im zeitlichen Verlauf des Versuchstages. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

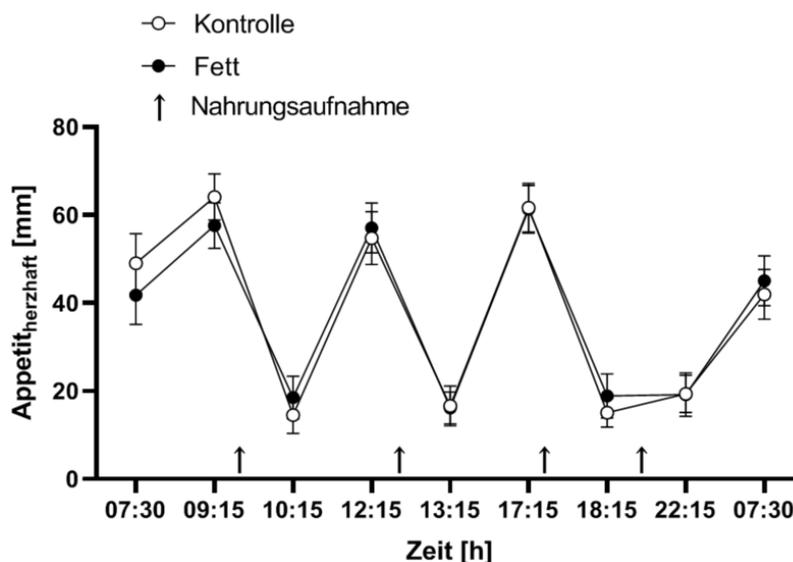


Abbildung 23 Subjektiver Appetit auf herzhafte Speisen im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Dargestellt ist der $\text{Appetit}_{\text{herzhaft}}$ in mm im zeitlichen Verlauf. Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

In Abbildung 24 ist das Wanting und Liking kurz vor und nach der Nahrungsaufnahme unter der Kontroll- und der Fettbedingung dargestellt. Das Wanting war unmittelbar vor Nahrungsaufnahme höher als danach und stieg im Tagesverlauf an (Abbildung 24 A, $p \leq 0,0001$ für ANOVA Zeit). Der Verlauf des Wantings unterschied sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,891$ für ANOVA Bedingung \times Zeit). Das Liking zeigte im tageszeitlichen Verlauf sowie vor und nach Nahrungsaufnahme keine Unterschiede (Abbildung 24, $p = 0,803$ für ANOVA Zeit) und unterscheidet sich zwischen den Bedingungen nicht ($p = 0,989$ für ANOVA Bedingung \times Zeit).

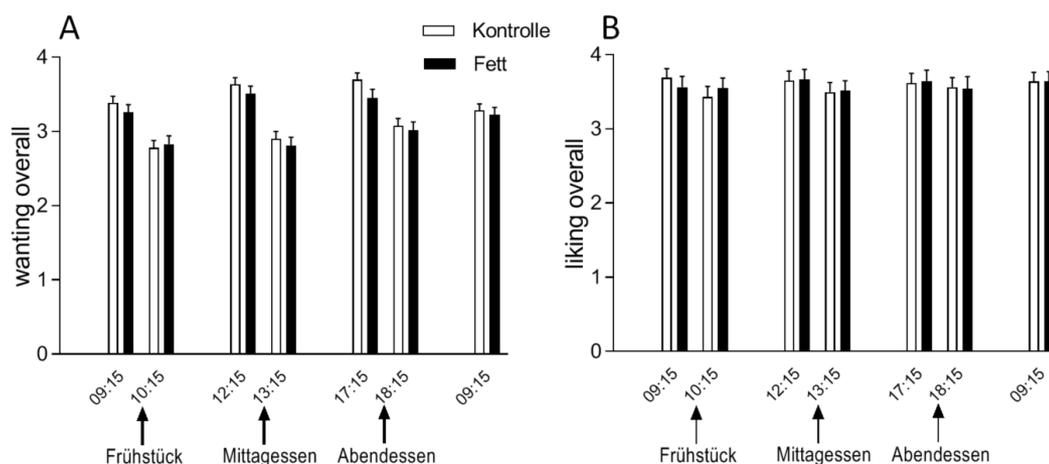


Abbildung 24 Wanting und Liking im zeitlichen Verlauf unter Kontroll- und Fettbedingung

Daten zeigen Mittelwert \pm Standardabweichung. $n = 19$.

4. Diskussion

Der Trend zu einer fettreicheren Ernährung in unserer westlichen Gesellschaft ist einer der entscheidenden Faktoren, der die Adipositas und den Diabetes mellitus Typ 2 zu einem globalen Gesundheitsproblem gemacht hat (12,72). Problematisch in der Betrachtung ist hierbei, dass eine fettreiche Ernährung häufig auch mit einer hyperkalorischen Energiebilanz einhergeht. Inwieweit aber ein erhöhter Fettanteil in der Ernährung unter isokalorischen Bedingungen für die metabolischen Effekte ursächlich ist, ist unklar (27).

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer kurzzeitigen Auslenkung der Makronährstoffkomposition der Ernährung über 24 h im Sinne einer isokalorischen fettreichen Diät auf den Glukosestoffwechsel, den Energieverbrauch und die hedonische Regulation der Nahrungsaufnahme analysiert. Dazu wurden junge, gesunde Probanden untersucht, die während der Studienteilnahme ein konstantes Gewicht, Fettmasse und konstante Lebensgewohnheiten hinsichtlich des Schlafs, der Ernährung und des Sports aufwiesen. Hierdurch wurden die Ausgangsbedingungen für jede Versuchssitzung vereinheitlicht, um den direkten Effekt der Interventionsdiät beobachten zu können.

Der Glukosespiegel schwankt im tageszeitlichen Verlauf kurzzeitig in Abhängigkeit von der Nahrungsaufnahme und körperlicher Aktivität. Hierbei versucht der Organismus den Blutglukosespiegel durch Regulationsmechanismen konstant zu halten. Diese Aufrechterhaltung wird als Glukosehomöostase bezeichnet (29). Die hier durchgeführte Messung des Glukose-Tagesprofils zeigt erwartungsgemäß tageszeitliche Schwankungen des Blutglukosespiegels, wobei der Blutglukosespiegel im Mittel zwischen 75 und 80 mg/dL liegt mit maximalen Spiegeln postprandial. In der Kontrollbedingung sieht man höhere Glukosespitzen als in der Fettbedingung. Dies konnte vor allem postprandial beobachtet werden. Kohlenhydrate werden durch den Verdauungstrakt in Glukosemonomere aufgespalten, die in den Blutkreislauf eintreten und so den Glukosespiegel erhöhen (73). Da die Kontrolldiät einen Kohlenhydratanteil von 55 % enthält, steigt der Blutglukosespiegel entsprechend bedeutend stärker an als in der Fettdiät mit einem Kohlenhydratanteil von lediglich 11 %. In der Kontrolldiät stieg der Blutglukosespiegel auf über 100 mg/dL nach Nahrungsaufnahme an, wobei unter der Fettbedingung postprandiale Spitzen unter 90 mg/dL erreicht wurden. Auch der Nüchternglukosespiegel an Tag 3 um 07:30 Uhr war in der Kontrolldiät höher als in der Fettdiät. Dies widerspricht den Beobachtungen von Her et al. (74), die einen erhöhten Nüchternglukosespiegel in isokalorisch, fettreich ernährten Mäusen

beobachtet haben. Auch in einer humanexperimentellen Studie von Brøns et al. zeigte sich ein erhöhter postprandialer Glukoseanstieg nach fünftägiger hyperkalorisch, fettreicher Diät im Vergleich zu einer Kontrollgruppe bei ansonsten gesunden Männern (72). Die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen lässt sich am ehesten damit erklären, dass Brøns et al. einen längeren Interventionszeitraum über fünf Tage gewählt haben. Möglicherweise ändert sich die postprandiale Glukosesekretion nach fettreicher Diät erst nach einem längeren Zeitraum (72). Außerdem wurden die Probanden hier auch hyperkalorisch ernährt, sodass unklar bleibt, ob die von Brøns et al. beobachteten Veränderungen des Glukosestoffwechsels durch die fettreiche Diät oder durch die positive Energiebilanz bedingt sind. Zu Beginn einer Umstellung der Ernährung hinsichtlich einer fettreichen Kost führen diverse Kompensationsmechanismen zu einer Anpassung des Metabolismus auf vornehmlich Lipid- und damit Fettsäureverstoffwechslung (74). Nach bislang unbekannter zeitlicher Latenz kann dies zu einer gesteigerten Insulinresistenz und damit zu einer diabetogenen Stoffwechsellaage führen. Unter anderem scheint die erhöhte Konzentration an freien Fettsäuren innerhalb der fettreichen Kost eine Insulinresistenz zu induzieren (72,75).

Insulin dient der Aufnahme der Glukose in insulinabhängige Gewebe nach Glukosezufuhr aus der Nahrung. Analog zum Blutglukosespiegel unterlag der Insulinspiegel tageszeitlichen Schwankungen. Anhand der hier vorliegenden Daten erkennt man, dass v.a. nach der Nahrungsaufnahme mit deutlichem Anstieg der Blutglukosespiegel die Insulinsekretion reaktiv ansteigt. Dieser Insulianstieg ist vor allem in der Kontrolldiät zu erkennen, was entsprechend des erhöhten Kohlenhydratanteils und der erhöhten postprandialen Glukosespitzen zu erwarten war. Allerdings zeigt sich auch in der Fettdiät – wenn auch deutlich geringfügiger – ein postprandialer Insulianstieg. Unter der fettreichen Bedingung lässt sich die Insulinsekretion einerseits durch den wenn auch geringen Anteil an Kohlenhydraten erklären. Andererseits ist zu vermuten, dass hier die Konzentration an Fettsäuren deutlich höher sein wird, die ebenfalls als Stimulus zur Insulinsekretion für die Beta-Zelle dienen (75). Weiterhin zeigt sich ein erhöhter Nüchterninsulinspiegel in der Kontrollbedingung analog zum erhöhten Nüchternglukosespiegel im Vergleich zur Fettbedingung. Dies unterscheidet sich zu der Beobachtung von Brown et al. (76). Hier wurden weibliche Sprague-Dawley-Ratten fettreich hyperkalorisch über 7 Wochen ernährt und es wurden erhöhte Nüchterninsulinspiegel unter der Fettbedingung beobachtet (76). Der steigende Insulinspiegel infolge einer fettreichen Diät wurde ebenfalls von Brøns et al. beschrieben (72). Hier wurde der erhöhte Insulianstieg als Kompensationsmechanismus einer gesteigerten hepatischen Insulinresistenz gewertet. Erhöhte GIP-Spiegel scheinen diese

Kompensation zu induzieren (72). Insgesamt wurde in der hier vorliegenden Studie nicht der in anderen Arbeitsgruppen beobachtete Effekt einer Verschlechterung der Glukosestoffwechsellage im Sinne gesteigerter Insulin- und Nüchternglukosespiegel nach fettreicher Ernährung gesehen. Dies liegt wahrscheinlich darin begründet, dass der hier gewählte Beobachtungszeitraum kürzer ist als der in den zuvor genannten Studien. Wie lange eine Auslenkung der Ernährung im Sinne eines erhöhten Fettanteils bei gleicher Energiemenge notwendig ist, um die Negativeffekte hinsichtlich des Glukosestoffwechsels zu induzieren und auch zu detektieren, bleibt demnach unklar.

Interessanterweise liegt der Insulinspiegel um 12:00 Uhr in der Kontrolldiät höher als in der Fettbedingung. Dies widerspricht den Beobachtungen von Nuttall et al., die eine Studienpopulation aus Männern und Frauen über 12 h einer isokalorisch, fettreichen Ernährung unterzogen (77). Hier konnte ein Anstieg der Insulinspiegel unter Fettbedingung nach der ersten Mahlzeit gesehen werden, welcher längere Zeit erhöht blieb als in der Kontrollbedingung. Weiterhin zeigte die Arbeitsgruppe postprandial höhere Glukosespiegel in der Fettbedingung im Vergleich zur Kontrolle (77). In unserer Studie war der Glukosespiegel zum Zeitpunkt 12:00 Uhr zwischen den Bedingungen gleich. In der Studie von Nuttall et al. wurde die isokalorische, fettreiche Interventionsdiät lediglich für 12 Stunden durchgeführt, was ursächlich für die Diskrepanz zu unseren Daten sein könnte. Außerdem wurden die von Nuttall et al. beschriebenen Effekte vorrangig in der weiblichen Studienpopulation und weniger bei den männlichen Probanden beobachtet (77).

Die verminderte Insulinsekretion unter der Fettbedingung wird ebenfalls in dem sich analog verhaltenden tageszeitlichen Profil des C-Peptidspiegels deutlich. Das C-Peptid ist der Teil des Proinsulins, der vor der Insulinsekretion abgespalten wird. Es wird in äquimolaren Mengen zu endogenem Insulin hergestellt und wird häufig als Maß für die Insulinsekretion verwendet, um die Funktion von Beta-Zellen zu analysieren (78). Die Abbaugeschwindigkeit des C-Peptids im Körper ist langsamer als die von Insulin ($HWZ_{C\text{-Peptid}}$: 20 – 30 min gegenüber $HWZ_{Insulin}$: 3 – 5 min), wodurch ein stabileres Zeitfenster für die Ermittlung der C-Peptidkonzentration gegeben ist (78). Insulin wird vorrangig hepatisch über Insulinasen metabolisiert, während das C-Peptid renal metabolisiert wird (78).

Im intravenösen Glukosetoleranztest wird die Beta-Zellfunktion untersucht. Brøns et al. sahen keine Unterschiede der AUC für Glukose innerhalb der ersten 30 min nach Glukosegabe im Rahmen einer fettreichen Diät (72). Im Vergleich dazu sahen wir in den hier vorliegenden

Daten eine erhöhte AUC für Glukose im Zeitraum 0-6 min sowie 0-60 min unter der Fettbedingung im Vergleich zur Kontrollbedingung. Die AUC der ersten 6 min spiegeln vor allem die sogenannte first phase insulin response (FPIR) wider. Die Insulinantwort infolge eines Blutglukoseanstiegs kann in zwei Phasen unterteilt werden. In der FPIR wird vorrangig Insulin aus präformierten und bereits an der Zellmembran der Beta-Zelle gebundenen Vesikeln freigesetzt (Abbildung 25, (79)). Dieser Prozess dauert wenige Sekunden an. Bei kontinuierlicher Glukosestimulation binden neue Vesikel an die Zellmembran, um eine Teilmenge des gespeicherten Insulins abzugeben. Anschließend „koppeln“ sich diese Vesikel wieder von der Zellmembran ab, um erneut mit Insulin beladen zu werden. Dieser Prozess wird auch als „kiss and run“ bezeichnet und findet innerhalb von 5-10 min nach der Glukosegabe statt. Nachfolgend findet eine Neusynthese von Insulin und Vesikeln statt, um die Insulinantwort weiterhin aufrechtzuerhalten, was als zweite Phase der Insulinantwort bezeichnet wird (79).

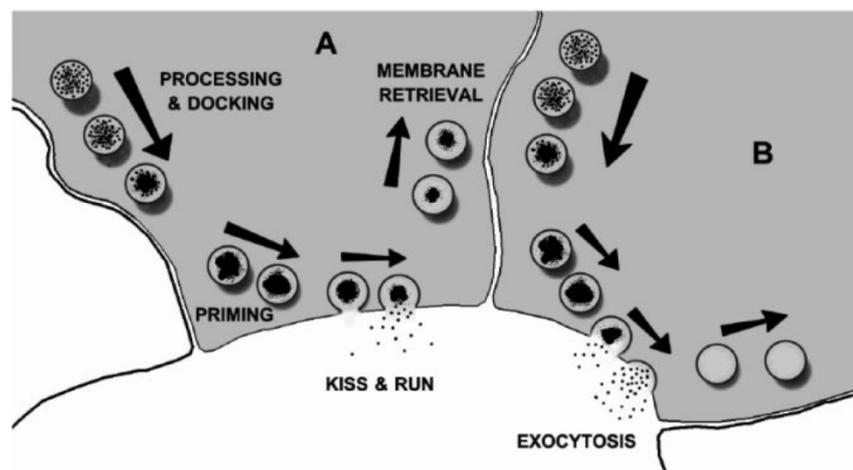


Abbildung 25 Repräsentative Darstellung der Insulinfreisetzung durch Beta-Zellen
mit freundlicher Genehmigung des Autors, modifiziert nach (79)

In der Studie von Brøns et al. war die kalkulierte FPIR infolge der fettreichen sowie hyperkalorischen Diät erhöht (72). Die Insulinspiegel verhalten sich erwartungsgemäß analog zur Glukosekonzentration ansteigend nach intravenöser Glukosebelastung. Interessanterweise sind die AUC für Insulin für die untersuchten Zeiträume in der Kontrollbedingung höher als in der Fettbedingung. Dies deutet daraufhin, dass eine isokalorische, fettreiche Ernährung die FPIR verringert und auch insgesamt die Insulinsekretion kompromittiert.

Des Weiteren fehlt unter der intravenösen Glukosebelastung der Inkretineffekt. Unter oraler Fettbelastung ist die Inkretinwirkung eventuell gesteigert und verhindert dadurch die Glukosespitzen (80,81). So konnten Wang et al. zeigen, dass eine fettreiche Diät *ad libitum* über 13 Wochen (sowie über drei Wochen in einem Folgeexperiment) zu einem Anstieg der GIP- sowie der GLP-1-Sekretion in männlichen Sprague-Dawley Ratten führt (81). Allerdings wurden die Ratten in der fettreichen Interventionsdiät *ad libitum* hyperkalorisch ernährt. Daher wurde in dieser Studie eine weitere Gruppe definiert, die fettreich, aber isokalorisch im Vergleich zur fettarmen Diät ernährt wurde. Aus den hieraus erhobenen Daten leiten Wang et al. ab, dass die erhöhte GIP-Sekretion durch den höheren Fettgehalt der Nahrung und die gesteigerte GLP-1-Sekretion durch den höheren Energiegehalt der Nahrung hervorgerufen wird (81). Andererseits konnten Richards et al. in einem Experiment mit transgenen Mäusen eine Verminderung GLP-1-positiver Zellen im Kolon sowie GIP-positiver Zellen im Dünndarm zeigen, nachdem die Mäuse über 12 – 16 Wochen einer isokalorischen, fettreichen Diät unterzogen wurden (82). Darauf basierend wurde vermutet, dass eine fettreiche Ernährung – ähnlich der Ernährungsgewohnheiten in der westlichen Welt – die Sekretion der Inkretine beeinträchtigen und damit zu einer Veränderung des postprandialen Signalings führen kann (82).

Da das C-Peptid ein Abspaltprodukt im Rahmen der Insulinsynthese beziehungsweise der – sekretion darstellt, wäre ein simultaner Kurvenverlauf zu erwarten gewesen. Wenngleich die Insulinkonzentration nach initialer Konzentrationsspitze stetig abnimmt, bleibt die C-Peptidkonzentration fortwährend auf einem hohen Niveau. Dies lässt sich durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten beider Moleküle erklären (78).

Zur Bestimmung der Insulinresistenz wurde aus dem Nüchternglukose- sowie aus dem Nüchterninsulinspiegel der HOMA1-IR berechnet. Hier wird ersichtlich, dass die Insulinresistenz bei gesunden Probanden mit normwertiger Insulinsensitivität unter Fettbedingung an Tag 3 abnimmt im Vergleich zu Tag 2. Hingegen bleibt die Insulinresistenz unter der Kontrollbedingung unverändert. Dies widerspricht den Ergebnissen mehrerer Arbeitsgruppen, die eine Zunahme der Insulinresistenz infolge einer fettreichen Ernährung beobachteten (83–85). Bereits Parry et al. konnten 2017 in einem Humanexperiment darlegen, dass eine fettreiche Ernährung innerhalb eines Tages zu einer metabolischen Dysfunktion im Sinne einer verminderten Insulinsensitivität führt (85). Allerdings wurden die Probanden nicht nur mit einem Fettanteil von 68 % fettreich, sondern auch hyperkalorisch (78% oberhalb des Energiebedarfs) ernährt (85), sodass der beobachtete Effekt eventuell eher durch die

hyperkalorische Ernährung hervorgerufen sein könnte als durch den erhöhten Fettanteil. Außerdem wurden in einer Mausstudie von Lamont et al. die Mäuse über 9 Wochen *ad libitum* ernährt, sodass die fettreiche Interventionsgruppe auch hyperkalorisch im Vergleich zur Kontrollgruppe ernährt wurde (83). Insofern kann der dort beobachtete Effekt nicht sicher der fettreichen Diät zugeschrieben werden, sondern beruht gegebenenfalls auch auf dem erhöhten Energiegehalt der Nahrung. Lang et al. beobachteten diesen Effekt aber auch bei isokalorisch, fettreich ernährten Mäusen (84). Allerdings erfolgte hier die Intervention über 12 Wochen, sodass der längere Beobachtungszeitraum ursächlich für die Diskrepanz zu unseren Daten sein kann (84).

Andererseits konnten Brinkworth et al. eine Verbesserung der Insulinresistenz bei übergewichtigen Probanden nach kohlenhydratarmer, fettreicher Ernährung über ein Jahr im Vergleich zu einer isokalorischen, kohlenhydrat- und fettarmen Diät darlegen (86). Weiterhin sahen Hyde et al. eine Verbesserung des metabolischen Status, insbesondere der Insulinresistenz bei übergewichtigen Patienten nach vierwöchiger kohlenhydratarmer, fettreicher Diät im Vergleich zu isokalorischen, kohlenhydratreicheren Diäten (87). Außerdem wurde hier eine höhere Plasmakonzentration an (20:4n6)-Arachidonsäure infolge der fettreichen Diät beobachtet. Die Insulinresistenz scheint mit oxidativem Stress verbunden zu sein, der sich in niedrigen (20:4n6)-Arachidonsäure-Spiegeln niederschlägt (87). Es wird vermutet, dass erhöhte (20:4n6)-Arachidonsäure-Konzentrationen sowie anderer mehrfach ungesättigter Fettsäuren die Membranfluidität und damit die Insulinsensitivität verbessern (88). In der hier vorliegenden Studie wurden die Mahlzeiten nicht nach der Zusammensetzung der Fettsäuren und die damit verbundenen Effekte näher untersucht, so dass hier keine Analyse möglich ist.

Insgesamt ist die Studienlage diesbezüglich weiterhin umstritten. Allerdings wird hieran deutlich, welche Bedeutung die Makronährstoffrelation bei der Empfehlung zur Ernährung bei metabolischen Erkrankungen zukünftig einnehmen könnte. Eventuell könnte sich aus einer gezielten Anpassung einzelner Mikronährstoffe eine therapeutische Handlungsempfehlung für Patienten mit Veränderungen im Glukosestoffwechsel beispielsweise gestörter Glukosetoleranz entwickeln.

Zusätzlich wurde der Insulinogenic Index als Marker für die Beta-Zellfunktion aus dem Anstieg der Glukose- und Insulinspiegel während der ersten 30 min des intravenösen Glukosetoleranztests bestimmt. In der Fettbedingung zeigt sich ein niedrigerer Insulinogenic

Index als in der Kontrollbedingung. Dies widerspricht den Beobachtungen von Nagao et al., die in einem Mausexperiment einen Anstieg des Insulinogenic Index nach fünfwöchiger fettreicher Diät beschrieben (89). Eventuell führt die kürzere Beobachtungsdauer in dieser Studie zu der beobachteten Diskrepanz. Insgesamt lässt sich hieran eine Veränderung der Glukosestoffwechsellage infolge einer kurzfristigen isokalorischen fettreichen Diät erkennen.

Glucagon als Insulinantagonist dient der Anhebung des Blutglukosespiegels in Nüchternphasen (33). In einem Tiermodell von Kellard et al. konnte eine Hyperglucagonämie nach isokalorischer, fettreicher Diät über 12 Wochen nachgewiesen werden (90). Auch in den hier vorliegenden Daten konnten höhere Glucagonspiegel in der Interventionsdiät im Vergleich zur Kontrolle beobachtet werden. Dies ist aufgrund des geringeren Kohlenhydratanteils in der Fettdiät zu erwarten gewesen. Vor allem nach der Einnahme der Hauptmahlzeit zum Zeitpunkt 13:00 Uhr sind die Glucagonspiegel in der Fettbedingung höher als in der Kontrolle. Zur Aufrechterhaltung eines notwendigen basalen Glukosespiegels werden die Glukoneogenese und die Glykogenolyse gesteigert (33). Kellard et al. interpretierten dies infolge einer verminderten Deltazellfunktion im Pankreas mit konsekutiv verminderter Somatostatinwirkung (90). Dies führt zu einer Enthemmung der Glucagonfreisetzung aus den Alpha-Zellen. Auch intrinsische Veränderungen in der Sensitivität der Alpha-Zelle für Somatostatin wurden als ursächlich für die Hyperglucagonämie vermutet (90). Eine Hyperglucagonämie gilt als Faktor bei der Entstehung einer diabetischen Stoffwechsellage (34,91). So lässt sich vermuten, dass durch eine isokalorisch fettreiche Diät infolge einer Hyperglucagonämie die Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigt werden könnte.

Das „Stresshormon“ Cortisol dient unter anderem in Momenten körperlicher und psychischer Belastung sowie bei Nahrungskarenz dazu, Energiereserven zu mobilisieren. Dies führt vornehmlich zur Anhebung des Glukosespiegels, um glukoseabhängige Gewebe wie die Skelettmuskulatur und das Gehirn mit Glukose zu versorgen (32,53). Die Cortisolspiegel zeigen zwischen den Versuchsbedingungen keine Unterschiede, sodass die vermeintlich veränderte Glukosehomöostase nicht durch eine Stressreaktion im Rahmen der Interventionsdiät zu deuten ist. Eventuell ist der in dieser Studie gewählte Interventionszeitraum zu kurz, um Effekte im Glukokortikoidstoffwechsel zu detektieren. So konnten Auvinen et al. tierexperimentell einen Einfluss einer fettreichen Diät über 12 Wochen auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HPA-Achse) im Sinne verminderter Cortisolspiegel feststellen (92). In einer anderen Mausstudie konnte der

verminderte Cortisolspiegel nach hyperkalorischer, fettreicher Diät über 14 Wochen bestätigt werden (93). Allerdings wurde hier keine Hemmung der HPA-Achse, sondern eine erhöhte metabolische Elimination als ursächlich für die erniedrigten Cortisolspiegel gesehen (93). Die Diskrepanz zu den in unserer Studie erhobenen Daten kann durch den gewählten Beobachtungszeitraum begründet sein. Eventuell führt eine derartig kurzfristige isokalorisch fettreiche Ernährung noch nicht zu den genannten Effekten. Außerdem bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte anderer Arbeitsgruppen durch die fettreiche Ernährung oder durch die erhöhte Energiezufuhr bedingt sind.

Das Growth Hormone wird pulstatil aus dem Hypophysenvorderlappen freigesetzt. Die Regulation der Hormonfreisetzung wird durch mehrere Faktoren beeinflusst (42). Interessanterweise waren die Growth Hormone – Spiegel in der ersten Tageshälfte in der Interventionsdiät tendenziell leicht erhöht im Vergleich zur Kontrolldiät. In der zweiten Tageshälfte zeigten sich deutlich höhere Spiegel in der Kontrolldiät. Eventuell liegt durch die verminderte Kohlenhydratzufuhr in der Interventionsdiät eine Gegenregulation mit erhöhter Growth Hormone – Sekretion vor (43). Die Sekretion von Growth Hormone unterliegt einer zirkadianen Rhythmik. Nachts ist die Sekretionsrate am höchsten und erreicht tagsüber den Nadir. In unserer Studie wurde keine Nachtmessung durchgeführt, sodass ein weiterer Anstieg des Growth-Hormone-Spiegels nicht detektiert werden konnte. Üblicherweise erreicht der Growth Hormone-Spiegel ein bis zwei Stunden nach dem Einschlafen während des slow wave sleeps das Maximum (42). In Hungerzuständen, bei körperlicher Anstrengung sowie bei Stressreaktionen wird vermehrt Growth Hormone freigesetzt (94). Der Anstieg des Growth Hormone-Spiegels um 17:00 Uhr lässt sich daher infolge eines beginnenden Hungerzustands nach letzter Nahrungsaufnahme um 12:30 Uhr erklären. Jedoch bleibt unklar, weshalb dieser Anstieg in der Kontrollbedingung höher ausfällt als in der Fettbedingung. Eventuell führt die fettreiche Diät zu einer Hemmung der Growth Hormone-Freisetzung. Allerdings konnten Guerra-Cantera et al. in einem Mausmodell zeigen, dass durch langfristige hyperkalorisch, fettreiche Diät über acht Wochen erhöhte IGF-1-Spiegel vorliegen (95). IGF-1 wird hepatisch synthetisiert nach Bindung von Growth Hormone an gleichnamige Rezeptoren, sodass deren Ergebnisse eher für eine erhöhte Growth-Hormonesekretion sprechen, wenngleich nicht sicher auszuschließen ist, dass deren beobachtete Effekte durch die positive Energiebilanz und nicht nur durch den erhöhten Fettanteil in der Nahrung hervorgerufen wurden (96).

Neben der Auswertung von Parametern des Glukosestoffwechsels ist auch die Betrachtung des Energiestoffwechsels interessant. Eine vermeintlich geringe positive Energiebilanz kann

auf Dauer zu einer erheblichen Zunahme der Körperfettmasse führen (63). Daher ist davon auszugehen, dass durch eine noch höhere Energiezufuhr beispielsweise im Rahmen von Heißhungerattacken eine entsprechend höhere Körpergewichtszunahme zu erwarten ist.

Zur Analyse der Energiehomöostase wurde die indirekte Kalorimetrie durchgeführt. Der respiratorische Quotient beschreibt hierbei das Verhältnis zwischen der expirierten Kohlenstoffdioxidmenge und inspirierter Sauerstoffmenge (Abschnitt 2.7). So lässt sich anhand des respiratorischen Quotienten die primäre Energiequelle des Organismus abschätzen. Dies ist zum einen abhängig von der Makronährstoffzusammensetzung der Nahrung (97). Zum anderen zeigen sich aber auch individuelle Unterschiede beim respiratorischen Quotienten. Besitzt ein Individuum einen niedrigeren respiratorischen Quotienten bei gleicher Ernährung als eine Vergleichsperson, so gilt dies als protektiver Faktor gegenüber Fettakkumulation und Übergewicht, da der Organismus präferentiell Fett als Energieträger verbraucht (98). Die in unserer Studie ermittelten respiratorischen Quotienten unterschieden sich zwischen den Versuchsbedingungen (Kontrolle vs. Fett) und auch im zeitlichen Verlauf (Tag 2 vs. Tag 3) nicht. Erwartungsgemäß sollte der respiratorische Quotient in der Fettdiät niedriger sein als in der Kontrolldiät, die einer Mischkost entsprach. Dies könnte dadurch begründet sein, dass die in dieser Studie festgelegte Fettdiät nicht vollständig aus Fett besteht (74 % Fettanteil in der Fettbedingung vs. 30 % Fettanteil in der Kontrollbedingung).

Der REE beschreibt den Ruheenergieverbrauch und hängt von der körperlichen Konstitution ab (Körpergröße, -gewicht, Fettanteil, (97)). In der Fettbedingung war der REE höher als in der Kontrollbedingung. Dies widerspricht den Daten von Choi et al., die in einem Mausexperiment zeigen konnten, dass bei isokalorischer, fettreicher Diät über 16 Wochen der Energieverbrauch sank (99). Die Diskrepanz zu unseren Daten könnte infolge des unterschiedlichen Beobachtungszeitraums entstehen. Eine kurzfristige fettreiche, isokalorische Diät führte in unserer Studie zu einem gesteigerten Energieverbrauch. Eventuell führt aber die langfristige fettreiche Diät über Zunahme des Fettanteils der Körperzusammensetzung zu einem veränderten Metabolismus und damit zu einem veränderten Energiestoffwechsel. Interessant wäre es hierbei zu untersuchen, welcher Zeitraum einer isokalorischen, fettreichen Diät notwendig ist, um eine Änderung von einem erhöhten zu einem verminderten Energieverbrauch zu erkennen.

Allerdings muss bei der Messung des respiratorischen Quotienten sowie des REE beachtet werden, dass die indirekte Kalorimetrie eine technische sowie eine biologische Varianz aufweist. Wenngleich die Messungen unter standardisierten Bedingungen erfolgten, so lässt sich u.a. eine Varianz des REE in Höhe von 5 - 6 % nicht vermeiden (100). Hierbei scheint die Variabilität der Stoffwechselrate den Hauptanteil der beobachteten Varianz des REE in der kalorimetrischen Messung hervorzurufen (100).

Das subjektive Hungerempfinden sowie das Sättigungsgefühl unterscheiden sich zwischen den Versuchsbedingungen nicht. Ortinau et al. sahen ein verlängertes Sättigungsempfinden bei jungen, gesunden Frauen nach Einnahme einer fettärmeren Zwischenmahlzeit mit geringerem Energiegehalt im Vergleich zu einer fettreichen Mahlzeit (101). Auch die Energiedichte sowie die Portionsgröße der Mahlzeit spielen beim subjektiven Sättigungsempfinden eine Rolle (102). Es ist kein Unterschied hinsichtlich des subjektiven Sättigungsempfindens zwischen den Gruppen zu sehen, da die servierten Mahlzeiten isokalorisch und die Portionsgrößen vergleichbar waren (Abschnitt 2.2). Allerdings ist die Zusammensetzung der Fette ebenfalls entscheidend für das Sättigungsempfinden. So konnten Kozimor et al. zeigen, dass Mahlzeiten, welche reich an einfach ungesättigten Fettsäuren sind, zu einem verminderten Sättigungsgefühl führen als solche mit gesättigten und mehrfach ungesättigten Fettsäuren (103). Aber auch der Verlauf der Glukosekonzentration nach Einnahme der Mahlzeit beeinflusst das subjektive Hungergefühl. So führt eine fetthaltige Mahlzeit zu einem verzögerten Glukoseanstieg und konsekutivem Glukoseabfall mit der Folge eines späteren Hungerempfindens (104). Dieser Effekt konnte durch Reduktion des Fettgehalts zugunsten eines höheren Kohlenhydratgehalts abgeschwächt werden (104). Unter Erhöhung des Kohlenhydratanteils kam es zu einer Verschiebung des Glukoseverlaufs mit früherem Auftreten eines Hungergefühls (104).

Auch in der Untersuchung der Unterpunkte des Appetits generell ($\text{Appetit}_{\text{generell}}$) sowie nach herzhaften ($\text{Appetit}_{\text{herzhaft}}$) und süßen Speisen ($\text{Appetit}_{\text{süß}}$) ist kein Unterschied zwischen der Kontroll- und der Fettdiät zu sehen. Dies war aus unserer Sicht überraschend. So wurde durch andere Arbeitsgruppen gezeigt, dass die Restriktion von Nahrungsmitteln zu einem verstärkten Verlangen („*Craving*“) danach führen kann (105,106). Ein erhöhter Appetit nach süßen Speisen kann zu einer vermehrten Aufnahme von Kohlenhydraten beziehungsweise zur Aufnahme größerer Nahrungsmengen führen. Die hyperkalorische Nahrungszufuhr gilt neben dem Bewegungsmangel als Hauptfaktor bei der Entstehung von Übergewicht und dem metabolischen Syndrom (97,98). Andererseits beobachteten andere Arbeitsgruppen eine

Verminderung des Verlangens nach Kohlenhydraten infolge einer fettreichen, hypokalorischen Diät. So führten in der Pounds Lost Trial 811 Erwachsene eine hypokalorische Diät mit einer definierten Makronährstoffrelation durch. Nach zwölf Monaten wurde ein vermindertes Verlangen nach Kohlenhydraten infolge einer fettreichen, hypokalorischen Diät gesehen (109). Die Arbeitsgruppe Anton et al. folgerte aus dem beobachteten Phänomen, dass eine kurzzeitige Restriktion der Kohlenhydratzufuhr für weniger als eine Woche unter experimentellen Bedingungen zu einem temporären Anstieg des Verlangens nach Kohlenhydraten führt (109). Dieser Effekt soll sich bei langfristiger Durchführung der diätetischen Restriktion umkehren, sodass das Verlangen nach den begrenzten Makronährstoffen abnimmt (109). In unserer Studie ließ sich die Hypothese von Anton et al. nicht bestätigen. Dies ist möglicherweise mit der Diskrepanz der Expositionsdauer der fettreichen Diät (24 h vs. eine Woche) zu begründen (109). Allerdings scheint eine kurzfristige isokalorisch fettreiche Diät über 24 h keine Veränderung des Appetitverhaltens zu induzieren und damit auch kein erhöhtes Risiko für eine übermäßige Energiezufuhr aufzuweisen.

Neben der Untersuchung des Appetits anhand einer visuellen Analogskala erfolgte ebenfalls die Analyse der Verarbeitung von Essensreizen (*Wanting/Liking*, Abschnitt 2.8.1). Das *Wanting/Liking* wurde zu definierten Zeitpunkten mittels eingespielter Bilder von Mahlzeiten untersucht, die sich hinsichtlich ihres Kaloriengehalts (niedrig vs. hochkalorisch) und der Makronährstoffrelation unterschieden. Hier mussten die Probanden die Mahlzeiten entsprechend bewerten. *Wanting* bedeutete, inwieweit die Probanden Verlangen nach der gezeigten Mahlzeit verspüren (71). *Liking* hingegen beschreibt, ob die gezeigte Mahlzeit generell gemocht wird unabhängig vom momentanen Verlangen danach (71). Auch hier ist kein Unterschied im Verlangen nach Nahrungsmitteln insgesamt zwischen den Versuchsbedingungen erkennbar, sodass analog zu den Ergebnissen der Appetitmessung ebenfalls von einem unveränderten Verlangen nach Nahrungsmitteln infolge einer fettreichen, isokalorischen Diät auszugehen ist. Das Risiko einer übermäßigen Nahrungszufuhr und damit einer positiven Energiebilanz scheint auch demnach infolge einer fettreichen, isokalorischen Diät über 24 h nicht erhöht zu sein.

Die hier vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der Makronährstoffrelation der Ernährung. Selbst eine kurzfristige Auslenkung im Sinne einer isokalorisch, fettreichen Ernährung führt bereits nach 24 h zu einer Veränderung des Glukose- sowie des Energiestoffwechsels – zumindest bei jungen, normalgewichtigen Männern. So sehen wir

infolge der isokalorischen, fettreichen Interventionsdiät bereits eine Verbesserung der Insulinresistenz und damit eine Verbesserung der Glukosestoffwechsellage. Auch der erhöhte REE in der Fettbedingung führt bei gleichbleibender aufgenommener Energiemenge zu einem Energiedefizit und damit formal zu einer potentiellen Gewichtsabnahme. Andererseits birgt die Hyperglucagonämie infolge der isokalorisch, fettreichen Diät die Gefahr der Entwicklung einer diabetogenen Stoffwechsellage. Das Risiko von Heißhungerattacken bei fettreicher Ernährung auf beispielsweise süße, hoch-kalorische Speisen ließ sich hier nicht bestätigen. Insgesamt bleibt die Frage offen, wie lange eine Exposition im Sinne einer isokalorisch fettreichen Diät erfolgen kann, ohne dass die etwaigen negativen Effekte überwiegen. Eine Interventionsdauer von 24 h scheint – so zumindest laut den hier vorliegenden Ergebnissen – eher positive Effekte zu erzielen. Interessant ist an dieser Stelle auch die Überlegung, welcher klinische Nutzen hieraus resultieren kann. Führt eine isokalorische, fettreiche Diät über 24 h bei Frauen oder auch bei Übergewichtigen zu ähnlichen Effekten? Liegt in diesen Kollektiven eventuell eine Zunahme des Appetits nach süßen, hoch kalorischen Speisen vor oder überwiegen hier sogar die negativen Effekte? Eine höchst interessante Gruppe wären auch die Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus Typ 2. Inwieweit hier die beobachteten Effekte ebenfalls greifen, ist Gegenstand aktueller Forschung. Eine Verbesserung der Glukosestoffwechsellage beispielsweise eine Reduktion der Insulinresistenz und langfristig die Verhinderung von Folgeerkrankungen ist das Ziel einer antidiabetischen Therapie (110). Sofern die hier vorliegenden Ergebnisse auf eine Population mit Diabetes mellitus Typ 2 übertragbar sind, könnte durch eine kurzfristige isokalorisch, fettreiche Diät die Insulinresistenz vorübergehend verbessert werden. Dass eine transiente Ernährungsumstellung zu erheblichen Veränderungen der Insulinresistenz führen kann, konnte bereits an den „Hafertagen“ beobachtet werden (111). Hierbei handelt es sich um eine zeitlich unterschiedlich begrenzte Diät basierend auf Hafer, der als Quelle löslicher Ballaststoffe dient (112). Das im Hafer enthaltende β -Glucan gilt als bioaktive Komponente, das für die Verbesserung der Glukosestoffwechsellage verantwortlich zu sein scheint (112).

Weiterhin stellt sich die Frage, ob der Zeitpunkt der eingenommenen Mahlzeiten ebenfalls als potentieller Therapieansatz fungieren kann – im Hinblick auf den Einfluss der Makronährkomposition auf die zirkadiane Rhythmik. So konnten bereits mehrere Arbeitsgruppen darlegen, dass unter isokalorischen Bedingungen der Zeitpunkt der Mahlzeiten einen Einfluss auf Stoffwechselfparameter und das Körpergewicht hat (113,114). Der Verzehr der Hauptmahlzeit in der ersten Tageshälfte scheint einen positiven Einfluss auf die Gewichtsregulation zu haben im Vergleich zur Einnahme am Abend (115). Der Zeitpunkt

der Nahrungsaufnahme kann über Auswirkungen auf das zirkadiane System die metabolische Gesundheit erheblich beeinflussen (115,116).

Entscheidend ist langfristig nicht nur, was gegessen wird, sondern auch wann und wie. Gibt es sogar bestimmte Chronotypen, die von einer fettreichen Diät mehr profitieren als andere?

Zuletzt bleibt die Frage danach, ob es bestimmte genetische oder epigenetische Faktoren gibt, die dazu führen, dass eine kurzfristige isokalorisch, fettreiche Diät zu einer Verbesserung des Glukose- sowie des Energiestoffwechsels beiträgt. Gibt es bestimmte single nucleotide polymorphisms, die zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber Übergewicht und den damit verbundenen Folgeerkrankungen infolge einer derartigen Ernährungsweise führen? So konnten Ayyappa et al. den Einfluss einer fettreichen Ernährung auf einen genetischen Polymorphismus im Lipoprotein-Lipase-Gen und den damit verbundenen Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel erkennen (117). Träger des genetischen Polymorphismus wiesen erhöhte HDL-Cholesterinspiegel infolge einer fettreichen Diät auf im Vergleich zu Menschen ohne diesen genetischen Polymorphismus (117).

Insgesamt bleibt die Frage nach der Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf weitere Populationsgruppen offen. Nichtsdestotrotz wird hier die Bedeutung der Makronährstoffkomposition deutlich. Im Hinblick auf die zunehmend individualisierte Medizin sind weitere Studien notwendig, um evidenzbasierte Empfehlungen für einzelne Patientengruppen aussprechen zu können.

Methodische Einschränkungen

In dieser Studie wurden nur männliche Probanden untersucht, sodass die Vergleichbarkeit mit einer weiblichen Population eingeschränkt ist. Außerdem zählten vorrangig Studenten der Universität zu Lübeck sowie der Technischen Hochschule Lübeck zu den Probanden, sodass keine repräsentative Gruppe der Gesamtpopulation ausgewählt wurde. In Anbetracht des vermeintlich sozioökonomischen Status stellt sich ebenfalls die Frage, ob die gewählte Population insgesamt „gesünder“ ist als die relevante Bevölkerungsgruppe. Andererseits können auch junge männliche Studenten einen vergleichsweise häufigeren Verzehr von Schnellgerichten mit hohem Fett- sowie Kohlenhydratanteil aufweisen. Inwieweit die Ergebnisse auf eine Gruppe mit Übergewicht oder Diabetes mellitus übertragbar sind, bleibt unklar. Einen weiteren Punkt stellt die kurze Versuchsdauer dar. Wenngleich diese Studie auf die Analyse kurzfristiger Effekte abzielte, könnte ein längerer Beobachtungszeitraum weitere Erkenntnisse erbringen. Auch wenn die Probanden angehalten waren, ihr Verhalten vor den einzelnen Versuchssitzungen konstant beizubehalten, ist eine unentdeckte Veränderung nicht auszuschließen. Beispielhaft ist der Beginn einer Diät, Sport, Veränderung der Ernährungs-/Schlafgewohnheiten zu nennen. Allerdings wurde der Schlaf sowie die physische Aktivität mittels Akzelerometrie eine Woche vor der Versuchssitzung aufgezeichnet, um konstante Ausgangsbedingungen zu schaffen. Veränderungen der Ernährungsgewohnheiten wurden mittels standardisierter Fragebögen zu Beginn einer Versuchssitzung detektiert. Die Adipozytenaspiration induziert eine Stressreaktion bei den Probanden – zumindest die erste Durchführung. Jedoch war die Reihenfolge der Versuchssitzungen randomisiert, so dass hierfür im Studieprotokoll korrigiert wurde. Um die Probanden zu motivieren, fortan an der Studie teilzunehmen, wurden die Mahlzeiten „appetitlich“ angerichtet. Dies führte unweigerlich dazu, dass die Probanden zwischen der fettreichen und der Kontrolldiät unterscheiden konnten. Eine Verblindung konnte entsprechend nicht durchgeführt werden.

Ausblick

Die hier durchgeführte Studie konnte zeigen, dass bereits eine kurzfristige fettreiche, isokalorische Interventionsdiät im Vergleich zu einer isokalorischen Kontrolldiät zu Veränderungen des Glukosestoffwechsels führt. Eine Zunahme des Verlangens nach vermehrter Nahrungsaufnahme ließ sich hierunter nicht beobachten.

Da die vorliegenden Daten an einer gesunden, männlichen Studienpopulation erhoben wurden, wäre es interessant, Folgestudien mit Erweiterung der Studienpopulation durchzuführen. Der Einfluss einer fettreichen Ernährung bei Frauen wurde bereits von anderen Gruppen untersucht. So könnte man unser Studienmodell ebenso mit einer weiblichen Studienpopulation durchführen. Auch die Durchführung einer ähnlichen Studie mit übergewichtigen Probanden oder Personen mit gestörter Glukosetoleranz wäre interessant. Eventuell zeichnet sich in einer derartig gewählten Studienpopulation ein größerer Effekt durch die isokalorisch fettreiche Ernährung ab.

Auch die Untersuchung der Einflüsse einer Änderung der Makronährstoffkomposition auf genetischer beziehungsweise transkriptioneller Ebene könnte in Folgestudien beleuchtet werden. Hier könnte man auch das Vorhandensein etwaiger single nucleotide polymorphisms oder Veränderungen im Methylierungsmuster metabolischer Gene unter Einfluss verschiedener Makronährstoffrelationen analysieren.

Interessant wäre ebenso die Untersuchung einer Probandengruppe über unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume. So könnte man eventuell erkennen, wie lange eine Auslenkung der Makronährstoffkomposition notwendig ist, um einen messbaren Effekt zu erzielen. Zu guter Letzt sollte in nachfolgenden Studien auch eine Nachbeobachtung der Probanden erfolgen, um eventuelle Langzeiteffekte detektieren zu können. Die in dieser Studie durchgeführte kurzfristige isokalorisch, fettreiche Diät zeigt bereits Effekte auf den Glukosestoffwechsel. Die Frage danach, wie lange diese Effekte anhalten und ob dadurch tatsächlich bereits Langzeiteffekte erzielt werden konnten, wurde in unserer Studie nicht untersucht.

Essen ist zentraler Bestandteil des Lebens und dient in unserer Gesellschaft nicht länger ausschließlich der Befriedigung niederer Bedürfnisse. So führt ein hyperkalorisches Essverhalten zu Übergewicht und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen. Was, wie und sogar wann wir essen hat erheblichen Einfluss auf unseren Metabolismus. Die Zusammenhänge und die damit verbundenen Konsequenzen sind weiterhin nicht vollständig

verstanden. Weitere Studien sind notwendig, um den Einfluss der Makronährstoffkomposition auf den Metabolismus aufzuschlüsseln. Eventuell können hieraus erwachsene Erkenntnisse Therapiemöglichkeiten hervorbringen, um die kardiometabolische Gesundheit von Patienten zu verbessern. „Das Leben ist zu kurz, um schlecht zu essen“.

Zusammenfassung

Viele Studien belegen einen Zusammenhang zwischen der Makronährstoffkomposition und der metabolischen Gesundheit. So konnten langfristige Folgen einer fettreichen Diät bereits mehrfach gezeigt werden. Auch der Einfluss einer kurzfristigen Änderung der Ernährungsgewohnheiten auf die Glukose- und Energiehomöostase wurde durch mehrere Arbeitsgruppen untersucht. Allerdings erstreckte sich die kürzeste Interventionsdauer über wenige Tage, sodass unklar bleibt, ob bereits eine Intervention über 24 Stunden unter isokalorischen Bedingungen zu einer Veränderung des Glukosestoffwechsels führt.

Aus unserer Sicht ist diese Arbeit die erste humanexperimentelle Studie, die eine kurzfristige Auslenkung der Ernährung im Sinne einer isokalorischen, fettreichen Interventionsdiät an gesunden männlichen Probanden unter kontrollierten Laborbedingungen untersucht. Hierfür wurden 19 Probanden in drei Versuchssitzungen von jeweils 40 Stunden beobachtet und über einen Zeitraum von 24 Stunden einer jeweiligen isokalorischen Diät unterzogen, die sich hinsichtlich der Makronährstoffkomposition unterschied (fettreich vs. Kontrolle vs. kohlenhydratreich [nicht Teil dieser Arbeit]). Hierbei wurde insbesondere der Einfluss auf den Glukosestoffwechsel durch Bestimmung des Glukosetagesprofils und des Tagesprofils von für den Glukosestoffwechsel relevanten Hormonen wie Insulin, Glucagon, Growth Hormone und Cortisol untersucht. Außerdem wurde mittels intravenöser Glukosebelastung der Einfluss auf die Insulinantwort der Beta-Zelle sowie durch Bestimmung der HOMA-Indices die Veränderung der Insulinresistenz und der Beta-Zellfunktion analysiert. Weiterhin erfolgte die kalorimetrische Messung des Ruheenergieverbrauchs sowie des respiratorischen Quotienten zur Einordnung einer möglichen Veränderung der Energiehomöostase. Auswirkungen auf hedonische Aspekte waren ebenfalls Gegenstand der Studie.

In der hier vorliegenden Arbeit konnte eine Hyperglucagonämie unter der Fettbedingung beobachtet werden. Außerdem zeigten sich niedrigere postprandiale Glukose- sowie Insulinspiegel in der Fettbedingung im Vergleich zur Kontrolle. Weiterhin zeigte sich ein erhöhter morgendlicher Nüchternglukosespiegel in der Kontrollbedingung. Interessanterweise sahen wir eine verminderte Insulinresistenz in der Fettbedingung im Sinne eines verminderten HOMA1-IR. Veränderungen im hedonischen Verhalten konnten innerhalb der kurzfristigen Intervention nicht beobachtet werden.

Abschließend kann festgehalten werden, dass eine kurzfristige isokalorische, fettreiche Diät bereits zu einer Veränderung des Glukosestoffwechsels führen kann. Wenngleich sich eine

Hyperglucagonämie in der Fettbedingung als potentiellen Risikofaktor einer diabetogenen Stoffwechsellage nachweisen ließ, so konnten wir eine Verbesserung der Insulinresistenz beobachten. Basierend hierauf könnte eine kurzfristige isokalorische, fettreiche Diät als möglicher Therapieansatz bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz zukünftig Anwendung finden. Um die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf weitere Patientenkollektive zu überprüfen, werden weitere klinische Studien notwendig sein.

5. Literaturverzeichnis

1. Ernährungs-Tipps für Diät und Gesundheit | BUNTE.de [Internet]. 2020 [zitiert 30. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bunte.de/health/abnehmen-ernaehrung/>
2. Abnehmen | InTouch [Internet]. intouch.wunderweib.de. 2020 [zitiert 30. März 2020]. Verfügbar unter: <https://intouch.wunderweib.de/abnehmen>
3. Frau B der. Diät - bildderfrau.de [Internet]. 2020 [zitiert 30. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bildderfrau.de/diaet-ernaehrung/>
4. Dinu M, Pagliai G, Angelino D, Rosi A, Dall'Asta M, Bresciani L, u. a. Effects of Popular Diets on Anthropometric and Cardiometabolic Parameters: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials on behalf of the Working Group „Young Members“ of the Italian Society of Human Nutrition (SINU). *Adv Nutr Bethesda Md.* 15. Februar 2020;
5. Gardner CD, Kiazand A, Alhassan S, Kim S, Stafford RS, Balise RR, u. a. Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN Diets for Change in Weight and Related Risk Factors Among Overweight Premenopausal Women: The A TO Z Weight Loss Study: A Randomized Trial. *JAMA.* 7. März 2007;297(9):969–77.
6. Gargallo Fernández M, Basulto Marset J, Breton Lesmes I, Quiles Izquierdo J, Formiguera Sala X, Salas-Salvadó J, u. a. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD-SEEDO consensus document). Methodology and executive summary (I/III). *Nutr Hosp.* Juni 2012;27(3):789–99.
7. Oh R, Gilani B, Uppaluri KR. Low Carbohydrate Diet. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [zitiert 17. Mai 2021]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537084/>
8. Guldstrand MC, Simberg CL. High-fat diets: healthy or unhealthy? *Clin Sci Lond Engl* 1979. November 2007;113(10):397–9.
9. Ikemoto S, Takahashi M, Tsunoda N, Maruyama K, Itakura H, Ezaki O. High-fat diet-induced hyperglycemia and obesity in mice: differential effects of dietary oils. *Metabolism.* Dezember 1996;45(12):1539–46.
10. Benatar JR, Sidhu K, Stewart RAH. Effects of High and Low Fat Dairy Food on Cardio-Metabolic Risk Factors: A Meta-Analysis of Randomized Studies. *PLoS ONE* [Internet]. 11. Oktober 2013 [zitiert 29. März 2020];8(10). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3795726/>
11. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Leitlinien [Internet]. [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=9>
12. WHO | Global Nutrition Report [Internet]. WHO. World Health Organization; [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: <http://www.who.int/nutrition/globalnutritionreport/en/>
13. 13. DGE-Ernährungsbericht [Internet]. [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/ernaehrungsberichte/13-dge-ernaehrungsbericht/>
14. DAG - Deutsche Adipositas Gesellschaft: Kosten [Internet]. [zitiert 29. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.adipositas-gesellschaft.de/index.php?id=42>

15. admin. Nachtragshaushalt 2020 beschlossen - Bund geht massiv gegen Krisenfolgen vor - Bundesfinanzministerium - Presse [Internet]. Bundesministerium der Finanzen. [zitiert 29. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.bundesfinanzministerium.de/Content/DE/Pressemitteilungen/Finanzpolitik/2020/03/2020-03-23-pm-nachtragshaushalt.html>
16. Nationale Verzehrsstudie II: Wie sich Verbraucher in Deutschland ernähren [Internet]. Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.bmel.de/DE/Ernaehrung/GesundeErnaehrung/_Texte/NationaleVerzehrsstudie_Zusammenfassung.html
17. Erg-Verzehr-Naehrstoffe: Max Rubner-Institut [Internet]. [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/erg-verzehr-naehrstoffe/>
18. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr [Internet]. [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/>
19. Abstractband zum 55. Wissenschaftlichen Kongress Nachhaltige Entwicklungsziele – Ernährungssicherung für die Zukunft. In 2018 [zitiert 28. März 2020]. Verfügbar unter: https://www.openagrar.de/receive/openagrar_mods_00038913
20. 14. DGE-Ernährungsbericht veröffentlicht [Internet]. [zitiert 22. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/presse/pm/14-dge-ernaehrungsbericht-veroeffentlicht/>
21. Was isst Deutschland? [Internet]. [zitiert 22. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/presse/pm/was-isst-deutschland/>
22. RKI - Gesundheits- und Ernährungsstudie in Deutschland (gern-Studie) [Internet]. [zitiert 22. Mai 2021]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Studien/gern/gern-Studie_node.html
23. Ergebnisbericht der Nationalen Verzehrsstudie II - Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen [Internet]. Max Rubner-Institut; 2008 [zitiert 28. März 2020] S. 92–104. Verfügbar unter: <https://www.mri.bund.de/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/nvsii/erg-verzehr-naehrstoffe/>
24. Santos I, Sniehotta FF, Marques MM, Carraça EV, Teixeira PJ. Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2017;18(1):32–50.
25. JBI Reviewer's Manual - JBI Reviewer's Manual - JBI GLOBAL WIKI [Internet]. [zitiert 29. März 2020]. Verfügbar unter: <https://wiki.joannabriggs.org/display/MANUAL>
26. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Your Guide to Lowering Blood Pressure [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services; 2003. Verfügbar unter: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp_low.pdf
27. Hooper L, Abdelhamid A, Bunn D, Brown T, Summerbell CD, Skeaff CM. Effects of total fat intake on body weight. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [zitiert 28. März 2020];(8). Verfügbar unter: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011834/full>
28. Forouhi NG, Krauss RM, Taubes G, Willett W. Dietary fat and cardiometabolic health: evidence, controversies, and consensus for guidance. *BMJ.* 13. Juni 2018;361:k2139.

29. Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature*. 14. Dezember 2006;444(7121):847–53.
30. Robert F. Schmidt, Florian Lang, Manfred Heckmann. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. In: Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie. 31. Auflage. 2010.
31. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko. Stryer Biochemie. In: Stryer Biochemie. 7. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
32. Peter C. Heinrich, Matthias Müller, Lutz Graeve. Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. In: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2014.
33. Glucagon and regulation of glucose metabolism | American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism [Internet]. [zitiert 17. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpendo.00492.2002>
34. Rorsman P, Ashcroft FM. Pancreatic β -Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. *Physiol Rev*. 6. Dezember 2017;98(1):117–214.
35. Rodriguez-Diaz R, Abdulreda MH, Formoso AL, Gans I, Ricordi C, Berggren P-O, u. a. Innervation Patterns of Autonomic Axons in the Human Endocrine Pancreas. *Cell Metab*. 6. Juli 2011;14(1):45–54.
36. Lundquist I, Ericson LE. β -adrenergic insulin release and adrenergic innervation of mouse pancreatic islets. *Cell Tissue Res*. 1. Oktober 1978;193(1):73–85.
37. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. Juni 2004;27(6):1487–95.
38. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. Juli 1985;28(7):412–9.
39. Seltzer HS, Allen EW, Herron AL, Brennan MT. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. *J Clin Invest*. März 1967;46(3):323–35.
40. Tura A, Kautzky-Willer A, Pacini G. Insulinogenic indices from insulin and C-peptide: Comparison of beta-cell function from OGTT and IVGTT. *Diabetes Res Clin Pract*. 1. Juni 2006;72(3):298–301.
41. Herold G, Herausgeber. Innere Medizin 2018: eine vorlesungsorientierte Darstellung: unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung: mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Gerd Herold; 2018. 1002 S.
42. Kato Y, Murakami Y, Sohmiya M, Nishiki M. Regulation of Human Growth Hormone Secretion and Its Disorders. *Intern Med*. 2002;41(1):7–13.
43. Pell JM, Bates PC. The Nutritional Regulation of Growth Hormone Action. *Nutr Res Rev*. Januar 1990;3(1):163–92.
44. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, Huatan H, Campbell MJ, Newell-Price J, u. a. Modified-Release Hydrocortisone to Provide Circadian Cortisol Profiles. *J Clin Endocrinol Metab*. Mai 2009;94(5):1548–54.

45. Kuo T, McQueen A, Chen T-C, Wang J-C. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:99–126.
46. Houten SM, Wanders RJA. A general introduction to the biochemistry of mitochondrial fatty acid β -oxidation. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(5):469–77.
47. Hue L, Taegtmeyer H. The Randle cycle revisited: a new head for an old hat. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* September 2009;297(3):E578–91.
48. Sanders FWB, Griffin JL. De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose. *Biol Rev Camb Philos Soc.* Mai 2016;91(2):452–68.
49. Longuet C, Sinclair EM, Maida A, Baggio LL, Maziarz M, Charron MJ, u. a. The glucagon receptor is required for the adaptive metabolic response to fasting. *Cell Metab.* November 2008;8(5):359–71.
50. Rose AJ. Amino Acid Nutrition and Metabolism in Health and Disease. *Nutrients* [Internet]. 1. November 2019 [zitiert 17. Mai 2021];11(11). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6893825/>
51. Pasini E, Corsetti G, Aquilani R, Romano C, Picca A, Calvani R, u. a. Protein-Amino Acid Metabolism Disarrangements: The Hidden Enemy of Chronic Age-Related Conditions. *Nutrients.* April 2018;10(4):391.
52. Wolfson AMJ. Amino acids—their role as an energy source. *Proc Nutr Soc.* September 1983;42(3):489–95.
53. Stachowicz M, Lebedzińska A. The effect of diet components on the level of cortisol. *Eur Food Res Technol.* Dezember 2016;242(12):2001–9.
54. Strang S, Hoeber C, Uhl O, Koletzko B, Münte TF, Lehnert H, u. a. Impact of nutrition on social decision making. *Proc Natl Acad Sci.* 20. Juni 2017;114(25):6510–4.
55. Forck NTM. Chronobiologische Aspekte verkürzter Schlafdauer in der neuroendokrinen Regulation von Hunger, Appetit und Nahrungsaufnahme. Lübeck; 2016.
56. Zellner DA, Loaiza S, Gonzalez Z, Pita J, Morales J, Pecora D, u. a. Food selection changes under stress. *Physiol Behav.* April 2006;87(4):789–93.
57. Sagui-Henson SJ, Radin RM, Jhaveri K, Brewer JA, Cohn M, Hartogensis W, u. a. Negative Mood and Food Craving Strength Among Women with Overweight: Implications for Targeting Mechanisms Using a Mindful Eating Intervention. *Mindfulness.* Dezember 2021;12(12):2997–3010.
58. Kenny PJ. Reward Mechanisms in Obesity: New Insights and Future Directions. *Neuron.* Februar 2011;69(4):664–79.
59. Lutter M, Nestler EJ. Homeostatic and Hedonic Signals Interact in the Regulation of Food Intake. *J Nutr.* 1. März 2009;139(3):629–32.
60. Berridge KC, Kringelbach ML. Pleasure Systems in the Brain. *Neuron.* Mai 2015;86(3):646–64.
61. Brain reward system's alterations in response to food and monetary stimuli in overweight and obese individuals. [zitiert 18. Mai 2021]; Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hbm.23407>
62. Keesey RE, Powley TL. Body energy homeostasis. *Appetite.* November 2008;51(3):442–5.

63. Heymsfield SB, Thomas D, Martin CK, Redman LM, Strauss B, Bosity-Westphal A, u. a. Energy content of weight loss: kinetic features during voluntary caloric restriction. *Metabolism*. Juli 2012;61(7):937–43.
64. Amboss GmbH. Kalorimetrie: Tabelle zu kalorischem Äquivalent und zum respiratorischem Quotienten [Internet]. 2020. Verfügbar unter: <https://www.amboss.com/de/library#xid=wK0hiS&anker=Z570f19db7fbd483dbeb4035cf8e92616>
65. Pudiel PDV, Ellrott D med. T. Wirksamkeit und Sicherheit kohlenhydratarmer Diäten-Eine Meta-Analyse [Internet]. Ernährungspsychologische Forschungsstelle der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Göttingen; 2004 [zitiert 12. September 2021]. Verfügbar unter: <https://www.dge.de/fileadmin/public/doc/ws/fachinfo/DGEinfo-01-2004-KH-arme-Diaeten.pdf>
66. Bachmann OP, Dahl DB, Brechtel K, Machann J, Haap M, Maier T, u. a. Effects of intravenous and dietary lipid challenge on intramyocellular lipid content and the relation with insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. November 2001;50(11):2579–84.
67. Moser D, Anderer P, Gruber G, Parapatics S, Loretz E, Boeck M, u. a. Sleep classification according to AASM and Rechtschaffen & Kales: effects on sleep scoring parameters. *Sleep*. Februar 2009;32(2):139–49.
68. Allan Rechtschaffen & Anthony Kales. A Manual of standardized, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 1968.
69. EKF diagnostics. Biosen C-Line Glukosemessgerät Laktatmessgerät [Internet]. [zitiert 25. März 2020]. Verfügbar unter: <https://www.ekfdiagnostics.de/produkt/biosen-glukose-und-laktatmessgerate/>
70. McNeill G. Nutritional Science: Energy Intake und expenditure. In: Human Nutrition and Dietetics von J S Garrow MD PhD FRCP FRCP(Edin) (Author), W Philip T James (Author), A Ralph BSc PhD (Author). 10. Aufl. S. 32.
71. Berridge KC. ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiol Behav*. Juli 2009;97(5):537–50.
72. Brøns C, Jensen CB, Storgaard H, Hiscock NJ, White A, Appel JS, u. a. Impact of short-term high-fat feeding on glucose and insulin metabolism in young healthy men: High-fat feeding in young healthy men. *J Physiol*. 15. Mai 2009;587(10):2387–97.
73. Boston 677 Huntington Avenue, Ma 02115 +1495-1000. Carbohydrates and Blood Sugar [Internet]. The Nutrition Source. 2013 [zitiert 18. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/carbohydrates/carbohydrates-and-blood-sugar/>
74. Her TK, Lagakos WS, Brown MR, LeBrasseur NK, Rakshit K, Matveyenko AV. Dietary carbohydrates modulate metabolic and β -cell adaptation to high-fat diet-induced obesity. *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 1. Juni 2020;318(6):E856–65.
75. Boden G, Lebed B, Schatz M, Homko C, Lemieux S. Effects of acute changes of plasma free fatty acids on intramyocellular fat content and insulin resistance in healthy subjects. *Diabetes*. Juli 2001;50(7):1612–7.
76. Brown JL, Spicer MT, Spicer LJ. Effect of High-Fat Diet on Body Composition and Hormone Responses to Glucose Tolerance Tests. *Endocrine*. 2002;19(3):327–32.

77. Nuttall FQ, Gannon MC, Wald JL, Ahmed M. Plasma glucose and insulin profiles in normal subjects ingesting diets of varying carbohydrate, fat, and protein content. *J Am Coll Nutr.* Januar 1985;4(4):437–50.
78. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A Practical Review of C-Peptide Testing in Diabetes. *Diabetes Ther.* Juni 2017;8(3):475–87.
79. Cobelli C, Toffolo GM, Man CD, Campioni M, Denti P, Caumo A, u. a. Assessment of β -cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* Juli 2007;293(1):E1–15.
80. Carrel G, Egli L, Tran C, Schneiter P, Giusti V, D'Alessio D, u. a. Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. *Am J Clin Nutr.* 1. Oktober 2011;94(4):997–1003.
81. Wang F, Yoder SM, Yang Q, Kohan AB, Kindel TL, Wang J, u. a. Chronic high-fat feeding increases GIP and GLP-1 secretion without altering body weight. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 15. November 2015;309(10):G807–15.
82. Richards P, Pais R, Habib AM, Brighton CA, Yeo GSH, Reimann F, u. a. High fat diet impairs the function of glucagon-like peptide-1 producing L-cells. *Peptides.* März 2016;77:21–7.
83. Lamont BJ, Waters MF, Andrikopoulos S. A low-carbohydrate high-fat diet increases weight gain and does not improve glucose tolerance, insulin secretion or β -cell mass in NZO mice. *Nutr Diabetes.* Februar 2016;6(2):e194–e194.
84. Lang P, Hasselwander S, Li H, Xia N. Effects of different diets used in diet-induced obesity models on insulin resistance and vascular dysfunction in C57BL/6 mice. *Sci Rep.* 20. Dezember 2019;9(1):19556.
85. Parry SA, Woods RM, Hodson L, Hulston CJ. A Single Day of Excessive Dietary Fat Intake Reduces Whole-Body Insulin Sensitivity: The Metabolic Consequence of Binge Eating. *Nutrients* [Internet]. 29. Juli 2017 [zitiert 21. Mai 2021];9(8). Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579612/>
86. Brinkworth GD, Noakes M, Buckley JD, Keogh JB, Clifton PM. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am J Clin Nutr.* 1. Juli 2009;90(1):23–32.
87. Hyde PN, Sapper TN, Crabtree CD, LaFountain RA, Bowling ML, Buga A, u. a. Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *JCI Insight* [Internet]. 20. Juni 2019 [zitiert 21. November 2021];4(12). Verfügbar unter: <https://insight.jci.org/articles/view/128308>
88. Borkman M, Storlien LH, Pan DA, Jenkins AB, Chisholm DJ, Campbell LV. The Relation between Insulin Sensitivity and the Fatty-Acid Composition of Skeletal-Muscle Phospholipids. *N Engl J Med.* 28. Januar 1993;328(4):238–44.
89. Nagao M, Asai A, Sugihara H, Oikawa S. Fat intake and the development of type 2 diabetes [Review]. *Endocr J.* 2015;62(7):561–72.
90. Kellard JA, Rorsman NJG, Hill TG, Armour SL, van de Bunt M, Rorsman P, u. a. Reduced somatostatin signalling leads to hypersecretion of glucagon in mice fed a high-fat diet. *Mol Metab.* 1. Oktober 2020;40:101021.
91. Lee YH, Wang M-Y, Yu X-X, Unger RH. Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia.* Juli 2016;59(7):1372–5.

92. Auvinen HE, Romijn JA, Biermasz NR, Pijl H, Havekes LM, Smit JWA, u. a. The effects of high fat diet on the basal activity of the hypothalamus–pituitary–adrenal axis in mice. *J Endocrinol.* 1. August 2012;214(2):191–7.
93. Navarrete J, Vásquez B, Vasconcellos A, del-Sol M, Olave E, Sandoval C. Effects of High-fat Diets on Biochemical Profiles and Morpho- Quantitative Characteristics of C57BL/6 Mice Adrenal Glands. *Int J Morphol.* Juni 2018;36(2):722–9.
94. Scacchi M, Pincelli A, Cavagnini F. Growth hormone in obesity. *Int J Obes.* März 1999;23(3):260–71.
95. Guerra-Cantera S, Frago LM, Jiménez-Hernaiz M, Ros P, Freire-Regatillo A, Barrios V, u. a. Impact of Long-Term HFD Intake on the Peripheral and Central IGF System in Male and Female Mice. *Metabolites.* 13. November 2020;10(11):462.
96. Laron Z. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1): a growth hormone. *Mol Pathol.* Oktober 2001;54(5):311–6.
97. Piaggi P, Thearle MS, Krakoff J, Votruba SB. Higher Daily Energy Expenditure and Respiratory Quotient, Rather Than Fat-Free Mass, Independently Determine Greater ad Libitum Overeating. *J Clin Endocrinol Metab.* August 2015;100(8):3011–20.
98. Shook RP, Hand GA, Paluch AE, Wang X, Moran R, Hébert JR, u. a. High respiratory quotient is associated with increases in body weight and fat mass in young adults. *Eur J Clin Nutr.* Oktober 2016;70(10):1197–202.
99. Choi M-S, Kim Y-J, Kwon E-Y, Ryoo JY, Kim SR, Jung UJ. High-fat diet decreases energy expenditure and expression of genes controlling lipid metabolism, mitochondrial function and skeletal system development in the adipose tissue, along with increased expression of extracellular matrix remodelling- and inflammation-related genes. *Br J Nutr.* 28. März 2015;113(6):867–77.
100. Bader N, Bosy-Westphal A, Dilba B, Müller MJ. Intra- and interindividual variability of resting energy expenditure in healthy male subjects -- biological and methodological variability of resting energy expenditure. *Br J Nutr.* November 2005;94(5):843–9.
101. Ortinau LC, Hoertel HA, Douglas SM, Leidy HJ. Effects of high-protein vs. high- fat snacks on appetite control, satiety, and eating initiation in healthy women. *Nutr J.* 29. September 2014;13(1):97.
102. Williams RA, Roe LS, Rolls BJ. Assessment of satiety depends on the energy density and portion size of the test meal. *Obesity.* 2014;22(2):318–24.
103. Kozimor A, Chang H, Cooper JA. Effects of dietary fatty acid composition from a high fat meal on satiety. *Appetite.* Oktober 2013;69:39–45.
104. Chandler-Laney PC, Morrison SA, Goree LLT, Ellis AC, Casazza K, Desmond R, u. a. Return of hunger following a relatively high carbohydrate breakfast is associated with earlier recorded glucose peak and nadir. *Appetite.* September 2014;80:236–41.
105. Coelho JS, Polivy J, Herman CP. Selective carbohydrate or protein restriction: Effects on subsequent food intake and cravings. *Appetite.* November 2006;47(3):352–60.
106. Mann T, Ward A. Forbidden fruit: Does thinking about a prohibited food lead to its consumption? *Int J Eat Disord.* April 2001;29(3):319–27.

107. Fruh SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* Oktober 2017;29(Suppl 1):S3–14.
108. Obesity - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. [zitiert 20. Mai 2021]. Verfügbar unter: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/obesity/symptoms-causes/syc-20375742>
109. Anton SD, Gallagher J, Carey VJ, Laranjo N, Cheng J, Champagne CM, u. a. Diet type and changes in food cravings following weight loss: Findings from the POUNDS LOST Trial. *Eat Weight Disord - Stud Anorex Bulim Obes.* Juni 2012;17(2):e101–8.
110. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Deutsche Dermatologische Gesellschaft E. V. (DDG), Deutsche Diabetes Gesellschaft E. V. (DDG), (DGPRÄEC) DGDP Rekonstruktiven Und Ästhetischen Chirurgen EV, Deutsche Gesellschaft Für Allgemeinmedizin Und Familienmedizin E. V. (DEGAM), u. a. NVL Typ-2-Diabetes – Teilpublikation der Langfassung, 2. Auflage [Internet]. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2021 [zitiert 7. Dezember 2021]. Verfügbar unter: <https://www.leitlinien.de/mdb/downloads/nvl/diabetes-mellitus/diabetes-2aufl-vers1.pdf>
111. Zerm R, Helbrecht B, Jecht M, Hein A, Millet E, Girke M, u. a. Oatmeal Diet Days May Improve Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Forsch Komplementärmedizin Res Complement Med.* 2013;20(6):465–8.
112. Hou Q, Li Y, Li L, Cheng G, Sun X, Li S, u. a. The Metabolic Effects of Oats Intake in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 10. Dezember 2015;7(12):10369–87.
113. Jamshed H, Beyl R, Della Manna D, Yang E, Ravussin E, Peterson C. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. *Nutrients.* 30. Mai 2019;11(6):1234.
114. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women: Effect of High-Calorie Breakfast vs. Dinner. *Obesity.* Dezember 2013;21(12):2504–12.
115. Garaulet M, Gómez-Abellán P. Timing of food intake and obesity: A novel association. *Physiol Behav.* Juli 2014;134:44–50.
116. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of Breakfast, Lunch, and Dinner. Effects on Obesity and Metabolic Risk. *Nutrients.* 1. November 2019;11(11):2624.
117. Ayyappa KA, Shatwan I, Bodhini D, Bramwell LR, Ramya K, Sudha V, u. a. High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutr Metab* [Internet]. Dezember 2017 [zitiert 7. Dezember 2021];14(1). Verfügbar unter: <http://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12986-016-0155-1>

6. Danksagungen

Zu allererst möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Meyhöfer danken für die Möglichkeit in seiner Arbeitsgruppe an diesem Thema promovieren zu dürfen. Herr Prof. Meyhöfer stand mir stets bei Rückfragen zur Verfügung und hat mich durch die gesamte Arbeit begleitet. Als nächstes möchte ich mich bei PD Dr. Britta Wilms bedanken für ihre Unterstützung während der Versuchssitzungen und der Datenauswertung. Ich möchte mich an dieser Stelle auch für die Unterstützung bei der Ausarbeitung der schriftlichen Dissertation bedanken.

Weiterhin möchte ich mich bei Anne Windjäger und Susanne Behling bedanken, die mir bei der Organisation der Versuche und den Laborarbeiten stets zur Seite standen.

Außerdem möchte ich mich bei Flavia Ihling, Dr. Svenja Meyhöfer sowie Dr. Georg Serfling bedanken, die auch an den Wochenenden die Adipozytenaspirationen übernommen haben, um die Durchführung der Versuche zu ermöglichen.

Ich möchte mich auch bei den restlichen Mitgliedern der Arbeitsgruppe bedanken, die die Ausarbeitung der Daten neben den Lab Meetings und AG-Treffen mitbegleitet haben.

Besonderer Dank gilt auch Anika Matteikat und Dawid Piotrowski, ohne die die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre.

Ich möchte mich bei meiner Familie, insbesondere meinen Brüdern für die durchgehende Unterstützung nicht nur während der Promotion, sondern auch in allen anderen Lebenslagen bedanken.

Am Ende möchte ich mich bei meiner Ehefrau Dr. Heidi Strenge bedanken für ihre Geduld während des Studiums und der Promotion, für das Abfragen für all die Testate und Klausuren. Ich bin sehr dankbar dafür, dass ich in ihr einen wissenschaftlichen Ansprechpartner, meine beste Freundin sowie eine tolle Ehefrau gefunden habe.

7. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Frank Strenge, die hier vorliegende Promotionsarbeit mit dem Titel „Einfluss einer kurzfristigen fettreichen Interventionsdiät auf den Glukosestoffwechsel und die Energiehomöostase sowie Implikationen für die hedonische Regulation“ selbständig verfasst und alle Literaturquellen vollständig angegeben zu haben. Als Hilfsmittel dienten mir die in der Arbeit beschriebenen Materialien und Geräte.

8. Ethikvotum

Die vorliegende human-experimentelle Studie mit dem Arbeitstitel „Chronophysiologische Genexpressionsmuster des weißen Fettgewebes in Abhängigkeit vom Kohlenhydrat- und Fettgehalt der Nahrung – funktionelle Implikationen für Glukosestoffwechsel und hedonische Aspekte des Essverhaltens“ wurde dem Studienleiter Hr. Prof. Dr. Sebastian Meyhöfer unter dem Aktenzeichen 16-343 (vom 6. April 2017) durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt.

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Leiters der klinischen Studie und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.