

Aus der Klinik für Endokrinologie und Stoffwechselmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Einfluss von Gewichtsverlust auf die makronutrientenspezifische postprandiale Hormonantwort (RepDiet)

Effect of weight loss on the macronutrient specific postprandial hormone response (RepDiet)

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Linna Li

Datum der Promotion: 30. Juni 2024



## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Langfristige Gewichtsreduktion .....	5
1.2 Hormonelle Gewichtsregulation .....	5
1.2.1 Insulin .....	6
1.2.2 Ghrelin .....	6
1.2.3 GIP.....	7
1.2.4 GLP-1 .....	7
1.3 Makronutrienten in der Ernährungsforschung .....	7
1.4 Wissenschaftliche Fragestellung.....	8
2 Methodik .....	9
2.1 Studienteilnehmende .....	9
2.1.1 Einschlusskriterien .....	9
2.1.2 Ausschlusskriterien .....	9
2.2 Studiendesign .....	9
2.2.1 Studienplan .....	10
2.2.2 Randomisierung .....	10
2.2.3 Testmahlzeiten .....	10
2.3 Phänotypisierung .....	11
2.3.1 Anthropometrie.....	11
2.3.2 Laboranalysen.....	11
2.3.3 Sättigungsfragebögen .....	11
2.4 Statistische Auswertung .....	12

---

2.4.1 Berechnung des Stichprobenumfangs .....	12
2.4.2 Lineare gemischte Modelle.....	12
3. Ergebnisse.....	13
3.1 Charakterisierung der Kohorte .....	13
3.2 Insulin .....	13
3.3 Ghrelin.....	14
3.4 GIP .....	15
3.5 GLP-1 .....	17
4. Diskussion .....	19
4.1 Insulin .....	19
4.2 Ghrelin.....	20
4.3 GIP .....	21
4.4 GLP-1 .....	22
4.4.1 GLP-1 und proteinbetonte Ernährung .....	23
4.4.2 GLP-1-Rezeptor-Agonisten als pharmakologische Therapie von Übergewicht und Adipositas .....	24
4.5 Ausblick.....	25
4.6 Stärken und Schwächen der Studie.....	26
5. Schlussfolgerungen.....	27
Literaturverzeichnis.....	28
Eidesstattliche Versicherung .....	34
Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen .....	35
Druckexemplar(e) der Publikation(en) .....	36
Lebenslauf.....	47
Komplette Publikationsliste .....	48
Danksagung .....	49



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Charakterisierung der Teilnehmenden .....	13
Tabelle 2: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von Insulin (mU/l) .....	13
Tabelle 3: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf Insulin (mU/l) .....	14
Tabelle 4: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von Ghrelin (pg/ml) .....	15
Tabelle 5: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf Ghrelin (pg/ml) .....	15
Tabelle 6: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von GIP (pg/ml) .....	16
Tabelle 7: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf GIP (pg/ml) .....	16
Tabelle 8: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von GLP-1 (pM) .....	17
Tabelle 9: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf GLP-1 (pM).....	17



## **Abkürzungsverzeichnis**

BMI – Body Mass Index

CHO – kohlenhydratbetonte Testmahlzeit

CRF – Case report form

FAT – fettbetonte Testmahlzeit

GIP - Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1 – Glucagon like peptide 1

HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance

PRO – proteinbetonte Testmahlzeit

REE – Resting energy expenditure

## Zusammenfassung

Wie steuert der menschliche Körper die Nahrungsaufnahme und damit das Körpergewicht? Dies ist eine zentrale Frage im Forschungsgebiet der Adipositas und Gewichtsreduktion. Neben neuroendokrinen Mechanismen, unabhängig von einer akuten Nahrungszufuhr, haben Hormone, die während und nach dem Essen freigesetzt werden und von denen wir wissen, dass sie Sättigung und Nahrungszufuhr beeinflussen, natürlich ebenfalls einen wesentlichen Anteil. Diese Arbeit geht insbesondere dem genaueren Verständnis der nahrungsabhängigen Regulation verschiedener Hormone, die in Sättigung und Appetitsverhalten involviert sind, nach. Die Frage nach der „richtigen“ Diät bzw. Ernährung treibt Populär- wie Naturwissenschaften seit langem umher, denn die Daten zeigen tatsächlich, dass diese Hormone unterschiedlich auf verschiedene Diäten reagieren können. Gleichzeitig beeinflusst aber auch Gewichtsverlust diese Hormone. Momentan fehlt jedoch ein spezifisches und tiefgreifendes Verständnis dieser Interaktionen. Inwiefern diese Hormone unterschiedlich auf verschiedene Diäten reagieren und welche Auswirkungen eine Gewichtsreduktion darauf hat, waren daher die zentralen Fragen unserer Studie.

Wir untersuchten 32 Proband\*innen mit Übergewicht und Adipositas hinsichtlich ihrer Hormonantwort (Insulin, Ghrelin, GIP und GLP-1) nach dem Verzehr von drei unterschiedlichen Testmahlzeiten. Diese drei Mahlzeiten betonten dabei jeweils einen Makronutrienten (Kohlenhydrate (CHO), Protein (PRO), Fett (FAT)). Dann durchliefen alle Proband\*innen eine Gewichtsreduktionsintervention und anschließend die gleichen Untersuchungen, um den additiven Einfluss des Gewichtsverlusts auf diese Regulation zu untersuchen.

Dabei sahen wir, dass Insulin, GIP und GLP-1 auf die unterschiedlichen Zusammensetzungen auch unterschiedlich reagierten. Ghrelin zeigte keine Unterschiede in der Reaktion auf die verschiedenen Makronutrienten. Nach der Gewichtsabnahme veränderten sich die Werte (in Abgrenzung vom Muster) von Insulin, Ghrelin und GLP-1, nicht jedoch die Werte von GIP. Insulin, GIP und GLP-1 reagierten differenziell auf die Testmahlzeiten (Muster) und dies veränderte sich durch den Gewichtsverlust nur wenig. Dabei fiel auf, dass GLP-1 eine besonders starke Reaktion auf PRO sowohl vor als auch nach der Gewichtsreduktion zeigt.

Dieses Ergebnis ist insofern interessant, dass GLP-1 als akutes Sättigungshormon und Signalgeber in der Nahrungsaufnahme bekannt ist. Insbesondere in den letzten Jahren hat es sich als attraktives und effektives Ziel in der pharmakologischen Therapie der Adipositas herausgestellt. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die bereits beschriebene vorteilhafte Rolle von proteinbetonter Nahrung im Rahmen von Gewichtsreduktionsprogrammen sein. Zudem kann unser Ergebnis dazu beitragen, die diätetische Therapie bei Adipositas, möglicherweise auch im Rahmen einer individualisierten Medizin, zu verbessern.

## Abstract

How does the human body regulate energy intake and subsequently body weight? That is one of the main questions in the field of obesity and weight reduction research. There are neuroendocrine mechanisms working independently of momentary food intake and there are hormones being released during and after a meal that have part in it because they can regulate satiety and food intake. This piece of work aims to investigate how diet regulates different hormones that are involved in satiety and appetite. The quest for the “right” diet has been an ongoing one for both popular and natural sciences. The data actually show that hormones react differently to different diets. To make matters more complicated, weight loss also influences these hormones, though. Currently, we lack a specific and comprehensive understanding of these interactions. This is how we came to the central questions of this study: How do hormones react to different diets and how does weight loss affect those differences?

We investigated 32 study participants with overweight or obesity regarding their hormonal response (insulin, ghrelin, GIP, and GLP-1) after eating mixed meals. The mixed meals were different in their composition and emphasized a single macronutrient (carbohydrates (CHO), protein (PRO), or fat (FAT)) each. The participants then underwent a weight reduction intervention after which we performed the same tests again in order to determine the added influence of weight loss on hormonal response.

Our data showed that insulin, GIP, and GLP-1 reacted differently to the different meal compositions. Ghrelin did not exhibit a differential reaction to the macronutrients. After weight loss, insulin, ghrelin, and GLP-1 levels (as opposed to patterns) changed but not GIP. Insulin, GIP, and GLP-1 reacted differentially to the test meals (patterns) and changed only slightly after weight loss. We noticed that GLP-1 showed an especially pronounced reaction to PRO, both before and after weight loss.

This finding is interesting because GLP-1 is known as an acute satiety hormone and signal in food intake. In the past couple of years, it has proven itself both an attractive and effective target in the pharmacological therapy of obesity. This might be an explanation for the documented, favorable role of protein-heavy diets in weight loss programs. Our

finding might contribute to improve the dietetic therapy of obesity, possibly in an individualized manner.

# 1 Einleitung

## 1.1 Langfristige Gewichtsreduktion

Sowohl wissenschaftlich als auch anekdotisch ist bekannt, dass ein Gewichtsverlust oft nicht dauerhaft aufrechtzuerhalten und häufig eine Gewichtswiederzunahme zu beobachten ist (1). Dabei scheinen die unter einer Gewichtsreduktion auftretenden hormonellen Veränderungen ein wesentlicher Treiber für die langfristige Gewichtswiederzunahme zu sein (2, 3).

In unserer Arbeitsgruppe haben wir dieses Phänomen bereits untersucht und zeigen können, dass eine Gewichtsreduktion durch Kalorienrestriktion zuverlässig herbeizuführen ist. Eine multimodale Intervention konnte die Wiederzunahme des Gewichts zwar kurzfristig hinauszögern, aber langfristig nach Beendigung der Erhaltungsintervention nicht verhindern (4). Dies ist auch in Übereinstimmung mit zahlreichen anderen Gewichtsreduktionsstudien (1, 5, 6).

Es scheint bisher, dass ein langfristiger Gewichtsverlust nur mittels bariatrischer Operation zu erreichen ist (7), wobei dies für die Gesamtheit aller adipösen Patienten nicht realisierbar und wahrscheinlich auch nicht erforderlich ist.

## 1.2 Hormonelle Gewichtsregulation

Das Körpergewicht in Menschen wird in erster Linie durch die Energiebilanz kontrolliert, die durch Nahrungszufuhr und Energieverbrauch bestimmt wird. Dabei existiert ein umfassendes neuroendokrines Netzwerk, welches grundlegend in diese Regulation involviert ist (2).

In Abhängigkeit von der Fettmasse wird das Hormon Leptin freigesetzt (8) und signalisiert im Hypothalamus, wie viel Energiespeicher in Form von Fettmasse vorhanden ist (9). Leptin besitzt in der Körpergewichtsregulation eine mittel- bis langfristig wirkende Rolle. Es fällt beispielsweise nach Fasten deutlich ab (10). Leptin scheint aber auch indirekt auf die kurzfristige Energiezufuhr Einfluss nehmen zu können, indem es auf andere Hormone wirkt, insbesondere Ghrelin (11). Ghrelin wiederum steht in einem komplexen Wechselspiel mit anderen Hormonen wie beispielsweise Insulin, das zu einem Abfall von Ghrelin führt (12). Insulin selbst wird von Nahrung und Hormonen beeinflusst: Es wird schnell

nach Nahrungsaufnahme freigesetzt, die Menge des freigesetzten Insulins wird dabei u. a. von den Hormonen GIP und GLP-1 beeinflusst (sog. Inkretin-Effekt).

Verschiedene Versuche der Vorhersage von Gewichtsverlust und Gewichtswiederzunahme anhand der basalen Hormonwerte kamen zu verschiedenen, teils widersprüchlichen Ergebnissen, wobei auch immer nur ein geringer Effekt über die basalen Hormone erklärbar war (13-16). Allerdings liegt über einen langen Zeitraum des Tages kein nüchterer Zustand vor, sondern der Mensch befindet sich in einer postprandialen Situation. Wir fragten uns daher, ob eine Prädiktion anhand des Hormonverlaufs nach Einnahme einer Mahlzeit möglich ist.

### 1.2.1 Insulin

Insulin ist ein zentrales Peptidhormon in der Blutzuckerregulation. Es wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas synthetisiert und senkt den Blutzuckerspiegel.

Dass Insulin am stärksten auf Kohlenhydrate reagiert, ist bekannt (17). Inwiefern Proteine und Fett einen Einfluss auf Insulin haben, ist weniger gut untersucht (18). Die Insulinsekretion hängt mitunter davon ab, ob man einen Diabetes mellitus Typ 2 (mit entsprechender Insulinresistenz) hat oder nicht (17). Es scheint jedoch auch eine ausgeprägte individuelle Komponente zu geben (19).

Eine Gewichtsreduktion führt zu einem Abfall der Insulinspiegel im Blut, egal ob nach diätätem Gewichtsverlust (20) oder nach bariatrischer Operation (21). Inwiefern diese niedrigeren Insulinspiegel makronutrientenabhängig sind, ist kaum erforscht.

### 1.2.2 Ghrelin

Ghrelin ist ein orexigenes Hormon und wird daher populärwissenschaftlich oft als „Hungerhormon“ charakterisiert. Verschiedene Studien zeigen, dass Ghrelin unterschiedlich auf die verschiedenen Makronutrienten zu reagieren scheint. Dabei ist unklar, ob Ghrelin stärker auf Protein (22) oder Kohlenhydrate (23) anspricht. Ghrelin unterscheidet sich zwischen normalgewichtigen und übergewichtigen Menschen (22) und steigt nach Gewichtsverlust an (24). Eine Hypothese besagt, dass der Anstieg des orexigenen Ghrelins nach Gewichtsverlust einer dauerhaften Gewichtsreduktion entgegenwirkt. Dies scheint sich teilweise in Studien nach bariatrischer Operation zu bestätigen, wo sich abhängig von der Art der Operation unterschiedliche Auswirkungen auf die postoperativen Ghrelin-Spiegel und den Gewichtsverlauf zeigen (25).

### 1.2.3 GIP

GIP ist ein Hormon aus der Gruppe der sog. Inkretine (26): Hormone, die nach enteraler Nahrungsaufnahme, jedoch nicht nach parenteraler Gabe, freigesetzt werden, die Insulinausschüttung und somit auch den Blutzuckerspiegel beeinflussen.

GIP führt zu einer Stimulation der Insulinausschüttung im Pankreas und scheint bei übergewichtigen Menschen in höheren Spiegeln vorzuliegen (27), möglicherweise im Rahmen einer peripheren Insulinresistenz. Im Vergleich zu GLP-1 hat GIP eine größere insulinotrope Potenz (28).

Das Hormon steigt bekannterweise nach Kohlenhydratzufuhr an (29), scheint aber durch Fett oder Protein deutlich weniger stimuliert zu werden (30).

### 1.2.4 GLP-1

Auch GLP-1 als weiteres Inkretin stimuliert die Insulinausschüttung nach oraler Nahrungsaufnahme, hat jedoch einen größeren glucagonotropen Effekt als GIP (31). GLP-1-Analoga konnten zuletzt sehr erfolgreich in der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 und der Adipositas eingesetzt werden. Inwiefern GLP-1 unterschiedlich auf verschiedene Makronutrienten reagiert, ist nicht eindeutig geklärt (32, 33).

## 1.3 Makronutrienten in der Ernährungsforschung

Solche unterschiedlichen Hormonantworten auf verschiedene Makronutrienten könnten auch die Effekte der Makronutrienten auf das Körpergewicht modifizieren. Während die Populärkultur zyklisch wechselnde Lehrmeinungen zur besten Makronutrientenzusammensetzung für Gewichtsreduktion (bspw. Atkins-Diät (high fat), Weight Watchers (low fat), Paleo (low carb)) zu haben scheint, ist ein klarer wissenschaftlicher Konsens aktuell nicht erkennbar: Arbeiten zeigen einen größeren kurzfristigen Gewichtsverlust mit einer low carbohydrate diet (34), der jedoch in Langzeitverlauf nicht mehr anderen Diätkonzepten überlegen ist (35). Zudem treten darunter unvorteilhafte Veränderungen im Cholesterolprofil auf (36, 37). Die Makronutrienteneffekte auf das Lipidprofil und den HOMA-IR, einen Marker von Insulinresistenz, scheinen dabei unabhängig vom Gewichtverlust zu sein (38).

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Diäten, die auch wegen ihrer uneinheitlichen Definitionen häufig nur schwer miteinander zu vergleichen sind, scheinen hinsichtlich der verschiedenen Endpunkte (inklusive Körpergewicht bzw. Gewichtsreduktion) wenn überhaupt, nur kleine bis moderate Unterschiede zu haben (39, 40). Selbst diese Unterschiede verschwanden schon im mittelfristigen Follow-Up (41-43).

Hinsichtlich der Gewichtswiederzunahme könnte es einen positiven Effekt von proteinreicher Ernährung geben, die die Wiederzunahme hinauszögern konnte (44).

#### **1.4 Wissenschaftliche Fragestellung**

Wir fragten uns angesichts des aktuellen Stands der Forschung, inwiefern die an der Gewichtsregulation beteiligten Hormone unterschiedlich auf die Makronutrienten (Kohlenhydrate, Fett, Protein) reagieren. Angesichts der besonders herausfordernden Gewichtswiederzunahme fragten wir uns auch, wie sich diese postprandialen hormonellen Reaktionen nach Gewichtsreduktion verändern.

Perspektivisch könnte eine differentielle hormonelle Makronutrientenantwort ein Prädiktor für Langzeitgewichtsreduktion bzw. eine personalisierte Diättempfehlung sein.

## 2 Methodik

### 2.1 Studienteilnehmende

Die Studienteilnehmer wurden mittels Anzeigen in Zeitungen und Aushängen auf dem Campus, insbesondere in der Hochschulambulanz für Endokrinologie gewonnen. Es konnten zunächst bei 164 Interessierten ein Screening durchgeführt werden. Von diesen wurden schließlich 32 Teilnehmer\*innen in die Studie eingeschlossen.

Diese Studie wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Alle Teilnehmenden stimmten vor Studieneinschluss der Teilnahme nach ausführlicher Aufklärung schriftlich zu und konnten das Einverständnis zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen zurückziehen. Wir registrierten die Studie auf [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) unter NCT02649907.

#### 2.1.1 Einschlusskriterien

Interessierte konnten an der Studie teilnehmen, wenn sie zwischen 18 und 80 Jahren alt waren und ihr Body Mass Index (BMI, Körpergewicht in kg geteilt durch quadrierte Körpergröße in m)  $> 27 \text{ kg/m}^2$  war.

#### 2.1.2 Ausschlusskriterien

Die Studienteilnahme war nicht möglich, wenn keine Krankenversicherung, ein Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulintherapie oder anderer medikamentöser Therapie mit bekanntem Einfluss auf das Körpergewicht oder eine Gewichtsveränderung  $> 5 \text{ kg}$  innerhalb der letzten 2 Monate vor Studienscreening vorlag. Darüber hinaus konnten Patient\*innen mit schweren chronischen Erkrankungen (wie koronarer Herzerkrankung, psychiatrischen Erkrankungen, systemischer Infektion, unbehandelter endokrinologischer Erkrankung, Malabsorption, Lebensmittelallergien, schlecht eingestellter arterieller Hypertonie mit Blutdruck  $> 180 \text{ mmHg}$  systolisch oder  $> 110 \text{ mmHg}$  diastolisch), deren Teilnahme wir aufgrund des Studiendesigns für nicht ethisch vertretbar hielten, nicht an dieser Studie teilnehmen.

### 2.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit intraindividuellem Crossover, d.h. die Teilnehmenden waren ihre eigene Kontrollgruppe.

### 2.2.1 Studienplan

Nach Studieneinschluss erfolgten die ausführliche Vermessung der Teilnehmenden sowie drei Mahlzeitentests in randomisierter Reihenfolge. Daran schloss sich ein dreimonatiges, strukturiertes Gewichtsreduktionsprogramm an, das alle Teilnehmenden durchliefen. Nach dem Gewichtsverlust wiederholten wir die Vermessungen und Mahlzeitentests, die die Teilnehmenden bereits absolviert hatten.

Primärer Endpunkt der Studie war die Reaktion verschiedener Hormone (Insulin, Ghrelin, GIP, GLP-1) auf Mahlzeiten mit unterschiedlicher Makronutrientenzusammensetzung (kohlenhydrat- (CHO), fett- (FAT), proteinbetonte Mahlzeit (PRO)) sowie Veränderung dieser Reaktionen durch Gewichtsreduktion.

Die Teilnehmenden kamen zu zwei Zeitpunkten (vor und nach Gewichtsverlust) zu jeweils 3 Visiten in das Studienzentrum. Bei jeder Visite durchliefen sie das gleiche Untersuchungsprogramm mit einer jeweils anderen Testmahlzeit (CHO, FAT, PRO).

### 2.2.2 Randomisierung

Die Reihenfolge der Testmahlzeiten wurde randomisiert. Ein Statistiker erstellte eine Randomisierungsliste (Strata: Geschlecht, BMI). Die Teilnehmenden waren hinsichtlich der Testmahlzeit verblindet. Eine Verblindung des Studienpersonals war nicht möglich, da diese die Testmahlzeit zubereiteten.

### 2.2.3 Testmahlzeiten

Zu den Visiten erschienen die Teilnehmenden nüchtern (mindestens 12 Stunden Nahrungskarenz) und nahmen eine Testmahlzeit ein. Es gab drei verschiedene Testmahlzeiten mit unterschiedlicher Zusammensetzung und Makronutrientenbetonung. Alle Mahlzeiten wurden aus den gleichen Bestandteilen (OPTIFAST Formuladiät, Resource instant protein (Proteinpulver), Rapsöl, Maltodextrin) in unterschiedlichen Anteilen hergestellt. Die Mahlzeiten setzten sich wie folgt zusammen: kohlenhydratreich 55% CHO/30% FAT/15% PRO, fettreich 40% CHO/45% FAT/15% PRO, proteinreich 40% CHO/30% FAT/30% PRO. Die Testmahlzeiten wurden so konzipiert, dass sie etwa isovolumetrisch (ca. 390 ml) und von gleicher Konsistenz waren, sodass die Proband\*innen hinsichtlich der Zusammensetzung verblindet blieben. Der Kaloriengehalt der Testmahlzeiten war in etwa gleich (kohlenhydratreiche Mahlzeit 512 kcal, fettreiche Mahlzeit 499 kcal, proteinreiche Mahlzeit 484 kcal).

## 2.3 Phänotypisierung

### 2.3.1 Anthropometrie

Anthropometrische Messungen wurden sowohl nach Studieneinschluss als auch nach Gewichtsverlust sowie im Studienverlauf (Follow Up) durchgeführt.

Wir erfassten Körpergröße und –gewicht (auf das 0,1 kg genau) der Studienteilnehmenden mittels Waage mit integriertem Stadiometer (Seca, Hamburg, Deutschland). Daraus errechneten wir den BMI.

Den Taillenumfang maßen wir in drei Messungen auf halber Strecke zwischen Rippenbogen und Crista iliaca in mittlerer Axillarlinie. Aus den drei Messungen bildeten wir den Mittelwert (arithmetisches Mittel).

Die Körperzusammensetzung maßen wir mittels Luftplethysmographen (BOD POD, Cosmed Srl, Rom, Italien) nach vom Hersteller vorgegebenem standardisiertem Vorgehen.

Zur Bestimmung des Ruheenergieumsatzes (resting energy expenditure, REE) nutzen wir die indirekte Kalorimetrie mittels Haubenkalorimeter (Quark RMR, COSMED Deutschland GmbH).

### 2.3.2 Laboranalysen

Es erfolgten Blutentnahmen in nüchternem Zustand sowie 30, 60, 90, 120, 180 Minuten nach Testmahlzeit. Die Proben wurden zentrifugiert, pipettiert und bei -80°C asserviert. Die Messung der Hormone erfolgte mittels kommerzieller ELISA Kits (Insulin mittels Merckodia, Uppsala, Sweden und GIP, GLP-1 und Ghrelin mittels Merck, Darmstadt).

### 2.3.3 Sättigungsfragebögen

Wir erhoben Sättigung mit Hilfe der Subskalen Hunger (hunger), Völlegefühl (fullness), Appetit (desire to eat) und geschätzte Nahrungsaufnahme (prospective food consumption). Diese maßen wir anhand visueller Analogskalen (100 mm lange Skalen mit den beiden Extremen an den Enden, auf denen die Proband\*innen ihre subjektive Einschätzung markieren sollten). Sie füllten die Fragebögen vor der Testmahlzeit und 5, 30, 60, 90, 120, 180 Minuten danach aus.

Die Fragebögen waren auf Papier (pCRF) und auf Tablets (eCRF) verfügbar.

## 2.4 Statistische Auswertung

Den Analyseplan für die Ergebnisse dieser Studie erarbeiten wir gemeinsam mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBiKE) der Charité. Zur Analyse nutzen wir das Programm R (45) und dessen Pakete tidyverse (46), lmerTest (47), lsmeans (48), DescTools (49), tableone (50), ggpubr (51), Hmisc (52).

### 2.4.1 Berechnung des Stichprobenumfangs

Zur Berechnung des Stichprobenumfangs nahmen wir ein  $\alpha$  von 5% und ein  $\beta$  von 20% an. Da es keine Studien mit vergleichbarem Design gab, nutzten wir Daten aus einer Studie, die den Einfluss kohlenhydrat- und proteinbetonter Testmahlzeiten auf die Hormone Insulin, Ghrelin und GLP-1 untersuchte (32). Daraus ergab sich ein Stichprobenumfang von  $n = 24$ . Unter Berücksichtigung von drop out, war die angestrebte Stichprobengröße  $n = 30$ .

### 2.4.2 Lineare gemischte Modelle

Da es sich bei dem Studiendesign, mit ihrem intraindividuellen cross-over, um eine Analyse mit wiederholten Messungen (repeated measures) handelte, entschieden wir uns für lineare gemischte Modelle zur Analyse der primären Endgrößen.

Die abhängigen Variablen waren die Hormone (Insulin, Ghrelin, GIP, GLP-1). Die unabhängigen Variablen waren Geschlecht, Alter, Testmahlzeit (kohlenhydrat-, fett-, proteinbetont), Visite (vor bzw. nach Gewichtsreduktion), BMI, Reihenfolge der Testmahlzeiten, Zeit (innerhalb einer Visite, d. h. Minute 0-180), Interaktion zwischen Testmahlzeit (Zusammensetzung) und BMI sowie Studienteilnehmer\*in. Dabei war Studienteilnehmer\*in (Individuum) ein zufälliger Effekt, die anderen feste Effekte.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung der Kohorte

Wir schlossen 32 Studienteilnehmende ein und randomisierten sie. Von diesen Personen gab es von 28 Teilnehmer\*innen auch Daten nach Abschluss der Gewichtsreduktionsintervention. Durch die Gewichtsreduktionsintervention konnten wir einen Gewichtsverlust von 11,76 (9,39 – 14,93) kg herbeiführen (Vgl. (53)).

Tabelle 1: Anthropometrische Charakterisierung der Teilnehmenden

Modifiziert nach Li et al. 2022 (53)

	Vor Gewichtsreduktion	Nach Gewichtsreduktion
Anzahl	32	28
Männlich (%)	6 (18.8)	3 (10.7)
Alter in Jahren	54.0 (51.0-60.3)	55.0 (51.0-61.5)
BMI in kg/m <sup>2</sup>	35.0 (31.4-37.7)	30.2 (27.6-32.0)
WHO Klassifikation (Anzahl (%))		
Übergewicht	1 (3.1)	14 (50.0)
Adipositas I°	15 (46.9)	8 (28.6)
Adipositas II°	10 (31.2)	4 (14.3)
Adipositas III°	6 (18.8)	2 (7.1)

Die Daten sind Median und Interquartilenabstand, außer anders gekennzeichnet.

#### 3.2 Insulin

Die Reaktion von Insulin war vor Gewichtsreduktion am stärksten bei der kohlenhydratreichen Testmahlzeit. Zwischen der Reaktion auf die fett- oder proteinreiche Testmahlzeit zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Dies änderte sich durch die Gewichtsreduktion nicht. Nach Gewichtsreduktion war aber ein Abfall der Insulinspiegel im Ganzen zu beobachten.

Tabelle 2: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von Insulin (mU/l)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Geschlecht <sup>a</sup>	4,22	-21,24	29,84	0,749
Alter	0,63	-0,85	2,12	0,417
Zeit <sup>b</sup>	-7x10 <sup>-3</sup>	-7x10 <sup>-3</sup>	-6x10 <sup>-3</sup>	<0,001
FAT	-17,94	-24,87	-11,01	<0,001
PRO	-10,11	-17,24	-3,45	0,003
Gewichtsreduktion (GR)	-17,60	-24,84	-10,36	<0,001
Fett X GR	4,97	-5,23	15,17	0,340
Protein X GR	0,17	-9,77	10,57	0,939

<sup>a</sup> Geschlecht = männlich im Vergleich zu weiblich

<sup>b</sup> innerhalb der Testmahlzeit in min<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Im Vergleich zur Referenzmahlzeit CHO

Tabelle 3: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf Insulin (mU/l)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Vor Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	-17,94	-26,26	-9,62	1x10 <sup>-4</sup>
PRO – CHO	-10,35	-18,62	-2,07	0,010
PRO - FAT	7,59	-0,67	15,86	0,079
Nach Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	-12,96	-21,96	-3,97	0,002
PRO – CHO	-9,94	-18,97	-0,92	0,027
PRO - FAT	3,02	-6,05	12,09	0,715

### 3.3 Ghrelin

Es gab weder vor noch nach Gewichtsreduktion einen differenziellen Makronutrienteneffekt auf Ghrelin. Nach Gewichtsreduktion waren die nüchternen und postprandialen Werte von Ghrelin höher als zu Beginn der Studie.

Tabelle 4: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von Ghrelin (pg/ml)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Geschlecht <sup>a</sup>	-359,30	-608,51	-108,75	0,009
Alter	19,91	-34,48	-5,33	0,014
Zeit <sup>b</sup>	0,01	0,011	0,016	<0,001
FAT	15,10	-11,92	42,11	0,275
PRO	12,29	-16,75	37,03	0,461
Gewichtsreduktion (GR)	138,40	110,21	166,72	<0,001
Fett X GR	-6,58	-46,36	33,24	0,747
Protein X GR	-0,20	-57,07	22,25	0,391

<sup>a</sup> Geschlecht = männlich im Vergleich zu weiblich  
<sup>b</sup> innerhalb der Testmahlzeit in min<sup>2</sup>  
<sup>c</sup> Im Vergleich zur Referenzmahlzeit CHO

Tabelle 5: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf Ghrelin (pg/ml)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Vor Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	15,09	-17,3	47,5	0,519
PRO – CHO	10,14	-22,1	42,4	0,741
PRO - FAT	-4,95	-37,2	27,3	0,931
Nach Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	8,54	-26,6	43,7	0,836
PRO – CHO	-7,27	-42,5	27,9	0,879
PRO - FAT	-15,80	-51,2	19,6	0,547

### 3.4 GIP

GIP reagierte am stärksten auf die proteinbetonte Testmahlzeit. Dieser Effekt schwächte nach Gewichtsreduktion deutlich ab: GIP reagierte stärker auf Protein als auf Fett, der

initiale Unterschied zwischen Protein und Kohlenhydrat war nach Gewichtsreduktion nicht mehr statistisch signifikant.

Tabelle 6: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von GIP (pg/ml)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Geschlecht <sup>a</sup>	23,88	-100,22	147,87	0,714
Alter	7,38	0,16	14,60	0,060
Zeit <sup>b</sup>	-0,03	-0,04	-0,03	<0,001
FAT	-2,93	-49,44	43,70	0,902
PRO	-84,31	-130,63	-37,87	<0,001
Gewichtsreduktion (GR)	-31,22	-80,03	17,65	0,212
Fett X GR	30,66	-38,10	99,17	0,383
Protein X GR	45,01	-23,53	113,26	0,199

<sup>a</sup> Geschlecht = männlich im Vergleich zu weiblich  
<sup>b</sup> innerhalb der Testmahlzeit in min<sup>2</sup>  
<sup>c</sup> Im Vergleich zur Referenzmahlzeit CHO

Tabelle 7: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf GIP (pg/ml)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Vor Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	-2,93	-58,90	52,99	0,992
PRO – CHO	-84,31	-140,00	-28,61	0,001
PRO - FAT	-81,38	-136,30	-26,43	0,002
Nach Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	27,72	-32,70	88,16	0,529
PRO – CHO	-39,30	-100,10	21,49	0,283
PRO - FAT	-67,03	-127,80	-6,23	0,027

### 3.5 GLP-1

Bei GLP-1 sahen wir, wie bei Ghrelin, einen Einfluss von Geschlecht auf die Höhe der Werte. Vor Gewichtsreduktion zeigte GLP-1 eine deutlich stärkere Reaktion auf Protein als auf Kohlenhydrate oder Fett, zwischen denen sich kein Unterschied zeigte. Nach Gewichtsverlust waren die GLP-1-Werte niedriger und der Unterschied zwischen der Reaktion auf Protein und Fett verschwand.

Tabelle 8: Mahlzeiteninduzierte Reaktion von GLP-1 (pM)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Geschlecht <sup>a</sup>	22,58	9,90	35,28	0,002
Alter	0,12	-0,62	0,87	0,757
Zeit <sup>b</sup>	-5x10 <sup>-4</sup>	-7x10 <sup>-4</sup>	3x10 <sup>-4</sup>	<0,001
FAT	0,25	-2,06	2,56	0,834
PRO	4,70	2,40	6,99	<0,001
Gewichtsreduktion (GR)	-3,16	-5,59	-0,74	0,011
Fett X GR	2,18	-1,22	5,59	0,211
Protein X GR	-0,94	-4,33	2,45	0,588

<sup>a</sup> Geschlecht = männlich im Vergleich zu weiblich

<sup>b</sup> innerhalb der Testmahlzeit in min<sup>2</sup>

<sup>c</sup> Im Vergleich zur Referenzmahlzeit CHO

Tabelle 9: Differenzieller Effekt der Makronutrienten auf GLP-1 (pM)

Modifiziert nach Li et al. 2022(53)

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
Vor Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	0,25	-2,53	3,02	0,976
PRO – CHO	4,70	1,94	7,46	2x10 <sup>-4</sup>
PRO - FAT	4,45	1,72	7,18	4x10 <sup>-4</sup>
Nach Gewichtsreduktion				
FAT – CHO	2,43	-0,56	5,43	0,138

---

	Effektgröße	95% Konfidenzintervall		p
		2,5%	97,5%	
PRO – CHO	3,76	0,75	6,77	0,009
PRO - FAT	1,33	-1,68	4,34	0,554

---

## 4. Diskussion

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die Hormone Insulin, GIP und GLP-1, nicht jedoch Ghrelin, unterschiedlich auf verschiedene Makronutrienten reagieren. Insgesamt kam es nach der Gewichtsreduktion zu einer Veränderung von Insulin (Abfall der Werte), Ghrelin (Anstieg der Werte) und GLP-1 (Abfall der Werte). Jedoch führte eine Gewichtsreduktion nicht dazu, dass sich das Muster innerhalb der Makronutrientenspezifität deutlich veränderte.

### 4.1 Insulin

Insulin stieg nach allen Testmahlzeiten an, wobei die Reaktion auf CHO stärker als auf FAT und als auf PRO war. Nach der Gewichtsreduktion fielen die Insulinlevel insgesamt ab, die Hierarchie (CHO > FAT > PRO) blieb jedoch erhalten.

Dass Insulin nach Gewichtsverlust abfällt, ist ein bereits bekanntes Phänomen, welches zum überwiegenden Anteil durch die Verbesserung der Insulinresistenz bei Gewichtsabnahme bedingt ist. Dabei scheint die Gewichtsreduktion an sich und nicht der Modus der Gewichtsabnahme der entscheidende Faktor zu sein, denn der Effekt zeigt sich sowohl nach Diäten verschiedener Zusammensetzung (38) als auch nach bariatrischer Operation (54).

Inwiefern Insulin unterschiedlich auf Makronutrienten reagiert, war anhand der bis zu unserer Studie vorliegenden Datenlage nur schwierig zu beurteilen. In verschiedenen Meta-Analysen wurden Diäten mit verschiedener Zusammensetzung miteinander verglichen. Imamura et al. fanden, dass kohlenhydratreduzierte Diäten, die die Kohlenhydratrestriction durch einen erhöhten Anteil an Protein und Fett erreichen, zu einem Gewichtsverlust und einem Abfall von Insulin führten (18). Diäten mit einem niedrigen glykämischen Index (entweder durch Kohlenhydrate anderer Qualität oder einen höheren Protein- bzw. Fettanteil oder eine Mischung aus beiden vorgenannten Komponenten) führten zu einem gewissen Gewichtsverlust, jedoch nicht zu einem Abfall des Nüchterninsulins (55).

Dadurch, dass die isolierte Anpassung eines Makronutrienten die resultierenden Anteile der anderen beiden Makronutrienten nicht eindeutig vorgibt, sind Rückschlüsse auf eine echte Makronutrientenspezifität, wie in unserer Arbeit, nicht sicher möglich. Giezenaar et al. untersuchten eine ähnliche Fragestellung wie unsere und maßen Hormone (Insulin,

Ghrelin, GLP-1, kein GIP) nach Verzehr von Testmahlzeiten (56). Dabei zeigte sich eine schwächere Insulinantwort auf Protein. Jedoch unterschieden sich die Mahlzeiten vor allem in Protein- bzw. Kohlenhydratgehalt, sodass Rückschlüsse auf die Fettantwort wiederum nur eingeschränkt möglich sind.

Wir gingen davon aus, dass Insulin aufgrund seiner physiologischen Rolle in der Blutzuckerregulation am stärksten auf CHO reagieren würde. Diese Hypothese konnten wir anhand unserer Daten bestätigen. Darüber hinaus konnten wir das Ergebnis von Giezenaar et al. (56) reproduzieren, dass die Insulinantwort auf Protein schwächer ist. Zusätzlich konnten wir zeigen, dass die Antwort auf Fett zwischen Kohlenhydrat und Protein angesiedelt ist.

Insulin scheint neben seiner Rolle im Glukosestoffwechsel zentral einen gegenspielerischen Effekt zu Ghrelin zu haben (57), also Sättigung zu signalisieren. Nach Gewichtsverlust niedrigere Insulinspiegel könnten daher nicht nur Ausdruck einer verbesserten Insulinresistenz sein, sondern möglicherweise auch zu einem weniger starken postprandialen Sättigungseffekt führen. Allerdings ist die zentrale Insulinsensitivität ebenfalls gewichtsabhängig (58), sodass hier die effektive Wirkung niedriger Insulinspiegel nicht klar zu beurteilen sind. Nichtsdestotrotz scheint die Makronutrientenkomposition keine wesentliche Rolle hinsichtlich der postprandialen Insulinanstiege zu spielen, denn wir sahen keine differenzielle makronutrientspezifische Antwort nach Gewichtsverlust.

## 4.2 Ghrelin

Ghrelin, das sogenannte „Hungerhormon“, fiel nach Einnahme der jeweiligen Testmahlzeiten ab. Dabei zeigte sich zwischen den verschiedenen Makronutrientenzusammensetzungen kein Unterschied. Die Ghrelinlevel waren nach Gewichtsreduktion zwar höher als vor der Gewichtsreduktion, zeigten aber weiterhin keinen Unterschied hinsichtlich der Makronutrienten-spezifischen Antwort.

Ein Anstieg von Ghrelin nach Gewichtsverlust wurde bereits beschrieben (24). Jedoch war auch bei Ghrelin bisher unklar, inwiefern die Reaktion auf Makronutrienten unterschiedlich ist. Obwohl eine proteinreiche Ernährung einen Einfluss auf das Essverhalten hat, scheint sie Ghrelin nicht zu beeinflussen (59), auch in höheren Anteilen nicht (60). Wenn man alle drei Makronutrienten betrachtet, ergab sich ein sehr heterogenes Bild:

Fanden sich Unterschiede in der Reaktion auf verschiedene Nahrungszusammensetzungen, waren die Hierarchien sehr unterschiedlich (CHO > FAT > PRO (23) oder PRO > CHO > FAT (61) oder PRO = FAT > CHO (33)). Mitunter zeigten sich jedoch auch keine Unterschiede (62).

Damit bestätigen unsere Ergebnisse die Studien, die keinen Unterschied in der Ghrelinantwort zwischen verschiedenen Testmahlzeiten gefunden (62) und einen Anstieg von Ghrelin nach Gewichtsverlust gezeigt haben (24).

Aus diesen Daten lässt sich schlussfolgern, dass keine spezifische Makronutrientenkomposition der Nahrung das Ghrelin-vermittelte Hungersignal besonders stark reduzieren kann, beziehungsweise, dass alle Mahlzeiten dieses Hungersignal in gleichem Maße reduzieren. Es ist daher eher eine Frage der Menge der Nahrungszufuhr und des Körpergewichtes. In diesem Kontext sind auch die Daten von Weigle et al. zu interpretieren, die zeigen, dass eine proteinreiche Ernährung zu einer stärkeren Sättigung und geringen Kalorienzufuhr führt, obwohl Ghrelin nach Gewichtsverlust ansteigt (59). Hierbei sind partiell Ghrelin-unabhängige Effekte anzunehmen, die zu einer stärkeren Gewichtsreduktion unter proteinreicher Kost führen und dann einen kompensatorischen Anstieg des Ghrelins induzieren.

### 4.3 GIP

Die Testmahlzeiten führten zu einem Anstieg des GIP. Nach der Gewichtsreduktion waren die GIP-Level nicht statistisch signifikant verändert. Interessanterweise veränderte sich die differentielle Makronutrientenantwort nach Gewichtsverlust leicht: Es fand sich kein Unterschied zwischen CHO und PRO mehr. Die stärkere Reaktion auf FAT als auf PRO blieb erhalten.

Bekanntermaßen ist GIP bei Übergewicht erhöht (63). Wir gehen daher davon aus, dass Übergewicht einen Einfluss auf GIP hat. Scheinbar hat GIP jedoch keinen Einfluss auf Sättigung (64) oder Energiezufuhr (65, 66). Hinsichtlich des Effektes einer Gewichtsreduktion ist die Datenlage nicht ganz so eindeutig.

Nach Gewichtsreduktion bei 20 Proband\*innen mit Adipositas war das basale GIP unmittelbar und ein Jahr nach Gewichtsreduktion unverändert, nach Verzehr einer Testmahlzeit (CHO 50%, FAT 30%, PRO 20%) zeigte sich eine veränderte Area under the Curve

(AUC) unmittelbar nach Gewichtsverlust, aber nicht im Verlauf, obwohl die Proband\*innen das Gewicht stabil hielten (67). In der Sekundäranalyse einer anderen Studie, die verschiedene Diäten hinsichtlich ihres Einflusses auf die Körperkomposition untersuchte, waren die basalen GIP-Werte über die Zeit trotz Gewichtsverlusts in beiden Gruppen unverändert. In der Gruppe mit paläolithischer Diät zeigte sich ein stärkerer Anstieg der GIP AUC im Vergleich zur Kontrollgruppe (68). In dieser Studie wurde jedoch die Antwort auf eine reine Kohlenhydratmahlzeit (75 g oraler Glukosetoleranztest) überprüft und keine echten Testmahlzeiten wie in unserer Arbeit. Darüber hinaus könnten in beiden Arbeiten methodologische Schwächen zu falsch-positiven Ergebnissen geführt haben: Die Berechnung der AUC ist eine etablierte Methode zur Analyse von Messpunkten über die Zeit, die mehrere Datenpunkte in einen einzigen Datenpunkt komprimiert, was zu einem Informationsverlust führen kann. Darüber hinaus kann damit ein Vergleich zwischen Gruppen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten erfolgen, aber ein Vergleich innerhalb einer Gruppe zu verschiedenen Zeitpunkten (bspw. Follow-Up zu Baseline) ist nicht zulässig (69).

Wenige Arbeiten haben bisher den postprandialen Verlauf von GIP in Abhängigkeit unterschiedlicher Makronutrientenzusammensetzungen untersucht. Dabei scheint es eine gewisse Makronutrientenabhängigkeit mit höheren Werten bei Kohlenhydraten zu geben (70), was unsere Daten bestätigen. Jedoch ist die Vergleichbarkeit dieser Daten sehr stark eingeschränkt: Carrel et al. maßen GIP nach Testmahlzeiten (Sandwich, Butter, Trockenfleisch in unterschiedlichen Zusammensetzungen und Mengen) im Rahmen eines hyperglykämischen Clamps, um den Inkretineffekt zu untersuchen. Diese, durch den Versuchsplan gegebene, Hyperglykämie könnte die Ergebnisse beeinflusst haben, wodurch Diskrepanzen zu unseren Daten entstanden sein könnten.

#### **4.4 GLP-1**

Auch GLP-1 stieg nach Einnahme der Testmahlzeiten erwartungsgemäß an. Dabei zeigte sich eine Hierarchie mit der stärksten Antwort auf PRO, dann CHO und schließlich FAT. Der Anstieg nach PRO war jeweils deutlich größer als auf CHO und FAT. Zwischen CHO und FAT zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Nach Gewichtsreduktion waren die GLP-1-Level insgesamt abgefallen, es bestand jedoch weiterhin eine Makronutrientenspezifität. Die Hierarchie (PRO > CHO > FAT) blieb als solche bestehen, allerdings war nur noch der Kontrast PRO – CHO statistisch signifikant unterschiedlich. D.

h., dass der Kontrast PRO – FAT keinen statistisch signifikanten Unterschied mehr zeigte (wobei die Reaktion von GLP-1 auf PRO weiterhin stärker blieb als auf FAT).

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen bestätigen frühere Arbeiten, die gezeigt haben, dass GLP-1 stärker auf Protein als auf Kohlenhydrate und Fett reagiert (62). Dies trifft bei normalgewichtigen Proband\*innen ebenso wie bei übergewichtigen Proband\*innen zu (33) und bestätigte sich in unseren Daten nach der Gewichtsreduktion.

GLP-1 ist u. a. an Sättigung beteiligt (71) und sein Abfall nach Gewichtsreduktion könnte, insbesondere da auch Ghrelin ansteigt, zu weniger Sättigung (GLP-1) und mehr Hunger (Ghrelin) führen und damit zu einer Gewichtszunahme prädisponieren. Wie bereits unter 4.1 diskutiert, könnte es allerdings auch im Rahmen der gewichtsabhängigen zentralen Insulinsensitivität zu einer veränderten Sättigung führen.

Insbesondere in diesem Kontext könnte der am stärksten nach PRO zu beobachtende Anstieg von GLP-1 sowohl vor als auch nach Gewichtsreduktion darauf hinweisen, dass der positive Effekt einer proteinbetonten Diät zur Reduktion der Gewichtszunahme (44)

#### 4.4.1 GLP-1 und proteinbetonte Ernährung

Unsere Daten zeigen, dass die GLP-1-Antwort auf eine proteinbetonte Mahlzeit sowohl vor als auch nach Gewichtsreduktion am stärksten ist. In der Diogenes-Studie zeigte sich, dass eine proteinbetonte Diät die Gewichtszunahme verzögerte (44, 72). Dieser Effekt könnte durch die von uns beobachtete GLP-1-Antwort auf eine proteinreiche Mahlzeit mechanistisch partiell erklärt werden: GLP-1 signalisiert Sättigung und führt zu einer geringeren Energiezufuhr (65, 71). GLP-1 fällt durch Gewichtsverlust zwar ab, reagiert aber weiterhin am stärksten auf Protein. Eine proteinreiche Ernährung könnte somit auch nach Gewichtsreduktion dem vermehrten Hungergefühl durch eine stärkere Sättigung entgegenwirken. Zusätzlich könnte GLP-1 über die Steigerung der Insulinfreisetzung das vermehrte Ghrelin signal beeinflussen, da Insulin zentral gegenspielerisch zu Ghrelin wirkt (57) und Hunger reduziert (12).

Klassischerweise findet sich bei low carb Diäten eher ein höherer Proteinanteil. Angesichts der oben beschriebenen Mechanismen wäre der dadurch induzierte Effekt auf die GLP1-Antwort auch ein Faktor, der das in in low carb Studien erzielte niedrigere Körpergewicht im kurz- bis mittelfristigen Verlauf im Vergleich zu anderen Studien erklären

könnte (39, 40). Eine proteinreiche Ernährung könnte somit ein langfristiger Ansatz sein, um Körpergewicht nicht nur zu reduzieren, sondern auch, um es nicht wiederzunehmen. Unsere Daten liefern hierfür einen mechanistischen Ansatz, der den Einsatz proteinreicher Ernährung zur Verzögerung der Gewichtswiederzunahme unterstützt.

Obwohl GLP-1 Sättigung, Energiezufuhr sowie Körpergewicht beeinflusst und besonders stark auf proteinbetonte Mahlzeiten reagiert, war es bisher nicht möglich, anhand von GLP-1 die Wiederzunahme nach Gewichtsreduktion vorherzusagen (13). Möglicherweise greift dieser Ansatz jedoch zu kurz. Wir gehen davon aus, dass weitere Mechanismen im Kontext dieser Studie von Bedeutung sind, beispielsweise die zentrale Wirkung von GLP-1. Dabei ist das Vorhandensein von GLP-1-Rezeptoren im Gehirn bekannt. Die Frage ist daher nicht, ob, sondern wie GLP-1 im Gehirn wirkt. Der Verzehr einer Testmahlzeit führt zu einer Aktivierung des dorsolateralen präfrontalen Kortex und des Hypothalamus, die jeweils in der Regulation von Sättigung und Nahrungsaufnahme beteiligt sind (73). Dazu passend war die Reaktion auf Nahrungsreize im orbitofrontalen Kortex (einem „Belohnungszentrum“) nach Einnahme einer Testmahlzeit in Abhängigkeit von der GLP-1-Antwort niedriger. Es scheint daher mechanistisch plausibel, dass GLP-1 zentral Sättigung und Nahrungsaufnahme steuert. Dies geht aber möglicherweise über die Momentaufnahme einer klinischen Studie hinaus, denn über den mittelfristigen Verlauf hinaus konnte unsere Arbeitsgruppe nicht nur erneut zeigen, dass die Aktivität im dorsolateralen präfrontalen Kortex mit der Höhe des zirkulierenden GLP-1 zusammenhängt, sondern auch, dass diese Aktivität und GLP-1 den langfristigen Gewichtsverlauf vorhersagen konnten (74). Leider haben wir im Rahmen der aktuellen Studie keine funktionellen MRT-Daten erfasst, sodass diese Hypothese in zukünftigen Studien überprüft werden muss.

#### 4.4.2 GLP-1-Rezeptor-Agonisten als pharmakologische Therapie von Übergewicht und Adipositas

Insgesamt ist aber GLP-1 nicht nur als endogener Mediator von hohem Interesse. Aus dem Tiermodell wissen wir, dass der GLP-1-Rezeptor-Agonist Semaglutid in verschiedenen Gehirnregionen ebenfalls eine Wirkung entfaltet und mit zentralen GLP-1-Rezeptoren interagiert (75). Semaglutid ist von der FDA und EMA für die Therapie von Diabetes mellitus Typ 2 und Adipositas zugelassen worden. Insbesondere in der Indikation für Adipositas hat sich ein regelrechter Hype entwickelt, sodass es mitunter zu Lieferengpässen kam. Das große Interesse an Semaglutid rührt vermutlich daher, dass es zu einem star-

ken und andauernden Verlust von Körpergewicht führt (76). Unter Therapie mit Semaglutid kommt es zu einer Veränderung der Mahlzeiten-bezogenen Impulskontrolle, wobei insbesondere Veränderungen beim Craving (Verlangen) zu einer Reduktion des Körpergewichts beitragen (77), was sich gut mit den Daten zu GLP-1-Wirkung in zentralen Belohnungszentren deckt (73, 74, 78). Ein eindeutiger Nachteil der pharmakologischen Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten (hier am Beispiel Semaglutid) sind die hohen Therapiekosten. Diese betreffen sowohl die Gesundheitssysteme als auch individuelle Patient\*innen, denn in der Indikation Adipositas sind die Medikamentenkosten in Deutschland selbst zu tragen. Levi et al. berechneten estimated minimum prices (geschätzte Minimalpreise) für den profitablen Vertrieb von Semaglutid und konnten zeigen, dass die Preise für das Medikament auf dem weltweiten Markt bis zu 20-fach über dem geschätzten Minimalpreis lagen (79). Dies führt dazu, dass Semaglutid eine hocheffektive Therapie der Adipositas hinsichtlich verschiedener klinischer Endpunkte, inklusive Lebensqualität, ist, deren Kosten sie für Gesundheitssysteme (insbesondere in den benötigten Mengen) unbrauchbar macht (80).

#### **4.5 Ausblick**

GLP-1 und GLP-1-Rezeptoren sind ein attraktives und effektives Ziel in der Therapie von Adipositas. Unsere Daten zeigen und bestätigen, dass GLP-1 besonders stark auf eine proteinbetonte Ernährung reagiert. Die Daten sprechen zwar dafür, dass eine proteinbetonte Ernährung geringere Effektgrößen als die pharmakologische Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten hat, aber wir halten weitere Untersuchungen hinsichtlich dieser Diät für sinnvoll. Dass GLP-1 differenziell auf Makronutrienten reagiert, eröffnet einige neue Fragen, wie beispielweise: Spiegelt sich diese differenzielle GLP-1-Antwort im Blut auch in der Gehirnaktivität oder Impulskontrolle wider? Welche Subgruppen könnten besonders von einer proteinbetonten Diät bei Gewichtsreduktion/-erhaltung profitieren? Zeigt sich auch unter Therapie mit GLP-1-Rezeptor-Agonisten eine makronutrientenspezifische Reaktion von Sättigung, Nahrungsaufnahme o. ä.? Diese könnten im Verlauf zur Entwicklung neuer diätetischer Empfehlungen als Therapie der Adipositas oder als unterstützende Maßnahmen bei bestehender pharmakologischer Therapie oder möglicherweise auch als Mittel zur Prädiktion von Gewichtsverlust im Sinne einer individualisierten Medizin führen.

#### 4.6 Stärken und Schwächen der Studie

Unsere Studie zeigte leider ein unausgeglichenes Geschlechterverhältnis, in dem Frauen überrepräsentiert waren. Dies ist ein bekanntes Problem in Gewichtsreduktions- und Diätstudien (81). Hierbei könnte es jedoch eher zu einer Unterschätzung des Effekts von GLP-1 gekommen sein, denn die Antwort von GLP-1 und Sättigung sowie Energiezufuhr sind geschlechterabhängig und in Männern stärker ausgeprägt als in Frauen (82).

Die von uns gemessenen Hormonwerte sind zirkulierende Hormone und spiegeln nicht zwangsläufig die am Rezeptor aktiven Hormone wider. Die Testmahlzeiten, die wir in dieser Studie verwendeten, unterschieden sich minimal hinsichtlich ihres Kaloriengehalts (max. Unterschied von 28 kcal). Dieser, wenn auch kleine, Unterschied könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. In der Konzipierung der Testmahlzeiten waren unsere Prioritäten, dass die Mahlzeiten i) isovolumetrisch waren, um keine Unterschiede durch Magendehnung zu provozieren und ii) von Aussehen und Konsistenz für die Proband\*innen nicht zu unterscheiden waren, um die Verblindung aufrechtzuerhalten.

Ein weiteres Augenmerk richteten wir bei der Zusammensetzung unserer Testmahlzeiten darauf, dass sie Mahlzeitenzusammensetzungen abbildeten, die mittels einer Vollkostdiät erreicht werden können. Daher machten die betonten Makronutrienten bei uns 40 bis 55% des Energiegehalts aus. Wir nahmen dabei in Kauf, Effekte zu verpassen, die sich nur unter einer deutlich stärkeren Betonung eines Makronutrienten zeigen würden. Um unsere Ergebnisse für weitere Studien bzw. möglicherweise Ernährungsempfehlungen im mittel- bis langfristigen Verlauf umsetzen zu können, untersuchten wir keine Extremvarianten der Makronutrientenkomposition.

Unsere Studie ist unseres Wissens nach die erste, die die drei Makronutrienten (Kohlenhydrate, Fett, Protein) alle innerhalb eines Modells miteinander verglichen hat und nicht nur paarweise Vergleiche untersuchte. Sequentielle Messungen (multiples Testen) geht mit einem höheren Risiko für falsch positive Ergebnisse einher. Einige Studien wurden auch mit Männern statt mit einer gemischten Studienpopulation wie in unserem Fall durchgeführt (32, 33) und nutzten eine gematchte Kontrollgruppe (33) statt des intraindividuellen Crossover, für welches wir uns entschieden. Die Anzahl der Studienteilnehmenden ist generell in allen bisher publizierten Studien eine Limitation, allerdings handelt es sich bei unserer Studie im Vergleich mit vergleichbaren Projekten (32, 33, 83) um die größte Kohorte.

## 5. Schlussfolgerungen

Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass die Hormone Insulin, GIP und GLP-1, nicht jedoch Ghrelin, unterschiedlich auf verschiedene Makronutrienten reagieren. Die Spiegel von Insulin, Ghrelin und GLP-1 veränderten sich durch die Gewichtsreduktion. Allerdings gab es keine substantielle Verschiebung der makronutrientenspezifischen Hormonantwort für Insulin und Ghrelin. Die Modulation von GLP-1 könnte für die Veränderung von Sättigung und Nahrungsaufnahme ein geeigneter Mechanismus sein. Dabei scheint eine proteinbetonte Ernährung vorteilhaft zu sein. Eine Herausforderung wird dabei sein, den Abfall von GLP-1 nach Gewichtsreduktion zu reduzieren, um so eventuell langfristig bessere Effekte hinsichtlich der Gewichtswiederzunahme zu ermöglichen.

## Literaturverzeichnis

1. Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):579-84.
2. Sumithran P, Proietto J. The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clin Sci (Lond).* 2013;124(4):231-41.
3. Melby CL, Paris HL, Foright RM, Peth J. Attenuating the Biologic Drive for Weight Regain Following Weight Loss: Must What Goes Down Always Go Back Up? *Nutrients.* 2017;9(5).
4. Mai K, Brachs M, Leupelt V, Jumpertz-von Schwartzberg R, Maurer L, Gruters-Kieslich A, Ernert A, Bobbert T, Krude H, Spranger J. Effects of a combined dietary, exercise and behavioral intervention and sympathetic system on body weight maintenance after intended weight loss: Results of a randomized controlled trial. *Metabolism.* 2018;83:60-7.
5. Curioni CC, Lourenço PM. Long-term weight loss after diet and exercise: a systematic review. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(10):1168-74.
6. Machado AM, Guimarães NS, Bocardi VB, da Silva TPR, Carmo ASD, Menezes MC, Duarte CK. Understanding weight regain after a nutritional weight loss intervention: Systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;49:138-53.
7. Sjöström CD, Peltonen M, Sjöström L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the Swedish Obese Subjects (SOS) Intervention Study. *Obes Res.* 2001;9(3):188-95.
8. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kujiper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):561-5.
9. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol.* 2003;24(4):225-53.
10. Klein S, Horowitz JF, Landt M, Goodrick SJ, Mohamed-Ali V, Coppack SW. Leptin production during early starvation in lean and obese women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(2):E280-4.
11. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes.* 2001;50(4):707-9.
12. Anderwald C, Brabant G, Bernroider E, Horn R, Brehm A, Waldhäusl W, Roden M. Insulin-dependent modulation of plasma ghrelin and leptin concentrations is less pronounced in type 2 diabetic patients. *Diabetes.* 2003;52(7):1792-8.
13. Rejeski JJ, Fanning J, Nicklas BJ, Rejeski WJ. Six-month changes in ghrelin and glucagon-like peptide-1 with weight loss are unrelated to long-term weight regain in obese older adults. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(4):888-94.
14. Williams RL, Wood LG, Collins CE, Morgan PJ, Callister R. Energy homeostasis and appetite regulating hormones as predictors of weight loss in men and women. *Appetite.* 2016;101:1-7.
15. Perakakis N, Kokkinos A, Peradze N, Tentolouris N, Ghaly W, Pilitsi E, Upadhyay J, Alexandrou A, Mantzoros CS. Circulating levels of gastrointestinal hormones in response to the most common types of bariatric surgery and predictive value for weight loss over one year: Evidence from two independent trials. *Metabolism.* 2019;101:153997.
16. Kong LC, Wuillemin PH, Bastard JP, Sokolovska N, Gougis S, Fellahi S, Darakhshan F, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R, Doré J, Zucker JD, Clément K, Rizkalla S. Insulin resistance and inflammation predict kinetic body weight changes in response

- to dietary weight loss and maintenance in overweight and obese subjects by using a Bayesian network approach. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6):1385-94.
17. Nuttall FQ, Gannon MC. Plasma glucose and insulin response to macronutrients in nondiabetic and NIDDM subjects. *Diabetes Care.* 1991;14(9):824-38.
  18. Imamura F, Micha R, Wu JH, de Oliveira Otto MC, Otite FO, Abioye AI, Mozaffarian D. Effects of Saturated Fat, Polyunsaturated Fat, Monounsaturated Fat, and Carbohydrate on Glucose-Insulin Homeostasis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Feeding Trials. *PLoS Med.* 2016;13(7):e1002087.
  19. Berry SE, Valdes AM, Drew DA, Asnicar F, Mazidi M, Wolf J, Capdevila J, Hadjigeorgiou G, Davies R, Al Khatib H, Bonnett C, Ganesh S, Bakker E, Hart D, Mangino M, Merino J, Linenberg I, Wyatt P, Ordovas JM, Gardner CD, Delahanty LM, Chan AT, Segata N, Franks PW, Spector TD. Human postprandial responses to food and potential for precision nutrition. *Nat Med.* 2020;26(6):964-73.
  20. Casimirri F, Pasquali R, Cesari MP, Melchionda N, Barbara L. Interrelationships between body weight, body fat distribution and insulin in obese women before and after hypocaloric feeding and weight loss. *Ann Nutr Metab.* 1989;33(2):79-87.
  21. Butner KL, Nickols-Richardson SM, Clark SF, Ramp WK, Herbert WG. A review of weight loss following Roux-en-Y gastric bypass vs restrictive bariatric surgery: impact on adiponectin and insulin. *Obes Surg.* 2010;20(5):559-68.
  22. Brennan IM, Luscombe-Marsh ND, Seimon RV, Otto B, Horowitz M, Wishart JM, Feinle-Bisset C. Effects of fat, protein, and carbohydrate and protein load on appetite, plasma cholecystokinin, peptide YY, and ghrelin, and energy intake in lean and obese men. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(1):G129-40.
  23. Tannous dit El Khoury D, Obeid O, Azar ST, Hwalla N. Variations in postprandial ghrelin status following ingestion of high-carbohydrate, high-fat, and high-protein meals in males. *Ann Nutr Metab.* 2006;50(3):260-9.
  24. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, Proietto J. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med.* 2011;365(17):1597-604.
  25. Tymitz K, Engel A, McDonough S, Hendy MP, Kerlakian G. Changes in ghrelin levels following bariatric surgery: review of the literature. *Obes Surg.* 2011;21(1):125-30.
  26. Rehfeld JF. The Origin and Understanding of the Incretin Concept. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:387.
  27. Creutzfeldt W, Ebert R, Willms B, Frerichs H, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) and insulin in obesity: increased response to stimulation and defective feedback control of serum levels. *Diabetologia.* 1978;14(1):15-24.
  28. Nauck MA, Bartels E, Orskov C, Ebert R, Creutzfeldt W. Additive insulinotropic effects of exogenous synthetic human gastric inhibitory polypeptide and glucagon-like peptide-1-(7-36) amide infused at near-physiological insulinotropic hormone and glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(4):912-7.
  29. Seino Y, Maekawa R, Ogata H, Hayashi Y. Carbohydrate-induced secretion of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1. *J Diabetes Investig.* 2016;7 Suppl 1(Suppl 1):27-32.
  30. Jensen CZ, Bojsen-Møller KN, Svane MS, Holst LM, Hermansen K, Hartmann B, Wewer Albrechtsen NJ, Kuhre RE, Kristiansen VB, Rehfeld JF, Clausen TR, Holst JJ, Madsbad S. Responses of gut and pancreatic hormones, bile acids, and fibroblast growth factor-21 differ to glucose, protein, and fat ingestion after gastric bypass surgery. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(4):G661-g72.
  31. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 [7-36 amide] but not of synthetic human gastric

inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1993;91(1):301-7.

32. Giezenaar C, Lange K, Hausken T, Jones KL, Horowitz M, Chapman I, Soenen S. Acute Effects of Substitution, and Addition, of Carbohydrates and Fat to Protein on Gastric Emptying, Blood Glucose, Gut Hormones, Appetite, and Energy Intake. *Nutrients.* 2018;10(10).

33. Parvaresh Rizi E, Loh TP, Baig S, Chhay V, Huang S, Caleb Quek J, Tai ES, Toh SA, Khoo CM. A high carbohydrate, but not fat or protein meal attenuates postprandial ghrelin, PYY and GLP-1 responses in Chinese men. *PLoS One.* 2018;13(1):e0191609.

34. Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(12):968-79.

35. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Stampfer MJ, Dietary Intervention Randomized Controlled Trial G. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.* 2008;359(3):229-41.

36. Bueno NB, de Melo IS, de Oliveira SL, da Rocha Ataide T. Very-low-carbohydrate ketogenic diet v. low-fat diet for long-term weight loss: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2013;110(7):1178-87.

37. Chawla S, Tessarolo Silva F, Amaral Medeiros S, Mekary RA, Radenkovic D. The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2020;12(12).

38. Willems AEM, Sura-de Jong M, van Beek AP, Nederhof E, van Dijk G. Effects of macronutrient intake in obesity: a meta-analysis of low-carbohydrate and low-fat diets on markers of the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2021;79(4):429-44.

39. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary Intervention for Overweight and Obese Adults: Comparison of Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets. A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10(10):e0139817.

40. Yang Q, Lang X, Li W, Liang Y. The effects of low-fat, high-carbohydrate diets vs. low-carbohydrate, high-fat diets on weight, blood pressure, serum lipids and blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(1):16-27.

41. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS, Jr., Brehm BJ, Bucher HC. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):285-93.

42. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, Wu P, Naji F, Siemieniuk RA, Ball GD, Busse JW, Thorlund K, Guyatt G, Jansen JP, Mills EJ. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *Jama.* 2014;312(9):923-33.

43. Ge L, Sadeghirad B, Ball GDC, da Costa BR, Hitchcock CL, Svendrovski A, Kiflen R, Quadri K, Kwon HY, Karamouzian M, Adams-Webber T, Ahmed W, Damanhoury S, Zeraatkar D, Nikolakopoulou A, Tsuyuki RT, Tian J, Yang K, Guyatt GH, Johnston BC. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *Bmj.* 2020;369:m696.

44. Aller EE, Larsen TM, Claus H, Lindroos AK, Kafatos A, Pfeiffer A, Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Kunesova M, Stender S, Saris WH, Astrup A, van Baak MA. Weight loss maintenance in overweight subjects on ad libitum diets with high or low

protein content and glycemic index: the DIOGENES trial 12-month results. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1511-7.

45. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2021.
46. Hadley Wickham MA, Jennifer Bryan, Winston Chang , Lucy D'Agostino McGowan , Romain François , Garrett Golemund , Alex Hayes , Lionel Henry , Jim Hester , Max Kuhn , Thomas Lin Pedersen , Evan Miller , Stephan Milton Bache , Kirill Müller , Jeroen Ooms , David Robinson , Dana Paige Seidel , Vitalie Spinu , Kohske Takahashi , Davis Vaughan , Claus Wilke , Kara Woo , Hiroaki Yutani. Welcome to the tidyverse. *Journal of Open Source Software*. 2019;4(43):1686.
47. Kuznetsova A BP, Christensen RHB. lmerTest Package: Tests in Linear Mixed Effects Models. *Journal of Statistical Software*. 2017;82(13):1--26.
48. Lenth RV. Least-Squares Means: The R Package lsmeans. *Journal of Statistical Software*. 2016;69(1):1--33.
49. Signorell A. DescTools: Tools for Descriptive Statistics. 2020.
50. Yoshida K. tableone: Create 'Table 1' to Describe Baseline Characteristics. 2020.
51. Kassambara A. ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots. 2020.
52. Frank E Harrell Jr CD. Hmisc: Harrell Miscellaneous. 2020.
53. Li L, Decker AM, Stobaus N, Beer F, Grittner U, Spranger J, Mai K. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. *Clin Nutr*. 2022;41(4):948-57.
54. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(3):248-56 e5.
55. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, Regmi A, Hu SQ, Gou L, Chen LL. Low-glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;110(4):891-902.
56. Giezenaar C, van der Burgh Y, Lange K, Hatzinikolas S, Hausken T, Jones KL, Horowitz M, Chapman I, Soenen S. Effects of Substitution, and Adding of Carbohydrate and Fat to Whey-Protein on Energy Intake, Appetite, Gastric Emptying, Glucose, Insulin, Ghrelin, CCK and GLP-1 in Healthy Older Men-A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2018;10(2).
57. Zanchi D, Depoorter A, Egloff L, Haller S, Mählmann L, Lang UE, Drewe J, Beglinger C, Schmidt A, Borgwardt S. The impact of gut hormones on the neural circuit of appetite and satiety: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;80:457-75.
58. Stingl KT, Kullmann S, Guthoff M, Heni M, Fritsche A, Preissl H. Insulin modulation of magnetoencephalographic resting state dynamics in lean and obese subjects. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:157.
59. Weigle DS, Breen PA, Matthys CC, Callahan HS, Meeuws KE, Burden VR, Purnell JQ. A high-protein diet induces sustained reductions in appetite, ad libitum caloric intake, and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):41-8.
60. Crabtree DR, Buosi W, Fyfe CL, Horgan GW, Holst JJ, Johnstone AM. Salivary ghrelin response to drinks varying in protein content and quantity and association with energy intake and appetite. *Physiol Behav*. 2021;242:113622.
61. Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, Liu J, Callahan HS, Gaylinn BD, Thorner MO, Cummings DE. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1971-9.

62. van der Klaauw AA, Keogh JM, Henning E, Trowse VM, Dhillon WS, Ghatei MA, Farooqi IS. High protein intake stimulates postprandial GLP1 and PYY release. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(8):1602-7.
63. Jones IR, Owens DR, Luzio SD, Hayes TM. Obesity is associated with increased post-prandial GIP levels which are not reduced by dietary restriction and weight loss. *Diabetes Metab*. 1989;15(1):11-22.
64. Edholm T, Degerblad M, Grybäck P, Hilsted L, Holst JJ, Jacobsson H, Efendic S, Schmidt PT, Hellström PM. Differential incretin effects of GIP and GLP-1 on gastric emptying, appetite, and insulin-glucose homeostasis. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2010;22(11):1191-200, e315.
65. Lavin JH, Wittert GA, Andrews J, Yeap B, Wishart JM, Morris HA, Morley JE, Horowitz M, Read NW. Interaction of insulin, glucagon-like peptide 1, gastric inhibitory polypeptide, and appetite in response to intraduodenal carbohydrate. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):591-8.
66. Bergmann NC, Lund A, Gasbjerg LS, Meessen ECE, Andersen MM, Bergmann S, Hartmann B, Holst JJ, Jessen L, Christensen MB, Vilsbøll T, Knop FK. Effects of combined GIP and GLP-1 infusion on energy intake, appetite and energy expenditure in overweight/obese individuals: a randomised, crossover study. *Diabetologia*. 2019;62(4):665-75.
67. Iepsen EW, Lundgren J, Holst JJ, Madsbad S, Torekov SS. Successful weight loss maintenance includes long-term increased meal responses of GLP-1 and PYY3-36. *Eur J Endocrinol*. 2016;174(6):775-84.
68. Otten J, Ryberg M, Mellberg C, Andersson T, Chourel E, Lindahl B, Larsson C, Holst JJ, Olsson T. Postprandial levels of GLP-1, GIP and glucagon after 2 years of weight loss with a Paleolithic diet: a randomised controlled trial in healthy obese women. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(6):417-27.
69. Matthews JN, Altman DG, Campbell MJ, Royston P. Analysis of serial measurements in medical research. *Bmj*. 1990;300(6719):230-5.
70. Carrel G, Egli L, Tran C, Schneiter P, Giusti V, D'Alessio D, Tappy L. Contributions of fat and protein to the incretin effect of a mixed meal. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(4):997-1003.
71. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest*. 1998;101(3):515-20.
72. Larsen TM, Dalskov SM, van Baak M, Jebb SA, Papadaki A, Pfeiffer AF, Martinez JA, Handjieva-Darlenska T, Kunesova M, Pihlsgard M, Stender S, Holst C, Saris WH, Astrup A, Diet O, Genes P. Diets with high or low protein content and glycemic index for weight-loss maintenance. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2102-13.
73. Pannacciulli N, Le DS, Salbe AD, Chen K, Reiman EM, Tataranni PA, Krakoff J. Postprandial glucagon-like peptide-1 (GLP-1) response is positively associated with changes in neuronal activity of brain areas implicated in satiety and food intake regulation in humans. *Neuroimage*. 2007;35(2):511-7.
74. Maurer L, Mai K, Krude H, Haynes JD, Weygandt M, Spranger J. Interaction of circulating GLP-1 and the response of the dorsolateral prefrontal cortex to food-cues predicts body weight development. *Mol Metab*. 2019;29:136-44.
75. Gabery S, Salinas CG, Paulsen SJ, Ahnfelt-Rønne J, Alanentalo T, Baquero AF, Buckley ST, Farkas E, Fekete C, Frederiksen KS, Helms HCC, Jeppesen JF, John LM, Pyke C, Nøhr J, Lu TT, Poles-Wolf J, Prevot V, Raun K, Simonsen L, Sun G, Szilvásy-Szabó A, Willenbrock H, Secher A, Knudsen LB, Hogendorf WFJ. Semaglutide lowers body weight in rodents via distributed neural pathways. *JCI Insight*. 2020;5(6).

76. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, McGowan BM, Rosenstock J, Tran MTD, Wadden TA, Wharton S, Yokote K, Zeuthen N, Kushner RF. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.
77. Wharton S, Batterham RL, Bhatta M, Buscemi S, Christensen LN, Frias JP, Jódar E, Kandler K, Rigas G, Wadden TA, Garvey WT. Two-year effect of semaglutide 2.4 mg on control of eating in adults with overweight/obesity: STEP 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(3):703-15.
78. Heni M, Kullmann S, Gallwitz B, Häring HU, Preissl H, Fritsche A. Dissociation of GLP-1 and insulin association with food processing in the brain: GLP-1 sensitivity despite insulin resistance in obese humans. *Mol Metab*. 2015;4(12):971-6.
79. Levi J, Wang J, Venter F, Hill A. Estimated minimum prices and lowest available national prices for antiobesity medications: Improving affordability and access to treatment. *Obesity (Silver Spring)*. 2023;31(5):1270-9.
80. Lee M, Lauren BN, Zhan T, Choi J, Klebanoff M, Abu Dayyeh B, Taveras EM, Corey K, Kaplan L, Hur C. The cost-effectiveness of pharmacotherapy and lifestyle intervention in the treatment of obesity. *Obes Sci Pract*. 2020;6(2):162-70.
81. Pagoto SL, Schneider KL, Oleski JL, Luciani JM, Bodenlos JS, Whited MC. Male inclusion in randomized controlled trials of lifestyle weight loss interventions. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20(6):1234-9.
82. Giezenaar C, Luscombe-Marsh ND, Hutchison AT, Lange K, Hausken T, Jones KL, Horowitz M, Chapman I, Soenen S. Effect of gender on the acute effects of whey protein ingestion on energy intake, appetite, gastric emptying and gut hormone responses in healthy young adults. *Nutr Diabetes*. 2018;8(1):40.
83. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb DL, Hellstrom PM, Naslund E, Blundell JE. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(5):E847-55.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Linna Li, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Der Einfluss von Gewichtsverlust auf die makronutrientenspezifische postprandiale Hormonantwort (RepDiet) (Effect of weight loss on the macronutrient specific postprandial hormone response (RepDiet)) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

---

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Linna Li hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Linna Li, Anne-Marie Decker, Nicole Stobäus, Finja Beer, Ulrike Grittner, Joachim Spranger, Knut Mai; Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease – results from a clinical trial; Clinical Nutrition; 2022.

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe den kompletten Datenanalyseplan in engem Austausch mit KM und UG erstellt. Die hormonellen Analysen sind im Labor der Med. Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Stoffwechselmedizin erfolgt. Hierbei habe ich die Koordination übernommen. Das Datenmanagement (inklusive Übertragung aus dem pCRF ins eCRF und Plausibilitätskontrolle) wurde von mir ebenfalls eigenständig durchgeführt. Nachdem ich mir das Programm R mit der dazugehörigen Programmiersprache angeeignet hatte, habe ich alle Analysen selbständig durchgeführt und alle verwendeten Abbildungen darin erstellt. Die Ergebnisse wurden mit KM diskutiert und danach sind weitere Subanalysen eigenständig durch mich erfolgt. Ich habe den Erstentwurf für das Manuskript geschrieben und im Austausch mit meinen Koautor\*innen mehrfach überarbeitet. Schließlich habe ich das endgültige Manuskript bei dem Journal eingereicht und war tragend an den Überarbeitungen während des Review-Prozesses und an der Kommunikation mit den Reviewern beteiligt. Ich habe alle in der Publikation verwendeten Abbildungen und Tabellen erstellt. Alle Tabellen in dieser Arbeit wurden von mir erstellt.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **Druckexemplar(e) der Publikation(en)**

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

Li Linna, Decker Anne-Marie, Stobäus Nicole, Beer Finja, Grittner Ulrike, Spranger Joachim, Mai Knut. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. Clin Nutr. 2022;41(4):948-57.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.004>

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

1. Barbosa-Yañez RL, Dambeck U, Li L, Machann J, Kabisch S, Pfeiffer AFH. 2018. Acute Endothelial Benefits of Fat Restriction over Carbohydrate Restriction in Type 2 Diabetes Mellitus: Beyond Carbs and Fats. *Nutrients* 10
2. Demichev V, Tober-Lau P, Lemke O, Nazarenko T, Thibeault C, et al. 2021. A time-resolved proteomic and prognostic map of COVID-19. *Cell Syst* 12: 780-94.e7
3. Li L, Spranger L, Soll D, Beer F, Brachs M, et al. 2020. Metabolic impact of weight loss induced reduction of adipose ACE-2 - Potential implication in COVID-19 infections? *Metabolism* 113: 154401
4. Li L, Spranger L, Stobäus N, Beer F, Decker AM, et al. 2021. Fetuin-B, a potential link of liver-adipose tissue cross talk during diet-induced weight loss-weight maintenance. *Nutr Diabetes* 11: 31
5. Mai K, Li L, Wiegand S, Brachs M, Leupelt V, et al. 2019. An Integrated Understanding of the Molecular Mechanisms of How Adipose Tissue Metabolism Affects Long-term Body Weight Maintenance. *Diabetes* 68: 57-65
6. Maier JT, Metz M, Watermann N, Li L, Schalinski E, et al. 2018. Induction of labor in patients with an unfavorable cervix after a cesarean using an osmotic dilator versus vaginal prostaglandin. *J Perinat Med* 46: 299-307
7. Mühlemann B, Thibeault C, Hillus D, Helbig ET, Lippert LJ, et al. 2021. Impact of dexamethasone on SARS-CoV-2 concentration kinetics and antibody response in hospitalized COVID-19 patients: results from a prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 27: 1520.e7-20.e10
8. Soll D, Beer F, Spranger L, Li L, Spranger J, Mai K. 2022. Effects of Weight Loss on Adipose and Muscular Neuropilin 1 mRNA Expression in Obesity: Potential Implication in SARS-CoV-2 Infections? *Obes Facts* 15: 90-98
9. Stascheit F, Li L, Mai K, Baum K, Siebert E, Ruprecht K. 2021. Delayed onset hypophysitis after therapy with daclizumab for multiple sclerosis - A report of two cases. *J Neuroimmunol* 351: 577469
10. Thibeault C, Mühlemann B, Helbig ET, Mittermaier M, Lingscheid T, et al. 2021. Clinical and virological characteristics of hospitalised COVID-19 patients in a German tertiary care centre during the first wave of the SARS-CoV-2 pandemic: a prospective observational study. *Infection* 49: 703-14
11. Li L, Decker AM, Stobäus N, Beer F, Grittner U, Spranger J, Mai K. 2022. Weight loss did not modify macronutrient specific response of hormones and satiety in overweight and obese people without metabolic disease - results from a clinical trial. *Clin Nutr* 41: 948-957

## **Danksagung**

Zuallererst danke ich Knut für die Überlassung des Themas und die Geduld.

Ich danke allen, die mir über die letzten Jahre ihre Hilfe angeboten haben und deren Unterstützung mich leider nicht schneller machen konnte.