



universität
wien

MASTERARBEIT / MASTER'S THESIS

Titel der Masterarbeit / Title of the Master's Thesis

„Einfluss des süßen Geschmacks auf die
Glucosehomöostase nach oraler Verabreichung von
Glucose- und Sucroslösungen mit und ohne Lactisol
bei gesunden männlichen Probanden“

verfasst von / submitted by

Claudia Galassi, BSc

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2023 / Vienna 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
degree programme code as it appears on
the student record sheet:

A 066 659

Studienrichtung lt. Studienblatt /
degree programme as it appears on
the student record sheet:

Lebensmittelchemie (Master)

Betreut von / Supervisor:

Univ.-Prof. Dipl.Ern.Wiss. Dr. Barbara Lieder, Privatdoz.

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Danksagung

Vor Beginn meiner Masterarbeit möchte ich die Gelegenheit nutzen und mich bei all denjenigen bedanken, die mich während meiner gesamten Studienzeit unterstützt haben. Zuerst gebührt mein Dank Frau Prof. Barbara Lieder für die Möglichkeit in ihrer Arbeitsgruppe mitwirken zu dürfen und dadurch viel neues Wissen dazugewonnen zu haben. Vor allem für ihre Geduld und die konstruktiven Bemerkungen möchte ich mich herzlichst bedanken. Ebenso möchte ich mich bei meinen Betreuungspersonen Verena Preinfalk, Corinna Karl und Kerstin Schweiger für die hilfreichen Anregungen, die Unterstützung und die gute Zeit im Labor bedanken. Ein besonderer Dank gilt meiner Kommilitonin Julia T., mit der ich eine sehr intensive, aber lehrreiche Zeit geteilt habe und die mir in schwierigen und schönen Momenten stets bei Seite gestanden ist. Ebenso gilt den Teilnehmern dieser Studie ein Danke, ohne deren Unterstützung die Ausarbeitung dieser nicht möglich gewesen wäre. Für die finanzielle Unterstützung durch die Symrise AG wird herzlichst gedankt.

An dieser Stelle gebührt zudem meinen Großeltern und meinen Großtanten ein großes Dankeschön. Ihr habt stets an mich geglaubt und mich unterstützt. Zuletzt möchte ich meinen Freunden Nils, Clemens, Maria Fernanda, Mirjam, Julia W. und Florian danken, welche immer für mich da waren, immer ein offenes Ohr für mich haben und maßgeblich dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit in dieser Form vorliegt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Regulation der Blutglucosehomöostase	5
1.2 Störungen der Regulation der Blutglucosehomöostase als Ursache von Diabetes	8
1.3 Aufbau des Süßrezeptors	10
1.4 Süßrezeptorunabhängige Süßwahrnehmung	12
1.5 Lactisol als allosterischer Modulator des STR	13
1.6 STR als extraoraler Rezeptor	14
1.7 Einfluss von Stoffwechselkrankheiten auf die Expression des extraoralen STR	15
1.8 Darlegung der Fragestellung	16
2. Material und Methoden	18
2.1 Studiendesign	18
2.2 Ablauf der medizinischen und sensorischen Screenings	19
2.3 Ablauf der Studientage	21
2.4 Materialliste	23
2.4.1 Chemikalien	23
2.4.2 Material für Blutabnahme	23
2.4.3 Kits	24
2.4.4 Geräte	24
2.4.5 Probenvorbereitung	24
2.5 Analytierte Parameter	25
2.5.1 Bestimmung der Plasma-Glucosekonzentration	25
2.5.2 Bestimmung der Plasma-Insulinkonzentration	27
2.5.3 Bestimmung der Plasma-GLP-1-Konzentration	29
2.5.4 Bestimmung der Plasma-Glucagonkonzentration	31
2.6 Berechnung und statistische Analyse der Messwerte	33
3. Ergebnisse	34
3.1 Bewertung der Süßintensität der vier Testlösungen an Screening- und Studientagen im Vergleich	34
3.2 Sensorik – Modulierung der Süßintensität durch Lactisol	35
3.3 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmakonzentrationen von Glucose	36
3.4 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmainsulinkonzentrationen	38

3.5	Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasma-GLP-1-Konzentrationen	39
3.6	Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmaglucaconkonzentrationen	41
3.7	Δ Insulin/ Δ Glucose Ratio	42
3.8	Δ Glucagon/ Δ Insulin Ratio.....	43
3.9	Höchstwerte der Δ Glucose-, Δ Insulin-, Δ GLP-1 und Δ Glucagonkonzentrationen	43
3.10	Korrelationsanalysen der einzelnen Parameter	43
4.	Diskussion.....	44
5.	Limitierungen und Stärken der Studie	52
6.	Zusammenfassung	53
7.	Abstract	54
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Anhang	69
9.1	Absolutwerte der Plasmaglucoose	69
9.2	Absolutwerte der Plasmainsulinkonzentrationen.....	71
9.3	Absolutwerte der Plasma-GLP-1-Konzentrationen	74
9.4	Absolutwerte der Plasmaglucaconkonzentrationen	77

Abkürzungsverzeichnis

ASB	mit Süßstoffen gesüßte Getränke (artificially sweetened beverages)
BMI	body mass index
CALHM1/3	calcium homeostasis modulator 1 & 3
CNG	cyclic nucleotide-gated ion channels
CPIR	cephalic phase insulin response
CPR	kephalische Rückkopplungsmechanismen (Cephalic Phase Responses)
CRD	cysteinreiche Domäne
DAG	Diacylglycerol
DNES	diffuses, neuroendokrines System
EEZ	enteroendokrine Zellen
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GIP	glucose-dependent insulinotropic polypeptide
GIT	Gastrointestinaltrakt
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GLUT2	basolateraler Glucosetransporter 2
GPCR	G-Protein-gekoppelter Rezeptor (G protein-coupled receptor)
IC₅₀	inhibitorische Konzentration
ID	intrazelluläre Domäne
IP₃	Inositol-1,4,5-triphosphat
ISI_{Matsuda}	Insulinsensitivitätsindex nach Matsuda und DeFronzo
IU	Internationale Einheiten (International Units)
NCD	nicht-übertragbare Krankheiten (Non Communicable Diseases)
NCD RisC	NCD Risk Factor Collaboration
oGTT	oraler Glucosetoleranztest
P2X2 und P2X3	purinerge Rezeptoren 2 und 3
PLCβ2	Phospholipase C-β ₂

SE	Süßkraftverstärker (Sweet Enhancer)
SGLT1	Natrium-Glucose-Cotransporter 1 (sodium-dependent glucose transporter)
SSB	mit Zucker gesüßte Getränke (sugar sweetened beverages)
STR	Süßrezeptor (Sweet Taste Receptor)
TMD	Transmembrandomäne
TRPM4/5	transient receptor potential cation channel subfamily M member 4 & 5
VFTM	Venusfliegenfalle-Modul (Venus fly trap module)
VGSC	spannungsabhängige Natriumkanäle (voltage-gated sodium channels)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WOF	World Obesity Federation

1. Einleitung

Übergewicht und Adipositas gehören zu den größten gesundheitlichen Herausforderungen des 21. Jahrhunderts¹. Übergewicht ist bei Kindern unter fünf Jahren durch die zweifache Standardabweichung des Medians der Somatogramme für die durchschnittliche Größen- und Gewichtszunahme beschrieben, Adipositas durch die dreifache Standardabweichung. Bei Erwachsenen wird Übergewicht durch einem Body Mass Index (BMI) gleich oder größer 25 kg m^{-2} beschrieben, Adipositas hingegen mit einem BMI gleich oder größer 30 kg m^{-2} . Daten der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) zeigten, dass sich die Anzahl an übergewichtigen Menschen weltweit seit 1975 verdreifacht hat². Erhebungen der NCD Risk Factor Collaboration (NCD RiskC) aus dem Jahr 2017 zeigten, dass die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zwischen 1975 und 2016 gestiegen ist³. Seit dem Jahr 2000 hat diese in Ländern mit hohem Einkommen stetig zugenommen, in Süd-, Südost- und Ostasien, sowie in Ländern mit niedrigen und mittleren Einkommen hat diese allerdings stark zugenommen. Schätzungen der WHO und der NCD RiskC über die Anzahl der Erwachsenen über 20 Jahren, die an Übergewicht bzw. Adipositas leiden, sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Dazu belegte ein Report der World Obesity Federation (WOF) den Trend, dass bis 2025 einer von fünf Erwachsenen an Adipositas Grad I leiden wird, ein Drittel davon an Adipositas Grad II³.

Tabelle 1: Geschätzte Anzahl an Erwachsene über 20 Jahren weltweit, die von Übergewicht bzw. Adipositas betroffen sind [Stand: 2016]³

	Übergewicht	Adipositas Grad I	Adipositas Grad II	Adipositas Grad III
	BMI $25 - 29,9 \text{ kg m}^{-2}$	BMI $\geq 30 \text{ kg m}^{-2}$	BMI $\geq 35 \text{ kg m}^{-2}$	BMI $\geq 40 \text{ kg m}^{-2}$
Frauen	613 Mio.	390 Mio.	136 Mio.	45,5 Mio.
Männer	694 Mio.	281 Mio.	67 Mio.	18,7 Mio.
Summe	1.307 Mio.	671 Mio.	203 Mio.	64,1 Mio.

Basierend auf diesen Zahlen vereinbarten die Mitgliedsstaaten der WHO im Jahr 2010 in der Weltgesundheitsversammlung, dass die Prävalenz von NCDs (Non Communicable Diseases, nicht-übertragbare Krankheiten) und damit auch die von Übergewicht bis zum Jahr 2025 nicht steigen solle. Eine der primären Maßnahmen dafür sollte eine Zuckerreduktion auf maximal 10 % der Gesamtenergieaufnahme von Kindern- und Erwachsenen darstellen. Bereits im März 2020 wurde erkannt, dass die Wahrscheinlichkeit dieses Ziel zu erreichen in den meisten Ländern unter 10 % liegt³.

Übergewicht und Adipositas führen zu einem allgemein schlechteren Gesundheitszustand und somit zu einer erhöhten Gesamtmortalität. Zudem erhöhen sie das Risiko für Komorbiditäten wie die NCDs und invalidisierenden Krankheiten wie Diabetes mellitus Typ 2, Arteriosklerose, Hypertonie, koronare Herzkrankheiten, Herzinfarkt, Schlaganfall, bestimmte Krebsarten, Gicht, Dyslipidämie, obstruktive Schlafapnoe, Osteoarthritis und weitere Störungen des Bewegungsapparates. Mit zunehmenden BMI steigt das Risiko für Komorbiditäten dieser Art. Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, lag die Mortalitätsrate von Menschen unter 70 Jahren im Jahre 2012, die an die verschiedenen NCDs zurückzuführen sind, bei 52 %¹.

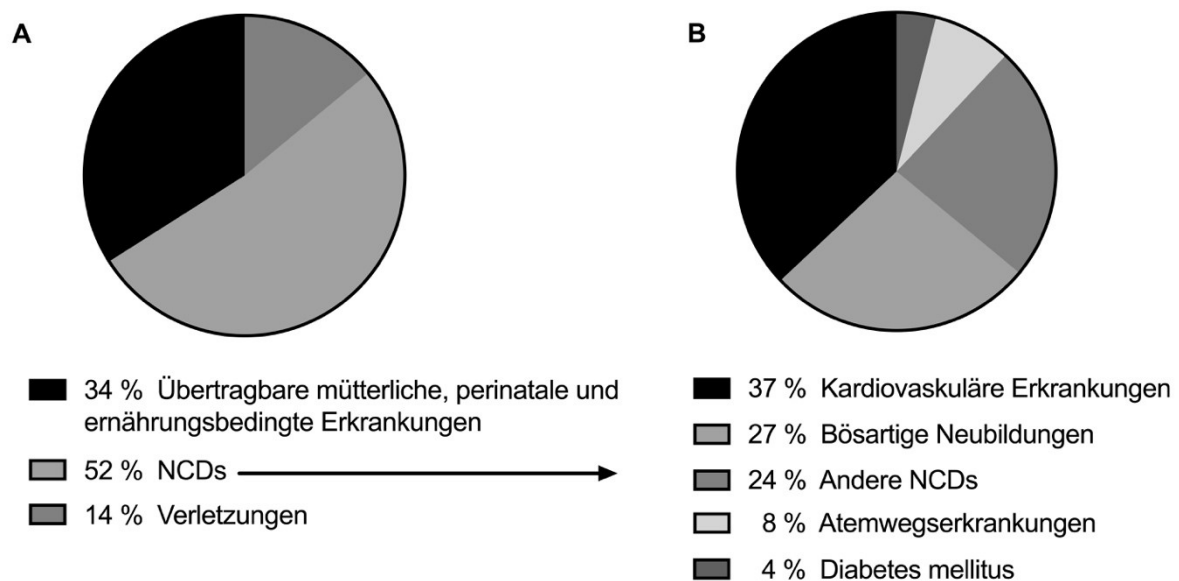


Abbildung 1: **A** Hauptursachen der Todesfälle weltweit bei Menschen unter 70 Jahren. **B** Genauere Darstellung der Mortalitätsraten einzelner NCDs. [Stand 2012]¹

Übergewicht und Adipositas sowie NCDs zählen somit zu den größten Herausforderungen der Public Health und bringen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem auf. Schätzungen der WHO ergaben, dass bis zu 13,2 % der Gesamtausgaben für das Gesundheitssystem weltweit auf Übergewicht und Adipositas zurückzuführen sind, was insgesamt 990,6 Milliarden US-Dollar jährlich ausmacht. Zudem kommt, dass an Übergewicht bzw. Adipositas erkrankten Personen in ihrer Produktivität beeinträchtigt sind und generell eine kürzere Lebenserwartung bei einer verminderten Lebensqualität haben³. Außerdem müssen die betroffenen Personen im Vergleich zu Personen mit durchschnittlichem BMI bis zu 30 % mehr Ausgaben für ihre Gesundheit aufbringen⁴.

Zu den Ursachen für Übergewicht und Adipositas und den damit einhergehenden NCDs zählen vielfältige Variablen. Dazu gehören genetische Faktoren, psychische Gesundheit, soziokulturelle Faktoren, schlechte bzw. nicht vorhandene Krankenversorgung, Wirtschaft

sowie deren kommerzielle Interessen und andere Umweltfaktoren. Ein Zusammenspiel dieser führt zudem zu einem gegenseitigen Synergismus der einzelnen Umstände³. Individuelle Faktoren wie Erziehung, Einführungszeitpunkt von fester Nahrung im Säuglingsalter, Stillen, Fernsehkonsum, zwischenmenschliche Faktoren wie die Entwicklung von Essstörungen und umweltbedingten Faktoren wie sozioökonomischer Status der Eltern, alleinerziehende Elternschaft und schulische Ernährungspolitik können Kinder und Jugendliche in dieser Hinsicht prägen⁵. Zudem steigern schlechte Ernährungsgewohnheiten und unzureichende körperliche Aktivität weitgehend das Risiko für Übergewicht und Adipositas^{1,6}. Einen großen Beitrag zu einer positiven Energiebilanz und damit zur Gewichtszunahme leisten verschiedene mit Zucker gesüßte Getränke (sugar sweetened beverages, SSB) wie Softdrinks, Fruchtsäfte, Energy- und Vitamindrinks⁶⁻⁹, deren Konsum in den letzten Jahrzehnten weltweit anstieg. Vor allem die zunehmende Urbanisierung in vielen Schwellen- und Entwicklungsländern, welche zu einem erleichterten Zugang zu SSB führen, begünstigte einen erhöhten Konsum¹⁰. Die in Deutschland durchgeführte DONALD-Studie, Kurzform für Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed Study, untersucht seit 1985 unter anderem Trends in der Nährstoffaufnahme und im Ernährungsverhalten. Im Rahmen dieser Studie wurde 2020 in einem Artikel beschrieben, dass im Allgemeinen der Zuckerkonsum durch SSB in Deutschland im letzten Jahrzehnt abgenommen hat, was gegen den weltweiten Trend spricht. Allerdings liegt der Konsum von Mono- und Disacchariden, welche Lebensmitteln zugesetzt oder natürlich enthalten sind, noch weit über dem Empfehlungswert der WHO¹¹, welcher unter 10 % des Gesamtenergiebedarfs liegen sollte^{2,7}. Im Allgemeinen ist dieses Verhalten auf die anderen europäischen Ländern übertragbar, wo SSB und andere süße Produkte die durchschnittliche Zuckeraufnahme durchwegs erhöhen⁷. Diese Vorliebe und die Fähigkeit zur Erkennung des süßen Geschmacks sind evolutionsbedingt schon im frühen Leben vorhanden. Zum Beispiel erkennen Neugeborene gleich nach der Geburt Muttermilch durch ihre Süße als Nahrungsgrundlage¹². Somit impliziert der süße Geschmack eine Kohlenhydratquelle und sichert damit eine wichtige Energiequelle¹³. Diese Präferenz hält während der gesamten Kindheit an und nimmt dann tendenziell ab Mitte der Adoleszenz nach und nach bis zum Erwachsenenalter ab^{14,15}. Die Ursache dafür konnte bisher nicht festgestellt werden, dieses Verhalten wurde allerdings auch bei anderen Säugetieren beobachtet¹⁶. Der süße Geschmack und die bereits im Säuglingsalter entwickelte Vorliebe dafür führen dazu, dass der Verzicht dieser wertvollen Energiequelle sehr schwer fällt und das vermehrte Verlangen danach begünstigt^{12,16,17}.

Mehrfache Mechanismen für die Gewichtszunahme durch SSB werden debattiert. Primär erfolgt der Konsum von SSB meistens zusätzlich zur herkömmlichen Kost, wobei die übermäßige Kalorienaufnahme nicht durch eine Reduktion der Mahlzeiten ausgeglichen wird⁶⁻⁸. Als Kalorienausgleich erfolgt zusätzlich keine oder eine nicht ausreichende körperliche

Betätigung, was bestimmend für eine positive oder negative Energiebilanz und damit für das Körpergewicht ist¹. Diskutiert wird auch der geringere Sättigungseffekt von süßen Getränken im Vergleich zu einer isokalorischen Mahlzeit durch feste Nahrung, was wiederum zu einem erhöhten Konsum von SSB verführen soll. Allerdings konnte dieser Effekt durch den isokalorischen Ersatz von Zucker durch andere Makronährstoffe nicht beobachtet werden¹⁸. SSB können außerdem, zusätzlich zu anderen Zuckern, auch Fructose enthalten. Diese führt zu einem Anstieg der Serumlipide und dadurch zu deren Ablagerungen als Leber, Skelett- und Viszeralfett mit einer Auswirkung auf das Gesamtkörpergewicht¹⁹. Ein Risiko für die Gewichtszunahme durch den hohen Konsum an SSB konnte bei Jugendlichen⁶ sowie bei Erwachsenen⁷ festgestellt werden. Im Vergleich zu Personen, die keine SSB trinken, wurde für SSB-Konsumenten ein 1,18-fach erhöhtes Risiko für Übergewicht und Adipositas und um 1,20-fach erhöhtes Risiko für einen größeren Taillenumfang berechnet⁹. Erhöhte Risiken für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, sowie Diabetes mellitus Typ 2 wurden ebenfalls erfasst²⁰. Bei Kindern ist die Studienlage über die Kurzzeitfolgen noch unschlüssig. Erhöhter BMI, Taillenumfang und Körperfettanteil wurden bei Kindern und Jugendlichen beschrieben²¹. Jenes konnte allerdings von anderen Studien nicht bestätigt werden²². Das erhöhte Risiko für Übergewicht und Adipositas als Langzeitfolge konnte im Abstand von 12 Monaten zur durchgeführten Studie observiert werden²². Mit Süßstoffen, wie Aspartam, Sucralose und Saccharin, gesüßte Getränke werden oft als gesündere Alternative als herkömmlichen SSB angesehen. Tatsächlich konnte in diversen Studien eine Verbesserung des Körpergewichtes bzw. des prozentuellen Fettanteiles durch den Ersatz von SSBs durch mit Süßstoffen gesüßten Getränken beobachtet werden²³⁻²⁵. Letzteres stellte einen unterstützenden Faktor bei der Gewichtsreduktion bei Erwachsenen dar^{23,24}, allerdings nicht bei der Anwendung in Diäten zur Gewichtsreduktion²⁵. Eine weitere Studie mit schwächerer Beweiskraft konnte nur durch eine geringere bzw. keine Auswirkung auf BMI, Körperfettanteil oder das Risiko für Übergewicht und Adipositas nachweisen²⁶. Nur ein Artikel konnte ein um 1,59-fach erhöhtes Risiko für Übergewicht verglichen mit Personen, die keine Softdrinks konsumieren, feststellen⁸. Es besteht daher eine Notwendigkeit die Beweislage zu stärken, der Fokus sollte dabei unter anderem auf Langzeitstudien gelegt werden. Zudem wurde in früheren Studien untersucht, ob Süßstoffe SGLT1 und GLUT2 auf der apikalen Membran der Enterozyten aktivieren. Bisherige *in vivo* Versuche durch intraperitoneale Infusion von 1 mM Sucralose und gleichzeitiger Gabe von 20 mM Glucose bei Ratten zeigten eine erhöhte Expression von apikalen GLUT2 und dadurch eine gesteigerte Glucoseaufnahme²⁷. Dies wurde von Ma *et al.* (2010) aufgegriffen und in einem einfach verblindeten, randomisierten Modell auf dem Menschen übertragen: Es folgten intraduodenale Infusionen mit Sucralose (4 mM in 0,9 %iger Kochsalzlösung) und eine Kontrolllösung (0,9 %ige Kochsalzlösung) mit der Fließgeschwindigkeit 4 mL min⁻¹ über 150 Minuten. Nach 30 Minuten (T = 0) wurden

25 % Glucose und 2,5 % 3-O-Methylglucose (3-OMG) hinzugefügt, was 30 Minuten später zu einem Anstieg der Plasmaglukose, GLP-1 und 3-OMG führte. Dies konnte sowohl bei der Testlösung mit Sucralose als auch bei der Kontrolllösung festgestellt werden. Somit konnte der Effekt der gesteigerten Glucoseaufnahme durch die Synergie mit Süßstoffen bei Menschen nicht bewiesen werden¹⁷. Eine erhöhte GLP-1-Ausschüttung durch Süßstoffe wurde von Brown *et al.* (2009) bei Menschen untersucht. Dafür wurden 22 ProbandInnen eine koffein- und zuckerfreie Cola, gesüßt mit Sucralose und Acesulfam-K, und als Kontrolllösung unaromatisiertes, karbonisiertes Wasser verabreicht. 10 Minuten später erfolgte ein oGTT mit 75 g Glucose. Anschließend wurden Glucose-, Insulin- und GLP-1-Konzentrationen im Plasma bis zu 180 Minuten nach der Glucosegabe aufgezeichnet. Nur bei GLP-1 konnte ein statistischer Unterschied in der ΔAUC , verursacht durch die mit Süßstoffen versetzte Cola, im Vergleich zum unaromatisierten, karbonisierten Wasser festgestellt werden²⁸. Allerdings muss hier angemerkt werden, dass die verwendeten Zuckermengen sehr hoch sind und nur als Stimulierung im Rahmen des oGTT eingesetzt wurden.

1.1 Regulation der Blutglucosehomöostase

Insulin und Glucagon gehören zu den wichtigsten Hormonen für die Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels. Diese spielen bei der Regulation der Blutglucose eine gegenläufige, aber abgestimmte Rolle, sodass eine Glucosekonzentration im Bereich von 4 - 6 mmol L⁻¹ bzw. 72 - 108 mg dL⁻¹ mit postprandialen Höchstwerten bis zu 15 mmol L⁻¹ bzw. 270 mg dL⁻¹ erhalten bleibt. Bei längerem Fasten über Nacht oder zwischen den Mahlzeiten fällt der Glucosespiegel ab, was die Sekretion von Glucagon begünstigt. Dieses wird in den α -Zellen des Pankreas gebildet und hält die Glucosekonzentration aufrecht, indem es die hepatische und renale Glycogenolyse fördert²⁹. Die Plasmakonzentrationen von Glucagon nach 12- bis 16-stündigem Fasten schwanken individuell zwischen 25 und 150 pmol L⁻¹³⁰. Im Gegenzug dazu wird Insulin durch erhöhte Glucosekonzentrationen im Blut stimuliert und aus den β -Zellen des Pankreas sezerniert^{31,32}. Die Insulinkonzentration im Blut ist von der Glucosekonzentration abhängig, bei gesunden Menschen ohne Stoffwechselstörungen liegt diese zwischen 69 – 690 pmol L⁻¹. Eine basale Insulinsekretion für die Aufrechterhaltung des Glucosetransports in die Zellen ist immer vorhanden³⁰. Neben der massenbasierten Angabe in pmol L⁻¹, kann eine Insulinangabe, wie auch bei anderen biologisch aktiven Stoffen, nach seiner Biowirksamkeit erfolgen. Dies geschieht anhand der internationalen Einheiten International Units (IU), wobei dies ein Verhältnis für die Wirksamkeit der Substanz beschreibt. Für Insulin gilt der Umrechnungsfaktor 1 μ IU mL⁻¹ entspricht 6.00 pmol L⁻¹³³. Zu den wichtigsten Wirkungen von Insulin zählen die Insulin-anhängige Glucoseaufnahme in die Zellen des Leber-, Muskel- und Fettgewebes, was in einer Reduktion des Blutglucosespiegels

und damit der Glycogensynthese resultiert^{34,35}. Außerdem fördert Insulin die Lipogenese³⁶ und vermittelt dem Gehirn Sättigungssignale³⁰. Zusammengefasst hält Glucagon den Blutglucosespiegel während Fastenperioden aufrecht und Insulin senkt ihn wieder nach dessen Anstieg in Folge von Mahlzeiten³⁷.

Zwei weitere Hormone, welche eine Rolle in der Glucosehomöostase spielen, sind die Inkretine. Dazu gehören das *Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide*, kurz GIP, und das Glucagon-like Peptide 1, kurz GLP-1. GIP wird in den K-Zellen, welche vermehrt im Duodenum und Jejunum aufzufinden sind, gebildet. GLP-1 hingegen wird aus L-Zellen sezerniert, welche vermehrt im Ileum und Colon lokalisiert sind³⁸. Diese beiden Hormone sind verantwortlich für den Inkretin-Effekt, der beschreibt, dass oral verabreichte Glucose zu einer stärkeren Insulinausschüttung führt als intravenös verabreichte Glucose. Diese Wirkung bleibt bei der Erreichung derselben Plasmaglukosekonzentrationen durch die zwei Verabreichungsmethoden bestehen. Je nachdem wie groß die applizierte Glucosemenge ist, trägt der Inkretin-Effekt schätzungsweise zwischen 25 und 75 % zur Sekretion von Insulin bei³⁹. Dieser Mechanismus ist in Abbildung 2 dargestellt: An der Oberfläche der β -Zellen des Pankreas befinden sich GLP-1-Rezeptoren, welche nach der Aktivierung durch ihre Liganden die Adenylylcyclase aktivieren. Diese katalysiert die Bildung von cAMP, welches die Hemmung des Kaliumioneneinstroms unterstützt und als weiteren Effekt die Proteinkinase A aktiviert. Diese verstärkt den Calciumioneneinstrom in das Cytoplasma, was zur Depolarisation der Zelle und somit einer verstärkten Insulinausschüttung führt^{40,41}. Diese insulinotrope Wirkung von GLP-1 wurde erst ab Plasmaglukosekonzentrationen von circa 66 mg dL⁻¹ beobachtet⁴².

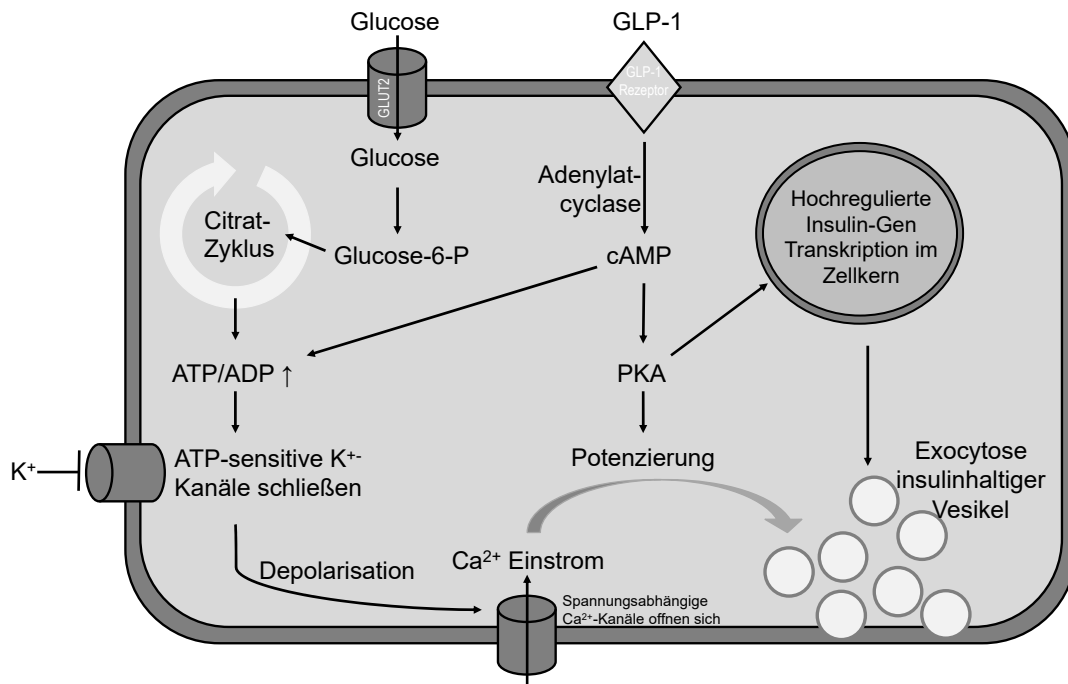


Abbildung 2: Insulinotrope Wirkung von GLP-1 auf eine β -Zelle des Pankreas, verändert nach Vangoitsenhoven *et al.* (2012)⁴¹. Für die Beschreibung siehe Fließtext.

GIP und GLP-1 spielen eine wichtige Rolle bei chronischen Zuständen wie Stoffwechselerkrankungen und gelten als Ansatzpunkt für die Therapie von Glucosestoffwechselstörungen. So werden GLP-1-Rezeptor-Agonisten und Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) bereits als Antidiabetika eingesetzt: Durch die Hemmung des Enzyms DPP-4 wird dem Abbau von GLP-1 entgegengewirkt, sodass GLP-1 für eine längere Zeit seine insulinotrope Wirkung entfalten kann und bei Diabetes Typ 2 unerwünschte Hyperglykämien vermindert³⁸. Exogen zugeführtes GLP-1 verringert den Appetit, regt das Sättigungsgefühl an und vermindert somit die Nahrungsaufnahme⁴³. Diese Effekte, zusätzlich mit einer verlangsamten Magenentleerung und Darmpassage, konnten auch durch endogene Sekretion von GLP-1 beobachtet werden³⁸. Eine weitere Wirkung von GLP-1 ist zusammen mit Insulin die Unterdrückung der Glucagonsekretion aus den α -Zellen des Pankreas, was zur Senkung des postprandialen Plasmaglucosespiegels beiträgt^{41,44}. Zudem wird auch vermutet, dass die Freisetzung von Glucose aus den Hepatozyten durch GLP-1 glucagonunabhängig in nüchternen Zustand unterbunden wird⁴⁵. In nüchternem Zustand liegt die gesamt-GLP-1-Konzentration, sprich aktives GLP-1 zusammen mit den durch die DPP-4 entstandenen Metabolite, im Bereich von 5 – 10 pmol L⁻¹. Einige Minuten nach Beginn der Mahlzeit steigt der Plasma-GLP-1-Spiegel, wobei der Höchstwert nach circa einer Stunde erreicht wird. Dieser liegt bei einer maximalen Konzentration von 40 pmol L⁻¹. Die basale Konzentration normalisiert sich dann erst nach einigen Stunden wieder^{46–48}. Die systematische Konzentrationen von

biologisch aktivem GLP-1 hingegen liegen in nüchternen Zustand unter 2 pmol L^{-1} mit postprandialen Höchstwerten von $5 - 10 \text{ pmol L}^{-1}$ ⁴⁹.

Das Zusammenspiel von Plasmaglukose, -insulin und -glucagon wird in Abbildung 3 dargestellt:

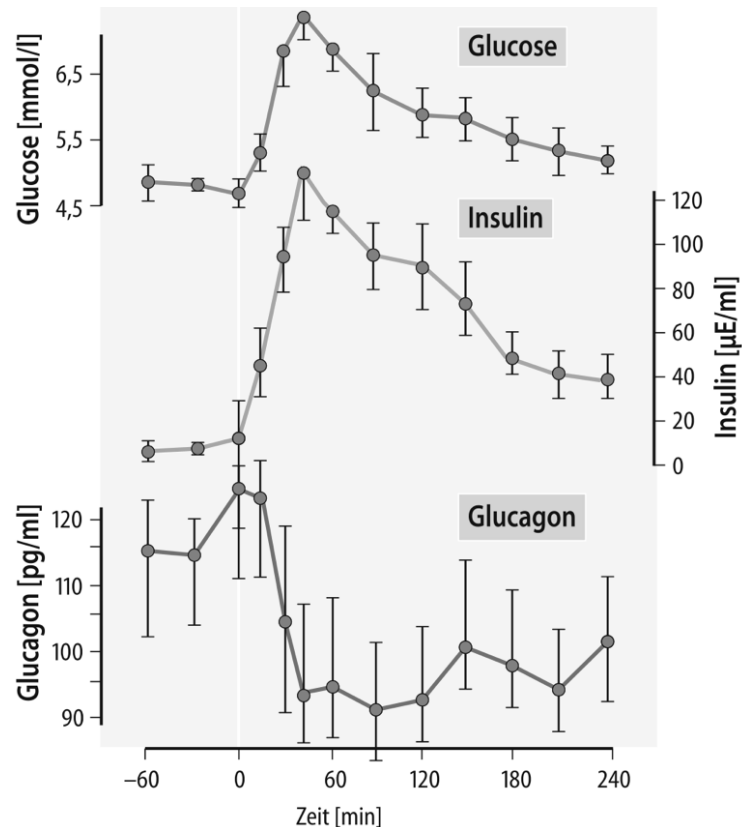


Abbildung 3: Zusammenspiel von Plasmaglukose-, Insulin und Glucagonkonzentrationen nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit (Mittelwert \pm Standardabweichung) aus Löffler *et al.* (2014)

1.2 Störungen der Regulation der Blutglucosehomöostase als Ursache von Diabetes

Eine Störung dieses Zusammenspiels der oben genannten Verdauungshormone bei Übergewicht und/oder Diabetes mellitus Typ 2 ist allgemein bekannt. Zum Beispiel nimmt die postprandiale GLP-1-Ausschüttung mit steigendem BMI ab, also ist die GLP-1 Ausschüttung indirekt proportional zum BMI, wodurch die synergistische Wirkung auf die Rezeptoren der β -Zellen des Pankreas für die Unterstützung der Insulinausschüttung ausfällt. Eine Begründung dafür konnte allerdings noch nicht gefunden werden. Weiteres wird der Inkretin Effekt bei Übergewicht ebenfalls vermindert^{50,51}. Eine gute GLP-1-Antwort wird außerdem mit einer besseren Insulinsensitivität und Funktion der β -Zellen assoziiert⁵¹. Aktuell wird noch

untersucht, ob Inkretine eine Ursache für Übergewicht darstellen und ab welchen Zeitpunkt der Pathogenese diese Störung auftritt. Durch eine verminderte Sekretion von GLP-1 könnten zum Beispiel dessen appetithemmenden und sättigungsfördernden Effekte nicht gewährleistet werden, was eine erhöhte Nahrungsaufnahme begünstigen würde³⁸. Durch eine Meta-Analyse konnte bei Diabetes mellitus Typ 2 in der Sekretion von Inkretinen hingegen kein Unterschied zu gesunden Personen festgestellt werden, allerdings könnte eine schlechte glykämische Kontrolle mit einer verminderten GLP-1-Ausschüttung in Zusammenhang gebracht werden⁵². Die insulinotrope Wirkung von GLP-1 wird durch Diabetes mellitus Typ 2 nicht beeinträchtigt. Diese ist im Vergleich mit gesunden Personen allerdings bis zu 25 % schwächer, was ebenso für die Glucagonsekretion gilt^{44,51}. Dies verdeutlicht die dringliche Notwendigkeit für das Verständnis des Kohlenhydratstoffwechsels und dessen Mechanismen, da sie die Grundlage zur Erhaltung eines gesunden Körpergewichts darstellen und damit Ansätze verschiedener Therapiemöglichkeiten für Übergewicht und Adipositas bieten. Dafür bieten beispielsweise endokrine, kephalische Rückkopplungsmechanismen (Cephalic Phase Responses, CPR) eine weitere Möglichkeit zum Verständnis der Pathophysiologie von gestörtem Essverhalten und Diabetes. CPR beschreibt die Anregung des Verdauungssystems durch visuelle, olfaktorische und/oder gustatorische Wahrnehmung von Lebensmitteln^{53–56}. Diese manifestieren sich durch erhöhten Speichelfluss, verstärkte Gallenblasen- und Magensaftsekretion sowie durch eine erhöhte Darmmotilität. Außerdem kommt es zu einer vermehrten Sezernierung von Leptin, Glucagon, Insulin, Ghrelin und anderen pankreatischen Peptidhormonen^{57,58}. Dadurch sollen Verdauungsprozesse in Erwartung der eingehenden Nährstoffe bereits angeregt werden, um Nährstoffe besser verwerten, den Appetit zu steigern und größere Mahlzeiten aufnehmen zu können⁵⁹. Evolutionär gesehen bietet dies einen großen Vorteil, kann aber in der heutigen Zeit zu einem übermäßigen Konsum von Lebensmitteln verleiten⁶⁰. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Cephalic Phase Insulin Response (CPIR), also die Insulinausschüttung durch CPR, durch die Anregung der Verdauung bereits vor den Mahlzeiten eine positive Wirkung auf den postprandialen Blutzuckerspiegel hat, da die Hemmung des CPIRs erhöhte Blutzuckerwerte zur Folge hatte. Das Umgehen von CPIR durch enterale Infusionen resultierte postprandial in höheren Blutglucosewerten. Eine Wirkung auf GIP und GLP-1 durch CPR konnte nicht nachgewiesen werden^{61,62}. Lasschuijt *et al.* (2020) kamen in einer systematischen Übersichtsarbeit bezüglich des CPIR zum Schluss, dass die aktuelle Studienlage zu CPIR beim Mensch zu schwach sei und man bisher daraus nur voreilige Schlussfolgerungen ziehen könne. Unterschiedlichste Methoden in den einzelnen Studien und verschiedene Standards für die statistische Signifikanz würden zu diesen inkonsistenten Ergebnissen beitragen. Durch eine Einführung von standardisierten Methoden wäre ein Vergleich verschiedener Studien möglich und würde die aktuelle Diskussion zu den CPR unterstützen⁶³.

1.3 Aufbau des Süßrezeptors

Ein zusätzlicher Ansatzpunkt zum Verständnis der Pathogenese von Übergewicht, Adipositas und die einhergehenden NCDs ist die Rolle des Süßrezeptors (sweet taste receptor, STR) in der Mundhöhle und besonders im Verdauungstrakt. Eine Grundlage dafür bietet auch die belegte Wirkung von CPIR durch eine Meta-Analyse von Humanstudien⁶⁴. Die Wahrnehmung des süßen Geschmacks erfolgt über Geschmacksrezeptorzellen mit morphologischer Untergruppe Typ II, welche auch Rezeptorzellen genannt werden. Diese sind zusammen mit den Typ I Zellen, die vermutlich den salzigen Geschmackseindruck vermitteln, den Typ III Zellen, welche den sauren Geschmackseindruck vermitteln, Basalzellen und anderen undifferenzierten Zellen in den Geschmacksknospen auf der Zunge und Gaumen lokalisiert. Geschmacksrezeptorzellen sind gekennzeichnet durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (*G-protein-coupled receptor*, GPCR) an ihrer Oberfläche, wodurch die Wahrnehmung von süß, bitter und umami ermöglicht wird¹³. Der Eindruck verschiedener Geschmacksqualitäten ist auf die Unterfamilien des GPCR zurückzuführen; als nicht-kovalent gebundene Protomere bilden TAS1R2 und TAS1R3 als Heterodimer den Süßrezeptor⁶⁵.

Der Süßrezeptor ist gekennzeichnet durch eine große extrazelluläre Domäne. Diese besteht aus dem sogenannten N-terminalen Venusfliegenfalle-Modul (Venus fly trap module, VFTM), an welche verschiedene chemische Verbindungen docken können. Das VFTM ist über eine cysteinreiche Domäne (CRD) an die heptahelische, transmembrane Domäne (TMD) der Plasmamembran verankert. An der intrazellulären Domäne des Rezeptors liegt der C-Terminus, wo sich das G-Protein befindet⁶⁶.

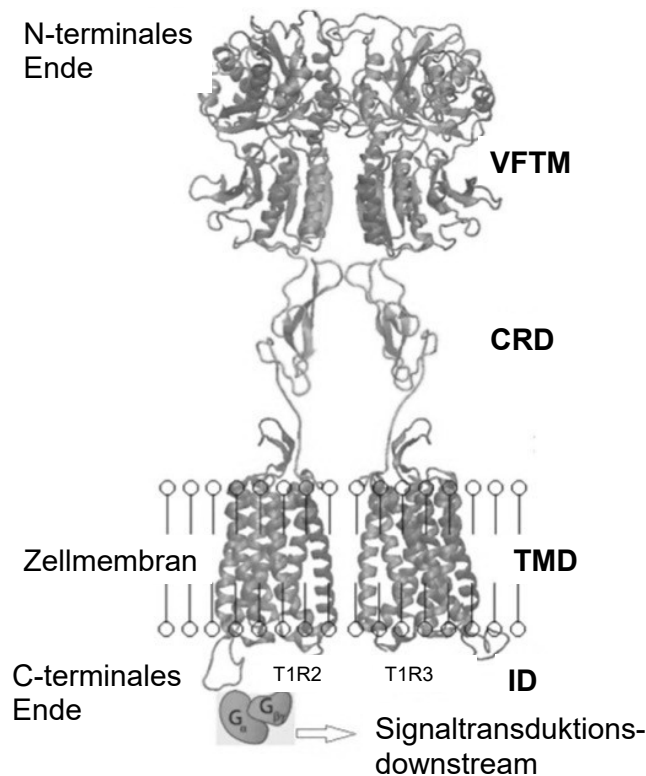


Abbildung 4: Schematische Darstellung des Süßrezeptors nach Yang et al. (2021). Das N-terminale, extrazelluläre Ende des Rezeptors wird durch das Venusfliegenfalle-Modul (VFTM) gebildet. Dieses ist über eine cysteinreiche Domäne (CRD) an die transmembrane Domäne (TMD) gebunden, welche durch sieben Helices in der Zellmembran verankert ist. Die TMD bildet das intrazelluläre C-terminale Ende, worauf das G-Protein gekoppelt ist. Dieses leitet die Signaltransduktion in der intrazellulären Domäne (ID) ein.

Die Aktivierung dieses Rezeptors erfolgt durch eine Mehrzahl chemischer Verbindungen. Süßstoffe wie Aspartam, Neotam, Saccharin, Acesulfam K, die Aminosäure D-Tryptophan, Stevioside und die Süßkraftverstärker (sweet enhancer, SE) SE-2 und SE-3 interagieren mit der TAS1R2-Untereinheit des Süßrezeptors^{67–70}. Weitere Süßstoffe wie Cyclamat und Neohesperidin-Dihydrochalkon hingegen wechselwirken mit der TAS1R3-Untereinheit⁷¹. Zucker wie Glucose und Sucrose, süß-schmeckende Proteine mit hohem Molekulargewicht und Sucralose können an beide Untereinheiten binden. Allerdings konnte für Sucrose eine höhere Affinität für TAS1R3 als für TAS1R2 gezeigt werden, für Glucose zeigte sich eine höhere Affinität für TAS1R2⁷⁰. Die Aktivierung des Rezeptors durch diese verschiedenen, chemischen Verbindungen bewirkt eine Konformationsänderung der Struktur. Die Segmente des VFTM schließen sich, wodurch weitere Änderungen der Strukturen von CRD, TMD und der intrazellulären Domäne (ID) ausgelöst werden. Dies führt zu einer Aktivierung der G-Proteine an der Innenseite der Plasmamembran. G-Proteine sind aus den kleineren Untereinheiten $G\alpha$ -Gustducin, $G\beta 3$ und $G\gamma 13$ zusammengesetzt, welche nach deren Aktivierung eine Signalkaskade einleiten⁷². Es werden zwei verschiedene Modelle dafür

diskutiert: Eines davon ist der GPCR-G_s-cAMP-Signaltransduktionsweg. G_α-Gustducin wird durch die Konformationsänderung des N-terminalen Teiles des Rezeptors aktiviert. Dieses aktiviert die Adenylylcyclase, welche die Bildung von cAMP aus ATP katalysiert. cAMP wirkt anschließend direkt auf die CNG-Kanäle (cyclic nucleotide-gated ion channels) und öffnet diese, was einen Einstrom von K⁺ und Ca²⁺ in die Zelle bewirkt. Zudem aktiviert cAMP die Proteinkinase A, diese phosphoryliert die Kaliumkanäle und schließt sie damit. Ein zusätzlicher Calciumeinstrom leitet die Depolarisation der Zelle ein und löst ein Aktionspotential aus. Der zweite Mechanismus ist der GPCR-G_q/Gβγ-IP₃ Signalweg. Dabei spaltet sich das G_q-Protein in seine Untereinheiten auf. G_{αq} aktiviert die Phospholipase C-β₂ (PLCβ₂), welche Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat in Inositol-1,4,5-triphosphat (IP₃) und Diacylglycerol (DAG) spaltet. Der Second Messenger IP₃ aktiviert den IP₃-Rezeptor am endoplasmatischen Retikulum, wodurch ein Calciumausstrom ins Zellplasma erfolgt⁷³. Diese erhöhte Calciumkonzentration im Zellinneren aktiviert wiederum den Transienten Rezeptor-Potential-Kanal der Subfamilie M 4 und 5 (transient receptor potential cation channel, TRPM4/5), was zu einem Natriumeinstrom in die Zelle führt und somit die Depolarisation der Zelle einleitet. Dadurch werden die spannungsabhängigen Natriumkanäle (voltage-gated sodium channel, VGSC) geöffnet, weiteres Natrium strömt somit in die Zelle^{73–75}. Durch das entstandene Membranpotential wird das Aktionspotential ausgelöst, was zur Aktivierung der Calcium homeostasis modulator 1 und 3 (CALHM1/3) Kanäle, und wiederum zur Ausschüttung von ATP führt. Dieses wirkt hier als Neurotransmitter auf die purinergen Rezeptoren 2 und 3 (P2X2 und P2X3) der afferenten Hirnnerven, wodurch ein Aktionspotential ausgelöst wird, welches zur Aktivierung des gustatorischen Cortex führt^{76,77}. Es wurden zwei unterschiedliche Modelle für das Verständnis der Reizweiterleitung bzw. der Informationsverarbeitung der TRC und die Übertragung deren Geschmacksqualitäten zum Gehirn aufgestellt: Das einfachere Modell ist die „labeled line“-Kodierung, welche besagt, dass die Informationen einzelner Geschmacksqualitäten über eigene Nervenfasern ans Gehirn weitergeleitet werden, die nur für diese eine Geschmacksqualität übertragen. Im Gegenzug dazu steht die etwas komplexere „cross-fiber pattern“-Kodierung. Anhand der Überlappung der Reize verschiedener Geschmacksqualitäten über dieselben afferenten Nervenfasern entstehen im Gehirn die fünf Grundgeschmacksrichtungen⁷⁸.

1.4 Süßrezeptorunabhängige Süßwahrnehmung

Seit einigen Jahren werden die Glucosetransporter SGLT und GLUT untersucht, ob sie ebenfalls bei der Wahrnehmung von süßem Geschmack beteiligt sind, da verschiedene Typen dieser Glucosetransporter in den Geschmacksknospen nachgewiesen werden konnten. So fanden zwei unabhängige Forschungsgruppen im Jahr 2011 die Expression GLUT1 und

GLUT3 im Geschmacksgewebe von Mäusen; GLUT1 wurde in Typ II Zellen der *Papillae vallatae*, welche ebenfalls Gustducin und IP₃R3 exprimieren, aufgefunden. Die Expression von SGLT1 konnte ebenso in Typ-II-Geschmackszellen mit der Untergruppe T1R3 nachgewiesen werden. Yee *et al.* (2011) sowie Toyono *et al.* (2011) kamen zum selben Schluss, dass GLUT1 und SGLT1 bei Mäusen als Glucosesensoren fungieren^{79,80}. Dies wurde ebenfalls von Yasumatsu *et al.* (2020) beobachtet, sie postulierten zusätzlich einen Rolle von SGLT1 bei der kephalischen Phase der Verdauung, dadurch soll die Unterscheidung zwischen Süßstoffen und Zuckern, sowie die Erkennung von energiereichen Lebensmitteln gewährleistet werden⁸¹.

1.5 Lactisol als allosterischer Modulator des STR

Der Süßrezeptor kann durch verschiedene allosterische Modulatoren inhibiert werden. Die herkömmlichsten, bekannten Verbindungen dafür sind Lactisol und die Gymnemasäure. Beide binden an die TMD und hemmen die Signalbildung in der Zelle⁸². Lactisol, welches in dieser Studie als Süßinhibitor verwendet wurde, kommt aus der Gruppe der Phenoether und ist das Natriumsalz der 2-(4-Methoxyphenoxy)propionsäure (Abbildung 5) [PubChem 23670520].

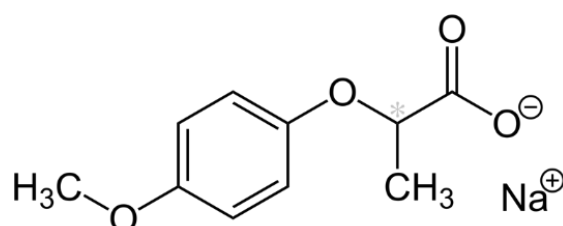


Abbildung 5: Vereinfachte Abbildung von Lactisol ohne Stereochemie. [National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 23670520, Sodium 2-(4-methoxyphenoxy)propanoate. Retrieved April 16, 2021]

Diese Substanz bindet an die TMD3, TMD5 und TMD6 des TAS1R3 und verursacht eine Konformationsänderung dieser Strukturen. Dadurch wird deren Bewegung eingeschränkt, was die Stabilisierung des aktiven Zustands beeinträchtigt. Vor allem die drei extrazellulären Loops, welche die Untereinheiten der TMD miteinander verbinden, sind ausschlaggebend für die Empfindlichkeit für Lactisol⁸². Die *S*-Konfiguration von Lactisol erlaubt eine Bindung an die TMD durch deren Carboxylgruppe und den aromatischen Ring, was zu einer weitaus stärkeren Inhibierung im Vergleich zur *R*-Konfiguration führt. Die mittlere inhibitorische Konzentration (IC₅₀) von *S*-Lactisol bei humanen, oralen Wildtyp STR-Zellen liegt bei 0,065 ± 0,005 mM^{83,84}.

1.6 STR als extraoraler Rezeptor

In den letzten Jahren wurde der Süßrezeptor, welcher bis dato nur in der Mundhöhle gefunden worden war⁵⁰, auch in verschiedenen Organen wie der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt nachgewiesen^{85,86}. Der STR ist außerdem in vielen weiteren Gewebszellen, die für die Kohlenhydratverdauung und -resorption sowie der Aufrechterhaltung der Glucosehomöostase von Bedeutung sind, aufzufinden. Darunter fallen zum Beispiel pankreatische β -Zellen, Hepatozyten, Adipozyten und Neuronen des Hypothalamus^{87,88}. Der wichtigste Unterschied zum Süßrezeptor in der Mundhöhle ist, dass trotz der Aktivierung des Süßrezeptors im GIT der süße Geschmack nicht vom Gehirn wahrgenommen wird. Allerdings gibt es Hinweise, dass die Aktivierung dieses extraoralen Süßrezeptors physiologische Veränderungen bezüglich der Glucosehomöostase auslöst^{89,90}. Im GIT sind der STR und α -Gustducin in enteroendokrinen Zellen (EEZ) wie zum Beispiel K, L und enterochromaffinen Zellen, also im diffusen, neuroendokrinen Systems (DNES) lokalisiert^{91,92}. EEZ sind spezialisierte Zellen des GITs und sind auf der Darmmukosa zwischen den Enterozyten verstreut zu finden⁹³. Mengenmäßig machen sie nur einen geringen Anteil der Gesamtmenge an Darmzellen aus, bilden aber ein sehr wichtiges endokrines Organ des menschlichen Körpers, da sie verschiedenste Hormone und Signalmoleküle für die Regulierung von Verdauung, Appetit und Sättigung sezernieren^{94–96}. Durch einen Reiz ihres STR werden sie zur Sekretion stimuliert. Diese kann lokal oder durch die Blutbahn transportiert systemisch wirken. Zusätzlich zu den EEZ wurden der STR und die Expression von α -Gustducin ebenfalls in Bürstenzellen (englisch: brush cells) des GIT nachgewiesen^{98,70}. Die genaue Funktion dieser Zellen ist noch unbekannt, aber aufgrund von Gemeinsamkeiten mit Typ II Zellen der Geschmackszellen, wie die Expression von T1R2, α -Gustducin, TRPM5 und PLC- β 2, wird vermutet, dass sie für die Chemorezeption der Nahrungsbestandteile eine Rolle spielen^{99,100}. Papacoea *et al.* (2020) vermuten, dass die Aktivierung der STR in Magenzellen eine intrazelluläre Calciumzunahme auslöst und dadurch die Magenmotilität angeregt wird. Bürstenzellen spielen folglich eine Rolle bei der Anpassung der Intensität, Dauer und Größe der peristaltischen Wellen an die Zusammensetzung des Chymus¹⁰¹. Der STR auf EEZ und Bürstenzellen hat damit Einfluss auf die Sekretion von Verdauungsenzymen und anderen gastroentero-pankreatischen Hormonen sowie Motilität und Peristaltik im GIT, was eine bessere Verdauung und eine optimale Nährstoffaufnahme unterstützt. Durch eine *in vitro* Stimulierung von humanen EEZ (L Zellen, Zelllinie: NCI-H716) mit Glucose und Sucrose konnte eine verstärkte Sekretion von GLP-1 beobachtet werden. Dieser Effekt konnte auch bei der Anwendung von Sucralose festgestellt werden. Das Einsetzen von Lactisol führte zur Hemmung dieses Effekts, was dieselbe Wirkung von Lactisol auf den STR im GIT wie beim STR in der Mundhöhle suggeriert. Somit kann davon ausgegangen werden, dass eine Modulation der GLP-1-Sekretion durch Lactisol im GIT erreicht werden kann⁹². Ebenso verursachte Lactisol beim oGTT von gesunden

männlichen Probanden erhöhte Plasmainsulinkonzentrationen durch die Hemmung des STR. Diese Wirkung passierte Inkretin-unabhängig, weil die GLP-1 Ausschüttung im Vergleich zur Gabe von Glucose ohne Lactisol vermindert war. Postuliert wurde, dass dies nicht auf eine beeinträchtigte β -Zellfunktion, sondern auf eine verringerte Insulinsensitivität zurückzuführen war^{102,103}. Des Weiteren wurde beobachtet, dass der Knockout von α -Gustducin und TAS1R3 in EEZ bei Mäusen die Fähigkeit SGLT1 nach kohlenhydratreichen Mahlzeiten zu exprimieren beeinträchtigte. Die Regulierung dieses Transportproteins ist für die korrekte Glucoseabsorption und die Vermeidung von Malabsorption unabdinglich. Dessen Aktivierung erfolgt durch verschiedene Zucker und ebenfalls durch Süßstoffe. Diese Chemorezeption der EEZ könnte als Ansatz für die Entwicklung neuer therapeutischer Methoden für die Behandlung von Glucose-Malabsorption, Diabetes Mellitus und Fettleibigkeit¹⁰⁴. Die Evidenz für die Beteiligung des STR bei der Erkennung von Kohlenhydraten im Darmlumen steigt nach und nach und bestätigt den Beitrag vom STR im Darm an die Regulierung der postprandialen Glucosehomöostase. Das Verständnis der Rolle des Süßrezeptors außerhalb der Mundhöhle und deren Auswirkungen auf den Stoffwechsel ist unabdinglich für die Entwicklung neuer therapeutischer Ansätze zur Behandlung von Übergewicht, weiteren Stoffwechselstörungen und gestörter Darmmotilität.

1.7 Einfluss von Stoffwechselkrankheiten auf die Expression des extraoralen STR

Die Expression von STR im Verdauungssystem kann bei pathologischen Zuständen wie Adipositas und Diabetes Typ 2 eine große Rolle spielen. Zum Beispiel konnte bei übergewichtigen Ratten festgestellt werden, dass Sucralose dosisabhängig die Expression von T1R2, T1R3 und SGLT1 im Dünndarm beeinflusst. Bei höheren applizierten Dosen war die Dichte an T1R2 und SGLT-1 im Ileum und T1R3 im Duodenum höher¹⁰⁵. Weitere Untersuchungen an Mäusen brachten hervor, dass nach der Gabe einer Sucraloselösung bei gesunden und adipösen Versuchstieren die AUC der Plasmaglukose im Vergleich zu Wasser um $30 \pm 10 \%$ erhöht war. Obwohl die Auswirkungen auf die Plasmaglukose in beiden Gruppen ähnlich waren, normalisierte sich die Insulinantwort bei gesunden Mäusen zwischen 20 und 40 Minuten nach Verabreichung der Sucraloselösung. Bei adipösen Mäusen hingegen, hielt dieser Effekt länger an und eine Normalisierung auf die Basalkonzentration traf erst zwischen 90 und 120 Minuten nach der Gabe der Lösung ein. Zudem wurde beobachtet, dass die Insulinsensitivität bei gesunden Mäusen durch Sucralose um $52 \pm 20 \%$ erhöht war, bei adipösen Mäusen zeigte sich allerdings keine Veränderung der Insulinsensitivität¹⁰⁶. Dieser Effekt der verringerten Insulinsensitivität konnte ebenso bei Menschen festgestellt werden, wobei diese Verringerung nur in Verbindung von Sucralose zusammen mit einem Zucker

gilt¹⁰⁷. In einer randomisierten, Cross-Over Interventionsstudie wurde die Expression des STR im Darm bei gesunden und adipösen PatientInnen in Vergleich gestellt. Die Expression des STRs im Darm war bei einem euglykämischen Zustand in beiden Gruppen unbeeinflusst, ebenso zeigten beide Gruppen mit Zunahme der luminalen Glucosekonzentration eine vermehrte Expression von *TAS1R2* im Darm. Im hyperglykämischen Zustand wurde bei gesunden ProbandInnen eine Abnahme der Konzentration von *TAS1R2* festgestellt, was auf eine verminderte Expression von *TAS1R2* hindeutet. Bei ProbandInnen mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde *TAS1R2* trotz Hyperglykämie weiterhin exprimiert, was mit einer vermehrten Glucoseabsorption einhergeht. Diese Erkenntnisse zeigen eine fehlerhafte Regulierung der Expression von *TAS1R2* bei Personen mit Diabetes Typ 2⁹¹. Weniger erforscht sind hingegen die Auswirkungen der wahrgenommenen Süße in der Mundhöhle auf die Hormonsekretion und Darmmotilität.

1.8 Darlegung der Fragestellung

In dieser Masterarbeit, welche im Zusammenhang mit einer Studie von Grüneis *et al.* (2020)¹⁰⁸ entstanden ist, wurde untersucht, ob die Süßwirkung an sich oder die chemische Struktur zweier Kohlenhydrate von größerer Bedeutung für die Blutglucoseregulation bei gesunden Probanden ist. Diese These wurde durch die Gabe von Glucose- und Sucroslösungen jeweils allein oder in Kombination mit dem Süßgeschmacksinhibitor Lactisol an gesunden, männlichen Probanden untersucht. In dieser Studie wurde eine Konzentration dieser Zucker von 10 % verwendet, um möglichst genau den Effekt auf den Metabolismus durch denselben Zuckergehalt von erhältlichen Softdrinks und Fruchtsäften nachzuahmen¹⁰⁹. Eine Sucroslösung, welche den Standard zum Vergleich der Süßkraft verschiedener Zucker und Süßstoffe gibt, ist süßer als eine isokalorische Glucoselösung (Süßkraft 0,50)¹¹⁰. Daher wurde die Süßintensität der 10 %igen Sucroslösung durch Zugabe von 60 mg L⁻¹ Lactisol auf die Süße der 10% Glucoselösung angeglichen. Zudem wurde eine Testlösung von 10 % Glucose mit 60 mg L⁻¹ Lactisol als Kontrolle untersucht. Dies ermöglichte einen direkten Vergleich der einzelnen Zucker mit und ohne reduzierter Süßintensität und den Vergleich einer 10 %igen Glucoselösung und einer 10 %igen Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol. Damit ergab sich der direkte Vergleich eines Mono- und eines Disaccharids mit derselben Süßintensität. In einer Studie von Crapo *et al.* (1982) konnte bereits nachgewiesen werden, dass eine isokalorische Gabe von Glucose im Vergleich zu Sucrose zu verschiedenen Höchstwerten in der Blutglucose führte¹¹¹. Diese Studie plus weitere, welche zu diesem Thema publiziert wurden, verwendeten höhere Mengen an Zucker als in herkömmlichen zuckergesüßten Getränken zu finden sind. Diese führten dementsprechend auch zu höheren Anstiegen von Blutglucose, pankreatischen Hormonen und anderen Neuropeptiden^{102,112,113}. Zudem wurden sehr hohe

Mengen an Lactisol eingesetzt, womit der süße Geschmack der Zucker komplett unterdrückt wurde¹⁰².

Resümierend wurden in dieser Studie die Auswirkungen des süßen Geschmacks von zwei Kohlenhydraten auf den Glucosestoffwechsel untersucht. Der Einfluss der Modulierung der Süße einer Sucroslösung durch Lactisol im Vergleich zu einer isokalorischen Glucoselösung auf den Blutglucosestoffwechsel von gesunden, männlichen Probanden wurde somit im Rahmen dieser Masterarbeit genauer betrachtet. Es wurden die Hypothesen aufgestellt, dass sowohl die Struktur der eingesetzten Zucker als auch die orale bzw. extraorale Chemorezeption der Süßintensität den Blutglucosespiegel sowie dessen Aufrechterhaltung durch Insulin, Glucagon und GLP-1 der untersuchten, gesunden Probanden beeinflussen könnten. Zusätzlich mit der bereits bestehenden Studienlage sollen diese Daten anschließend zur Entwicklung von neuen Präventionsmaßnahmen für ernährungsbedingte Krankheiten wie Übergewicht, Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 bieten.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie war eine randomisierte, einfach verblindete, cross-over Humaninterventionsstudie. Die Probanden erhielten an vier unabhängigen Studientagen, welche in einen Abstand von mindestens fünf Tagen abgehalten wurden, eine der vier verschiedenen Testlösungen aus Tabelle 2.

Tabelle 2: Zusammensetzung der vier Testlösungen

Testlösungen
10 % (w/v) Sucrose in 300 mL Leitungswasser
10 % (w/v) Sucrose in 300 mL Leitungswasser + 60 ppm Lactisol
10 % (w/v) Glucose in 300 mL Leitungswasser
10 % (w/v) Glucose in 300 mL Leitungswasser + 60 ppm Lactisol

Die Zuteilung der Testlösungen zu Probanden und Studientagen erfolgte zufällig durch das Onlinetool „randomizer.org“. Dabei wurden die Probandennamen durch einen Code ersetzt, um die Anonymität der Probanden und die Unabhängigkeit der Autoren dieser Studie zu gewährleisten. Die Teststärke (Power) wurde durch die Software G Power 3.1 berechnet. Diese ergab für eine Power von 0,85 einen Stichprobenumfang von 26 Probanden. Durch die Teilnahme von 27 Probanden wurde damit eine ausreichende Power sichergestellt¹¹⁴. Die Studie wurde vor der Durchführung von der Ethikkommission der Universität Wien (Antrag Nr. 00432) begutachtet. Die Probanden wurden vor der Teilnahme über das Prozedere informiert und mussten eine schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben.

Es wurden 39 männliche Probanden rekrutiert. Frauen wurden *a priori* von dieser Studie ausgeschlossen, da der weibliche Monatszyklus Einfluss auf den Blutzuckerspiegel und den Stoffwechsel hat und daher die Ergebnisse dieser Studie verfälschen könnte¹¹⁵. Die zu erfüllenden Kriterien für die Teilnahme an dieser Studie waren ein Alter zwischen 18 und 45 Jahren und ein BMI zwischen 18,5 und 30,0 kg m⁻². Probanden mit einem nüchternen Blutzuckerwert von über 120 mg dL⁻¹, psychogenen Essstörungen, chronischen Erkrankungen, Stoffwechselstörungen wie Diabetes Typ 2 und Fettstoffwechselstörungen wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Tabakkonsum, medizinische Behandlungen, Alkohol- und Drogenmissbrauch sowie Unverträglichkeiten oder Allergien gegen die eingesetzten Testprodukte führten ebenfalls zum Ausschluss. Daher reduzierte sich die

Probandenzahl von 39 auf 29. Ein Proband brach die Teilnahme an dieser Studie ab und ein weiterer missachtete das Studienprotokoll und wurde demnach von der Auswertung ausgeschlossen. Somit wurden 27 Probanden in die Analyse dieser Studie eingeschlossen.

2.2 Ablauf der medizinischen und sensorischen Screenings

Die Probanden wurden durch Onlineforen und Flyern an Pinnwänden in den Gebäuden der Universität Wien rekrutiert. Im Rahmen eines medizinischen Screenings wurde festgestellt, ob die Teilnehmer gesundheitlich für diese Studie geeignet waren. Die Probanden mussten am Tag des Screenings dafür nüchtern eintreffen, ein großes Blutbild und ein oraler Glucosetoleranztest, sowie auch die Analyse auf Harnzucker wurde durch „Ihr Labor 1220“ (Medizinisch-diagnostisches Labor, Dr. Gabriele Greiner, Wien) durchgeführt. Um ein engeres Monitoring des Blutglucoseanstieges zu erhalten wurde zusätzlich der Blutzuckerspiegel durch ein Blutzuckermessgerät (Accu-Check Performa, Roche Diabetes Care, Schweiz) vor der Verabreichung der Zuckerlösung und 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten danach aufgezeichnet. Weitere Parameter wie systolischer und diastolischer Blutdruck, Gewicht und Größe wurden dreifach bestimmt (Messwerte siehe Tabelle 3). Zudem erhielten die Probanden einen SCOFF-Fragebogen, um eventuelle psychogene Essstörungen auszuschließen¹¹⁶ und einen Fragebogen, um Informationen über Lebensmittelallergien und -intoleranzen, chronischen Erkrankungen und über den allgemeinen Gesundheitszustand zu erlangen.

Tabelle 3: Anthropometrischen Daten der Studienteilnehmer, ausgedrückt in MW \pm SEM (n = 27).

Parameter	Messwert
Alter	27,6 \pm 0,88 a
Gewicht	77,8 \pm 2,29 kg
Größe	181 \pm 0,10 cm
BMI	23,7 \pm 0,07 kg m ⁻²

Ein weiterer wichtiger Teil dieser Studie stellte die Sensorik der Probanden dar. Für deren Evaluierung wurden am selben Tag des Screenings in einem Sensoriklabor (Department für Ernährungswissenschaften, Universität Wien) eine Schwellenwertprüfung für süßen Geschmack und eine subjektive Bewertung der Süßintensität der vier verschiedenen Testlösungen durchgeführt. Für die Schwellenwertprüfung laut DIN EN ISO 3972:2013-12 nach Höhl und Busch-Stockfisch¹¹⁷ wurden neun Lösungen mit den in Tabelle 4 aufgelisteten

Sucrosekonzentrationen ($C_{12}H_{22}O_{11}$; $342,30 \text{ g mol}^{-1}$) hergestellt. Die Proben Nummer zehn und elf wurden zusätzlich zu den Lösungen der DIN EN ISO-Norm hinzugefügt, da einige Probanden den süßen Geschmack auch bei Lösung Nummer neun mit der höchsten Konzentration an Sucrose nicht wahrnehmen konnten.

Tabelle 4: Sucrosekonzentrationen der elf Lösungen für die Schwellenwertprüfung der Geschmacksrichtung Süß

Probennummer	Konzentration [g L^{-1}]	Konzentration [mmol L^{-1}]
Probe 1	0,00	0,00
Probe 2	0,34	0,98
Probe 3	0,55	1,61
Probe 4	0,94	2,73
Probe 5	1,56	4,56
Probe 6	2,59	7,57
Probe 7	4,32	12,62
Probe 8	7,20	21,03
Probe 9	12,00	35,06
Probe 10	24,00	70,12
Probe 11	50,00	140,24

Die Probanden haben neun bzw. elf Lösungen bekommen, die sie in ansteigender Reihenfolge verkosten sollten. Dazu wurde ein Fragebogen mit fünf verschiedenen Bewertungsmöglichkeiten für jede Testlösung ausgehändigt: Falls die Lösung keinen Geschmackseindruck verursachte, sollte die Probe mit „0“ bewertet werden. Sobald ein Unterschied zum neutralen Wassergeschmack erkannt wurde, die Geschmacksrichtung allerdings nicht definiert werden konnte, sollte die Probe mit „?“ bewertet werden. Sobald der Geschmackseindruck definierbar wurde, sollte die Probe mit „+“ bewertet werden und die Geschmacksart dazu notiert werden. Je nach Intensität der wahrgenommenen Geschmacksrichtung, konnte die Probe mit „++“ oder „+++“ bewertet werden.

Als Einleitung für eine später folgende Bewertung der Süße der Testlösungen, bekamen die Probanden ein Skalentraining, bei dem fünf verschiedene Lösungen mit steigender Intensität des Süßgeschmacks zur Verkostung angeboten wurden. Die VAS sind Skalen, die verwendet

werden, um subjektive Intensitäten einer Empfindung quantifizieren zu können. Dafür werden Testbögen mit Linien mit einer Länge von 10 cm vorgelegt, worauf man die Intensität der Wahrnehmung markiert¹¹⁷ (siehe Abbildung 6).

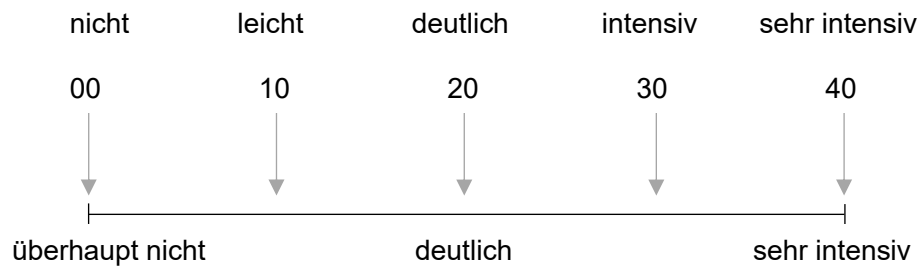


Abbildung 6: Visual Analogue Scale (VAS), welche zuerst als Training für die Bewertung des süßen Geschmacks und anschließend für die Beschreibung der Intensität der vier Testlösungen verwendet wurde.

Tabelle 5: Sucrosekonzentrationen der Lösungen, die verwendet wurden, um die Anwendung der VAS zu trainieren.

Probennummer	Empirische Beschreibung	Konzentration der Lösung [g L ⁻¹]
Lösung 00	„nicht“	0
Lösung 10	„leicht“	6
Lösung 20	„deutlich“	20
Lösung 30	„intensiv“	50
Lösung 40	„sehr intensiv“	100

Im Anschluss bekamen die Probanden die vier Testlösungen zur Bewertung der Süßintensität in codierter Form. Die Zusammensetzungen der vier Testlösungen sind dieselben, die an den Studientagen verabreicht wurden und in Tabelle 2 angeführt.

2.3 Ablauf der Studientage

An Studientagen trafen nach Absprache bis zu acht Probanden ein. Die Probanden sollten zu diesem Zeitpunkt seit mindestens 12 Stunden nüchtern sein. Zu Beginn bekamen die Probanden von einer Studienärztin bzw. einem Studienarzt einen peripheren Venenverweilkatheter gelegt und es wurde ihnen Blut abgenommen (Zeitpunkt t₀). Anschließend wurde den Probanden jeweils eine der vier Testlösungen verabreicht. Die

Konzentrationen der vier Testlösungen sind in Tabelle 6 angeführt und sind damit genau dieselben Lösungen wie beim Screening. Die Reihenfolge der Zuteilung der verschiedenen Testlösungen wurde durch das Onlinetool „randomizer.org“ nach dem Zufallsprinzip ausgewählt.

Tabelle 6: Übersicht der vier verschiedenen Testlösungen, die an den Studientagen verabreicht wurden

Codierung	Testsubstanzen
A	10 % (w/v) Glucose in 300 mL Leitungswasser + 60 ppm Lactisol
B	10 % (w/v) Sucrose in 300 mL Leitungswasser
C	10 % (w/v) Sucrose in 300 mL Leitungswasser + 60 ppm Lactisol
D	10 % (w/v) Glucose in 300 mL Leitungswasser

Nach der Gabe der Testlösung sollten die Probanden die Süße der jeweiligen Lösung anhand von VAS entsprechend der oben genannten Beschreibung einordnen. Dann wurden den Probanden in den Zeitabständen von 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung der Testlösung Blut abgenommen. Die Blutabnahme erfolgte bei jedem Zeitpunkt in jeweils drei Monovetten: 4 mL Blut wurden in eine S-Monovette 4 mL K3E mit EDTA, 1,2 mL Blut wurden in einer S-Monovette 1,2 mL LH mit Heparin und 1,2 mL Blut wurden in einer S-Monovette 1,2 mL FE mit Fluorid abgefüllt. Das abgenommene Blut wurde gleich im Anschluss ins Labor für die Probenvorbereitung gebracht. Nach der letzten Blutabnahme beim Zeitpunkt t120 bekamen die Probanden noch ein standardisiertes, kontinentales Frühstück serviert. Da dieser Teil der Studie für diese Masterarbeit nicht relevant ist, wird nicht genauer darauf eingegangen. Zwischen den einzelnen Studientagen gab es für die Probanden mindestens eine Woche Regenerationszeit.

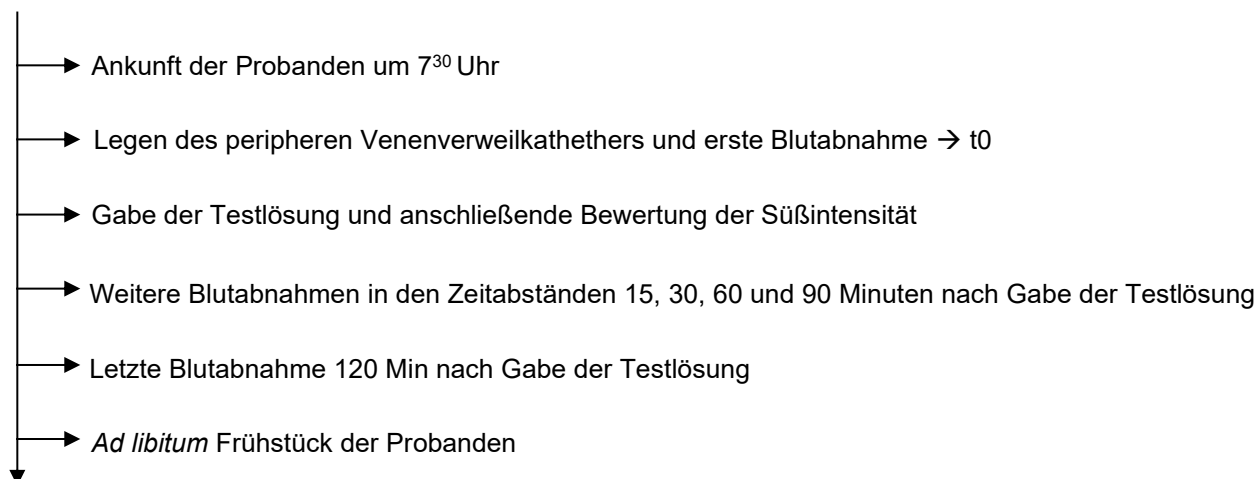


Abbildung 7: Zusammenfassung des Ablaufs eines Studientages

2.4.1 Chemikalien

Chemikalie	Hersteller	CAS-Nummer
D(+)-Glucose Monohydrat (Dextrose)	Dr. Lohmann Diaclean GmbH	14431-43-7
Saccharose	AGRANA Zucker GmbH	57-50-1
Lactisol (na-PMP)	Symrise AG	150436-68-3

2.4.2 Material für Blutabnahme

Material	Hersteller	Katalognummer
Venenverweilkanülen	B. Braun Melsungen AG	4268113B
Mandarins	Becton Dickinson Infusion Therapy AB	394281
Multi-Adapter	Sarstedt AG & Co KG	14.1205
Kanülenfixierverband	Shaoxing Yibon Medical Co., Ltd.	T603983
Isotonische Kochsalzlösung 0,9%	Serumwerk Bernburg AG	1324421
S-Monovetten 4 ml K3E	Sarstedt AG & Co KG	03.1068.001
S-Monovetten 1,2 ml LH	Sarstedt AG & Co KG	06.1666.001
S-Monovetten 1,2 ml FE	Sarstedt AG & Co KG	06.1665.001

2.4.3 Kits

Kit	Hersteller	Katalognummer
GLP-1 Total ELISA	EMD Millipore Corporation	EZGLP1T-36K EZGLP1T-36BK
Insulin ELISA	DRG Instruments GmbH	EIA-2935
Glucagon ELISA	Thermo Scientific	EHGCG
Glucose Colorimetric Assay Kit	Cayman Chemical Company	10009582

2.4.4 Geräte

Gerät	Hersteller	Modell- Katalognummer	bzw.
Mikrowaage	Sartorius AG	329 05376	
Zentrifuge	Eppendorf	5418 R	
Zentrifuge	Eppendorf	5810 R	
CO ₂ Inkubator	Thermo Fisher Scientific Inc.	11799863	
Wasseraufbereitungsanlage	Sartorius Lab Instruments GmbH & Co. KG	arium® SterilePlus A24801976	
Tecan Reader	Tecan Trading AG	Infinite® M200 PRO	
Orbitalschüttler	Grant Instruments LTD.	PMR-30	
Pipetten	Eppendorf		
Multikanalpipetten	Eppendorf		

2.4.5 Probenvorbereitung

Die Blutabnahme wurde von einer Studienärztin bzw. einem Studienarzt an vier verschiedenen Tagen nach der Gabe der verschiedenen Testlösungen zu den Zeitpunkten t0, t15, t30, t60, t90 und t120 durchgeführt. Die Proben wurden sofort auf Eis gelegt und zur Probenvorbereitung ins Labor gebracht. Die Monovetten wurden mit 1800 x g für 15 Minuten bei 4 °C (Zentrifuge, Eppendorf AG, 5810 R) zentrifugiert. Anschließend wurde das Blutplasma entnommen und in die dafür vorbereiteten und beschrifteten Mikroreaktionsgefäße mit 1,5 mL Fassungsvermögen aliquotiert. Während der gesamten Probenvorbereitung wurde auf Eis

gearbeitet, um die Proben vor Verderb zu bewahren. Die gesammelten Proben wurden am Ende jedes Studientages bis zu deren Analyse bei - 80 °C gelagert.

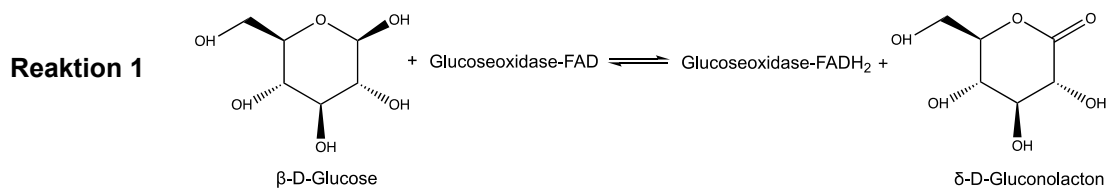
2.5 Analyisierte Parameter

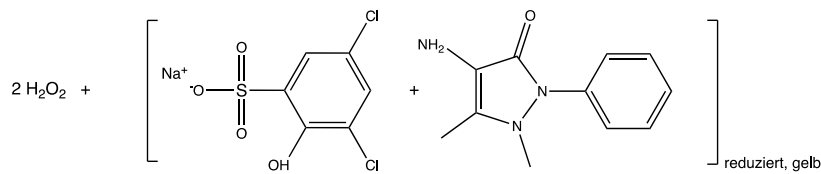
Im Rahmen dieser Masterarbeit wurden die Plasmakonzentrationen von Glucose, Insulin, Glucagon und Glucose-like Peptide 1 (GLP-1) bestimmt. Die Plasma-Glucose wurde enzymatisch durch einen Glucose Colorimetric Assay quantifiziert. Die quantitative Bestimmung der Plasma-Konzentrationen von Insulin, Glucagon und GLP-1 erfolgte durch Sandwich Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA).

2.5.1 Bestimmung der Plasma-Glucosekonzentration

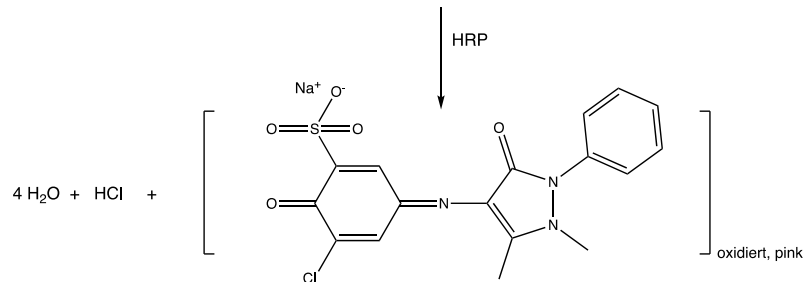
Die Glucosekonzentration der Proben wurde anhand des Glucose Colorimetric Assay Kit (Item No. 10009582) der Firma Cayman Chemical Company bestimmt. Die Nachweisgrenze dieses Kits liegt bei 0,23 mg dL⁻¹, der Interassay-Variationskoeffizient beträgt 1,7 % und der Intraassay-Variationskoeffizient beträgt 4,6 %.

Das Prinzip der Methode beruht auf einer enzymatischen Reaktion, in der die β -D-Glucose durch das Enzym Glucose-Oxidase zu δ -D-Gluconolacton oxidiert wird, während der Cofaktor Flavin-Adenin-Dinucleotid (FAD) zu FADH₂ reduziert wird (Reaktion 1). Anschließend wird die bei Reaktion 1 entstandene reduzierte Form der Glucoseoxidase durch molekularen Sauerstoff oxidiert. Als Nebenprodukt entsteht Wasserstoffperoxid (Reaktion 2). Das Wasserstoffperoxid reagiert dann mit dem 3,5-Dichlor-2-hydroxybenzensäure Natriumsalz und 4-Aminoanripyrin, welche im reduzierten Zustand eine Gelbfärbung ergeben. Durch die Zugabe der Meerrettichperoxidase (Horseradish peroxidase, HRP) oxidiert der Komplex mit Wasserstoffperoxid und Salzsäure als Nebenprodukte und ergibt eine pinke Färbung (Reaktion 3). Die Bestimmung erfolgte photometrisch beim Absorptionsmaximum von 514 nm. Die Intensität der Färbung ist direkt proportional der Glucosekonzentration in der Probe.





Reaktion 3



Die praktische Durchführung des Assays begann mit der Vorbereitung des Natrium-Phosphat-Assay-Puffers. Dafür wurde der Inhalt der im Kit enthaltenen Phiole mit 40 mL destillierten Wasser verdünnt. Die Natriumphosphatkonzentration des Puffers lag bei 50 mM mit einem pH-Wert von 7,2. Zu Beginn erfolgte ein Vortest zur Bestimmung der idealen Probenverdünnung mit dem Assay-Puffer; diese lag bei 1:10. Es wurde eine Standardgerade laut Angaben des vorgelegten Assay-Protokolls hergestellt: 50 µL des Glucosestandards mit der Konzentration von 1.000 mg dL⁻¹ wurden mit 450 µL des Assay Puffers verdünnt. Anschließend wurden acht Standards mit den Konzentrationen 0; 2,5; 5; 7,5; 10; 15; 20; 25 mg dL⁻¹ hergestellt. Jeweils 15 µL dieser Standards wurden in Doppelbestimmung in die Wells einer im Kit enthaltenen 96-Mikrotiterplatte pipettiert. Jeweils 15 µL der mit Assay-Puffer verdünnten und gevortexten Proben wurden in Einzelbestimmung in die Wells aufgetragen. Somit wurden auf jeder Mikrotiterplatte die gesamten Proben von drei Probanden aufgetragen. Anschließend wurden 85 µL des Assay Puffers mit einer Multikanalpipette hinzugefügt. Die Enzymmischung wurde durch die Verdünnung vom Inhalt der entsprechenden Phiole mit 6 mL Assay-Puffer vorbereitet. Es erfolgte die Zugabe von 100 µL Enzyme-Mixture pro Well. Nach einer 10-minütigen Inkubation bei 37 °C wurde eine deutliche Pinkfärbung sichtbar. Im Anschluss erfolgte die photometrische Bestimmung durch ein Mikroplatten-Reader (Tecan Reader, Infinite® M200PRO, Tecan Trading AG) bei einer Wellenlänge von 514 nm.

Zur Auswertung der Messung wurde der Mittelwert der Blanks von allen Messwerten subtrahiert. Dann wurde anhand des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft Excel für Mac (Version 16.31) eine Kalibriergerade mit dem Mittelwert der gemessenen Absorptionswerte der Standards und deren bekannten Konzentrationen erstellt, siehe Abbildung 8. Durch die Umformung der Geradengleichung und die Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor 10 wurde die Plasma-Glucosekonzentration der Proben ermittelt, siehe Formel 1.

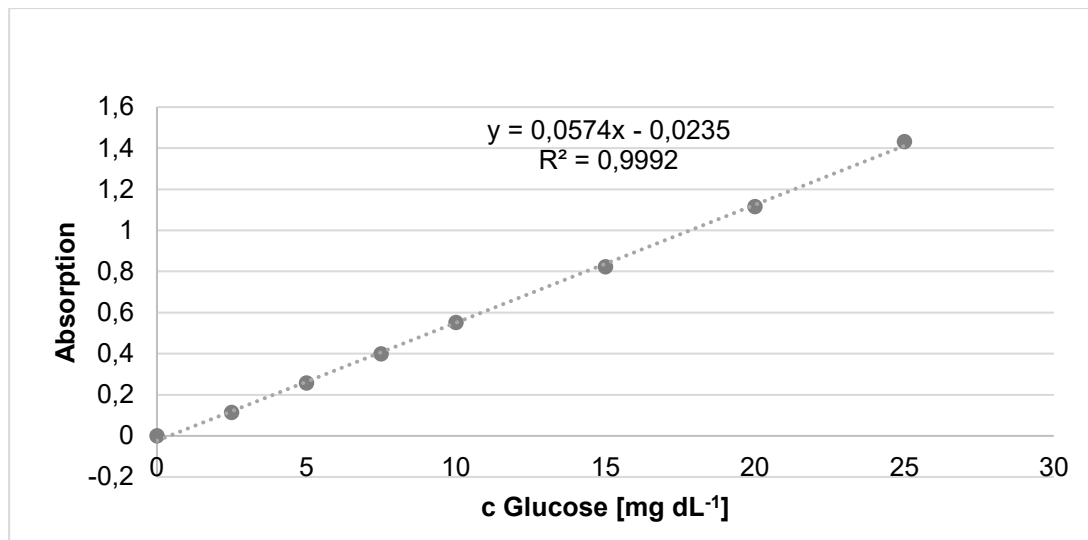


Abbildung 8: Gewichtete Kalibriergerade berechnet aus den Absorptionen aller gemessenen Kalibriergeraden zur Berechnung der Glucosekonzentrationen in den Proben

$$c [mg dl^{-1}] = \left(\frac{Abs - d}{k} \right) * VF$$

Formel 1: Berechnung der Glucosekonzentration durch die Umformung der Geradengleichung. c entspricht der Plasma-Glucosekonzentration in mg dL⁻¹; Abs beschreibt die korrigierte Absorption um den gemittelten Blank; d ist der Achsenabschnitt; k ist die Steigung; VF steht für Verdünnungsfaktor.

2.5.2 Bestimmung der Plasma-Insulinkonzentration

Die Insulinbestimmung erfolgte mit einem Festphasen-Enzymimmunoassay, welcher auf der Sandwichtechnik basiert. Die Wells der Mikrotiterplatten sind mit monoklonalen Antikörpern beschichtet, welcher eine spezifische Stelle am Insulinmolekül bindet und nicht sensitiv ist auf GLP-2, GIP und Glucagon. Die Insulinkonzentration der Proben wurde anhand des DRG Insulin ELISA (Item No. EIA-2935) der Firma *DRG Instruments GmbH* bestimmt. Die analytische Sensitivität dieses Kits liegt bei 1,76 µIU mL⁻¹ bzw. 50 pg mL⁻¹, der Interassay-Variationskoeffizient beträgt 2,6 % und der Intraassay-Variationskoeffizient beträgt 5,99 %.

Es wurde ein Vortest durchgeführt, durch welchen die ideale Probenverdünnung ermittelt wurde. Die besten Ergebnisse wurden ohne Probenverdünnung erzielt. Die Standardgerade und die benötigten Lösungen waren im Kit bereits gebrauchsfertig enthalten. Im Kit wurden Leerwert und fünf verschiedene Konzentrationen der Standards 6,25; 12,5; 25; 50 und 100 µIU mL⁻¹ bereitgestellt. Jeweils 25 µL der Standards und der Proben wurden in die Wells pipettiert. Dazu kamen anschließend 25 µL Enzymkonjugat, das aus einem anti-Insulin-Antikörper und konjugierten Biotin besteht. Nach 10 Sekunden langem Mischen auf dem Orbitalschütter (Grant Instruments LTD., PMR-30) bei 450 rpm, wurde die Platte für

30 Minuten inkubiert. Anschließend wurde der Überschuss an Enzymkonjugat durch das Waschen der Wells entfernt. In einer zweiten 30-minütigen Inkubation mit 50 µL Streptavidin-Peroxidase-Enzymkomplex bindet dieser an den bionylierten anti-Insulin-Antikörper. Nach einem weiteren Waschschrift wurden jeweils 50 µL Substratlösung in jedes Well pipettiert. Nach einer Inkubationszeit von 15 Minuten war eine deutliche Blaufärbung der Wells erkennbar. Nach der Zugabe von jeweils 50 µL der Stopplösung pro Well schlug die Färbung von blau auf gelb um. Die Messung der Extinktion wurde innerhalb von 10 Minuten anhand eines Mikrotiterplattenlesegerät (Tecan Reader, Infinite® M200PRO, Tecan Trading AG) bei 450 nm gemessen. Die Intensität der gelben Färbung ist direkt proportional zur Insulinkonzentration in der Probe. Die Auswertung erfolgte durch die Statistiksoftware GraphPad Prism (Macintosh Version 9.0.2). Der Mittelwert der Leerwerte wurde von den anderen Werten der gelesenen Platte subtrahiert. Anschließend wurde eine polynomiale Geradengleichung vierten Grades erstellt:

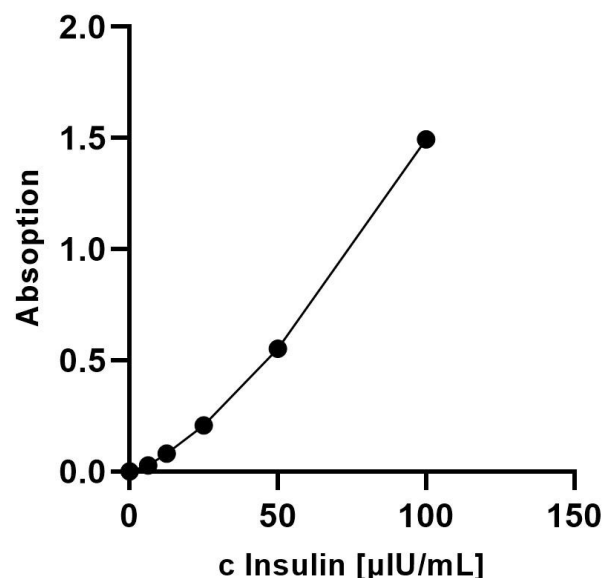


Abbildung 9: Gewichtete Kalibriergerade berechnet aus den Absorptionen aller gemessenen Kalibriergeraden

$$y = \min + \frac{\max - \min}{1 + \frac{x^{-HillSlope}}{EC50}}$$

$$x = \left(\left(\frac{\max - \min}{y - \min} \right) - 1 \right)^{\frac{1}{-HillSlope}} * EC50$$

Formel 2: Die Berechnung der Plasma-Insulinkonzentration erfolgte durch die folgende Formel und deren Umformung nach x. x entspricht der Insulinkonzentration; max ist der maximale Wert, den y

annehmen kann, hier also die Absorption; min ist der minimale Wert, den y annehmen kann; y entspricht der umgekehrten proportionalen Antwort auf x; EC50 beschreibt die Konzentration einer bioaktiven Substanz, bei der 50% der Reaktion abgelaufen ist; HillSlope ist ein Faktor zur Berechnung der Steigung der Kurve.

2.5.3 Bestimmung der Plasma-GLP-1-Konzentration

Die Plasmakonzentration von GLP-1 wurde mittels Sandwich ELISA der Firma *EMD Millipore Corporation* bestimmt (Cat. EZGLP1T-36K). Die Nachweisgrenze dieses Kits liegt bei 1,5 pM, der Interassay-Variationskoeffizient beträgt $8,0 \pm 4,8 \%$ und der Intraassay-Variationskoeffizient liegt bei $7,4 \pm 1,1\%$.

Das Prinzip dieser Methode beruht auf Immunbindung, genauer auf der Technik des Sandwich ELISAs. Die Böden der 96-Wellplatte sind dabei mit antigenspezifischen GLP-1 polyklonalen Antikörpern beschichtet. Der Analyt wird spezifisch an diesem Antikörper gebunden und alle anderen Bestandteile der Probenlösung werden durch den Waschvorgang weggespült. Nun bindet ein sekundärer, Biotin-gebundener, monoklonaler Anti-GLP-1-Antikörper den Analyten. An diesem Sekundärantikörper ist die HRP gebunden, welche das passende Substrat 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB, Abbildung 10) umsetzt, was eine Blaufärbung in den Wells zur Folge hat. Durch die Zugabe einer Säure, welche die Aktivität der HRP stoppt, wird das TMB reduziert und färbt sich gelb. Da TMB lichtempfindlich ist, sollte die Messung innerhalb von fünf Minuten nach Zugabe der Stopp-Lösung erfolgen. Die Bestimmung erfolgt somit photometrisch bei 450 nm, korrigiert durch die Messung bei 590 nm. Die Intensität der Färbung ist der GLP-1-Konzentration in der Probe direkt proportional.

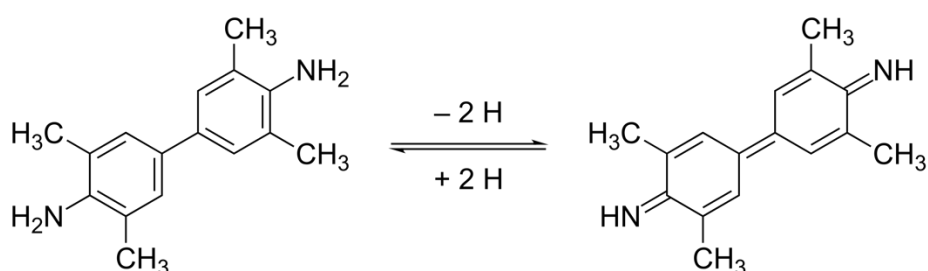


Abbildung 10: 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) ohne Stereochemie¹. Links ist die oxidierte Form abgebildet, welche eine blaue Färbung aufweist. Rechts ist die durch die Säure reduzierte Form dargestellt, diese ergibt eine gelbe Färbung in den Wells.

¹ National Center for Biotechnology Information (2021). PubChem Compound Summary for CID 41206, 3,3',5,5'-Tetramethylbenzidine. Retrieved January 4, 2021 from https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3_3_5_5_-Tetramethylbenzidine.

Zu Beginn der Durchführung wurden die benötigten Reagenzien des Kits vorbereitet. Dazu gehören der Waschpuffer, der im Verhältnis 1:10 mit bidestilliertem Wasser verdünnt wurde, GLP-1 Kontrollen 1 und 2, der Inhalt beider Fläschchen wurde jeweils mit 0,5 mL bidestilliertem Wasser gelöst, und zuletzt wurde dem Fläschchen, mit dem GLP-1-Standard, 0,5 mL bidestilliertes Wasser hinzugefügt und vorsichtig geschwenkt. Aus dem GLP-1-Standard mit der Konzentration von 1,085 pM wurde eine Verdünnungsreihe mit folgenden Konzentrationen 4,47; 13,40; 40,19; 120,56; 361,67; 1.085 pM erstellt.

Nach Fertigstellung der Reagenzien wurde das Kit nach beigelegter Anleitung ausgeführt. Die Wells wurden zur Aktivierung mit jeweils 300 µL Waschpuffer drei Mal gewaschen. Anschließend wurden jeweils 50 µL Matrix Solution mit Hilfe einer Multikanalpipette in die Wells gefüllt. 50 µL Assaypuffer wurden in die Wells, welche die Leerwerte und die Proben enthalten sollten, pipettiert. Dann wurden 50 µL jedes Standards und der GLP-1-Kontrollen 1 und 2 in Doppelbestimmung in die Wells pipettiert. Jeweils 50 µL der Proben wurden in Einzelbestimmung in die Wells pipettiert, eine Verdünnung der Proben war nicht notwendig. Die Wellplatte wurde mit einer Folie bedeckt und für 90 Minuten auf dem Schüttler (Grant Instruments LTD., PMR-30) bei 450 rpm bei Raumtemperatur inkubiert. Nach dieser Inkubationszeit wurde der Überschuss an Flüssigkeit ausgeschüttet und drei Mal mit jeweils 300 µL Waschpuffer gewaschen. Als nächstes wurden 100 µL Detection Antibody Solution in die Wells pipettiert, die Platte wurde mit Folie bedeckt und wiederum auf einem Orbitalschüttler bei 450 rpm bei Raumtemperatur für 60 Minuten inkubiert. Nachdem die Flüssigkeit aus den Wells entfernt wurde, erfolgten wiederum drei Waschvorgänge mit jeweils 300 µL Waschpuffer. Jeweils 100 µL mit Enzyme Solution wurden in die Wells pipettiert, diese wurden mit Folie abgedeckt und 30 Minuten bei Raumtemperatur auf dem Shaker bei 450 rpm inkubiert. Nach drei Waschvorgängen wurden 100 µL Substrate Solution in die Wells pipettiert, mit Folie abgedeckt und für circa 10 Minuten, bis ein deutlicher, blauer Farbumschlag erkennbar wurde, auf dem Shaker bei 450 rpm inkubiert. Dann wurden jeweils 100 µL Stopp Solution in die Wells pipettiert und die Platte wurde sanft geschwenkt, um die Stopp Solution in den Wells zu vermischen. Es erfolgte ein Farbumschlag zu gelb. Die Messung erfolgte bei 450 nm und zur Korrektur bei 590 nm.

Die Auswertung erfolgte durch die Statistiksoftware 3 (Version 12.0). Der Mittelwert der Leerwerte wurde von den anderen Werten der gelesenen Platte subtrahiert. Anschließend wurde eine polynomiale Geradengleichung vierten Grades erstellt (Abbildung 11):

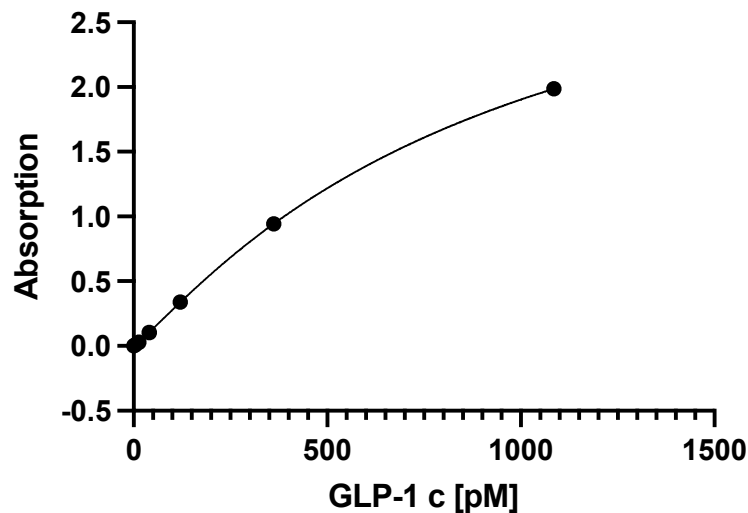


Abbildung 11: Beispiel einer Kalibriergerade berechnet aus den Absorptionen und Konzentrationen der GLP-1-Standards

2.5.4 Bestimmung der Plasma-Glucagonkonzentration

Die Glucagonkonzentration der Proben wurde mittels Sandwich ELISA der Firma *Thermo-Fischer Scientific* bestimmt (Item No. EHGCCG). Die Nachweisgrenze dieses Kits liegt bei $2,5 \text{ pg mL}^{-1}$, der Interassay-Variationskoeffizient beträgt $< 12 \%$ und der Intraassay-Variationskoeffizient beträgt $< 10 \%$.

Da es sich beim Prinzip dieses Assays wie bei der Insulin- und GLP-1-Bestimmung um einen Sandwich ELISA handelt, kann das Prinzip dieses Assays von 2.4.2 bzw. 2.4.3 entnommen werden.

Vor Beginn der Durchführung dieses Assays wurden die im Kit vorhandenen Lösungen vorbereitet. Das Assay Diluent wurde fünffach mit bidestilliertem Wasser verdünnt. Der Inhalt des Behälters mit Wash Buffer wurde in 380 mL bidestillierten Wasser gelöst. Das Bionilated Antibody Reagent wurde im Vial mit 100 μL Assay Diluent in Lösung gebracht und anschließend nochmal 80-fach mit Assay Diluent verdünnt. Das Streptavidin HRP Reagent wurde vorsichtig durch Auf- und Abpipettieren vermischt und dann 500-fach mit Assay Diluent verdünnt. Zur Quantifizierung der Proben wurden sieben Standards hergestellt. Dafür wurde die Glucagon-Standardlösung mit der Konzentration von 20 ng mL^{-1} mit 917,1 μL Assay Diluent verdünnt und davon wurden 6 μL in einer Verdünnungsreihe weiter zu den Konzentrationen 0; 2,03; 4,06; 8,13; 16,25; 32,5; 65,0; 130,0 pg mL^{-1} verdünnt.

Anders als im Kit empfohlen, wurden die Proben unverdünnt verwendet, da die Glucagon-Konzentration in den Proben sehr gering war. Nachdem die Proben aufgetaut waren, wurden sie nur geschwenkt und laut Anweisung des Kits nicht gevortext. Jeweils 100 μL der sieben

Standards in Doppelbestimmung und 100 μL der Proben in Einfachbestimmung wurden in die Wells pipettiert, die Platte wurde mit Klebefolie abgedeckt und bei Raumtemperatur für 150 Minuten auf dem Schüttler bei 400 rpm inkubiert. Es erfolgte ein vierfacher Waschvorgang mit je 300 μL Wash Buffer. Anschließend wurden anhand einer Multikanalpipette 100 μL Biotinylated Antibody in die Wells pipettiert und für 60 Minuten auf dem Orbitalschüttler (Grant Instruments LTD., PMR-30) bei 400 rpm bei Raumtemperatur inkubiert. Es folgten weitere vier Waschvorgänge mit 300 μL Wash Buffer. Dann wurden 100 μL Streptavidin HRP Reagent in die Wells pipettiert und wiederum für 45 Minuten auf dem Schüttler mit 400 rpm bei Raumtemperatur inkubiert. Wiederum wurde der Überschuss ausgeschüttet und vier Mal mit 300 μL Wash Buffer gewaschen. Es folgte eine Zugabe von 100 μL TMB-Substrat pro Well und eine Inkubation auf dem Shaker bei 400 rpm bei Raumtemperatur für 30 Minuten. Nach Ablauf dieser Zeit war eine Blaufärbung der Standards und der Proben ersichtlich. Es wurden 50 μL Stopp Solution pro Well hinzugefügt, was ein Farbumschlag von blau zu gelb zur Folge hatte. Es wurden zwei photometrische Messungen bei 550 nm und 450 nm durchgeführt. Die Messwerte bei 550 nm wurden automatisch durch die Software des Plattenlesegerätes (Tecan Reader, Infinite® M200PRO, Tecan Trading AG) von den Messwerten bei 450 nm subtrahiert. Während der gesamten Durchführung des Assays wurde im Dunkeln gearbeitet.

Für die Berechnung der Glucagon-Konzentrationen in den Proben erfolgte durch die Statistiksoftware Sigma Plot. Der Mittelwert der Leerwerte wurde von den anderen Werten der gelesenen Platte subtrahiert. Eine Kalibriergerade wurde erstellt, indem die Konzentrationen der Standards auf die x-Achse und die gemessenen Absorptionen auf die y-Achse aufgetragen und die eine polynomiale Geradengleichung vierten Grades berechnet.

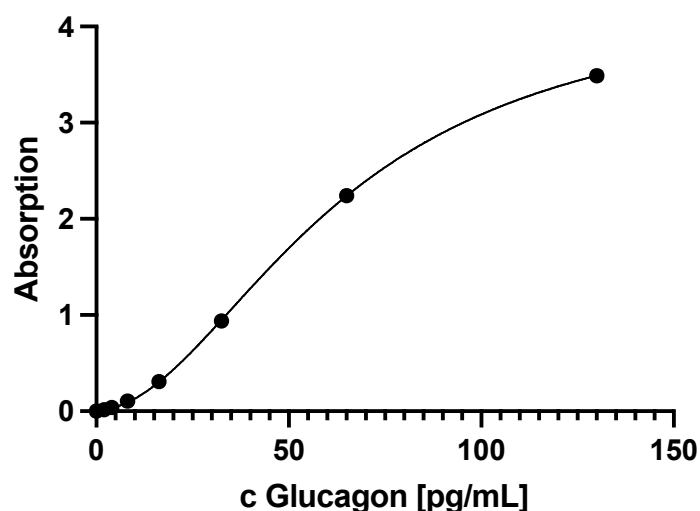


Abbildung 12: Kalibriergerade berechnet aus den Absorptionen und Konzentrationen der Standards

2.6 Berechnung und statistische Analyse der Messwerte

Zur Durchführung der folgenden Berechnungen und statistischen Analysen wurden die Programme Microsoft Excel (Version) und GraphPad Prism 8 (Version Mac) benutzt.

Die VAS der Sensorik der Screening- und Studientagen, welche aus einer Skala von 0 bis 10 bestehen, wurden mit einem Lineal (Genauigkeit 0,01 cm) bemessen und wurden somit quantitativ erfasst. Statistische Unterschiede bei der Bewertung der Intensität der Süße der einzelnen Lösungen untereinander und bei der Bewertung derselben süßen Lösungen vom Screening im Vergleich zu den Studientagen wurden durch Tukey's Mehrfachvergleichsanalysen erfasst. Die statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ festgelegt.

Die Auswertungen der Rohdaten der Glucose-, Insulin-, GLP-1- und Glucagonmessungen sind in den entsprechenden Unterpunkten angeführt. Die t₀-Werte wurden den entsprechenden t₁₅, t₃₀, t₆₀, t₉₀ und t₁₂₀ subtrahiert, diese Basislinienwerte werden folgend als Δ -Werte bezeichnet, und daraus die Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC) nach der Trapezregel berechnet. Bei Glucose und Insulin wurde die positive Δ AUC über die Zeit für weitere Berechnungen verwendet. Für die beiden Parameter GLP-1 und Glucagon wurde stattdessen die Net- Δ -AUC über die Zeit ermittelt. Mittels gemischter Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen wurden über die Zeit statistische Unterschiede in den Δ AUCs untersucht, welche durch die Gabe der vier verschiedenen Testlösungen verursacht wurden. Der statistische Vergleich der mittleren Δ AUCs der Plasmaglutucose, welche durch die vier Behandlungen beeinflusst wurden, erfolgte durch einen t-Test. Korrelationen zwischen Blutglucose- bzw. Insulinwerten und Schwellenwert, Süßwahrnehmung, BMI, sowie Insulin-Glucose-Quotient wurden mittels Pearson-Korrelation untersucht.

Die Daten wurden durch einen Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und in Form von Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben. Bei Daten, bei denen keine Normalverteilung gegeben war, wurde ein entsprechender nichtparametrischer Test angewandt. Des Weiteren wurden zeitabhängige Effekte innerhalb der einzelnen Parameter untersucht. Die Prüfung auf Signifikanz im gemischten Modell erfolgte durch einen Tukey-Test. Zweiseitige, gepaarte t-Tests zeigten Unterschiede zwischen zwei Behandlungen. p-Werte kleiner als 0,05 wurden als statistisch signifikant interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1 Bewertung der Süßintensität der vier Testlösungen an Screening- und Studientagen im Vergleich

Die Probanden wurden im Rahmen dieser Studie zwei Mal gebeten, die Süßintensität der Testlösungen anhand von VAS zu beschreiben. Beim medizinischen Screening wurden die Lösungen alle zum selben Zeitpunkt im Sensoriklabor der Universität Wien verabreicht. An den Studientagen wurden dieselben Testlösungen jeweils einzeln verabreicht.

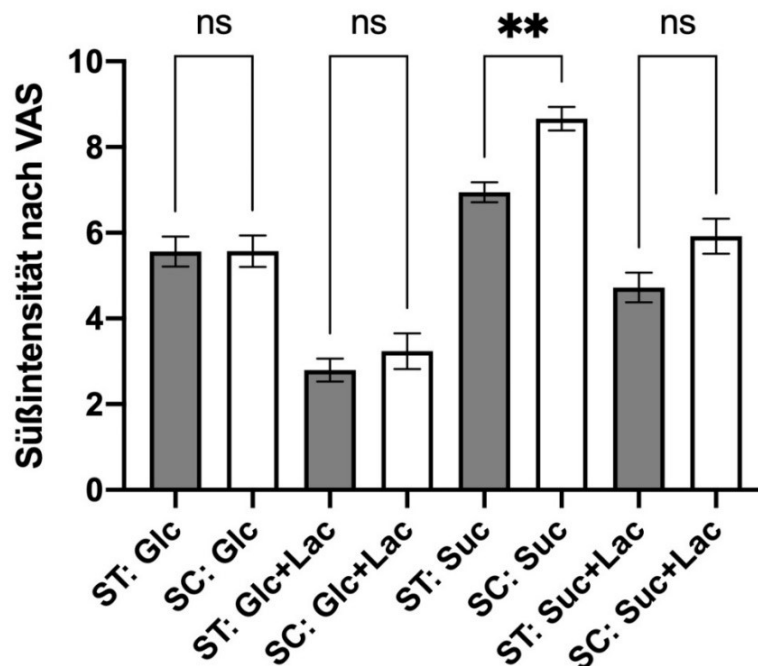


Abbildung 13. Bewertung der Süße der vier verschiedenen Testlösungen an Screening- (SC) und Studientagen (ST) anhand von VASs. Die Werte sind als Mittelwert \pm SEM angegeben. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Behandlungen an SC und ST wurden durch eine Tukey's Mehrfachvergleichsanalyse ermittelt ($p < 0,05$). ** deutet auf einen hoch signifikanten statistischen Unterschied hin ($p < 0,01$). ns steht für keinen statistisch unterschiedlichen Ergebnisse ($n = 27$).

Wie man dem Diagramm in Abbildung 13 entnehmen kann, gab es keine signifikanten Unterschiede in der Bewertung der Süße bei den Glucose-Lösungen ($p > 0,9999$), bei den Glucose-Lactisol-Lösungen ($p = 0,9837$) und bei den Sucrose-Lactisol-Lösungen ($p = 0,2005$). Die Daten der Sucrose-Lösungen an Studientagen und am Tag des Screenings unterschieden sich sehr signifikant ($p = 0,0095$).

3.2 Sensorik – Modulierung der Süßintensität durch Lactisol

Daten aus der Publikation von Karl *et al.* (2020) haben gezeigt, dass eine 5 %ige Sucroslösung dieselbe Süßintensität wie eine 10 %ige Glucoselösung hat¹¹⁰. Zudem belegten Vorversuche für diese Studie, dass durch das Hinzufügen von 60 ppm Lactisol zu einer 10 %igen Sucroslösung dieselbe Süßintensität einer 10 %igen Glucoselösung erreicht wird. Dieser Effekt konnte anhand der Daten aus dem Screening der Studie beobachtet werden. Die sensorische Bewertung durch die Probanden zeigte keinen Unterschied in der Süße der beiden Lösungen ($p = 0,9102$). Die Bewertung der 10 %igen Sucroslösung durch die sensorisch ungeschulten Probanden erwies eine deutlich höhere Süßintensität als die Lösung mit derselben Konzentration an Glucose ($p < 0,0001$).

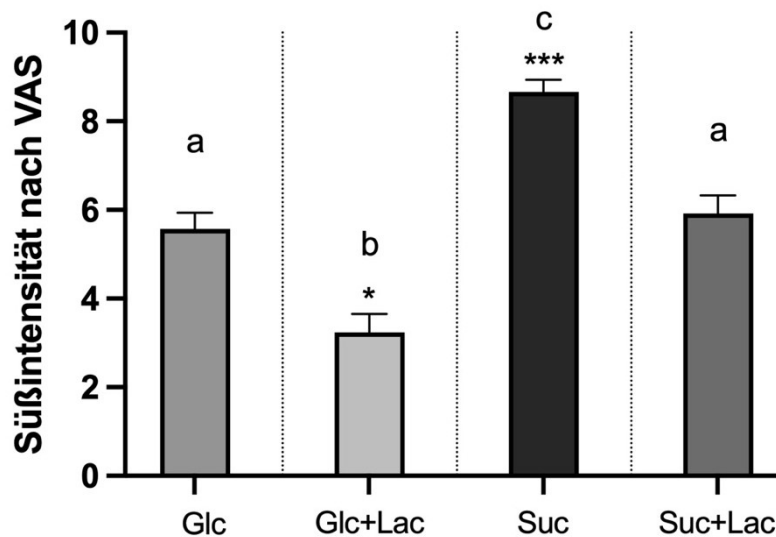


Abbildung 14: Bewertung der Süßintensität der vier Testlösungen durch VAS. Die Angabe der Werte erfolgte in Mittelwert \pm SEM. Die Mittelwerte wurden anhand einer Tukey's Mehrfachvergleichsanalyse miteinander verglichen ($p < 0,05$). * steht für einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf die 10 %ige Glucoselösung ($n = 27$).

Weiter konnte gezeigt werden, dass eine 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol eine geringere Süßintensität als eine 10 %ige Glucoselösung ohne 60 ppm Lactisol aufweist ($p < 0,0001$). Dieser Effekt wurde ebenfalls bei der 10 %igen Sucroslösung und der 10 %igen Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol beobachtet ($p < 0,0001$). Dies stimmt ebenfalls mit den Ergebnissen der Vorversuche für diese Studie überein. Somit wurde die Modulierung der Süßintensität durch Lactisol bestätigt.

3.3 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmakonzentrationen von Glucose

Die Gabe einer 10 %igen Sucroslösung verursachte im Vergleich zur Gabe einer 10 %igen Glucoselösung einen signifikant verringerten Höchstwert in der Plasmaglukosekonzentration beim Zeitpunkt t30 ($p = 0,01$), was in einer verringerten ΔAUC resultiert ($p = 0,023$). Diese war bei der Gabe der 10 %igen Glucoselösung ($\Delta AUC = 1567 \pm 231$) um $31,56 \% \pm 6,04 \%$ größer als nach der Verabreichung der 10 %igen Sucroslösung ($\Delta AUC = 1072 \pm 136$; $p = 0,02$).

Weitere Vergleiche der Blutglukosekonzentrationen nach den vier verschiedenen Behandlungen wurden untersucht, allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden: Es konnten durch die Gabe der 10 %igen Glucoselösung ($\Delta AUC = 1567 \pm 231$) im Vergleich zu der 10 %igen Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = 1351 \pm 193$) keine statistisch signifikanten Unterschiede über die Zeit festgestellt werden ($p = 0,29$). Beim Zeitpunkt t120 war allerdings die Plasmaglukose nach der 10 %igen Glucoselösung im Vergleich signifikant verringert. Unterschiede zwischen der Testlösung mit 10 % Sucrose ($\Delta AUC = 1072 \pm 136$) und dem mit 10 % Sucrose und 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = 1351 \pm 193$) waren in den AUCs der Blutglukose nicht ersichtlich ($p = 0,14$). Ebenso waren keine Unterschiede zwischen den Behandlungen mit 10 % Glucose und dem mit 10 % Glucose und 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = 1427 \pm 139$) in den AUCs der Blutglukose zu beobachten ($p = 0,60$).

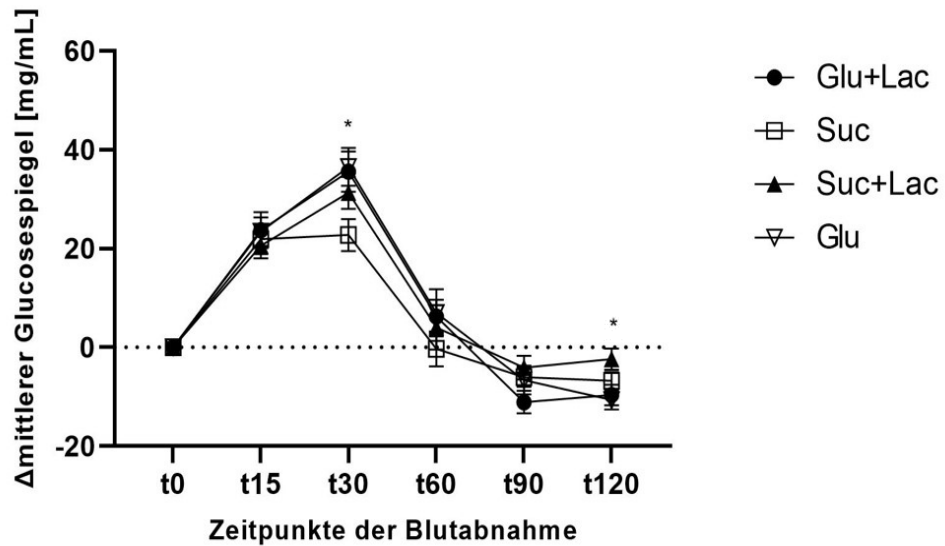


Abbildung 15: Mittlerer, auf dem Nüchternwert normalisierter Kurvenverlauf des Plasmaglucosespiegels 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung der Testlösungen (Glucose (Glu), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac), Sucrose (Suc) und Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac); jeweils $n = 27$). Die Angabe der Werte erfolgte in Mittelwert \pm SEM. Statistische Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mittels gemischter Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen ermittelt. * zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Glucose und Sucrose nach 30 Minuten und einen signifikanten Unterschied zwischen Glucose und Sucrose mit Lactisol nach 120 Minuten an.

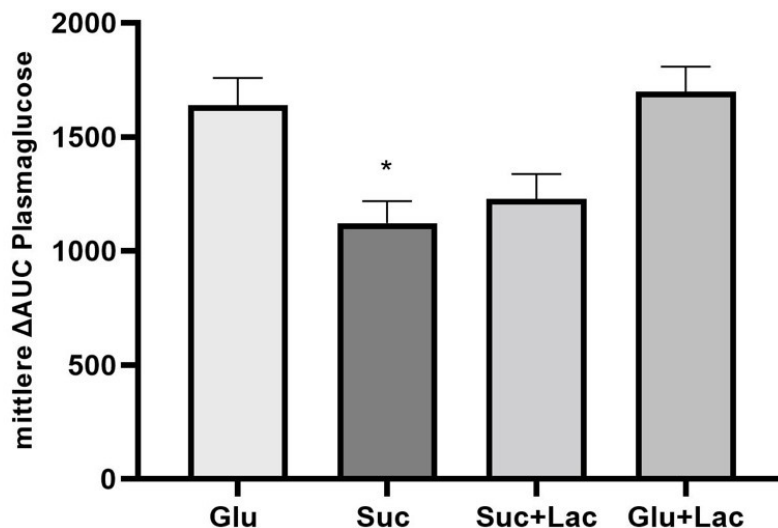


Abbildung 16: Mittlere Δ AUCs der Plasmaglucose [$\text{mg dL}^{-1} \times \text{min}$] nach Verabreichung der verschiedenen Testlösungen (Glucose (Glu), Sucrose (Suc), Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac)). Die Werte sind angegeben in Mittelwert \pm SEM ($n = 27$). Als statistische Analyse wurde ein t-Test ($p < 0,05$) durchgeführt. * deutet auf einen statistischen Unterschied zwischen der Verabreichung von Sucrose verglichen mit der Verabreichung von Glucose hin.

3.4 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmainsulinkonzentrationen

Im Allgemeinen waren keine zeitabhängigen Effekte in den Kurven der vier Testlösungen bezogen auf die einzelnen Plasmainsulinwerte zu beobachten. Es zeigte sich ein Trend ($p = 0,053$), wo die ΔAUC vom Plasmainsulin nach der Verabreichung von einer 10 %igen Sucroslösung ($\Delta AUC = 2024 \pm 219$) um $21,08 \% \pm 2,3 \%$ geringer war als nach der Verabreichung einer 10 %igen Glucoselösung ($\Delta AUC = 2577 \pm 278$).

Die Plasmainsulinkonzentrationen nach der Gabe der 10 %igen Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = 2034 \pm 271$) im Vergleich zu denen nach der Gabe einer 10 %igen Glucoselösung ($\Delta AUC = 2577 \pm 278$) waren um $21,08 \% \pm 0,3 \%$ signifikant niedriger ($p = 0,02$).

Bei der Betrachtung der Plasmainsulinkonzentrationen nach den Verabreichungen von 10 % Glucose ($\Delta AUC = 2577 \pm 278$) und 10 % Glucose mit 60 ppm Lactisol konnten keine Unterschiede festgestellt werden ($p = 0,76$). Dasselbe Ergebnis wurde beim Vergleich nach der Behandlung mit 10 % Sucrose ($\Delta AUC = 2024 \pm 219$) und 10 % Sucrose und 60 ppm Lactisol erreicht ($\Delta AUC = 2034 \pm 271$; $p = 0,97$).

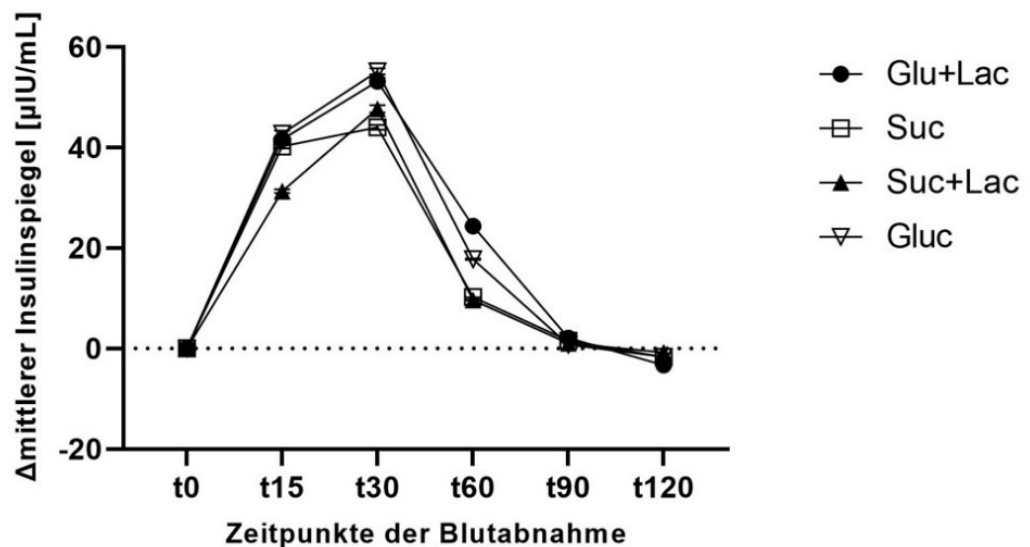


Abbildung 17: Mittlerer, auf dem Nüchternwert normalisierter Kurvenverlauf des Plasmainsulinspiegels 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung den Testlösungen (Glucose (Glu), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac), Sucrose (Suc) und Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac); jeweils $n = 27$). Die Angabe der Werte erfolgte in Mittelwert \pm SEM. Statistische Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mittels gemischter Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht.

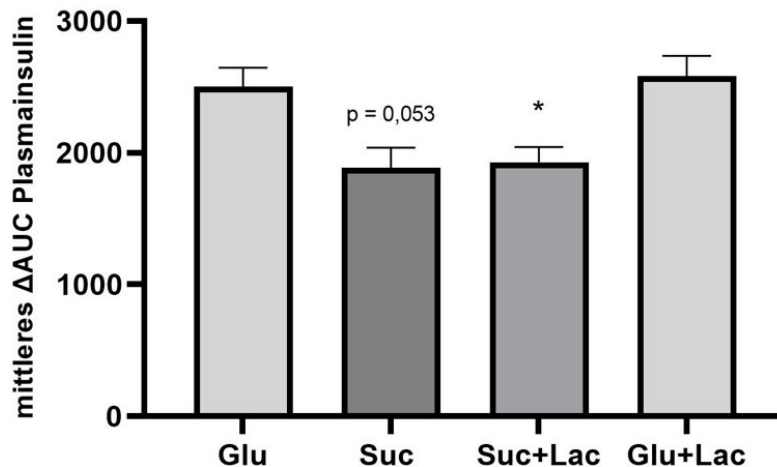


Abbildung 18: Mittlere ΔAUC s des Plasmainsulins [mg dL⁻¹ x min] verursacht durch die einzelnen Testlösungen (Glucose (Glu), Sucrose (Suc), Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac)). Die Werte sind angegeben in Mittelwert \pm SEM (n = 27). Als statistische Analyse wurde der Student's t-Test ($p < 0,05$) durchgeführt. * deutet auf einen statistischen Unterschied zur Gabe der 10 %igen Glucoselösung hin.

3.5 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasma-GLP-1-Konzentrationen

Zeitabhängig konnte bei den Plasma-GLP-1-Konzentrationen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der 10 %igen Glucoselösung ($\Delta AUC = -219 \pm 77$) im Vergleich mit der 10 %igen Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = -446 \pm 104$) beim Zeitpunkt t30 beobachtet werden ($p = 0,02$). Durch die 10 %ige Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol zeigte sich *de facto* eine Abnahme der Plasma-GLP-1-Konzentrationen um 102,66 %.

Des Weiteren konnte bei der Betrachtung der Plasma-GLP-1-Konzentrationen nach der Gabe von 10 % Sucrose und 10 % Sucrose mit 60 ppm Lactisol ($\Delta AUC = -446 \pm 104$) ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden; die GLP-1-Konzentrationen waren durch die Gabe von 10 % Sucrose mit Lactisol geringer als bei 10 % Sucrose allein ($p = 0,04$). Diese Verringerung des Plasma-GLP-1-Spiegels durch Lactisol konnte beim Vergleich der Testlösung mit 10 % Glucose und der mit 10 % Glucose mit 60 ppm Lactisol allerdings nicht festgestellt werden ($p = 0,5$). Ebenfalls zeigte der Vergleich der süßeren Testlösung mit 10 % Sucrose mit der weniger süßen 10 %igen Glucoselösung keine Unterschiede in der GLP-1-Antwort ($p = 0,7$).

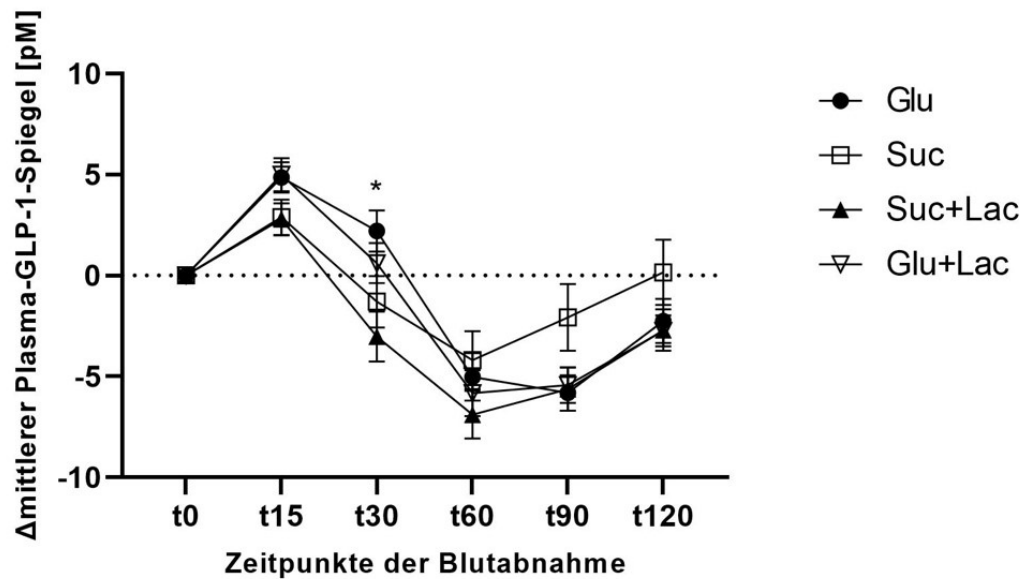


Abbildung 20: Mittlere Δ AUCs des Plasma-GLP-1-Spiegels [$\text{mg dL}^{-1} \times \text{min}$] verursacht durch die einzelnen Testlösungen (Glucose (Glu), Sucrose (Suc), Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac)). Die Werte sind angegeben in Mittelwert \pm SEM ($n = 27$). Als statistische Analyse wurde der Student's t-Test ($p < 0,05$) durchgeführt. * deutet auf einen statistischen Unterschied verglichen mit der Gabe der 10 %igen Glucoselösung hin.

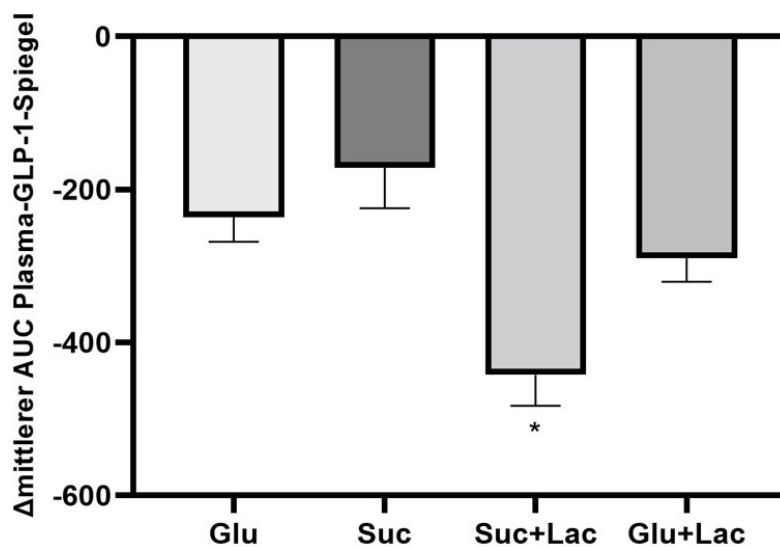


Abbildung 19: Mittlerer, auf dem Nüchternwert normalisierter Kurvenverlauf des Plasma-GLP-1-Spiegels 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung den Testlösungen (Glucose (Glu), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac), Sucrose (Suc) und Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac); jeweils $n = 27$). Die Angabe der Werte erfolgte in Mittelwert \pm SEM. Statistische Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mittels gemischter Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht. * Zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen Glucose und Sucrose mit Lactisol nach 30 Minuten an.

3.6 Einfluss der vier Testlösungen auf die Plasmaglucaagonkonzentrationen

Die Messungen der vier Behandlungen von acht Probanden konnten für die statistischen Berechnungen nicht verwendet werden, da die Messwerte dieser unter der Nachweisgrenze waren. Somit wurden die Berechnungen mit den Daten der restlichen 19 Probanden durchgeführt.

Wie bei den Plasmainsulinergebnissen konnten auch bei den Plasmaglucaagonkonzentrationen keine zeitabhängigen Effekte in den Kurven der vier Testlösungen beobachtet werden. Ebenso konnten beim Vergleich der ΔAUC s keine statistisch signifikanten Ergebnisse berechnet werden ($p > 0,05$; ΔAUC Glucose = $-51,42 \pm 19,85$; ΔAUC Sucrose = $69,71 \pm 74,37$; ΔAUC Glucose mit Lactisol = $43,38 \pm 71,73$; ΔAUC Sucrose mit Lactisol = $88,73 \pm 103,48$). Vergleiche zwischen der Applikation von Glucose im Vergleich zu Glucose mit Lactisol, sowie die Vergleiche zwischen der Gabe von Sucrose und Sucrose mit Lactisol waren beide inkonsistent.

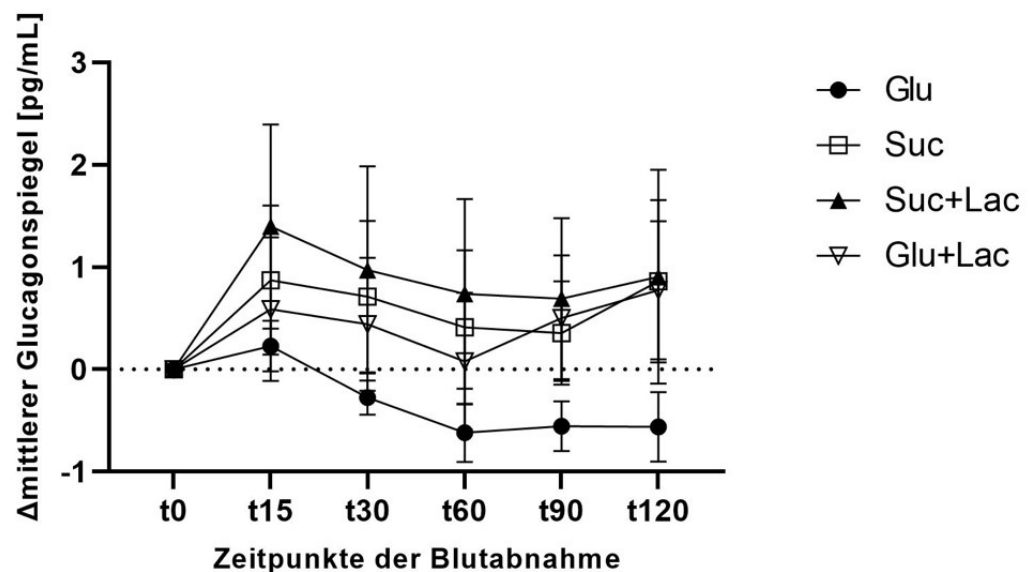


Abbildung 21: Mittlerer, auf dem Nüchternwert normalisierter Kurvenverlauf des Plasmaglucaagonpiegels 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach der Verabreichung den Testlösungen (Glucose (Glu), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac), Sucrose (Suc) und Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac); jeweils $n = 19$). Die Angabe der Werte erfolgte in Mittelwert \pm SEM. Statistische Unterschiede ($p < 0,05$) wurden mittels gemischter Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht.

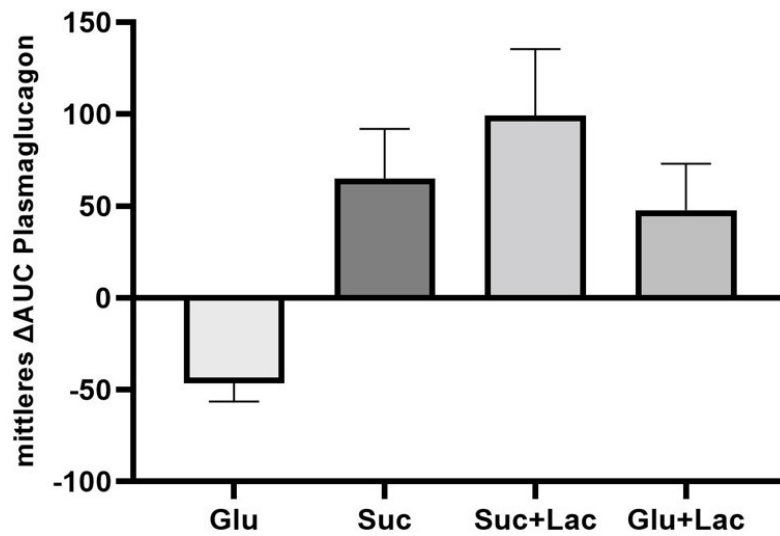


Abbildung 22: Mittlere Δ AUCs des Plasma-GLP-1-spiegels [$\text{mg dL}^{-1} \times \text{min}$] verursacht durch die einzelnen Testlösungen (Glucose (Glu), Sucrose (Suc), Sucrose mit Lactisol (Suc+Lac), Glucose mit Lactisol (Glu+Lac)). Die Werte sind angegeben in Mittelwert \pm SEM ($n = 19$). Als statistische Analyse wurde der Student's t-Test ($p < 0,05$) durchgeführt.

3.7 Δ Insulin/ Δ Glucose Ratio

Tabelle 7: Δ Insulin/ Δ Glucose Ratio. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SEM. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit $p < 0,05$ angenommen und durch eine gemischte Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht. Fixed effect p-Wert = 0,61.

Testlösung	t15	t30	t60	t90	t120
Glu	$2,27 \pm 0,29$	$2,48 \pm 0,67$	$0,56 \pm 0,69$	$-0,21 \pm 0,40$	$0,50 \pm 0,25$
Suc	$4,69 \pm 2,55$	$1,40 \pm 0,60$	$-28,28 \pm 29,36$	$2,53 \pm 2,09$	$0,24 \pm 0,32$
Suc+Lac	$2,24 \pm 0,62$	$1,45 \pm 0,57$	$1,93 \pm 1,11$	$-0,03 \pm 0,41$	$-0,81 \pm 0,91$
Glu+Lac	$0,29 \pm 1,86$	$1,37 \pm 0,50$	$-5,94 \pm 6,87$	$0,41 \pm 0,56$	$0,37 \pm 0,22$

3.8 Δ Glucagon/ Δ Insulin Ratio

Tabelle 8: Δ Glucagon/ Δ Insulin Ratio. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SEM. Statistisch signifikante Unterschiede wurden mit $p < 0,05$ angenommen und durch eine gemischte Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht. Fixed effect p-Wert = 0,56.

Testlösung	t15	t30	t60	t90	t120
Glu	0,005 \pm 0,008	-0,007 \pm 0,003	0,280 \pm 0,298	-0,412 \pm 0,238	0,051 \pm 0,233
Suc	0,017 \pm 0,011	0,008 \pm 0,013	0,235 \pm 0,278	-0,592 \pm 0,587	-0,010 \pm 0,149
Suc+Lac	-0,191 \pm 0,214	0,053 \pm 0,058	-0,230 \pm 0,116	-0,275 \pm 0,157	-0,118 \pm 0,142
Glu+Lac	0,016 \pm 0,016	0,006 \pm 0,011	0,007 \pm 0,020	0,150 \pm 0,094	0,002 \pm 0,174

3.9 Höchstwerte der Δ Glucose-, Δ Insulin-, Δ GLP-1 und Δ Glucagonkonzentrationen

Tabelle 9: Δ Höchstwerte der Blutglucose-, Insulin-, GLP-1- und Glucagonkonzentrationen. Die Werte sind angegeben als Mittelwert \pm SEM. Statistische Unterschiede ($p < 0,05$) wurden durch eine gemischte Effektanalyse mit Mehrfachvergleichen untersucht. * deutet auf einem statistisch signifikanten Unterschied verglichen mit der Behandlung mit Glucose hin. # deutet auf einem Trend für Signifikanz hin ($p < 0,1$).

	Glu	Suc	Suc+Lac	Glu+Lac
ΔHöchstwerte Glucose [mg dL⁻¹]	38,28 \pm 3,68	30,98 \pm 2,72 [#]	37,61 \pm 3,16	40,61 \pm 3,49
ΔHöchstwerte Insulin [μIU mL⁻¹]	61,98 \pm 6,94	50,30 \pm 4,70 [#]	53,80 \pm 6,61 [#]	57,58 \pm 6,02
ΔHöchstwerte GLP-1 [pM]	6,05 \pm 0,93	5,49 \pm 1,04	4,02 \pm 0,80 [*]	5,79 \pm 0,96
ΔHöchstwerte Glucagon [pg mL⁻¹]	0,56 \pm 0,21	1,56 \pm 0,77	1,69 \pm 1,01	1,18 \pm 0,65

3.10 Korrelationsanalysen der einzelnen Parameter

Eine Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson wurde für zusammenhängende Parameter wie Süßschwellenwert, Intensität der wahrgenommenen Süße der vier Testlösungen, BMI, die Glucosehomöostase und die Ausschüttung von Insulin, Glucagon und GLP-1 durchgeführt. Es konnten darunter keine Zusammenhänge dieser nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Masterarbeit wurde untersucht, ob der oral wahrgenommene, süße Geschmack bzw. die extra-orale Stimulierung des STR, ausgelöst durch die in Tabelle 2 angeführten Testlösungen, die Glucosehomöostase durch die Regulierung von Insulin, Glucagon und GLP-1 beeinflusst. Dadurch soll ein weitgehendes Verständnis über die Funktion des Süßgeschmacks und deren Auswirkungen auf Metabolismus und dessen Mechanismen in der Rolle der Pathogenese von Übergewicht und Adipositas geschaffen werden. Um diesen vorzubeugen, empfiehlt die WHO die Zuckerzufuhr unter 10 % des Gesamtenergiebedarfs zu halten^{2,7}. Da dies jedoch für viele nicht auf den Alltag anwendbar ist, ist die Notwendigkeit zum besseren Verständnis von Zucker und dessen Metabolisierung bzw. seinen Einfluss auf weitere Signalwege unabdinglich. Dies würde anschließend die wissenschaftliche Grundlage bieten, gezielt in die Zusammensetzung von Lebensmitteln mit hohem Zuckergehalt einzugreifen, um die Pathogenese von Übergewicht und Adipositas grundsätzlich vorzubeugen oder spezifische Medikamente zur Verbesserung dieser Zustände zu entwickeln.

Tierversuche *in vitro* konnten bereits nachweisen, dass die Aktivierung von oralen und extraoralen Süßrezeptoren in EEZ durch Süßstoffe die Ausschüttung von GLP-1 und GIP zur Folge hatte. Allerdings konnte dies bei der Übertragung der Daten auf *in vivo* Versuchen an Menschen nicht belegt werden⁹⁰. Dies legt dar, dass das Verständnis der Süßintensität von SSBs auf Blutzuckerspiegel und den damit verbundenen Stoffwechselhormonen noch lückenhaft ist. Solche Unbestimmtheiten führten zur Fragestellung, ob die orale und extraorale Stimulierung des Süßrezeptors durch SSBs die Glucosehomöostase von gesunden Probanden beeinflussen kann. Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass zwei isokalorische Lösungen mit unterschiedlichen Süßintensitäten den Blutglucosespiegel unterschiedlich stark ansteigen lassen sollten. Dafür wurden eine 10 %ige Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol und eine 10 %ige Glucoselösung gewählt, da diese beiden äquisüß sind. Deren Auswirkungen auf den Blutzuckerspiegel wurden deshalb genauer untersucht. Als Kontrolle wurden ebenfalls eine 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol, welche am wenigsten süß schmeckte, und eine 10 %ige Sucroslösung, welche die größte Süßintensität hatte, an 27 gesunde, männliche Probanden verabreicht.

Vor Beginn der Studie wurde die Süßwahrnehmung der Probanden untersucht und als Teil des medizinischen Screenings implementiert. An diesem Tag bekamen die Probanden eine Schulung bezüglich der VAS, anhand derer sie die Intensität des süßen Geschmacks bewerten sollten. Dies erfolgte im Anschluss ebenso für die vier Testlösungen, welche jeweils einzeln an einem der vier Studientage als Testlösung verabreicht wurden. Die Süßintensität der vier Lösungen am Screeningtag und der vier Studientage wurde anhand dieser VAS quantifiziert, um sie anschließend miteinander zu vergleichen. Die Probanden waren sowohl

am Screeningtag als auch an den Studientagen in der Lage, die Unterschiede in der Intensität der verschiedenen Testlösungen bzw. die Ähnlichkeit der 10 %igen Glucoselösung und der 10 %igen Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol wahrzunehmen.

Im Einklang zu Daten aus der Publikation von Karl *et al.* (2020)¹¹⁰ und den Vorversuchen für diese Masterarbeit wurden die Süßintensität der 10 %igen Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol und der 10 %igen Glucoselösung von den untrainierten Probanden in der vorliegenden Studie als gleich süß bewertet (siehe Abbildung 14). Die Intensität der anderen, isokalorischen Testlösungen zeigten einen sehr starken Unterschied in der oral wahrgenommenen Süße. Die geringere Süßkraft von Glucose im Vergleich zur selben Menge an Sucrose¹¹⁸ ließ sich ebenfalls durch diese Masterarbeit bestätigen. Die Süßwahrnehmung der Probanden bildete damit eine solide Grundlage für die Fragestellung und das Design dieser Masterarbeit. Somit konnten die sensorischen Daten zur Testung der aufgestellten Hypothese zum Vergleich der Glucose-, Insulin-, GLP-1- und Glucagonwerte der Probanden im Crossover-Design an verschiedenen Tagen verwendet werden.

Die Ergebnisse der Blutglucosekonzentrationen der Probanden 30 Minuten nach Verabreichung der Testlösungen zeigten einen verstärkten Anstieg nach der 10 %igen Glucoselösung verglichen mit der 10 %igen Sucroselösung. Dies wurde ebenso in einer Studie von Crapo *et al.* (1982) gezeigt, welche signifikant flachere Höchstwerte durch eine Sucroselösung im Vergleich mit einer isokalorischen Glucoselösung feststellten¹¹¹. Erklärbar sind diese Erkenntnisse eher durch die Unterschiede in Absorption und anschließender Verstoffwechselung der einzelnen Zucker als durch die Beeinflussung des Glucosestoffwechsels durch deren süßen Geschmack. Die Spaltung komplexer Kohlenhydrate erfolgt durch die Pankreasamylase und anschließend durch verschiedene Disaccharidasen im Darmlumen³⁰. Sucrose ist ein α -D-Glucopyranosyl-O-(1 \rightarrow 2)- β -D-fructofuranosid² und wird durch die Saccharase in ihre Bausteine zerlegt³⁰. An den Enterozyten sitzen an der apikalen und basolateralen Seite spezifische Zuckertransportproteine, welche für den größten Teil der Zuckerresorption zuständig sind. So wird Glucose, welches ein stark polares Molekül ist und nicht durch die Doppelmembran der Enterozyten frei diffundieren kann¹¹⁹, auf der apikalen Seite durch SGLT1 zusammen mit zwei Natrium-Kationen spannungsabhängig und auf der basolateralen Seite von GLUT2 durch passive Diffusion resorbiert. GLUT2 hat mit einer K_M von 40 mmol L⁻¹ eine sehr große Transportkapazität für Glucose^{120,121}. Fructose hingegen wird bei kleineren Mengen unter 1 g kg⁻¹ KG apikal durch GLUT2 ins Cytosol aufgenommen, bei höheren Fructosemengen geschieht dies durch GLUT5. Basolateral diffundiert Fructose bei kleineren Mengen wiederum durch GLUT2 und bei

² National Center for Biotechnology Information. "PubChem Compound Summary for CID 5988, Sucrose" PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sucrose>. Accessed 22 November, 2021.

größeren Mengen durch GLUT5 in den Blutstrom. Kleinere Mengen an Fructose können unter anderem direkt im Dünndarm metabolisiert werden, dieser Mechanismus ist jedoch schnell gesättigt. GLUT5 ist hier somit der Schlüsselregulator für die Aufnahme von großen Mengen Fructose in die Pfortader^{122,123}. Anschließend werden Glucose und Fructose zusammen mit anderen Nährstoffen durch die Pfortader zur Leber transportiert. Fructose wird dort durch GLUT2 in die Hepatozyten aufgenommen, wo Fructose durch die Kethexokinase C zu Fructose-1-Phosphat (F-1-P) phosphoryliert wird. F-1-P kann dann zu Glycerinaldehyd-3-phosphat umgebaut werden und über Pyruvat und Acetyl-CoA zur Synthese von Triglyceriden oder VLDL herangezogen werden¹²². Außerdem gibt es im Tierversuch Indizien dafür, dass der Dünndarm in der Lage ist, kleine Mengen von Fructose in Glucose umzuwandeln¹²⁴. Nur sehr geringe Mengen an Fructose gelangen somit in den Blutkreislauf, wodurch Fructose ihre hormonelle Regulierung weitgehend umgeht und somit nicht insulinstimulierend ist¹²³. Zusätzlich besitzen pankreatische β -Zellen nur sehr geringe Mengen an GLUT5, was die Absorption von Fructose nicht erlaubt und keinen Stimulus für die Insulinproduktion darstellt¹²⁵. Eine Untersuchung von Evans *et al.* (2017), welche Glucose und Sucrose durch Fructose in Lebensmitteln und Getränken ersetzten, ergab ebenso geringere Höchstwerte der Blutglucose- und Plasmainsulinwerte im postprandialen Zustand¹²⁶. Ein Ersatz von Glucose und Sucrose durch Fructose ergab ebenso in einer weiteren Studie geringere postprandiale Höchstwerte von Glucose und Insulin. Die dafür angeführten Gründe sind in Einklang mit den Erkenntnissen dieser Arbeit. Allerdings wurde noch erwähnt, dass die postprandialen Höchstwerte von Glucose und Insulin bei Probanden mit gestörter Glucosetoleranz und Diabetes mellitus Typ 1 und 2 noch flacher ausfielen, als bei gesunden Probanden und Fructose nach diesem Aspekt ein guter Ersatz für anderen Zuckern in Lebensmittel bieten könnte, unter anderem aber wiederum einen weiteren Indiz über die Pathogenese bei Übergewicht und seine Komorbiditäten liefert¹²⁷. Im Vergleich zu mit Glucose gesüßten SSBs, führen auch mit Fructose gesüßte SSBs zu niedrigeren Höchstwerten in Glucose und Insulin¹²⁸. Dieser Effekt wird vor allem durch größere Mengen Fructose, sprich > 5 g pro Mahlzeit, verursacht¹²⁹. All diese Studien erklären die im Rahmen dieser Masterarbeit festgestellte geringere Δ AUC nach dem Konsum der 10 %igen Sucroslösung im Vergleich zur 10 %igen Glucoselösung. Nach Verabreichung der äquisüßen Lösungen, 10 % Sucrose plus 60 ppm Lactisol und 10 % Glucose, konnten keine Unterschiede in der Plasmaglucose der Probanden festgestellt werden. Die Applikation von 10 % Glucose und 10 % Glucose mit 60 ppm Lactisol, welche hoch signifikant unterschiedlich süß schmecken, sowie die Applikationen von 10 % Sucrose und 10 % Sucrose mit 60 ppm Lactisol, welche sich ebenfalls sehr deutlich in der Süße voneinander unterschieden, hatten keine auffälligen Auswirkungen auf die Plasmaglucosekonzentration. Dies lässt darauf schließen, dass sich die wahrgenommene Süßintensität der Lösungen nicht auf den Stoffwechsel der angewandten

Zucker auswirkt. Ein Anstieg der Plasmaglukosekonzentration durch die Intensität des Süßgeschmacks der verwendeten Lösungen konnte somit nicht festgestellt werden. Lactisol zeigte anhand dieses Parameters ebenfalls keinen Einfluss darauf. Dass stattdessen die Struktur der beiden Zucker, sprich Mono- vs. Disaccharid, sich unterschiedlich auf den Stoffwechsel auswirkt, bestätigte sich anhand der hier ermittelten Daten bei gesunden Probanden.

Zur weiteren Betrachtung der Regulation der Blutglucose nach der Verabreichung der vier Testlösungen wurden ebenfalls die Plasmainsulinwerte der Probanden untersucht. Dies nimmt bei der Regulierung der Blutglucose eine sehr wichtige Rolle ein, da es eine blutzuckerspiegelsenkende Wirkung erzielt^{123,130}. Bei der Betrachtung der Daten zeigte sich eine signifikant kleinere ΔAUC nach der Verabreichung der 10 %igen Sucroslösung mit 60 ppm Lactisol im Vergleich zur ΔAUC der 10 %igen Glucoselösung. Hinzu fügt sich ein statistischer Trend, bei der die 10 %ige Sucroslösung eine flachere Kurve in der Insulinantwort verursachte als die 10 %ige Glucoselösung. Auch die Ergebnisse der ausgewerteten Plasmainsulindaten deuten eher auf den Einfluss der Struktur der verabreichten Zucker als auf die Süßintensität der verabreichten Lösungen hin. Wäre Letzteres der Fall gewesen, hätten sich Unterschiede zwischen den einzelnen Testlösungen mit und ohne Lactisol feststellen lassen. Die Süßintensität derer hatte in dieser Studie also keinen Einfluss auf die Ausschüttung von Insulin und damit ebenfalls nicht auf CPIR. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren Humanstudien und Reviews, die den Einfluss von Süßstoffen auf die Insulinantwort untersuchten^{90,107,132}. Eine Studie darunter untersuchte die Auswirkung von Lactisol auf dem STR im GIT. Dessen Hemmung verursachte eine erhöhte Insulinantwort in zehn gesunden Probanden. Allerdings wurden deutlich höhere Mengen an Lactisol (500 ppm) eingesetzt, somit ist dieses Ergebnis nicht direkt vergleichbar mit diesem Studiendesign. Zudem wurde das Lactisol bereits 10 Minuten vor der Verabreichung der 12,5 %igen Glucoselösung verabreicht, was eventuell die abweichenden Resultate erklären könnte¹⁰². In einer weiteren Humanstudie wurden 45-sekündige Mundspülungen mit verschiedenen Lösungen wie Wasser, Stärke, Saccharin und Sucrose von gesunden ProbandInnen durchgeführt. Nur die 0,01 M Saccharin- und die 1,0 M Sucroslösung führten zu einem signifikanten Anstieg des Insulinspiegels. Dieser CPIR-Effekt konnte allerdings nur bei nüchternen Bedingungen der ProbandInnen festgestellt werden. Des Weiteren mussten die Lösungen oral verabreicht werden, ein visueller Stimulus reichte nicht für die Insulinausschüttung¹³². Die Ergebnisse aus Tierversuchen an Ratten waren ebenfalls im Einklang mit der eigenen und den oben angeführten Humanstudien: Kurzfristig nach der Einnahme von Süßstoffen war kein CPIR zu beobachten. Andererseits führte der orale Stimulus mit Süßstoffen zusammen mit Glucose zur Ausschüttung von Insulin und somit zu einer CPIR. Unter anderem kann die Hydrolyse des Kohlenhydrats in der Mundhöhle als Ursache des

Insulinstieg nicht ausgeschlossen werden¹³³. Weitere *in vitro* Untersuchungen auf β -Zellen von Mäusen zeigten eine Aktivierung ihrer STR durch Glucose infolge der vermehrten Expression der Biomarker TAS1R3 und CaSR. Dieser Glucosestimulus führte zur verstärkten Insulinsekretion. Bei der Inhibierung des STRs durch Lactisol, wurde dieser Effekt von Glucose auf dem STR gehemmt^{134,135}. Ein Effekt von Lactisol auf den Metabolismus konnte damit nur *in vitro* über die β -Zellen von Mäusen und *in vivo* beim Menschen nur in sehr hohen Mengen festgestellt werden. Nach der systematischen Übersichtsarbeit von Lasschuijt *et al.* (2020), wo die CPIR nicht widerlegt werden konnte, liege dies an den schwer miteinander vergleichbaren Studienlagen und an mangelnden standardisierten Methoden für empirische Forschungsarbeit bei Humanstudien⁶³. Eine weitere systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Humanstudien von Wiedemann *et al.* (2020) konnte die CPIR bei Menschen belegen, wobei Art und Veranschaulichung des Stimulus dafür ausschlaggebend sind⁶⁴. Im Rahmen dieser Masterarbeit konnte CIPR bei den 27 männlichen Probanden nicht nachgewiesen werden. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass CPIR am ehesten durch feste Lebensmittel verursacht wird und die Zuckerlösungen nicht lange genug in der Mundhöhle der Probanden verweilt sind, um diesen Effekt auszulösen⁶⁴. Weiteres ist CPIR beim Mensch weitaus komplexer als bei Tieren und zusätzlich zum Geschmack sind sensorische Stimuli dafür nötig¹³⁶. Die Ergebnisse dieser Masterarbeit, dass eine Verabreichung der 10 %igen Glucoselösung eine stärkere Insulinausschüttung bewirkte als die 10 %ige Sucroslösung sind also auf die Strukturen der beiden Zucker zurückzuführen. Wie bereits bei der Diskussion der Plasmaglutose erörtert, beinhaltet eine 10 %ige Sucroslösung genau die halbe Menge an Glucose, wie die 10 %ige Glucoselösung. Da Fructose kaum insulinstimulierend ist¹³⁷, wirkt also nur die in der Sucroslösung beinhaltete Glucosemenge¹²² auf dem Blutzuckerspiegel der Probanden und verursacht somit eine kleinere ΔAUC in der Insulinantwort¹²⁸. Dies spiegelt ebenfalls in der $\Delta Insulin/\Delta Glucose$ -Ratio wieder, dass keine Unterschiede durch die einzelnen Testlösungen festgestellt werden konnten und sich wiederum zeigt, dass die erhöhte Süßintensität keinen stärkeren Insulinspiegelanstieg als Wirkung hat. Ebenso wurde durch die $\Delta Glucagon/\Delta Insulin$ -Ratio nachgewiesen, dass die Glucagonantwort zu der Insulinausschüttung passt und dass die stärkere Süßintensität keine stärkere Stimulation der hepatischen Glucosefreisetzung zur Folge hat. Die Höchstwerte der $\Delta Glucose$ -, $\Delta Insulin$ -, $\Delta GLP-1$ - und $\Delta Glucagon$ konzentrationen aus Tabelle 9 stimmen mit den ΔAUC s der einzelnen Parameter überein, was eine Kontrolle der ermittelten Parameter darstellt.

Aus der Analyse der ermittelten Plasma-GLP-1-Daten der Probanden ergab sich eine statistische Signifikanz im Unterschied bei der Applikation von 10 % Glucose und 10 % Sucrose mit Lactisol. Diese gleich süßen Lösungen ergaben eine um 102,66 % verringerte ΔAUC für die Sucrose mit Lactisol. Zusätzlich konnte ebenfalls eine statistisch signifikant geringere GLP-1-Ausschüttung nach der Behandlung mit Sucrose mit Lactisol im

Vergleich zu Sucrose allein festgestellt werden. Sucrose hat eine höhere Affinität für die Untereinheit TAS1R3⁷⁰, welche gleichzeitig die Bindestelle am STR von Lactisol darstellt⁸². Dies wirft die Frage auf, ob Sucrose sensibler für die Effekte von Lactisol ist als Glucose. Dies muss aber noch weiter untersucht werden. Der Unterschied der beiden äquissüßen Lösungen Glucose vs. Sucrose mit Lactisol deutet darauf hin, dass die Süßintensität einer Lösung nicht ausschlaggebend für die ausgeschüttete Menge an GLP-1 ist. Im Tier- und Humanversuch ist eine orale Fructosegabe weniger GLP-1-stimulierend im Vergleich zu einer isokalorischen Glucoselösung^{138,139}. Wie bei den Argumentationen von Glucose und Insulin fällt hier wieder die geringere Menge an Glucose an, die sich in der Sucroselösung befindet. Dazu sollten die unterschiedlich süß schmeckenden Lösungen mit Sucrose und Glucose, sowie Glucose und Glucose mit Lactisol auch unterschiedliche GLP-1-Konzentrationen im Plasma aufweisen. Nach den in dieser Arbeit angeführten Ergebnissen führt eher die Struktur des Zuckers oder dessen Wechselwirkung mit dem STR und Glucosetransportern zu einer GLP-1-Ausschüttung. *In vitro* Inkubation über eine Stunde bei 37 °C und 5 % CO₂ von humanen NCI-H716 enteroendokrinen L-Zellen mit Sucralose (0,04; 0,2; 1; 5 und 20 mM), Sucrose (0,5; 1; und 5 %) und Glucose (1; 3 und 10 %) zeigten konzentrationsabhängig einen Stimulus für die GLP-1 Ausschüttung durch den STR. Beim Knockout vom STR über *TAS1R3* durch die Mitinkubation von 2,5 mM Lactisol bei den mit Sucralose behandelten NCI-H716 Zellen, wurde eine geringere GLP-1 Ausschüttung festgestellt. In derselben Studie wurden *in vivo* Versuche auf Mäusen mit und ohne Gen für α -Gustducin durchgeführt. Nach Zwangsfütterung mit 5 g Glucose kg KG⁻¹ durch Injektion ins Duodenum zeigten die Wildtyp-Mäuse mit intakter Expression von α -Gustducin einen signifikanten Anstieg des Plasma-GLP-1-Spiegels nach 10 Minuten. Mäuse ohne funktionierendes Gen waren hingegen durch die Verabreichung von Glucose unbeeinflusst. Diese Ergebnisse bestätigen die Rolle des STR bei der GLP-1-Sekretion aus L-Zellen durch Zucker und Süßstoffe und den Effekt von Lactisol⁹². In verschiedenen Studien wurde untersucht, ob die Kombination von Süßstoffen und Glucose zu einer höheren GLP-1-Ausschüttung führte^{140–142}. Reimann *et al.* untersuchten L-Zellen aus primären Zelllinien von Mäusen. Es erfolgte eine Inkubation der Zellen mit 10 mM Glucose und 1 mM Sucralose bzw. 10 mM Glucose zusammen mit 2 mM Acesulfam K. Die GLP-1-Ausschüttung war glucoseabhängig, allerdings konnte kein Unterschied durch die Kombinationen mit und ohne Süßstoffe festgestellt werden¹⁴¹. Saltiel *et al.* führten eine ähnliche Studie an L-Zellen aus primären Zelllinien von Ratten durch. Die Stimulierung erfolgte durch 20 % (w/v) Glucose (1,1 mol L⁻¹) zusammen mit 1,25 % (w/v) Sucralose (31,4 mmol L⁻¹), 3,85 % (w/v) Acesulfam K (191,3 mmol L⁻¹) bzw. 2,5 % Steviosid (31,3 mmol L⁻¹). Die Konzentrationen wurden absichtlich hoch gewählt, um die maximale Aktivierung des Rezeptors zu erreichen. Glucose stellte einen Stimulus für GLP-1 und GIP dar. Aus den luminal applizierten Süßstoffen konnte darunter nur Acesulfam K eine höhere GLP-1

Ausschüttung auslösen. Bei der vaskulären Applikation der Süßstoffe zeigten hingegen nur Sucralose und Steviosid einen Reiz für die GLP-1 Ausschüttung. Allerdings beeinflusst Sucralose nur in sehr hohen Mengen (10 mM) den GLP-1-Spiegel¹⁴². Eine *in vivo* Studie an Ratten mit Zwangsfütterung von Saccharin (1 g kg⁻¹ KG), Acesulfam K (1 g kg⁻¹ KG), D-Tryptophan (50 mg kg⁻¹ KG), Sucralose (1 g kg⁻¹ KG) und Stevia (1 g kg⁻¹ KG) jeweils mit Glucose (1 g kg⁻¹ KG) führte ebenso zum Ergebnis, dass nur die Glucose einen Stimulus für die GLP-1-Antwort darstellt und nicht die Süßstoffe¹⁴⁰. Diese Resultate spiegeln sich ebenfalls in zwei Humanstudien wieder^{17,143}. 4 mM Sucralose in 0,9 %iger Kochsalzlösung bzw. 0,9 %ige Kochsalzlösung als Kontrolle wurden zehn ProbandInnen intraduodenal verabreicht. Nach 30 Minuten wurden der Infusion mit bzw. ohne Süßstoff 25 % Glucose hinzugefügt. Es wurden keine Unterschiede in der Plasma-GLP-1-Antwort der beiden Studientage festgestellt¹⁷. Wu *et al.* (2013) verabreichten zehn gesunden Probanden gleich süße Getränke mit 52 mg Sucralose, 200 mg Acesulfam bzw. 46 mg Sucralose mit 26 mg Acesulfam K in 240 mL Wasser. 10 Minuten später bekamen die Probanden noch 75 g Glucose in 300 mL Wasser. Die Plasma GLP-1 Konzentrationen durch die vier Testlösungen unterschieden sich nicht, nur die Glucose verursachte einen Anstieg¹⁴³. In einer Übersichtsarbeit von Ahmad *et al.* (2020) wurden weitere 19 Studien, die sich hauptsächlich mit dem Einfluss von Süßstoffen, aber zum Teil auch Glucose auf Plasma GLP-1 befassten, zusammengefasst: In 14 Studien über gesunde Personen konnte kein Effekt auf Änderungen der Plasmaglukose oder weiterer Regulationshormone der Blutglucosehomöostase festgestellt werden. Vier Studien über gesunde und an Diabetes erkrankte ProbandInnen stellten alle einen Anstieg vom Plasma-GLP-1 fest. Nur eine einzige Studie über gesunde Menschen zeigte eine verminderte Ausschüttung von GLP-1¹⁴⁴. Pathologische Zustände wie Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 1 und 2 verursachten anhand dieser Daten keinen Unterschied bei der Ausschüttung von GLP-1. Zusammengefasst lässt sich also sagen, dass die Süßintensität nur einen sehr kleinen oder keinen Effekt auf die GLP-1 Ausschüttung hat, wobei Süßstoffe einen geringeren Einfluss darauf haben als Glucose. Weitere Forschung zur Bestätigung dieser Erkenntnisse ist allerdings nötig. Im Allgemeinen passen die in dieser Masterarbeit ermittelten GLP-1-Werte der 27 gesunden Probanden zu den angeführten Insulinwerten. Die Insulinausschüttung wird bei oraler Verabreichung des Testlösungen durch GLP-1 vermittelt und die GLP-1-Ausschüttung verursacht eine höhere Insulinsensitivität und eine bessere Funktion der pankreatischen β -Zellen^{51,145}. Der Höchstwert in der GLP-1-Kurve bei t15 konvergiert mit dem Plasmainsulin-Höchstwert bei t30, was gut zur bereits bestehenden Literatur passt. Die Höchstwerte in der GLP-1-Antwort waren nach der Applikation von 10 % Sucrose bzw. 10 % Glucose geringer als die bei herkömmlichen oGTTs. 10 % Glucose oder Sucrose entsprechen 30 g gelöst in 300 mL Wasser, wobei beim oGTT 75 g Glucose in 300 mL Wasser angewandt

werden. Dies erklärt sich dadurch, dass ausgeschüttete Menge an GLP1 von Glucosekonzentration abhängig sind^{51,146}.

Bei den Plasmaglucaconwerten von 19 männlichen Probanden konnten keine zeitabhängigen Effekte, sowie keine Unterschiede in den Δ AUCs der vier verschiedenen Behandlungen festgestellt werden. Ebenso konnte kein Unterschied zwischen den einzelnen Zuckern mit und ohne Lactisol beobachtet werden, somit konnten wir keinen Einfluss der Süßintensität und von Lactisol auf die Glucagonkonzentrationen der Probanden nachweisen. Einer der möglichen Gründe dafür ist, dass bei dieser Studie geringere Glucosemengen, sprich 10 %ige Lösungen, eingesetzt wurden als beim herkömmlichen oGTT, bei dem 12 %ige Lösungen verwendet werden. Aufgrund dieser Ergebnisse können keine Schlüsse über den Einfluss eines Mono- bzw. Disaccharids auf die Regulierung von Glucagon gezogen werden. Da Lactisol ebenfalls keine Wirkung darauf zeigte, kann der Einfluss der Süße auf den Glucagonspiegel ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Masterarbeit und der daraus resultierenden Publikation erstmals der Effekt der oralen bzw. extraoralen, süßen Chemorezeption und der Struktur verschiedener Zucker in herkömmlich verwendeten Konzentrationen beschrieben. Die Ergebnisse der untersuchten Parameter zeigen, dass die Süßintensität der verwendeten Testlösungen keinen oder nur einen geringen Einfluss auf die Regulierung der Blutglucose hat. Es konnte kein Zusammenhang zwischen der oral wahrgenommenen Süße und der Regulierung der Blutglucose durch Insulin, Glucagon und GLP-1 sowie der Blutglucose selbst belegt werden. Ein wichtiger Parameter, welcher in künftigen Studien genauer unter den Einfluss von Glucose und Sucrose mit und ohne Lactisol untersucht werden sollte, ist GLP-1. Darüber hinaus sollten bei Studien ernährungsrelevante Mengen an Glucose und Sucrose eingesetzt werden, damit die Ergebnisse vergleichbar sind und eine aussagekräftige Grundlage zum Verständnis dieser Thematik bieten. Es sollte weiters untersucht werden, welche Rolle die Süßwahrnehmung beim Verzehr von zuckerhaltigen Lebensmitteln bei Frauen spielt. Ebenso wäre die Aufschlüsselung der langfristigen Auswirkungen von kalorischen, zuckerhaltigen Produkten von Relevanz.

5. Limitierungen und Stärken der Studie

Mehrere Limitierungen können in Bezug auf diese Studie erwähnt werden. Wichtig ist die Tatsache, dass die Untersuchung nur an Männern durchgeführt worden ist, da der weibliche Hormonzyklus die Regulierung der Plasmaglukose stark beeinflussen kann. Damit sind die Daten nicht direkt auf das weibliche Geschlecht übertragbar und nicht direkt mit Studien vergleichbar, wo beide Geschlechter untersucht wurden. In einigen Studien über GLP-1 wurde außerdem öfters auch GIP analysiert, welches ebenfalls Einfluss auf die Regulierung der Blutglukose hat. Gegebenenfalls könnte dieser Parameter zu einem vollständigeren Gesamtbild beitragen. Interessant wäre es für folgende Studien, die Blutabnahme in engeren Zeitabständen in der ersten Stunde nach Verabreichung der Testlösungen durchzuführen. Dies würde eine höhere Auflösung bieten und eventuelle Unterschiede in den $\Delta AUCs$ ließen sich besser ermitteln. Zusätzlich wären Langzeitinterventionsstudien wünschenswert, damit beobachtet werden kann, ob eine verlängerte Aktivierung des Süßrezeptors im GIT durch eine höhere Expression von GLUT die Resorption von Glucose begünstigt. Für die Forschung von CIPR-Effekten wäre die Etablierung standardisierter methodischer Ansätze sehr hilfreich, um die wissenschaftliche Grundlage zu stärken. Darunter zählen eine eindeutigere Beschreibung der verwendeten Zuckergehalte, da in einigen Studien nicht klar zwischen natürlichen und zugesetzten Zuckern unterschieden wird. Zudem gibt es keine Definition für SSBs, da dieser Begriff zu breit gefächert ist, womit eine unzureichende Messung der Exposition und den damit verbundenen Zuckerkonsum einhergeht⁶. Um die Aussagekraft von Studien zu erhöhen, wären größere Gruppen an ProbandInnen wünschenswert. Zusätzlich würden weitere Humanstudien mit Testlösungen mit Fructose und Glucose bzw. Glucose und Sucrose im Vergleich zu einer stichhaltigeren Studienlage positiv beitragen.

Zu den Stärken dieser Studie gehört das cross-over Design, wodurch ein klarer Vergleich der einzelnen Parameter untereinander ermöglicht wurde. Zudem wurde durch die große Stichprobe mit den 27 Probanden die Power von 82 % ($1-\beta$) erreicht. Dabei wurden eine Effektstärke von 0,5 für die Feststellung der Unterschiede der Plasmaglukose nach der Verabreichung der Glucose- und Sucroslösungen und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,5 vorausgesetzt (G-Power 3.1). Zusätzlich wurden Glucose und Sucrose in ernährungsrelevanten Konzentrationen eingesetzt, um die Süße der Testlösungen mit herkömmlichen, erhältlichen Softdrinks vergleichen zu können.

6. Zusammenfassung

Fragestellung: In dieser Studie wurden die Parameter für die Regulierung des Blutzuckerspiegels nach der Applikation von isokalorischen Sucrose- und Glucoselösungen bei 27 gesunden, männlichen Probanden untersucht. Der Süßegrad dieser Testlösungen wurden anhand von Lactisol eingestellt. Als Hypothesen für diese Masterarbeit wurde angenommen, dass sowohl die Süßintensität der vier Testlösungen als auch die Struktur des jeweiligen beinhalteten Zuckers die Glucosehomöostase und deren regulierenden Parametern der untersuchten Probanden beeinflusst.

Methodik: Die Untersuchung der aufgestellten Hypothesen erfolgte durch ein randomisiertes crossover-Design der Studie. Insgesamt 27 gesunde, männliche Probanden bekamen an vier Studientagen jeweils eine der Testlösungen (10% Glucose, 10% Sucrose, 10% Saccharose + 60 ppm Lactisol und 10% Glucose + 60 ppm Lactisol) verabreicht. Im nüchternen Zustand und 15, 30, 60, 90 und 120 Minuten nach Verabreichung der Lösung wurde ihnen Blut entnommen und daraus die Plasmaglukose, Plasmainsulin, GLP-1- und Glucagonkonzentrationen bestimmt.

Ergebnisse: Die Bewertung der Sucroselösung fiel süßer aus als die Glucoselösung. Die Zugabe von Lactisol zur Sucroselösung führte dazu, dass beide Lösungen gleich süß bewertet wurden. Die weniger süße Glucoselösung bewirkte im Vergleich zur Sucroselösung einen größeren Anstieg der Blutglucose nach 30 Minuten, somit ergab die Sucroselösung eine kleinere ΔAUC der Blutglucose (1082 ± 136) als die ΔAUC des Blutzuckerspiegels verursacht durch Glucoselösung (1567 ± 231). Die Modulierung der Süßintensität durch Lactisol hatte keinen Einfluss auf die erfassten Parameter Glucose, Insulin, GLP-1 und Glucagon.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie ließen darauf schließen, dass die Süße der vier verschiedenen Testlösungen nicht ausschlaggebend war, sondern die Struktur der eingesetzten Mono- und Disaccharide einen Einfluss auf die Regulation Blutglucosehomöostase hat.

7. Abstract

Objective: In this study we examined the regulation of the blood glucose levels after the application of isocaloric sucrose and glucose solutions on 27 healthy male volunteers. The sweetness of these test solutions was adjusted using lactisole. As hypotheses for this master's thesis it was assumed that both the sweetness intensity of the four test solutions and the structure of the respective contained sugars would influence the glucose homeostasis of the investigated, healthy, male subjects.

Methodology: To verify our hypotheses, we chose a randomized crossover study design. 27 healthy, male participants were selected in a previous screening. They participated in four study days, where they ingested one of the different test solutions (10 % glucose, 10 % sucrose, 10 % glucose with 60 ppm lactisole and 10 % sucrose with 60 ppm lactisole). A blood sample was collected before the treatment with one of the solutions (t₀), further ones were collected 15, 30, 60, 90 and 120 minutes after the treatment. These were used to determine the plasma concentrations of glucose itself, insulin, GLP-1 and glucagon. Additionally, the sweetness of the solutions had to be rated.

Results: The sucrose solution was described to be sweeter than the glucose solution, so lactisole was added to sucrose to modulate the sweetness and achieve an equisweet solution. The less sweet glucose solution caused a stronger increase of the blood glucose levels after 30 minutes in comparison to the sucrose solution. This was also reflected in the ΔAUC of the blood glucose levels caused by the sucrose solution (1082 ± 136) confronted with the ΔAUC of the blood glucose levels caused by the glucose solution (1567 ± 231). The modulation of the sweetness by lactisole had no impact on the investigated markers for blood glucose regulation, namely blood glucose, insulin, GLP-1 and glucagon.

Conclusion: The results we obtained in this study suggest that the structure of the applied sugars in the test solutions had a stronger impact on the investigated parameters which regulate the blood homeostasis than the sweetness of the solutions themselves.

8. Literaturverzeichnis

- (1) Mendis, S.; World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014*; 2014.
- (2) WHO. *Guideline: Sugars Intake for Adults and Children*; World Health Organization: Geneva, 2015.
- (3) Tim Lobstein; Hannah Brinsden. Obesity: Missing the 2025 Global Targets. Trends, Costs and Country Reports, 2020. www.worldobesity.org.
- (4) Withrow, D.; Alter, D. A. The Economic Burden of Obesity Worldwide: A Systematic Review of the Direct Costs of Obesity: The Direct Healthcare Costs of Obesity. *Obes. Rev.* **2011**, *12* (2), 131–141. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x>.
- (5) Mazarello Paes, V.; Hesketh, K.; O'Malley, C.; Moore, H.; Summerbell, C.; Griffin, S.; Sluijs, E. M. F.; Ong, K. K.; Lakshman, R. Determinants of Sugar-sweetened Beverage Consumption in Young Children: A Systematic Review. *Obes. Rev.* **2015**, *16* (11), 903–913. <https://doi.org/10.1111/obr.12310>.
- (6) Bucher Della Torre, S.; Keller, A.; Laure Depeyre, J.; Kruseman, M. Sugar-Sweetened Beverages and Obesity Risk in Children and Adolescents: A Systematic Analysis on How Methodological Quality May Influence Conclusions. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2016**, *116* (4), 638–659. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.05.020>.
- (7) Azaïs-Braesco, V.; Sluik, D.; Maillot, M.; Kok, F.; Moreno, L. A. A Review of Total & Added Sugar Intakes and Dietary Sources in Europe. *Nutr. J.* **2017**, *16* (1), 6. <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0225-2>.
- (8) Ruanpeng, D.; Thongprayoon, C.; Cheungpasitporn, W.; Harindhanavudhi, T. Sugar and Artificially Sweetened Beverages Linked to Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *QJM Int. J. Med.* **2017**, *110* (8), 513–520. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcx068>.
- (9) Hu, F. B. Resolved: There Is Sufficient Scientific Evidence That Decreasing Sugar-Sweetened Beverage Consumption Will Reduce the Prevalence of Obesity and Obesity-Related Diseases: Sugar-Sweetened Beverages and Risk of Obesity. *Obes. Rev.* **2013**, *14* (8), 606–619. <https://doi.org/10.1111/obr.12040>.
- (10) Popkin, B. M. Patterns of Beverage Use across the Lifecycle. *Physiol. Behav.* **2010**, *100* (1), 4–9. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.022>.
- (11) Perrar, I.; Schmitting, S.; Della Corte, K. W.; Buyken, A. E.; Alexy, U. Age and Time Trends in Sugar Intake among Children and Adolescents: Results from the DONALD Study. *Eur. J. Nutr.* **2020**, *59* (3), 1043–1054. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01965-y>.
- (12) Mennella, J. A.; Bobowski, N. K. The Sweetness and Bitterness of Childhood: Insights

from Basic Research on Taste Preferences. *Physiol. Behav.* **2015**, *152*, 502–507. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.05.015>.

(13) Chaudhari, N.; Roper, S. D. The Cell Biology of Taste. *J. Cell Biol.* **2010**, *190* (3), 285–296. <https://doi.org/10.1083/jcb.201003144>.

(14) Desor, J. A.; Beauchamp, G. K. Longitudinal Changes in Sweet Preferences in Humans. *Physiol. Behav.* **1987**, *39* (5), 639–641. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(87\)90166-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(87)90166-1).

(15) Mennella, J. A.; Lukasewycz, L. D.; Griffith, J. W.; Beauchamp, G. K. Evaluation of the Monell Forced-Choice, Paired-Comparison Tracking Procedure for Determining Sweet Taste Preferences across the Lifespan. *Chem. Senses* **2011**, *36* (4), 345–355. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq134>.

(16) Bertino, M.; Wehmer, F. Dietary Influences on the Development of Sucrose Acceptability in Rats. *Dev. Psychobiol.* **1981**, *14* (1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/dev.420140104>.

(17) Ma, J.; Chang, J.; Checklin, H. L.; Young, R. L.; Jones, K. L.; Horowitz, M.; Rayner, C. K. Effect of the Artificial Sweetener, Sucralose, on Small Intestinal Glucose Absorption in Healthy Human Subjects. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104* (6), 803–806. <https://doi.org/10.1017/S0007114510001327>.

(18) DiMeglio, D.; Mattes, R. Liquid versus Solid Carbohydrate: Effects on Food Intake and Body Weight. *Int. J. Obes.* **2000**, *24* (6), 794–800. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801229>.

(19) Silbernagel, G.; Machann, J.; Unmuth, S.; Schick, F.; Stefan, N.; Häring, H. U.; Fritsche, A. Effects of 4-Week Very-High-Fructose/Glucose Diets on Insulin Sensitivity, Visceral Fat and Intrahepatic Lipids: An Exploratory Trial. *Br. J. Nutr.* **2011**, *106* (1), 79–86. <https://doi.org/10.1017/S000711451000574X>.

(20) Santos, L. P.; Gigante, D. P.; Delpino, F. M.; Maciel, A. P.; Bielemann, R. M. Sugar Sweetened Beverages Intake and Risk of Obesity and Cardiometabolic Diseases in Longitudinal Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis with 1.5 Million Individuals. *Clin. Nutr. ESPEN* **2022**, *51*, 128–142. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.08.021>.

(21) Abbasalizad Farhangi, M.; Mohammadi Tofigh, A.; Jahangiri, L.; Nikniaz, Z.; Nikniaz, L. Sugar-Sweetened Beverages Intake and the Risk of Obesity in Children: An Updated Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Pediatr. Obes.* **2022**, *17* (8), e12914. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12914>.

(22) Te Morenga, L.; Mallard, S.; Mann, J. Dietary Sugars and Body Weight: Systematic Review and Meta-Analyses of Randomised Controlled Trials and Cohort Studies. *BMJ* **2012**,

346 (jan15 3), e7492–e7492. <https://doi.org/10.1136/bmj.e7492>.

(23) McGlynn, N. D.; Khan, T. A.; Wang, L.; Zhang, R.; Chiavaroli, L.; Au-Yeung, F.; Lee, J. J.; Noronha, J. C.; Comelli, E. M.; Blanco Mejia, S.; Ahmed, A.; Malik, V. S.; Hill, J. O.; Leiter, L. A.; Agarwal, A.; Jeppesen, P. B.; Rahelic, D.; Kahleová, H.; Salas-Salvadó, J.; Kendall, C. W. C.; Sievenpiper, J. L. Association of Low- and No-Calorie Sweetened Beverages as a Replacement for Sugar-Sweetened Beverages With Body Weight and Cardiometabolic Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw. Open* **2022**, *5* (3), e222092. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.2092>.

(24) Samaniego Vaesken, M. de L.; Partearroyo, T.; Varela Moreiras, G. Low and No Calorie Sweeteners, Diet and Health: An Updated Overview. *Nutr. Hosp.* **2021**, *37* (Spec No2), 24–27. <https://doi.org/10.20960/nh.03352>.

(25) Laviada-Molina, H.; Molina-Segui, F.; Pérez-Gaxiola, G.; Cuello-García, C.; Arjona-Villicaña, R.; Espinosa-Marrón, A.; Martinez-Portilla, R. J. Effects of Nonnutritive Sweeteners on Body Weight and BMI in Diverse Clinical Contexts: Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* **2020**, *21* (7), e13020. <https://doi.org/10.1111/obr.13020>.

(26) Rousham, E. K.; Goudet, S.; Markey, O.; Griffiths, P.; Boxer, B.; Carroll, C.; Petherick, E. S.; Pradeilles, R. Unhealthy Food and Beverage Consumption in Children and Risk of Overweight and Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv. Nutr. Bethesda Md* **2022**, *13* (5), 1669–1696. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac032>.

(27) Mace, O. J.; Affleck, J.; Patel, N.; Kellett, G. L. Sweet Taste Receptors in Rat Small Intestine Stimulate Glucose Absorption through Apical GLUT2. *J. Physiol.* **2007**, *582* (Pt 1), 379–392. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.130906>.

(28) Brown, R. J.; Walter, M.; Rother, K. I. Ingestion of Diet Soda before a Glucose Load Augments Glucagon-like Peptide-1 Secretion. *Diabetes Care* **2009**, *32* (12), 2184–2186. <https://doi.org/10.2337/dc09-1185>.

(29) Freychet, L.; Rizkalla, S. W.; Desplanque, N.; Basdevant, A.; Zirinis, P.; Tchobroutsky, G.; Slama, G. Effect of Intranasal Glucagon on Blood Glucose Levels in Healthy Subjects and Hypoglycaemic Patients with Insulin-Dependent Diabetes. *Lancet Lond. Engl.* **1988**, *1* (8599), 1364–1366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(88\)92181-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(88)92181-2).

(30) Löffler/Petrides *Biochemie und Pathobiochemie*, 9., vollständig überarbeitete Auflage.; Heinrich, P. C., Müller, M., Graeve, L., Löffler, G., Petrides, P. E., Eds.; Springer-Lehrbuch; Springer: Berlin Heidelberg, 2014.

(31) Brissova, M.; Fowler, M. J.; Nicholson, W. E.; Chu, A.; Hirshberg, B.; Harlan, D. M.;

Powers, A. C. Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy. *J. Histochem. Cytochem. Off. J. Histochem. Soc.* **2005**, 53 (9), 1087–1097. <https://doi.org/10.1369/jhc.5C6684.2005>.

(32) Komatsu, M.; Takei, M.; Ishii, H.; Sato, Y. Glucose-Stimulated Insulin Secretion: A Newer Perspective. *J. Diabetes Investig.* **2013**, 4 (6), 511–516. <https://doi.org/10.1111/jdi.12094>.

(33) Knopp, J. L.; Holder-Pearson, L.; Chase, J. G. Insulin Units and Conversion Factors: A Story of Truth, Boots, and Faster Half-Truths. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2019**, 13 (3), 597–600. <https://doi.org/10.1177/1932296818805074>.

(34) Khan, A. H.; Pessin, J. E. Insulin Regulation of Glucose Uptake: A Complex Interplay of Intracellular Signalling Pathways. *Diabetologia* **2002**, 45 (11), 1475–1483. <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0974-7>.

(35) Zisman, A.; Peroni, O. D.; Abel, E. D.; Michael, M. D.; Mauvais-Jarvis, F.; Lowell, B. B.; Wojtaszewski, J. F.; Hirshman, M. F.; Virkamaki, A.; Goodyear, L. J.; Kahn, C. R.; Kahn, B. B. Targeted Disruption of the Glucose Transporter 4 Selectively in Muscle Causes Insulin Resistance and Glucose Intolerance. *Nat. Med.* **2000**, 6 (8), 924–928. <https://doi.org/10.1038/78693>.

(36) McTernan, P. G.; Harte, A. L.; Anderson, L. A.; Green, A.; Smith, S. A.; Holder, J. C.; Barnett, A. H.; Eggo, M. C.; Kumar, S. Insulin and Rosiglitazone Regulation of Lipolysis and Lipogenesis in Human Adipose Tissue in Vitro. *Diabetes* **2002**, 51 (5), 1493–1498. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1493>.

(37) Göke, B. Islet Cell Function: Alpha and Beta Cells--Partners towards Normoglycaemia. *Int. J. Clin. Pract. Suppl.* **2008**, No. 159, 2–7. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01686.x>.

(38) Nauck, M. A.; Meier, J. J. Incretin Hormones: Their Role in Health and Disease. *Diabetes Obes. Metab.* **2018**, 20 Suppl 1, 5–21. <https://doi.org/10.1111/dom.13129>.

(39) Creutzfeldt, W. The Incretin Concept Today. *Diabetologia* **1979**, 16 (2), 75–85. <https://doi.org/10.1007/BF01225454>.

(40) Holst, J. J.; Gromada, J. Role of Incretin Hormones in the Regulation of Insulin Secretion in Diabetic and Nondiabetic Humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2004**, 287 (2), E199–206. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00545.2003>.

(41) Vangoitsenhoven, R.; Mathieu, C.; Van der Schueren, B. GLP1 and Cancer: Friend or Foe? *Endocr. Relat. Cancer* **2012**, 19 (5), F77–88. <https://doi.org/10.1530/ERC-12-0111>.

(42) Kreymann, B.; Williams, G.; Ghatge, M. A.; Bloom, S. R. Glucagon-like Peptide-1 7-36:

A Physiological Incretin in Man. *Lancet Lond. Engl.* **1987**, 2 (8571), 1300–1304. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(87\)91194-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(87)91194-9).

(43) Verdich, C.; Flint, A.; Gutzwiller, J. P.; Näslund, E.; Beglinger, C.; Hellström, P. M.; Long, S. J.; Morgan, L. M.; Holst, J. J.; Astrup, A. A Meta-Analysis of the Effect of Glucagon-like Peptide-1 (7-36) Amide on Ad Libitum Energy Intake in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2001**, 86 (9), 4382–4389. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.9.7877>.

(44) Nauck, M. A.; Heimesaat, M. M.; Orskov, C.; Holst, J. J.; 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), 301–307. <https://doi.org/10.1172/JCI116186>.

(45) Seghieri, M.; Rebelos, E.; Gastaldelli, A.; Astiarraga, B. D.; Casolaro, A.; Barsotti, E.; Pocai, A.; Nauck, M.; Muscelli, E.; Ferrannini, E. Direct Effect of GLP-1 Infusion on Endogenous Glucose Production in Humans. *Diabetologia* **2013**, 56 (1), 156–161. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2738-3>.

(46) Nauck, M. A.; Meier, J. J. The Incretin Effect in Healthy Individuals and Those with Type 2 Diabetes: Physiology, Pathophysiology, and Response to Therapeutic Interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2016**, 4 (6), 525–536. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00482-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00482-9).

(47) Parker, H. E.; Reimann, F.; Gribble, F. M. Molecular Mechanisms Underlying Nutrient-Stimulated Incretin Secretion. *Expert Rev. Mol. Med.* **2010**, 12, e1. <https://doi.org/10.1017/S146239940900132X>.

(48) Orskov, C.; Wettergren, A.; Holst, J. J. Secretion of the Incretin Hormones Glucagon-like Peptide-1 and Gastric Inhibitory Polypeptide Correlates with Insulin Secretion in Normal Man throughout the Day. *Scand. J. Gastroenterol.* **1996**, 31 (7), 665–670. <https://doi.org/10.3109/00365529609009147>.

(49) Kuhre, R. E.; Wewer Albrechtsen, N. J.; Hartmann, B.; Deacon, C. F.; Holst, J. J. Measurement of the Incretin Hormones: Glucagon-like Peptide-1 and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide. *J. Diabetes Complications* **2015**, 29 (3), 445–450. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.12.006>.

(50) Muscelli, E.; Mari, A.; Casolaro, A.; Camastra, S.; Seghieri, G.; Gastaldelli, A.; Holst, J. J.; Ferrannini, E. Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes* **2008**, 57 (5), 1340–1348. <https://doi.org/10.2337/db07-1315>.

(51) Færch, K.; Torekov, S. S.; Vistisen, D.; Johansen, N. B.; Witte, D. R.; Jonsson, A.; Pedersen, O.; Hansen, T.; Lauritzen, T.; Sandbæk, A.; Holst, J. J.; Jørgensen, M. E. GLP-1

Response to Oral Glucose Is Reduced in Prediabetes, Screen-Detected Type 2 Diabetes, and Obesity and Influenced by Sex: The ADDITION-PRO Study. *Diabetes* **2015**, *64* (7), 2513–2525. <https://doi.org/10.2337/db14-1751>.

(52) Calanna, S.; Christensen, M.; Holst, J. J.; Laferrère, B.; Gluud, L. L.; Vilsbøll, T.; Knop, F. K. Secretion of Glucagon-like Peptide-1 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analyses of Clinical Studies. *Diabetologia* **2013**, *56* (5), 965–972. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2841-0>.

(53) Powley, T. L.; Berthoud, H. R. Diet and Cephalic Phase Insulin Responses. *Am. J. Clin. Nutr.* **1985**, *42* (5), 991–1002. <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.5.991>.

(54) Bruce, D. G.; Storlien, L. H.; Furler, S. M.; Chisholm, D. J. Cephalic Phase Metabolic Responses in Normal Weight Adults. *Metabolism* **1987**, *36* (8), 721–725. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(87\)90106-5](https://doi.org/10.1016/0026-0495(87)90106-5).

(55) Teff, K. L.; Devine, J.; Engelman, K. Sweet Taste: Effect on Cephalic Phase Insulin Release in Men. *Physiol. Behav.* **1995**, *57* (6), 1089–1095. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)00373-D](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)00373-D).

(56) Abdallah, L.; Chabert, M.; Louis-Sylvestre, J. Cephalic Phase Responses to Sweet Taste. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *65* (3), 737–743. <https://doi.org/10.1093/ajcn/65.3.737>.

(57) Smeets, P. A. M.; Erkner, A.; de Graaf, C. Cephalic Phase Responses and Appetite. *Nutr. Rev.* **2010**, *68* (11), 643–655. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00334.x>.

(58) Powley, T. L. The Ventromedial Hypothalamic Syndrome, Satiety, and a Cephalic Phase Hypothesis. *Psychol. Rev.* **1977**, *84* (1), 89–126.

(59) Power, M. L.; Schulkin, J. Anticipatory Physiological Regulation in Feeding Biology: Cephalic Phase Responses. *Appetite* **2008**, *50* (2–3), 194–206. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2007.10.006>.

(60) Speakman, J. R. A Nonadaptive Scenario Explaining the Genetic Predisposition to Obesity: The “Predation Release” Hypothesis. *Cell Metab.* **2007**, *6* (1), 5–12. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.06.004>.

(61) Teff, K. L.; Engelman, K. Oral Sensory Stimulation Improves Glucose Tolerance in Humans: Effects on Insulin, C-Peptide, and Glucagon. *Am. J. Physiol.* **1996**, *270* (6 Pt 2), R1371–R1379. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1371>.

(62) Åhrén, B.; Holst, J. J. The Cephalic Insulin Response to Meal Ingestion in Humans Is Dependent on Both Cholinergic and Noncholinergic Mechanisms and Is Important for Postprandial Glycemia. *Diabetes* **2001**, *50* (5), 1030–1038. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.5.1030>.

- (63) Lasschuijt, M. P.; Mars, M.; de Graaf, C.; Smeets, P. A. M. Endocrine Cephalic Phase Responses to Food Cues: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* **2020**, *11* (5), 1364–1383. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa059>.
- (64) Wiedemann, S. J.; Rachid, L.; Illigens, B.; Böni-Schnetzler, M.; Donath, M. Y. Evidence for Cephalic Phase Insulin Release in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Appetite* **2020**, *155*, 104792. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2020.104792>.
- (65) Lee, A.; Owyang, C. Sugars, Sweet Taste Receptors, and Brain Responses. *Nutrients* **2017**, *9* (7), 653. <https://doi.org/10.3390/nu9070653>.
- (66) Yang, L.; Cui, M.; Liu, B. Current Progress in Understanding the Structure and Function of Sweet Taste Receptor. *J. Mol. Neurosci.* **2021**, *71* (2), 234–244. <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01642-4>.
- (67) Liu, B.; Ha, M.; Meng, X.-Y.; Kaur, T.; Khaleduzzaman, M.; Zhang, Z.; Jiang, P.; Li, X.; Cui, M. Molecular Mechanism of Species-Dependent Sweet Taste toward Artificial Sweeteners. *J. Neurosci.* **2011**, *31* (30), 11070–11076. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0791-11.2011>.
- (68) Masuda, K.; Koizumi, A.; Nakajima, K.; Tanaka, T.; Abe, K.; Misaka, T.; Ishiguro, M. Characterization of the Modes of Binding between Human Sweet Taste Receptor and Low-Molecular-Weight Sweet Compounds. *PLoS ONE* **2012**, *7* (4), e35380. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035380>.
- (69) Zhang, F.; Klebansky, B.; Fine, R. M.; Liu, H.; Xu, H.; Servant, G.; Zoller, M.; Tachdjian, C.; Li, X. Molecular Mechanism of the Sweet Taste Enhancers. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2010**, *107* (10), 4752–4757. <https://doi.org/10.1073/pnas.0911660107>.
- (70) Nie, Y.; Vignes, S.; Hobbs, J. R.; Conn, G. L.; Munger, S. D. Distinct Contributions of T1R2 and T1R3 Taste Receptor Subunits to the Detection of Sweet Stimuli. *Curr. Biol.* **2005**, *15* (21), 1948–1952. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.037>.
- (71) Winnig, M.; Bufe, B.; Kratochwil, N. A.; Slack, J. P.; Meyerhof, W. The Binding Site for Neohesperidin Dihydrochalcone at the Human Sweet Taste Receptor. *BMC Struct. Biol.* **2007**, *7* (1), 66. <https://doi.org/10.1186/1472-6807-7-66>.
- (72) Huang, L.; Shanker, Y. G.; Dubauskaite, J.; Zheng, J. Z.; Yan, W.; Rosenzweig, S.; Spielman, A. I.; Max, M.; Margolskee, R. F. Gγ13 Colocalizes with Gustducin in Taste Receptor Cells and Mediates IP3 Responses to Bitter Denatonium. *Nat. Neurosci.* **1999**, *2* (12), 1055–1062. <https://doi.org/10.1038/15981>.
- (73) Margolskee, R. F. Molecular Mechanisms of Bitter and Sweet Taste Transduction. *J. Biol. Chem.* **2002**, *277* (1), 1–4. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100054200>.

- (74) McLaughlin, S. K.; McKinnon, P. J.; Margolskee, R. F. Gustducin Is a Taste-Cell-Specific G Protein Closely Related to the Transducins. *Nature* **1992**, *357* (6379), 563–569. <https://doi.org/10.1038/357563a0>.
- (75) Wong, G. T.; Gannon, K. S.; Margolskee, R. F. Transduction of Bitter and Sweet Taste by Gustducin. *Nature* **1996**, *381* (6585), 796–800. <https://doi.org/10.1038/381796a0>.
- (76) Ma, Z.; Taruno, A.; Ohmoto, M.; Jyotaki, M.; Lim, J. C.; Miyazaki, H.; Niisato, N.; Marunaka, Y.; Lee, R. J.; Hoff, H.; Payne, R.; Demuro, A.; Parker, I.; Mitchell, C. H.; Henao-Mejia, J.; Tanis, J. E.; Matsumoto, I.; Tordoff, M. G.; Foscett, J. K. CALHM3 Is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron* **2018**, *98* (3), 547–561.e10. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.03.043>.
- (77) Taruno, A.; Vingtdeux, V.; Ohmoto, M.; Ma, Z.; Dvoryanchikov, G.; Li, A.; Adrien, L.; Zhao, H.; Leung, S.; Abernethy, M.; Koppel, J.; Davies, P.; Civan, M. M.; Chaudhari, N.; Matsumoto, I.; Hellekant, G.; Tordoff, M. G.; Marambaud, P.; Foscett, J. K. CALHM1 Ion Channel Mediates Purinergic Neurotransmission of Sweet, Bitter and Umami Tastes. *Nature* **2013**, *495* (7440), 223–226. <https://doi.org/10.1038/nature11906>.
- (78) Yarmolinsky, D. A.; Zuker, C. S.; Ryba, N. J. P. Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. *Cell* **2009**, *139* (2), 234–244. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.10.001>.
- (79) Yee, K. K.; Sukumaran, S. K.; Kotha, R.; Gilbertson, T. A.; Margolskee, R. F. Glucose Transporters and ATP-Gated K⁺ (KATP) Metabolic Sensors Are Present in Type 1 Taste Receptor 3 (T1r3)-Expressing Taste Cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108* (13), 5431–5436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108>.
- (80) Toyono, T.; Seta, Y.; Kataoka, S.; Oda, M.; Toyoshima, K. Differential Expression of the Glucose Transporters in Mouse Gustatory Papillae. *Cell Tissue Res.* **2011**, *345* (2), 243–252. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1210-x>.
- (81) Yasumatsu, K.; Ohkuri, T.; Yoshida, R.; Iwata, S.; Margolskee, R. F.; Ninomiya, Y. Sodium-Glucose Cotransporter 1 as a Sugar Taste Sensor in Mouse Tongue. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **2020**, *230* (4), e13529. <https://doi.org/10.1111/apha.13529>.
- (82) Jiang, P.; Cui, M.; Zhao, B.; Liu, Z.; Snyder, L. A.; Benard, L. M. J.; Osman, R.; Margolskee, R. F.; Max, M. Lactisole Interacts with the Transmembrane Domains of Human T1R3 to Inhibit Sweet Taste. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (15), 15238–15246. <https://doi.org/10.1074/jbc.M414287200>.
- (83) Nakagita, T.; Ishida, A.; Matsuya, T.; Kobayashi, T.; Narukawa, M.; Hirokawa, T.; Hashimoto, M.; Misaka, T. Structural Insights into the Differences among Lactisole Derivatives in Inhibitory Mechanisms against the Human Sweet Taste Receptor. *PLOS ONE* **2019**, *14* (3),

e0213552. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213552>.

- (84) Jiang, P.; Cui, M.; Zhao, B.; Snyder, L. A.; Benard, L. M. J.; Osman, R.; Max, M.; Margolskee, R. F. Identification of the Cyclamate Interaction Site within the Transmembrane Domain of the Human Sweet Taste Receptor Subunit T1R3. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (40), 34296–34305. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505255200>.
- (85) Kinnamon, S. C. Taste Receptor Signalling - from Tongues to Lungs. *Acta Physiol. Oxf. Engl.* **2012**, *204* (2), 158–168. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2011.02308.x>.
- (86) Trivedi, B. P. Neuroscience: Hardwired for Taste. *Nature* **2012**, *486* (7403), S7-9. <https://doi.org/10.1038/486S7a>.
- (87) Laffitte, A.; Neiers, F.; Briand, L. Functional Roles of the Sweet Taste Receptor in Oral and Extraoral Tissues. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2014**, *17* (4), 379–385. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000058>.
- (88) Rother, K. I.; Conway, E. M.; Sylvetsky, A. C. How Non-Nutritive Sweeteners Influence Hormones and Health. *Trends Endocrinol. Metab. TEM* **2018**, *29* (7), 455–467. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.04.010>.
- (89) Kokrashvili, Z.; Mosinger, B.; Margolskee, R. F. Taste Signaling Elements Expressed in Gut Enteroendocrine Cells Regulate Nutrient-Responsive Secretion of Gut Hormones. *Am. J. Clin. Nutr.* **2009**, *90* (3), 822S-825S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462T>.
- (90) Renwick, A. G.; Molinary, S. V. Sweet-Taste Receptors, Low-Energy Sweeteners, Glucose Absorption and Insulin Release. *Br. J. Nutr.* **2010**, *104* (10), 1415–1420. <https://doi.org/10.1017/S0007114510002540>.
- (91) Young, R. L.; Chia, B.; Isaacs, N. J.; Ma, J.; Khoo, J.; Wu, T.; Horowitz, M.; Rayner, C. K. Disordered Control of Intestinal Sweet Taste Receptor Expression and Glucose Absorption in Type 2 Diabetes. *Diabetes* **2013**, *62* (10), 3532–3541. <https://doi.org/10.2337/db13-0581>.
- (92) Jang, H.-J.; Kokrashvili, Z.; Theodorakis, M. J.; Carlson, O. D.; Kim, B.-J.; Zhou, J.; Kim, H. H.; Xu, X.; Chan, S. L.; Juhaszova, M.; Bernier, M.; Mosinger, B.; Margolskee, R. F.; Egan, J. M. Gut-Expressed Gustducin and Taste Receptors Regulate Secretion of Glucagon-like Peptide-1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104* (38), 15069–15074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706890104>.
- (93) Rehfeld, J. F. The New Biology of Gastrointestinal Hormones. *Physiol. Rev.* **1998**, *78* (4), 1087–1108. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1087>.
- (94) Dockray, G. J.; Varro, A.; Dimaline, R. Gastric Endocrine Cells: Gene Expression, Processing, and Targeting of Active Products. *Physiol. Rev.* **1996**, *76* (3), 767–798. <https://doi.org/10.1152/physrev.1996.76.3.767>.

- (95) Dockray, G. Gut Endocrine Secretions and Their Relevance to Satiety. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2004**, 4 (6), 557–560. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2004.05.005>.
- (96) Strader, A. D.; Woods, S. C. Gastrointestinal Hormones and Food Intake. *Gastroenterology* **2005**, 128 (1), 175–191. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.10.043>.
- (97) Dockray, G. J. Luminal Sensing in the Gut: An Overview. *J. Physiol. Pharmacol. Off. J. Pol. Physiol. Soc.* **2003**, 54 Suppl 4, 9–17.
- (98) Höfer, D.; Asan, E.; Drenckhahn, D. Chemosensory Perception in the Gut. *News Physiol. Sci. Int. J. Physiol. Prod. Jointly Int. Union Physiol. Sci. Am. Physiol. Soc.* **1999**, 14, 18–23. <https://doi.org/10.1152/physiologyonline.1999.14.1.18>.
- (99) Sternini, C.; Anselmi, L.; Rozengurt, E. Enteroendocrine Cells: A Site of “taste” in Gastrointestinal Chemosensing. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* **2008**, 15 (1), 73–78. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>.
- (100) Iwatsuki, K.; Uneyama, H. Sense of Taste in the Gastrointestinal Tract. *J. Pharmacol. Sci.* **2012**, 118 (2), 123–128. <https://doi.org/10.1254/jphs.11r08cp>.
- (101) Papacoea, T.; Papacoea, R.; Rădoi, M.; Pițuru, S.; Balan, D. G. Stomach “tastes” the Food and Adjusts Its Emptying: A Neurophysiological Hypothesis (Review). *Exp. Ther. Med.* **2020**, 20 (3), 2392–2395. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8874>.
- (102) Karimian Azari, E.; Smith, K. R.; Yi, F.; Osborne, T. F.; Bizzotto, R.; Mari, A.; Pratley, R. E.; Kyriazis, G. A. Inhibition of Sweet Chemosensory Receptors Alters Insulin Responses during Glucose Ingestion in Healthy Adults: A Randomized Crossover Interventional Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **2017**, 105 (4), 1001–1009. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.146001>.
- (103) Steinert, R. E.; Gerspach, A. C.; Gutmann, H.; Asarian, L.; Drewe, J.; Beglinger, C. The Functional Involvement of Gut-Expressed Sweet Taste Receptors in Glucose-Stimulated Secretion of Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) and Peptide YY (PYY). *Clin. Nutr.* **2011**, 30 (4), 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.007>.
- (104) Margolskee, R. F.; Dyer, J.; Kokrashvili, Z.; Salmon, K. S. H.; Ilegems, E.; Daly, K.; Maillet, E. L.; Ninomiya, Y.; Mosinger, B.; Shirazi-Beechey, S. P. T1R3 and Gustducin in Gut Sense Sugars to Regulate Expression of Na⁺-Glucose Cotransporter 1. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104 (38), 15075–15080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706678104>.
- (105) Qian, C.; Qi, Y.; Feng, R.; Yang, M.; Zhang, M.; Liu, W.; Rayner, C. K.; Ma, J. Sucralose Can Improve Glucose Tolerance and Upregulate Expression of Sweet Taste Receptors and Glucose Transporters in an Obese Rat Model. *Eur. J. Nutr.* **2021**, 60 (4), 1809–1817. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02375-1>.
- (106) Nichol, A. D.; Salame, C.; Rother, K. I.; Pepino, M. Y. Effects of Sucralose Ingestion

versus Sucralose Taste on Metabolic Responses to an Oral Glucose Tolerance Test in Participants with Normal Weight and Obesity: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients* **2019**, *12* (1), 29. <https://doi.org/10.3390/nu12010029>.

(107) Dalenberg, J. R.; Patel, B. P.; Denis, R.; Veldhuizen, M. G.; Nakamura, Y.; Vinke, P. C.; Luquet, S.; Small, D. M. Short-Term Consumption of Sucralose with, but Not without, Carbohydrate Impairs Neural and Metabolic Sensitivity to Sugar in Humans. *Cell Metab.* **2020**, *31* (3), 493–502.e7. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.01.014>.

(108) Grüneis, V.; Schweiger, K.; Galassi, C.; Karl, C. M.; Tremml, J.; Ley, J. P.; König, J.; Krammer, G. E.; Somoza, V.; Lieder, B. Sweetness Perception Is Not Involved in the Regulation of Blood Glucose after Oral Application of Sucrose and Glucose Solutions in Healthy Male Subjects. *Mol. Nutr. Food Res.* **2021**, *65* (2), e2000472. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000472>.

(109) Varsamis, P.; Larsen, R. N.; Dunstan, D. W.; Jennings, G. L.; Owen, N.; Kingwell, B. A. The Sugar Content of Soft Drinks in Australia, Europe and the United States. *Med. J. Aust.* **2017**, *206* (10), 454–455. <https://doi.org/10.5694/mja16.01316>.

(110) Karl, C. M.; Wendelin, M.; Lutsch, D.; Schleining, G.; Dürrschmid, K.; Ley, J. P.; Krammer, G. E.; Lieder, B. Structure-Dependent Effects of Sweet and Sweet Taste Affecting Compounds on Their Sensorial Properties. *Food Chem. X* **2020**, *7*, 100100. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2020.100100>.

(111) Crapo, P. A.; Scarlett, J. A.; Kolterman, O. G.; Sanders, L. R.; Hofeldt, F. D.; Olefsky, J. M. The Effects of Oral Fructose, Sucrose, and Glucose in Subjects with Reactive Hypoglycemia. *Diabetes Care* **1982**, *5* (5), 512–517. <https://doi.org/10.2337/diacare.5.5.512>.

(112) Tey, S. L.; Salleh, N. B.; Henry, J.; Forde, C. G. Effects of Aspartame-, Monk Fruit-, Stevia- and Sucrose-Sweetened Beverages on Postprandial Glucose, Insulin and Energy Intake. *Int. J. Obes.* **2017**, *41* (3), 450–457. <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.225>.

(113) Anderson, G. H.; Catherine, N. L. A.; Woodend, D. M.; Wolever, T. M. S. Inverse Association between the Effect of Carbohydrates on Blood Glucose and Subsequent Short-Term Food Intake in Young Men. *Am. J. Clin. Nutr.* **2002**, *76* (5), 1023–1030. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.5.1023>.

(114) Pepino, M. Y.; Tiemann, C. D.; Patterson, B. W.; Wice, B. M.; Klein, S. Sucralose Affects Glycemic and Hormonal Responses to an Oral Glucose Load. *Diabetes Care* **2013**, *36* (9), 2530–2535. <https://doi.org/10.2337/dc12-2221>.

(115) Zarei, S.; Mosalanejad, L.; Ghobadifar, M. A. Blood Glucose Levels, Insulin Concentrations, and Insulin Resistance in Healthy Women and Women with Premenstrual

Syndrome: A Comparative Study. *Clin. Exp. Reprod. Med.* **2013**, 40 (2), 76–82. <https://doi.org/10.5653/cerm.2013.40.2.76>.

(116) Morgan, J. F.; Reid, F.; Lacey, J. H. The SCOFF Questionnaire: Assessment of a New Screening Tool for Eating Disorders. *BMJ* **1999**, 319 (7223), 1467–1468. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7223.1467>.

(117) Höhl, K.; Busch-Stockfisch, M. The Influence of Sensory Training on Taste Sensitivity. Effects on Sweet and Bitter Perception over a Half-Year Period. *Ernährungs Umsch.* **2015**, No. 62(12), 208–215. <https://doi.org/10.4455/eu.2015.035>.

(118) Carocho, M.; Morales, P.; Ferreira, I. C. F. R. Sweeteners as Food Additives in the XXI Century: A Review of What Is Known, and What Is to Come. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, 107, 302–317. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.06.046>.

(119) Kellett, G. L.; Helliwell, P. A. The Diffusive Component of Intestinal Glucose Absorption Is Mediated by the Glucose-Induced Recruitment of GLUT2 to the Brush-Border Membrane. *Biochem. J.* **2000**, 350 Pt 1, 155–162.

(120) Qi, X.; Tester, R. F. Fructose, Galactose and Glucose – In Health and Disease. *Clin. Nutr. ESPEN* **2019**, 33, 18–28. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.004>.

(121) Kellett, G. L.; Brot-Laroche, E.; Mace, O. J.; Leturque, A. Sugar Absorption in the Intestine: The Role of GLUT2. *Annu. Rev. Nutr.* **2008**, 28, 35–54. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518>.

(122) Muriel, P.; López-Sánchez, P.; Ramos-Tovar, E. Fructose and the Liver. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22 (13), 6969. <https://doi.org/10.3390/ijms22136969>.

(123) Taskinen, M.-R.; Packard, C. J.; Borén, J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients* **2019**, 11 (9), E1987. <https://doi.org/10.3390/nu11091987>.

(124) Jang, C.; Hui, S.; Lu, W.; Cowan, A. J.; Morscher, R. J.; Lee, G.; Liu, W.; Tesz, G. J.; Birnbaum, M. J.; Rabinowitz, J. D. The Small Intestine Converts Dietary Fructose into Glucose and Organic Acids. *Cell Metab.* **2018**, 27 (2), 351–361.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.12.016>.

(125) Sato, Y.; Ito, T.; Udaka, N.; Kanisawa, M.; Noguchi, Y.; Cushman, S. W.; Satoh, S. Immunohistochemical Localization of Facilitated-Diffusion Glucose Transporters in Rat Pancreatic Islets. *Tissue Cell* **1996**, 28 (6), 637–643. [https://doi.org/10.1016/s0040-8166\(96\)80067-x](https://doi.org/10.1016/s0040-8166(96)80067-x).

(126) Evans, R. A.; Frese, M.; Romero, J.; Cunningham, J. H.; Mills, K. E. Fructose Replacement of Glucose or Sucrose in Food or Beverages Lowers Postprandial Glucose and Insulin without Raising Triglycerides: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Clin.*

Nutr. **2017**, *106* (2), 506–518. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.145151>.

(127) Keeble, D. S.; Farland, M. Z.; Eaddy, J. Glycemic Control Is an Important Consideration in Diabetes Care. *Am. Fam. Physician* **2014**, *90* (8), 524–526.

(128) Teff, K. L.; Elliott, S. S.; Tschöp, M.; Kieffer, T. J.; Rader, D.; Heiman, M.; Townsend, R. R.; Keim, N. L.; D'Alessio, D.; Havel, P. J. Dietary Fructose Reduces Circulating Insulin and Leptin, Attenuates Postprandial Suppression of Ghrelin, and Increases Triglycerides in Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2004**, *89* (6), 2963–2972. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031855>.

(129) Braunstein, C. R.; Noronha, J. C.; Khan, T. A.; Mejia, S. B.; Wolever, T. M.; Josse, R. G.; Kendall, C. W.; Sievenpiper, J. L. Effect of Fructose and Its Epimers on Postprandial Carbohydrate Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Nutr. Edinb. Scotl.* **2020**, *39* (11), 3308–3318. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.002>.

(130) Gromada, J.; Franklin, I.; Wollheim, C. B. Alpha-Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains. *Endocr. Rev.* **2007**, *28* (1), 84–116. <https://doi.org/10.1210/er.2006-0007>.

(131) Renwick, A. G. Intense Sweeteners, Food Intake, and the Weight of a Body of Evidence. *Physiol. Behav.* **1994**, *55* (1), 139–143. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90021-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90021-3).

(132) Just, T.; Pau, H. W.; Engel, U.; Hummel, T. Cephalic Phase Insulin Release in Healthy Humans after Taste Stimulation? *Appetite* **2008**, *51* (3), 622–627. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.04.271>.

(133) Glendinning, J. I.; Frim, Y. G.; Hochman, A.; Lubitz, G. S.; Basile, A. J.; Sclafani, A. Glucose Elicits Cephalic-Phase Insulin Release in Mice by Activating K_{ATP} Channels in Taste Cells. *Am. J. Physiol.-Regul. Integr. Comp. Physiol.* **2017**, *312* (4), R597–R610. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00433.2016>.

(134) Kojima, I.; Medina, J.; Nakagawa, Y. Role of the Glucose-Sensing Receptor in Insulin Secretion. *Diabetes Obes. Metab.* **2017**, *19*, 54–62. <https://doi.org/10.1111/dom.13013>.

(135) Hamano, K.; Nakagawa, Y.; Ohtsu, Y.; Li, L.; Medina, J.; Tanaka, Y.; Masuda, K.; Komatsu, M.; Kojima, I. Lactisole Inhibits the Glucose-Sensing Receptor T1R3 Expressed in Mouse Pancreatic β -Cells. *J. Endocrinol.* **2015**, *226* (1), 57–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0102>.

(136) Feldman, M.; Richardson, C. T. Role of Thought, Sight, Smell, and Taste of Food in the Cephalic Phase of Gastric Acid Secretion in Humans. *Gastroenterology* **1986**, *90* (2), 428–433. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(86\)90943-1](https://doi.org/10.1016/0016-5085(86)90943-1).

- (137) Lustig, R. H. Fructose: Metabolic, Hedonic, and Societal Parallels with Ethanol. *J. Am. Diet. Assoc.* **2010**, *110* (9), 1307–1321. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2010.06.008>.
- (138) Kuhre, R. E.; Gribble, F. M.; Hartmann, B.; Reimann, F.; Windeløv, J. A.; Rehfeld, J. F.; Holst, J. J. Fructose Stimulates GLP-1 but Not GIP Secretion in Mice, Rats, and Humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **2014**, *306* (7), G622-630. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00372.2013>.
- (139) Steinert, R. E.; Frey, F.; Töpfer, A.; Drewe, J.; Beglinger, C. Effects of Carbohydrate Sugars and Artificial Sweeteners on Appetite and the Secretion of Gastrointestinal Satiety Peptides. *Br. J. Nutr.* **2011**, *105* (9), 1320–1328. <https://doi.org/10.1017/S000711451000512X>.
- (140) Fujita, Y.; Wideman, R. D.; Speck, M.; Asadi, A.; King, D. S.; Webber, T. D.; Haneda, M.; Kieffer, T. J. Incretin Release from Gut Is Acutely Enhanced by Sugar but Not by Sweeteners in Vivo. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2009**, *296* (3), E473-479. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90636.2008>.
- (141) Reimann, F.; Habib, A. M.; Tolhurst, G.; Parker, H. E.; Rogers, G. J.; Gribble, F. M. Glucose Sensing in L Cells: A Primary Cell Study. *Cell Metab.* **2008**, *8* (6), 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.11.002>.
- (142) Saltiel, M. Y.; Kuhre, R. E.; Christiansen, C. B.; Eliassen, R.; Conde-Frieboes, K. W.; Rosenkilde, M. M.; Holst, J. J. Sweet Taste Receptor Activation in the Gut Is of Limited Importance for Glucose-Stimulated GLP-1 and GIP Secretion. *Nutrients* **2017**, *9* (4), E418. <https://doi.org/10.3390/nu9040418>.
- (143) Wu, T.; Bound, M. J.; Standfield, S. D.; Bellon, M.; Young, R. L.; Jones, K. L.; Horowitz, M.; Rayner, C. K. Artificial Sweeteners Have No Effect on Gastric Emptying, Glucagon-Like Peptide-1, or Glycemia After Oral Glucose in Healthy Humans. *Diabetes Care* **2013**, *36* (12), e202–e203. <https://doi.org/10.2337/dc13-0958>.
- (144) Ahmad, S. Y.; Friel, J. K.; Mackay, D. S. Effect of Sucralose and Aspartame on Glucose Metabolism and Gut Hormones. *Nutr. Rev.* **2020**, *78* (9), 725–746. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz099>.
- (145) Jones, B.; Bloom, S. R.; Buenaventura, T.; Tomas, A.; Rutter, G. A. Control of Insulin Secretion by GLP-1. *Peptides* **2018**, *100*, 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.12.013>.
- (146) Lund, A.; Vilsbøll, T.; Bagger, J. I.; Holst, J. J.; Knop, F. K. The Separate and Combined Impact of the Intestinal Hormones, GIP, GLP-1, and GLP-2, on Glucagon Secretion in Type 2 Diabetes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **2011**, *300* (6), E1038-1046. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00665.2010>.

9. Anhang

9.1 Absolutwerte der Plasmaglukose

Tabelle 10: Berechnete Absolutwerte der Plasmaglukose in mg dL⁻¹ für alle untersuchten Probanden in der Studie. Erklärung der Codierung der Testlösungen: A steht für die 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol, B für die 10 %ige Sucroselösung, C für die 10 %ige Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol und D für die 10 %ige Glucoselösung.

ID	Testlösung	t0	t15	t30	t60	t90	t120
01	A	56,88	96,81	82,41	81,31	42,44	45,23
01	B	81,24	81,61	92,86	55,95	63,51	53,03
01	C	67,57	80,61	116,06	84,74	67,48	59,40
01	D	56,96	66,40	125,81	107,22	60,39	43,80
02	A	44,63	97,66	88,41	45,32	35,41	49,12
02	B	61,67	72,49	98,36	80,79	67,44	52,66
02	C	72,49	105,93	115,38	87,53	66,14	57,64
02	D	60,47	118,29	121,02	102,57	57,84	59,16
03	A	73,22	121,32	76,92	47,53	63,64	63,76
03	B	65,33	93,38	100,57	107,84	76,43	66,24
03	C	51,92	70,96	78,05	131,74	73,31	81,43
03	D	49,69	115,66	136,57	123,82	77,06	47,54
04	A	75,49	89,02	112,21	100,03	72,91	57,82
04	B	58,76	96,72	84,18	62,80	66,57	56,22
04	C	59,43	98,99	70,31	54,69	58,01	59,20
04	D	67,04	87,87	139,69	104,18	64,23	61,62
05	A	84,41	79,79	106,25	118,76	73,34	67,51
05	B	74,36	115,87	99,06	99,63	67,51	68,26
05	C	80,10	86,95	116,78	87,89	75,57	72,72
05	D	77,23	107,46	107,42	72,46	69,36	71,95
06	A	50,24	82,45	118,77	77,50	45,44	40,60
06	B	59,36	75,18	90,17	59,33	39,43	55,41
06	C	60,27	69,87	71,21	55,25	57,26	56,44
06	D	61,18	88,37	88,91	71,99	58,70	53,37
07	A	71,28	70,50	88,84	79,87	62,17	52,81
07	B	71,54	79,82	68,63	69,05	74,80	67,76
07	C	72,29	95,53	77,03	63,67	68,77	67,90
07	D	79,92	91,79	120,03	73,55	68,58	70,30
09	A	80,67	88,95	108,35	63,32	62,26	62,73
09	B	76,72	105,55	84,99	65,24	74,17	69,97
09	C	70,27	112,95	116,42	75,55	65,06	65,90
09	D	73,67	90,76	87,83	64,57	72,60	60,48
10	A	88,17	82,47	105,16	79,53	55,73	52,02
10	B	74,90	89,01	103,00	48,89	45,68	64,62

10	C	70,16	94,20	102,32	48,50	41,88	58,97
10	D	66,18	82,49	108,73	51,31	53,34	44,53
11	A	48,64	99,83	119,93	37,20	51,39	56,29
11	B	70,23	92,33	58,78	62,33	60,30	55,85
11	C	69,83	85,44	105,03	65,78	57,07	58,73
11	D	65,52	89,95	104,76	51,76	56,17	55,63
12	A	69,69	93,33	110,94	51,43	37,82	61,86
12	B	67,77	103,87	103,71	51,36	55,49	56,95
12	C	75,28	98,29	106,99	47,80	56,45	66,38
12	D	72,44	90,71	99,27	53,97	56,62	61,32
16	A	69,29	85,70	85,85	73,76	57,54	58,62
16	B	74,51	95,92	93,82	68,05	59,01	65,94
16	C	59,83	88,41	95,94	61,18	64,41	81,25
16	D	64,88	92,42	108,52	78,97	65,23	61,86
19	A	91,95	126,25	174,16	91,66	82,86	82,04
19	B	93,55	104,44	132,61	124,13	99,43	99,27
19	C	87,51	97,79	115,87	81,46	84,43	91,08
19	D	103,12	127,42	142,06	113,26	109,79	93,55
20	A	73,09	81,07	103,51	103,95	88,20	74,87
20	B	71,21	111,30	106,09	73,37	53,35	47,26
20	C	77,97	105,11	117,69	110,50	87,01	84,50
20	D	73,84	104,05	118,81	90,04	59,85	67,73
24	A	75,26	99,56	94,84	75,09	78,21	66,78
24	B	80,68	87,51	96,05	70,57	69,44	66,53
24	C	80,92	77,56	79,60	71,74	78,14	70,45
24	D	76,22	102,20	93,68	80,54	70,57	69,09
25	A	68,49	84,97	101,14	101,30	70,98	54,54
25	B	67,40	70,72	81,49	56,11	60,10	59,17
25	C	74,47	71,58	96,33	80,51	67,48	64,89
25	D	76,56	81,87	79,38	53,86	49,71	58,68
27	A	65,07	80,30	93,28	65,78	45,82	52,54
27	B	62,28	72,86	108,55	71,05	68,80	75,84
27	C	60,44	97,30	107,87	63,38	61,78	62,40
27	D	67,46	70,77	89,63	76,24	54,81	40,35
28	A	69,16	71,63	84,78	95,60	74,83	68,20
28	B	71,37	68,49	70,95	92,73	66,21	65,04
28	C	64,43	83,02	95,43	119,29	99,00	77,15
28	D	79,64	90,18	102,45	95,57	74,85	57,62
29	A	82,65	141,59	161,55	87,79	66,92	69,53
29	B	78,89	121,20	151,64	75,66	78,80	85,42
29	C	81,62	115,80	145,59	82,86	78,14	85,14
29	D	110,00	130,59	156,18	97,80	62,37	68,94
31	A	52,85	73,48	79,16	60,10	51,89	59,59

31	B	82,47	73,96	92,36	89,45	71,66	68,62
31	C	71,39	86,09	84,40	83,48	58,84	63,42
31	D	63,07	90,15	81,23		76,42	65,20
33	A	86,72	94,43	128,35	98,11	53,93	65,29
33	B	74,54	114,45	103,89		63,41	62,66
33	C	68,79	86,98	116,86	59,90	49,29	66,99
33	D	74,12	80,91	107,76	102,10	72,67	57,45
35	A	70,64	122,79	111,08	66,32	56,72	62,28
35	B	81,01	120,84	106,32	67,82	70,21	68,00
35	C	76,20	116,29	72,87		62,77	66,69
35	D	73,19	88,19	91,36	65,63		67,16
37	A	81,43	103,47	125,12	73,50	50,98	65,73
37	B	81,64	112,25	98,99	56,57	71,72	72,28
37	C	79,81	96,05	126,34	76,59	63,97	68,62
37	D	72,49	91,29	130,21	69,63	61,24	61,31
38	A	69,55	115,21	120,17	94,84	56,38	61,86
38	B	70,38	112,56	89,04	76,78	61,60	65,71
38	C	62,32	100,21	109,63	69,74	58,76	64,67
38	D	74,15	99,48	116,60	80,45	63,48	63,66
39	A	79,76	103,39	75,57		67,34	78,68
39	B	82,10	105,22	90,43	66,42	84,42	91,73
39	C	86,58	95,74	106,94	75,13	90,11	87,53
39	D	103,62	113,72	113,60	69,36	77,41	85,97
32	A	88,17	97,28	128,40	75,14	71,53	63,07
32	B	76,72	86,38	94,16	94,39	86,10	74,29
32	C	89,77	97,14	134,13	74,88	80,85	66,13
32	D	67,82	101,66	92,84	80,10	78,73	75,73
42	A	55,98	80,73	98,41	61,10	47,84	69,91
42	B	68,54	106,86	92,37	50,07	60,35	62,33
42	C	68,57	80,31	103,45	54,49	57,75	71,25
42	D	71,27	119,29	103,35	69,60		70,38

9.2 Absolutwerte der Plasmainsulinkonzentrationen

Tabelle 11: Berechnete Absolutwerte der Plasmainsulinkonzentrationen in $\mu\text{IU mL}^{-1}$ für alle untersuchten Probanden in der Studie. Erklärung der Codierung der Testlösungen: A steht für die 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol, B für die 10 %ige Sucroselösung, C für die 10 %ige Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol und D für die 10 %ige Glucoselösung.

ID	Testlösung	t0	t15	t30	t60	t90	t120
01	A	12,50	40,78	50,88	23,09	5,55	1,84
01	B	17,10	42,73	52,83	9,29	6,92	5,24
01	C	13,85	34,37	35,65	23,98	14,28	7,69

01	D	9,30	24,66	41,23	51,02	11,00	6,18
02	A	11,13	79,74	65,82	19,55	6,39	4,36
02	B	10,12	62,61	69,72	20,42	11,24	6,41
02	C	7,82	57,53	65,23	43,79	10,92	6,45
02	D	9,74	136,84	57,21	41,61	15,13	7,36
03	A	6,16	33,12	32,26	23,78	8,69	0,16
03	B	7,46	25,83	20,46	15,78	14,50	11,49
03	C	3,55	3,01	17,30	12,85	16,76	11,87
03	D	4,53	35,73	35,61	28,69	11,52	7,96
04	A	4,24	19,22	34,71	19,35	6,88	4,42
04	B	4,17	19,35	21,07	4,90	1,45	1,87
04	C	2,50	17,60	9,40	2,69	2,27	7,76
04	D	5,76	31,79	53,00	19,40	6,71	5,03
05	A	17,00	22,00	1,42	41,55	19,78	10,07
05	B	12,65	18,21	45,60	25,95	11,42	13,33
05	C	13,63	45,76	60,88	27,80	16,42	15,29
05	D	12,77	51,71	57,35	18,44	20,07	11,74
06	A	20,74	86,18	91,68	92,62	21,93	14,64
06	B	18,52	85,40	77,84	45,08	15,56	12,35
06	C	23,61	81,85	33,15	9,58	11,16	11,93
06	D	21,73	47,96	79,54	59,36	17,00	12,75
07	A	6,31	42,14	43,77	33,44	10,22	9,06
07	B	18,64	30,27	21,30	16,68	10,96	10,18
07	C	13,10	77,11	43,02	16,60	16,69	7,30
07	D	16,10	48,01	60,01	21,23	12,74	12,42
09	A	26,41	95,49	85,96	36,98	14,24	14,60
09	B	18,82	94,59	66,49	30,49	20,08	17,60
09	C	17,67	19,42	97,05	36,07	21,28	23,64
09	D	25,64	82,20	77,50	17,15	19,46	15,48
10	A	7,37	28,74	81,90	59,00	10,03	4,41
10	B	8,91	51,46	83,84	12,01	6,35	7,12
10	C	7,43	37,26	74,21	18,13	7,21	5,58
10	D	6,17	40,90	67,28	19,43	4,78	4,68
11	A	6,94	57,48	82,21	9,71	6,07	8,21
11	B	3,98	45,22	46,05	7,51	3,27	5,19
11	C	10,88	53,61	67,43	7,93	4,40	26,51
11	D	5,55	48,65	94,33	7,93	4,40	26,51
12	A	15,94	84,60	73,83	17,41	6,54	7,11
12	B	12,04	90,22	87,31	13,46	8,30	9,00
12	C	9,66	77,26	85,02	13,88	15,89	9,99
12	D	10,87	82,34	65,37	21,84	9,75	7,02
16	A	8,40	27,25	52,64	37,88	13,72	8,03
16	B	21,26	72,68	102,12	20,37	9,27	13,76

16	C	12,25	19,86	61,41	51,40	11,09	8,24
16	D	7,96	29,07	46,60	11,31	7,52	2,82
19	A	29,88	91,82	91,76	79,59	25,97	19,58
19	B	41,16	87,42	120,81	86,33	69,26	27,27
19	C	47,18	59,85	74,75	54,63	41,41	35,02
19	D	39,07	61,92	79,28	63,40	39,70	40,76
20	A	10,88	35,72	49,79	29,23	31,85	14,73
20	B	13,13	67,99	80,80	39,17	12,51	9,47
20	C	21,86	64,22	82,70	59,93	42,67	32,61
20	D	18,03	45,41	60,33	32,26	16,25	12,36
24	A	24,80	57,26	65,13	32,37	65,55	18,34
24	B	23,18	32,81	44,58	33,17	37,41	17,24
24	C	43,59	40,39	33,26	40,56	65,31	40,12
24	D	23,20	73,19	70,97	74,07	47,14	22,49
25	A	18,77	69,87	71,79	44,85	19,02	10,51
25	B	19,25	37,76	43,74	20,50	14,59	16,21
25	C	30,20	24,73	93,20	60,68	21,56	18,76
25	D	13,17	42,55	63,89	31,31	13,32	10,82
27	A	8,51	33,24	58,93	33,45	6,67	6,08
27	B	5,83	22,28	37,55	11,86	5,52	5,42
27	C	6,82	33,81	37,56	11,34	7,59	4,69
27	D	7,17	19,72	29,35	35,57	14,83	5,08
28	A	7,46	8,10	13,52	22,70	13,39	10,74
28	B	10,58	5,55	15,21	21,26	11,80	11,35
28	C	8,78	11,15	17,51	13,96	13,60	10,64
28	D	8,17	19,54	21,49	24,23	18,61	4,24
29	A	31,20	114,19	106,59	49,41	21,92	21,40
29	B	20,11	58,05	96,34	19,55	15,20	27,32
29	C	29,12	79,03	85,43	38,54	27,89	31,26
29	D	35,08	88,15	159,32	60,57	20,88	25,40
31	A	7,33	21,08	40,85	29,08	12,22	18,76
31	B	10,32	30,48	17,85	48,54	17,47	24,09
31	C	11,83	27,66	33,50	44,60	13,89	17,25
31	D	10,23	50,57	58,45	1,87	18,27	14,07
33	A	19,48	131,57	203,19	81,53	27,23	18,52
33	B	16,03	98,33	85,53	37,78	47,10	30,21
33	C	20,72	143,35	212,36	67,70	27,41	17,35
33	D	20,73	210,18	157,42	92,72	32,97	25,67
35	A	12,19	66,35	83,98	26,16	7,20	7,10
35	B	12,72	60,76	53,85	2,53	10,36	9,21
35	C	14,86	27,36	57,54	21,74	8,97	9,06
35	D	10,11	30,61	68,13	69,29	17,78	11,16
37	A	18,52	71,56	75,99	41,63	14,16	13,35

37	B	24,27	64,45	61,37	27,76	22,48	18,85
37	C	16,26	61,34	51,37		12,98	15,32
37	D	18,36	50,07	44,46	26,70		16,70
38	A	21,63	35,41	84,62	30,82	8,62	9,73
38	B	16,01	72,60	64,49	14,83	9,29	8,35
38	C	14,24	45,14	90,79	13,50	10,94	10,07
38	D	15,58	31,63	90,12	21,08	6,88	6,97
39	A	20,73	63,23	79,57	92,72	32,97	25,67
39	B	15,27	81,91	92,65	47,26	14,43	7,81
39	C	19,14	73,38	36,46	13,17	10,57	10,56
39	D	13,14	80,64	55,16	12,29	16,98	10,73
32	A	15,58	79,12	53,82	0,63	17,36	12,73
32	B	8,02	81,15	51,06	13,00	16,60	8,24
32	C	12,97	33,27	83,99	14,67	13,80	13,53
32	D	18,62	68,35	92,20	25,52	17,14	19,32
42	A	15,95	48,07	52,14	25,83	12,81	12,44
42	B	15,88	49,05	41,10	17,61	11,65	12,55
42	C	19,98	57,74	84,85	21,30	16,27	17,97
42	D	20,73	87,06	80,36	37,15	13,66	15,96

9.3 Absolutwerte der Plasma-GLP-1-Konzentrationen

Tabelle 12: Berechnete Absolutwerte der Plasma-GLP-1-Konzentrationen in pM für alle untersuchten Probanden in der Studie. Erklärung der Codierung der Testlösungen: A steht für die 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol, B für die 10 %ige Sucroselösung, C für die 10 %ige Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol und D für die 10 %ige Glucoselösung.

ID	Testlösung	t0	t15	t30	t60	t90	t120
01	A	17,17	21,07	16,13	12,85	13,24	18,28
01	B	23,60	29,43	20,28	18,44	29,91	28,01
01	C	21,26	22,78	19,68	15,42	16,87	21,00
01	D	17,12	26,31	21,05	13,19	14,11	19,14
02	A	27,71	44,35	26,99	23,04	19,99	24,00
02	B	27,99	37,74	27,33	18,33	22,19	28,52
02	C	37,68	44,41	30,61	18,73	18,91	26,35
02	D	31,54	35,98	25,15	22,29	21,71	25,06
03	A	8,52	8,91	4,20	2,74	4,67	5,67
03	B	8,29	11,44	7,83	2,14	2,14	2,77
03	C	7,17	6,47	6,40	2,83	1,51	1,80
03	D	8,41	10,36	10,50	3,21		4,45
04	A	11,96	16,25	12,10	7,04	5,82	8,07
04	B	8,52	21,98	12,02	8,03	9,97	9,56

04	C	14,94	20,08	9,31	9,60	11,21	12,40
04	D	8,46	14,81	12,76	4,67	4,55	7,21
05	A	17,45	30,57	14,67	15,28	9,56	13,30
05	B	20,74	31,74	17,97	18,53	16,53	17,75
05	C	21,84	30,54	19,41	17,63	14,78	18,01
05	D	24,64	23,91	22,90	20,42	16,87	18,01
06	A	21,31	30,90	27,78	15,57	11,28	14,65
06	B	21,94	27,75	26,05	17,61	17,19	18,64
06	C	35,77	46,51	19,44	18,83	20,42	22,50
06	D	24,63	33,81	28,02	20,20	15,24	16,48
07	A	19,02	23,44	17,48	11,92	9,57	11,35
07	B	21,68	19,21	16,80	19,12	19,91	18,22
07	C	25,96	27,69	23,38	23,66	20,45	20,29
07	D	19,34	23,10	23,10	15,01	13,96	15,89
09	A	19,31	23,32	21,37	15,11	14,29	17,25
09	B	15,73	18,83	13,33	11,96	13,29	15,50
09	C	19,79	22,78	20,52	13,19	15,76	19,15
09	D	18,51	23,85	16,45	15,47	15,21	14,42
10	A	14,98	21,80	22,05	19,19	15,14	18,07
10	B	14,18	16,78	14,96	12,14	14,93	15,86
10	C	18,47	21,05	22,69	15,49	16,52	21,89
10	D	17,45	21,35	23,34	16,34	18,49	20,49
11	A	8,63	15,65	10,49	7,43	8,04	12,69
11	B	10,03	13,93	9,50	7,24	10,91	17,29
11	C	15,21	17,67	15,13	12,77	12,66	15,36
11	D	11,82	20,44	25,06	10,24	9,50	15,24
12	A	36,17	37,76	40,14	25,35	28,67	37,53
12	B	42,57	38,13	34,91	32,30	45,23	47,06
12	C	37,76	40,80	32,04	27,05	33,70	40,44
12	D	27,24	30,02	26,07	20,76	20,23	23,77
16	A	10,39	23,21	25,47	10,68	8,46	9,14
16	B	11,63	16,69	11,59	9,27	10,87	12,02
16	C	11,53	21,32	14,95	10,57	10,50	9,54
16	D	11,67	17,47	10,11	9,14	10,14	14,80
19	A	46,02	46,63	38,94	35,11	40,22	44,29
19	B	46,63	48,51	35,49	31,65	32,01	38,71
19	C	48,77	43,50	37,93	36,88	39,80	42,98
19	D	40,55	44,12	35,37	35,49	43,30	46,20
20	A	11,82	15,60	14,77	10,21	9,68	9,25
20	B	12,51	20,16	16,78	12,19	13,47	15,37

20	C	17,98	19,95	17,12	13,67	12,62	13,05
20	D	13,37	14,61	12,05	11,27	12,21	12,23
24	A	18,96	18,76	16,27	17,37	18,50	16,08
24	B	19,11	13,87	13,90	12,84	15,54	12,89
24	C	23,58	21,08	19,81	18,23	17,76	18,35
24	D	21,71	18,13	15,56	16,67	17,40	17,40
25	A	38,00	49,56	32,83	19,58	25,37	28,71
25	B	53,40	39,05	49,70	35,58	24,36	34,31
25	C	28,96	25,12	28,92	21,85	22,84	31,94
25	D	38,91	45,29	51,70	30,52	26,38	27,38
27	A	18,51	21,67	22,00	13,63	13,29	18,55
27	B	35,09	26,63	24,03	16,65	17,84	21,16
27	C	24,72	22,07	14,66	11,75	13,67	23,13
27	D	25,55	30,24	24,50	17,73	13,06	21,93
28	A	4,89	4,84	5,61	7,01	5,74	5,92
28	B	4,97	6,45	7,36	5,20	5,07	4,73
28	C	9,64	9,47	11,73	5,74	5,56	6,70
28	D	8,22	8,74	7,46	6,20	5,69	6,45
29	A	20,84	32,69	21,79	12,39	12,95	17,81
29	B	15,42	22,15	20,02	10,91	16,89	18,69
29	C	27,25	34,89	23,21	16,75	17,26	22,99
29	D	23,82	28,21	38,46	15,85	14,43	17,89
31	A	16,25	15,07	15,20	14,98	17,40	16,01
31	B	9,94	13,28	11,18	13,16	13,95	15,91
31	C	12,22	13,01	12,15	9,97	13,01	14,76
31	D	12,15	15,69	17,79		11,06	14,73
32	A	53,27	57,53	54,98	40,98	43,71	46,34
32	B	53,12	65,11	76,49	77,47	79,03	75,27
32	C	46,99	63,22	59,59	50,87	56,00	52,21
32	D	57,97	74,62	65,37	55,15	55,82	71,84
33	A	40,32	45,02	39,39	29,91	27,49	31,18
33	B	33,11	34,08	28,99		35,21	41,50
33	C	52,75	43,20	39,16	34,95	38,33	44,83
33	D	45,10	45,47	44,17	33,55	24,07	30,09
35	A	25,80	26,59	20,06	11,87	15,71	17,36
35	B	22,98	25,51	18,25	16,54	20,21	25,37
35	C	27,56	28,38	19,03		17,40	18,18
35	D	18,95	28,17	27,85	22,33		16,73
37	A	21,46	19,33	21,21	13,41	14,27	20,04
37	B	20,22	23,30	16,09	16,00	21,76	25,46

37	C	22,47	25,74	21,09	16,97	20,75	24,85
37	D	16,68	21,98	17,59	12,53	13,92	17,50
38	A	23,51	30,74	22,71	13,89	17,28	19,57
38	B	28,50	31,71	19,05	20,04	20,90	24,61
38	C	29,38	29,86	19,85	17,68	21,15	23,05
38	D	25,19	30,17	28,41	16,31	17,15	20,75
39	A	17,78	19,23	17,90		16,18	16,84
39	B	19,26	19,36	17,25	14,58	14,99	19,48
39	C	16,37	19,11	17,09	14,71	17,71	19,20
39	D	28,05	27,62	21,09	14,93	18,12	24,52
42	A	26,65	30,92	30,71	20,86	23,65	24,85
42	B	21,65	27,85	20,76	22,85	22,56	22,46
42	C	29,66	40,19	29,15	23,14	26,56	27,70
42	D	30,50	44,20	35,31	25,48	22,27	26,07

9.4 Absolutwerte der Plasmaglucaconkonzentrationen

Tabelle 13: Berechnete Absolutwerte der Plasmaglucaconkonzentrationen in pg mL^{-1} für alle untersuchten Probanden in der Studie. Erklärung der Codierung der Testlösungen: A steht für die 10 %ige Glucoselösung mit 60 ppm Lactisol, B für die 10 %ige Sucroselösung, C für die 10 %ige Sucroselösung mit 60 ppm Lactisol und D für die 10 %ige Glucoselösung.

ID	Testlösung	t0	t15	t30	t60	t90	t120
01	A	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
01	B	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
01	C	0,02	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02
01	D	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
02	A	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03
02	B	0,02	0,03	0,05	0,03	0,02	0,02
02	C	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
02	D	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03
03	A	1,44	1,19	0,80	0,96	0,98	1,19
03	B	1,22	1,49	1,03	0,93	0,86	1,17
03	C	1,22	3,36	1,03	1,31	1,13	0,92
03	D	1,12	1,23	1,18	1,08	0,60	1,05
04	A	1,63	1,65	1,93	1,13	1,89	1,68
04	B	1,84	2,29	2,41	1,85	1,54	2,00
04	C	1,72	2,14	1,99	1,85	2,12	1,65
04	D	2,57	2,35	1,99	2,27	1,77	1,52
05	A	21,55	21,67	21,76	20,55	21,75	23,06
05	B	22,38	22,28	25,45	21,71	21,70	22,35

05	C	23,11	22,14	22,43	23,28	24,88	22,52
05	D	22,85	23,20	21,55	23,51	24,00	23,75
07	A	2,08	2,16	1,91	1,83	2,06	2,07
07	B	2,16	2,15	1,87	1,73	3,37	2,22
07	C	2,65	2,72	2,85	2,36	2,45	2,91
07	D	2,40	2,30	2,34	2,24	2,58	1,87
10	A	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04
10	B	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03
10	C	0,03	0,04	0,03	0,02	0,04	0,04
10	D	0,03	0,03	0,02	0,03	0,03	0,03
12	A	0,04	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
12	B	0,05	0,04	0,03	0,04	0,06	0,04
12	C	0,04	0,04	0,03	0,04	0,04	0,03
12	D	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03
16	A	7,84	8,44	7,42	8,99	8,23	8,57
16	B	6,57	6,63	6,43	2,41	6,43	6,72
16	C	9,11	11,35	10,29	9,53	9,74	9,02
16	D	6,62	7,48	7,52	7,11	7,72	7,85
19	A	13,10	9,77	9,49	8,70	9,58	10,16
19	B	10,13	11,01	9,11	9,02	9,05	8,65
19	C	10,94	10,43	9,48	10,02	10,10	9,24
19	D	9,78	11,49	8,53	8,99	7,54	6,65
20	A	0,03	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
20	B	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
20	C	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
20	D	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03
24	A	1,28	1,20	1,52	0,33		0,83
24	B	1,30	1,28	1,41	0,72		1,35
24	C	2,19	2,08	2,52	1,58		1,20
24	D	2,34	1,10	1,30	1,66	1,10	0,76
25	A	12,62	12,42	12,94	12,59	12,93	13,27
25	B	11,06	12,03	10,42	11,23	9,65	10,20
25	C	13,38	15,10	12,78	12,45	13,33	13,20
25	D	11,45	10,95	11,10	10,64	11,23	11,32
29	A	23,71	24,58	24,65	22,56	25,24	25,44
29	B	26,05	25,95	25,57	27,24	27,80	28,28
29	C	28,30	29,62	29,00	28,12	27,63	29,65
29	D	23,25	26,88	24,41	21,39	22,71	25,55
32	A	0,03	0,04	0,03	0,02	0,02	0,02
32	B	0,02	0,04	0,05	0,03	0,03	0,04

32	C	0,03	0,07	0,05	0,04	0,03	0,03
32	D	0,03	0,05	0,04	0,02	0,03	0,06
37	A	3,36	2,77	2,05	4,30	3,50	3,44
37	B	5,04	4,54	3,72	4,53	4,28	4,79
37	C	3,98	4,52	3,10	4,59	3,43	3,96
37	D	2,96	1,75	1,04	2,67		2,30
38	A	12,94	25,64	24,36	23,63	23,17	25,24
38	B	10,81	24,65	24,35	24,04	19,21	25,64
38	C	8,76	27,78	27,77	26,09	22,57	28,33
38	D	26,48	26,16	26,09	21,72	25,13	22,72
39	A	3,50	3,76	3,55		3,45	4,11
39	B	3,53	3,11	3,23	3,75	2,69	3,91
39	C	3,57	3,44	3,70	2,75	2,53	3,11
39	D	4,43	4,49	4,27	3,65	3,19	2,96
42	A	4,43	5,43	5,48	5,45	4,49	5,14
42	B	4,76	6,01	5,32	5,49	5,36	5,90
42	C	5,74	6,47	6,21	4,79	5,01	6,19
42	D	5,73	6,93	5,43	3,31	3,84	2,98