

Umfassender Bericht über Makronährstoffe, Stoffwechselregulation und metabolische Gesundheit

Kapitel 1: Briefing-Dokument: Eine Synthese der metabolischen Wissenschaft

1.0. Zusammenfassung für die Geschäftsleitung (Executive Summary)

Dieser Bericht fasst den aktuellen Stand der Wissenschaft über den Stoffwechsel von Makronährstoffen, dessen hormonelle Regulation und die Auswirkungen auf die metabolische Gesundheit zusammen. Die wichtigsten Erkenntnisse lassen sich wie folgt destillieren:

- **Zentrale Rolle von Insulin und Glukagon:** Das Hormon Insulin ist der Hauptregulator für die Energiespeicherung im Körper. Es fördert die Aufnahme von Glukose in die Zellen und hemmt deren Produktion in der Leber. Sein Gegenspieler, Glukagon, sorgt bei niedrigem Blutzucker für die Freisetzung von Glukose. Die Aufrechterhaltung eines stabilen Blutzuckerspiegels (Glukosehomöostase) hängt vom präzisen Gleichgewicht dieser beiden Hormone ab.
- **Qualität der Kohlenhydrate ist entscheidend:** Die Wirkung von Kohlenhydraten auf den Blutzucker wird am besten durch den glykämischen Index (GI) und die glykämische Last (GL) beschrieben. Diäten, die reich an Lebensmitteln mit hohem GI/GL sind (z. B. Weißbrot, zuckerhaltige Getränke), führen zu starken Blutzuckerschwankungen und sind mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes, Herzerkrankungen und Übergewicht verbunden.
- **Proteinkonsum – eine komplexe Bilanz:** Während eine ausreichende Proteinzufuhr essentiell ist, übersteigt der Konsum in wohlhabenden Regionen die offiziellen Empfehlungen (z. B. 0,8 g/kg Körpergewicht laut USDA) oft erheblich. Die Forschung zu den gesundheitlichen Auswirkungen von proteinreichen Diäten liefert widersprüchliche Ergebnisse, insbesondere bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es gibt jedoch konsistente Hinweise darauf, dass pflanzliches Protein im Vergleich zu tierischem Protein mit einem geringeren Risiko für kardiovaskuläre Mortalität und Schlaganfall verbunden ist.
- **Die ATP-Überproduktionshypothese der Insulinresistenz:** Eine führende wissenschaftliche Erklärung für die Entstehung von Insulinresistenz bei Adipositas ist die Hypothese der Überproduktion von Adenosintriphosphat (ATP). Ein chronischer Nährstoffüberschuss (Glukose, Fettsäuren, Aminosäuren) führt zu einer "mitochondrialen Überhitzung", bei der die Zellen mehr ATP produzieren, als sie benötigen. Dieser ATP-Überschuss stört zelluläre Signalwege (z. B. Hemmung von AMPK, Aktivierung von mTOR), führt zu einer übermäßigen Ausschüttung von Insulin (Hyperinsulinämie) und Glukagon (Hyperglukagonämie) und treibt so die Insulinresistenz voran, die als zellulärer Schutzmechanismus zur Reduzierung der Nährstoffüberlastung interpretiert wird.

1.1. Einleitung: Die Grundlagen des menschlichen Stoffwechsels

Das Verständnis, wie der menschliche Körper Nährstoffe verarbeitet, ist fundamental für die Prävention und Behandlung von Krankheiten wie Typ-2-Diabetes, Adipositas und Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Stoffwechsel von Makronährstoffen – Kohlenhydraten, Proteinen und Fetten – bildet die Grundlage unserer physiologischen Funktionen. Dieses Kapitel bietet



eine objektive und prägnante Synthese der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse zu diesem komplexen Zusammenspiel und legt den Grundstein für ein tieferes Verständnis der metabolischen Gesundheit.

Der Körper zerlegt die drei Makronährstoffe in ihre grundlegenden Bausteine, um sie entweder zur Energiegewinnung zu nutzen oder in körpereigene Strukturen einzubauen.

- **Kohlenhydrate** werden zu Glukose abgebaut, dem primären und am schnellsten verfügbaren Energielieferanten für die Zellen. Überschüssige Glukose kann in begrenzten Mengen als Glykogen in Leber und Muskeln gespeichert werden.
- **Proteine** werden in ihre Bestandteile, die Aminosäuren, zerlegt. Diese dienen primär als Bausteine für körpereigene Proteine, Enzyme und Hormone. Nur bei einem Mangel an Kohlenhydraten oder Fetten werden sie in größerem Umfang zur Energiegewinnung herangezogen.
- **Fette** werden in Fettsäuren aufgespalten, die eine dichte Energiequelle darstellen. Im Gegensatz zu Kohlenhydraten verfügt der Körper über eine praktisch unbegrenzte Speicherkapazität für Fett in den Fettzellen (Adipozyten).

Die aus diesen Nährstoffen gewonnene Energie wird auf zellulärer Ebene durch einen Prozess namens **zelluläre Atmung** nutzbar gemacht. Dieser dreistufige Prozess umfasst die **Glykolyse**, den **Zitronensäurezyklus** und die **oxidative Phosphorylierung**. Das Ziel ist die Umwandlung der in den Nährstoffen gespeicherten chemischen Energie in **Adenosintriphosphat (ATP)**, die universelle Energiewährung der Zelle, die alle zellulären Funktionen antreibt.

Dieser gesamte Prozess der Nährstoffverteilung, -speicherung und -verwertung wird nicht dem Zufall überlassen. Er wird präzise durch ein komplexes System von Hormonen gesteuert, in dem Insulin eine zentrale und strategisch wichtige Rolle einnimmt.

1.2. Die zentrale Rolle von Insulin und Glukagon in der Glukosehomöostase

Die Aufrechterhaltung eines stabilen Blutzuckerspiegels, bekannt als Glukosehomöostase, ist für das Überleben von entscheidender Bedeutung, da insbesondere das Gehirn auf eine konstante Versorgung mit Glukose angewiesen ist. Die strategische Steuerung dieses Gleichgewichts wird hauptsächlich durch zwei in der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) produzierte Hormone gewährleistet: Insulin und Glukagon. Sie agieren als Gegenspieler und regulieren den Fluss von Glukose zwischen Blutkreislauf und den Körperzellen.

Insulin ist das wichtigste anabole (aufbauende) Hormon des Körpers. Es wird von den Betazellen in den Langerhans-Inseln der Bauchspeicheldrüse produziert und ausgeschüttet, wenn der Blutzuckerspiegel nach einer Mahlzeit ansteigt. Seine Hauptfunktionen sind:

- **Förderung der Glukoseaufnahme:** Insulin signalisiert den Zellen in Leber, Fettgewebe und Skelettmuskulatur, Glukose aus dem Blut aufzunehmen. Dies geschieht durch die Einlagerung von Glukosetransportern (insbesondere GLUT4) in die Zellmembran.
- **Stimulierung der Energiespeicherung:** In den Zellen fördert Insulin die Umwandlung von Glukose in ihre Speicherform Glykogen (Glykogenese) in Leber und Muskeln. In der Leber und im Fettgewebe stimuliert es zudem die Umwandlung von überschüssiger Glukose in Fett (Lipogenese).



- **Hemmung der Glukoseproduktion:** Insulin unterdrückt die Neubildung von Glukose (Gluconeogenese) und den Abbau von Glykogen (Glykogenolyse) in der Leber, um einen weiteren Anstieg des Blutzuckers zu verhindern.

Der Mechanismus der Insulinausschüttung ist direkt an den Energiestatus der Betazellen gekoppelt. Wenn hohe Blutzuckerspiegel vorliegen, gelangt viel Glukose über GLUT2-Transporter in die Betazellen. Dort wird sie verstoffwechselt, was zu einem Anstieg der intrazellulären ATP-Konzentration führt. Dieser ATP-Anstieg schließt ATP-sensitive Kaliumkanäle in der Zellmembran, was zu einer Depolarisation der Zelle führt. Dies wiederum öffnet spannungsabhängige Kalziumkanäle, und der Einstrom von Kalziumionen löst die Verschmelzung von insulinhaltigen Vesikeln mit der Zellmembran und die Freisetzung von Insulin ins Blut aus.

Glukagon ist das Gegenhormon (katabol/abbauend) zu Insulin und wird von den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet, wenn der Blutzuckerspiegel sinkt (z. B. zwischen den Mahlzeiten oder bei Fasten). Seine Hauptaufgabe ist es, den Blutzuckerspiegel zu erhöhen, indem es die Leber anweist, gespeicherte Glukose freizusetzen. Dies geschieht durch:

- **Stimulierung der Glykogenolyse:** Der Abbau von Leberglykogen zu Glukose.
- **Stimulierung der Gluconeogenese:** Die Synthese von Glukose aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen wie Aminosäuren und Glycerin.

Das fein abgestimmte Zusammenspiel von Insulin und Glukagon stellt den primären Mechanismus der Glukosehomöostase dar. Nach einer Mahlzeit dominiert Insulin, um die Nährstoffaufnahme und -speicherung zu steuern. In Fastenperioden dominiert Glukagon, um eine stetige Energieversorgung des Körpers sicherzustellen. Dieses empfindliche Gleichgewicht wird maßgeblich durch die Art und Menge der aufgenommenen Nahrung, insbesondere der Kohlenhydrate, beeinflusst.

1.3. Analyse von Kohlenhydraten: Glykämischer Index und glykämische Last

Die strategische Auswahl von kohlenhydrathaltigen Lebensmitteln ist für die Blutzuckerregulation und die langfristige metabolische Gesundheit von entscheidender Bedeutung. Nicht alle Kohlenhydrate wirken sich auf die gleiche Weise auf den Körper aus. Die Qualität der Kohlenhydrate ist oft wichtiger als die reine Menge.

Früher wurden Kohlenhydrate in "einfache" (wie Zucker) und "komplexe" (wie Stärke) unterteilt. Diese Klassifizierung ist jedoch veraltet, da sie die tatsächliche metabolische Reaktion des Körpers nicht genau widerspiegelt. So können einige stärkehaltige Lebensmittel wie Weißbrot den Blutzucker schneller ansteigen lassen als einige zuckerhaltige Früchte. Eine modernere und präzisere Methode zur Bewertung von Kohlenhydraten ist die Verwendung des glykämischen Index (GI) und der glykämischen Last (GL).

Glykämischer Index (GI)

Der **Glykämische Index (GI)** ist eine Skala von 0 bis 100, die angibt, wie schnell und wie stark ein kohlenhydrathaltiges Lebensmittel den Blutzuckerspiegel nach dem Verzehr ansteigen lässt. Als Referenzwert dient reine Glukose mit einem GI von 100.

- **Niedriger GI:** 55 oder weniger (z. B. Haferflocken, Linsen, die meisten Früchte und Gemüse)



- **Mittlerer GI:** 56–69 (z. B. Vollkornbrot, brauner Reis)
- **Hoher GI:** 70 oder mehr (z. B. Weißbrot, Cornflakes, Kartoffeln, Wassermelone)

Lebensmittel mit hohem GI werden schnell verdaut und absorbiert, was zu einem raschen und starken Anstieg des Blutzuckers und einer entsprechend hohen Insulinausschüttung führt. Lebensmittel mit niedrigem GI bewirken einen langsameren, flacheren Anstieg des Blutzuckers.

Glykämische Last (GL)

Der GI allein berücksichtigt jedoch nicht die Portionsgröße. Um ein realistischeres Bild zu erhalten, wurde die **Glykämische Last (GL)** entwickelt. Sie bezieht sowohl die Qualität (GI) als auch die Quantität (Menge der verdaulichen Kohlenhydrate pro Portion) mit ein. Die GL wird berechnet, indem der GI eines Lebensmittels mit der Menge der Kohlenhydrate in einer Portion multipliziert und das Ergebnis durch 100 geteilt wird.

- **Niedrige GL:** 10 oder weniger
- **Mittlere GL:** 11–19
- **Hohe GL:** 20 oder mehr

Zum Beispiel hat Wassermelone einen hohen GI (ca. 72), aber eine typische Portion enthält relativ wenig Kohlenhydrate, was zu einer niedrigen GL führt. Eine Diät mit durchgehend hoher glykämischer Last ist jedoch problematisch. Umfangreiche Forschungsarbeiten bringen Diäten mit hohem GI/GL mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung von Typ-2-Diabetes, Herzerkrankungen und Übergewicht in Verbindung.

Mehrere Faktoren beeinflussen den GI-Wert eines Lebensmittels:

- **Verarbeitung:** Fein gemahlenes Getreide hat einen höheren GI als grob gemahlenes oder ganzes Korn.
- **Physikalische Form:** Ganze Lebensmittel haben oft einen niedrigeren GI als pürierte oder entsaftete.
- **Ballaststoffgehalt:** Ballaststoffe verlangsamen die Verdauung und senken den GI.
- **Reifegrad:** Reifere Früchte haben tendenziell einen höheren GI.
- **Fett- und Säuregehalt:** Fett und Säure verlangsamen die Magenentleerung und damit die Aufnahme von Glukose ins Blut, was den GI senkt.

Die Betrachtung von GI und GL bietet ein wertvolles Instrument zur Steuerung der Blutzuckerreaktion. Die metabolischen Auswirkungen der Ernährung sind jedoch noch komplexer, insbesondere wenn man die Rolle von Proteinen hinzuzieht.

1.4. Bewertung des Proteinkonsums: Empfehlungen vs. Realität und gesundheitliche Auswirkungen

In der modernen Ernährung wird zunehmend Wert auf eine hohe Proteinzufuhr gelegt, angetrieben durch Trends in den Medien und auf dem Lebensmittelmarkt. Angesichts dieser Entwicklung ist es von strategischer Bedeutung, die wissenschaftlichen Grundlagen und gesundheitlichen Auswirkungen unterschiedlicher Proteinniveaus und -quellen zu verstehen.



Verschiedene Gesundheitsorganisationen geben Empfehlungen für die tägliche Proteinzufuhr ab:

- **United States Department of Agriculture (USDA):** 0,8 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht.
- **British Heart Foundation (BHF):** 0,75 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht, was durchschnittlich 45 g für Frauen und 55 g für Männer entspricht.
- **U.S. Food and Drug Administration (FDA):** 50 Gramm Protein als Richtwert für eine 2000-Kalorien-Diät.

Ein Vergleich dieser Empfehlungen mit dem tatsächlichen Konsum zeigt eine deutliche Diskrepanz. Daten der Food Surveys Research Group (FSRG) aus den USA belegen, dass Männer im Durchschnitt die doppelte empfohlene Menge an Protein zu sich nehmen, während Frauen die Empfehlung um etwa 50 % überschreiten. Laut dem World Resources Institute (WRI) ist dieser Überkonsum ein Phänomen, das vor allem in wohlhabenden Regionen verbreitet ist.

Unterschiede zwischen Proteinquellen: Proteine werden in tierische und pflanzliche Quellen unterteilt. Tierische Proteine (z. B. aus Fleisch, Eiern, Milch) gelten als "**vollständige Proteine**", da sie alle neun essentiellen Aminosäuren enthalten, die der Körper nicht selbst herstellen kann. Die meisten pflanzlichen Proteine (mit Ausnahmen wie Soja, Quinoa, Hanfsamen) sind "**unvollständige Proteine**", da ihnen eine oder mehrere essentielle Aminosäuren fehlen. Zusätzlich wird die Verdaulichkeit pflanzlicher Proteine durch sogenannte "**Antinährstoffe**" erschwert. Dazu gehören Phytinsäure (bindet Mineralstoffe), Tannine (können die Proteinaufspaltung stören) und Proteaseinhibitoren (blockieren Verdauungsenzyme), die in Hülsenfrüchten und Getreide vorkommen.

Gesundheitliche Auswirkungen von hohem Proteinkonsum: Die Forschung zu den Auswirkungen von Diäten mit hohem (High-Protein Diets, HPD) und außergewöhnlich hohem Proteingehalt (Exceptionally High-Protein Diets, EHPD) ist komplex und teilweise widersprüchlich.

- **Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD):** Die Ergebnisse sind uneinheitlich. Einige Studien deuten auf ein geringeres CVD-Risiko hin, während andere, wie eine 15-jährige Studie an schwedischen Frauen, ein höheres Risiko bei hohem Proteinkonsum fanden. Ein konsistenteres Bild zeigt sich jedoch bei der Unterscheidung der Proteinquellen: Eine höhere Zufuhr von **pflanzlichem Protein** ist durchweg mit einem geringeren Risiko für Schlaganfall und kardiovaskuläre Mortalität verbunden.
- **Nierenfunktion:** Bei Risikogruppen wie älteren Erwachsenen oder Personen mit vorbestehenden Nierenerkrankungen kann eine hohe Proteinzufuhr (definiert als $\geq 1,2$ g/kg/Tag) den Rückgang der Nierenfunktion beschleunigen. Bei gesunden Personen mit normaler Nierenfunktion ist die Evidenz weniger eindeutig.
- **Knochengesundheit:** Die Hypothese, dass die hohe Säurelast aus tierischem Protein zu Knochenabbau führen könnte, wurde in neueren Metaanalysen nicht bestätigt. Bei ausreichender Kalziumzufuhr scheint ein hoher Proteinkonsum keinen negativen Effekt auf das Osteoporoserisiko zu haben und könnte das Risiko für Hüftfrakturen sogar reduzieren.



Insgesamt ist die Regulation des Stoffwechsels ein hochkomplexer Prozess. Störungen in den hier beschriebenen Wegen, sei es durch die Qualität der Kohlenhydrate oder die Menge und Art des Proteins, können zu pathologischen Zuständen wie der Insulinresistenz führen.

1.5. Pathophysiologie der Insulinresistenz: Die ATP-Überproduktionshypothese

Insulinresistenz ist ein zentrales pathologisches Merkmal, das Adipositas, das metabolische Syndrom und Typ-2-Diabetes miteinander verbindet. Angesichts der globalen Zunahme dieser Erkrankungen ist das Verständnis der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen von größter strategischer Bedeutung für die Entwicklung wirksamer Präventions- und Therapiestrategien.

Definition: Insulinresistenz ist ein Zustand, bei dem die Körperzellen – insbesondere in Leber, Muskeln und Fettgewebe – nicht mehr angemessen auf das Hormon Insulin reagieren. Infolgedessen muss die Bauchspeicheldrüse immer mehr Insulin produzieren (Hyperinsulinämie), um den Blutzucker im Normalbereich zu halten. Wenn dies nicht mehr gelingt, steigt der Blutzuckerspiegel an (Hyperglykämie). Etablierte Risikofaktoren für Insulinresistenz sind genetische Veranlagung, fortgeschrittenes Alter, Übergewicht (insbesondere viszerales Fett) und chronische Entzündungen.

Die ATP-Überproduktionshypothese: Ein zentraler Erklärungsmechanismus für die Entstehung von Insulinresistenz bei Adipositas ist die "**ATP-Überproduktionshypothese**". Diese Theorie postuliert, dass ein chronischer Überschuss an Nährstoffsubstraten (Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren) zu einem Phänomen führt, das als "**mitochondriales Überhitzen**" bezeichnet wird. Dabei wird die ATP-Produktion in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, vom tatsächlichen Energiebedarf der Zelle entkoppelt. Das Ergebnis ist eine übermäßige Produktion von ATP, die weitreichende Konsequenzen für die zelluläre Signalübertragung hat.

Die nachgeschalteten Folgen der ATP-Überproduktion tragen auf mehreren Wegen zur Insulinresistenz bei:

- **Hemmung von AMPK:** Die AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) ist ein zentraler Energiesensor der Zelle. Sie wird aktiviert, wenn der zelluläre Energiestatus niedrig ist (hohe AMP/ATP- und ADP/ATP-Verhältnisse). Ein ATP-Überschuss führt zu niedrigen Verhältnissen, was die AMPK-Aktivität unterdrückt. Eine gehemmte AMPK führt zu einer verringerten Glukoseaufnahme und einer beeinträchtigten Bildung neuer Mitochondrien (mitochondriale Biogenese).
- **Induktion von mTOR/S6K:** Überschüssiges ATP aktiviert direkt oder indirekt (über die AMPK-Hemmung) den mTOR-Signalweg. Ein aktiver mTOR-Weg führt über das Enzym S6K zu einer Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats 1 (IRS-1). Diese Phosphorylierung wirkt wie eine negative Rückkopplung und blockiert die Weiterleitung des Insulinsignals, was ein klassisches Merkmal der Insulinresistenz ist.
- **Hyperinsulinämie:** Ein Nährstoffüberschuss und die daraus resultierende erhöhte ATP-Produktion in den Betazellen der Bauchspeicheldrüse führen zu einer übermäßigen Ausschüttung von Insulin. Diese chronische Hyperinsulinämie fördert wiederum durch negative Rückkopplungsmechanismen die Insulinresistenz in den Zielgeweben.
- **Hyperglukagonämie:** Extrazelluläres ATP und sein Abbauprodukt ADP können die Glukagonsekretion aus den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse stimulieren. Erhöhte



Glukagonspiegel tragen zur hepatischen (leberbezogenen) Insulinresistenz bei und verstärken die Hyperglykämie.

Aus dieser Perspektive ist Insulinresistenz keine primäre Fehlfunktion, sondern eine **schützende zelluläre Reaktion**. Sie zielt darauf ab, die mitochondriale Überlastung zu begrenzen, indem sie die weitere Aufnahme von Nährstoffsubstraten in die Zelle drosselt. Diese Hypothese wird durch klinische Beobachtungen gestützt: Maßnahmen, die die mitochondriale ATP-Produktion reduzieren oder den Energieüberschuss verringern – wie Gewichtsverlust, bariatrische Chirurgie oder Medikamente wie Metformin – führen zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensitivität.

Die Komplexität der Stoffwechselregulation ist immens und erfordert weiterhin intensive Forschung, um alle beteiligten Mechanismen vollständig aufzuklären und neue therapeutische Angriffspunkte zu identifizieren.

Kapitel 2: Studienführer: Vertiefung des Verständnisses der Stoffwechselphysiologie

Dieser Studienführer dient als Werkzeug zur Überprüfung und Vertiefung der im vorangegangenen Briefing-Dokument vorgestellten Kernkonzepte. Er richtet sich an Studierende und Fachleute, die ihr Wissen über die Stoffwechselphysiologie, die Rolle von Makronährstoffen und die Mechanismen der metabolischen Gesundheit festigen möchten. Nutzen Sie die folgenden Abschnitte, um Ihr Verständnis zu testen und kritisch zu reflektieren.

2.1. Wissensquiz (Kurzfragen)

1. Was ist der Hauptunterschied zwischen "vollständigen" und "unvollständigen" Proteinen und welche Rolle spielen dabei tierische und pflanzliche Quellen?
2. Erklären Sie die Begriffe Glykämischer Index (GI) und Glykämische Last (GL) und warum GL als realistischeres Maß angesehen wird.
3. Beschreiben Sie den zweiphasigen Mechanismus der Insulinausschüttung aus den Betazellen der Bauchspeicheldrüse.
4. Was sind "Antinährstoffe" in pflanzlichen Proteinen und wie beeinflussen sie die Verdauung? Nennen Sie zwei Beispiele.
5. Fassen Sie die wichtigsten Ergebnisse der Forschung zu den Auswirkungen von Diäten mit sehr hohem Proteingehalt (EHPD) auf die Nierenfunktion zusammen.
6. Wie stimuliert Insulin die mitochondriale ATP-Produktion bei gesunden Menschen und wie unterscheidet sich diese Reaktion bei Personen mit Typ-2-Diabetes?
7. Erklären Sie das Konzept des "mitochondrialen Überhitzens" im Kontext der ATP-Überproduktionshypothese der Insulinresistenz.
8. Welche Rolle spielt der AMPK-Signalweg bei der Wahrnehmung des zellulären Energiestatus und wie wird er durch ein Überangebot an Nährstoffen beeinflusst?
9. Wie trägt Hyperinsulinämie zur Entwicklung von Insulinresistenz bei?



10. Was ist der primäre Mechanismus, durch den hohe Blutzuckerspiegel zur Freisetzung von Insulin führen?

2.2. Antwortschlüssel zum Wissensquiz

1. **Vollständige Proteine**, wie sie typischerweise in tierischen Quellen (Fleisch, Eier, Milch) vorkommen, enthalten alle neun essentiellen Aminosäuren, die der menschliche Körper benötigt. **Unvollständige Proteine**, die in den meisten pflanzlichen Quellen (außer z. B. Soja und Quinoa) zu finden sind, weisen einen Mangel an einer oder mehreren dieser essentiellen Aminosäuren auf.
2. Der **Glykämische Index (GI)** ist eine Skala von 0-100, die angibt, wie schnell ein kohlenhydrathaltiges Lebensmittel den Blutzucker anhebt. Die **Glykämische Last (GL)** ist ein realistischeres Maß, da sie sowohl den GI als auch die Menge der verdaulichen Kohlenhydrate in einer typischen Portion berücksichtigt und so die tatsächliche Blutzuckerbelastung besser widerspiegelt.
3. Die Insulinausschüttung erfolgt in zwei Phasen. Die **erste Phase** ist eine schnelle, innerhalb von Minuten ausgelöste Freisetzung von bereits gespeicherten Insulinvesikeln als Reaktion auf hohe Blutzuckerspiegel. Die **zweite Phase** ist eine anhaltende, langsamere Freisetzung von neu synthetisiertem Insulin, die über Stunden andauern kann.
4. **Antinährstoffe** sind in pflanzlichen Lebensmitteln vorkommende Substanzen, die die Verdauung und Nährstoffaufnahme beeinträchtigen können. Beispiele sind **Phytinsäure**, die Mineralstoffe wie Eisen und Zink bindet, und **Proteaseinhibitoren**, die Enzyme hemmen, die für die Proteinverdauung benötigt werden.
5. Forschungsergebnisse deuten darauf hin, dass eine hohe Proteinzufuhr ($\geq 1,2$ g/kg/Tag) den Rückgang der Nierenfunktion bei Risikogruppen wie älteren Erwachsenen oder Personen mit vorbestehender Nierenerkrankung beschleunigen kann. Bei gesunden Personen ist die Evidenz weniger eindeutig, aber eine langfristig extrem hohe Proteinzufuhr wird als potenziell belastend für die Nieren angesehen.
6. Bei gesunden Menschen stimuliert eine hohe Insulinkonzentration die mitochondriale ATP-Produktion in den Skelettmuskeln um 16-26 %. Bei Personen mit Typ-2-Diabetes ist diese Reaktion stark reduziert oder fehlt vollständig, was auf eine mitochondriale Dysfunktion und Insulinresistenz in den Muskeln hindeutet.
7. **Mitochondriales Überhitzen** beschreibt einen Zustand, bei dem ein Überangebot an Nährstoffsubstraten (Glukose, Fettsäuren) in den Mitochondrien zu einer übermäßigen ATP-Produktion führt, die vom tatsächlichen Energiebedarf der Zelle entkoppelt ist. Dieser ATP-Überschuss wird als primäres Signal angesehen, das zelluläre Stresswege aktiviert und zur Insulinresistenz führt.
8. **AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase)** ist ein zentraler Energiesensor, der bei niedrigem zellulärem Energiestatus (hohes AMP/ATP-Verhältnis) aktiviert wird. Ein Überangebot an Nährstoffen führt zu einer übermäßigen ATP-Produktion, was das AMP/ATP-Verhältnis senkt und die AMPK-Aktivität hemmt, was wiederum die Glukoseaufnahme reduziert und zur Insulinresistenz beiträgt.



9. Hyperinsulinämie, ein Zustand chronisch erhöhter Insulinspiegel, trägt durch negative Rückkopplungsmechanismen zur Insulinresistenz bei. Anhaltend hohe Insulinspiegel führen zur Herunterregulierung der Insulinrezeptoren und zur Aktivierung von Signalwegen (wie mTOR/S6K), die das Insulinsignal in den Zielzellen aktiv hemmen.
10. Hohe Blutzuckerspiegel führen zu einer erhöhten Glukoseaufnahme in die Betazellen der Bauchspeicheldrüse. Der anschließende Glukose-Metabolismus erhöht das intrazelluläre ATP/ADP-Verhältnis, was zur Schließung von Kaliumkanälen, zur Depolarisation der Zelle und zum Einstrom von Kalzium führt, der letztendlich die Freisetzung von Insulinvesikeln auslöst.

2.3. Essay-Fragen zur kritischen Analyse

1. Diskutieren Sie die kontroversen Ergebnisse bezüglich der Auswirkungen von Diäten mit hohem Proteingehalt auf die kardiovaskuläre Gesundheit. Analysieren Sie dabei die unterschiedlichen Ergebnisse im Zusammenhang mit tierischen versus pflanzlichen Proteinquellen und bewerten Sie die methodischen Herausforderungen bei der Untersuchung dieser Zusammenhänge.
2. Analysieren Sie die ATP-Überproduktionshypothese als einen einheitlichen Mechanismus zur Erklärung der Insulinresistenz bei Adipositas. Wie integriert diese Hypothese Phänomene wie AMPK-Hemmung, Hyperinsulinämie und Hyperglukagonämie?
3. Vergleichen und kontrastieren Sie die Rollen von Insulin und Glukagon bei der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Erörtern Sie, wie die Dysregulation beider Hormone zur Pathophysiologie des Typ-2-Diabetes beiträgt.
4. Bewerten Sie die Nützlichkeit des Glykämischen Index (GI) und der Glykämischen Last (GL) als Werkzeuge für die Ernährungsberatung bei der Prävention und dem Management von metabolischen Erkrankungen. Welche Faktoren schränken ihre praktische Anwendung ein?
5. Beschreiben Sie den molekularen Weg von der Insulinsynthese als Präproinsulin bis zu seiner Wirkung auf eine Zielzelle (z. B. eine Muskelzelle), einschließlich der Signaltransduktion, die zur GLUT4-Translokation führt.

2.4. Glossar der Schlüsselbegriffe

- **Adenosintriphosphat (ATP):** Die primäre Energiewährung der Zelle, die durch den Abbau von Nährstoffen in den Mitochondrien produziert wird und zelluläre Prozesse antreibt.
- **Aminosäuren (essentielle und nicht-essentielle):** Die Bausteine von Proteinen. Essentielle Aminosäuren können vom Körper nicht selbst hergestellt werden und müssen über die Nahrung zugeführt werden.
- **AMPK (AMP-aktivierte Proteinkinase):** Ein zellulärer Energiesensor, der bei niedrigem ATP-Spiegel aktiviert wird, um die Energieproduktion zu steigern und den Energieverbrauch zu senken.



- **Anaboles Hormon:** Ein Hormon, das aufbauende Stoffwechselprozesse fördert, wie z. B. die Synthese von Proteinen, Glykogen und Fetten. Insulin ist das wichtigste anabole Hormon.
- **Antinährstoffe:** Substanzen in pflanzlichen Lebensmitteln (z. B. Phytinsäure, Tannine), die die Verdauung und Absorption von Nährstoffen wie Proteinen und Mineralstoffen beeinträchtigen können.
- **Glukagon:** Ein von den Alphazellen der Bauchspeicheldrüse produziertes Hormon, das als Gegenspieler von Insulin wirkt und den Blutzuckerspiegel durch die Freisetzung von Glukose aus der Leber erhöht.
- **Glukoneogenese:** Der Stoffwechselweg zur Synthese von Glukose aus Nicht-Kohlenhydrat-Vorstufen wie Aminosäuren oder Glycerin, der hauptsächlich in der Leber stattfindet.
- **Glykämischer Index (GI):** Eine Skala von 0 bis 100, die angibt, wie schnell ein kohlenhydrathaltiges Lebensmittel den Blutzuckerspiegel im Vergleich zu reiner Glukose anhebt.
- **Glykämische Last (GL):** Ein Maß, das sowohl die Qualität (GI) als auch die Quantität der Kohlenhydrate in einer Portion berücksichtigt und so die tatsächliche Blutzuckerwirkung einer Mahlzeit besser abbildet.
- **Glykogenolyse:** Der Abbau von Glykogen (der Speicherform von Glukose) zu Glukose, hauptsächlich in Leber und Muskeln.
- **Hyperglukagonämie:** Ein Zustand chronisch erhöhter Glukagonspiegel im Blut, der bei Typ-2-Diabetes zur Hyperglykämie beiträgt.
- **Hyperinsulinämie:** Ein Zustand chronisch erhöhter Insulinspiegel im Blut, der oft ein frühes Anzeichen für Insulinresistenz ist.
- **Insulin:** Ein von den Betazellen der Bauchspeicheldrüse produziertes anaboles Hormon, das die Aufnahme von Glukose in die Zellen fördert und den Blutzuckerspiegel senkt.
- **Insulinresistenz:** Ein Zustand, bei dem die Körperzellen vermindert auf Insulin ansprechen, was zu erhöhten Insulin- und Blutzuckerspiegeln führt.
- **Katabolismus:** Stoffwechselprozesse, die komplexe Moleküle in einfachere zerlegen, um Energie freizusetzen. Glukagon fördert katabole Prozesse.
- **Ketogene Diät / Ketonkörper:** Eine sehr kohlenhydratarme Diät, die den Körper zwingt, hauptsächlich Fett zu verbrennen. Dabei produziert die Leber Ketonkörper als alternative Energiequelle für das Gehirn.
- **Mitochondriales Überhitzen (Mitochondrial overheating):** Ein hypothetischer Zustand, bei dem ein chronischer Nährstoffüberschuss zu einer übermäßigen, vom Bedarf entkoppelten ATP-Produktion in den Mitochondrien führt, was als Ursache für Insulinresistenz angesehen wird.
- **mTOR (mammalian Target of Rapamycin):** Ein zentraler Regulator für Zellwachstum, Proliferation und Stoffwechsel, der durch Nährstoffe und Wachstumsfaktoren (wie Insulin) aktiviert wird.



- **Oxidative Phosphorylierung:** Der letzte Schritt der zellulären Atmung in den Mitochondrien, bei dem die meiste ATP-Energie durch die Übertragung von Elektronen entlang einer Elektronentransportkette erzeugt wird.
 - **Proteine (vollständige und unvollständige):** Vollständige Proteine (meist tierisch) enthalten alle essentiellen Aminosäuren. Unvollständige Proteine (meist pflanzlich) haben einen Mangel an einer oder mehreren essentiellen Aminosäuren.
 - **Recommended Dietary Allowance (RDA):** Die empfohlene Tagesdosis eines Nährstoffs, die den Bedarf der meisten gesunden Personen einer Bevölkerungsgruppe decken soll.
 - **Typ-2-Diabetes (T2D):** Eine chronische Stoffwechselerkrankung, die durch Insulinresistenz und einen relativen Insulinmangel gekennzeichnet ist und zu Hyperglykämie führt.
-

Kapitel 3: Häufig gestellte Fragen (FAQs)

Dieser Abschnitt beantwortet die zehn wichtigsten Fragen zu Makronährstoffen, Stoffwechsel und Insulinresistenz in einer klaren und zugänglichen Weise. Die Antworten basieren auf den im Bericht zusammengefassten wissenschaftlichen Erkenntnissen und sollen komplexe Zusammenhänge verständlich machen.

1. **Ist eine proteinreiche Ernährung grundsätzlich gesund oder riskant?** Die Antwort ist nicht eindeutig und hängt von der Proteinquelle, der Gesamtmenge und dem individuellen Gesundheitszustand ab. Während ausreichend Protein für den Körper essentiell ist, kann ein sehr hoher Konsum, insbesondere aus tierischen Quellen, mit Risiken verbunden sein. Studien deuten darauf hin, dass eine hohe Proteinzufuhr (über 1,2 g/kg Körpergewicht) bei Menschen mit Nierenproblemen den Funktionsverlust beschleunigen kann. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die Ergebnisse widersprüchlich, aber eine höhere Zufuhr von pflanzlichem Protein ist durchweg mit einem geringeren Risiko verbunden. Die offiziellen Empfehlungen liegen bei etwa 0,8 g/kg, ein Wert, der in westlichen Ländern oft weit überschritten wird.
2. **Was ist der Unterschied zwischen dem glykämischen Index (GI) und der glykämischen Last (GL)?** Der **glykämische Index (GI)** bewertet, wie schnell ein kohlenhydrathaltiges Lebensmittel den Blutzuckerspiegel ansteigen lässt. Die **glykämische Last (GL)** ist ein umfassenderes Maß, da sie sowohl den GI als auch die Menge der Kohlenhydrate in einer typischen Portion berücksichtigt. Ein Lebensmittel kann einen hohen GI haben, aber wenn es pro Portion wenig Kohlenhydrate enthält (wie z. B. Wassermelone), ist seine GL niedrig. Daher gibt die GL ein realistischeres Bild von der tatsächlichen Auswirkung einer Mahlzeit auf den Blutzucker.
3. **Warum gelten pflanzliche Proteine oft als gesünder für das Herz als tierische Proteine?** Mehrere große Beobachtungsstudien und Metaanalysen zeigen konsistent, dass eine Ernährung, die reich an pflanzlichen Proteinen ist, mit einem geringeren Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfälle und die damit verbundene Sterblichkeit assoziiert ist. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse für tierisches Protein gemischt oder deuten teilweise auf ein höheres Risiko hin. Die Gründe sind vielfältig und könnten mit Begleitstoffen in den Lebensmitteln zusammenhängen (z. B. Ballaststoffe, ungesättigte



Fette und sekundäre Pflanzenstoffe in pflanzlichen Quellen vs. gesättigte Fette in tierischen Quellen).

4. **Was genau passiert im Körper bei einer Insulinresistenz?** Bei Insulinresistenz reagieren die Körperzellen (insbesondere in Muskeln, Leber und Fettgewebe) nicht mehr richtig auf das Hormon Insulin. Normalerweise würde Insulin den Zellen signalisieren, Glukose aus dem Blut aufzunehmen und zu speichern. Bei Resistenz ist dieses Signal gestört. Um den Blutzucker dennoch zu kontrollieren, produziert die Bauchspeicheldrüse immer mehr Insulin (Hyperinsulinämie). Wenn die Bauchspeicheldrüse überlastet ist und nicht mehr genug Insulin produzieren kann, um die Resistenz zu überwinden, steigt der Blutzuckerspiegel an, was zu Typ-2-Diabetes führen kann.
5. **Kann der Körper überschüssiges Protein speichern? Was passiert damit?** Nein, der Körper hat keinen spezifischen Speicher für überschüssiges Protein oder Aminosäuren, so wie er Glykogen für Kohlenhydrate oder Fettgewebe für Fette hat. Wenn mehr Protein konsumiert wird, als für den Aufbau und die Reparatur von Gewebe benötigt wird, werden die überschüssigen Aminosäuren abgebaut. Der Stickstoffanteil wird zu Harnstoff umgewandelt und über die Nieren ausgeschieden, während das verbleibende Kohlenstoffgerüst zur Energiegewinnung genutzt oder in Glukose oder Fett umgewandelt und gespeichert wird.
6. **Was ist die "ATP-Überproduktionshypothese" der Insulinresistenz in einfachen Worten?** Stellen Sie sich die Mitochondrien als Kraftwerke der Zellen vor, die aus Nährstoffen Energie (ATP) herstellen. Bei Adipositas kommt es zu einem ständigen Überangebot an "Brennstoff" (Glukose, Fette, Aminosäuren). Die Kraftwerke laufen auf Hochtouren und produzieren mehr Energie (ATP), als die Zelle tatsächlich verbraucht – ein Zustand, der als "mitochondriales Überhitzen" bezeichnet wird. Dieser Energieüberschuss stört die internen Kommunikationswege der Zelle und veranlasst sie, sich gegen die weitere Aufnahme von Brennstoff zu wehren, indem sie auf das Insulinsignal nicht mehr reagiert. Dies ist die Insulinresistenz.
7. **Wie beeinflusst die Art der Zubereitung von Lebensmitteln ihren glykämischen Index?** Die Zubereitung hat einen erheblichen Einfluss. Generell gilt: Je stärker ein Lebensmittel verarbeitet ist, desto höher ist sein GI. Fein gemahlenes Mehl wird schneller verdaut als grobes Schrot. Längeres Kochen, z. B. bei Nudeln, erhöht den GI, weshalb "al dente" gekochte Pasta einen niedrigeren GI hat. Das Abkühlen von gekochten stärkehaltigen Lebensmitteln wie Kartoffeln kann ebenfalls den GI senken, da sich resistente Stärke bildet, die langsamer verdaut wird.
8. **Spielt Insulin nur für den Zuckerstoffwechsel eine Rolle?** Nein, Insulin ist ein starkes anaboles (aufbauendes) Hormon mit vielfältigen Aufgaben. Neben der Regulierung des Blutzuckers ist es entscheidend für den Fett- und Proteinstoffwechsel. Es fördert die Fettspeicherung und hemmt den Fettabbau (Lipolyse). Außerdem stimuliert es die Aufnahme von Aminosäuren in die Zellen und fördert die Proteinsynthese, was für Muskelaufbau und -erhalt wichtig ist. Es hat auch Auswirkungen auf die Gefäßfunktion und kognitive Prozesse im Gehirn.
9. **Was ist Hyperinsulinämie und warum ist sie ein Problem?** Hyperinsulinämie ist ein Zustand, bei dem der Insulinspiegel im Blut chronisch erhöht ist. Sie ist typischerweise eine Reaktion auf Insulinresistenz: Der Körper versucht, die mangelnde Reaktion der



Zellen durch eine höhere Insulinproduktion zu kompensieren. Hyperinsulinämie ist problematisch, weil sie selbst die Insulinresistenz weiter vorantreibt (ein Teufelskreis), das Wachstum von Zellen stimulieren und zur Gewichtszunahme beitragen kann, da Insulin die Fettspeicherung stark fördert. Sie ist ein zentrales Merkmal des metabolischen Syndroms.

10. Warum kann eine Gewichtsabnahme die Symptome von Typ-2-Diabetes verbessern?

Gewichtsabnahme, insbesondere der Abbau von Körperfett, verbessert die Symptome von Typ-2-Diabetes, weil sie die grundlegende Ursache der Insulinresistenz angeht: den chronischen Nährstoffüberschuss. Durch die Reduzierung der zugeführten und gespeicherten Energie wird die "mitochondriale Überhitzung" verringert. Die Zellen werden wieder empfindlicher für das Insulinsignal, und der Blutzucker kann effektiver aufgenommen werden, was die Bauchspeicheldrüse entlastet. Indem der chronische Nährstoffüberschuss reduziert wird, kann die Zelle ihre schützende Insulinresistenz, die sie zur Abwehr der mitochondrialen Überlastung aufgebaut hat, wieder herunterregulieren.

Kapitel 4: Zeitstrahl der Entdeckung und Entwicklung von Insulin

Die Entdeckung von Insulin zu Beginn des 20. Jahrhunderts markiert einen der größten Wendepunkte in der Medizingeschichte. Sie verwandelte Diabetes mellitus von einer unweigerlich tödlichen Krankheit in eine behandelbare chronische Erkrankung und rettete Millionen von Leben. Die folgende Zeitleiste zeichnet die wichtigsten Meilensteine nach, von den ersten anatomischen Beobachtungen bis hin zur modernen biotechnologischen Produktion dieses lebenswichtigen Hormons.

- **1869:** Paul Langerhans, ein Medizinstudent in Berlin, identifiziert während seiner Forschung an der Bauchspeicheldrüse bisher unbemerkte Zellhaufen. Diese Strukturen werden später ihm zu Ehren als "Langerhans-Inseln" bekannt.
- **1889:** Die Forscher Oskar Minkowski und Joseph von Mering stellen den ersten direkten Zusammenhang zwischen der Bauchspeicheldrüse und Diabetes her. Nachdem sie einem Hund die Bauchspeicheldrüse entfernt hatten, stellten sie fest, dass das Tier Symptome von Diabetes entwickelte und Zucker im Urin ausschied.
- **1901:** Eugene Lindsay Opie verfeinert dieses Wissen, indem er die Rolle spezifisch auf die Langerhans-Inseln eingrenzt. Er stellt fest, dass Diabetes mellitus durch deren Zerstörung verursacht wird.
- **1916:** Der rumänische Wissenschaftler Nicolae Paulescu entwickelt einen wässrigen Pankreasextrakt. Bei der Injektion in einen diabetischen Hund zeigt dieser eine normalisierende Wirkung auf den Blutzuckerspiegel.
- **1916:** Der schottische Physiologe Edward Albert Sharpey-Schafer prägt den Namen "**Insulin**" (von lat. *insula* für Insel) für die hypothetische Substanz, die von den Langerhans-Inseln produziert wird und den Glukosestoffwechsel steuert.
- **1921 (Juli):** In Toronto gelingt es Frederick Banting und seinem Assistenten Charles Best unter der Leitung von John Macleod, ein Extrakt ("Isletin") aus den Inselzellen eines



Hundepancreas zu isolieren. Sie injizieren es einem diabetischen Hund und senken erfolgreich dessen Blutzucker.

- **1922 (Januar):** Leonard Thompson, ein 14-jähriger Junge, der im Sterben liegt, erhält als erster Mensch eine Injektion des Pankreasextrakts. Nach einer anfänglichen allergischen Reaktion wird 12 Tage später eine durch den Biochemiker James Collip verbesserte, reinere Version des Extrakts erfolgreich verabreicht, was als Durchbruch gilt.
- **1923:** Das Patent für Insulin wird symbolisch für 1 US-Dollar an die Universität von Toronto verkauft, um sicherzustellen, dass die lebensrettende Behandlung erschwinglich bleibt und nicht von einem Unternehmen monopolisiert wird.
- **1923:** Frederick Banting und John Macleod erhalten den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung des Insulins. Banting teilt sein Preisgeld demonstrativ mit seinem Assistenten Charles Best, und Macleod teilt seinen mit James Collip, um dessen Beitrag zur Reinigung des Extrakts zu würdigen.
- **1951:** Frederick Sanger gelingt es, die vollständige Aminosäuresequenz von Insulin zu bestimmen. Insulin wird damit das erste Protein, dessen Primärstruktur vollständig entschlüsselt ist.
- **1969:** Dorothy Hodgkin bestimmt mittels Röntgenkristallographie die vollständige dreidimensionale Kristallstruktur von Insulin und ermöglicht so ein tiefes Verständnis seiner Form und Funktion.
- **1978:** Das erste gentechnisch hergestellte, synthetische "menschliche" Insulin wird von einem Team um Arthur Riggs und Keiichi Itakura in Zusammenarbeit mit Herbert Boyer bei Genentech hergestellt. Sie nutzen dafür das Bakterium *E. coli* als "Produktionsfabrik".
- **1982:** Das erste kommerziell erhältliche biosynthetische Humaninsulin kommt unter dem Markennamen Humulin auf den Markt und leitet eine neue Ära der Diabetestherapie ein, die nicht mehr von tierischen Quellen abhängig ist.

Kapitel 5: Quellenverzeichnis

Dieser Abschnitt listet die in den Quelldokumenten zitierten wissenschaftlichen Referenzen in einem einheitlichen Format auf. Die Liste ist alphabetisch geordnet und umfasst sowohl die direkten Quellen dieses Berichts als auch die von ihnen zitierten Arbeiten.

1. Adamcová, A., Laursen, K. H., & Ballin, N. Z. (2021). Lectin Activity in Commonly Consumed Plant-Based Foods: Calling for Method Harmonization and Risk Assessment. *Foods*, 10(11), 2796.
2. Aggarwal, S. R. (2012). What's fueling the biotech engine-2011 to 2012. *Nature Biotechnology*, 30(12), 1191–1197.
3. Akhlaghi, M., Ghasemi Nasab, M., Riasatian, M., & Sadeghi, F. (2020). Soy Isoflavones Prevent Bone Resorption and Loss, a Systematic Review and Meta-Analysis of



- Randomized Controlled Trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 60(14), 2327–2341.
4. AlEsa, H., Bupathiraju, S., Malik, V., Wedick, N., Campos, H., Rosner, B., Willett, W., & Hu, F. B. (2015). Carbohydrate quality measured using multiple quality metrics is negatively associated with type 2 diabetes. *Circulation*, 1-31:A:20.
 5. American Diabetes Association. (n.d.). *Glycemic Index and Diabetes*.
 6. Amisten, S., Meidute-Abaraviciene, S., Tan, C., Olde, B., Lundquist, I., Salehi, A., & Erlinge, D. (2010). ADP mediates inhibition of insulin secretion by activation of P2Y13 receptors in mice. *Diabetologia*, 53(9), 1927–1934.
 7. Anderson, J. W., Randles, K. M., Kendall, C. W., & Jenkins, D. J. (2004). Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes: a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(1), 5–17.
 8. Antonetti, D. A., Reynet, C., & Kahn, C. R. (1995). *J. Clin. Invest.* 95, 1383-1388.
 9. Antonioli, L., Blandizzi, C., Pacher, P., & Haskó, G. (2019). The purinergic system as a pharmacological target for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 345–382.
 10. Balagopal, P., Schimke, J. C., Ades, P. A., Adey, D., & Nair, K. S. (2001). *Am. J. Physiol.* 280, E203-E208.
 11. Banting, F. G., Best, C. H., Collip, J. B., Campbell, W. R., & Fletcher, A. A. (1922). Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 12(3), 141–146.
 12. Barzel, U. S., & Massey, L. K. (1998). Excess dietary protein can adversely affect bone. *The Journal of Nutrition*, 128(6), 1051–1053.
 13. Bawadi, H., Al-Bayyari, N., Tayyem, R., & Shi, Z. (2022). Protein Intake Among Patients with Insulin-Treated Diabetes is Linked to Poor Glycemic Control: Findings of NHANES Data. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 767–775.
 14. Bhasin, S., Apovian, C. M., Travison, T. G., Pencina, K., Moore, L. L., Huang, G., Campbell, W. W., Li, Z., Howland, A. S., & Chen, R. (2018). Effect of protein intake on lean body mass in functionally limited older men: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 178(4), 530–541.
 15. Blom, D., Yamin, T. T., Champy, M. F., Selloum, M., Bedu, E., Carballo-Jane, E., Gerckens, L., Luell, S., Meurer, R., Chin, J., Mudgett, J., & Puig, O. (2010). Altered lipoprotein metabolism in P2Y13 knockout mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801(12), 1349–1360.
 16. Boirie, Y., Short, K. R., Ahlman, B., Charlton, M., & Nair, K. S. (2001). *Diabetes* 50, 2652-2658.
 17. British Heart Foundation. (2024). *How Much Protein Do I Need to Gain Muscle?*



18. Burnstock, G. (2014). Purinergic signalling in endocrine organs. *Purinergic Signalling*, 10(1), 189–231.
19. Burnstock, G., & Gentile, D. (2018). The involvement of purinergic signalling in obesity. *Purinergic Signalling*, 14(2), 97–108.
20. Buyken, A. E., Goletzke, J., Joslowski, G., Felbick, A., Cheng, G., Herder, C., & Brand-Miller, J. C. (2014). Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99(4), 813–833.
21. Cabrera, O., Jacques-Silva, M. C., Speier, S., Yang, S. N., Köhler, M., Fachado, A., Vieira, E., Zierath, J. R., Kibbey, R., Berman, D. M., Kenyon, N. S., Ricordi, C., Caicedo, A., & Berggren, P. O. (2008). Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release. *Cell Metabolism*, 7(6), 545–554.
22. Campbell, J. E., & Newgard, C. B. (2021). Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 22(2), 142–158.
23. Cao, X., Ye, X., Zhang, S., Wang, L., Xu, Y., Peng, S., Zhou, Y., Peng, Y., Li, J., Zhang, X., Han, X., Huang, H., Jia, W., & Ye, J. (2021). ADP induces blood glucose through direct and indirect mechanisms in promotion of hepatic gluconeogenesis by elevation of NADH. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 663530.
24. Carpentier, J., Luyckx, A. S., & Lefebvre, P. J. (1975). Influence of metformin on arginine-induced glucagon secretion in human diabetes. *Diabete & Metabolisme*, 1, 23–28.
25. Català-Niell, A., Estrany, M. E., Proenza, A. M., Gianotti, M., & Lladó, I. (2008). Skeletal muscle and liver oxidative metabolism in response to a voluntary isocaloric intake of a high fat diet in male and female rats. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 22(1–4), 327–336.
26. Chakrabarti, S., Guha, S., & Majumder, K. (2018). Food-Derived Bioactive Peptides in Human Health: Challenges and Opportunities. *Nutrients*, 10(11), 1738.
27. Chavarro, J. E., Rich-Edwards, J. W., Rosner, B. A., & Willett, W. C. (2009). A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(1), 78–86.
28. Chen, C. N., Hsu, K. J., Chien, K. Y., & Chen, J. J. (2021). Effects of Combined High-Protein Diet and Exercise Intervention on Cardiometabolic Health in Middle-Aged Obese Adults: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8, 705282.
29. Chiu, C. J., Hubbard, L. D., Armstrong, J., et al. (2006). Dietary glycemic index and carbohydrate in relation to early age-related macular degeneration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 83(4), 880–886.
30. Clifton, P. M., Condo, D., & Keogh, J. B. (2014). Long term weight maintenance after advice to consume low carbohydrate, higher protein diets--a systematic review and meta analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 24(3), 224–235.



31. Copeland, R. A. (2023). *Enzymes: A Practical Introduction to Structure, Mechanism, and Data Analysis* (2nd ed.). John Wiley & Sons, Inc.
32. Corkey, B. E. (2012). Banting lecture 2011: hyperinsulinemia: cause or consequence? *Diabetes*, *61*(1), 4–13.
33. Coughlan, K. A., Valentine, R. J., Ruderman, N. B., & Saha, A. K. (2013). Nutrient excess in AMPK downregulation and insulin resistance. *J Endocrinol Diabetes Obes*, *1*(1), 1008.
34. Cryer, P. E. (2012). Minireview: Glucagon in the pathogenesis of hypoglycemia and hyperglycemia in diabetes. *Endocrinology*, *153*(3), 1039–1048.
35. Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, *23*(7), 804–814.
36. de Munter, J. S., Hu, F. B., Spiegelman, D., Franz, M., & van Dam, R. M. (2007). Whole grain, bran, and germ intake and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and systematic review. *PLoS Medicine*, *4*(8), e261.
37. Denke, M. A. (2001). Metabolic effects of high-protein, low-carbohydrate diets. *The American Journal of Cardiology*, *88*(1), 59–61.
38. Dennis, P. B., Jaeschke, A., Saitoh, M., Fowler, B., Kozma, S. C., & Thomas, G. (2001). Mammalian TOR: a homeostatic ATP sensor. *Science*, *294*(5544), 1102–1105.
39. Diabetes Canada. (n.d.). *Glycemic Index Food Guide*.
40. Dimosthenopoulos, C., et al. (2021). The beneficial short-term effects of a high-protein/low-carbohydrate diet on glycaemic control assessed by continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *23*(8), 1765–1774.
41. Dunning, B. E., & Gerich, J. E. (2007). The role of α -cell dysregulation in fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes and therapeutic implications. *Endocrine Reviews*, *28*(3), 253–283.
42. Ebbeling, C. B., Leidig, M. M., Feldman, H. A., Lovesky, M. M., & Ludwig, D. S. (2007). Effects of a low-glycemic load vs low-fat diet in obese young adults: a randomized trial. *JAMA*, *297*(19), 2092–2102.
43. Elliott, A. D., Ustione, A., & Piston, D. W. (2015). Somatostatin and insulin mediate glucose-inhibited glucagon secretion in the pancreatic α -cell by lowering cAMP. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *308*(2), E130–E143.
44. Enjyoji, K., Kotani, K., Thukral, C., Blumel, B., Sun, X., Wu, Y., Imai, M., Friedman, D., Csizmadia, E., Bleibel, W., Kahn, B. B., & Robson, S. C. (2008). Deletion of *cd39/entpd1* results in hepatic insulin resistance. *Diabetes*, *57*(9), 2311–2320.
45. Erion, K. A., & Corkey, B. E. (2017). Hyperinsulinemia: a cause of obesity? *Current Obesity Reports*, *6*(2), 178–186.



46. Esmeijer, K., et al. (2020). Dietary protein intake and kidney function decline after myocardial infarction: the Alpha Omega Cohort. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 35(1), 106–115.
47. FAO. (2013). Dietary protein quality evaluation in human nutrition. *FAO Food and Nutrition Paper*, 92, 1-66.
48. Finan, B., Capozzi, M. E., & Campbell, J. E. (2020). Repositioning glucagon action in the physiology and pharmacology of diabetes. *Diabetes*, 69(4), 532–541.
49. Foster-Powell, K., Holt, S. H., & Brand-Miller, J. C. (2002). International table of glycemic index and glycemic load values: 2002. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 5–56.
50. Garcia, D., & Shaw, R. J. (2017). AMPK: mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance. *Molecular Cell*, 66(6), 789–800.
51. George, K. S., Muñoz, J., Akhavan, N. S., Foley, E. M., Siebert, S. C., Tenenbaum, G., Khalil, D. A., Chai, S. C., & Arjmandi, B. H. (2020). Is Soy Protein Effective in Reducing Cholesterol and Improving Bone Health? *Food & Function*, 11(1), 544–551.
52. Giacobazzo, G., Fabbrizio, P., Apolloni, S., Coccurello, R., & Volonté, C. (2019). Stimulation of P2X7 enhances whole body energy metabolism in mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 390.
53. Glenn, A. J., Vigiuliouk, E., Seider, M., Boucher, B. A., Khan, T. A., Blanco Mejia, S., Jenkins, D. J. A., Kahleová, H., Rahelić, D., Salas-Salvadó, J., Kendall, C. W. C., & Sievenpiper, J. L. (2019). Relation of Vegetarian Dietary Patterns With Major Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Frontiers in Nutrition*, 6, 80.
54. González, A., Hall, M. N., Lin, S. C., & Hardie, D. G. (2020). AMPK and TOR: the yin and yang of cellular nutrient sensing and growth control. *Cell Metabolism*, 31(3), 472–492.
55. González-Ortiz, A., Xu, H., Avesani, C. M., Lindholm, B., Cederholm, T., Risérus, U., Ärnlov, J., Espinosa-Cuevas, A., & Carrero, J. J. (2020). Plant-based diets, insulin sensitivity and inflammation in elderly men with chronic kidney disease. *Journal of Nephrology*, 33(5), 1091–1101.
56. Goodman, R. P., Markhard, A. L., Shah, H., Sharma, R., Skinner, O. S., Clish, C. B., Deik, A., Patgiri, A., Hsu, Y. H., Masia, R., Noh, H. L., Suk, S., Goldberger, O., Hirschhorn, J. N., Yellen, G., Kim, J. K., & Mootha, V. K. (2020). Hepatic NADH reductive stress underlies common variation in metabolic traits. *Nature*, 583(7814), 122–126.
57. Gray, S. L., Donald, C., Jetha, A., Covey, S. D., & Kieffer, T. J. (2010). Hyperinsulinemia precedes insulin resistance in mice lacking pancreatic β -cell leptin signaling. *Endocrinology*, 151(9), 4178–4186.
58. Gupta, R. K., Gangoliya, S. S., & Singh, N. K. (2013). Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. *Journal of Food Science and Technology*, 52(2), 676–684.



59. Gutierrez-Mariscal, F. M., Alcalá-Díaz, J. F., Quintana-Navarro, G. M., de la Cruz-Ares, S., Torres-Peña, J. D., Cardelo, M. P., Arenas-Larriva, A. P., Malagón, M. M., Romero-Cabrera, J. L., Ordovás, J. M., Pérez-Martínez, P., Delgado-Lista, J., Yubero-Serrano, E. M., & Lopez-Miranda, J. (2023). Changes in quantity plant-based protein intake on type 2 diabetes remission in coronary heart disease patients: from the CORDIOPREV study. *European Journal of Nutrition*, 62(5), 1903–1913.
60. Halton, T. L., & Hu, F. B. (2004). The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(5), 373–385.
61. Halton, T. L., Willett, W. C., Liu, S., et al. (2006). Low-carbohydrate-diet score and the risk of coronary heart disease in women. *New England Journal of Medicine*, 355(19), 1991–2002.
62. Halvatsiotis, P., Short, K. R., Bigelow, M. L., & Nair, K. S. (2002). *Diabetes* 51, 2395–2404.
63. Hao, Z., Mumphrey, M. B., Townsend, R. L., Morrison, C. D., Münzberg, H., Ye, J., & Berthoud, H. R. (2016). Reprogramming of defended body weight after Roux-En-Y gastric bypass surgery in diet-induced obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 24(3), 654–660.
64. Hardie, D. G., Schaffer, B. E., & Brunet, A. (2016). AMPK: an energy-sensing pathway with multiple inputs and outputs. *Trends in Cell Biology*, 26(3), 190–201.
65. Harvard T.H. Chan School of Public Health. (n.d.). *Carbohydrates and Blood Sugar*. The Nutrition Source.
66. Hazama, A., Hayashi, S., & Okada, Y. (1998). Cell surface measurements of ATP release from single pancreatic β cells using a novel biosensor technique. *Pflügers Archiv*, 437(1), 31–35.
67. Health Net. (n.d.). *How the body uses carbohydrates, proteins and fats*.
68. Heer, M., Baecker, N., Frings-Meuthen, P., Graf, S., Zwart, S. R., Biolo, G., & Smith, S. M. (2017). Effects of high-protein intake on bone turnover in long-term bed rest in women. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 42(5), 537–546.
69. Hernández, E. A., Kahl, S., Seelig, A., Begovatz, P., Irmeler, M., Kupriyanova, Y., Nowotny, B., Nowotny, P., Herder, C., Barosa, C., Carvalho, F., Rozman, J., Neschen, S., Jones, J. G., Beckers, J., de Angelis, M. H., & Roden, M. (2017). Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *Journal of Clinical Investigation*, 127(2), 695–708.
70. Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK: guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 19(2), 121–135.
71. Hesselink, M. K., Schrauwen-Hinderling, V., & Schrauwen, P. (2016). Skeletal muscle mitochondria as a target to prevent or treat type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology*, 12(11), 633–645.



72. Higginbotham, S., Zhang, Z. F., Lee, I. M., et al. (2004). Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *Journal of the National Cancer Institute*, 96(3), 229–233.
73. Hood, D. A., Takahashi, M., Connor, M. K., & Freyssenet, D. (2000). Exercise Sport Sci. Rev. 28, 68–73.
74. Houstis, N., Rosen, E. D., & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086), 944–948.
75. Huang, X., Eriksson, K.-F., Vaag, A., Lehtovirta, M., Hansson, M., Laurila, E., et al. (1999). *Diabetes* 48, 1508–1514.
76. Hutton, J. C., Penn, E. J., & Peshavaria, M. (1983). Low-molecular-weight constituents of isolated insulin-secretory granules. Bivalent cations, adenine nucleotides and inorganic phosphate. *Biochemical Journal*, 210(2), 297–305.
77. International Food Information Council. (2023). *2023 Food and Health Survey*.
78. Itkonen, S. T., Päivärinta, E., Pellinen, T., Viitakangas, H., Risteli, J., Erkkola, M., Lamberg-Allardt, C., & Pajari, A. M. (2021). Partial Replacement of Animal Proteins with Plant Proteins for 12 Weeks Accelerates Bone Turnover Among Healthy Adults: A Randomized Clinical Trial. *The Journal of Nutrition*, 151(1), 11–19.
79. Jacques, F. J., Silva, T. M., da Silva, F. E., Ornelas, I. M., & Ventura, A. L. M. (2017). Nucleotide P2Y₁₃-stimulated phosphorylation of CREB is required for ADP-induced proliferation of late developing retinal glial progenitors in culture. *Cellular Signalling*, 35, 95–106.
80. Jhee, J. H., et al. (2020). High-protein diet with renal hyperfiltration is associated with rapid decline rate of renal function: a community-based prospective cohort study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 35(1), 98–106.
81. Jiang, H., Jin, J., Duan, Y., Xie, Z., Li, Y., Gao, A., Gu, M., Zhang, X., Peng, C., Xia, C., Dong, T., Li, H., Yu, L., Tang, J., Yang, F., Li, J., & Li, J. (2019). Mitochondrial uncoupling coordinated with PDH activation safely ameliorates hyperglycemia via promoting glucose oxidation. *Diabetes*, 68(12), 2197–2209.
82. Jiang, P., Ren, L., Zhi, L., Yu, Z., Lv, F., Xu, F., Peng, W., Bai, X., Cheng, K., Quan, L., Zhang, X., Wang, X., Zhang, Y., Yang, D., Hu, X., & Xiao, R. P. (2021). Negative regulation of AMPK signaling by high glucose via E3 ubiquitin ligase MG53. *Molecular Cell*, 81(3), 629–637.e5.
83. Kalantar-Zadeh, K., Kramer, H. M., & Fouque, D. (2020). High-protein diet is bad for kidney health: unleashing the taboo. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*, 35(1), 1–4.
84. Kefas, B. A., Cai, Y., Kerckhofs, K., Ling, Z., Martens, G., Heimberg, H., Pipeleers, D., & Van de Casteele, M. (2004). Metformin-induced stimulation of AMP-activated protein kinase in β -cells impairs their glucose responsiveness and can lead to apoptosis. *Biochemical Pharmacology*, 68(3), 409–416.



85. Knight, E. L., Stampfer, M. J., Hankinson, S. E., Spiegelman, D., & Curhan, G. C. (2003). The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Annals of Internal Medicine*, 138(6), 460–467.
86. Ko, G. J., Rhee, C. M., Kalantar-Zadeh, K., & Joshi, S. (2020). The Effects of High-Protein Diets on Kidney Health and Longevity. *Journal of the American Society of Nephrology*, 31(8), 1667–1679.
87. Koves, T. R., Ussher, J. R., Noland, R. C., Slentz, D., Mosedale, M., Ilkayeva, O., Bain, J., Stevens, R., Dyck, J. R., Newgard, C. B., Lopaschuk, G. D., & Muoio, D. M. (2008). Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metabolism*, 7(1), 45–56.
88. Kruszynska, Y. T., Mulford, M. I., Baloga, J., Yu, J. G., & Olefsky, J. M. (1998). Diabetes 47, 1107–1113.
89. Kubo, S., Imano, H., Muraki, I., Kitamura, A., Noda, H., Cui, R., Maruyama, K., Yamagishi, K., Umesawa, M., Shimizu, Y., Hayama-Terada, M., Kiyama, M., Okada, T., & Iso, H. (2023). Total protein intake and subsequent risk of chronic kidney disease: the Circulatory Risk in Communities Study. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 28, 32.
90. Lagiou, P., Sandin, S., Lof, M., Trichopoulos, D., Adami, H. O., & Weiderpass, E. (2012). Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ*, 344, e4026.
91. Le, J., Zhang, X., Jia, W., Zhang, Y., Luo, J., Sun, Y., & Ye, J. (2019). Regulation of microbiota-GLP1 axis by sennoside A in diet-induced obese mice. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 9(4), 758–768.
92. Lee, J. H., Zhang, Y., Zhao, Z., Ye, X., Zhang, X., Wang, H., & Ye, J. (2017). Intracellular ATP in balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in adipose tissue with and without tissue expansion. *International Journal of Obesity*, 41(4), 645–651.
93. Lee, Y. H., Wang, M. Y., Yu, X. X., & Unger, R. H. (2016). Glucagon is the key factor in the development of diabetes. *Diabetologia*, 59(7), 1372–1375.
94. Lee, Y. S., Wollam, J., & Olefsky, J. M. (2018). An integrated view of immunometabolism. *Cell*, 172(1–2), 22–40.
95. Li, P., Yin, Y.-L., Li, D., Kim, S. W., & Wu, G. (2007). Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition*, 98(2), 237–252.
96. Li, S. S., Blanco Mejia, S., Lytvyn, L., Stewart, S. E., Viguioliouk, E., Ha, V., de Souza, R. J., Leiter, L. A., Kendall, C. W. C., Jenkins, D. J. A., & Sievenpiper, J. L. (2017). Effect of plant protein on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e006659.
97. Liu, R., Hong, J., Xu, X., Feng, Q., Zhang, D., Gu, Y., Shi, J., Zhao, S., Liu, W., Wang, X., Xia, H., Liu, Z., Cui, B., Liang, P., Xi, L., Jin, J., Ying, X., Wang, X., Zhao, X., Li, W., Jia, H., Lan, Z., Li, F., Wang, R., Sun, Y., Yang, M., Shen, Y., Jie, Z., Li, J., Chen,



- X., Zhong, H., Xie, H., Zhang, Y., Gu, W., Deng, X., Shen, B., Xu, X., Yang, H., Xu, G., Bi, Y., Lai, S., Wang, J., Qi, L., Madsen, L., Wang, J., Ning, G., Kristiansen, K., & Wang, W. (2017). Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nature Medicine*, 23(7), 859–868.
98. Liu, S., & Willett, W. C. (2002). Dietary glycemic load and atherothrombotic risk. *Current Atherosclerosis Reports*, 4(6), 454–461.
 99. Livesey, G., Taylor, R., Livesey, H., & Liu, S. (2013). Is there a dose-response relation of dietary glycemic load to risk of type 2 diabetes? Meta-analysis of prospective cohort studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(3), 584–596.
 100. Lowell, B. B., & Shulman, G. I. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 307(5708), 384–387.
 101. Luptak, I., Sverdlow, A. L., Panagia, M., Qin, F., Pimentel, D. R., Croteau, D., Siwik, D. A., Ingwall, J. S., Bachschmid, M. M., Balschi, J. A., & Colucci, W. S. (2018). Decreased ATP production and myocardial contractile reserve in metabolic heart disease. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 116, 106–114.
 102. Ma, Y., Zheng, Z., Zhuang, L., Wang, H., Li, A., Chen, L., & Liu, L. (2024). Dietary Macronutrient Intake and Cardiovascular Disease Risk and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients*, 16(1), 152.
 103. Maki, K. C., Rains, T. M., Kaden, V. N., Raneri, K. R., & Davidson, M. H. (2007). Effects of a reduced-glycemic-load diet on body weight, body composition, and cardiovascular disease risk markers in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(3), 724–734.
 104. Maleky, F., & Ahmadi, L. (2025). Adhering to recommended dietary protein intake for optimizing human health benefits versus exceeding levels. *RSC Advances*, 15, 9230–9242.
 105. Malik, V. S., Li, Y., Tobias, D. K., Pan, A., & Hu, F. B. (2016). Dietary Protein Intake and Risk of Type 2 Diabetes in US Men and Women. *American Journal of Epidemiology*, 183(8), 715–728.
 106. Mantzouranis, E., Kakargia, E., & Kakargias, F., et al. (2023). The impact of high protein diets on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrients*, 15(6), 1372.
 107. Massey, L. K. (2003). Dietary animal and plant protein and human bone health: a whole foods approach. *The Journal of Nutrition*, 133(3), 862S–865S.
 108. Medical News Today. (2021, February 8). *What are high and low glycemic index foods?*.
 109. Mehran, A. E., Templeman, N. M., Brigidi, G. S., Lim, G. E., Chu, K. Y., Hu, X., Botezelli, J. D., Asadi, A., Hoffman, B. G., Kieffer, T. J., Bamji, S. X., Clee, S. M., & Johnson, J. D. (2012). Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metabolism*, 16(6), 723–737.



110. Miller, R. A., Chu, Q., Xie, J., Foretz, M., Viollet, B., & Birnbaum, M. J. (2013). Biguanides suppress hepatic glucagon signalling by decreasing production of cyclic AMP. *Nature*, *494*(7436), 256–260.
111. Mirrahimi, A., de Souza, R. J., Chiavaroli, L., et al. (2012). Associations of glycemic index and load with coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective cohorts. *Journal of the American Heart Association*, *1*(5), e000752.
112. Möller, N. P., Scholz-Ahrens, K. E., Roos, N., & Schrezenmeir, J. (2008). Bioactive peptides and proteins from foods: Indication for health effects. *European Journal of Nutrition*, *47*(4), 171–182.
113. Mollica, M. P., Iossa, S., Liverini, G., & Soboll, S. (1999). Stimulation of oxygen consumption following addition of lipid substrates in liver and skeletal muscle from rats fed a high-fat diet. *Metabolism*, *48*(10), 1230–1235.
114. Moon, J., & Koh, G. (2020). Clinical Evidence and Mechanisms of High-Protein Diet-Induced Weight Loss. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, *29*(3), 166–173.
115. Muoio, D. M. (2010). Intramuscular triacylglycerol and insulin resistance: guilty as charged or wrongly accused? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, *1801*(3), 281–288.
116. Muoio, D. M. (2014). Metabolic inflexibility: when mitochondrial indecision leads to metabolic gridlock. *Cell*, *159*(6), 1253–1262.
117. Naghshi, S., Sadeghi, O., Willett, W. C., & Esmailzadeh, A. (2020). Dietary intake of total, animal, and plant proteins and risk of all cause, cardiovascular, and cancer mortality: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ*, *370*, m2412.
118. Nair, K. S., Bigelow, M. L., Asmann, Y. W., Chow, L. S., Coenen-Schimke, J. M., Klaus, K. A., Guo, Z. K., Sreekumar, R., & Irving, B. A. (2008). Asian Indians have enhanced skeletal muscle mitochondrial capacity to produce ATP in association with severe insulin resistance. *Diabetes*, *57*(5), 1166–1175.
119. Narasaki, Y., Okuda, Y., Moore, L. W., You, A. S., Tantisattamo, E., Inrig, J. K., Miyagi, T., Nakata, T., Kovesdy, C. P., Nguyen, D. V., Kalantar-Zadeh, K., & Rhee, C. M. (2021). Dietary protein intake, kidney function, and survival in a nationally representative cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *114*(1), 303–313.
120. Newgard, C. B., An, J., Bain, J. R., Muehlbauer, M. J., Stevens, R. D., Lien, L. F., Haqq, A. M., Shah, S. H., Arlotto, M., Slentz, C. A., Rochon, J., Gallup, D., Ilkayeva, O., Wenner, B. R., Yancy, W. S., Jr., Eisenson, H., Musante, G., Surwit, R. S., Millington, D. S., Butler, M. D., & Svetkey, L. P. (2009). A branched-chain amino acid-related metabolic signature that differentiates obese and lean humans and contributes to insulin resistance. *Cell Metabolism*, *9*(4), 311–326.
121. Nikolic, I., Leiva, M., & Sabio, G. (2020). The role of stress kinases in metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(12), 697–716.
122. Number Analytics. (2025, June 9). *The Ultimate Guide to Cellular Respiration*.



123. Omar-Hmeadi, M., Lund, P. E., Gandasi, N. R., Tengholm, A., & Barg, S. (2020). Paracrine control of α -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nature Communications*, *11*(1), 1896.
124. Page, M. M., & Johnson, J. D. (2018). Mild suppression of hyperinsulinemia to treat obesity and insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *29*(6), 389–399.
125. Pagel-Langenickel, I., Bao, J., Pang, L., & Sack, M. N. (2010). The role of mitochondria in the pathophysiology of skeletal muscle insulin resistance. *Endocrine Reviews*, *31*(1), 25–51.
126. Pérez-Sen, R., Gómez-Villafuertes, R., Ortega, F., Gualix, J., Delicado, E. G., & Miras-Portugal, M. T. (2017). An update on P2Y₁₃ receptor signalling and function. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, *1051*, 139–168.
127. Perry, R. J., Kim, T., Zhang, X. M., Lee, H. Y., Pesta, D., Popov, V. B., Zhang, D., Rahimi, Y., Jurczak, M. J., Cline, G. W., Spiegel, D. A., & Shulman, G. I. (2013). Reversal of hypertriglyceridemia, fatty liver disease, and insulin resistance by a liver-targeted mitochondrial uncoupler. *Cell Metabolism*, *18*(5), 740–748.
128. Perry, R. J., Zhang, D., Zhang, X. M., Boyer, J. L., & Shulman, G. I. (2015). Controlled-release mitochondrial protonophore reverses diabetes and steatohepatitis in rats. *Science*, *347*(6227), 1253–1256.
129. Pesta, D. H., & Samuel, V. T. (2014). A high-protein diet for reducing body fat: mechanisms and possible caveats. *Nutrition & Metabolism*, *11*(1), 53.
130. Petersen, K. F., Befroy, D., Dufour, S., Dziura, J., Ariyan, C., Rothman, D. L., DiPietro, L., Cline, G. W., & Shulman, G. I. (2003). Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science*, *300*(5622), 1140–1142.
131. Pettus, J. H., D'Alessio, D., Frias, J. P., Vajda, E. G., Pipkin, J. D., Rosenstock, J., Williamson, G., Zangmeister, M. A., Zhi, L., & Marschke, K. B. (2020). Efficacy and safety of the glucagon receptor antagonist RVT-1502 in type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: a 12-week dose-ranging study. *Diabetes Care*, *43*(1), 161–168.
132. Qian, S., Ma, L., Peng, S., Xu, Y., Wu, K., Shen, S., Zhang, X., Sun, Y., & Ye, J. (2020). ATP reduces mitochondrial MECP2 protein in liver of diet-induced obese mice in mechanism of insulin resistance. *Bioscience Reports*, *40*(6), BSR20200665.
133. Qian, S. N., Peng, S. Q., Zhang, X. Y., & Ye, J. P. (2020). Novel role of intracellular ATP in obesity pathology. *Acta Physiologica Sinica*, *72*(4), 532–538.
134. Qiao, J., Chen, C., Shangguan, D., Mu, X., Wang, S., Jiang, L., & Qi, L. (2018). Simultaneous monitoring of mitochondrial temperature and ATP fluctuation using fluorescent probes in living cells. *Analytical Chemistry*, *90*(21), 12553–12558.
135. Qi, X. X., & Shen, P. (2020). Associations of dietary protein intake with all-cause, cardiovascular disease, and cancer mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *30*(7), 1094–1105.



136. Randle, P. J., Garland, P. B., Hales, C. N., & Newsholme, E. A. (1963). The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *The Lancet*, 281(7285), 785–789.
137. Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*, 60(9), 1577–1585.
138. Reznick, R. M., Zong, H., Li, J., Morino, K., Moore, I. K., Yu, H. J., Liu, Z. X., Dong, J., Mustard, K. J., Hawley, S. A., Befroy, D., Pypaert, M., Hardie, D. G., Young, L. H., & Shulman, G. I. (2007). Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metabolism*, 5(2), 151–156.
139. Riggs, A. J., White, B. D., & Gropper, S. S. (2007). Changes in energy expenditure associated with ingestion of high protein, high fat versus high protein, low fat meals among underweight, normal weight, and overweight females. *Nutrition Journal*, 6(1), 40.
140. Rizzoli, R., Biver, E., & Bonjour, J. P., et al. (2018). Benefits and safety of dietary protein for bone health—an expert consensus paper endorsed by the European Society for Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis, and Musculoskeletal Diseases and by the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International*, 29(9), 1933–1948.
141. Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60.
142. Rodríguez-Sifuentes, L., Marszałek, J. E., Chuck-Hernández, C., & Serna-Saldivar, S. O. (2020). Legumes Protease Inhibitors as Biopesticides and Their Defense Mechanisms against Biotic Factors. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(9), 3322.
143. Roesler, A., & Kazak, L. (2020). UCP1-independent thermogenesis. *Biochemical Journal*, 477(3), 709–725.
144. Rooyackers, O. E., Adey, D. B., Ades, P. A., & Nair, K. S. (1996). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 15364–15369.
145. Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., Diaz-Morales, N., Hernandez-Mijares, A., Rocha, M., & Victor, V. M. (2017). Mitochondrial dynamics in type 2 diabetes: Pathophysiological implications. *Redox Biology*, 11, 637–645.
146. Ruderman, N. B., Carling, D., Prentki, M., & Cacicedo, J. M. (2013). AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 123(7), 2764–2772.
147. Samtiya, M., Aluko, R. E., & Dhewa, T. (2020). Plant food anti-nutritional factors and their reduction strategies: an overview. *Food Production, Processing and Nutrition*, 2, 6.
148. Sanchez-Garrido, M. A., & Tena-Sempere, M. (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Molecular Metabolism*, 35, 100937.



149. Schwingshackl, L., & Hoffmann, G. (2013). Long-term effects of low-fat diets either low or high in protein on cardiovascular and metabolic risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Journal*, 12(1), 48.
150. Semba, R. D., Shardell, M., Sakr Ashour, F. A., Moadde, R., Trehan, I., Maleta, K. M., Ordiz, M. I., Kraemer, K., Khadeer, M. A., Ferrucci, L., & Manary, M. J. (2016). Child Stunting is Associated with Low Circulating Essential Amino Acids. *EBioMedicine*, 6, 246–252.
151. Shah, M., & Garg, A. (1996). High fat and high carbohydrate diets and energy balance. *Diabetes Care*, 19(10), 1142–1152.
152. Shanik, M. H., Xu, Y., Skrha, J., Dankner, R., Zick, Y., & Roth, J. (2008). Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care*, 31(Suppl 2), S262–S268.
153. Shang, X., Scott, D., Hodge, A. M., English, D. R., Giles, G. G., Ebeling, P. R., & Sanders, K. M. (2016). Dietary protein intake and risk of type 2 diabetes: results from the Melbourne Collaborative Cohort Study and a meta-analysis of prospective studies. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 104(5), 1352–1365.
154. Shao, T., Verma, H. K., Pande, B., Costanzo, V., Ye, W., Cai, Y., & Bhaskar, L. V. K. S. (2021). Physical Activity and Nutritional Influence on Immune Function: An Important Strategy to Improve Immunity and Health Status. *Frontiers in Physiology*, 12, 751374.
155. Sharma, K. (2015). Mitochondrial hormesis and diabetic complications. *Diabetes*, 64(3), 663–672.
156. Short, K. R., Nygren, J., Barazzoni, R., Levine, J., & Nair, K. S. (2001). Am. J. Physiol. 280, E761-E769.
157. Simonson, M., Boirie, Y., & Guillet, C. (2020). Protein, amino acids and obesity treatment. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 21(3), 341–353.
158. Skov, A. R., Toubro, S., Rønn, B., Holm, L., & Astrup, A. (1999). Randomized trial on protein vs. carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *International Journal of Obesity*, 23(5), 528–536.
159. Smith, G. I., Polidori, D. C., Yoshino, M., Kearney, M. L., Patterson, B. W., Mittendorfer, B., & Klein, S. (2020). Influence of adiposity, insulin resistance, and intrahepatic triglyceride content on insulin kinetics. *Journal of Clinical Investigation*, 130(6), 3305–3314.
160. Soberanes, S., Misharin, A. V., Jairaman, A., Morales-Nebreda, L., McQuattie-Pimentel, A. C., Cho, T., Hamanaka, R. B., Meliton, A. Y., Reyfman, P. A., Walter, J. M., Chen, C. I., Chi, M., Chiu, S., Gonzalez-Gonzalez, F. J., Antalek, M., Abdala-Valencia, H., Chiarella, S. E., Sun, K. A., Woods, P. S., Ghio, A. J., Jain, M., Perlman, H., Ridge, K. M., Morimoto, R. I., Sznajder, J. I., Balch, W. E., Bhorade, S. M., Bharat, A., Prakriya, M., Chandel, N. S., Mutlu, G. M., & Budinger, G. R. S. (2019). Metformin targets mitochondrial electron transport to reduce air-pollution-induced thrombosis. *Cell Metabolism*, 29(2), 335–347.e5.



161. Spinelli, J. B., & Haigis, M. C. (2018). The multifaceted contributions of mitochondria to cellular metabolism. *Nature Cell Biology*, 20(7), 745–754.
162. Stump, C. S., Short, K. R., Bigelow, M. L., Schimke, J. M., & Nair, K. S. (2003). Effect of insulin on human skeletal muscle mitochondrial ATP production, protein synthesis, and mRNA transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13), 7996–8001.
163. Sun, S., Xia, S., Ji, Y., Kersten, S., & Qi, L. (2012). The ATP-P2X7 signaling axis is dispensable for obesity-associated inflammasome activation in adipose tissue. *Diabetes*, 61(6), 1471–1478.
164. Sun, Y., Jin, C., Zhang, X., Jia, W., Le, J., & Ye, J. (2018). Restoration of GLP-1 secretion by Berberine is associated with protection of colon enterocytes from mitochondrial overheating in diet-induced obese mice. *Nutrition & Diabetes*, 8(1), 53.
165. Tallian, K., Nahata, M., & Tsao, C. T. (1998). Role of ketogenic diet in children with intractable seizures. *Annals of Pharmacotherapy*, 32(3), 349–361.
166. Tessema, M., Gunaratna, N. S., Brouwer, I. D., Donato, K., Cohen, J. L., McConnell, M., Belachew, T., Belayneh, D., & De Groote, H. (2018). Associations among High-Quality Protein and Energy Intake, Serum Transthyretin, Serum Amino Acids and Linear Growth of Children in Ethiopia. *Nutrients*, 10(11), 1776.
167. Turner, N., Li, J. Y., Gosby, A., To, S. W., Cheng, Z., Miyoshi, H., Taketo, M. M., Cooney, G. J., Kraegen, E. W., James, D. E., Hu, L. H., & Ye, J. M. (2008). Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action. *Diabetes*, 57(5), 1414–1418.
168. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. (2020). *Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025* (9th ed.).
169. Um, S. H., D'Alessio, D., & Thomas, G. (2006). Nutrient overload, insulin resistance, and ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1. *Cell Metabolism*, 3(6), 393–402.
170. Valero, T. (2014). Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Current Pharmaceutical Design*, 20(35), 5507–5509.
171. Violette, B., Andreelli, F., Jørgensen, S. B., Perrin, C., Geloën, A., Flamez, D., Mu, J., Lenzner, C., Baud, O., Bennoun, M., Gomas, E., Nicolas, G., Wojtaszewski, J. F., Kahn, A., Carling, D., Schuit, F. C., Birnbaum, M. J., Richter, E. A., Burcelin, R., & Vaulont, S. (2003). The AMP-activated protein kinase $\alpha 2$ catalytic subunit controls whole-body insulin sensitivity. *Journal of Clinical Investigation*, 111(1), 91–98.
172. Wallace, T. C., & Frankenfeld, C. L. (2017). Dietary Protein Intake above the Current RDA and Bone Health: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American College of Nutrition*, 36(6), 481–496.
173. Wang, L., Yuan, L., Zeng, X., Peng, J., Ni, Y., Er, J. C., Xu, W., Agrawalla, B. K., Su, D., Kim, B., & Chang, Y. T. (2016). A multisite-binding switchable fluorescent probe for monitoring mitochondrial ATP level fluctuation in live cells. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(5), 1773–1776.



174. Wei, X., Ke, B., Zhao, Z., Ye, X., Gao, Z., & Ye, J. (2014). Regulation of insulin degrading enzyme activity by obesity-associated factors and pioglitazone in liver of diet-induced obese mice. *PLoS One*, 9(4), e95399.
175. Wendt, A., Birnir, B., Buschard, K., Gromada, J., Salehi, A., Sewing, S., Rorsman, P., & Braun, M. (2004). Glucose inhibition of glucagon secretion from rat alpha-cells is mediated by GABA released from neighboring β -cells. *Diabetes*, 53(4), 1038–1045.
176. What We Eat in America, NHANES 2017 – March 2020 Prepandemic. (n.d.). *USDA Food Surveys Research Group*.
177. Wikipedia contributors. (n.d.). *Insulin*. Wikipedia, The Free Encyclopedia.
178. Willett, W., Manson, J., & Liu, S. (2002). Glycemic index, glycemic load, and risk of type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(1), 274S–80S.
179. World Resources Institute. (2024). *People Are Eating More Protein Than They Need, Especially in Wealthy Regions*.
180. Wu, A. M., Sun, X. L., & Lv, Q. B., et al. (2015). The Relationship between Dietary Protein Consumption and Risk of Fracture: a subgroup and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*, 5, 9151.
181. Wu, G. (2021). *Amino Acids: Biochemistry and Nutrition*. CRC Press.
182. Wunsch, N.-G. (2024). *Consumer that increased their consumption of protein in the U.S. in 2023, by type*. Statista.
183. Wycherley, T. P., et al. (2012). Effects of energy-restricted high-protein, low-fat compared with standard-protein, low-fat diets: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(6), 1281–1298.
184. Yang, X., Xu, Z., Zhang, C., Cai, Z., & Zhang, J. (2017). Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(8), 1984–1990.
185. Ye, J. (2013). Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Frontiers of Medicine*, 7(1), 14–24.
186. Ye, J. (2021). Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. *Frontiers of Medicine*, 15(3), 372–382.
187. Yin, J., Gao, Z., Liu, D., Liu, Z., & Ye, J. (2008). Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 294(1), E148–E156.
188. Zhang, C. S., Hawley, S. A., Zong, Y., Li, M., Wang, Z., Gray, A., Ma, T., Cui, J., Feng, J. W., Zhu, M., Wu, Y. Q., Li, T. Y., Ye, Z., Lin, S. Y., Yin, H., Piao, H. L., Hardie, D. G., & Lin, S. C. (2017). Fructose-1,6-bisphosphate and aldolase mediate glucose sensing by AMPK. *Nature*, 548(7665), 112–116.
189. Zhang, C. S., Jiang, B., Li, M., Zhu, M., Peng, Y., Zhang, Y. L., Wu, Y. Q., Li, T. Y., Liang, Y., Lu, Z., Lian, G., Liu, Q., Guo, H., Yin, Z., Ye, Z., Han, J., Wu, J. W.,



- Yin, H., Lin, S. Y., & Lin, S. C. (2014). The lysosomal v-ATPase-Ragulator complex is a common activator for AMPK and mTORC1, acting as a switch between catabolism and anabolism. *Cell Metabolism*, 20(3), 526–540.
190. Zhang, J., Gao, Z., Yin, J., Quon, M. J., & Ye, J. (2008). S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF- α signaling through IKK2. *Journal of Biological Chemistry*, 283(51), 35375–35382.
191. Zhang, X., Sergin, I., Evans, T. D., Jeong, S. J., Rodriguez-Velez, A., & Kapoor, D., et al. (2020). High-protein diets increase cardiovascular risk by activating macrophage mTOR to suppress mitophagy. *Nature Metabolism*, 2(1), 110–125.
192. Zhang, X. W., Yang, Z., Li, M., Li, K., Deng, Y. Q., & Tang, Z. Y. (2016). Association between dietary protein intake and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology*, 223, 548–551.
193. Zhang, Y., & Ye, J. (2012). Mitochondrial inhibitor as a new class of insulin sensitizer. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(4), 341–349.
194. Zhang, Y., Zhao, Z., Ke, B., Wan, L., Wang, H., & Ye, J. (2016). Induction of post-translational modifications of mitochondrial proteins by ATP contributes to negative regulation of mitochondrial function. *PLoS One*, 11(3), e0150454.

Dieses Dokument kann Fehler erhalten. Bitte überprüfen Sie den Inhalt sorgfältig. Weitere Informationen finden Sie auf der Webseite PowerBroadcasts.com

