

Diplomarbeit

**Zeitlich begrenztes Essen zur Vorbeugung und
Behandlung chronischer Stoffwechselkrankheiten**

eingereicht von

Sophie-Marie Twickler

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Lehrstuhl für Molekularbiologie und Biochemie

unter der Anleitung von

Ao.Univ.-Prof. Mag. Dr.rer.nat. Sanja Levak

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Barbara Obermayer-Pietsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.08.2021

Sophie-Marie Twickler eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Prof.in Sanja Levak für die Bereitstellung des interessanten Themas und ihre äußerst angenehme und zuverlässige Unterstützung bedanken.

Darüber hinaus gilt mein Dank meiner Familie, die mir mental und finanziell über das gesamte Studium hinweg beigestanden hat und ohne deren Hilfe bei der Kinderbetreuung, besonders in Zeiten der Pandemie, die ein oder andere Zeile dieser Arbeit sicherlich deutlich mehr Zeit beansprucht hätte.

Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i>	3
<i>Glossar und Abkürzungen</i>	6
<i>Abbildungsverzeichnis</i>	9
<i>Tabellenverzeichnis</i>	10
<i>Zusammenfassung</i>	11
<i>Abstract</i>	13
1. Einleitung	14
1.1. <i>Chronische Stoffwechselkrankheiten</i>	14
1.1.1. Adipositas	14
1.1.2. Diabetes mellitus Typ 2	16
1.1.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen	20
1.2. <i>Das zirkadiane System</i>	24
1.2.1. Der zentrale Taktgeber	25
1.2.2. Einflüsse auf periphere zirkadiane Systeme	27
1.2.3. Die molekulare zirkadiane Uhr	28
1.2.4. Die Rolle einzelner Kern-Uhren-Gene	31
1.3. <i>Metabolismus</i>	32
1.3.1. Notwendigkeit der Anpassung	32
1.3.2. Regulierung von Nahrungsaufnahme und Energiereserven	33
1.4. <i>Schnittstellen zwischen zirkadianem System und Metabolismus</i>	36
1.5. <i>Zeitlich begrenztes Essen</i>	41
1.5.1. Durchführung von zeitlich begrenztem Essen	44
1.5.2. Die MyCircadianClock Applikation	45
2. Material und Methoden	46
3. Ergebnisse - Auswirkungen von zeitlich begrenztem Essen	46
3.1. <i>Auswirkungen auf Körpergewicht, Körperfettanteil und Taillenumfang</i>	46
3.2. <i>Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel</i>	49
3.3. <i>Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel</i>	51
3.4. <i>Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System</i>	53
3.5. <i>Auswirkungen auf das Essverhalten</i>	55
3.6. <i>Auswirkungen auf den Nahrungsmittelkonsum</i>	56
3.7. <i>Auswirkungen auf das zirkadiane System</i>	57
3.8. <i>Andere Auswirkungen auf den Organismus</i>	57
3.9. <i>Unerwünschte Wirkungen</i>	60
4. Diskussion	60

5. Literaturverzeichnis 63

Glossar und Abkürzungen

ACC	Acetyl-CoenzymA-Carboxylase
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ACS	akutes Koronarsyndrom
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AgRP	Agouti-related Protein
AMP	Adenosinmonophosphat
AMPK	Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase
ARNTL	Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator-like Protein 1
ATP	Adenosintriphosphat
α -MSH	α -Melanozyten-stimulierendes-Hormon
BDNF	Brain-derived Neurotrophic Factor
BMAL1	Brain and Muscle ARNT-Like 1
BMI	Body mass index
β -TrCP	Beta-Transducin Repeat Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase
CCG	Clock-controlled Genes
CCT	craniale Computertomographie
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CK1	Casein Kinase 1
CLOCK	Circadian Locomotor Output Cycles Kaput
CPT	Carnitin-Palmitoyltransferase
CRE	cAMP Response Element
CREB	cAMP Response Element-binding
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
CRY	Cryptochrom
CYP7A1	Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1
CYP7A4	Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 4
CYP7B1	Cytochrome P450 Family 7 Subfamily B Member 1
DBP	D-box Binding Protein
DM	Diabetes Mellitus
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
DNA / DNS	Deoxyribonucleic Acid / Desoxyribonukleinsäure
dTRE	delayed Time-restricted Eating
E4BP4	Adenoviral E4 Protein-binding Protein, entspricht Nfil3
E-box	Enhancer Box
ERK	Extracellular Signal-regulated Kinase
eTRE	early Time-restricted Eating
FAA	Food Anticipatory Activity
FAS / FASN	Fatty Acid Synthase
FBXL21	F-Box and Leucine Rich Repeat Protein 21
FFA	Free Fatty Acid

FFM	fettfreie Körpermasse
GC	Glococorticoid
GDM	Gestationsdiabetes
GIP	gastroinhibitorisches Peptid
GLP-1	Glucagon-like Peptide 1
GLUT	Glukosetransporter
GRE	Glucocorticoid-response Element
GVA	Gastric Vagal Afferent
H3	Histon 3
HAT	Histon-Acetyltransferase
HDL	High Density Lipoprotein
HMG-CoA	3-Hydroxy-Methylglutaryl-Coenzym-A
HNF4 α	Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha
HSF1	Heat Shock Factor 1
IL-1 beta	Interleukin-1beta
INSIG2	Insulin-induced Gene 2
KHK	koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density Lipoprotein
LXR	Leber X-Rezeptor
MC4R	Melanocortin-4-Rezeptor
mCC App	My Circadian Clock Applikation
MODY	Maturity-onset Diabetes of the Young
MRT	Magnetresonanztomographie
MTNR1A/B	Melatoninrezeptor 1A / B
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
NAD	Nicotinamidadenindinukleotid
NAMPT	Nicotinamide Phosphoribosyltransferase
NCOR	Nuclear Receptor Co-Repressor 1
Nfil3 / E4BP4	Nuclear Factor Interleukin 3 Regulated
NHR	nukleärer Hormonrezeptor
NPAS2	Neuronal PAS Domain Protein 2
NPY	Neuropeptid Y
PAR-bZip	Proline and Acidic Amino Acid-rich Basic Leucine Zipper
PARP1	Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCK1	Phosphoenolpyruvate Carboxykinase 1
PER	Period
PGC1	Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma Coactivator 1
POMC	Proopiomelanocortin
PPAR	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor
REV-ERB / NR1D1	Nuclear Receptor Subfamily 1, Group D, Member 1
RHT	Retinohypothalamic Tract / Tractus Retinohypothalamicus
RNA / RNS	Ribonucleic Acid / Ribonukleinsäure
ROR	Retinoic Acid-Related Orphan Receptor

SCN	Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus
SGLT-2	Sodium-dependent Glucose Transporter 2
SHP	Small Heterodimeric Protein
SIRT1	Sirtuin 1
Slc2a2	Solute Carrier Family 2 Member 2
SRE	Sterol Regulatory Element
SREBP	Sterol Regulatory Element-binding Protein
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor-alpha
TRH	Thyreotropin-releasing Hormon
TRE	Time-restricted Eating
TRF	Time-restricted Feeding
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ZNS	zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge in verschiedenen Organsystemen bei Diabetes mellitus Typ 2[1]	20
Abbildung 2: Einflüsse auf periphere zirkadiane Oszillatoren. Das SCN übermittelt Informationen über autonome Innervation, Körpertemperatur, humorale Signale und essensabhängige-Signale. Lokale Signalwege können auch SCN-unabhängig Einfluss nehmen.[44]	27
Abbildung 3: Das komplexe Netzwerk der zirkadianen Gene von Säugetieren[41].....	30
Abbildung 4: grün: Kortisolspiegel bei einem ungestörten zirkadianen Rhythmus; rot: Kortisolspiegel bei gestörtem zirkadianem Rhythmus [26]	35
Abbildung 5: Durchführung von zeitlich begrenztem Essen (in diesem Fall TRE 8/16) [145].....	44
Abbildung 6: graphische Zusammenfassung einer App-gestützten Studie [149]	45
Abbildung 7: Zeitlich begrenztes Essen und seine positiven Effekte auf den Stoffwechsel [147].....	46
Abbildung 8: Gewichtsabnahme der Population von Cienfuegos et al.[156]	47
Abbildung 9: Adiponectin-Werte vor und nach der TRE-Intervention einer Ad libitum Kohorte und einer isokalorischen Kohorte [161]	49
Abbildung 10: positive Effekte von TRE auf den Glukosestoffwechsel [160].....	49
Abbildung 11: Auswirkungen von TRE auf die Blutzuckerwerte in der Studie von Jamshed et al.[176].....	50
Abbildung 12: Blutdruckeffekte - ACE-Hemmer versus eTRE [160, 204].....	55
Abbildung 13: durchschnittliche Essenszeitfenster im Alltag der Teilnehmer*innen einer TRE-Studie von 2015 [149]	56
Abbildung 14: Auswirkungen von eTRE auf das Hungergefühl [160].....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Body mass index[3].....	15
------------------------------------	----

Zusammenfassung

Hintergrund: Zeitlich begrenztes Essen erfreut sich zunehmender Beliebtheit und gewinnt aktuell vermehrtes Interesse in der Forschung. Bereits seit einigen Jahren wächst das molekularbiologische Verständnis über zirkadiane Uhren und deren Auswirkungen auf den Organismus. Mit der Erkenntnis darüber, dass es neben dem Nucleus suprachiasmaticus, dem übergeordneten Uhrensystem des Körpers, auch viele periphere Uhren gibt und diese maßgeblich über die Ernährung beeinflusst werden können, kam verstärkt die Idee auf, mit zeitlich-begrenztem Essen präventiv und therapeutisch auf chronische Stoffwechselerkrankungen einzuwirken.

Zielsetzung: Das Ziel dieser Arbeit ist es gewesen die aktuelle Studienlage zu den Effekten von zeitlich begrenztem Essen auf den Stoffwechsel mit Augenmerk auf die Prävention und Therapie von chronischen Stoffwechselerkrankungen aufzuzeigen.

Methodik: Zur Gewinnung und Darstellung der aktuellen wissenschaftlichen Forschungsergebnisse wurden hauptsächlich elektronische Datenbanken verwendet. In die Recherche sind Fachstudien, Artikel aus Fachzeitschriften und publizierte Übersichtsarbeiten zur Thematik einbezogen worden.

Ergebnisse: Die Ergebnisse aktueller Studien zu zeitlich begrenztem Essen legen zahlreiche positive Effekte auf verschiedene Bereiche des Stoffwechsels dar. Durch die zeitliche Begrenzung des Essens auf ein bestimmtes Intervall am Tag konnten viele Stoffwechselfparameter bei gesunden sowie bei bereits an Stoffwechselerkrankungen erkrankten Individuen verbessert werden. Über einen Zeitraum von 8 bis 16 Wochen konnte ein durchschnittlicher Gewichtsverlust von 3-4% erreicht werden. Häufig konnte eine Abnahme der mittleren Blutzuckerwerte und der Insulinresistenz beobachtet werden. Bei Personen mit erhöhten Nüchternblutglukose- und HbA1c-Ausgangswerten konnte der HbA1c um etwa 4% gesenkt werden. Teilweise war eine Verringerung des LDL-Cholesterins um etwa 11% möglich. Auch die Triglyceridwerte verbesserten sich. In einigen Studien führte zeitlich begrenztes Essen zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um bis zu 5-11 mmHg und diastolisch um bis zu 7-10 mmHg. Darüber hinaus gab es viele weitere günstige Auswirkungen auf den Stoffwechsel und andere gesundheitliche Aspekte.

Diskussion: Die Ergebnisse liefern eine Vielzahl von positiven Effekten von zeitlich begrenztem Essen auf den Stoffwechsel, die allerdings weiterer Studien mit größeren Stichprobenumfängen und längeren Studienlaufzeiten bedürfen, um ein abschließendes Urteil über die tatsächliche Wirksamkeit geben zu können. Darüber hinaus kann aus den

aktuellen Ergebnissen noch keine konkrete Umsetzung abgeleitet werden. Jedoch lassen sie erahnen, dass zeitlich begrenztes Essen in naher Zukunft eine wertvolle Anwendung in der Prävention und Therapie von chronischen Stoffwechselkrankheiten finden wird.

Abstract

Background: Time-restricted eating is becoming increasingly popular and is currently gaining more interest in research. For several years now, molecular biological understanding of circadian clocks and their effects on the organism has been growing. With the realization that in addition to the suprachiasmatic nucleus, the superior clock system of the body, there are also many peripheral clocks and that these can be significantly influenced by diet, the idea of using time-restricted eating to have a preventive and therapeutic effect on chronic metabolic diseases emerged.

Objective: The aim of this work is to show the current state of studies on the effects of time-restricted eating on metabolism with a focus on the prevention and therapy of chronic metabolic diseases.

Methods: Electronic databases were mainly used to obtain and present the current scientific research results. Specialized studies, journal articles, and published reviews on the topic were included in the search.

Results: The results of recent studies on time-restricted eating suggest numerous positive effects on various areas of metabolism. By limiting eating to a specific interval during the day, many metabolic parameters were improved in healthy individuals as well as in individuals already suffering from metabolic diseases. Over a period of 8 to 16 weeks, an average weight loss of 3-4% was achieved. Decreases in mean blood glucose levels and insulin resistance were frequently observed. In individuals with elevated fasting glucose and baseline HbA1c levels, HbA1c was reduced by approximately 4%. In some cases, a reduction in LDL cholesterol of about 11% was possible. Triglyceride levels also improved. In some studies, time-restricted eating resulted in a reduction in systolic blood pressure of up to 5-11 mmHg and diastolic of up to 7-10 mmHg. In addition, there were many other beneficial effects on metabolism and other health aspects.

Discussion: The results provide a variety of beneficial effects of time-restricted eating on metabolism, but these require further studies with larger sample sizes and longer study periods to provide a conclusive judgment of true efficacy. Furthermore, no concrete implementation can yet be derived from the current results. However, they do suggest that time-restricted eating may have a good application in the prevention and therapy of chronic metabolic diseases in the near future.

1. Einleitung

1.1. Chronische Stoffwechselkrankheiten

Chronische Stoffwechselkrankheiten entstehen meist über eine lange Zeitspanne und verlaufen häufig viele Jahre symptomlos, wodurch sie in vielen Fällen spät diagnostiziert werden. Sie sind durch eine Dysfunktion eines oder mehrerer Organsysteme gekennzeichnet und entstehen durch ein Wechselspiel aus Lebensstil, genetischer Prädisposition und Umweltfaktoren. Der Lebensstil spielt bei der Entstehung eine entscheidende Rolle und stellt meist einen gut zu beeinflussenden Faktor dar. Im Folgenden werden Adipositas, Diabetes Mellitus Typ 2 (DMT2) und kardiovaskuläre Erkrankungen als typische und häufige Vertreter chronischer Stoffwechselkrankheiten genauer dargestellt.

1.1.1. Adipositas

Aufgrund der hohen Prävalenz und dem enormen Einfluss auf die Gesundheit spielt die Fettleibigkeit in unserem Gesundheitssystem eine große Rolle. Sie verursacht nicht nur 2-8% der Kosten des europäischen Gesundheitssystems, sondern ist auch für 10-13% der Tode in Europa verantwortlich. [2] Etwa 50% der erwachsenen Europäer*innen sind präadipös, adipös sind weitere 20%. Bei einer Adipositas handelt es sich um pathologisch erhöhtes subkutan und viszeral gelegenes Depotfett. Auch ektopes Fettgewebe insbesondere in Leber, Muskulatur und Pankreas kann bestehen. 75% des zugenommenen Gewichts oberhalb des Normalgewichts legt der Körper als Fettgewebe an.

In Bezug auf die Ätiologie wird eine primäre von einer sekundären Adipositas unterschieden. Wobei zu circa 95% eine primäre Adipositas vorliegt. Verantwortlich hierfür sind genetische Faktoren, psychische Faktoren, Überernährung, Lebensweise und körperliche Inaktivität. Wie diese Arbeit aufzeigen wird, scheint auch das Timing der Nahrungsaufnahme eine Rolle zu spielen. Zu den genetischen Faktoren gehört eine autosomal dominant vererbte Mutation im hypothalamischen Melanocortin-4-Rezeptor (MC4R)-Gen. Auch das Leptin-kodierende ob-Gen steht im Verdacht, da Adipositas mit einem erhöhten Leptinspiegel einhergeht. Leptin reduziert den Appetit über hypothalamische Rezeptoren. Eine Mutation im GNB3-825T Gen ist bei einem Teil der Patient*innen mit metabolischem Syndrom zu beobachten. In Verbindung mit einer

Risikoerhöhung für Adipositas steht das FTO-Gen. Eine sekundäre Adipositas liegt vor bei Personen mit einer endokrinologischen Grunderkrankung (M. Cushing, Hypothyreose, etc.), einem Hirntumor oder dessen Entfernung bzw. Bestrahlung.

Definitionsgemäß liegt eine Adipositas vor, wenn der Körperfettanteil bei Frauen 30% und bei Männern 20% übersteigt. Indirekt lässt sich dies auch durch den Körpermassenindex (Body mass index = BMI) darstellen. Der BMI wird bestimmt durch Körpergewicht in kg/(Körpergröße in m)². Als normalgewichtig gilt ein BMI von 18,5 kg/m² - 24,9 kg/m². Darüber besteht eine Präadipositas und ab 30,0 kg/m² bereits eine Adipositas. Es werden drei Schweregrade unterschieden (siehe *Tabelle 1*).[3]

Tabelle 1: Body mass index[3]

Gewichtsklassifikation	BMI (kg/m²)
Normalgewicht	18,5 - 24,9
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 - 29,9
Adipositas Grad I	30,0 - 34,9
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9
Adipositas Grad III	Ab 40

Neben dem Ausmaß des Übergewichts mit Hilfe des BMI, gilt es das Fettverteilungsmuster zu beurteilen. Dabei werden der androide Typ und der gynäkoide Typ unterschieden [4]. Der androide Typ, oder auch „Apfeltyp“, ist vergesellschaftet mit vermehrtem viszeralem Fettgewebe und steht eng in Verbindung mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko und Komplikationen [5]. Zur Beurteilung kann der Taillenumfang gemessen werden, wobei bei einem Umfang von ≥ 88 cm bei Frauen bzw. ≥ 102 cm bei Männern eine abdominelle Adipositas vorliegt [6]. Der gynäkoide Typ, auch „Birnentyp“, ist hingegen hüft- und Oberschenkelbetont und stellt ein weitaus geringeres gesundheitliches Risiko dar. [4] Adipöse fühlen sich häufig rasch ermüdbar und haben eine verringerte körperliche Belastbarkeit, teilweise mit Belastungsdyspnoe. Auch Gelenks- und Wirbelsäulenbeschwerden treten wegen des erhöhten Gewichts auf. Sie neigen zu vermehrtem Schwitzen und haben häufig auch psychische Beschwerden wie z.B. ein vermindertes Selbstwertgefühl.

Umstritten ist, ob es sich bei der Adipositas um eine eigenständige Krankheit handelt, jedoch ist klar, dass sie eine Reihe von Komorbiditäten mit sich bringen kann. Hierzu zählen unter anderem arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, metabolisches Syndrom,

Schlaganfall, Beinvenenthrombosen, Schlafapnoe-Syndrom, Steatosis, Cholezystolithiasis, DMT2, Krebserkrankungen, Arthrosen, hormonelle Störungen, Depressionen etc.

Die Indikation zur Therapie stellt sich bei einem BMI $\geq 30,0$ kg/m², oder auch schon bei geringerem Wert mit einer Begleiterkrankung wie z.B. DMT2. In der Therapie wird das Augenmerk auf die Gewichtsabnahme in Form von reduzierter Kalorienzufuhr kombiniert mit Bewegungstherapie gelegt. Außerdem wird eine Verhaltenstherapie empfohlen. In besonders gravierenden Fällen kann auch die Adipositas-Chirurgie zum Einsatz kommen. [3] Die derzeitigen Therapieerfolge sind jedoch nicht zufriedenstellend. Aktuelle Studien lassen darauf schließen, dass in Zukunft auch das Timing der Mahlzeiten und ein ungestörter zirkadianer Rhythmus eine Rolle in der Therapie spielen werden. Zum Beispiel haben in einer randomisierten Studie zur Gewichtsreduktion Frauen die früher am Tag gegessen haben mehr Gewicht verloren [7]. In Umfragen kristallisierte sich heraus, dass das regelmäßige Weglassen des Frühstücks mit einem erhöhten Risiko für Adipositas einhergeht. In Beobachtungsstudien konnte außerdem ein Zusammenhang zwischen spät abendlichem Essen und Adipositas hergestellt werden. [8] Auch Schichtdienst und vor allem regelmäßige Nachtschichten stehen in Verbindung mit Übergewicht und Fettleibigkeit. Ebenfalls Beobachtungsstudien haben einen erhöhten Nahrungsmittelkonsum bei verminderter Schlafdauer oder Schlafentzug aufgezeigt. [9]

1.1.2. Diabetes mellitus Typ 2

DMT2 ist durch eine Erhöhung des Blutzuckerspiegels charakterisiert, die durch einen gestörten Kohlenhydrat-, Protein- und Lipidstoffwechsel zustande kommt [10, 11]. Die unterschiedlichen Ätiologien des gestörten Stoffwechsels werden in verschiedenen Subtypen repräsentiert. Im Gegensatz zum Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) liegt beim DMT2 kein absoluter Insulinmangel durch immunologisch oder idiopathisch bedingte β -Zelldestruktion vor, sondern ein relativer Mangel durch eine sich langsam entwickelnde Insulinresistenz und einer Insulinsekretionsstörung. Typ-3-Diabetiker*innen haben genetische Defekte der β -Zellfunktion oder der Insulinwirkung. Zu den Auslösern des DMT3 zählen zusätzlich Pankreaserkrankungen, Endokrinopathien wie beispielsweise Mb. Cushing, Infektionen oder Medikamente. Bei einem während der Schwangerschaft auftretenden DM liegt ein Typ 4 vor (Gestationsdiabetes, GDM). Obwohl so viele

verschiedene Subtypen existieren haben 90% der Diabetiker*innen einen Typ-2-Diabetes.[3]

Beim manifesten DMT2 besteht auf der einen Seite eine Insulinresistenz der verschiedenen Zielgewebe. Diese Resistenz entwickelt sich meist deutlich vor der Diagnosestellung. [12] Dies konnte mit Hilfe der „Glukose-Clamp-Technik“, durch die es möglich ist die Insulinsensitivität am Skelettmuskel zu testen, bewiesen werden. Postprandial spielt überwiegend der Skelettmuskel bei der gestörten Glukoseverwertung eine Rolle. In den Nüchternphasen sind es vor allem Fehlregulierungen in der Leber und dem Fettgewebe. Durch fortschreitende Resistenz kann das Gewebe weniger Glukose aufnehmen und verwerten. Die Folgen sind Hyperglykämie und trotzdem unterversorgte Zellen. [13]

Auf der anderen Seite sind die pankreatischen Beta-Zellen in ihrer Sekretionsfunktion eingeschränkt. Diese progressiv verlaufende Fehlfunktion auf erhöhte Blutzuckerspiegel adäquat zu reagieren ist ein entscheidender Faktor der Krankheit. Grund hierfür ist zum einen das fortschreitende Alter, zum anderen spielen genetische Komponenten eine Rolle. Dauerhaft erhöhte Glukosespiegel führen zu veränderter Genexpression, chronisch oxidativem Stress und Apoptose der Beta-Zellen (Glukotoxizität). Ebenfalls gibt es eine sogenannte Lipotoxizität, bei der chronisch hohe Plasmaspiegel an freien Fettsäuren (FFAs) ebenfalls zu erhöhtem oxidativem Stress und Apoptose führen. Zusätzlich fördern hohe Spiegel an FFAs die Insulinresistenz von Leber und Muskelgewebe. Die eingeschränkte Beta-Zellfunktion führt zu einer, in Bezug auf den Glukosespiegel, inadäquaten Insulinsekretion, was wiederum zu einer verminderten Glukoseaufnahme und -verwertung in den verschiedenen Organen führt und die Hyperglykämie weiter begünstigt. Jedoch nicht nur die Beta-Zellen sind beeinträchtigt bei Typ-2-Diabetiker*innen, sondern auch die Alpha-Zellen. Sie sezernieren Glukagon, dessen Aufgabe es ist aus gespeichertem Leberglykogen Glukose ins Blut freizusetzen. Die erhöhte Glukagonsekretion kommt durch eine bei DM verminderte Inkretinausschüttung des Magen-Darm-Traktes zustande.

Niedrigere Inkretinspiegel nach einer Mahlzeit führen außerdem zu vermindertem Sättigungsgefühl, höherer Motilität des Magen-Darm-Traktes und einer gedrosselten glukoseabhängigen Insulinsekretion.

In Bezug auf die Leber wirkt sich die weiter oben bereits beschriebene Insulinresistenz unter anderem durch eine erhöhte Glukoneogenese aus. Somit kommt es in der Leber zu erhöhter Glukoseproduktion durch gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse.

Im Skelettmuskel wie auch im Herzmuskel äußert sich die Insulinresistenz durch verminderte insulinabhängige Translokation des Glukosetransporters GLUT4 in die

Zellmembran. Es wird weniger Glukose in die Zelle aufgenommen und verbleibt vermehrt im Blut. Translokation des GLUT4 kann auch durch körperliche Aktivität stimuliert werden. Jedoch ist DMT2 auch gehäuft mit verminderter körperlicher Aktivität vergesellschaftet.

Im Fettgewebe führt die Insulinresistenz zu vermehrter Lipolyse, folglich vermehrten zirkulierenden FFAs und dem bereits geschilderten Effekt der Lipotoxizität. Dysfunktionales Fettgewebe produziert übermäßige Mengen an entzündlichen und atherogenen Zytokinen, die eine Insulinresistenz induzieren können, und sezerniert gleichzeitig nicht ausreichend insulinsensibilisierende Adipozytokine.

Auch die Nieren steuern ihren Teil zur Hyperglykämie bei. Neben der Leber sind auch sie fähig Glukoneogenese zu betreiben. Es konnte gezeigt werden, dass bei einem Typ-2-Diabetes die Glukoseproduktion in der Niere gesteigert ist [14]. Bei normalem Blutglukosespiegel wird 99% des Zuckers reabsorbiert. In gesunden Menschen wird ab einem Schwellenwert von 180 mg/dl die überschüssige Glukose mit dem Urin ausgeschieden. Eine Studie konnte zeigen, dass im Fall eines Diabetes die Niere mehr Glukose rückresorbiert [15].

Im Gehirn hat Insulin ebenfalls eine Relevanz. Es kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und moduliert einige Neuropeptide, die am Sättigungsgefühl beteiligt sind. Es gibt Hinweise darauf, dass auch zentral eine Insulinresistenz beim DMT2 bestehen könnte [16-18]. [1]

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt mit sehr unterschiedlichen Ausprägungen bei der die Pathogenese noch nicht gänzlich geklärt ist. Die verschiedenen beteiligten Organsysteme werden in der Abbildung 1 vereinfacht schematisch dargestellt.

Die Klinik des manifesten DM sind unspezifische Allgemeinsymptome wie Müdigkeit und Leistungsminderung. Durch die Hyperglykämie kann es zu Polyurie, Polydipsie und Gewichtsverlust kommen. Nächtliche Wadenkrämpfe und Sehstörungen können durch Elektrolytverschiebungen und Störungen des Flüssigkeitshaushaltes auftreten. Weitere typische Symptome sind Pruritus, bakterielle und mykotische Haut- und Schleimhauterkrankungen, Rubeosis diabetica, Necrobiosis lipoidica, sowie Potenzstörungen und Amenorrhoe bei Frauen.

Zur Diagnosestellung und Therapiekontrolle des DM wird vor allem der Nüchternblutzuckerwert herangezogen. Ein normaler Wert der Nüchtern-Plasma-Glukose im venösen Blut liegt unter 100 mg/dl. Darüber liegt ein abnormer Wert vor, der für ein erhöhtes Risiko für DM spricht. Bei Werten ≥ 126 mg/dl kann ein DM diagnostiziert werden, insofern eine wiederholte Messung zum selben Ergebnis kommt. Als nüchtern gilt eine

Person, wenn sie innerhalb der letzten 8 Stunden keine Kalorien zu sich genommen hat. Der ermittelte Nüchternblutzuckerwert stellt allerdings nur eine Momentaufnahme dar. [3] Um eine Aussage über die Blutzuckerstoffwechsellage der letzten 6 - 8 Wochen machen zu können, gibt es die Möglichkeit den HbA1c-Wert zu messen. Hierbei wird sich die Eigenschaft zunutze gemacht, dass eine nicht-enzymatische Glykierung des Hämoglobin A durch die im Blut zirkulierende Glukose stattfindet. Über eine instabile Zwischenreaktion wird diese Bindung schließlich irreversibel und ist proportional zur mittleren Glukosekonzentration. Angegeben wird das prozentuale Verhältnis von HbA1c zum Gesamthämoglobin A. Bei Gesunden liegen 4 – 6 % in der glykierten Form vor. Unbehandelt oder bei schlechter Blutzuckereinstellung steigt der Anteil an. [19]

Ein Problem der Erkrankung ist die lange Symptomlosigkeit und eine deshalb häufig späte Behandlung. Screeninguntersuchungen sollten deshalb bei Risikogruppen und Personen über 45 Jahre alle 3 Jahre durchgeführt werden.

Auch die vielen Komorbiditäten stellen eine Herausforderung in der Therapie dar. Es sterben 55 % der Diabetiker*innen an einem Myokardinfarkt. Erblindungen in Europa sind zu 30 % einem DM geschuldet. Über längere Zeit führt ein DM zu einer Makro- und Mikroangiopathie. Durch die hohen Blutzuckerwerte kommt es zu Glykosylierungen von Basalmembranproteinen, zur Verdickung der Basalmembran und schlussendlich zur Mikroangiopathie. Diese nimmt mit der Dauer zu und ist durch eine adäquate Therapie eindämmbar. Durch Makroangiopathie verursachte Krankheiten sind vor allem koronare Herzkrankheit, periphere Verschlusskrankheit und arterielle Verschlusskrankheit der Hirnarterien. Eine Mikroangiopathie führt unter anderem zu diabetischer Nephropathie, Retinopathie und Neuropathie.

Die erste Instanz der Therapie besteht aus Ernährungsumstellung und körperlicher Aktivität. Bei der Ernährung gilt es besonders auf schnell resorbierbare Mono- und Disaccharide zu verzichten und ballaststoffreiche Kost mit einzubeziehen. Der Fettanteil sollte 30%, der Eiweißanteil 10-20% und der Rest den Kohlenhydratanteil der täglichen Nahrung ausmachen. Falls eine sogenannte Lifestyleänderung gelingt, ist meist keine medikamentöse Therapie notwendig. Medikamentös stehen orale Antidiabetika, Insuline und GLP-1-Analoga zur Verfügung. [3] Zu einem späteren Zeitpunkt wird in dieser Arbeit erläutert, dass eine Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik für die Prävention und Therapie ebenfalls von Bedeutung ist. Beispielsweise ist der postprandiale Blutzuckeranstieg nach einer Mahlzeit am späten Abend deutlich höher als nach einer isokalorischen Mahlzeit am frühen Morgen. [20] Diverse Studien konnten zeigen, dass Schicht- und Nachtarbeit mit

einem erhöhten Risiko für DMT2 einhergehen. [21-26] Außerdem gibt es genetische Polymorphismen und Varianten von Schlüsselgenen des zirkadianen Systems, die mit einer gesteigerten Inzidenz für Hyperglykämie, DMT2 und Adipositas in Verbindung stehen. [27-30]

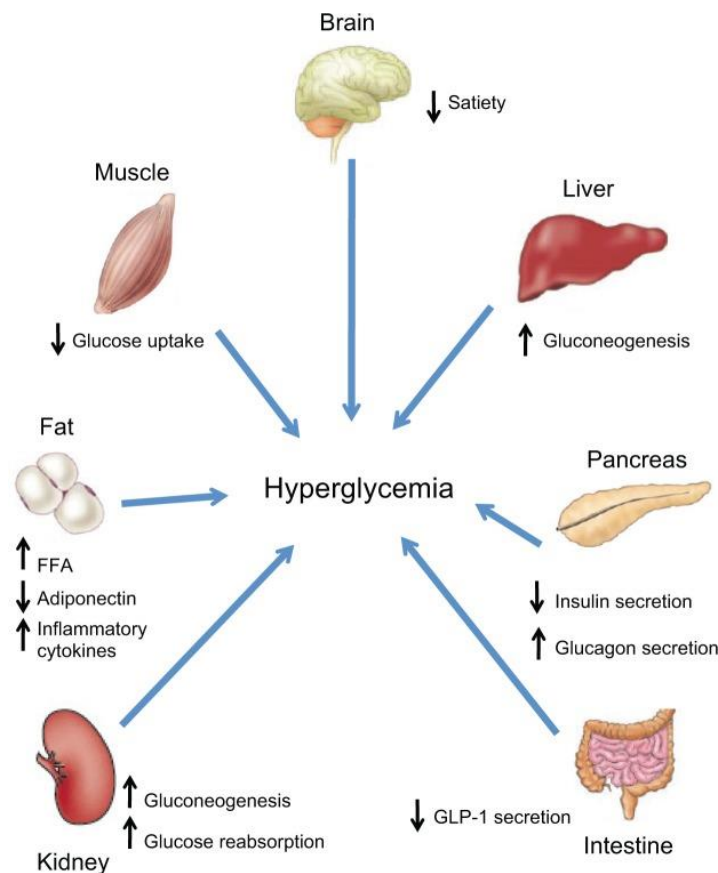


Abbildung 1: Pathophysiologische Vorgänge in verschiedenen Organsystemen bei Diabetes mellitus Typ 2[1]

1.1.3. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Als kardiovaskuläre Erkrankungen werden Krankheiten zusammengefasst, die das Herz und bzw. oder das Kreislaufsystem betreffen. Eine wichtige Rolle spielt dabei die Arteriosklerose. Die Entstehung einer Arteriosklerose wird meist mit der „Response-to-Injury“-Hypothese erklärt. Dabei kommt es spontan oder durch verschiedene Risikofaktoren zu Verletzungen der Gefäßintima. Zu den Risikofaktoren zählen arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Übergewicht, Diabetes mellitus, fortgeschrittenes Lebensalter, chronischer Stress, Bewegungsmangel, Tabakkonsum etc. Durch die verletzte Intima werden Zytokine und Wachstumsfaktoren freigesetzt, die glatte Muskelzellen und Fibroblasten zur Proliferation anregen. Im nächsten Schritt kommt es zu Glykierungen des proliferierenden

fibromuskulären Gewebes durch im Blut zirkulierende Lipide und Zucker. Bei chronischen Stoffwechselstörungen wie zum Beispiel Diabetes mellitus oder Adipositas kommt es durch Hyperglykämie und Hyperlipidämie zu einer Verstärkung dieses Prozesses. Durch einwandernde Makrophagen, die sich zu Schaumzellen transformieren, und sich einlagerndem Blutplasma mit folglich Fibrinausfällung kommt es zur Plaquebildung und schließlich zur sogenannten Atherombildung. Atherome bestehen aus Lipiden, Cholesterinkristallen, Fibrin, Kalziumausfällungen und Kollagen. Folge ist eine Lumenverengung durch Verdickung und Elastizitätsverlust der Gefäßwand. Durch Ruptur und Ulzeration der Atherome kann es zu Ablösungen und Mikroembolien kommen. Auf der anderen Seite können sich Thromben anlagern und das Lumen weiter verengen oder komplett verschließen. Somit kann es durch Arteriosklerose zu thrombotischen Verschlüssen und Infarkten kommen. Beispiele sind Myokardinfarkte, zerebrale Ischämien, Infarkte anderer Organe oder auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK). Embolien können ebenfalls eine Folge sein. Die beschädigten Gefäße können außerdem zu einer Ruptur einem Aneurysma oder einer Dissektion führen. Organatrophien durch chronische Minderversorgung treten auch bei Patient*innen mit Arteriosklerose auf. [31] Typische kardiovaskuläre Krankheiten sind somit die koronare Herzkrankheit, der Schlaganfall und die pAVk.

Die koronare Herzkrankheit (KHK) stellt die häufigste Todesursache in den Industrieländern dar. Sie kommt durch Arteriosklerose in den Koronararterien zustande. Wie bereits beschrieben, engen Atherome und Thromben das Lumen ein. Im Falle der KHK spricht man von Koronarstenosen. Durch die Minderperfusion entsteht eine Koronarinsuffizienz, die zur myokardialen Ischämie führt. Perfusionsstörungen treten erst ab einer Einengung des Gefäßquerschnitts von über 50% auf. Diese Ischämie kann symptomatisch oder asymptomatisch sein. Das Leitsymptom ist ein retrosternaler Schmerz, der als Angina Pectoris bezeichnet wird. Der Schmerz kann zum Hals, in den Unterkiefer, die Schulter oder sogar bis in den linken Arm ausstrahlen. Typischerweise beginnt er nach körperlicher oder psychischer Belastung und hält in Ruhe etwa 5 – 15 Minuten an. Eine raschere Besserung nach Nitroglycerin-Gabe ist ebenfalls spezifisch. Eine stabile Angina Pectoris liegt vor, wenn die Symptome in Ruhe gänzlich verschwinden. Falls die Beschwerden jedoch auch in Ruhe bestehen, an Intensität oder Häufigkeit zunehmen oder die antianginöse Medikation gesteigert werden muss, um eine Besserung zu erreichen, handelt es sich um eine instabile Angina Pectoris. Laut Definition wird bei der symptomatischen KHK zwischen einer stabilen Angina Pectoris und dem akuten Koronarsyndrom (ACS) unterschieden. Zum ACS

wiederum gehören die instabile Angina Pectoris ohne Troponinanstieg, der Nicht-ST-Streckenhebungsinfarkt mit Troponinanstieg (NSTEMI), der ST-Streckenhebungsinfarkt mit Troponinanstieg und ST-Streckenhebung länger als 20 Min. (STEMI), die ischämische Herzmuskelschädigung, Herzrhythmusstörungen und der plötzliche Herztod. [3]

Schlaganfälle sind zu 80% durch den Verschluss eines hirnversorgenden Blutgefäßes verursacht. Je nach Lokalisation des Verschlusses ergeben sich unterschiedliche Ischämieareale. Beim ischämischen Insult können verschiedene Ätiologien unterschieden werden. Mit am häufigsten ist eine kardiale Embolie, die meist durch eine absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern bedingt ist. Der im Herzen entstandene Thrombus gelangt in die Hirnstrombahn und führt zum Verschluss. Eine weitere sehr häufige Ursache ist eine arterioarterielle Embolie, bei der sich aus vorgeschalteten arteriosklerotisch veränderten Gefäßen Plaquebestandteile oder angelagerte Thromben lösen und weiter distal zum Verschluss führen. Ein hämodynamischer Infarkt kann auftreten, wenn durch Arteriosklerose eine höhergradige Stenosierung vorliegt, wodurch ein bestimmter Grenzwert des Blutflusses unterschritten wird und keine ausreichende Kollateralversorgung vorhanden ist. Außerdem kann eine Hypotonie in Kombination mit einer Stenosierung einen hämodynamischen Infarkt auslösen. Deutlich seltener führen arterielle Dissektionen, Entzündungen oder Gerinnungsstörungen zu Gefäßverschlüssen der Hirnstrombahn. [32] Die restlichen 20% der Schlaganfälle stellen hämorrhagische Infarkte dar. Für eine primäre intrazerebrale Blutung ist meist ein arterieller Hypertonus verantwortlich, durch den es zu einer Gefäßruptur kommt. Ursachen einer sekundären intrazerebralen Blutung sind vaskuläre Malformationen, Antikoagulanzen, Gerinnungsstörungen, Vaskulitiden etc. Ein ischämischer Insult ist von einem hämorrhagischen Insult klinisch nicht verlässlich zu unterscheiden, hierfür ist ein CCT oder MRT notwendig. Je nach Lokalisation des Schlaganfalls kann sich eine unterschiedliche Symptomatik darstellen. Zu den typischen Symptomen zählen motorische und sensible Halbseitensymptome, motorische und sensorische Aphasie wie auch Gesichtsfeldausfälle. Zusätzlich können Kreislauf-, Atem- und Bewusstseinsstörungen auftreten.

Bei der pAVK handelt es sich um eine zu 95% durch Arteriosklerose bedingte stenosierende und okkludierende Gefäßerkrankung der Aorta und der Extremitätenarterien. Es ist überwiegend die untere Extremität betroffen. Wenn der Stenosegrad über 90% beträgt, ist der Puls distal der Läsion nicht mehr zu tasten. Das Leitsymptom ist ein belastungsabhängiger Ischämieschmerz, der sich typischerweise nach einer bestimmten Gehstrecke einstellt. Dieses Phänomen wird auch als „Claudicatio intermittens“ oder

„Schaufensterkrankheit“ bezeichnet, da der Schmerz den Patienten oder die Patientin immer wieder zum Stehenbleiben zwingt. Mit dem Fortschreiten der Krankheit wird die schmerzfreie Gehstrecke immer kürzer, bis der Schmerz irgendwann bereits in Ruhe vorhanden ist. Im letzten Stadium, Stadium IV der pAVK besteht zusätzlich eine Nekrose, Gangrän oder ein Ulkus. Im Falle einer ausreichenden Kollateralversorgung des Gebietes oder bei sehr inaktiven Patient*innen, kann die Erkrankung, trotz hohem Stenosegrad, asymptomatisch bleiben. Wenn die Erkrankung nicht unter Kontrolle gebracht werden kann ist die letzte Konsequenz die Amputation der betroffenen Stelle. [3]

Das Augenmerk bei kardiovaskulären Erkrankungen sollte auf der Prävention liegen, da mit jedem kardiovaskulären Event die Lebensqualität sinkt. Eine Heilung ist häufig nicht möglich, sondern nur eine Schadensbegrenzung und der Versuch weitere kardiovaskuläre Events abzuwenden. Die wichtigste Präventionsmaßnahme bei kardiovaskulären Erkrankungen ist die Förderung eines gesunden Lebensstils über das gesamte Leben hinweg. Ein gesunder Lebensstil meint eine gesunde Ernährung die Gemüse, Früchte, Nüsse, Vollkornprodukte, mageres pflanzliches oder tierisches Eiweiß und Fisch bevorzugt und Transfette, rotes Fleisch, raffinierte Kohlenhydrate und zuckerhaltige Getränke vermeidet. Außerdem gehört eine körperliche Aktivität moderater Intensität von mindestens 150 Minuten pro Woche oder hoher Intensität für mindestens 75 Minuten pro Woche dazu. Auf Tabakkonsum sollte gänzlich verzichtet werden. Bei Personen mit erhöhten LDL-Cholesterin-Serumkonzentrationen (≥ 190 mg/dl) sind Statine die Therapie der Wahl zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen. Bei einem Diabetes mellitus sollte primär versucht werden ihn mit Lebensstiländerungen in den Griff zu bekommen und sekundär auf Metformin (1. Wahl), SGLT-2-Hemmern oder GLP-1-Rezeptor-Agonisten zurückgegriffen werden. Bei einer pharmakologischen Blutdrucktherapie sollte der Wert $< 130/80$ mmHg gehalten werden. Es sollten immer auch nichtpharmakologische Therapien zur Blutdrucksenkung zur Anwendung kommen, wie beispielsweise Gewichtsreduktion, Einschränkung des Salzkonsums und geringer Alkoholkonsum. Eine prophylaktische niedrig dosierte Aspirintherapie (75-100 mg) von Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko kann nicht allgemeingültig empfohlen werden. [33] Auch ein gesunder zirkadianer Rhythmus, der unter anderem ein zeitlich begrenztes Essen benötigt, scheint zur kardiovaskulären Gesundheit maßgeblich beizutragen. Mehrere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen wenig Schlaf und einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufzeigen [34]. Außerdem konnte beobachtet werden, dass durch zeitlich begrenztes Essen eine deutliche Reduktion der LDL-Cholesterinwerte bewirkte [35].

1.2. Das zirkadiane System

Der Mensch hat einen periodisch verlaufenden Rhythmus, der in etwa 24 Stunden beträgt. Das Wort „zirkadian“ leitet sich vom lateinischen *circa* „ungefähr“ und *dies* „Tag“ ab und beschreibt diesen Tagesrhythmus des Körpers. An diese Rhythmik sind Schlaf, Hormonausschüttung, Blutdruck, Verdauung und noch viele weitere physiologische Vorgänge, bis hin zu Funktionen einzelner Zellen, angepasst. [36, 37] Jedoch nicht nur der Mensch, sondern viele andere Lebewesen auch, inklusive Tiere, Pflanzen, Pilze und Cyanobakterien, verfügen über innere Uhren. Bereits 1729 beobachtete der Geophysiker, Astronom und Chronobiologe Jean Jacques d’Ortous de Mairan, dass sich die Blätter der *Mimosa pudica* periodisch öffnen und schließen, auch wenn sie keinen Lichteinfluss haben. Sie muss also über einen eigenständigen Rhythmus verfügen und somit die Bewegungen der Pflanze nicht nur eine Antwort auf Licht bzw. Dunkelheit darstellen. [38]

Sehr eindrücklich äußert sich der zirkadiane Rhythmus beim Menschen durch den sogenannten „Jetlag“. Unser Taktgeber weist eine gewisse Trägheit auf, so dass beispielsweise bei Fernreisen zuerst Symptome wie Mattheit, ein gestörter Schlafrhythmus und Verdauungsprobleme auftreten. Der innere Rhythmus stimmt in diesem Moment nicht mit dem neuen äußeren Tages-/Nachtzyklus überein. Es bedarf einiger Zeit, bis sich der Körper auf die neuen äußeren Einflüsse einstellt und die Symptome verschwinden. Andererseits hilft uns diese Trägheit einen stabilen Rhythmus aufrecht zu erhalten, auch wenn beispielsweise ein Mittagsschlaf eingelegt wird oder eine kurze Wachphase in der Nacht stattfindet. [39]

Dieser Rhythmus kann durch externe Stimuli beeinflusst werden. Das ermöglicht eine Anpassung der Vorgänge des Organismus an die tageszeitlichen Veränderungen der Umwelt. Die „Escape from UV“-Hypothese geht davon aus, dass sich durch vermehrt in der Nacht stattfindende DNA-Synthese ein Selektionsvorteil ergeben hat, da dies zu weniger DNA-Schäden durch UV-Licht führt. [40] Auch die unterschiedlichen Anforderungen an den Organismus zu verschiedenen Tageszeiten sind eine vorstellbare Erklärung für die Notwendigkeit einer zirkadianen Rhythmik. Wobei der Tag die aktive Phase und die Nacht die Ruhe- und Regenerationsphase darstellt. [41] Ungeachtet dessen, weshalb die meisten Lebewesen über einen zirkadianen Rhythmus verfügen, wird aktuell zunehmend verstanden, wie dieses komplexe System funktioniert und wodurch es beeinflusst wird.

1.2.1. Der zentrale Taktgeber

Der übergeordnete Taktgeber des zirkadianen Systems ist der bilaterale Nucleus suprachiasmaticus (SCN) im Hypothalamus. Die dominanteste externe Einflussgröße des SCN ist das Licht. Über den Tractus retinohypothalamicus (RHT) ist die Retina direkt mit dem SCN verbunden. Die photosensitiven melanopsin-exprimierenden retinalen Ganglienzellen können so die Rückmeldung über die Lichtverhältnisse geben. [42] Die monosynaptischen RHT-Fasern enden direkt an den Neuronen im ventrolateralen Teil des SCN. Dort wird die Erregung über die exzitatorischen Neurotransmitter Glutamat und PACAP (pituitary adenylate cyclase-activating protein) übertragen, dies führt zu einer Auslösung mehrerer Signalwege. Der wohl am besten untersuchte ist der ERK (extracellular signal-regulated kinase) - Weg. Aktivierung von ERK hat eine Phosphorylierung des CREB (cAMP response element-binding) - Proteins zu Folge. CREB wiederum bindet an CRE (cAMP response element), das unter anderem an der Promotorregion von *period1* (*per1*) und *period2* (*per2*), zwei Kern-Uhren-Gene, vorkommt und zu deren Transkription führt. Durch diesen Mechanismus kommt es durch die Lichtreize zu einer Beeinflussung der inneren Uhr. Bei fehlendem Lichteinfluss würde die Uhr ohne eine Anpassung an den äußeren sonnenlichtgesteuerten Tagesrhythmus ablaufen. Bei gesunden Erwachsenen ist dieser Zyklus durchschnittlich 24 Stunden und 11 Minuten lang. Der Mensch würde also ohne den Einfluss von Licht jeden Tag etwa 11 Minuten später als am Vortag aufwachen. Durch die morgendliche Lichteinwirkung wird dieser Rhythmus jedoch auf exakt 24 Stunden korrigiert. Zusätzlich kommt es darauf an, wann das Licht auf die Retina trifft. Bei Lichtreizen in der frühen Nacht, wird die Uhr verzögert. Wird der SCN mit einer Lichtinformation in der späten Nacht bzw. am frühen Morgen stimuliert, kommt es zu einer Beschleunigung. [43] Auch die Einwirkdauer des Lichtreizes spielt eine Rolle. Da die photosensitiven Ganglienzellen eine langsame Kinetik und einen hohen Schwellenwert für das Licht aufweisen, transduzieren sie deutlich langsamer als Zapfen und Stäbchen. Hierdurch sind sie optimal als zirkadiane Photorezeptoren geeignet, die Lichtinformationen über relativ lange Zeiträume integrieren müssen und eine Unempfindlichkeit gegenüber flüchtigen Lichtsignalen, die nicht mit dem Sonnenlichtzyklus verbunden sind, aufweisen sollten. [44] Den Vorgang, bei dem äußere Einflüsse, wie in diesem Fall das Licht, auf die innere Uhr einwirken nennt man die Synchronisation. [45] Außer dem RHT gibt es weitere Afferenzen aus verschiedenen

Gehirnregionen, die dem SCN nicht-photische Informationen liefern und auf das zirkadiane System des Körpers einwirken können. [46]

Der suprachiasmatische Kern besteht aus etwa 20 000 selbstoszillierenden Neuronen, die alle eng miteinander vernetzt sind. Fast jede dieser SCN-Zellen hat ihren eigenen Rhythmus, wobei die Periodenlängen stark variieren können. Durch die Vernetzung und Kommunikation kommt es letztendlich zu einer Gleichschaltung dieser Zell-Zyklen. Darüber hinaus gibt es viele weitere periphere Gewebe und Zellen, die eine rhythmische Expression von Uhren-Genen und Proteinen aufweisen. Nahezu jede Körperzelle verfügt über Gene einer inneren Uhr. Die lichtsensitive sogenannte „Master Clock“ hat die Aufgabe die peripheren lichtunabhängigen Uhren, wie zum Beispiel die der Leber, des Pankreas, des Skelettmuskels, des Darms oder auch des Fettgewebes, zu synchronisieren. Es werden somit viele endogene Prozesse, inklusive zahlreicher metabolischer Abläufe von einer zirkadianen Rhythmik beeinflusst. Diese unterliegen sowohl der zentralen als auch einer peripheren Steuerung. In Mäusehepatozyten mit ausgeschalteter Uhren-Gen-Funktion, sind die meisten zirkadianen Abläufe, trotz intaktem SCN, gestört. Das zeigt, dass die meisten zirkadianen Oszillatoren der Leber eine intakte lokale intrazelluläre Uhr benötigen. Lediglich 10% der Transkriptionen laufen weiterhin in einem stabilen Rhythmus ab. Unter ihnen ist die Transkription des Kern-Uhren-Gens *per2*. [47]

Um als zentraler Taktgeber zu fungieren weist der SCN viele efferente Signalwege zu anderen Hirnregionen auf. Über eine Verbindung zur medialen präoptischen Region, nimmt der SCN Einfluss auf die Thermoregulation. Der Schlaf-Wach-Rhythmus wird über Efferenzen zum ventrolateralen präoptischen Nucleus gesteuert. [48, 49] Verbindungen zum paraventriculären Nucleus können dort in Signale für periphere Gewebe umgeschrieben werden. Zum einen geschieht dies durch hormonelle Sekretion beispielsweise von Melatonin und dem Corticotropin-releasing Hormon (CRH), andererseits über parasymphatische und sympathische Weiterleitung. Indirekt werden die peripheren Uhren vom SCN über eine Steuerung von Aktivität und Nahrungsaufnahme beeinflusst. Zusammengefasst nimmt der SCN über viele verschiedene Wege Einfluss auf andere Hirnregionen und periphere Oszillatoren. Dies führt zu einer Synchronisation untergeordneter Uhren über autonome Innervation des peripheren Gewebes, der Körpertemperatur, endokriner Regulatoren und lokaler Signale (Abb. 2).[44]

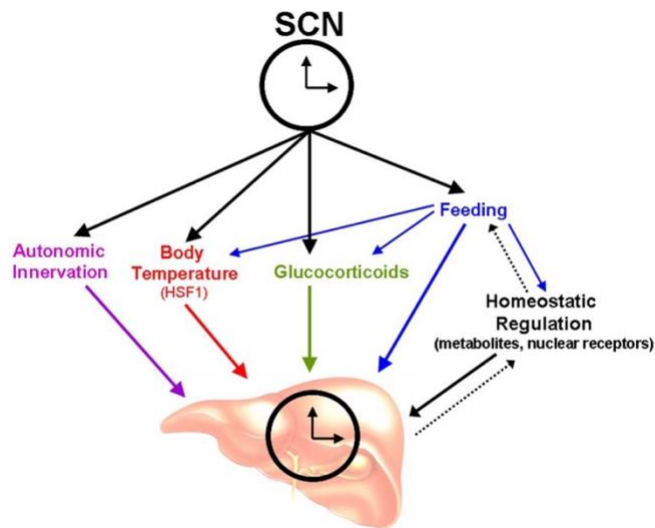


Abbildung 2: Einflüsse auf periphere zirkadiane Oszillatoren. Das SCN übermittelt Informationen über autonome Innervation, Körpertemperatur, humorale Signale und essensabhängige-Signale. Lokale Signalwege können auch SCN-unabhängig Einfluss nehmen.[44]

1.2.2. Einflüsse auf periphere zirkadiane Systeme

Der SCN steht sowohl sympathisch als auch parasympathisch mit seinen peripheren Oszillatoren in Verbindung. Sympathische Innervation vom Nucleus suprachiasmaticus über den Nucleus paraventricularis zur Leber beeinflussen die Blutzuckerkonzentration über direkte Regulierung der hepatischen Gluconeogenese. [50] Eine sympathisch innervierte Modulation durch den SCN findet man ebenfalls bei der ACTH-Sensitivität der Nebenniere und somit eine direkte Einflussnahme auf die ACTH-abhängige Glucocorticoid (GC)-Ausschüttung [51]. Eine periodische Sekretion von CRH und ACTH führt zusätzlich zu einer rhythmischen GC-Ausschüttung. Außerdem steuert die Nebenniere selbst ihre periodische ACTH-sensitive GC-Freisetzung. Glucocorticoide wiederum wirken auf verschiedene periphere Oszillatoren ein. Es konnte gezeigt werden, dass Dexamethason, ein GC-Analogon, die Expression von Uhren-Genen sowohl in der Leber als auch in Herz und Niere verschiebt [52]. Dies geschieht durch GREs (Glucocorticoid-response elements) an den regulatorischen Einheiten der Kern-Uhren-Gene *Bmal1*, *Cry1*, *Per1* und *Per2*. Der SCN selbst bleibt jedoch unbeeinflusst von Glucocorticoiden. [53-55] GCs können über Hepatocyte Nuclear Factor 4 alpha (HNF4 α) auf die Genexpression einiger zirkadianer Oszillatoren des Lebertranskriptoms einwirken. HNF4 α , ein nukleärer Rezeptor und hepatischer Transkriptionsfaktor, ist ein Mediator für Glucocorticoid- und zirkadian-

regulierte Transkription in der Leber. Er interagiert mit PER2 und reprimiert CLOCK/BMAL1 [53, 56]. Auch der nukleäre Rezeptor PPAR α spricht auf Glucocorticoide an [57].

Wie bereits in der Abbildung 2 dargestellt, auch die Temperatur ist ein wichtiger Einflussfaktor auf periphere Oszillatoren. Die Körpertemperatur weist einen zirkadianen Rhythmus auf, der vom SCN gesteuert wird. Leber, Niere, Lunge und auch Fibroblasten sind äußerst temperatur-sensitiv. Der Nucleus suprachiasmaticus hingegen ist resistent gegenüber Temperaturveränderungen. In verschiedenen peripheren Geweben von Mäusen konnte in Ex-vivo-Kultur gezeigt werden, dass unterschiedliche Temperatur-Impulse eine Auswirkung auf die Transkription von Uhren-Genen haben. Eine entscheidende Rolle spielt hier der Transkriptionsfaktor Heat Shock Factor 1 (HSF1). [58] Auch die Nahrungsaufnahme führt zu einer solchen Umgehung der Kern-Uhren-Rückkopplungsschleife. Fütterung führt zu Temperaturänderung und HSF1 Aktivierung. [47]

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Einspeisung metabolischer Signale in den zirkadianen Rhythmus führt, ist über die Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK). AMPK wird über das AMP/ATP-Verhältnis, also die aktuelle Stoffwechsellage, reguliert und weist in der Mäuseleber einen robusten Rhythmus auf. Aktives AMPK phosphoryliert und destabilisiert das Uhren-Protein CRY1 und beeinflusst dadurch die Feedbackschleife des zellulären Uhrenmechanismus (siehe *Abschnitt 1.2.3.*). [59, 60] Auch das NAD/NADH-Verhältnis wirkt auf die Uhrfunktion ein. Es beeinflusst die Bindung von CLOCK/BMAL1 an die DNA in vitro. [61]

1.2.3. Die molekulare zirkadiane Uhr

Auf molekularer Ebene funktioniert dieses zirkadiane Uhrwerk über einen autonomen zellulären Feedbackmechanismus der aus Aktivatoren (CLOCK, BMAL1, RORs), Repressoren (PERs, CRYs, REV-ERBs) und Modulatoren (CK1) besteht. [41] Allerdings ist man gerade erst dabei, die Vorgänge zu verstehen. Die Transkriptionsfaktoren Brain and Muscle ARNT-like Protein-1 (BMAL1), auch ARTNL oder MOP3 genannt, und Circadian Locomotor Output Cycle Kaput (CLOCK), homolog NPAS2 im SCN, bilden Heterodimere, die im weiteren Text vereinfacht als BMAL1/CLOCK beschrieben werden. Sie sind charakterisiert durch eine basic helix-loop-helix (bHLH) Domäne, die es ihnen erleichtert

an die DNA-Abschnitte zu binden. Zusätzlich besitzen sie eine Period-Arnt-Singleminded (PAS) Domäne, die sie bei der Heterodimerbildung unterstützen. [62] BMAL1/CLOCK-Komplexe binden an regulatorische DNA-Sequenzen. Die sogenannte E-box Sequenz bietet eine Angriffsstelle für Transkriptionsfaktoren, um die Transkription nachfolgender Gene zu verstärken. Die typische E-box Nukleotid-Sequenz im zirkadianen System ist CACGTG. [62] Durch die Bindung von BMAL1-CLOCK an die Promotorregion der *Period*-(*Per1*, *Per2* und *Per3*) und *Cryptochrom*-(*Cry1* und *Cry2*) Gene, wird deren Transkription verstärkt [63]. Die *Per* und *Cry* mRNA-Konzentration erreicht ihren Höhepunkt gegen Mittag des zirkadianen Tages. Im Zytoplasma werden sie, gemäß genereller Mechanismen des Ablesens genetischer Information, in Proteine übersetzt. Circa 4 Stunden später haben die Proteine CRY und PER ihren Konzentrationshöhepunkt im Zytoplasma erreicht und bilden stabile Komplexe, wodurch sie wieder in den Zellkern gelangen können. Dort wiederum kann der CRY/PER-Komplex BMAL1-CLOCK, und somit ihre eigene Genexpression hemmen. Es kommt zu einer negativen Rückkopplung und einem Konzentrationsabfall von CRY und PER. Die Verminderung von CRY und PER führt wiederum zu einer Aufhebung der Hemmung von BMAL1/CLOCK und es beginnt ein neuer Transkriptionszyklus.

In einer zweiten Rückkopplungsschleife aktiviert BMAL1/CLOCK die Genexpression der nukleären Rezeptoren REV-ERB α und REV-ERB β . REV-ERB α und REV-ERB β konkurrieren mit ROR $\alpha/\beta/\gamma$ an Retinoic Acid-Related Orphan Receptor (ROR)-Bindungselementen (ROREs). Die rhythmische Expression von REV-ERB α und β führt dadurch an den ROREs zur Repression von BMAL1 und CLOCK, was einen Transkriptionsrhythmus in diesen Genen induziert, der in Antiphasse mit den PER-Expressionsrhythmen ist. Diese ineinandergreifenden Rückkopplungsschleifen von Aktivatoren und Repressoren bilden ein in sich geschlossenes positiv und negativ rückgekoppeltes Netzwerk.

Eine dritte BMAL1/CLOCK-gesteuerte Rückkopplungsschleife aktiviert die PAR-bZip (Proline and Acidic Amino Acid-rich Basic Leucine Zipper) Faktoren wie beispielsweise DBP (D-box Binding Protein). Diese binden wiederum mit dem Repressor NFIL3 an D-box-Sequenzen und nehmen so, in gleicher Weise wie die E-box-Sequenzen, Einfluss auf die Transkription von Zielgenen.

Zusammen können diese drei ineinandergreifenden transkriptionellen Rückkopplungsschleifen Transkriptionszyklen mit verschiedenen Phasen der Expression erzeugen, indem sie die unterschiedlichen Cis-Elemente (d.h. E-Boxen, ROREs und D-

Boxen) in den verschiedenen Promotoren und Enhancern spezifischer Zielgene unterschiedlich anordnen (dargestellt in der *Abbildung 3*). [41, 62]

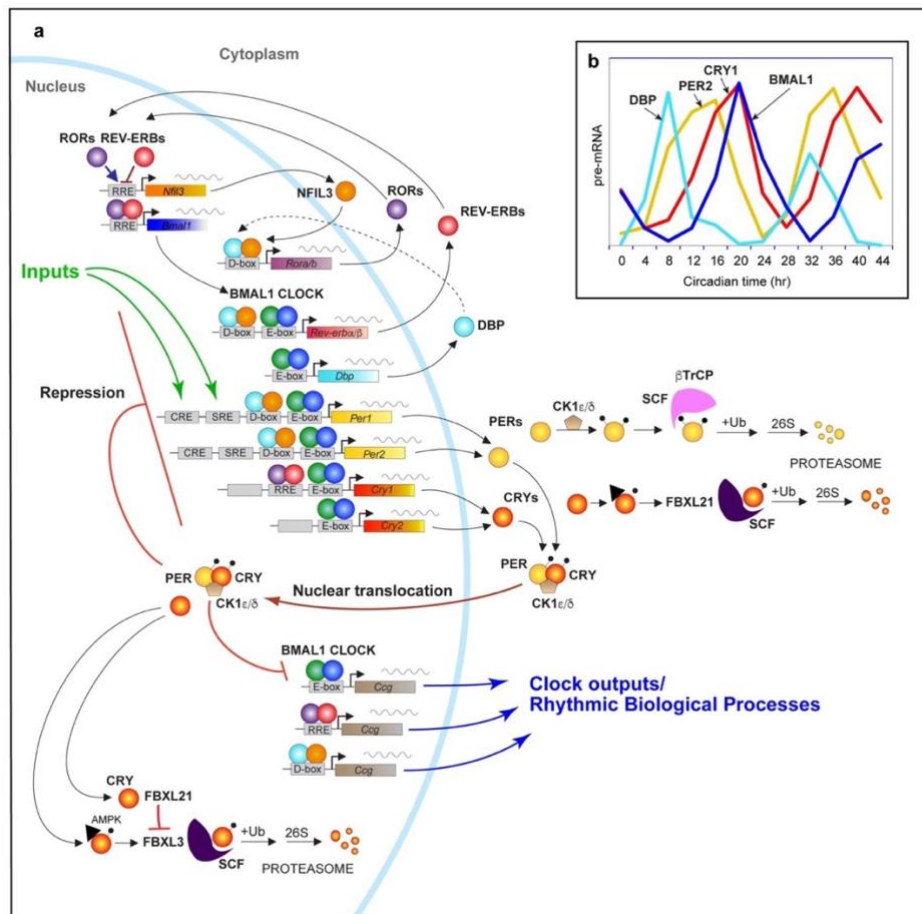


Abbildung 3: Das komplexe Netzwerk der zirkadianen Gene von Säugetieren[41]

Ein weiterer wichtiger Bestandteil des Systems besteht in der Phosphorylierung und proteosomalen Proteolyse. Diese posttranslationalen Modifikationen bewirken eine Stabilisierung oder Destabilisierung der Repressoren und machen dadurch eine Steuerung der Periodenlänge durch Verzögerung oder Beschleunigung der Feedbackschleife möglich. Die PER und CRY Stabilität ist abhängig von deren Phosphorylierungsstatus und deren Ubiquitinierung durch E3-Ligase-Komplexen. [41] Die Caseinkinase I ϵ (CKI ϵ) kann PER-Proteine phosphorylieren und ebenfalls an sie binden. Außerdem können auch CRY und BMAL1-Proteine durch die Kinase modifiziert werden, wobei CRY nur bei Bindung an PER phosphoryliert wird [64]. Beispielsweise führt eine tau-Mutation in CKI ϵ zu einer verkürzten Periodenlänge bei Mäusen [65]. Dies ist zu beobachten aufgrund einer Destabilisierung von PER. Durch Phosphorylierung einer regulatorischen Sequenz von PER wird es für eine

Ubiquitinierung durch β -TrCP und schließlich eine proteosomale Degradierung markiert. [41] CKIe ist außerdem beteiligt an der Translokation der Repressoren in den Nukleus und der Hemmung von BMAL1/CLOCK [66]. Durch eine Mutation von FBXL21, einem F-box Protein das eines von vier Untereinheiten des SCF (Skp1/Cullin/F-box Protein) E3-Ligase-Komplexes darstellt, wird die Periode verlängert. Das CRY-Protein wird stabilisiert, vermindert ubiquitiniert und folglich weniger proteolytisch degradiert. [67-69] Die CRY Ubiquitinierung wird getriggert durch AMPK (Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase)-medierte Phosphorylierung [59]. Bis zu 10% des gesamten Genoms unterliegen einer rhythmischen Expression gesteuert durch BMAL1/CLOCK-Rückkopplungsschleifen. Diese sogenannten CCGs (Clock-controlled Genes) unterscheiden sich stark von Gewebe zu Gewebe und haben zahlreiche rhythmische biologische Prozesse im ganzen Körper zur Folge. [70]

1.2.4. Die Rolle einzelner Kern-Uhren-Gene

Um die Funktion der beteiligten Uhren-Gene genauer zu betrachten kann man sich die Auswirkungen von Mutationen der einzelnen Komponenten anschauen. Die Versuche lassen darauf rückschließen welche Aufgaben die unterschiedlichen Uhren-Gene in diesem komplexen System erfüllen. Da dies nur im Tierexperiment möglich ist, gibt es dazu nur Informationen über Mäuse.

Ein ausgeschaltetes *Clock*-Gen beispielsweise, führt bei konstanter Dunkelheit zu einer Periodenverkürzung um 20 Minuten. Der zirkadiane Rhythmus bleibt jedoch weiterhin stabil. Diese Beobachtung zeigt, dass *Clock* nicht zwingend notwendig ist, um eine Rhythmik zu generieren und aufrecht zu erhalten. [71] Der kompensierende Transkriptionsfaktor scheint NPAS2 zu sein, welcher in Abwesenheit von CLOCK weiterhin die Uhr am Laufen hält. Bei Mutationen in beiden Genen, sowohl *Clock* als auch *Npas2* kann der Rhythmus hingegen nicht mehr aufrechterhalten werden. [72]

Der Verlust von *Bmal1* führt hingegen zu einer sofortigen Aufhebung des zirkadianen Rhythmus [73].

Bei konstanter Dunkelheit zeigten Mäuse mit Mutationen im *Per1*-, *Cry1*- oder *Cry2*-Gen in ihrem Verhalten ebenfalls eine veränderte Periodenlänge, jedoch weiterhin ein rhythmisches Expressionsmuster. Sie sind also einzeln für die Aufrechterhaltung des Rhythmus nicht zwingend erforderlich [74-76]. Bei Mäusen, die unter Licht-Dunkel-Bedingungen mit 12 Stunden Licht und 12 Stunden Dunkelheit leben und eine Mutation

sowohl im *Per1*- als auch *Per2*-Gen aufweisen haben ebenfalls weiterhin ein funktionierendes Uhrensystem mit relativ normaler Lokomotorik. Wenn diese Mäuse hingegen in konstanter Dunkelheit leben geht das Uhrensystem zugrunde. Das zeigt, dass bei einem Ausfall von sowohl *Per1* als auch *Per2* der zirkadiane Rhythmus zu Grunde geht und lässt vermuten, dass ein Verlust von *Per1* durch *Per2* kompensiert werden kann. Der weiterhin erhaltene Rhythmus in den Aktivitätsmustern der Tiere bei Licht-Dunkel-Verhältnissen ist begründet in einem Maskierungseffekt durch die Lichtimpulse [74]. Dies gilt ebenfalls für *Cry1/Cry2*- und *Per2/Cry1*-Doppelmutanten. Auch bei ihnen geht in konstanter Dunkelheit der zirkadiane Rhythmus verloren. [75, 77]

1.3. Metabolismus

1.3.1. Notwendigkeit der Anpassung

Bei allen Säugetieren ist das Essverhalten einem Zyklus unterlegen, der aus Essensphasen und Fastenphasen besteht. Der Körper verfügt über Funktionen auf zellulärer Ebene wie auch im gesamten Organismus, die es ihm ermöglichen zwischen Nährstoffspeicherung in Perioden der Nahrungsverfügbarkeit und Verwertung der gespeicherten Nährstoffe in Perioden des Fastens. Um über diese Phasen hinweg eine Homöostase aufrecht erhalten zu können ist es notwendig zwischen Anabolismus und Katabolismus wechseln zu können. Dies betrifft sowohl den Kohlenhydrat-, Lipid-, Protein, Cholesterin- als auch Nukleotid-Stoffwechsel. Hierfür besitzt der Körper viele verschiedene metabolische Sensoren, Regulatoren und Effektoren wie beispielsweise Hormone, zelluläre Signalwege, Transkriptionsfaktoren oder andere Enzyme. [63] Da beim Menschen die Aktivitäts- und Essensphase tagsüber stattfindet und die Nacht die Ruhe- und Fastenphase darstellt, laufen katabole Prozesse mehrheitlich am Tag ab, wohingegen anabole Prozesse, wie Wachstum und Reparatur überwiegend auf die Nacht verlagert sind [62].

1.3.2. Regulierung von Nahrungsaufnahme und Energiereserven

Auf der einen Seite wird die Nahrungsaufnahme durch mechanische Reize reguliert. Durch die Dehnung von Magen und Dünndarm wird von Mechanosensoren aus der Magen-/Dünndarmwand über vagale Afferenzen an die Ncll. tractus solitarii sowie über den Sympathikus an den Hypothalamus weitergeleitet. Die Dehnung wirkt im Hypothalamus über die β -Adrenorezeptoren hemmend auf das Hungerzentrum in den lateralen Hypothalamusfeldern und der Perifornikalregion. Im Gegensatz dazu wirkt ein leerer und sich kontrahierender Magen hungerfördernd. Auf der anderen Seite gibt es eine Reihe von chemischen Reizen, die die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Es wirken zum einen Nahrungsbestandteile, wie zum Beispiel Glukose, selbst auf das zentrale Nervensystem ein. Zusätzlich gibt es aber auch einige durch Nahrungsbestandteile freigesetzte Mediatoren, die im Magen-Darm-Trakt freigesetzt werden und zentralnervös wirken. Zu diesen zählen Cholezystokinin, Neuropeptid YY, Glucagon-like peptide 1 und Ghrelin. [78]

Ghrelin ist ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid und wird primär durch endokrine Zellen in der Magenmukosa sezerniert. Weitere Bildungsorte stellen unter anderem die Hypophyse, der Hypothalamus und das Pankreas dar. Ghrelin bindet an einen G-Proteingekoppelten Rezeptor, der in Herz, Lunge, Niere, Leber, Darm, Fettgewebe und einigen weiteren Geweben nachgewiesen werden konnte. Neben einer Wachstumshormonfreisetzung fördert es die ACTH-, Kortisol-, Prolaktin- und Epinephrinfreisetzung. In erster Linie stimuliert es im Nucleus arcuatus des Hypothalamus eine Synthese von Neuropeptid Y (NPY) und Agouti-related Protein (AgRP), wodurch es zu einer gesteigerten Nahrungsaufnahme und einer Gewichtszunahme kommt. Der Ghrelinspiegel steigt vor und sinkt nach der Nahrungsaufnahme. [79] Es konnte gezeigt werden, dass Ghrelinspiegel beim Menschen sowohl prä- als auch postprandial morgens niedriger sind als abends. Außerdem kommt es bei der Nahrungsaufnahme, die nicht im Einklang mit dem zirkadianen Rhythmus ist, wie beispielsweise bei Schichtarbeit, zu erhöhten postprandialen Ghrelinspiegeln und verstärktem Appetit für hochkalorische Lebensmittel. [80] In den Ratten führt eine subkutane Verabreichung von Ghrelin zu einer signifikanten Gewichtszunahme bei Erhöhung der Fettmasse und scheint somit an der Entstehung von Adipositas beteiligt zu sein. [81]

Das überwiegend vom Fettgewebe sezernierte Peptidhormon Leptin besteht aus 146 Aminosäuren. Auch Leptin und sein Rezeptor weisen ein zirkadianes Expressionsmuster auf. [82] Bei desynchronisiertem zirkadianen Rhythmus können erniedrigte Leptinspiegel

beobachtet werden. [26] Es reguliert gemeinsam mit Insulin, das in den B-Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas produziert wird, die Körperfettmasse. Leptin und Insulin zirkulieren in proportionalen Konzentrationen zum Fettgewebsvolumen im Blut. Sie begünstigen einen Wechsel von anaboler zu kataboler Stoffwechsellage. Im Nucleus arcuatus hemmen sie Neurone, die die appetitstimulierenden Peptide NPY und AgRP freisetzen. In Neuronen des Ncl. arcuatus, die aus Proopiomelanocortin (POMC) α -Melanozyten-stimulierendes-Hormon (α -MSH) abspalten und durch die NPY/AgRP-Neurone gehemmt werden können, wirken Leptin und Insulin stimulierend auf die α -MSH-Sekretion. Im Sättigungszentrum, dem Ncl. ventromediales und Ncl. paraventricularis, bewirkt α -MSH über die Transmitter Oxytozin, Corticotropin-releasing Hormon (CRH) und Thyreotropin-releasing Hormon (TRH) eine verminderte Nahrungsaufnahme und eine Erhöhung des Energieumsatzes über die Ncl. tractus solitarii. [78, 83, 84] Leptin und Ghrelin können sich gegenseitig inhibieren. Die appetithemmende Wirkung des Leptins kann durch Ghrelin aufgehoben werden [85]. Durch subkutane Applikation von Leptin wiederum wird der appetitfördernde Effekt von Ghrelin gehemmt [86]. Leptin und Ghrelin scheinen außerdem eine schlafmodulierende Wirkung zu haben. Eine Leptin-Gabe bei Ratten führt zu einer Abnahme des REM-Schlaf und einer Zunahme des Tiefschlafs [87]. Eine Humanstudie zeigte, dass auch Ghrelin Tiefschlaf fördernd wirkt [88].

Eine wichtige Rolle im Energiestoffwechsel spielen auch die Glucocorticoide (GCs). Das wichtigste GC des Menschen ist das Kortisol. GCs werden in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde produziert. Die Ausgangssubstanz stellt das Cholesterin dar. Stimuliert wird die Biosynthese durch CRH und ADH aus dem Hypothalamus, sowie ACTH aus der Hypophyse entlang der HPA-Achse (Hypothalamus/Pituitary/Adrenal Axis). Die CRH- und ACTH-Sekretion wird durch Katecholamine aus noradrenergen Neuronen des ZNS gefördert. Durch negative Rückkopplung sowohl auf hypothalamischer als auch auf hypophysärer Ebene hemmt das Kortisol seine eigene Synthese. Wie bereits im Abschnitt 1.2.2. geschildert, wirkt auch der SCN auf die Regulierung der GC-Sekretion über eine Erhöhung der ACTH-Sensitivität der Nebennierenrinde ein. Unter physiologischen Bedingungen werden CRH als auch ADH pulsatil abgegeben. Durch hohe Amplituden am frühen Morgen, die gegen Abend hin abnehmen entsteht ein zirkadianer Verlauf der Kortisolbildung. Unter extremen Stressbedingungen kann es zu dauerhaft hohen Kortisolausschüttungen kommen und den normalen zirkadianen Verlauf ablösen. Bei einem verschobenen Schlaf-Wach-Rhythmus kann es zu einer kompletten Umkehrung der

Kortisolspiegel mit niedrigen Spiegeln nach dem Erwachen und hohen Konzentrationen vor dem zu Bett gehen [26].

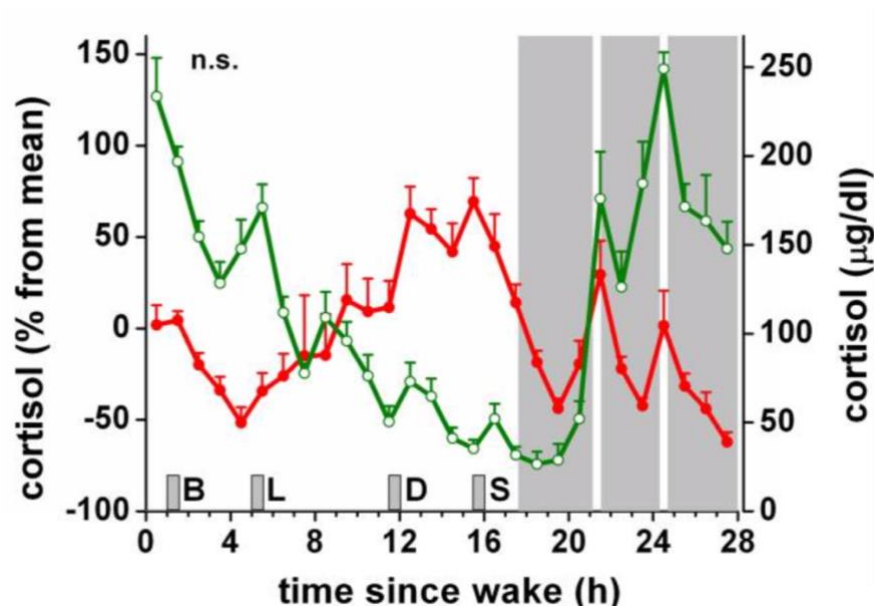


Abbildung 4: grün: Kortisolspiegel bei einem ungestörten zirkadianen Rhythmus; rot: Kortisolspiegel bei gestörtem zirkadianem Rhythmus [26]

Auch andere Einflüsse wie zum Beispiel die Nahrungsaufnahme können die Rhythmik beeinflussen. GCs sind lipophile Substanzen und können somit in die Zelle diffundieren. Dort binden sie an die GC-Rezeptoren und wirken dann als Transkriptionsfaktoren an bestimmten Promotorregionen. Die Stoffwechselwirkungen der GCs sind primär katabol und lassen sich zusammenfassen als Mobilisierung von Energiespeichern und Energieversorgung bei Nahrungskarenz. In der Leber fördern sie die Glukoneogenese und die Glykogenolyse sowie die Glukosefreisetzung, sie stellen dadurch den Antagonisten des Insulins dar. Im Proteinstoffwechsel verursachen sie eine Hemmung der Proteinbiosynthese und stimulieren die Proteolyse. Die Folge ist eine erhöhte Freisetzung von Aminosäuren. Im Fettstoffwechsel haben GCs eine permissive Rolle. Sie induzieren die Expression von β 2- und verringern die Expression von α 1-Rezeptoren im Fettgewebe, wodurch es zu vermehrter (Nor-)Adrenalin-medierter Lipolyse kommt. Des Weiteren fördern die GCs die Transkription und Aktivierung der Lipoproteinlipase, die Expression der hormonsensitiven Lipase und der Fettsäuresynthase. [51, 78, 89]

Eine wichtige Rolle in der Glukosehomöostase spielen das Insulin und sein Gegenspieler Glukagon. Insulin wird von den β -Zellen der Langerhans-Inseln im Pankreas ausgeschüttet. Es wird ATP-abhängig aus den β -Zellen freigesetzt. Eine Art Glukosesensor der aus dem membranständigen Glukosetransporter 1 (GLUT1) und der Glukokinase besteht, gewährleistet eine direkt zur Blutglukosekonzentration proportionalen Insulinfreisetzung.

Durch Aminosäuren, Fettsäuren und Ketonkörper kann die Freisetzung verstärkt werden. Gehemmt wird sie durch Adrenalin, Noradrenalin und Somatostatin. Auch die Inkretine gastroinhibitorisches Peptid (GIP) und Glukagon-like Peptid-1 (GLP-1) stimulieren eine Insulinausschüttung. Diese Enteroenzyme werden bei hohen Glukosekonzentrationen im Darm sezerniert, was zur Folge hat, dass eine orale Glukoseaufnahme im Vergleich zu einer parenteralen Aufnahme eine höhere Insulinfreisetzung mit sich bringt. Das Hormon entfaltet seine anabole Wirkung über seinen membranständigen Tyrosinkinase-Rezeptor. Im Fett-, Herzmuskel- und Skelettmuskelgewebe führt die Bindung zur Translokation von GLUT4. Diese Glukosetransporter ermöglichen eine vermehrte Aufnahme von Glucose in die Zelle. Die Leber hingegen verfügt über Glukosetransporter 2 (GLUT2), die wie GLUT1 im Pankreas einen Glukosetransport proportional zur Blutglukosekonzentration bewirken. [89] Dieser Transporter zeigt ein rhythmisches Expressionsmuster. In Mäusen mit leberspezifischer *Bmal1*-Mutation verliert GLUT2 sein rhythmisches Expressionsmuster, wodurch die Mäuse vorübergehende Hypoglykämien in der Schlaf-/Fastenphase erleiden [90]. Bei Menschen führt eine Mutation in *Slc2a2*, dem GLUT2-Gen zum Fanconi-Bickel-Syndrom mit Hepatomegalie durch Glykogenablagerung und Hypoglykämien während des Fastens [91]. Neben der Funktion beim Glukosetransport hat die Insulinwirkung weitere wichtige anabole Stoffwechselprozesse in verschiedenen Geweben zur Folge, unter anderem die Förderung der Glykolyse, Glykogensynthese, Fettsäuresynthese und Proteinbiosynthese. [78]

1.4. Schnittstellen zwischen zirkadianem System und Metabolismus

Unterschiedliche Stoffwechselwege haben einen Einfluss auf die zirkadiane Uhr, dies macht es dem Körper möglich optimal auf zu erwartende Nahrung vorbereitet zu sein. Aber auch umgekehrt wirken zirkadiane Oszillatoren auf Stoffwechselwege ein, um auf vorhersehbare Essens- und Fastenzeiten verstärkt antworten zu können. [63] Mäuse mit mutiertem *Clock*-Gen sind stark verändert in ihrem täglichen Futteraufnahme-Rhythmus, zeigen eine Hyperphagie und sind übergewichtig [92]. Bei Mäusen führt sowohl eine *Clock*-Mutation als auch eine Deletion von *Bmal1* zu einer gestörten Gluconeogenese und Glukosetoleranz [93]. Bei Menschen mit bestimmten Genvarianten des *Clock*-Gens führen häufiger zu Adipositas und metabolischem Syndrom [29]. Assoziiert mit Diabetes Mellitus Typ 2 und

Hypertonus sind hingegen spezielle *Bmal1*-Haplotypen [30]. Bei der Adipozyten Differenzierung wird in vitro *Bmal1* benötigt und induziert [94]. Außerdem kann das BMAL1-Protein an vielen Promotorstellen von Genen, die in die Lipid- und Sterolbiogenese involviert sind, gefunden werden [63]. In einer genomweiten Assoziationsstudie des Menschen konnten Varianten des *Cry*-Gens mit erhöhten Plasmaglukosewerten während der Fasten-Periode in Verbindung gebracht werden. [95] Mäuse mit defizientem *Cry*-Gen erleiden bei chronischer Dexamethason-Gabe schwerere Hyperglykämien in Nüchternphasen und eine stärker ausgeprägte Glukosetoleranz als Mäuse mit intaktem Uhren. CRY reprimiert die GC-Rezeptor-medierte Transkription und scheint somit bedeutend an der Modulation des Metabolismus durch zirkadiane Uhren beteiligt zu sein. [96] CRY bewirkt außerdem eine Repression des metabolischen Regulator CREB. Bei fehlender Repression durch CRY kommt es in Mäusehepatozyten zu erhöhter CREB-mediierter Genexpression von gluconeogenese-beteiligten Enzymen (Glucose-6-Phosphatase, PCK1). Die Folge sind erhöhte Blutzuckerwerte während des Fastens. [97] Wie bereits in *Abschnitt 1.2.2.* erwähnt, wird CRY durch den zellulären Energiesensor AMPK phosphoryliert, was zu einem CRY-Abbau führt und eine verminderte Hemmung von CLOCK/BMAL1 zur Folge hat. CLOCK hemmt die Expression des Schlüsselenzyms der NAD⁺-Biosynthese NAMPT (Nicotinamide Phosphoribosyltransferase). Dadurch unterliegen sowohl NAD⁺ als auch NAMPT einem 24 Stunden Rhythmus. [98, 99] Das NAD⁺-Level wiederum beeinflusst zirkadiane Oszillatoren über Sirtuin 1 (SIRT1). CLOCK fungiert als Histon-Acetyltransferase (HAT) und acetyliert sowohl Histon H3 als auch BMAL1 und ermöglicht durch diesen Mechanismus die Transkription vieler CCGs. Sirt1 wiederum deacetyliert H3 und BMAL1 NAD⁺-abhängig. [100, 101] Auch die Poly(ADP-Ribose) Polymerase 1 (PARP1) ist NAD⁺-abhängig und oszilliert in der Mäuseleber auf zirkadiane Weise. PARP1 ist reguliert durch Essens-/Fasten-Zyklen mit den höchsten Aktivitätsniveaus während des Fastens. Es scheint ein essentieller Faktor bei der Beeinflussung peripherer Uhren durch den aktuellen metabolischen Rhythmus zu sein. Durch ADP-Ribosylierung von CLOCK greift es in die DNA-Bindungsaktivität von CLOCK-BMAL1 ein und interagiert auf diese Weise mit PER und CRY. [102] Wie in *Abschnitt 1.2.2.* bereits angeschnitten interagiert der Metabolismus auch über die Temperatur mit zirkadianen Oszillatoren. HSF1 weist eine höhere Aktivität in der Dunkelphase (aktive Phase) von Mäusen auf. Fütterung der Mäuse korreliert mit maximaler Körpertemperatur und maximaler DNA-Bindung von HSF1. HSF1 wiederum aktiviert die Transkription von *Per2*. [103]

Das Hormon Melatonin wird primär von der Glandula pinealis sezerniert und ist ein Regulator für saisonale und tageszeitliche Rhythmen. Es weist hohe Konzentrationen in der Nacht und niedrige am Tag auf. Sowohl der Melatoninrezeptor 1A (MTNR1A) als auch MTNR1B werden in den Inselzellen des Pankreas exprimiert, weshalb dem Melatonin eine Beteiligung am nächtlichen Absinken des Insulins zugeschrieben wird. Genomweite Assoziationsstudien des Menschen konnten einen Link zwischen MTNR1B-Varianten und Hyperglykämie, Beeinträchtigung der ersten Phase der Insulinfreisetzung und der Betazellfunktion. Träger dieser Varianten zeigen eine erhöhte Expression von MTNR1B in Inselzellen. Dies lässt vermuten, dass dadurch eine erhöhte Sensitivität der Inselzellen für Melatonin vorliegt und hierdurch die Insulinsekretion beeinträchtigt ist. (zusammengefasst in [104])

Ein weiterer Verknüpfungspunkt zwischen Metabolismus und zirkadianem System stellen nukleäre Hormonrezeptoren (NHR) dar. Die Superfamilie der NHRs besteht beim Menschen aus 48 Mitgliedern. Sie koordinieren diverse Prozesse wie Entwicklung, Reproduktion, und viele Aspekte des Stoffwechsels. Als Sensoren für lipophile Vitamine, Hormone und Nahrungsfetten wirken sie als ligandenaktivierte Transkriptionsfaktoren und kontrollieren die Genexpression von Gene unterschiedlicher physiologischer Homöostasevorgänge. Viele der NRs sind beteiligt am zirkadianen Rhythmus. [56]

Wie bereits in *Abschnitt 1.2.3.* geschildert sind die nukleären Rezeptoren REV-ERB α/β und ROR α/b Teil der zweiten Rückkopplungsschleife des Kern-Uhren-Mechanismus in der sie die *Bmal1*-Transkription kontrollieren.

Auch die Superfamilie der PPARs (Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptoren) gehören zu den NHRs. Alle PPAR-Isoformen weisen ein rhythmisches Expressionsmuster auf [105]. Darüber hinaus interagieren PPAR α und PPAR γ direkt mit den Kern-Uhren-Genen. PPAR α liegt vor allem in der Leber vor. Hier wird es durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren aktiviert und führt zur Genexpression von Enzymen der Fettsäureaufnahme und -verwertung und der Ketonkörperbildung. Außerdem hemmt es die Fettsäuresynthese und VLDL-Produktion. [89] Es trägt entscheidend zum Energiemanagement während des Fastens bei. In PPAR α -null Mäusen zeigte sich eine massive Lipid-Akkumulation in der Leber während des Fastens. Wohingegen bei Wild-Typ Mäusen erhöhte PPAR α -mRNA, um die vermehrt benötigte Fettsäureoxidation der Leber in Gang zu setzen, beobachtet werden können. [106] PPAR α ist ein direktes Zielgen von CLOCK/BMAL1 über eine E-Box-vermittelte Aktivierung [107]. Umgekehrt haben in vitro Experimente gezeigt, dass PPAR α die Transkription von BMAL1 und REV-ERB α direkt über PPREs (peroxisom proliferator

response elements) in deren Promotorregion reguliert [108, 109]. Fenofibrat, ein PPAR α -Agonist und Lipidsenker ist in der Lage in Mäuselebern die rhythmische Expression von BMAL1, PER1, PER3 und REV-ERB α zu regulieren [109]. Auch in kultivierten Hepatozyten des Menschen konnte durch Fenofibrat die Transkription von REV-ERB α induziert werden [108]. Bezafibrat, ebenfalls ein PPAR α -Agonist bewirkt bei Mäusen eine Verschiebung des Tag-Nacht-Phasen nach vorne. Dies geschieht bei Licht-Dunkelheit-Bedingungen und wird unter konstanter Dunkelheit aufrechterhalten. Interessanterweise ist das auch bei Mäusen mit SCN-Läsionen der Fall. Im Mausmodell eines Schlafphasensyndroms, bei dem es durch eine Mutation in einem Kern-Uhren-Gen zu einer verzögerten Schlafphase kommt, konnte unter Bezafibrat-Therapie die Schlafverzögerung deutlich gemildert werden. [110] Viele Gene an deren Regulierung PPAR α beteiligt ist, wie beispielsweise HMG-CoA Reduktase oder FAS (fatty acid synthase), weisen ein tagesrhythmisches Expressionsmuster auf. Bei PPAR α -Knockout-Mäusen zeigen verkleinerte Amplituden in ihren Expressionsmustern oder gänzlich aufgehobene Rhythmen. [111, 112] Auch im Herzen scheint PPAR α eine wichtige Rolle für einen zirkadian beeinflussten Stoffwechsel zu spielen. Eine gestörte zirkadiane PPAR α Expression in Mäuseherzen führt zu einer Downregulation der Zielgene Glukosetransporters Typ 4 und Acetyl-CoA Synthetase und bringt eine Störung der Tagesrhythmen von Ejektionsfraktion (EF) und Verkürzungsfraktion (FS) des Herzens mit sich [113]. Auch PGC1 α konnte als zirkadianer Faktor identifiziert werden. PGC1 α ist ein Coaktivator von PPAR γ und stimuliert unter anderem die Genexpression an der Gluconeogenese beteiligter Enzyme [114]. Er moduliert die *Bmal1*-Transkription über die zweite Rückkopplungsschleife und beeinflusst auch CLOCK und REV-ERB α positiv. Mäuse mit fehlendem PGC1 α zeigen eine abnorme lokomotorische Aktivität und eine Störung der täglichen Oszillation der Körpertemperatur mit korrelierenden veränderten Expressionsmustern einiger metabolischer und zirkadianer Gene [115]. PPAR γ ist ein Regulator der Adipogenese und bekannt als Therapeutikum von Stoffwechselerkrankungen. Durch die verbessernde Wirkung der Insulinsensitivität wird Pioglitazon, ein PPAR γ -Agonist, zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 eingesetzt. Die Substanzklasse der Glitazone bewirkt außerdem eine vermehrte Expression des GLUT4-Proteins, wodurch die Aufnahme von Glukose aus dem Blut in das Leber- und Fettgewebe erhöht wird [116]. PPAR γ weist in Leber, Fettgewebe, und Blutgefäßen von Mäusen ein zirkadianes Expressionsmuster auf [105, 117]. Eine systemische Deletion des Rezeptorgens führt bei Mäusen trotz konstanter Tag-Nacht Bedingungen zu einer Beeinträchtigung der zirkadianen Rhythmen sowohl auf Verhaltens-

als auch auf zellulärer Ebene [118]. Eine rein vaskuläre PPAR γ -Deletion stört die Tag-Nacht-Variationen des Blutdrucks und des Herzrhythmus über eine Deregulierung von BMAL1 [117]. Bei der Therapie mit dem bereits erwähnten Medikament Pioglitazon konnte beobachtet werden, dass es bei DMT2-Patienten und Patientinnen zusätzlich zur Verbesserung der Insulinsensitivität eine nächtliche Blutdrucksenkung bei Patienten und Patientinnen vom Nondipper-Typ, bei denen diese physiologische nächtliche Blutdrucksenkung ausbleibt, herbeiführt [119]. Nocturnin, ein Clock controlled Gene, bindet an PPAR γ und hemmt dessen Transkriptionsaktivität. Eine Deletion von Nocturnin äußert sich durch eine gestörte PPAR γ Oszillation in Mäuselebern begleitet von verminderter Expression vieler Lipidstoffwechselfgene [120]. Nocturnin beeinflusst das Zusammenspiel von Lipogenese, Osteogenese und Energiehomöostase [120-122].

Der nukleäre Rezeptor HNF4 α kommt in Leber, Niere, Dünndarm und dem Pankreas vor. Er bewirkt eine Transrepression von CLOCK/BMAL1 und interagiert mit PER2 [56]. Bei der Erkrankung MODY1 (Maturity-onset Diabetes of the Young), einer früh einsetzenden Form des Diabetes mellitus mit primärer Beeinträchtigung der Betazellfunktion des Pankreas, liegt die Ursache in einer HNF4 α -Mutation. Auch der gewöhnliche Diabetes mellitus Typ 2 kann mit bestimmten HNF4 α -Varianten assoziiert werden. [123]

All diese Erkenntnisse legen nahe, dass Störungen der NHR-Zyklen Folgen für das zirkadiane System haben und sich andersherum eine Änderung im Uhrensystem auf die NHR-Funktion auswirkt. Eine Ausschaltung des NHR-Co-Repressors NCOR in Mäusen bringt einen erhöhten Energieverbrauch und eine veränderte Oszillation der mRNAs die oxidative, glycolytische und respiratorische Gene kodieren mit sich. Es scheinen also Veränderungen der Amplitude innerhalb der NHR-Phasen, zu metabolischen Dysregulation zu führen. Aber auch ein falscher Zeitpunkt der Genexpression scheint einen Einfluss auf den Metabolismus zu haben. [60] Dies lässt eine Studie mit *Rev-erba* mutierten Tieren mutmaßen, bei der die Phasenverschiebung der Transkription von metabolischen Genen zu einer Beeinträchtigung der Energiebalance führte [124].

Durch Veränderung des Fressverhaltens von Mäusen in Bezug auf den Zeitpunkt konnte ähnliches festgestellt werden. Nachtaktive Mäuse, die einer Hochfettdiät unterzogen werden, haben eine signifikant höhere Gewichtszunahme, wenn sie ihr Futter ausschließlich tagsüber, also in ihrer Ruhephase bekommen, als Mäuse mit isokalorischer Kost, die nachts zur Verfügung steht [125]. Weitere Studien konnten eine Verbindung zwischen der inneren Uhr und dem hepatischen Lipidmetabolismus feststellen. REV-ERB α kontrolliert hierbei die Oszillation von Konzentration und Aktivierung der SREBPs (Sterol Regulatory Element-

binding Protein). SREBPs sind an der Regulierung des Cholesterinstoffwechsels beteiligt und greifen in die Fettsäure- und Triacylglycerinsynthese ein. Außerdem sind sie an der Aufnahme von Cholesterin und Fettsäuren in die Zellen und am Glucosestoffwechsel beteiligt. Sie binden an die Enhancer-Sequenz SRE 1 (Sterol Regulatory Element), die unter anderem die Transkription der HMG-CoA-Reduktase und -Synthase, des LDL-Rezeptors, von GLUT2 und der Fettsäuresynthase aktiviert. Es gibt drei Isoformen der SREBPs: SREBP-1a, SREBP-1c und SREBP-2. Wobei SREBP-1a bei Mangel an ungesättigten Fettsäuren, SREBP-1c durch Insulin und SREBP-2 durch Cholesterinmangel aktiviert wird. [89] REV-ERB α moduliert INSIG2 (Insulin-induced Gene 2), einen insulin-sensitiven Faktor, der die SREBP Freisetzung aus dem Endoplasmatischen Retikulum reguliert. *Rev-erba*-Knockout-Mäuse entwickeln eine gesteigerte Lipogenese und eine vermehrte Transkription von SREBP-1c- und SREBP-2-Zielgenen unabhängig der aktuellen Nährstoffsituation. REV-ERB α Überexprimierung führt hingegen zu verminderter Transkription der Zielgene und folglich zu geringeren zirkulierenden Lipidkonzentrationen. REV-ERB α wirkt auch auf den Metabolismus der Gallensäuren ein. Dies geschieht über eine Beeinflussung der Oxysterolsynthese und die LXR-(Leber X-Rezeptor)Aktivität. [124] In einer Studie an Mäusen mit überexprimiertem oder defizientem REV-ERB α konnte außerdem gezeigt werden, dass SHP (Small Heterodimeric Protein) und E4BP4 (=Nfil3) direkte Zielgene von REV-ERB α sind. SHP und E4BP4 sind beides negative Regulatoren des Rate-limitierenden Enzyms der Gallensäuresynthese, CYP7A4 (Cryptochrom P450 7 α -Hydroxylase). [126]

1.5. Zeitlich begrenztes Essen

Humanstudien zu Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit und das Abnehmen in Bezug auf den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme sind bereits seit längerer Zeit ein Thema. Dies ist auf die frühe Erkenntnis zurückzuführen, dass eine Mahlzeit, die eine Person gegen Abend zu sich nimmt zu höheren postprandialen Blutzuckerspiegeln führt, als eine identische Mahlzeit am Morgen [127, 128]. Eine Erklärung dafür scheint der zirkadiane Rhythmus der Insulinfreisetzung und der suppressive Effekt des Melatonins auf die insulin-freisetzenden Pankreaszellen zu sein [129-131]. Beim Menschen steigt Melatonin bereits 2 bis 3h vor der gewohnten Einschlafzeit an und ist bis etwa 1h nach dem Erwachen erhöht [132]. Diese Beobachtungen sprechen für eine Ernährung, bei der der größere Anteil an

Kalorien in den früheren Stunden des Tages konsumiert werden sollte, um eine gute Glukose- und Gewichtsregulation gewährleisten zu können und dadurch chronischen Stoffwechselkrankheiten vorzubeugen. Zusammengefasst lässt sich auf Grund des Zusammenspiels von Insulinfreisetzung und Melatonin schlussfolgern, dass die erste Nahrung des Tages erst circa 1h nach dem Aufwachen zu sich genommen werden sollte und abends ist es ratsam 2 bis 3h vor dem zu Bett gehen auf Nahrungsmittel zu verzichten. Für eine gesunde Ernährung scheint also nicht nur entscheidend zu sein was wir essen, sondern auch wann wir essen. Großer Beliebtheit erfreut sich momentan das sogenannte intermittierende Fasten, bei dem es verschiedene Möglichkeiten für die Fastenintervalle gibt. Diese Intervalle können von ein paar Stunden bis hin zu mehreren Tagen betragen. Allerdings wird hierbei nicht zwingend der zirkadiane Rhythmus berücksichtigt. Beim zeitlich begrenzten Essen, dem sogenannten TRE (time-restricted eating) oder im Falle von Tierstudien TRF (time-restricted feeding), wird die Essensphase auf eine bestimmte Zeit am Tag begrenzt und die Auswirkung auf den Organismus, wie beispielsweise Körpergewicht, Blutzuckerwerte, Glukosetoleranz und Insulinsensitivität, beobachtet. Anhand von Tierexperimenten, meistens Experimente an Nagetieren, kann bereits viel über TRF und den zirkadianen Rhythmus gelernt werden, allerdings können nicht alle Aussagen auf den Menschen übertragen werden. Ein Beispiel hierfür ist, dass einige Labormausarten kein Melatonin produzieren und somit dessen Effekt auf die Glukosehomöostase ausbleibt [63]. Die initialen TRF-Studien an Nagetieren wurden durchgeführt indem ihnen die Verfügbarkeit von Nahrung auf ein paar Stunden (typischer Weise zwischen 4h und 8h) am Tag reduziert wurden. Dies entspricht einer Zeit an dem die Tiere normalerweise auf Grund ihrer Nachtaktivität ruhen und wenig fressen. Dabei wurde getestet, ob der tägliche Aktivitäts-Ruhe-Zyklus der neuen Fressroutine folgt. [133, 134] Diese Experimente zeigen, dass sich die Tiere innerhalb von ein paar Tagen auf die neue Situation einstellen und eine gewisse Zeit vor der zu erwartenden Nahrung aufwachen und ein für sie typisches Fressenerwartendes Verhalten (FAA, Food Anticipatory Activity), wie beispielsweise im Laufrad laufen, zeigen. Außerdem konsumierten die Tiere häufig eine geringere Menge an Kalorien bei einer Reduzierung der Nahrungsverfügbarkeit auf unter 8 Stunden. Eine geringere Kalorienzufuhr geht allerdings nicht mit einer geminderten, sondern einer erhöhten körperlichen Aktivität und verstärkter überlebensnotweniger FAA einher [135]. Parallel dazu verändern sich die Phasen der zirkadianen Uhrenkomponenten in den peripheren Geweben. Die Uhrenkomponenten, die normalerweise in der Nacht stiegen, stiegen stattdessen am Tag und andersherum [136, 137]. Die Beschränkung des Futterzugangs

ausschließlich auf die Lichtphase, kehrte den Rhythmus der zirkadianen Uhr in Leber, Magen, Darm, Herz, Bauchspeicheldrüse und Niere vollständig um, ohne den SCN-Rhythmus zu beeinflussen [136, 138]. Diese peripheren Uhren unterliegen also vorrangig der Zeit der Nahrungsaufnahme und nicht dem SCN, dessen Rhythmus überwiegend dem Hell-Dunkel-Zyklus entspricht. Hingegen zeigte sich bei fett- und zuckerreicher Nahrung, die den Tieren rund um die Uhr zur Verfügung steht, das Übergewicht und ein gestörter Fressrhythmus, welcher sich in einer Kalorienaufnahme über die gesamten 24h des Tages äußert. Diese Fressgewohnheiten zerstören die Leberuhr und beeinflussen nahezu das gesamte zirkadiane Transkriptom, sowohl in metabolischen Organen als auch im Gehirn. [139] Der nächste Schritt war diese fett- und zuckerreiche Ernährung auf 8 bis 12 Stunden Intervalle einzuschränken. Nagetiere, die die identische Kalorienanzahl aus den gleichen Nahrungsquellen wie die Kohorte mit ad libitum Zugang zur Nahrung in einem eingeschränkten Intervall zu sich nehmen, sind größtenteils geschützt vor hochfett-induziertem Übergewicht und damit verbundenen Stoffwechselkrankheiten [140-143]. Es zeigte sich, dass eine Einschränkung auf 8 Stunden einen größeren Effekt mit sich bringt als es bei einem Zeitfenster von 12 Stunden der Fall ist. Die Erfolge von TRF ohne Kalorienreduzierung bei Nagetieren sind also höher bei einer längeren Fastenperiode und weniger hoch bei kürzeren Fastenperioden [141]. TRF zur Tageszeit, einer Zeit bei dem die Tiere ihrem natürlichen zirkadianen Rhythmus nach nicht fressen würden, hat trotzdem einen vorteiligen Effekt für die Gewichtsreduktion im Vergleich zu ad libitum Kontrollen [143]. In einigen Experimenten zeigen sich leichte Nachteile bei der Nahrungsaufnahme am Tag gegenüber den Tieren denen Fressen zur Nachtzeit zur Verfügung steht [125]. TRF zur Tageszeit stört allerdings den gewohnten Schlaf der Tiere und verändert die körperliche Aktivität [144]. Es ist somit nicht eindeutig, ob die beobachteten Nachteile durch das Tageszeit-TRF direkt, oder indirekt im Schlafmangel und der geringeren Aktivität begründet sind.

Durch all diese Erkenntnisse liegt die Schlussfolgerung nahe, dass eine zeitliche Begrenzung des täglichen Essens eine wichtige Komponente der Prävention und der Therapie von heute weit verbreiteten chronischen Stoffwechselkrankheiten darstellen könnte. Im Folgenden wird diese Arbeit einen Überblick über die aktuelle Studienlage zu zeitlich begrenztem Essen geben.

1.5.1. Durchführung von zeitlich begrenztem Essen

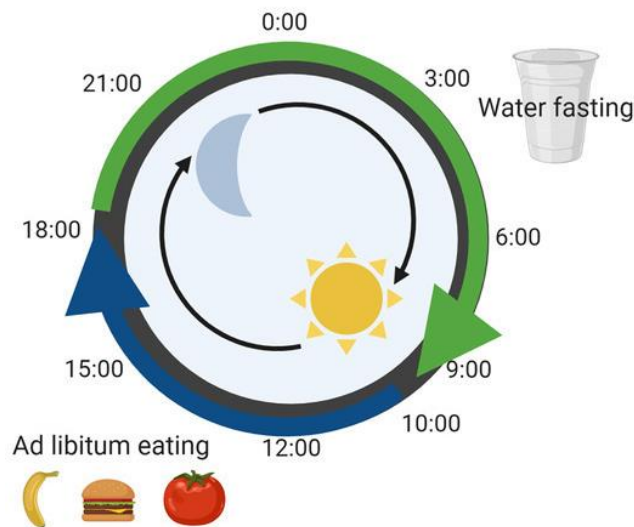


Abbildung 5: Durchführung von zeitlich begrenztem Essen (in diesem Fall TRE 8/16) [145]

Wie bereits erwähnt handelt es sich beim zeitlich begrenzten Essen (TRE) um ein intermittierendes Fasten, bei dem die tägliche Essensperiode auf eine bestimmte Zeit limitiert ist und die verbleibende Zeit gefastet wird. In den aktuellen Studien zu TRE unterscheidet sich die Länge des Essensintervalls teilweise stark voneinander und beträgt zwischen 4 und 13 Stunden. Es existieren allerdings nur sehr wenige Studien, die ein Intervall von über 10 Stunden gewählt haben. Angegeben wird dies im weiteren Verlauf durch TRE gefolgt von der Anzahl an Stunden zu denen gegessen wird und anschließend die Stundenanzahl der Fastenperiode getrennt durch einen Schrägstrich. Beispielsweise handelt es sich bei einer Studie mit TRE 8/16 um ein 8-stündiges Essensintervall und die darauffolgenden 16 Stunden werden gefastet. Das Essenszeitfenster kann nicht nur in der Länge, sondern auch in der gewählten Tageszeit variieren. Beispielsweise wird beim eTRE (early Time-restricted Eating), eine Essensperiode gewählt, die bereits früher am Tag beginnt. Hingegen zeichnet sich das dTRE (delayed TRE) dadurch aus, dass die erste Mahlzeit verspätet am Tag eingenommen wird. In den Studien wird jedoch auch häufig den Teilnehmern und Teilnehmerinnen selbst überlassen zu welchem Zeitpunkt sie mit der Essensperiode beginnen. Dadurch ist das TRE an die individuellen Tagesabläufe anpassbar und lässt sich besser in den Alltag integrieren. In vielen Studien darf während der Essensperiode ad libitum, d.h. bis zum Sättigungseintritt gegessen werden ohne Vorgaben zur Qualität, Quantität oder dem Kaloriengehalt der Nahrung. Manche Studiendesigns geben jedoch die Mahlzeiten vor. Während der Fastenperiode wird lediglich Wasser zu sich genommen. [146-148]

1.5.2. Die MyCircadianClock Applikation



Abbildung 6: graphische Zusammenfassung einer App-gestützten Studie [149]

Als Hilfestellung diente in manchen Studien die MyCircadianClock Applikation (mCC App, www.mycircadianclock.org), die sich die Teilnehmer*innen einfach auf ihr Smartphone laden konnten. Sie wurde am Salk Institute for Biological Studies in Kalifornien entwickelt und stellt eine Art Essens-, Aktivitäts- und Schlaftagebuch dar. Die App ist je nach Patient*in individuell nutzbar und auf verschiedene Studiendesigns anpassbar. Die aktuell existierenden Studien wiesen die Teilnehmer*innen an jegliche Essenseinnahme, physische Aktivität und ihre Schlafqualität und -quantität zu dokumentieren. Durch eine einfache Dokumentation des Essens mittels Fotos und optional eines zusätzlichen Kommentars ist die Umsetzung einfach und schnell. Andere Studien bedienten sich gewöhnlichen an den Tagebüchern oder an die Interviews. [146] Eine Dokumentation der täglich konsumierten Nahrung könnte sich positiv auf die Ernährung auswirken, da der Person ihr Nahrungsmittelkonsum bewusster gemacht wird. Außerdem scheint die Nutzung einer Smartphone App einen positiven Effekt auf die Adhärenz zu haben [150]. Diese an sich wünschenswerten Auswirkungen müssen allerdings bei der Interpretation der TRE-Studien bedacht werden, da diese bei Studiendesigns, bei denen die Mahlzeiten nicht genau vorgeschrieben sind auf das gewohnte Essverhalten der Probanden und Probandinnen einwirken könnten.

2. Material und Methoden

Zur Beantwortung der aufgestellten wissenschaftlichen Fragestellung ist im Rahmen dieser Arbeit eine systematische Literaturrecherche durchgeführt worden. Zu Beginn sind die Grundlagen bezüglich der Thematik aus den Fachbüchern, Fachstudien, Leitlinien, Publikationen und Artikeln aus Fachzeitschriften zusammenfassend bearbeitet worden. Darauffolgend wurden hauptsächlich elektronische Datenbanken wie PubMed und Google Scholar zur Gewinnung und Darstellung der aktuellen wissenschaftlichen Forschungsergebnisse verwendet.

3. Ergebnisse - Auswirkungen von zeitlich begrenztem Essen

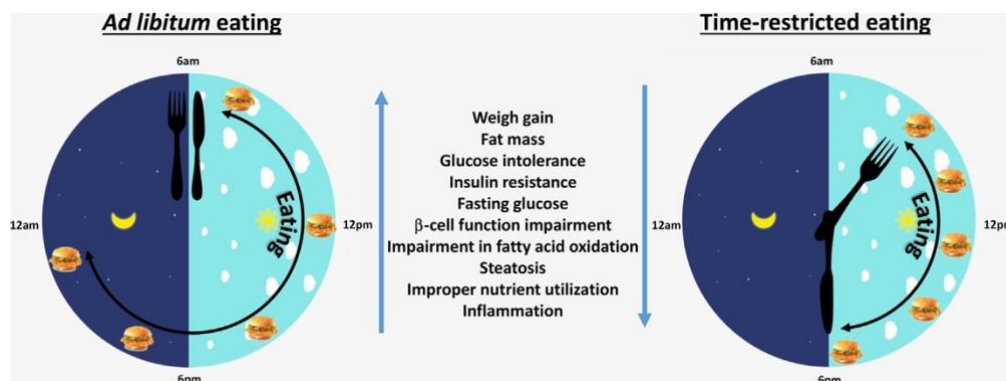


Abbildung 7: Zeitlich begrenztes Essen und seine positiven Effekte auf den Stoffwechsel [147]

3.1. Auswirkungen auf Körpergewicht, Körperfettanteil und Taillenumfang

TRF führte bei fettleibigen Mäusen zu einer Reduktion der Fettgewebsmasse. Sowohl weißes als auch braunes Fettgewebe von den Mäusen, die ad libitum mit einer adipogenen Diät gefüttert wurden, zeigt eine Hypertrophie und eine Umwandlung des braunen Fettgewebes in weißes. Umgekehrt hat das weiße Fettgewebe in den TRF-Mäusen kleinere Adipozyten wie in den Gewebeschnitten beobachtet wurde. [140-142]

Beim Menschen berichten eine Reihe von aktuellen TRE-Studien über den Gewichtsverlust und eine Senkung des BMI [35, 149, 151, 152]. Typischerweise führte das TRE über einen Zeitraum von 8 bis 16 Wochen zu einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von 3-4% bei

präadipösen oder adipösen Studienteilnehmer*innen. Dies war sowohl bei Personengruppen unterschiedlichen Alters als auch bei den Menschen mit abdomineller Adipositas und Prä-/Diabetes oder metabolischem Syndrom zu beobachten [7, 35, 149, 151, 153-156]. Interessanterweise zeigte die Studie von Cienfuegos et al., die TRE 4/20 mit TRE 6/18 über einen Zeitraum von 8 Wochen miteinander verglich, dass beide Gruppen durchschnittlich gleich viel Gewicht verloren [156].

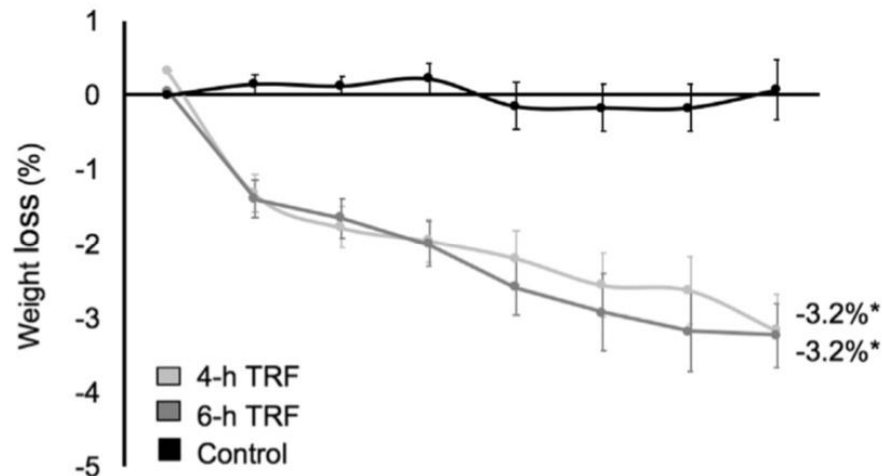


Abbildung 8: Gewichtsabnahme der Population von Cienfuegos et al.[156]

Die Ergebnisse der TRE-Studie an Proband*innen mit metabolischem Syndrom von Wilkinson et al. zeigte einen vergleichbaren Gewichtsverlust durch das TRE wie man ihn bei den Populationen mit einer Kombination aus Kalorienrestriktion und Sportübungen erwirken konnte [157, 158]. Bei diesen Studien konnten allerdings im Gegensatz zu Wilkinson et al. keine signifikanten Veränderungen in Blutdruck- und Lipidwerten verzeichnet werden. Auch Lowe et al. konnten einen signifikanten Gewichtsverlust berichten, allerdings in einem geringeren Ausmaß als in den vorherig genannten Studien [158]. Dies könnte eventuell mit dem Monitoring der Studie zusammenhängen, das auf dem Eigenreport des Gewichts mittels einer mit einer App verbundenen Bluetooth-Waage basierte und keinerlei Diet-Tagebuch oder ähnliches zur Überprüfung der Adhärenz verwendete [148]. Eine weitere TRE 8/16 Studie verzeichnete über einen Zeitraum von 10 Wochen keine Gewichtsveränderungen, jedoch eine Reduzierung des Körperfettanteils [159]. Sutton et al. hatten die Intention bei gleichbleibendem Gewicht das kardiovaskuläre Risiko zu senken, weshalb auch bei dieser Studie durch das TRE keine Gewichtsverluste herbeigeführt wurden [160]. Eine Reduzierung des Körperfettanteils wurde in vielen weiteren Studien festgestellt. Teilweise war dies kombiniert mit einem Gewichtsverlust, in

einigen Studien allerdings auch unabhängig von der Gewichtsabnahme oder wie bereits geschildert, gänzlich ohne Gewichtsabnahme [7, 35, 154, 156, 159, 161]. Tinsley et al. verzeichneten eine Reduzierung der Körperfettmasse um 4-7% trotz einer gesteigerten Kalorienzufuhr [162]. Diese Ergebnisse entstammen allerdings einer Per-Protokoll-Analyse [146]. Bei Patienten*innen mit metabolischem Syndrom oder abdomineller Adipositas wurde das abdominelle Fett um bis zu 11% gesenkt und der Taillenumfang um 3-4% verringert [7, 35, 154]. Eine größere Einschränkung des Essenszeitfensters war dabei mit einem höheren Verlust an Gesamtfettmasse und viszeralem Fett verbunden [154]. In anderen TRE-Studien mit fettleibigen Personen wurde jedoch trotz einer Abnahme des Körpergewichts keine Veränderung des Körperfettanteils festgestellt [151, 163].

Die Körpergewichtsabnahme könnte einige der positiven Effekte von TRE auf die kardiometabolischen Ergebnisse erklären [148]. In der TRE-Studie, die Patient*innen mit metabolischem Syndrom untersuchte, waren allerdings nicht alle positiven Einflüsse auf das Herz-Kreislauf-System gewichtsbedingt [35]. Des Weiteren berichteten Sutton et al. über kardiometabolische Vorteile nach TRE gänzlich ohne Gewichtsabnahme [160]. Die Autoren McAllister et al. vermuteten, dass dieser Effekt auf den Anstieg des Adiponektinspiegels zurückzuführen ist. Dessen Sekretion steigt während des Fastens an und könnte einen Verlust an Fettmasse bewirken, indem es den Energieverbrauch erhöht und AMPK aktiviert [164-166]. AMPK wiederum fördert die Lipolyse und die Insulinsensitivität [167-169]. Ein Anstieg des Adiponektinspiegels wurde auch in der randomisierten Studie von Moro et al. beobachtet [170]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass das TRE unabhängig von der Energiebilanz positive metabolische Effekte hervorrufen könnte.

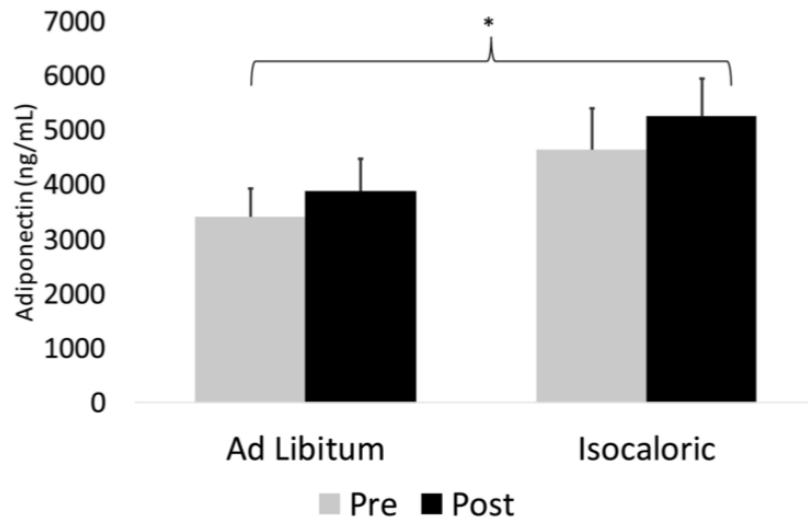


Abbildung 9: Adiponectin-Werte vor und nach der TRE-Intervention einer Ad libitum Kohorte und einer isokalorischen Kohorte [161]

Obwohl die fettfreie Körpermasse (FFM) bei gesunden Proband*innen mit normalem Gewicht, einschließlich derer, die regelmäßiges Krafttraining oder Freizeitsport absolvierten, nach TRE erhalten blieb, wurde bei adipösen Proband*innen im mittleren Lebensalter ein signifikanter Verlust an FFM beobachtet [154, 162, 170-173]. Es wäre von Bedeutung für weitere TRE-Studien auf den Verlust der FFM und eine unerwünschte Reduzierung der Muskelmasse besonders bei älteren Patient*innen ein Augenmerk zu haben.

3.2. Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel

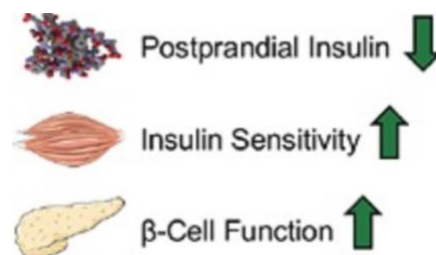


Abbildung 10: positive Effekte von TRE auf den Glukosestoffwechsel [160]

Die Leber spielt eine wichtige Rolle bei der Glukosehomöostase. Während des Nüchternzustandes erhöht das Pankreashormon Glucagon die Phosphorylierung des Transkriptionsfaktors CREB, der nachgeschaltete Zielgene aktiviert, um die Glukoneogenese zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels zu fördern [174, 175]. Bei Mäusen, die ad libitum mit einer fettreichen Diät gefüttert werden, bleibt CREB sowohl im

nüchternen als auch im gefütterten Zustand phosphoryliert. Dadurch wird auch im gefütterten Zustand die Glukoneogenese gefördert, was eine Erklärung für die erhöhten Blutzuckerwerte liefern könnte. TRF führte bei den Mäusen zu einer Wiederherstellung des Rhythmus der CREB-Phosphorylierung. Außerdem ging die verbesserte Rhythmik mit einer Verringerung der Expression von CREB-Zielgenen einher, die an der Glukoneogenese beteiligt sind. Weitere Beobachtungen dieser Studie deuten darauf hin, dass TRF den Glukosestoffwechsel weg von der Glukoneogenese und hin zu anabolen Stoffwechselwegen umprogrammiert. [142]

In einigen TRE-Studien mit adipösen Erwachsenen, sowohl mit also auch ohne DMT2-Risiko, konnte eine Abnahme der mittleren Blutzuckerwerte, die mittels kontinuierlicher Glukosemessung (CGM) erfasst wurden, erreicht werden [163, 170, 176].

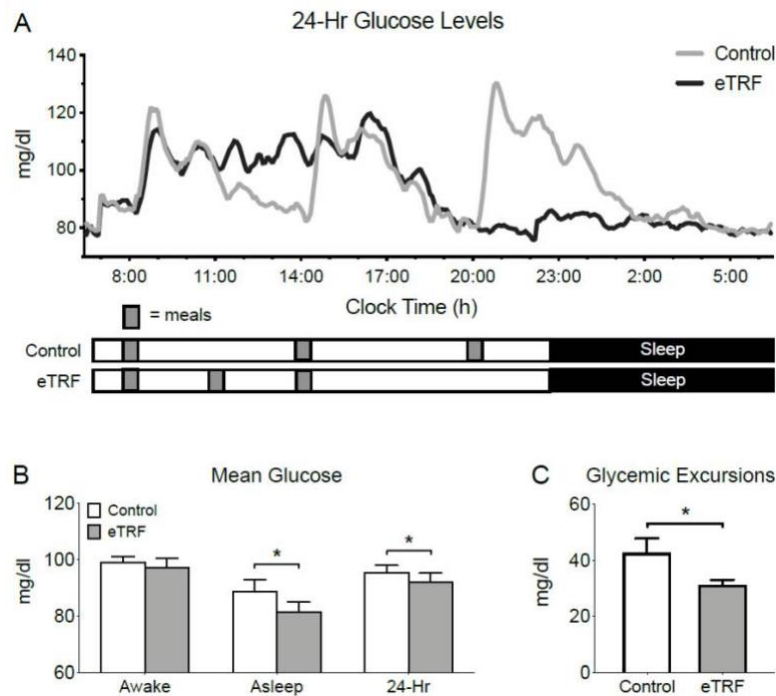


Abbildung 11: Auswirkungen von TRE auf die Blutzuckerwerte in der Studie von Jamshed et al.[176]

Die Studie von Wilkinson et al. konnte dies zwar nicht bestätigen, allerdings wurden moderate Veränderungen in die gewünschte Richtung bei Nüchternblutglukose-, Nüchterninsulin- und HbA1c-Werten verzeichnet. [35] Ein Absinken der Nüchternblutglukosewerte nach TRE konnte in anderen Studien ebenfalls berichtet werden [154, 159]. Die Nüchternwerte im Vergleich zur Nicht-TRE-Gruppe wiesen jedoch in der randomisiert kontrollierten Studie von Chow et al. keine Signifikanz auf [154]. Auch die Glukosetoleranz konnte häufig verringert werden [160, 163, 177]. Bei Hutchinson et al.

fürte sowohl das eTRE als auch das dTRE zu ähnlichen Verbesserungen der Glukosetoleranz; allerdings reduzierte nur das eTRE signifikant die Nüchternglukosewerte [163]. Sutton et al. bemerkten eine Verbesserung der Glukosehomöostase bei adipösen und prädiabetischen Männern durch das eTRE. Es konnten einige mit dem Glukosestoffwechsel in Zusammenhang stehende Parameter optimiert werden. Davon betroffen war sowohl die Insulinsensitivität als auch die Insulinresistenz, die Betazellfunktion und die postprandial gemessenen Insulinwerte. Unverändert blieben hingegen die Nüchternblutzuckerwerte. Dabei war eine Senkung des Insulinspiegels bei den Teilnehmern mit höheren Ausgangsinsulinwerten ausgeprägter und hielt längerfristig nach Abschluss der TRE-Intervention an [160]. Auch in einigen anderen TRE-Studien zeichnete sich eine verringerte Insulinresistenz ab [151, 156, 159, 170]. TRE4/20 und TRE6/18 Interventionen hatten dabei gleichwertige positive Effekte auf die Insulinresistenz [156]. Der Mechanismus für die verringerte Insulinresistenz durch TRE ist noch unbekannt. Bei Mäusen, die ad libitum mit einer fettreichen Diät gefüttert werden, sind sowohl die Nüchtern- als auch die postprandialen Seruminsulinspiegel relativ hoch, während TRF diesen Trend umkehrt [141, 142]. Insulin aktiviert mTOR, das wiederum S6 phosphoryliert [178, 179]. Die Spiegel von phosphoryliertem S6 (pS6) sind typischerweise im gefütterten Zustand höher. Mäuse, die ad libitum mit einer fettreichen Diät gefüttert werden, zeigen jedoch einen umgekehrten Rhythmus der S6-Phosphorylierung, mit höheren Spiegeln während des Nüchternzustandes. TRF korrigiert diese zeitliche Aktivierung von pS6 und stimmt die höheren Werte auf den gefütterten Zustand ab [142].

Bei Personen mit erhöhten Nüchternglukose- und HbA1c-Ausgangswerten konnte der HbA1c um etwa 4% gesenkt werden [7, 35]. Darüber hinaus verbesserte das TRE die nächtliche Blutzuckerkontrolle bei präadipösen und adipösen Männern [177]. Es wird angenommen, dass die Ursache hierfür im verlängerten Fasten und dem dadurch entstehenden metabolischen Wechsel liegt. Dabei wird die hepatozytäre Produktion von Ketonkörpern induziert, was zu einer Erhöhung der Insulinsensitivität führt und die Fettakkumulation verringert. [180]

3.3. Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel

Der erste und ratelimitierende Schritt in der Fettsäuresynthese ist die durch die Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) katalysierte Carboxylierung von Acetyl-CoA zu Malonyl-CoA. Phosphoryliertes ACC (pACC) ist enzymatisch inaktiv und kann daher den ersten Schritt

der Lipidsynthese nicht vermitteln. Das verlängerte Fasten führt bei Mäusen zu einer leichten Erhöhung des hepatischen AMP-Spiegels. Die gesteigerten AMP-Spiegel in der Leber von TRF-Mäusen aktivieren AMPK, das wiederum ACC phosphoryliert, wodurch die De-novo-Lipogenese reduziert werden dürfte. [63] TRF erhöht ebenfalls die maximale Expression einer repressiven Komponente der zirkadianen Uhr, *Rev-erb*. *Rev-erb* wirkt als Repressor mehrerer Gene, die an der Lipidsynthese beteiligt sind [181]. Mäuse mit einem funktionsunfähigem *Rev-erb*-Allel zeigen massive Fettansammlungen in der Leber und Steatose [182-184]. Erhöhung von *Rev-erb* in der Leber geht außerdem mit einer reduzierten Expression von *Fasn*, einem wichtigen lipogenen Gen, einher. Dies wirkt gemeinsam mit erhöhten pACC-Spiegeln hemmend auf die Fettsäuresynthese, woraus sich verminderte Spiegel verschiedener freier Fettsäuren ergeben. Eine reduzierte Fettsäuresynthese fördert seinerseits zusätzlich die Fettsäureoxidation. Dieser Effekt ist vermutlich auf eine erhöhte Aktivität der mitochondrialen Carnitin-Palmitoyltransferase (CPT), die zuständig für den Transport von langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien zur β -Oxidation ist, zurückzuführen. Durch die erhöhten pACC-Spiegel durch TRF wird weniger Malonyl-CoA gebildet und die hemmende Wirkung von Malonyl-CoA auf CPT wird vermindert. Obwohl ein definitiver Beweis für mehr Fettsäureoxidation in der TRF-Leber fehlt, deuten das verringerte Volumen der intrazellulären Lipidtröpfchen in den Hepatozyten und der erhöhte Gehalt an β -Hydroxybutyrat, einem der Endprodukte der β -Oxidation, in der Leber von TRF-Mäusen im Vergleich zur Leber von ad libitum-gefütterten Mäusen darauf hin, dass TRF die Lipolyse und β -Oxidation fördert, was weiter zu einer Reduzierung der freien Fettsäuren in der Leber beiträgt. [63, 142]. Definitiv gesagt werden kann, dass die Leber von TRF-Mäusen im Vergleich zur Leber von ad libitum gefütterten Mäusen signifikant seltener eine hepatische Steatose aufweist [142, 143].

Sowohl tagesrhythmische Nahrungsaufnahme als auch *Rev-erb* beeinflussen die Cholesterinbiosynthese und den Abbau zu Gallensäuren durch die transkriptionelle Regulation mehrerer Gene einschließlich *Cyp7* [124, 185, 186]. Die mRNA-Expression von CYP7A1 und CYP7B1 sind Indikatoren für die katabole Aktivität von Cholesterin. Es konnte festgestellt werden, dass bei TRF-Mäusen im Vergleich zu ad libitum gefütterten Mäusen die Expression von beiden Enzymen erhöht war. Auch das hepatische SREBP, das zur Regulierung der Genexpression von cholesterinanabolen und -katabolen Enzymen beiträgt, war in der TRF-Gruppe erhöht. Gemeinsam führt dies zu einer Zunahme des Cholesterinabbaus und einer Zunahme verschiedener Gallensäuren in der Leber durch TRF. [141, 142]

Bei Personen mit metabolischem Syndrom führte das TRE zu einer signifikanten Reduktion der atherogenen Lipide. Es verringerte sich das Gesamtcholesterin um etwa 7%, LDL-Cholesterin um etwa 11% und Non-HDL-Cholesterin um ca. 9% [35]. Eine derartige Veränderung des Cholesterinspiegels kann nicht allein durch die Gewichtsabnahme erklärt werden, da eine Abnahme von 5 % des Körpergewichts nachweislich nur zu einer Senkung des LDL-Cholesterins um 3 bis 5 % führt [187]. Wohingegen die Pilotstudie von Wilkinson et al. bei 3%-igem Gewichtsverlust eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 11% messen konnte [35]. Bei adipösen und prädiabetischen Personen als auch bei gesunden Erwachsenen konnte eine Abnahme der Triglyceridwerte beobachtet werden [153, 154, 170]. Bei Chow et al. waren die Veränderungen im Vergleich zur Nicht-TRE-Gruppe jedoch nicht signifikant [154]. McAllister et al. konnten über einen Anstieg des HDL-Cholesterins berichten [161]. Die beobachteten Effekte von TRE auf die Plasmalipidwerte waren jedoch in anderen Studien, die präadipöse, adipöse und Personen mit abdomineller Adipositas, DMT2 und Prädiabetes einschlossen, sehr variabel und häufig unverändert [7, 151, 153, 154, 160, 171]. eTRE führte in einigen Fällen zu einem Anstieg der Nüchterntriglyceridwerte [160, 176, 188]. Der Anstieg, der im Nüchternzustand zirkulierenden Triglyceridwerte, ist wahrscheinlich auf die längere Nüchternphase zurückzuführen und spiegelt vermutlich die Reveresterung von Triglyceriden nach der Lipolyse und möglicherweise auch die hepatische und intramuskuläre Speicherung von Triglyceriden wider [189, 190]. Der Nutzen von TRE bei Patient*innen mit normalen Lipidwerten stellte sich häufig als minimal heraus. Bei Personengruppen mit erhöhten Ausgangslipidwerten waren hingegen deutlicher ausgeprägte Erfolge zu beobachten. [151, 160]

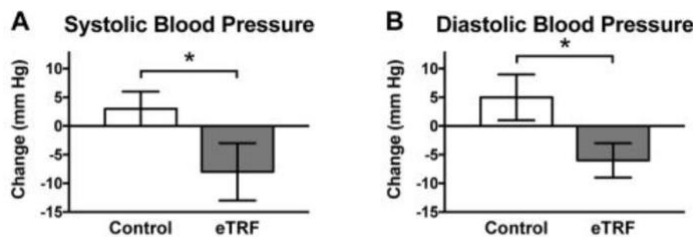
3.4. Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Eine chronische zirkadiane Störung wie sie typischerweise bei Schichtarbeiter*innen entsteht, erhöht das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen [191, 192]. Dies ist von besonderer Bedeutung, da Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Todesursache Nummer eins darstellen [193]. Hunderte bis Tausende von Genen des kardiovaskulären Systems, einschließlich Vorhof, Ventrikel, Aorta und Endothelzellen, weisen einen zirkadianen Rhythmus auf [194-196]. Es zeigte sich, dass beispielsweise *Bmal1*-Knockout-Mäuse eine erhöhte Anfälligkeit für Atherosklerose aufweisen [93]. Ausgiebige Untersuchungen zu Auswirkungen von TRF auf altersbedingten kardialen Verschleiß wurden an *Drosophila*

Fliegen durchgeführt. Sie eignen sich gut, um die genetischen Grundlagen alters- und ernährungsbedingter Verschlechterung der Herzfunktion zu erforschen. [197-199] Ad libitum gefütterte Fliegen zeigten bei gemessenen Herzfunktionsparametern charakteristische Alterungsmerkmale. Wohingegen dieser kardiale Alterungsprozess bei TRF-Fliegen milder verlief. [200] TRF führte im Herzen zu einer Downregulierung bestimmter Gene, die für mitochondriale Atmungskette kodieren, wodurch indirekt die reaktive Sauerstoffspezies reduzieren und das Herz schützen könnte. Außerdem stieg die Expression verschiedener Untereinheiten eines ATP-abhängigen Chaperonin-Komplexes, der an der korrekten Faltung von Proteinen des Zytoskeletts beteiligt ist. Hingegen verringerte sich die Expression von Genen bestimmter Bestandteile des Zytoskeletts. Diese Beobachtungen deuten darauf hin, dass TRF bei den Fliegen zu einer Verminderung von un- oder fehlgefalteten Proteinen des Zytoskeletts und einer Verbesserung der Herzfunktion führt. [201, 202] Außer der Entdeckung genomweiter Assoziationsstudien, dass eine Punktmutation im *cct7*-Gen, das für einen Chaperonin-Komplex kodiert, mit ventrikulären Arrhythmien assoziiert ist, fehlen vergleichbare Ergebnisse für den Menschen. Allerdings wirkt sich TRE positiv auf die von Studienteilnehmer*innen selbstberichtete Schlafqualität aus, was wiederum die Herzkreislaufgesundheit fördert [149, 203].

Zudem weisen mehrere evidenzbasierte Daten auf positive Effekte von TRE auf den Blutdruck hin. In einigen Studien führte TRE zu einer Senkung des systolischen Blutdrucks um bis zu 5-11 mmHg und diastolisch um bis zu 7-10 mmHg, teilweise selbst ohne Gewichtsverlust. Dies konnte bei gesunden jungen Männern, Personen mit metabolischem Syndrom, Prädiabetes und Adipositas beobachtet werden. [35, 151, 160, 161, 171]. Auch hier lässt sich wie bei der Senkung des Cholesterinspiegels sagen, dass eine Blutdrucksenkung um diesen Betrag vergleichbar oder gar höher ist als bei einer zu erwartenden Senkung durch Gewichtsabnahme [148]. Die eTRE-Studie von Sutton et al., konnte die erreichten Blutdrucksenkungen mit den antihypertensiven Effekten von Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmern gleichsetzen [160].

blutdrucksenkender Effekt von eTRE
in der Studie von Sutton et al.



Blutdrucksenkung durch ACE-Hemmer

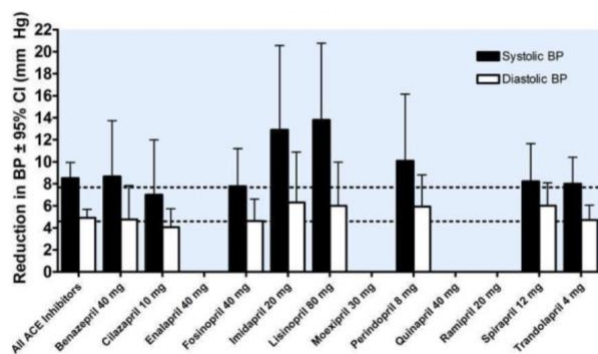


Abbildung 12: Blutdruckeffekte - ACE-Hemmer versus eTRE [160, 204]

Eventuell kommt es zu dieser Verbesserung durch eine Senkung des Insulinspiegels, da Insulin den Blutdruck steigert und zusätzlich zu einer erhöhten Natriurese durch eine verlagerte Salzkonsumierung auf einen früheren Zeitpunkt am Tag [205, 206]. In anderen Studien konnte jedoch keine Veränderung des Blutdrucks beobachtet werden, weshalb weitere Evidenzwerte für den Einfluss von TRE auf den Blutdruck erforderlich sind [156, 171]. Ein zusätzlicher Vorteil für Personen, die an Hypertonus leiden, kann die erhöhte Wirksamkeit einer antihypertensiven Pharmakotherapie durch TRE darstellen [207]

3.5. Auswirkungen auf das Essverhalten

Die Dauer des Essenszeitfensters verringerte sich im Durchschnitt um ein Drittel und die Teilnehmer*innen waren in der Lage, ein verkürztes tägliches Essenszeitfenster über einen Zeitraum von 12 bis 16 Wochen während TRE-Interventionen und teilweise sogar bis zu 16 Monaten darüber hinaus beizubehalten [7, 35, 149, 151, 154]. Gill et al. evaluierten ein hohes durchschnittliches tägliches Essensintervall ihrer Teilnehmer*innen in ihrem normalen Alltag (siehe *Abbildung 12*)[149].

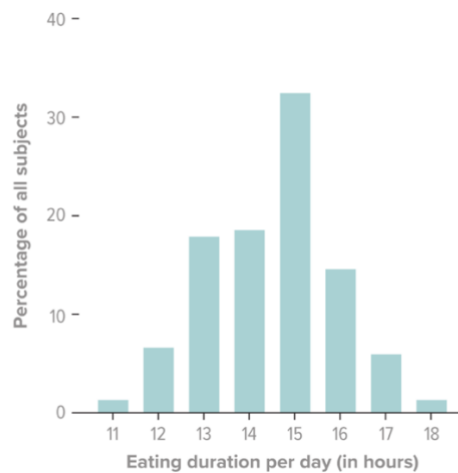


Abbildung 13: durchschnittliche Essenszeitfenster im Alltag der Teilnehmer*innen einer TRE-Studie von 2015 [149]

In einer Pilotstudie mit Proband*innen, die an metabolischem Syndrom leiden, führte TRE zu einer Verkürzung des täglichen Essenszeitfensters von etwa 15 Stunden auf 10 Stunden während des 12-wöchigen Intervalls [35]. Darüber hinaus wurde durch das Hinauszögern und Vorziehen der Mahlzeiten erreicht, dass keine Speisen ausgelassen wurden und sich das Essverhalten regelmäßiger gestaltete als im Vergleich zu vor der Intervention. Auch die Studie von Chow et al. mit fettleibigen Erwachsenen deren Nahrungsaufnahme während des 8-stündigen Essensintervalls uneingeschränkt war, erzielten eine Abnahme der Mahlzeitenanzahl um ca. 20 % [154].

3.6. Auswirkungen auf den Nahrungsmittelkonsum

In einigen TRE-Studien wurde eine Verringerung der Kalorienzufuhr um ca. 9-20 % berichtet, obwohl keine Empfehlungen zur Änderung der Nahrungsmenge und -qualität während der Intervention gegeben wurden [35, 149, 151, 154, 156, 159]. Bei fettleibigen Erwachsenen ohne offenkundige Stoffwechselerkrankung wurde die Energiezufuhr ohne Kalorien zu zählen um bis zu 20 % reduziert, was zum Teil auf einen geringeren Konsum von alkoholischen Getränken und nächtlichen Snacks zurückzuführen war [149, 151]. Cienfuegos et al., die TRE 4/20 mit TRE 6/18 verglichen, konnten keinen Unterschied in der Reduzierung der Kalorienmenge zwischen den beiden Gruppen feststellen. Die Verringerung der Energieaufnahme betrug in beiden Fällen um die 550 kcal/Tag im Vergleich zu Kontrollen. Die Qualität der Ernährung veränderte sich hingegen nicht. [156]

Eine Verringerung der täglichen Energiezufuhr könnte für einige der positiven Effekte von TRE auf das Körpergewicht und den Stoffwechsel verantwortlich sein. Wie bereits erwähnt zeigte allerdings die Studie von Sutton et al., bei der es sich um eine streng kontrollierte Crossover-Studie handelte, dass positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel auch ohne Kalorienrestriktion und Gewichtsverlust beobachtet werden können [160].

3.7. Auswirkungen auf das zirkadiane System

Durch TRE konnte eine veränderte Expression mehrerer Uhrgene bei übergewichtigen und adipösen Personen beobachtet werden [176, 177]. Jamshed et al. zeigten durch ihre randomisierte kontrollierte isokalorische Studie mit einer groß angelegten Genexpressionsanalyse, dass eTRE die Expression von sechs Genen, die am zirkadianen Rhythmus beteiligt sind, beeinflusste [176]. Außerdem wies eine Studie darauf hin, dass TRE eine signifikante und dauerhafte Verbesserung der Schlafqualität bewirkt [149]. Wilkinson et al. bestätigten dies mit ihrer 12-wöchigen einarmigen Studie, die TRE 10/14 an 19 Erwachsenen evaluierte. Sie verzeichnete eine Zunahme der Schlafdauer und -effizienz bei 84 % der Personen [35]. Eine Optimierung der Schlafqualität führt nachweislich zu einer Verbesserung des zirkadianen Systems [208, 209]. Eine verminderte Schlafdauer wirkt sich wiederum indirekt auf das Essverhalten aus indem es die Wahrscheinlichkeit erhöht energiereiche Nahrungsmittel zu konsumieren [210].

3.8. Andere Auswirkungen auf den Organismus

Der Einfluss von TRE auf metabolische und neuroendokrine Hormone beim Menschen ist noch wenig untersucht [148]. Gezeigt werden konnte jedoch, dass eTRE 6/18 zu einer Abnahme der morgendlichen Ghrelin-Werte und des mittleren Ghrelinspiegels führte, außerdem veränderte es das Tagesmuster des Cortisols [176, 188].

Zu Auswirkung von TRE auf oxidativen Stress gibt es bisher ebenfalls wenige Daten [148]. Diese deuten jedoch auf eine Reduzierung des Atheroskleroserisikos durch TRE auf Grund von einer Minderung der Lipidperoxidation hin. Es konnten Senkungen der 8-Isoprostan-Spiegel um etwa 14% verzeichnet werden. [156, 160] Sowohl 20-stündiges als auch 18-stündiges Fasten senkten die Spiegel in vergleichbarem Maße um bis zu 37 % [156].

Es gibt einige Hinweise darauf, dass TRE einen positiven Effekt auf das Darmmikrobiom haben kann. Der Mensch weist einen Tagesrhythmus in der Produktion von Speichel, Magensäure, Verdauungsenzymen und Gallensäuren auf, wobei die Herstellung von all diesen Substanzen in der Nacht abnimmt. Angepasst an den Zyklus dieser Verdauungsstoffe weist auch die Darmperistaltik einen Tagesrhythmus auf, mit reduzierten Kontraktionen in der Nacht. Anschließend nimmt am frühen Morgen die Kolonbewegung zu, was zu einer tagesrhythmischen Ausscheidung führt [211, 212]. Aufnahme, Sekretion, Verdauung, Absorption und Ausscheidung weisen also Rhythmen auf, wodurch eine tageszyklische chemische Zusammensetzung des Darminhaltes zustande kommt. Dementsprechend variieren auch Diversität und Funktion des Darmmikrobioms über den Tag hinweg [63]. In einer TRE-Gruppe von Zeb et al. war die Qualität des Darmmikrobioms signifikant erhöht [213].

Mehrere weitere vorteilhafte Auswirkungen von TRE konnten in verschiedenen Populationen beobachtet werden. Es verbesserten sich beispielsweise die subjektiv beurteilte Qualität des Schlafs, des Energieniveaus, des Hungergefühls zur Schlafenszeit, der Lebensqualität und des Wohlbefindens [35, 149, 153, 155, 160, 176, 177, 188, 214]. eTRE 6/18 führte zu einer Abnahme des Appetits und trotz der längeren täglichen Fastendauer nicht zu abendlichen Hungergefühlen [160, 188]. Die Studie von Ravussin et al. berichtete von einer Erleichterung der Gewichtsabnahme durch eTRE die primär der Verringerung des Appetits und nicht der Erhöhung des Energieverbrauchs zu verdanken war [188]. Wie bereits in *Abschnitt 1.3.2.* erwähnt, ist einer der wichtigsten Effekte der Kommunikation zwischen Darm und Gehirn die Bewertung der Mahlzeitengröße und die Bereitstellung dieser Informationen an das Gehirn, um Hunger- und Sättigungsgefühl zu modulieren. An dieser Darm-Hirn-Kommunikation sind mechanosensitive Bahnen beteiligt, welche die Dehnung des Darms unabhängig von der Nährstoffkomposition wahrnehmen, sowie chemische Bahnen, die wiederum die Nährstoffzusammensetzung erfassen. Mechanosensitive vagale Afferenzen des Magens (GVAs) zeigen eine Tagesrhythmik in ihrer Reaktion auf nahrungsbezogene Stimuli, dies ermöglicht eine spezifische tageszeitliche Sättigungssteuerung [215]. Wenn Nagetiere ad libitum eine adipogene Diät erhalten, wird diese diurnale Rhythmizität aufgehoben, was bei den Tieren eventuell zur Folge hat, dass sie Nahrung zu einer nicht bevorzugten Zeit konsumieren [216]. Daher wird durch den Verlust des Tagesrhythmus der GVA-Achse die Hyperphagie und folglich die Adipositas weiter verstärkt. Es konnte gezeigt werden, dass durch TRF mit der gleichen adipogenen Diät den Tagesrhythmus der GVAs in ihrer Reaktion auf Nahrung wiederherstellt [217].

Dieses Ergebnis aus Studien an Ratten könnte das verringerte Hungergefühl zur Schlafenszeit erklären, das bei menschlichen Proband*innen beobachtet wurde [63]. Die Anpassung der Nahrungsaufnahme an den zirkadianen Rhythmus könnte daher eine gute Strategie sein, um durch verringerten Appetit Gewicht zu verlieren.

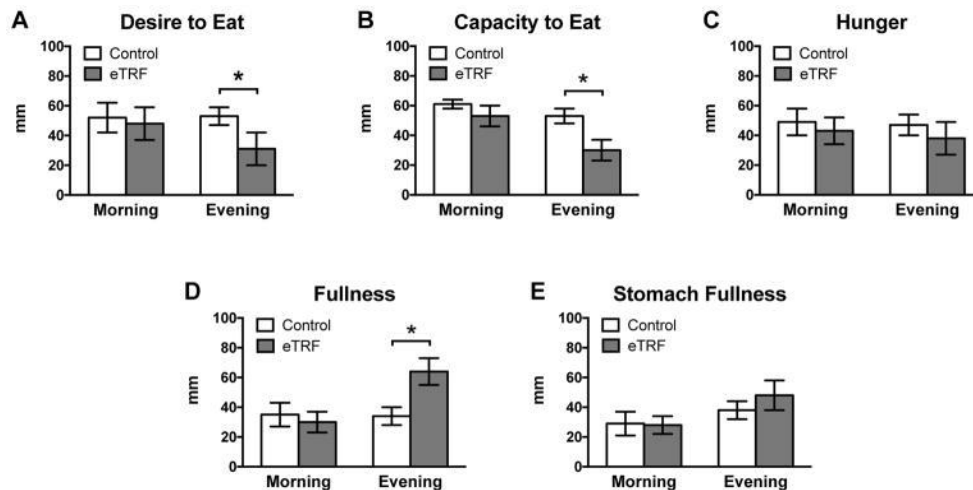


Abbildung 14: Auswirkungen von eTRE auf das Hungergefühl [160]

Intermittierendes Fasten hat sich als krebsvorbeugend erwiesen, indem es den IGF-1-Spiegel bei Menschen senkt [218]. Dieser Effekt konnte ebenfalls in TRE-Studien festgestellt werden und deutet auf eine präventive Wirkung von zeitlich begrenztem Essen in der Karzinogenese hin [170, 176]. Darüber hinaus haben Forscher gezeigt, dass ein intermittierendes einmonatiges Fasten zu einer Abnahme der proinflammatorischen Zytokine führt [219]. Dieses Ergebnis wurde auch durch eine Studie bestätigt, die einen Rückgang der TNF- α - und IL-1 β -Spiegel nach 8 Wochen TRE in Verbindung mit körperlichem Training berichtete [170].

Genexpressionsanalysen haben gezeigt, dass TRE die Expression von vier Genen erhöht, die an Autophagie und Langlebigkeit beteiligt sind. Diese Studie zeigte auch, dass TRE die Sekretion von BDNF (Brain-derived Neurotrophic Factor) erhöht, einem Schutzfaktor gegen die Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen [176]. Darüber hinaus zeigten zwei Studien, bei denen die Auswirkungen von TRE bei älteren Menschen untersucht wurde, eine Verbesserung der Gehgeschwindigkeit [155, 220]. Die Gehgeschwindigkeit älterer Menschen konnte in einzelnen epidemiologischen Kohortenstudien mit dem statistischen Überleben in Verbindung gebracht werden und spiegelt nachweislich den Gesundheits- und Funktionszustand von Senioren wider [221].

Die körperliche Aktivität blieb in TRE-Studien in der Regel unverändert, wenn die Teilnehmer*innen nicht angewiesen wurden, ihre Gewohnheiten bezüglich körperlicher Aktivität zu ändern [35, 154].

3.9. Unerwünschte Wirkungen

Die von den Studienteilnehmer*innen berichteten Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindel, gesteigerter Durst, Verstopfung und Durchfall, traten, während der TRE-Intervention selten auf oder es wurden keine Nebenwirkungen berichtet [7, 35, 152, 156, 160]. Einige Ergebnisse deuten darauf hin, dass leichte unerwünschte Wirkungen eher zu Beginn der TRE-Intervention auftreten können, jedoch in der Regel verschwinden, wenn sich die Person an die Diät gewöhnt hat [7, 156]. TRE konnte auch bei sehr kurzen Essensintervallen von 4 oder 6 Stunden als sicher beurteilt werden [156].

4. Diskussion

Den Ergebnissen zufolge, kann grundlegend gesagt werden, dass zeitlich begrenztes Essen einen wichtigen Baustein für die Prävention und Therapie chronischer Stoffwechselerkrankungen darstellen kann. Die zahlreichen positiven Effekte auf verschiedene Organsysteme scheinen vielversprechend, obgleich sie weiterer Studienergebnisse mit größeren Kohorten und längeren Studienzeiträumen bedürfen, um dies eindeutiger zu belegen und Langzeiteffekte besser beurteilen zu können. Bisher beschäftigen sich Ernährungsempfehlungen vorrangig mit der Qualität und Quantität der Nahrung jedoch weniger mit der Fragestellung wann Essen zu sich genommen werden sollte. Da in einigen Teilen der Welt zunehmend durch allzeit verfügbare Nahrung, soziale und berufliche Gegebenheiten klare tageszeitliche Strukturen zur Nahrungsaufnahme verloren gehen, kann TRE einen guten Beitrag zum Umgang mit dieser Problematik darstellen. Als wichtigen Aspekt ist auch die durch TRE mögliche Einsparung von Medikamenten zu nennen, wie beispielsweise die Studie von Sutton et al. erhoffen lässt. [160] TRE stellt sowohl eine kostengünstigere als auch eine deutlich nebenwirkungsärmere Alternative

beziehungsweise Ergänzung zur medikamentösen Therapie dar. Ein weiterer Vorteil von TRE liegt in der einfachen Umsetzbarkeit. Es sind weder aufwendige Hilfsmittel noch eine komplizierte Instruktion notwendig und kann jederzeit und ohne finanzielle Mittel umgesetzt werden. Adhärenz fördernde Hilfsmittel wie beispielsweise das „Nahrungsmitteltracking“ mittels App oder eines Ernährungstagebuchs scheinen eine gute Ergänzung darzustellen. Durch die im Gegensatz zu anderen Ernährungsempfehlungen ohne Verzicht auf bestimmte Lebensmittel auskommende TRE-Methode ist eine flexible Gestaltung möglich die sich mit unterschiedlichen Bedürfnissen und Ernährungsformen vereinbaren lässt. TRE geht häufig mit einer Reduzierung der über den Tag konsumierten Kalorien einher, ohne dabei Kalorien zu zählen [35, 149, 151, 154, 156, 159]. Auch das von den Studienteilnehmer*innen berichtete fehlende Hungergefühl am Abend spricht für eine höhere Toleranz bei der Anwendung und eine längerfristige Durchführbarkeit im Vergleich zu „Hunger-Diäten“ [160, 188].

Arbeitszeiten, familiäre Verpflichtungen und soziale Ereignisse wurden hingegen als Barrieren für die langfristige Durchführung von TRE betrachtet [147, 222]. Dies stellt ein Problem dar das nicht so leicht zu überwinden scheint.

Weitgehend unerforscht ist, ob es Altersgruppen gibt für die TRE nicht geeignet ist. Wie bereits in *Abschnitt 3.1.* erwähnt, gilt es beispielsweise auf Personen über 65 Jahre, die einen Großteil der Patienten und Patientinnen mit chronischen Stoffwechselerkrankungen ausmachen, zu achten und sich mit der Gefahr des Verlusts von fettfreier Körpermasse auseinanderzusetzen. Hier benötigt es Studien die sich gezielt mit den Auswirkungen von TRE auf die Nährstoffaufnahme, Muskelkraft und Knochendichte bei älteren Menschen auseinandersetzen. Da bereits der Grundstein einer gesunden Ernährung in der Kindheit gelegt wird und viele Menschen heutzutage bereits in sehr jungen Jahren unter Adipositas leiden ist auch zu hinterfragen, ob TRE für Kinder zu empfehlen ist und wenn ja, ab welchem Alter. Hier wäre auch interessant ein Augenmerk auf die Erforschung der Funktion und Entwicklung des zirkadianen Rhythmus und seinen zahlreichen peripheren Uhren im Säuglings- und Kleinkindalter zu legen. Wünschenswert wäre außerdem eine genderspezifische Betrachtung von TRE, um beurteilen zu können, ob die Ergebnisse von TRE-Studien gleichermaßen für beide Geschlechter gelten. Da Männer und Frauen die Unterschiede in ihrem Stoffwechsel aufweisen, wäre es außerdem wichtig zu beurteilen, ob TRE bei beiden Geschlechtern in identischer Weise angewendet werden kann und sollte. [223-225]

Eine genauere Auseinandersetzung mit den in den aktuellen Studien teilweise sehr variablen Effekten auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel, besonders in Bezug auf die unerwünschten Ergebnisse der erhöhten Nüchterntriglyceridwerte, ist ebenfalls nötig [148, 160, 176, 188]. Da die verschiedenen aktuellen TRE-Studien sehr unterschiedliche Essenszeitfenster gewählt haben, benötigt es eindeutige Daten über die Vor- und Nachteile von längeren bzw. kürzeren Intervallen, um eine klare Empfehlung aussprechen zu können. Außerdem bedarf es gezielten Gegenüberstellungen von eTRE und dTRE. Nur zwei Tierstudien haben eTRE direkt mit dTRE verglichen. In einer Studie wurden Mäuse 8 Wochen lang TRE 6/18 entweder als eTRE oder als dTRE umgesetzt ausgesetzt. Körpergewichtszunahme und Insulinresistenz waren bei dTRE zwar höher als bei eTRE, jedoch verbesserten beide TREs gleichermaßen die Glukosetoleranz im Vergleich zu ad libitum Kohorten. [226] Beim Menschen scheint eTRE einen besseren metabolischen Effekt zu haben, wohingegen dTRE mit sozialen und biologischen Gegebenheiten besser vereinbar zu sein scheint. [147]

Sicherlich ist es auch notwendig die physiologischen und molekularbiologischen Mechanismen der positiven Effekte von TRE noch besser zu verstehen, um weitere Schlussfolgerungen ziehen zu können.

Eine Integration von TRE in das Gesundheitswesen könnte über niedergelassene Ärzte und Ärztinnen, im Besonderen über die Allgemeinmedizin, stattfinden. Hier wäre der Einsatz von TRE sowohl als Prävention wie auch als Therapie sinnvoll. Allgemein sollte eine Vermittlung der Grundlagen des zirkadianen Rhythmus in bereits bestehende Gesundheits- und Ernährungsberatungen in der Medizin aufgenommen werden. Außerdem wäre es hilfreich spezielle Personengruppen in der Bevölkerung herauszufiltern, die ein erhöhtes Risiko für einen dysfunktionalen zirkadianen Rhythmus haben und diesen Patient*innen gezielt TRE anzubieten.

5. Literaturverzeichnis

1. Cornell, S., *Continual evolution of type 2 diabetes: an update on pathophysiology and emerging treatment options*. Ther Clin Risk Manag, 2015. **11**: p. 621-32.
2. WorldHealthOrganization. *Obesity*. 2020 [cited 2020 30.03.20]; Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>.
3. Herold, G., *Innere Medizin : eine vorlesungsorientierte Darstellung : 2019 : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung : mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. 2019, Köln: Gerd Herold.
4. Arastéh, K., et al., eds. *Innere Medizin*. 4., überarbeitete Auflage ed. Duale Reihe. 2018, Thieme: Stuttgart. 1532 Seiten.
5. Despres, J.P., I. Lemieux, and D. Prud'homme, *Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients*. BMJ, 2001. **322**(7288): p. 716-20.
6. Lean, M.E., T.S. Han, and C.E. Morrison, *Waist circumference as a measure for indicating need for weight management*. BMJ (Clinical research ed.), 1995. **311**(6998): p. 158-161.
7. Kesztyus, D., et al., *Adherence to Time-Restricted Feeding and Impact on Abdominal Obesity in Primary Care Patients: Results of a Pilot Study in a Pre-Post Design*. Nutrients, 2019. **11**(12).
8. Manoogian, E.N.C., A. Chaix, and S. Panda, *When to Eat: The Importance of Eating Patterns in Health and Disease*. J Biol Rhythms, 2019. **34**(6): p. 579-581.
9. Lauren, S., et al., *Free-Living Sleep, Food Intake, and Physical Activity in Night and Morning Shift Workers*. J Am Coll Nutr, 2019: p. 1-7.
10. Wild, S., et al., *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.

11. Dotta, F., C. Fondelli, and U. Di Mario, *Type 1 diabetes mellitus as a polygenic multifactorial disease: immunopathogenic mechanisms of beta-cell destruction*. Acta Biomed, 2005. **76 Suppl 3**: p. 14-8.
12. Warram, J.H., et al., *Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents*. Ann Intern Med, 1990. **113**(12): p. 909-15.
13. Kellerer, M., A. Hennige, and H.-U. Häring, *3 Typ-2-Diabetes*, in *Diabetologie kompakt*, H. Schatz, Editor. 2006, Georg Thieme Verlag.
14. Meyer, C., et al., *Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus*. J Clin Invest, 1998. **102**(3): p. 619-24.
15. DeFronzo, R.A., et al., *Characterization of renal glucose reabsorption in response to dapagliflozin in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes*. Diabetes Care, 2013. **36**(10): p. 3169-76.
16. Wang, J., et al., *Overfeeding rapidly induces leptin and insulin resistance*. Diabetes, 2001. **50**(12): p. 2786-91.
17. Tschritter, O., et al., *The cerebrocortical response to hyperinsulinemia is reduced in overweight humans: a magnetoencephalographic study*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(32): p. 12103-8.
18. Pagotto, U., *Where does insulin resistance start? The brain*. Diabetes Care, 2009. **32 Suppl 2**: p. S174-7.
19. Koolman, J. and K.-H. Röhm, *B. Glycierung*, in *Taschenatlas Biochemie des Menschen*, J. Koolman and K.-H. Röhm, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
20. Deota, S. and S. Panda, *New Horizons: Circadian control of metabolism offers novel insight into the cause and treatment of metabolic diseases*. J Clin Endocrinol Metab, 2020.
21. Buxton, O.M., et al., *Adverse metabolic consequences in humans of prolonged sleep restriction combined with circadian disruption*. Sci Transl Med, 2012. **4**(129): p. 129ra43.
22. Colwell, C.S. and A.V. Matveyenko, *Timing is everything: implications for metabolic consequences of sleep restriction*. Diabetes, 2014. **63**(6): p. 1826-8.
23. Leproult, R., U. Holmback, and E. Van Cauter, *Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss*. Diabetes, 2014. **63**(6): p. 1860-9.
24. Morris, C.J., et al., *Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015. **112**(17): p. E2225-34.
25. Qin, L.Q., et al., *The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults*. Life Sci, 2003. **73**(19): p. 2467-75.
26. Scheer, F.A., et al., *Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(11): p. 4453-8.
27. Garaulet, M., et al., *PERIOD2 variants are associated with abdominal obesity, psycho-behavioral factors, and attrition in the dietary treatment of obesity*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(6): p. 917-21.
28. Lyssenko, V., et al., *Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion*. Nat Genet, 2009. **41**(1): p. 82-8.
29. Scott, E.M., A.M. Carter, and P.J. Grant, *Association between polymorphisms in the Clock gene, obesity and the metabolic syndrome in man*. Int J Obes (Lond), 2008. **32**(4): p. 658-62.

30. Woon, P.Y., et al., *Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like (BMAL1) is associated with susceptibility to hypertension and type 2 diabetes*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(36): p. 14412-7.
31. Kellner, U., *Arteriosklerose (AS)*, in *Kurzlehrbuch Pathologie*, U. Kellner, et al., Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
32. Müller, T.J. and S. Zierz, *Ätiologie zerebraler Durchblutungsstörungen*, in *Neurologie*, W. Gehlen and H.-W. Delank, Editors. 2010, Georg Thieme Verlag.
33. Arnett, D.K., et al., *2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. Circulation, 2019. **140**(11): p. e563-e595.
34. Anujoo, K., et al., *Contribution of short sleep duration to ethnic differences in cardiovascular disease: results from a cohort study in the Netherlands*. BMJ Open, 2017. **7**(11): p. e017645.
35. Wilkinson, M.J., et al., *Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome*. Cell Metab, 2020. **31**(1): p. 92-104 e5.
36. Rohkamm, R. and P. Kermer, *Zirkadianer Rhythmus*, in *Taschenatlas Neurologie*, R. Rohkamm and P. Kermer, Editors. 2017, Georg Thieme Verlag.
37. Lemmer, B., [*Light and Medicine*]. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(25): p. 1840-1844.
38. Pittendrigh, C.S., *Temporal organization: reflections of a Darwinian clock-watcher*. Annu Rev Physiol, 1993. **55**: p. 16-54.
39. Waterhouse, J., *Jet-lag and shift work: (1). Circadian rhythms*. J R Soc Med, 1999. **92**(8): p. 398-401.
40. Lowrey, P.L. and J.S. Takahashi, *MAMMALIAN CIRCADIAN BIOLOGY: Elucidating Genome-Wide Levels of Temporal Organization*. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2004. **5**(1): p. 407-441.
41. Takahashi, J.S., *Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock*. Nat Rev Genet, 2017. **18**(3): p. 164-179.
42. Pape, H.-C., *Wachheit und Schlaf: Rhythmen des Gehirns im Muster des Elektroenzephalogramms*, in *Physiologie*, H.-C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl, Editors. 2019, Georg Thieme Verlag.
43. Travnickova-Bendova, Z., et al., *Bimodal regulation of mPeriod promoters by CREB-dependent signaling and CLOCK/BMAL1 activity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(11): p. 7728-33.
44. Mohawk, J.A., C.B. Green, and J.S. Takahashi, *Central and peripheral circadian clocks in mammals*. Annu Rev Neurosci, 2012. **35**: p. 445-62.
45. Charrier, A., et al., *Clock Genes and Altered Sleep-Wake Rhythms: Their Role in the Development of Psychiatric Disorders*. Int J Mol Sci, 2017. **18**(5).
46. Dibner, C., U. Schibler, and U. Albrecht, *The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks*. Annu Rev Physiol, 2010. **72**: p. 517-49.
47. Kornmann, B., et al., *System-driven and oscillator-dependent circadian transcription in mice with a conditionally active liver clock*. PLoS Biol, 2007. **5**(2): p. e34.
48. Chou, T.C., et al., *Afferents to the ventrolateral preoptic nucleus*. J Neurosci, 2002. **22**(3): p. 977-90.

49. Saper, C.B., et al., *The hypothalamic integrator for circadian rhythms*. Trends Neurosci, 2005. **28**(3): p. 152-7.
50. Cailotto, C., et al., *The suprachiasmatic nucleus controls the daily variation of plasma glucose via the autonomic output to the liver: are the clock genes involved?* Eur J Neurosci, 2005. **22**(10): p. 2531-40.
51. Kalsbeek, A., et al., *Hypothalamic control of energy metabolism via the autonomic nervous system*. Ann N Y Acad Sci, 2010. **1212**: p. 114-29.
52. Balsalobre, A., et al., *Resetting of circadian time in peripheral tissues by glucocorticoid signaling*. Science, 2000. **289**(5488): p. 2344-7.
53. Reddy, A.B., et al., *Glucocorticoid signaling synchronizes the liver circadian transcriptome*. Hepatology, 2007. **45**(6): p. 1478-88.
54. Yamamoto, T., et al., *Acute physical stress elevates mouse period1 mRNA expression in mouse peripheral tissues via a glucocorticoid-responsive element*. J Biol Chem, 2005. **280**(51): p. 42036-43.
55. So, A.Y., et al., *Glucocorticoid regulation of the circadian clock modulates glucose homeostasis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(41): p. 17582-7.
56. Qu, M., et al., *Nuclear receptor HNF4A transrepresses CLOCK:BMAL1 and modulates tissue-specific circadian networks*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018. **115**(52): p. E12305-E12312.
57. Lemberger, T., et al., *Regulation of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene by glucocorticoids*. J Biol Chem, 1994. **269**(40): p. 24527-30.
58. Buhr, E.D., S.H. Yoo, and J.S. Takahashi, *Temperature as a universal resetting cue for mammalian circadian oscillators*. Science, 2010. **330**(6002): p. 379-85.
59. Lamia, K.A., et al., *AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation*. Science, 2009. **326**(5951): p. 437-40.
60. Bass, J. and J.S. Takahashi, *Circadian integration of metabolism and energetics*. Science, 2010. **330**(6009): p. 1349-54.
61. Rutter, J., et al., *Regulation of clock and NPAS2 DNA binding by the redox state of NAD cofactors*. Science, 2001. **293**(5529): p. 510-4.
62. Hastings, M.H., A.B. Reddy, and E.S. Maywood, *A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease*. Nat Rev Neurosci, 2003. **4**(8): p. 649-61.
63. Chaix, A., et al., *Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases*. Annu Rev Nutr, 2019. **39**: p. 291-315.
64. Eide, E.J., et al., *The circadian regulatory proteins BMAL1 and cryptochromes are substrates of casein kinase Iepsilon*. J Biol Chem, 2002. **277**(19): p. 17248-54.
65. Meng, Q.J., et al., *Setting clock speed in mammals: the CK1 epsilon tau mutation in mice accelerates circadian pacemakers by selectively destabilizing PERIOD proteins*. Neuron, 2008. **58**(1): p. 78-88.
66. Lee, C., et al., *Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock*. Cell, 2001. **107**(7): p. 855-67.
67. Siepka, S.M., et al., *Circadian mutant Overtime reveals F-box protein FBXL3 regulation of cryptochrome and period gene expression*. Cell, 2007. **129**(5): p. 1011-23.
68. Busino, L., et al., *SCFFbxl3 controls the oscillation of the circadian clock by directing the degradation of cryptochrome proteins*. Science, 2007. **316**(5826): p. 900-4.
69. Godinho, S.I., et al., *The after-hours mutant reveals a role for Fbxl3 in determining mammalian circadian period*. Science, 2007. **316**(5826): p. 897-900.
70. Panda, S., et al., *Coordinated transcription of key pathways in the mouse by the circadian clock*. Cell, 2002. **109**(3): p. 307-20.

71. DeBruyne, J.P., et al., *A clock shock: mouse CLOCK is not required for circadian oscillator function*. *Neuron*, 2006. **50**(3): p. 465-77.
72. DeBruyne, J.P., D.R. Weaver, and S.M. Reppert, *CLOCK and NPAS2 have overlapping roles in the suprachiasmatic circadian clock*. *Nat Neurosci*, 2007. **10**(5): p. 543-5.
73. Bunger, M.K., et al., *Mop3 is an essential component of the master circadian pacemaker in mammals*. *Cell*, 2000. **103**(7): p. 1009-17.
74. Zheng, B., et al., *Nonredundant roles of the mPer1 and mPer2 genes in the mammalian circadian clock*. *Cell*, 2001. **105**(5): p. 683-94.
75. van der Horst, G.T., et al., *Mammalian Cry1 and Cry2 are essential for maintenance of circadian rhythms*. *Nature*, 1999. **398**(6728): p. 627-30.
76. Vitaterna, M.H., et al., *Differential regulation of mammalian period genes and circadian rhythmicity by cryptochromes 1 and 2*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. **96**(21): p. 12114-9.
77. Oster, H., et al., *Disruption of mCry2 restores circadian rhythmicity in mPer2 mutant mice*. *Genes Dev*, 2002. **16**(20): p. 2633-8.
78. Behrends, J.C., ed. *Physiologie : 93 Tabellen*. Duale Reihe. 2010, Thieme: Stuttgart. XXI, 830 S.
79. Hagemann, D., et al., *Appetitregulation durch Ghrelin - ein neues neuroendokrines gastrales Peptidhormon der Gut-Brain-Achse*. *Z Gastroenterol*, 2003. **41**(09): p. 929-936.
80. Qian, J., et al., *Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans*. *Int J Obes (Lond)*, 2019. **43**(8): p. 1644-1649.
81. Tschöp, M., D.L. Smiley, and M.L. Heiman, *Ghrelin induces adiposity in rodents*. *Nature*, 2000. **407**(6806): p. 908-13.
82. Gomez Abellan, P., et al., *Site-specific circadian expression of leptin and its receptor in human adipose tissue*. *Nutr Hosp*, 2011. **26**(6): p. 1394-401.
83. Morton, G.J., et al., *Central nervous system control of food intake and body weight*. *Nature*, 2006. **443**(7109): p. 289-95.
84. Cowley, M.A., et al., *Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus*. *Nature*, 2001. **411**(6836): p. 480-4.
85. Shintani, M., et al., *Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway*. *Diabetes*, 2001. **50**(2): p. 227-32.
86. Barazzoni, R., et al., *Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats*. *Gastroenterology*, 2003. **124**(5): p. 1188-92.
87. Sinton, C.M., T.E. Fitch, and H.K. Gershenfeld, *The effects of leptin on REM sleep and slow wave delta in rats are reversed by food deprivation*. *J Sleep Res*, 1999. **8**(3): p. 197-203.
88. Weikel, J.C., et al., *Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. **284**(2): p. E407-15.
89. Heinrich, P.C., *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage ed. Springer-Lehrbuch. 2014, Berlin, Heidelberg: Springer.
90. Lamia, K.A., K.F. Storch, and C.J. Weitz, *Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008. **105**(39): p. 15172-7.
91. Santer, R., et al., *Mutations in GLUT2, the gene for the liver-type glucose transporter, in patients with Fanconi-Bickel syndrome*. *Nat Genet*, 1997. **17**(3): p. 324-6.

92. Turek, F.W., et al., *Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice*. Science, 2005. **308**(5724): p. 1043-5.
93. Rudic, R.D., et al., *BMAL1 and CLOCK, two essential components of the circadian clock, are involved in glucose homeostasis*. PLoS Biol, 2004. **2**(11): p. e377.
94. Shimba, S., et al., *Brain and muscle Arnt-like protein-1 (BMAL1), a component of the molecular clock, regulates adipogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(34): p. 12071-6.
95. Dupuis, J., et al., *New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk*. Nat Genet, 2010. **42**(2): p. 105-16.
96. Lamia, K.A., et al., *Cryptochromes mediate rhythmic repression of the glucocorticoid receptor*. Nature, 2011. **480**(7378): p. 552-6.
97. Zhang, E.E., et al., *Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis*. Nat Med, 2010. **16**(10): p. 1152-6.
98. Ramsey, K.M., et al., *Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis*. Science, 2009. **324**(5927): p. 651-4.
99. Nakahata, Y., et al., *Circadian control of the NAD⁺ salvage pathway by CLOCK-SIRT1*. Science, 2009. **324**(5927): p. 654-7.
100. Asher, G., et al., *SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation*. Cell, 2008. **134**(2): p. 317-28.
101. Nakahata, Y., et al., *The NAD⁺-dependent deacetylase SIRT1 modulates CLOCK-mediated chromatin remodeling and circadian control*. Cell, 2008. **134**(2): p. 329-40.
102. Asher, G., et al., *Poly(ADP-ribose) polymerase 1 participates in the phase entrainment of circadian clocks to feeding*. Cell, 2010. **142**(6): p. 943-53.
103. Reinke, H., et al., *Differential display of DNA-binding proteins reveals heat-shock factor 1 as a circadian transcription factor*. Genes Dev, 2008. **22**(3): p. 331-45.
104. Mulder, H., et al., *Melatonin receptors in pancreatic islets: good morning to a novel type 2 diabetes gene*. Diabetologia, 2009. **52**(7): p. 1240-9.
105. Yang, X., et al., *Nuclear receptor expression links the circadian clock to metabolism*. Cell, 2006. **126**(4): p. 801-10.
106. Kersten, S., et al., *Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting*. J Clin Invest, 1999. **103**(11): p. 1489-98.
107. OISHI, K., H. SHIRAI, and N. ISHIDA, *CLOCK is involved in the circadian transactivation of peroxisome-proliferator-activated receptor α (PPAR α) in mice*. Biochemical Journal, 2005. **386**(3): p. 575-581.
108. Gervois, P., et al., *Fibrates Increase Human REV-ERB α Expression in Liver via a Novel Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Response Element*. Molecular Endocrinology, 1999. **13**(3): p. 400-409.
109. Canaple, L., et al., *Reciprocal Regulation of Brain and Muscle Arnt-Like Protein 1 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Defines a Novel Positive Feedback Loop in the Rodent Liver Circadian Clock*. Molecular Endocrinology, 2006. **20**(8): p. 1715-1727.
110. Shirai, H., et al., *PPAR α is a potential therapeutic target of drugs to treat circadian rhythm sleep disorders*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2007. **357**(3): p. 679-682.
111. Gibbons, G.F., et al., *The functional efficiency of lipogenic and cholesterogenic gene expression in normal mice and in mice lacking the peroxisomal proliferator-activated receptor-alpha (PPAR-alpha)*. Adv Enzyme Regul, 2002. **42**: p. 227-47.

112. Patel, D.D., et al., *Disturbances in the normal regulation of SREBP-sensitive genes in PPAR α -deficient mice*. Journal of Lipid Research, 2001. **42**(3): p. 328-337.
113. Wu, X., et al., *The circadian clock influences heart performance*. J Biol Rhythms, 2011. **26**(5): p. 402-11.
114. Puigserver, P., et al., *Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1-PGC-1 α interaction*. Nature, 2003. **423**(6939): p. 550-5.
115. Liu, C., et al., *Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism*. Nature, 2007. **447**(7143): p. 477-81.
116. Lüllmann, H., et al., *Pharmakologie und Toxikologie : Arzneimittelwirkungen verstehen - Medikamente gezielt einsetzen : ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, der Pharmazie und der Biowissenschaften, eine Informationsquelle für Ärzte, Apotheker und Gesundheitspolitiker*. 18., vollständig überarbeitete Auflage ed. 2016, Stuttgart ; New York: Georg Thieme Verlag.
117. Wang, N., et al., *Vascular PPAR γ controls circadian variation in blood pressure and heart rate through Bmal1*. Cell Metab, 2008. **8**(6): p. 482-91.
118. Yang, G., et al., *Systemic PPAR γ deletion impairs circadian rhythms of behavior and metabolism*. PLoS One, 2012. **7**(8): p. e38117.
119. Anan, F., et al., *Pioglitazone shift circadian rhythm of blood pressure from non-dipper to dipper type in type 2 diabetes mellitus*. Eur J Clin Invest, 2007. **37**(9): p. 709-14.
120. Green, C.B., et al., *Loss of Nocturnin, a circadian deadenylase, confers resistance to hepatic steatosis and diet-induced obesity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(23): p. 9888-93.
121. Kawai, M., et al., *A circadian-regulated gene, Nocturnin, promotes adipogenesis by stimulating PPAR- γ nuclear translocation*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010. **107**(23): p. 10508-13.
122. Kawai, M., et al., *Nocturnin suppresses igf1 expression in bone by targeting the 3' untranslated region of igf1 mRNA*. Endocrinology, 2010. **151**(10): p. 4861-70.
123. Yamagata, K., *Roles of HNF1 α and HNF4 α in pancreatic beta-cells: lessons from a monogenic form of diabetes (MODY)*. Vitam Horm, 2014. **95**: p. 407-23.
124. Le Martelot, G., et al., *REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis*. PLoS Biol, 2009. **7**(9): p. e1000181.
125. Arble, D.M., et al., *Circadian timing of food intake contributes to weight gain*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(11): p. 2100-2.
126. Duez, H., et al., *Regulation of bile acid synthesis by the nuclear receptor Rev-erb α* . Gastroenterology, 2008. **135**(2): p. 689-98.
127. Sturis, J., et al., *24-hour glucose profiles during continuous or oscillatory insulin infusion. Demonstration of the functional significance of ultradian insulin oscillations*. J Clin Invest, 1995. **95**(4): p. 1464-71.
128. Van Cauter, E., et al., *Nocturnal decrease in glucose tolerance during constant glucose infusion*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **69**(3): p. 604-11.
129. Perelis, M., et al., *Pancreatic beta cell enhancers regulate rhythmic transcription of genes controlling insulin secretion*. Science, 2015. **350**(6261): p. aac4250.
130. Tuomi, T., et al., *Increased Melatonin Signaling Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes*. Cell Metab, 2016. **23**(6): p. 1067-1077.
131. Shi, S.Q., et al., *Circadian disruption leads to insulin resistance and obesity*. Curr Biol, 2013. **23**(5): p. 372-81.
132. Reiter, R.J., *Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions*. Endocr Rev, 1991. **12**(2): p. 151-80.

133. Escobar, C., et al., *Persistence of metabolic rhythmicity during fasting and its entrainment by restricted feeding schedules in rats*. Am J Physiol, 1998. **274**(5): p. R1309-16.
134. Mistlberger, R.E., *Circadian food-anticipatory activity: formal models and physiological mechanisms*. Neurosci Biobehav Rev, 1994. **18**(2): p. 171-95.
135. Mitchell, S.E., et al., *The effects of graded levels of calorie restriction: V. Impact of short term calorie and protein restriction on physical activity in the C57BL/6 mouse*. Oncotarget, 2016. **7**(15): p. 19147-70.
136. Damiola, F., et al., *Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus*. Genes Dev, 2000. **14**(23): p. 2950-61.
137. Stokkan, K.A., et al., *Entrainment of the circadian clock in the liver by feeding*. Science, 2001. **291**(5503): p. 490-3.
138. Davidson, A.J., et al., *Is the food-entrainable circadian oscillator in the digestive system?* Genes Brain Behav, 2003. **2**(1): p. 32-9.
139. Kohsaka, A., et al., *High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice*. Cell Metab, 2007. **6**(5): p. 414-21.
140. Chaix, A., et al., *Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock*. Cell Metab, 2019. **29**(2): p. 303-319 e4.
141. Chaix, A., et al., *Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges*. Cell Metab, 2014. **20**(6): p. 991-1005.
142. Hatori, M., et al., *Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet*. Cell Metab, 2012. **15**(6): p. 848-60.
143. Sherman, H., et al., *Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity*. FASEB J, 2012. **26**(8): p. 3493-502.
144. Ramirez-Plascencia, O.D., et al., *Feeding during the rest phase promotes circadian conflict in nuclei that control energy homeostasis and sleep-wake cycle in rats*. Eur J Neurosci, 2017. **45**(10): p. 1325-1332.
145. Gabel, K. and K.A. Varady, *Current research: effect of time restricted eating on weight and cardiometabolic health*. The Journal of Physiology. **n/a**(n/a).
146. Adafer, R., et al., *Food Timing, Circadian Rhythm and Chrononutrition: A Systematic Review of Time-Restricted Eating's Effects on Human Health*. Nutrients, 2020. **12**(12).
147. Regmi, P. and L.K. Heilbronn, *Time-Restricted Eating: Benefits, Mechanisms, and Challenges in Translation*. iScience, 2020. **23**(6): p. 101161.
148. Swiatkiewicz, I., A. Wozniak, and P.R. Taub, *Time-Restricted Eating and Metabolic Syndrome: Current Status and Future Perspectives*. Nutrients, 2021. **13**(1).
149. Gill, S. and S. Panda, *A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits*. Cell Metab, 2015. **22**(5): p. 789-98.
150. Carter, M.C., et al., *Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial*. J Med Internet Res, 2013. **15**(4): p. e32.
151. Gabel, K., et al., *Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study*. Nutr Healthy Aging, 2018. **4**(4): p. 345-353.
152. Gabel, K., K.K. Hoddy, and K.A. Varady, *Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity*. Appl Physiol Nutr Metab, 2019. **44**(1): p. 107-109.

153. Hutchison, A.T., et al., *Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial*. Obesity (Silver Spring), 2019. **27**(5): p. 724-732.
154. Chow, L.S., et al., *Time-Restricted Eating Effects on Body Composition and Metabolic Measures in Humans who are Overweight: A Feasibility Study*. Obesity (Silver Spring), 2020. **28**(5): p. 860-869.
155. Anton, S.D., et al., *The Effects of Time Restricted Feeding on Overweight, Older Adults: A Pilot Study*. Nutrients, 2019. **11**(7).
156. Cienfuegos, S., et al., *Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity*. Cell Metab, 2020. **32**(3): p. 366-378 e3.
157. Ackermann, R.T., et al., *A Randomized Comparative Effectiveness Trial for Preventing Type 2 Diabetes*. Am J Public Health, 2015. **105**(11): p. 2328-34.
158. Katula, J.A., et al., *The Healthy Living Partnerships to Prevent Diabetes study: 2-year outcomes of a randomized controlled trial*. Am J Prev Med, 2013. **44**(4 Suppl 4): p. S324-32.
159. Antoni, R., et al., *A pilot feasibility study exploring the effects of a moderate time-restricted feeding intervention on energy intake, adiposity and metabolic physiology in free-living human subjects*. Journal of Nutritional Science, 2018. **7**: p. e22.
160. Sutton, E.F., et al., *Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes*. Cell Metabolism, 2018. **27**(6): p. 1212-1221.e3.
161. McAllister, M.J., et al., *Time-restricted feeding improves markers of cardiometabolic health in physically active college-age men: a 4-week randomized pre-post pilot study*. Nutr Res, 2020. **75**: p. 32-43.
162. Tinsley, G.M., et al., *Time-restricted feeding plus resistance training in active females: a randomized trial*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2019. **110**(3): p. 628-640.
163. Hutchison, A.T., et al., *Time-Restricted Feeding Improves Glucose Tolerance in Men at Risk for Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial*. Obesity, 2019. **27**(5): p. 724-732.
164. Gulcelik, N.E., et al., *Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin*. Minerva Endocrinol, 2013. **38**(2): p. 203-10.
165. Halberg, N., et al., *Effect of intermittent fasting and refeeding on insulin action in healthy men*. J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(6): p. 2128-36.
166. Cnop, M., et al., *Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: evidence for independent roles of age and sex*. Diabetologia, 2003. **46**(4): p. 459-69.
167. Chen, H., et al., *Adiponectin activates the AMPK signaling pathway to regulate lipid metabolism in bovine hepatocytes*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2013. **138**: p. 445-54.
168. Zhou, L., et al., *Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways*. J Biol Chem, 2009. **284**(33): p. 22426-35.
169. Higashiura, K., et al., *Correlations of adiponectin level with insulin resistance and atherosclerosis in Japanese male populations*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **61**(6): p. 753-9.
170. Moro, T., et al., *Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males*. J Transl Med, 2016. **14**(1): p. 290.

171. Lowe, D.A., et al., *Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial*. JAMA Intern Med, 2020. **180**(11): p. 1491-1499.
172. Tinsley, G.M., et al., *Time-restricted feeding in young men performing resistance training: A randomized controlled trial*. Eur J Sport Sci, 2017. **17**(2): p. 200-207.
173. Martens, C.R., et al., *Short-term time-restricted feeding is safe and feasible in non-obese healthy midlife and older adults*. Geroscience, 2020. **42**(2): p. 667-686.
174. Mayr, B. and M. Montminy, *Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor CREB*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2001. **2**(8): p. 599-609.
175. Altarejos, J.Y. and M. Montminy, *CREB and the CRTC co-activators: sensors for hormonal and metabolic signals*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2011. **12**(3): p. 141-51.
176. Jamshed, H., et al., *Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans*. Nutrients, 2019. **11**(6).
177. Parr, E.B., et al., *A Delayed Morning and Earlier Evening Time-Restricted Feeding Protocol for Improving Glycemic Control and Dietary Adherence in Men with Overweight/Obesity: A Randomized Controlled Trial*. Nutrients, 2020. **12**(2).
178. Chantranupong, L., R.L. Wolfson, and D.M. Sabatini, *Nutrient-sensing mechanisms across evolution*. Cell, 2015. **161**(1): p. 67-83.
179. Efeyan, A., W.C. Comb, and D.M. Sabatini, *Nutrient-sensing mechanisms and pathways*. Nature, 2015. **517**(7534): p. 302-10.
180. de Cabo, R. and M.P. Mattson, *Effects of Intermittent Fasting on Health, Aging, and Disease*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(26): p. 2541-2551.
181. Cho, H., et al., *Regulation of circadian behaviour and metabolism by REV-ERB-alpha and REV-ERB-beta*. Nature, 2012. **485**(7396): p. 123-7.
182. Alenghat, T., et al., *Nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 govern circadian metabolic physiology*. Nature, 2008. **456**(7224): p. 997-1000.
183. Bugge, A., et al., *Rev-erbalpha and Rev-erbbeta coordinately protect the circadian clock and normal metabolic function*. Genes Dev, 2012. **26**(7): p. 657-67.
184. Everett, L.J. and M.A. Lazar, *Nuclear receptor Rev-erbalpha: up, down, and all around*. Trends Endocrinol Metab, 2014. **25**(11): p. 586-92.
185. Gatfield, D., et al., *Integration of microRNA miR-122 in hepatic circadian gene expression*. Genes Dev, 2009. **23**(11): p. 1313-26.
186. Lavery, D.J. and U. Schibler, *Circadian transcription of the cholesterol 7 alpha hydroxylase gene may involve the liver-enriched bZIP protein DBP*. Genes Dev, 1993. **7**(10): p. 1871-84.
187. Jacobson, T.A., et al., *National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2*. J Clin Lipidol, 2015. **9**(6 Suppl): p. S1-122 e1.
188. Ravussin, E., et al., *Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans*. Obesity (Silver Spring), 2019. **27**(8): p. 1244-1254.
189. Browning, J.D., et al., *The effect of short-term fasting on liver and skeletal muscle lipid, glucose, and energy metabolism in healthy women and men*. J Lipid Res, 2012. **53**(3): p. 577-86.
190. Soeters, M.R., et al., *Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2012. **303**(12): p. E1397-407.

191. Lunn, R.M., et al., *Health consequences of electric lighting practices in the modern world: A report on the National Toxicology Program's workshop on shift work at night, artificial light at night, and circadian disruption*. *Sci Total Environ*, 2017. **607-608**: p. 1073-1084.
192. Puttonen, S., M. Harma, and C. Hublin, *Shift work and cardiovascular disease - pathways from circadian stress to morbidity*. *Scand J Work Environ Health*, 2010. **36**(2): p. 96-108.
193. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. *Lancet*, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
194. Bray, M.S., et al., *Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2008. **294**(2): p. H1036-47.
195. Koike, N., et al., *Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals*. *Science*, 2012. **338**(6105): p. 349-54.
196. Rudic, R.D., et al., *Bioinformatic analysis of circadian gene oscillation in mouse aorta*. *Circulation*, 2005. **112**(17): p. 2716-24.
197. Birse, R.T., et al., *High-fat-diet-induced obesity and heart dysfunction are regulated by the TOR pathway in Drosophila*. *Cell Metab*, 2010. **12**(5): p. 533-44.
198. Ocorr, K., T. Akasaka, and R. Bodmer, *Age-related cardiac disease model of Drosophila*. *Mech Ageing Dev*, 2007. **128**(1): p. 112-6.
199. Wolf, M.J. and H.A. Rockman, *Drosophila melanogaster as a model system for genetics of postnatal cardiac function*. *Drug Discov Today Dis Models*, 2008. **5**(3): p. 117-123.
200. Gill, S., et al., *Time-restricted feeding attenuates age-related cardiac decline in Drosophila*. *Science*, 2015. **347**(6227): p. 1265-9.
201. Dunn, A.Y., M.W. Melville, and J. Frydman, *Review: cellular substrates of the eukaryotic chaperonin TRiC/CCT*. *J Struct Biol*, 2001. **135**(2): p. 176-84.
202. Yaffe, M.B., et al., *TCP1 complex is a molecular chaperone in tubulin biogenesis*. *Nature*, 1992. **358**(6383): p. 245-8.
203. Cappuccio, F.P., et al., *Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. *Eur Heart J*, 2011. **32**(12): p. 1484-92.
204. Heran, B.S., et al., *Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(4): p. CD003823.
205. Heran, B.S., B.P. Galm, and J.M. Wright, *Blood pressure lowering efficacy of alpha blockers for primary hypertension*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012(8): p. CD004643.
206. Johnston, J.G., et al., *Loss of endothelin B receptor function impairs sodium excretion in a time- and sex-dependent manner*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016. **311**(5): p. F991-F998.
207. Cederroth, C.R., et al., *Medicine in the Fourth Dimension*. *Cell Metab*, 2019. **30**(2): p. 238-250.
208. Potter, G.D., et al., *Circadian Rhythm and Sleep Disruption: Causes, Metabolic Consequences, and Countermeasures*. *Endocr Rev*, 2016. **37**(6): p. 584-608.
209. Wright, K.P., Jr., et al., *Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance*. *Brain Behav Immun*, 2015. **47**: p. 24-34.
210. Markwald, R.R., et al., *Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013. **110**(14): p. 5695-700.

211. Foster, J.A. and K.A. McVey Neufeld, *Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression*. Trends Neurosci, 2013. **36**(5): p. 305-12.
212. Konturek, P.C., T. Brzozowski, and S.J. Konturek, *Gut clock: implication of circadian rhythms in the gastrointestinal tract*. J Physiol Pharmacol, 2011. **62**(2): p. 139-50.
213. Zeb, F., et al., *Effect of time-restricted feeding on metabolic risk and circadian rhythm associated with gut microbiome in healthy males*. Br J Nutr, 2020. **123**(11): p. 1216-1226.
214. Gabel, K., et al., *Effect of 8-h time-restricted feeding on sleep quality and duration in adults with obesity*. Appl Physiol Nutr Metab, 2019. **44**(8): p. 903-906.
215. Kentish, S.J. and A.J. Page, *Plasticity of gastro-intestinal vagal afferent endings*. Physiol Behav, 2014. **136**: p. 170-8.
216. Kentish, S.J., et al., *High-Fat Diet-Induced Obesity Ablates Gastric Vagal Afferent Circadian Rhythms*. J Neurosci, 2016. **36**(11): p. 3199-207.
217. Kentish, S.J., et al., *Time-Restricted Feeding Prevents Ablation of Diurnal Rhythms in Gastric Vagal Afferent Mechanosensitivity Observed in High-Fat Diet-Induced Obese Mice*. J Neurosci, 2018. **38**(22): p. 5088-5095.
218. Fontana, L., et al., *Long-term effects of calorie or protein restriction on serum IGF-1 and IGFBP-3 concentration in humans*. Aging Cell, 2008. **7**(5): p. 681-7.
219. Faris, M.A., et al., *Intermittent fasting during Ramadan attenuates proinflammatory cytokines and immune cells in healthy subjects*. Nutr Res, 2012. **32**(12): p. 947-55.
220. Gasmi, M., et al., *Time-restricted feeding influences immune responses without compromising muscle performance in older men*. Nutrition, 2018. **51-52**: p. 29-37.
221. Studenski, S., et al., *Gait speed and survival in older adults*. JAMA, 2011. **305**(1): p. 50-8.
222. Parr, E.B., et al., *Time-Restricted Eating as a Nutrition Strategy for Individuals with Type 2 Diabetes: A Feasibility Study*. Nutrients, 2020. **12**(11).
223. Blaak, E., *Gender differences in fat metabolism*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001. **4**(6): p. 499-502.
224. Mauvais-Jarvis, F., *Gender differences in glucose homeostasis and diabetes*. Physiol Behav, 2018. **187**: p. 20-23.
225. Chang, E., M. Varghese, and K. Singer, *Gender and Sex Differences in Adipose Tissue*. Curr Diab Rep, 2018. **18**(9): p. 69.
226. Delahaye, L.B., et al., *Time-restricted feeding of a high-fat diet in male C57BL/6 mice reduces adiposity but does not protect against increased systemic inflammation*. Appl Physiol Nutr Metab, 2018. **43**(10): p. 1033-1042.