

Aus der Sektion für Psychoneurobiologie  
der Universität zu Lübeck  
Direktorin: Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. Kerstin M. Oltmanns

---

**Die zirkadiane Rhythmik von Glukosestoffwechsel und  
Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse  
gesunder junger Männer  
unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck  
- Aus der Sektion Medizin -



vorgelegt von  
**Thalke Baumann**  
aus Hamburg

Lübeck 2020

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Achim Peters

Tag der mündlichen Prüfung: 3.12.2020

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 3.12.2020

- Promotionskommission der Sektion Medizin-

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Tabellenverzeichnis .....	iv
1 Einleitung .....	1
1.1 Bedeutung von Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus .....	2
1.2 Adipositas und der Zeitpunkt der Hauptmahlzeit .....	4
1.3 Hauptmahlzeit am Abend - Risikofaktor und Ernährungsgewohnheit .....	5
1.4 Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf den Glukose- und Kortisolstoffwechsel...	7
1.5 Glukosemetabolismus .....	9
1.5.1 Der physiologische Glukosestoffwechsel.....	9
1.5.2 Zirkadiane Rhythmik der Glukosetoleranz.....	9
1.5.3 Der physiologische Insulinstoffwechsel .....	12
1.5.4 Zirkadiane Rhythmik der Insulinsekretion .....	13
1.6 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse .....	14
1.6.1 Der physiologische Kortisolstoffwechsel .....	14
1.6.2 Einfluss von Nahrung auf die Kortisol-Konzentration im Blut.....	15
1.7 Fragestellung und Hypothesen.....	17
2 Material und Methoden .....	18
2.1 Probanden .....	18
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.1.2 Aufklärung.....	18
2.2 Studiendesign und zeitlicher Ablauf.....	19
2.2.1 Standardisierung des Glukosestoffwechsels.....	21
2.2.2 Zusammensetzung der standardisierten Mahlzeiten.....	22
2.2.3 Anpassung an den individuellen Energiebedarf .....	23
2.3 Untersuchungsverfahren .....	25
2.3.1 Blutprobengewinnung, Zentrifugation und Analyse .....	25
2.4 Statistik .....	26
3 Ergebnisse.....	28
3.1 Glukosestoffwechsel.....	28
3.1.1 Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Glukose-, C-Peptid- und Insulin-Konzentrationen im Blut .....	28
3.1.2 Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf Glukose, C-Peptid und Insulin im Blut.....	32
3.1.3 Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die Parameter des Glukosestoffwechsels .....	39

---

3.2	Parameter der HHN-Achse .....	42
3.2.1	Einfluss der Tageszeit und des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Serum-Kortisol-Konzentrationen .....	42
3.2.2	Einfluss der Tageszeit und des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Plasma-ACTH-Konzentrationen .....	44
3.2.3	Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die Serum-Kortisol- und die Plasma-ACTH-Konzentrationen .....	47
4	Diskussion .....	49
4.1	Glukosestoffwechsel .....	49
4.1.1	Einfluss der Tageszeit auf die Glukosetoleranz .....	49
4.1.2	Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Glukosetoleranz .....	55
4.1.3	Zeitpunkt der Hauptmahlzeit ist ein möglicher Risikofaktor für Typ 2-Diabetes .....	55
4.2	Parameter der HHN-Achse .....	59
4.2.1	Einfluss der Tageszeit auf die HHN-Achse .....	59
4.2.2	Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die HHN-Achse .....	59
4.2.3	Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die HHN-Achse .....	62
4.3	Klinische Bedeutung und Ausblick .....	64
5	Zusammenfassung .....	66
6	Literaturverzeichnis .....	67
7	Anhang .....	81
7.1	Telefonfragenkatalog .....	81
7.2	Votum der Ethik-Kommission .....	82
7.3	Alle Messwerte .....	84
8	Danksagungen .....	89
9	Lebenslauf .....	90

---

## Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
ADP	Adenosindiphosphat
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse für Messwiederholungen)
ATP	Adenosintriphosphat
BMI	Body-Mass-Index
CIR	C-Peptid-Insulin-Molar-Ratio
C-Peptid	Connecting-Peptide
CRH	Corticotropin-Releasing-Hormone
GIP	Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid
GLP-1	Glukagon-like Peptide
HA	Hochkalorisches Abendessen
HF	Hochkalorisches Frühstück
HHN-Achse	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
K <sub>ATP</sub>	ATP-sensitiver Kaliumkanal
NA	Niederkalorisches Abendessen
NF	Niederkalorisches Frühstück
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
SCN	Nucleus suprachiasmaticus
SEM	Standard Error of the Mean (Standardfehler)
TEE	Total energy expenditure (24-Stunden-Energieverbrauch)
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

---

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Zeitlicher Ablauf und Studiendesign .....	19
<b>Abbildung 2</b> Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Plasma-Glukose-Konzentrationen .....	29
<b>Abbildung 3</b> Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Serumkonzentration von C-Peptid .....	30
<b>Abbildung 4</b> Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Serumkonzentration von Insulin .....	31
<b>Abbildung 5</b> Mittlerer Tagesverlauf der Plasma-Glukose-Konzentrationen von Tag 1 und 2 .....	33
<b>Abbildung 6</b> Mittlerer Tagesverlauf der Serum-C-Peptid-Konzentrationen von Tag 1 und 2 .....	35
<b>Abbildung 7</b> Mittlerer Tagesverlauf der Serum-Insulin-Konzentrationen von Tag 1 und 2 .....	36
<b>Abbildung 8</b> C-Peptid-Insulin-Molar-Ratio .....	38
<b>Abbildung 9</b> Plasma-Glukose-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest .....	40
<b>Abbildung 10</b> Serum-C-Peptid- und -Insulin-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest .....	41
<b>Abbildung 11</b> Mittlerer Tagesverlauf der Serum-Kortisol-Konzentrationen von Tag 1 und 2 .....	43
<b>Abbildung 12</b> Mittlerer Tagesverlauf der Plasma-ACTH-Konzentrationen von Tag 1 und 2 .....	45
<b>Abbildung 13</b> Serum-Kortisol- und Plasma-ACTH-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest .....	48

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1</b> Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme .....	18
<b>Tabelle 2</b> Reihenfolge der Mahlzeiten innerhalb der verschiedenen Bedingungen .....	20
<b>Tabelle 3</b> Zusammensetzung des standardisierten Abendbrottes vor Versuchsbeginn .....	22
<b>Tabelle 4</b> Zusammensetzung der einzelnen Mahlzeiten .....	23
<b>Tabelle 5</b> Anpassung der standardisierten Mahlzeiten an den individuellen 24-Stunden-Energieverbrauch .....	25

# 1 Einleitung

Weltweit waren laut der Weltgesundheitsorganisation (WHO) 39 % der über 18-jährigen 2016 übergewichtig (224). Angesichts der global steigenden Prävalenz von Übergewicht und den damit assoziierten Komorbiditäten kommt der Erforschung der Ursachen hierfür eine große Bedeutung zu. Als entscheidend für die Entstehung von Übergewicht galten bisher eine Energiezufuhr oberhalb des persönlichen Tagesenergiebedarfs, eine genetische Prädisposition sowie Bewegungsmangel (91, 175). Aktuelle Studien stellen nun den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme als Risikofaktor für Übergewicht in den Mittelpunkt.

Der Glukosemetabolismus und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (HHN-Achse) spielen eine lebenswichtige Rolle in der Energiezufuhr der Körperzellen und damit in der Regulation des Körpergewichts. Beispielsweise stimuliert Insulin die Lipogenese, während es die Lipolyse hemmt (182). Es ist so direkt am Auf- und Abbau von Körperfett beteiligt. Die Insulin-Konzentration im Blut ist abhängig von der Blutglukose-Konzentration (147), welche ihrerseits besonders durch den Einfluss der Nahrungsaufnahme und der HHN-Achse (z. B. in Form des Hormons Kortisol) reguliert wird (160).

Für die Blutkonzentrationen von Kortisol und Glukose wurden physiologische zirkadiane Rhythmen nachgewiesen. Der zirkadiane Rhythmus (von lat. *circa dies* = ungefähr ein Tag (199)) ist ein endogener molekularer Takt in Zellen mit einer Periode von etwa 24 Stunden (73). So ist beim Menschen die Kortisol-Konzentration im Blut morgens am höchsten, sinkt im Tagesverlauf und weist ihren Talwert am Abend auf (127, 212). Die Blutglukose-Konzentration hingegen steigt am späten Abend sowie in der frühen Nacht und sinkt anschließend auf ihr Morgenniveau zurück (162, 209).

Entsprechend ist anzunehmen, dass die Blutkonzentrationen von Glukose und Kortisol nach einer Mahlzeit ebenfalls einer Tagesrhythmik unterliegen und damit der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme eine Schlüsselposition im Kontext der Entstehung von Übergewicht darstellt. Meine Arbeit untersucht in diesem Zusammenhang unter standardisierten Bedingungen bei gesunden jungen Probanden, inwieweit die Glukose- und Kortisol-Konzentrationen im Blut vom Zeitpunkt und Energiegehalt einer Mahlzeit im Tagesverlauf abhängen.

## 1.1 Bedeutung von Adipositas und Typ 2-Diabetes mellitus

Die WHO definiert Übergewicht als einen Body Mass Index (BMI)  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  und Adipositas als einen BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (225). 2016 waren 1,9 Mrd. der Weltbevölkerung über 18 Jahren übergewichtig, davon waren über 650 Mio. adipös (1, 224). Die globale Prävalenz von Adipositas hat sich in den Jahren von 1975 bis 2016 nahezu verdreifacht (224). In Deutschland sind laut des Robert-Koch-Instituts (Erhebungszeitraum 2014 bis 2015) rund 47 % der Frauen, rund 62 % der Männer und rund 15 % der Kinder (3 bis 17 Jahre) übergewichtig oder adipös (186, 187).

Adipöse haben gegenüber Normal- und Übergewichtigen ein höheres Risiko für verschiedene Krebsarten (z. B. Kolon- und Pankreaskarzinom) (175). Gegenüber den Normalgewichtigen erkranken adipöse Menschen zudem häufiger am Metabolischen Syndrom. Dieses umfasst abdominelle Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Fettstoffwechselstörung und Insulinresistenz bzw. Glukosetoleranzstörung (5, 62). Das Vorliegen eines Metabolischen Syndroms erhöht das Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung und eines Typ 2-Diabetes (5).

Diabetes mellitus ist eine chronische, fortschreitende Stoffwechselerkrankung (89), welche laut der WHO vorliegt, wenn

- a) die Nüchternglukosekonzentration im venösen Plasma  $\geq 7 \text{ mmol/l}$  beträgt oder
- b) zwei Stunden nach dem oralen Verzehr von 75 g in Wasser gelöster Glukose (Oraler Glukosetoleranztest, OGTT) eine Glukosekonzentration im venösen Plasma  $\geq 11 \text{ mmol/l}$  erreicht wird oder
- c) der Anteil an glykiertem Hämoglobin im Blut (HbA1c)  $\geq 6,5 \%$  beträgt (226).

Bei der Klassifikation des Diabetes mellitus werden vier verschiedene Typen unterschieden (9). Der Typ 1-Diabetes manifestiert sich überwiegend im Kindes- und Jugendalter durch einen absoluten Insulinmangel (175, 226). Der Typ 2-Diabetes umfasst etwa 90-95 % aller Diabetes mellitus-Patienten (10). Er ist charakterisiert durch einen relativen Insulinmangel. Die erhöhte Glukosekonzentration im Blut wird verursacht durch eine erhöhte Insulinresistenz, das heißt einer verminderten Insulinsensitivität der Zielorgane und einer nicht ausreichend kompensatorisch erhöhten Insulinsekretion (86, 140). Als Vollbild resultiert hieraus ein manifester Typ 2-Diabetes mit einem relativen Insulinmangel (9, 226). Ein relativer Insulinmangel bleibt vom Patienten oft jahrelang unbemerkt und hat häufig bei Diagnosestellung bereits irreversible Folgeschäden an großen und kleinen Blutgefäßen



(Mikro- und Makroangiopathie) verursacht (175). Die chronische Blutzuckererhöhung eines unkontrollierten Typ 2-Diabetes erhöht hierdurch das Risiko von Erblindung, Nierenversagen, Neuropathie, Myokardinfarkt, zerebraler Ischämie und Beinamputationen (198, 226). Die dritte Klasse enthält Diabetesformen anderer Ursachen wie beispielsweise Pankreasinsuffizienz aufgrund einer Zystischen Fibrose oder medikamenteninduzierten Diabetes mellitus. Die vierte Klasse beschreibt den Gestationsdiabetes, welcher in der Schwangerschaft auftritt und zumeist mit der Geburt des Kindes endet.

Ein hoher Körperfettanteil allein stellt allen voran den größten Risikofaktor für die Erkrankung an einem Typ 2-Diabetes dar (63, 105, 226). Als weitere Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Typ 2-Diabetes sind die genetische Prädisposition, ein vorangegangener Gestationsdiabetes sowie Bewegungsmangel von Bedeutung (10, 226). Auch der übermäßige Verzehr von zuckerhaltigen Nahrungsmitteln oder Lebensmitteln mit einem hohen Anteil an mehrfach gesättigten Fettsäuren ist mit einem erhöhten Risiko einer Erkrankung an Typ 2-Diabetes assoziiert (35, 90).

Jährlich erhalten in Deutschland rund 500.000 Menschen zum ersten Mal die Diagnose eines Typ 2-Diabetes (79). Dies geht aus den Auswertungen bundesweiter ärztlicher Abrechnungsdaten aus den Jahren 2009 bis 2015 von rund 70 Mio. gesetzlich Versicherten hervor. Laut dieser Daten leiden 9,5 % der Deutschen an Typ 2-Diabetes (79). Weltweit stieg die Anzahl der erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus (alle Typen) von 108 Mio. im Jahr 1980 auf 422 Mio. im Jahr 2014 (226). Diabetes mellitus betrifft nicht nur Erwachsene. Auch bei Kindern und Jugendlichen wurde beispielsweise in Nordamerika ein Anstieg der Prävalenz zwischen 2001 und 2009 um 21% für Typ 1-Diabetes und um 30% für Typ 2-Diabetes verzeichnet (48). 3,7 Mio. Todesfälle waren 2012 weltweit auf Diabetes mellitus und seine Folgeerkrankungen zurückzuführen (226). Laut Hochrechnungen der WHO wird Diabetes mellitus im Jahr 2030 weltweit die siebthäufigste Todesursache sein (137).

Vorstufen des Diabetes mellitus, insbesondere des Typ 2-Diabetes, sind eine erhöhte Nüchternglukosekonzentration und eine gestörte Glukosetoleranz, welche jedoch nicht zwingend in einer Erkrankung münden (226). Sie stellen jeweils eigenständige Risikofaktoren für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes dar (10, 140). Eine gestörte Glukosetoleranz liegt vor, wenn die Blutzuckerkonzentration nach einer Glukoseingestion im Vergleich zum Gesunden stärker ansteigt, jedoch (noch) kein Typ 2-Diabetes vorliegt (Plasma-Glukose 7,8 mmol/l bis 11 mmol/l) (226). Übergewicht erhöht das Risiko der Entwicklung einer gestörten Glukosetoleranz (10, 192). Bereits Menschen mit einer

gestörten Glukosetoleranz haben ein höheres Risiko früher zu sterben (16). Demzufolge kommt insbesondere der Prävention von Übergewicht und den Vorstufen des Typ 2-Diabetes eine bedeutende Rolle zu.

## 1.2 Adipositas und der Zeitpunkt der Hauptmahlzeit

Adipositas-Patienten können durch Änderung ihres Lebensstils, wie zum Beispiel durch Änderung ihrer Ernährungsgewohnheiten und Erhöhung der physischen Aktivität, einer Erkrankung an Typ 2-Diabetes entgegenwirken (57, 130, 207). Bislang scheitern die meisten Übergewichtigen daran, eine langanhaltende Änderung des Lebensstils aufrechtzuerhalten und nehmen in der Konsequenz schließlich wieder an Gewicht zu (194). Neben den eingangs genannten allgemeinen Faktoren für die Entstehung von Übergewicht stellen aktuelle Studien nun den Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme als Risikofaktor für Übergewicht in den Mittelpunkt. Eine Studie konnte zeigen, dass durch einen frühen Zeitpunkt der Hauptmahlzeit eine Gewichtsabnahme Übergewichtiger effektiver ist: Im Rahmen eines Abnehm-Programms erhielten 420 übergewichtige Männer und Frauen Empfehlungen bezüglich der Anzahl und des Inhaltes ihrer Nahrungs-Portionen (gemäß den Leitlinien der ‚Spanish Society of Community Nutrition‘), jedoch nicht bezüglich des Zeitpunktes. Anschließend protokollierten die Probanden für 20 Wochen täglich ihre aufgenommene Nahrung. Diejenigen, die ihr Mittagessen vor 15.00 Uhr aßen, nahmen signifikant mehr ab, als diejenigen, die es danach verzehrten. Dies zeigte sich trotz gleicher Tagesenergieaufnahme, gleichem errechneten 24-Stunden-Energieverbrauch, vergleichbarer Verteilung der Makronährstoffe und gleicher Schlafdauer- und -Verteilung beider Gruppen (74). Eine andere Studie zeigte, dass sich durch einen früheren Zeitpunkt der Hauptmahlzeit neben dem Gewicht auch weitere Parameter des Metabolischen Syndroms verbessern. So unterzogen sich 93 übergewichtige Frauen mit Metabolischem Syndrom, jedoch ohne Diabetes mellitus, je für 12 Wochen einer Gewichtsreduktion (98). Hierfür wurden sie in zwei Gruppen eingeteilt, die je im Rahmen von drei Mahlzeiten entweder 50 % der Tagesenergiemenge morgens oder abends erhielten. Die Gruppe, die das hochkalorische Frühstück erhielt, verlor im Vergleich zur Kontrollgruppe, die das hochkalorische Abendessen verzehrte, mehr Körpergewicht und Hüftumfang. Zudem sanken die Nüchternkonzentrationen sowie die Tagesgesamtkonzentrationen von Glukose und Insulin, das Hungergefühl war vermindert und die mittlere Konzentration der Triglyceride sank, wohingegen letztere in der Kontrollgruppe anstieg. Allerdings nehmen

übergewichtige Menschen im Vergleich zu Normalgewichtigen regulär eine größere Tagesenergiemenge am Nachmittag, Abend und in der Nacht zu sich, wie Auswertungen von Fragebögen über das eigene Essverhalten von 177 Probanden darlegen (25).

### 1.3 Hauptmahlzeit am Abend - Risikofaktor und Ernährungsgewohnheit

Auch für Normalgewichtige hat der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme einen entscheidenden gesundheitlichen Einfluss. Beispielsweise zeigen Nachtschichtarbeiter, die gezwungen sind, ihre Mahlzeiten am späten Abend oder nachts einzunehmen, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Übergewicht (40, 117), dem Metabolischen Syndroms (97, 131), Typ 2-Diabetes (153), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (204) sowie bestimmter Krebserkrankungen (z.B. rektales Karzinom) (154). Auch finden sich bereits nach einer leichten zeitlichen Verschiebung der Nahrungsaufnahme in den Abend hinein, wie sie beispielsweise beim *Social Jetlag* auftritt, gesundheitliche Folgen. *Social Jetlag* beschreibt den Effekt, dass die Bettruhe aufgrund von privaten oder dienstlichen Gegebenheiten an einigen Tagen später erfolgt als der eigene zirkadiane Rhythmus vorgibt (176). Die Inzidenz des *Social Jetlags* ist hoch. In einer Querschnittstudie mit 65.000 befragten Europäern aus dem Jahr 2012 ging ein Drittel außerhalb der Werktage 2 Stunden und über zwei Drittel 1 Stunde später zu Bett als an Werktagen (176). Wie eine Studie an 815 38-jährigen einer Geburtenkohorte aus Neuseeland zeigte, ist bereits *Social Jetlag* assoziiert mit Übergewicht sowie dem Metabolischen Syndrom (155). Möglicherweise beruht dies nicht einzig auf dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme, denn durch das Licht von Lampen und Bildschirmen elektronischer Geräte („Lichtverschmutzung“) wird die Produktion des Hormons Melatonin in der Zirbeldrüse im Gehirn supprimiert, wodurch der Schlafbeginn und der Schlafrhythmus gestört werden (21). Sowohl helles Licht in der Nacht als auch gestörter Schlafbeginn und -rhythmus sind ihrerseits mit einem erhöhten Risiko für Übergewicht verbunden (69, 139, 176). Allerdings zeigte eine Studie an Mäusen, dass die Tiere durch Licht oder Dimmlicht in der Schlafphase zwar an Gewicht ebenfalls zunehmen und eine verminderte Glukosetoleranz gegenüber ihren Artgenossen mit einem normalen 12-Stunden Licht-Dunkel-Zyklus aufwiesen, dass dies jedoch unabhängig der Lichtverhältnisse verhindert werden konnte, indem die Nahrungsaufnahme auf die Aktivitätsphase begrenzt wurde (69). Beim Menschen ist der Verzehr einer Mahlzeit nach 20 Uhr zudem auch unabhängig von Schlafbeginn und -dauer mit einem erhöhten BMI assoziiert (18). Demnach ist der Zeitpunkt

der Mahlzeit auch unabhängig von Licht und Schlaf entscheidend für einen gesunden Organismus.

Neben dem Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme hat auch der Kaloriengehalt der Mahlzeit Einfluss auf die Gesundheit. Mit steigendem Prozentsatz des Tagesenergiebedarfs, der zum Abend verzehrt wird, steigt die Inzidenz einer Erkrankung an Übergewicht, Metabolischem Syndrom und nicht-alkoholischer Fettleber. Dies wurde anhand einer 6-jährigen Langzeitstudie mit 1245 (zu Beginn) normalgewichtigen Probanden ohne Diabetes mellitus ermittelt (28). Des Weiteren hatten in einer Querschnittsstudie an 239 US-Amerikanern diejenigen, die  $\geq 33\%$  ihres Tagesenergiebedarfes (total energy expenditure, TEE) zwischen 17.00 Uhr und Mitternacht verzehrten, ein doppelt so hohes Risiko übergewichtig zu sein als diejenigen, die  $< 33\%$  TEE in dieser Zeit aßen (218). Zudem stellte eine weitere Studie mit 1034 erwachsene Frauen ohne Diabetes mellitus oder Dauermedikation anhand einer Blutentnahme und selbst-protokolliertem Essverhalten dar, dass pro 10 % mehr verzehrter Kalorien am Abend ein 3 %-iger Anstieg systemischer Entzündung besteht (gemessen als C-reaktives Protein im Blut) (134).

Das Essverhalten der Normalbevölkerung in den Industrienationen veränderte sich in den vergangenen sechs Jahrzehnten parallel zur steigenden Prävalenz von Adipositas und Typ 2-Diabetes. Die kalorienreichste Mahlzeit des Tages wird nicht mehr zum Mittag, sondern am späten Nachmittag und Abend eingenommen (8, 110). Während in den 50er Jahren beispielsweise in Großbritannien 93 % der 4.557 Befragten mittags ihre Hauptmahlzeit einnahmen, verzehrten 2012 89 % (Montag bis Samstag) bzw. 75 % (Sonntag) der 2.784 befragten Briten ihre Hauptmahlzeit am Abend (228). In den letzten 40 Jahren hat sich außerdem der Zeitpunkt von Frühstück und Mittagessen um je ca. 30 min verspätet (110). Folglich wird heute der größte Anteil der aufgenommenen Kalorien am späten Nachmittag und Abend verzehrt. Dieses Phänomen könnte sich in Zukunft noch verstärken. Auf der einen Seite nehmen das Nahrungsangebot pro Kopf und die Packungsgrößen, insbesondere hochkalorischer Produkte, zu (91). Auf der anderen Seite zeigen selbst-protokollierte Ernährungstagebüchern von 375 Männern und 492 Frauen, dass die Probanden, die ein hochkalorisches Abendessen verzehrten, über den Tag verteilt mehr Kalorien aßen als diejenigen, die ein hochkalorisches Frühstück zu sich nahmen (51, 52).

Warum der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme die Gesundheit beeinträchtigen kann, ist nicht vollständig verstanden. Einerseits wäre es möglich, dass Personen, die abends die größte Mahlzeit zu sich nehmen, insgesamt einen ungesünderen Lebensstil pflegen. Denn es konnte gezeigt werden, dass neben Übergewicht auch Rauchen, Alkoholkonsum,

inadäquates Schlafverhalten ( $\leq 6$  Std oder  $\geq 9$  Std pro Tag) und ungesunde Ernährung (mehr ungesättigte Fettsäuren) unter Nachtschichtarbeitern häufiger vorkommen (15, 64). Andererseits zeigen Tierversuche, dass der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme den Umfang der körperlichen Aktivität regulieren kann. Mäuse, die nur in der Aktivitätsphase Zugang zur Nahrung hatten, zeigten verbesserte Muskelkoordination, erhöhte Aktivität und erhöhten Energieverbrauch gen Ende der Aktivitätsphase im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die 24 Std Zugang zu Nahrung hatten und insgesamt die gleiche Nahrungsmenge verzehrte (87). Demnach wäre es möglich, dass der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme auch beim Menschen den Umfang der körperlichen Aktivität über den Tag beeinflusst und hierdurch zur Entwicklung von Übergewicht beiträgt. Beim Menschen ist ferner die nahrungsinduzierte Thermogenese (zusätzlich zum Grund- und Leistungsumsatz erzielte Stoffwechselaktivität nach dem Essen) am Abend signifikant niedriger als am Morgen (98, 177). Da demnach am Abend weniger Energie verbraucht wird, könnte dies dazu beitragen, dass am Abend mehr verzehrte Metabolite (z.B. freie Fettsäuren, Glukose) zur Verfügung stehen, die den Fett- und Glukosespeichern zugeführt werden als am Morgen. Wie einige Studien zeigen, könnte außerdem ein geringeres Sättigungsgefühl am Abend dazu beitragen, dass eine größere Menge verzehrt wird. Der Proteingehalt einer Mahlzeit trägt stark zum Grad der Sättigung bei (222). Jedoch zeigten 7-tägige Ernährungstagebücher von 867 Probanden, dass eine Mahlzeit am Abend weniger sättigte als am Morgen obwohl am Abend der höchste Proteinanteil verzehrt wurde (51). Beides trüge zu der Entwicklung von Übergewicht bei.

#### 1.4 Einfluss der zirkadianen Rhythmik auf den Glukose- und Kortisolstoffwechsel

Der zirkadiane Rhythmus ermöglicht dem Organismus voraussichtliche, sich wiederholende Veränderungen der Umgebung, wie beispielsweise den Licht-Dunkel-Zyklus, zu antizipieren und sichert eine optimale Nutzung von körpereigenen Ressourcen zu jedem Tageszeitpunkt (z.B. Schlaf-Wach-Rhythmus, Nahrungsaufnahme). Beispielhaft erfolgt täglich vor dem Beginn der physischen Aktivität ein antizipatorischer Anstieg der Körperkerntemperatur (11). Hierdurch kann ein effizienteres Überleben durch eine bessere Koordination von physiologischen Vorgängen erreicht werden (58). Neben einem zentralnervösen Taktgeber im Gehirn wurden in vielen metabolisch aktiven Strukturen wie Leber, Pankreas, Fettgewebe und Skelettmuskel periphere Taktgeber nachgewiesen (61, 122, 133, 156, 173, 181). Der oberste Taktgeber im Gehirn (Nucleus suprachiasmaticus, SCN) wird durch Licht an die Außenwelt adaptiert (49, 174, 197). Die Zellen des SCN

synchronisieren ihrerseits über verschiedene Wege die zirkadianen Taktgeber in den peripheren Geweben (173, 174) (hormonell: Kortikosteron, Melatonin, Wachstumshormon; neuronal: Tonus des autonomen Nervensystems; Verhalten: Rhythmische Verhaltensweise wie täglich oder jährlich (41, 55, 84)). Jedoch ist für verschiedene periphere Taktgeber zudem der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme ein wesentlicher ‚Zeitgeber‘ (49, 174, 197). Dissoziieren die Rhythmen der peripheren Uhren vom Takt des zentralnervösen können beispielsweise Gewichtszunahme (13, 69), verminderte Glukosetoleranz (69, 185) sowie erhöhter Blutdruck (185) die Folge sein. Dies sind Ergebnisse von Studien, die den Licht-Dunkel-Zyklus entgegen des Schlaf-Wach-Rhythmus und der Nahrungsaufnahme verschoben (13, 69, 185). Folglich hat der endogene zirkadiane Rhythmus einen wesentlichen Einfluss auf den Glukose- und Fettstoffwechsel, wobei er von äußeren *Zeitgebern* wie der Nahrungsaufnahme moduliert werden kann.

Die Anpassung der zirkadianen Uhren an exogene *Zeitgeber* erfolgt in unterschiedlicher Geschwindigkeit. Der SCN richtet seinen Rhythmus rasch nach einem neuen Licht-Dunkel-Rhythmus aus (etwa 1 Tag pro Stunde Lichtverschiebung) (73). Die vollständige Ausrichtung der peripheren Uhren in Leber, Nieren, Herz und Pankreas nach einer Verschiebung der Nahrungsaufnahme um 12 Stunden bedarf bei Nagern mehrerer Tage (49, 83, 197). Beim Menschen scheint diese Verschiebung rascher zu verlaufen, jedoch gibt es zu diesem Thema am Menschen wenig Studien mit kleinen Studienpopulationen ( $\leq 10$  Probanden). Depner et al. erzielten durch eine Verschiebung der zirkadianen Ausrichtung von Schlaf und Nahrung um 8 Stunden bereits am Tag nach der Umstellung eine niedrigere Glukosetoleranz und eine beeinträchtigte Insulinsensitivität (54), wohingegen Kortisol als zentralnervös (vom SCN) gesteuertes Hormon zur Adaptation an einen um zehn Stunden verschobenen Rhythmus von Nahrung, Schlaf und Licht-Dunkel etwa neun Tage benötigt (216). Unter Beibehaltung des vorherigen Licht-Dunkel-Rhythmus (Rhythmus des SCN) und lediglich Verschiebung des Zeitpunktes der drei Tagesmahlzeiten um je fünf Stunden veränderte sich die zirkadiane Rhythmik des Kortisolprofils nach sieben Tagen nicht (219). Demnach scheint schon eine kurzzeitige Umstellung des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit Veränderungen der Glukosetoleranz, jedoch nicht der Kortisol-Sekretion, hervorzurufen.

## 1.5 Glukosemetabolismus

### 1.5.1 *Der physiologische Glukosestoffwechsel*

Glukose spielt eine lebenswichtige Rolle in der Energieversorgung des menschlichen Körpers. In den Körperzellen dient der Glukoseabbau (Glykolyse, Zitratzyklus, Atmungskette) der Energiegewinnung (Adenosintriphosphat, ATP) zur Aufrechterhaltung der Zellfunktionen. Nach einer Mahlzeit werden die aufgenommenen langkettigen Kohlenhydrate enzymatisch in Monosaccharide gespalten. Anschließend wird Glukose im Duodenum, Jejunum und Ileum resorbiert und dem venösen Blutstrom der V. portae zur Leber und dem Körperkreislauf zugeführt.

Die zirkulierende Glukose im Körperkreislauf wird je nach Zielgewebe insulinabhängig und/oder insulinunabhängig aufgenommen. Bis zu 75 % der insulinabhängigen Glukoseaufnahme erfolgt durch die Skelettmuskulatur, ein kleinerer Teil durch das Fettgewebe (182). In der Skelettmuskulatur ist die Glukoseaufnahme auch insulinunabhängig durch Muskelaktivität möglich (201). Insbesondere das Gehirn, die Leber und die  $\beta$ -Zellen des Pankreas werden kontinuierlich und insulinunabhängig mit Glukose gespeist (6, 88, 116, 188). Sinkt nach der Aufnahme von Glukose die Konzentration im peripheren Blut ab, sorgt die Leber durch die Glukoneogenese und den Abbau von Glykogen für die Aufrechterhaltung einer konstanten basalen Glukosekonzentration von etwa 4,0 mmol/l bis 6,0 mmol/l (45, 147). Diese bedingt eine stetige Insulinsekretion (115).

Glukose ist an der Entstehung von Übergewicht beteiligt, indem sie im Fettgewebe einerseits selbst als Substrat der Lipogenese fungiert und andererseits im Pankreas die Stimulation der Insulinsekretion fördert und die Freisetzung des Gegenspielers Glukagon hemmt, wodurch wiederum die Lipogenese angeregt wird (111).

### 1.5.2 *Zirkadiane Rhythmik der Glukosetoleranz*

Die Glukosetoleranz des Menschen weist eine physiologische zirkadiane Rhythmik auf. Die folgenden Studien von 1970 bis 1999 deuten auf eine zirkadiane Rhythmik der Glukosetoleranz nach reiner Glukosezufuhr hin. Unter konstanter intravenöser Glukoseinfusion ( $\leq 5$  g/ kg/ 24 Stunden) konnte ein Anstieg der Blutglukosekonzentration am späten Abend und in der frühen Nacht dokumentiert werden, der danach wieder absank und zum Morgenniveau zurückkehrte (162, 191, 208, 209). Dieser Anstieg war unabhängig vom Beginn der Infusion (209), vom Beginn des Schlafes (208) und erfolgte unter konstanter körperlicher Ruhe (162, 191, 208, 209). Daher scheinen als Ursache für diesen Anstieg eine

Desensibilisierung der Beta-Zellen des Pankreas auf die kontinuierliche Glukosezufuhr, mögliche Stoffwechselveränderungen durch den Schlafbeginn oder eine insulinunabhängige Glukoseaufnahme der Muskeln durch Bewegung unwahrscheinlich. Nach einem intravenösen Glukosebolus (43, 125, 214, 223) sowie nach einem einmaligen oralen Glukosebolus (12, 43, 100, 101, 230) wurden ebenfalls am Nachmittag, Abend und/oder in der Nacht höhere Plasma-Glukose-Konzentrationen gegenüber dem Morgen gemessen. Hierbei wurde durch eine intravenöse Glukoseapplikation die Blutglukose stärker erhöht als durch eine orale Glukoseeinnahme (210).

Neben reiner Glukoseinfusion scheint dieser endogene Rhythmus der Glukosetoleranz auch nach gemischten Mahlzeiten zu bestehen. Aktuelle Studien zeigen, dass die Plasma-Glukose nach dem Verzehr einer einzelnen gemischten Mahlzeit am Abend (im Abstand  $> 24$  Stunden und nach  $\geq 8$ -stündigem Fasten) höhere Konzentrationen erreicht im Vergleich zum Verzehr derselben Mahlzeit am Morgen (27, 77). Wie Chowdhury et al. zeigten, kann jedoch bereits 3,5 Stunden längeres Fasten ( $\geq 11$  Stunden im Gegensatz zu  $\geq 14,5$  Stunden) postprandial zu höheren Insulinkonzentrationen nach der gleichen Mahlzeit führen (44).

Drei gemischte Mahlzeiten innerhalb von 24 Stunden entsprechen am ehesten einer westlichen Ernährungsweise (110, 228). Daher ist die postprandiale Plasma-Glukose-Konzentration im Rahmen von drei täglichen Mahlzeiten mit entsprechend kürzerer Fastenzeit vor der Abendmahlzeit von hohem Interesse. Bisher sind hierzu widersprüchliche Ergebnisse bekannt. Eine aktuelle Studie von Saad et al. zeigte, dass bei drei standardisierten Mahlzeiten pro Tag höhere postprandiale Glukosekonzentrationen nach dem Abendessen als nach dem Frühstück auftraten ( $AUC_{6\text{Stunden}}$ ) (179). Eine Erkrankung an Diabetes mellitus schloss von der Studienteilnahme aus, aber auf Grund von Inkludierung bis zu einem  $BMI < 40 \text{ kg/m}^2$  sind Veränderungen im Glukosestoffwechsel nicht sicher auszuschließen. Im Gegensatz dazu maßen Malherbe et al. 1969 nach drei identischen Tagesmahlzeiten bei 6 normalen Probanden keinen Unterschied des postprandialen Glukoseanstiegs zwischen Morgen und Abend (132). Auch Polonsky et al. berechneten 1988 am Morgen, Mittag und Abend jeweils ähnliche Glukosekonzentrationen ( $AUC_{4\text{Stunden}}$ ) nach den Mahlzeiten. Bei ihrer Aufteilung des Tagesenergiebedarfs in 20 % morgens, 40 % mittags und 40 % abends entspricht dieses Ergebnis sogar höheren postprandialen Glukosekonzentrationen nach dem Frühstück (167). In einer aktuellen Studie von Bandín et al. erhöhte ein spätes Mittagessen (16.30 Uhr) im Rahmen von drei standardisierten Mahlzeiten pro Tag die Glukosekonzentration ( $AUC_{150\text{min}}$ ) mehr als ein frühes Mittagessen (13.00 Uhr) (17). Scheer



et al. wählten ein Studiendesign, bei dem die endogenen Rhythmen, die einem 24-Stunden-Rhythmus folgen, von exogen auferlegten Rhythmen wie Licht-Dunkel und Essen-Schlafen entkoppelt wurden. Hierzu unterzogen sich 10 Probanden für 10 Tage einem verlängerten Tagesrhythmus von 28 Stunden mit vier, an den persönlichen Energiebedarf angepassten, standardisierten Mahlzeiten jeweils 1 Stunde, 5 Stunden, 11,5 Stunden und 15,5 Stunden nach dem Erwachen. Unter diesen Bedingungen behielt Glukose einen endogenen Rhythmus bei, der seinen Höhepunkt in der natürlichen Nacht (22.30 Uhr bis 06.30 Uhr) erreichte (185).

Insgesamt besteht aufgrund von Unterschieden des Zeitpunktes der Nahrungsaufnahme, der Nahrungszusammensetzung, des Studiendesigns sowie des Probandenkollektivs eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Studien. Beispielsweise unterliegt die Glukosetoleranz neben der Tageszeit weiteren Einflussfaktoren. Es gibt Hinweise, dass Frauen stärkere Schwankungen ihres Glukosestoffwechsels aufweisen als Männer (3, 148, 210). Zudem ist der Zeitpunkt des Menstrualzyklus von Wichtigkeit, da Östrogen (39) und die geschlechtsspezifische Fettverteilung (75) einen wichtigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel nehmen. Auch für andere Hormone, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen können, könnte ein geschlechtsbezogener Unterschied vorliegen, wie er beispielsweise für das Growth Hormone beschrieben wird (221). Wie eingangs dargelegt, haben Übergewichtige häufig eine Glukosetoleranzstörung (10, 192). Sie zeigen gegenüber Normalgewichtigen postprandial höhere Glukosewerte am Morgen als am Abend (101, 165, 167, 230) sowie eine erhöhte postprandiale und gesamte Insulinproduktion (165, 167). Auch für Verwandte 1. Grades von Diabetes mellitus-Patienten wird eine gestörte Glukosetoleranz beschrieben (29). Untergewichtige können ebenfalls eine gestörte Glukosetoleranz aufweisen (102). Für ein höheres Alter wird eine niedrigere Glukosetoleranz beschrieben (230).

Die beschriebenen tageszeitlichen Schwankungen der Glukosetoleranz in der Literatur sind demnach widersprüchlich. Obwohl klare Hinweise bestehen, dass die Glukosetoleranz unter reiner Glukosezufuhr am Nachmittag, Abend und/oder der frühen Nacht gegenüber dem Morgen vermindert ist, ist die Studienlage zur Glukosetoleranz nach gemischten Mahlzeiten widersprüchlich.

### 1.5.3 *Der physiologische Insulinstoffwechsel*

Wichtige Aufgaben von Insulin sind die Stimulation und Verwertung (Glykolyse, Zitratzyklus, Atmungskette) sowie die Speicherung (Glykogenbiosynthese) von Glukose. Insulin bewirkt eine vermehrte Synthese und eine vermehrte Insertion von Glukosetransportern in die Zellmembran, sodass die Glukose durch erleichterte Diffusion aufgenommen werden kann (120, 182). Neben diesen zentralen Wirkungen auf den Glukosemetabolismus verfügt Insulin über weitere wichtige Funktionen wie beispielsweise die Stimulation von Zellwachstum und -differenzierung, die Förderung der Proteinsynthese, die Stimulation der Lipogenese und die Hemmung der Lipolyse im Fettgewebe sowie die Freisetzung von neu synthetisierter oder gespeicherter Glukose (Glukoneogenese und Glykogenolyse) in der Leber (182).

Allen voran kommt Insulin eine Schlüsselrolle in der Senkung der Glukosekonzentration im Blut zu. Insulin wird in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas gebildet und gespeichert. ‚Connecting-Peptide‘ (C-Peptid) entsteht dabei als Spaltprodukt in einem äquimolaren Verhältnis (195). In den Pankreasinseln erfolgt eine kontinuierliche Messung der Plasma-Glukose-Konzentration (147). Ein Anstieg der Glukosekonzentration in der  $\beta$ -Zelle bewirkt durch das erhöhte ATP zu Adenosindiphosphat (ADP)-Verhältnis den Schluss ATP-sensitiver Kaliumkanäle ( $K_{ATP}$ ). Hierdurch depolarisiert die Plasmamembran und spannungsabhängige Calcium-Kanäle werden geöffnet. Durch das einströmende Calcium können Insulin und C-Peptid zusammen endokrin freigesetzt werden (147, 195). Diese erste Phase der Insulinsekretion ist gekennzeichnet durch einen schnellen kurzen Anstieg binnen 5 min bis 10 min, bei dem Teile vorhandener Insulinspeicher durch die Depolarisation entleert werden (113, 147). In der zweiten Phase wird Insulin  $K_{ATP}$  -unabhängig freigesetzt (113). Entsprechend der Phase ist die Höhe der Insulinsekretion durch zahlreiche Verbindungen wie z.B. freie Fettsäuren, einige Aminosäuren, glukoseabhängiges insulintropes Peptid (GIP), Glukagon-like Peptide (GLP-1) und Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) moduliert (71, 147). In Versuchen mit Ratten konnte Insulin auch unabhängig von der Nahrungsaufnahme allein durch Konditionierung des Fütterungszeitpunktes erhöht werden (158). Ursächlich ist vermutlich eine Synchronisation zirkadianer Taktgeber des Pankreas (158).

#### 1.5.4 Zirkadiane Rhythmik der Insulinsekretion

Die basale Insulinsekretion erfolgt pulsatil. Neben kurzen Amplitudenschwankungen mit einem Zyklus von durchschnittlich 13 min (123) finden sich aufgelagerte längere Zyklen von etwa 60 min bis 180 min (167, 191). Diese Amplituden sind offenbar unabhängig von Einflüssen durch Fluktuationen der Glukagon- oder der Kortisol-Konzentration (191). In einem Versuch von Van Cauter et al. folgte diese pulsatile Sekretion der  $\beta$ -Zellen unter konstanter Glukose-Infusion zudem einem regelmäßigen Rhythmus mit einem Höhepunkt in der frühen Nacht (208). Wohingegen Scheer et al. unter regelmäßigen standardisierten Mahlzeiten im Rahmen eines künstlich verlängerten Licht-Dunkel-Rhythmus von 28 Stunden für 10 Tage keinen persistierenden endogenen 24-Stunden-Rhythmus der peripheren Insulinkonzentration feststellten (185).

Eine Provokation der Insulinsekretion durch eine orale Glukoselösung oder eine einzelne gemischte Mahlzeit im direkten Vergleich zwischen Morgen und Abend führte in verschiedenen Studien zu variierenden Ergebnissen der Serum-Insulin-Konzentrationen. Einerseits berichtet eine Gruppe von Studien über höhere Insulin-Serumkonzentrationen am Morgen (ausgedrückt als Tageshöchstwert (77), signifikanter Einzelmesswert 30 min (100) bzw. 45 min (43) nach Glukosebelastung oder als Zeitraum 0 min bis 30 min ( $AUC_{30min}$ ) nach Glukosebelastung (129)). Konträr dazu stehen Studien, die am Abend höhere Serum-Insulin-Konzentrationen beobachteten (Messpunkte nach 90 min, 120 min, 150 min (27) und im Zeitraum von 0 Stunden bis 2 Stunden ( $AUC_{2Stunden}$ ) nach der Glukosebelastung (211)). Weitere Studien stellten im selben Zeitraum ( $IAUC_{2Stunden}$ ) keinen Unterschied der Serum-Insulin-Konzentrationen zwischen Morgen und Abend fest (77).

Diese divergierenden Ergebnisse lassen sich unter folgendem Gesichtspunkt zusammenführen: Über diese Studien hinweg scheint es unter reiner Glukosezufuhr am Morgen zu einem früheren Anstieg der Serum-Insulin-Konzentration zu kommen, der kürzer andauert und höhere Spitzenkonzentrationen im Vergleich zum Abend erreicht. Am Abend hingegen scheint der Anstieg der Insulinreaktion verspätet einzusetzen, länger anzuhalten und geringere Spitzenkonzentrationen zu erreichen (12, 43, 210, 230).

Über die postprandiale Insulinsekretion bei einer Ernährungsform mit drei Hauptmahlzeiten pro Tag ist bisher wenig bekannt. Saad et al. beobachteten an 20 Probanden im Alter von 18 bis 60 Jahren ( $BMI < 40 \text{ kg/m}^2$ ) ebenfalls eine höhere maximale Insulinkonzentration am Morgen als am Abend (179), wobei diese Ergebnisse für normalgewichtige junge Menschen möglicherweise nicht zutreffen. Mit dem Alter sinkt

sowohl die Insulinsensitivität als auch die Insulinproduktion der  $\beta$ -Zellen (19, 109), während die hepatische Insulin-Clearance steigt (19). In einer Studie von Malherbe et al. erhielten 1969 fünf gesunde junge Männer drei gemischte Mahlzeiten à 3119 kJ. Bei dem direkten Vergleich der Mahlzeiten am Morgen und Abend zeigte sich nach dem Abendessen ebenfalls eine niedrigere mittlere Insulinkonzentration und ein langsamerer Abfall als nach dem Frühstück (132). Bei einer Ernährung mit drei täglichen Mahlzeiten weist dies folglich ebenfalls darauf, dass der Anstieg der Insulinkonzentration am Abend verspätet einsetzt und länger anhält.

## 1.6 Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

### 1.6.1 *Der physiologische Kortisolstoffwechsel*

Die Kortisolsekretion unterliegt der hierarchischen Ordnung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden (HHN)-Achse (56). Der SCN beeinflusst die zirkadiane Freisetzung des im Hypothalamus gebildeten Kortikotropin-freisetzenden-Hormons (engl. Corticotropin-Releasing-Hormone, CRH) (118, 151), welches seinerseits in der Adenohypophyse die Bildung und Freisetzung des Adrenocortikotropen Hormons (ACTH) in den Körperkreislauf bewirkt (73). In der Nebennierenrinde stimuliert ACTH die Freisetzung von Kortisol (73). Im Sinne eines negativen Feedback-Mechanismus hemmt Kortisol rückwirkend die Synthese und Wirkung von CRH sowie die Bildung und Freisetzung von ACTH (22).

Die peripher messbare Kortisol-Konzentration im Blut unterliegt beim Menschen einem zirkadianen Rhythmus mit einem Spitzenwert vor Beginn der Aktivitätsphase (07.00 Uhr bis 08.00 Uhr) (95, 108, 127) und einem Talwert am Abend (etwa 20.00 Uhr) (210, 212). Die Sekretion erfolgt pulsatil (mit einer Frequenz von 1 bis 2 Pulsen pro Stunde im Tierversuch) (56). Diese Frequenz ist mit geringerer Stabilität und niedrigerer Amplitude auch in der ACTH-Sekretion zu messen (56). Ein zirkadianer Rhythmus für ACTH konnte in einigen (95, 127, 213), aber nicht in allen Studien (212), gezeigt werden. Weitere Einflussfaktoren wie Neuropeptide, Neurotransmitter, Opioide, Wachstumshormone, Zytokine sowie Adipokine scheinen die Glukokortikoidfreisetzung unabhängig von ACTH modulieren zu können (33). Zudem dissoziieren die peripheren Konzentrationen von Kortisol und ACTH unter verschiedenen physiologischen und pathologischen Bedingungen (33). Verdichtete Hinweise deuten auf eine Verbindung über Nerven des vegetativen Nervensystems zwischen dem SCN und peripheren Taktgebern in der Nebennierenrinde hin.

Diese beeinflussen unabhängig von Änderungen der HHN-Achse die Glukokortikoidfreisetzung (56).

#### *1.6.2 Einfluss von Nahrung auf die Kortisol-Konzentration im Blut*

Kortisol hat in physiologischen Konzentrationen einen lebenswichtigen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel, indem es die Bereitstellung von Energiesubstraten in Form von Glukose durch Stimulation der hepatischen Glukoneogenese und Hemmung der Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettzellen sichert (160).

Der postprandiale Kortisolanstieg („meal-related peak“) ist ein wichtiger Mechanismus. Nach dem Modell von Peters et al. werden hierdurch spezielle Zuteilungsmechanismen im Gehirn aktiviert, die primär die hohe zerebrale Glukoseversorgung decken, bevor weitere Organe Zugriff erhalten (116, 161). Ursächlich für den postprandialen Kortisolanstieg ist wahrscheinlich die Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse (4, 24). Zudem stiegen ACTH und Kortisol in einem Versuch von Benedict et al. nur bei nasogastraler Gabe eines hydrolysierte Proteins an und nicht bei intravenöser Gabe, sodass möglicherweise die gastrointestinale Mukosa einen Einfluss auf den postprandialen Kortisolanstieg nimmt (24). Daneben hat der Tageszeitpunkt einen entscheidenden Einfluss auf die Kortisolseznierung. Einige Studien beobachteten nach dem Mittagessen einen stärkeren Anstieg der Kortisol-Konzentration als nach dem Abendessen (68, 193). Andere erfassten dagegen einen Anstieg der Kortisol-Konzentration nach dem Frühstück, nicht jedoch nach dem Mittag- oder Abendessen (170, 171). Auch die Größe der Mahlzeit könnte einen Einfluss nehmen. Jedoch konnten Alleman et al. zwischen kohlenhydratreichen Frühstück mit 1256 kJ gegenüber 2512 kJ keinen postprandialen Unterschied der Kortisol-Konzentrationen messen (7). Insgesamt ist wenig bekannt über den Einfluss der Größe einer Mahlzeit auf den postprandialen Kortisolanstieg.

Ein abgeflachtes Tageskortisolprofil sowie ein verminderter postprandialer Kortisolanstieg sind assoziiert mit Übergewicht (116), Metabolischem Syndrom (20, 47), Typ 2-Diabetes (124) und chronischem psychischem Stress (z.B. hohen Anforderungen im Beruf) (128). Wohingegen hohe Kortisolwerte am Morgen, ein normaler zirkadianer Rhythmus und eine normale Feedback-Regulation nach Stimulation mit einem Glukokortikoid-Derivat (Dexamethason) negativ mit dem BMI, der ‚Waist-to-Hip-Ratio‘ und dem Blutdruck korrelieren (178). Bandín et al. konnten im Speichel von normalgewichtigen jungen Probandinnen zeigen, dass ein spätes Mittagessen (16.00 Uhr)

nach einer Woche zu einem abgeflachteren Kortisolprofil mit niedrigeren Werten am Morgen und Nachmittag und niedrigerem postprandialen Kortisolanstieg führte als ein frühes Mittagessen (13.30 Uhr) (17). Gonnissen et al. verschoben den zirkadianen Rhythmus ebenfalls um drei Stunden, indem sie jeweils drei Tage à 21 Stunden oder drei Tage à 27 Stunden vorgaben. Unter dieser Verschiebung konnte eine Abflachung des Tagesprofils ohne postprandiale Kortisolreaktion im Speichel beobachtet werden (81). In einem Versuch, der Probandinnen, die gewöhnlich frühstückten, mit Probandinnen, die gewöhnlich nicht frühstückten, verglich, zeigten letztere ein abgeflachtes Kortisolprofil im Speichel und einen erhöhten Blutdruck (227). Insgesamt lassen diese Ergebnisse vermuten, dass eine Nahrungsaufnahme später am Tag durch einen geringeren Spitzenwert am Morgen, niedrigere Kortisol-Konzentrationen im Tagesverlauf sowie niedrigere postprandiale Anstiege zu einer Abflachung des Kortisolprofils beiträgt. Da ein abgeflachtes Kortisoltagesprofil mit Übergewicht assoziiert ist, wäre denkbar, dass der Verzehr des Großteils seiner Tagesenergiemenge zu einem späten Tageszeitpunkt das Risiko einer Erkrankung an Übergewicht und Typ 2-Diabetes erhöht. Das bessere Verständnis der physiologischen Kortisolreaktionen nach einer hoch- oder nach einer niederkalorischen Mahlzeit am Morgen sowie Abend sind daher besonders wichtig.

## 1.7 Fragestellung und Hypothesen

Ergebnisse jüngster Studien assoziieren einen späten Tageszeitpunkt der Hauptmahlzeit mit der Entwicklung von Übergewicht und Typ 2-Diabetes. Demnach scheint neben der Gesamtkalorienzufuhr insbesondere der Tageszeitpunkt der Nahrungsaufnahme für einen gesunden Glukosestoffwechsel essenziell zu sein.

Der kausale Zusammenhang ist unter standardisierten experimentellen Bedingungen bisher nicht erforscht. Aufgrund der bekannten zirkadianen Rhythmik des Glukose- und Kortisolstoffwechsels ist die Frage von besonderem Interesse, welchen unmittelbaren und längerfristigen Einfluss der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme auf deren Regulation hat. Eine Adaptation des zirkadianen Rhythmus der peripheren Taktgeber an einen neuen Mahlzeitenrhythmus wird für den Glukosestoffwechsel mit einem Zeitraum von wenigen Tagen angegeben. Wir haben daher ein experimentelles Studiendesign konzipiert, bei dem unter Beibehaltung des physiologischen Schlaf-Wach- bzw. Licht-Dunkel-Rhythmus über zwei Tage die Tageshauptmahlzeit entweder morgens oder abends verzehrt wurde. Am dritten Morgen wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Hierbei wurden jeweils prä- und postprandial die Auswirkungen auf den Glukosestoffwechsel und die HHN-Achse bei jungen gesunden Männern untersucht.

Es wurden folgende Hypothesen formuliert:

- 1.) Ein Abendessen erhöht die Plasma-Glukose-Konzentration und kompensatorisch die Serum-Insulin-Konzentration postprandial stärker als ein in Menge und Zusammensetzung identisches Frühstück.
- 2.) Der Verzehr der Tageshauptmahlzeit am Abend erniedrigt das Kortisolprofil über den Tag im Gegensatz zum Verzehr der Hauptmahlzeit am Morgen.
- 3.) Der zweitägige Verzehr der Tageshauptmahlzeit am Abend beeinträchtigt die Glukosetoleranz am dritten Tag. Die Kortioslkonzentration wird jedoch durch die Nahrungsaufnahme in diesem Zeitraum nicht beeinflusst, da der Kortisolstoffwechsel zentral vom lichtabhängigen SCN gesteuert wird.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Probanden

#### 2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie wurde mit 16 männlichen Probanden durchgeführt. Einschlusskriterien waren neben dem Geschlecht ein Alter von 18 bis 30 Jahren ( $23,6 \pm 0,5$  Jahre), Normalgewicht mit einem BMI von über 20 und unter  $25 \text{ kg/m}^2$  ( $22,4 \pm 0,3 \text{ kg/m}^2$ ), ein normaler Schlaf-Wachrhythmus und ein regelmäßiges Essverhalten (3 Hauptmahlzeiten). Diese Einschlusskriterien wurden neben den Ausschlusskriterien (**Tabelle 1**) in einem persönlichen Telefoninterview durch die Abfrage eines standardisierten Fragebogens (sh. Anhang 7.1 Telefonfragenkatalog) sowie einer Voruntersuchung mit ausführlicher Anamnese, körperlicher Untersuchung und Blutuntersuchung (Bestimmung der Nierenretentionswerte, Leberparameter, Elektrolyte, TSH und eines kleinen Blutbildes) validiert. Es wurden insgesamt 19 Männer in die Studie eingeschlossen. Hiervon entschieden sich drei gegen die Fortsetzung der Studie. Ihre Messergebnisse wurden nicht in die Ergebnisse mit einbezogen.

**Tabelle 1** Ausschlusskriterien von der Studienteilnahme

Ausschlusskriterien
▪ regelmäßige Medikamenteneinnahmen
▪ akute oder chronische internistische, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen
▪ Verwandte 1. Grades mit Typ 1-Diabetes oder Typ 2-Diabetes
▪ Schichtarbeit oder das Passieren von Zeitzonen innerhalb der letzten 6 Wochen (Jetlag)
▪ Ein- oder Durchschlafstörungen
▪ Raucher
▪ Alkohol- oder Drogenabusus
▪ Blutspende innerhalb der letzten 12 Wochen oder während des Versuchszeitraumes
▪ vegetarische oder vegane Ernährungsweise
▪ Religiöse oder sonstige Diät innerhalb der letzten 12 Monate
▪ $> 3x$ Sport/Woche bzw. Herzfrequenz $< 40 /\text{min}$
▪ Studienteilnahme an anderen Studien während des Versuchszeitraumes
▪ Lebensmittelunverträglichkeiten oder Nahrungsmittelallergien

#### 2.1.2 Aufklärung

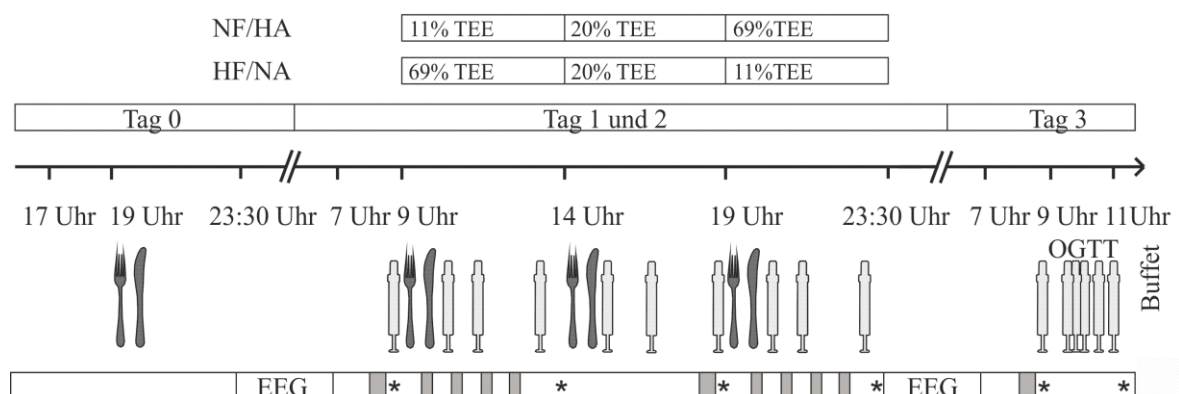
Jeder Proband wurde ausführlich mündlich und schriftlich über den Ablauf des Versuches aufgeklärt. Als wissenschaftliches Ziel der Studie wurde ihm erklärt, dass die zirkadiane Rhythmik des Fett- und Glukosestoffwechsels untersucht würde. Der Proband erfuhr hierbei bis zum Abschluss aller Versuche nicht, dass der Energiegehalt seiner Mahlzeiten durch einen geschmacksneutralen Zucker (Maltodextrin) an seinen individuellen Bedarf angepasst



wurde, sich hierdurch der Energiegehalt der Mahlzeiten deutlich unterschied und dass die Mahlzeiten in den Bedingungen ausgetauscht wurden (sh. Kapitel 2.2). Hierdurch wurde verhindert, dass die Probanden die Ergebnisse der Studie durch Antizipation beeinflussen konnten (einfach-verblindete Studie). Jeder Versuchsteilnehmer gab vor Beginn der Studie sein schriftliches Einverständnis, am Versuch freiwillig teilzunehmen und diesen jederzeit ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können. Jeder Studienteilnehmer erhielt eine Aufwandsentschädigung. Die Genehmigung der Ethikkommission zu Lübeck erfolgte unter dem Aktenzeichen 06-094 (sh. Anhang 7.2 **Votum der Ethik-Kommission**).

## 2.2 Studiendesign und zeitlicher Ablauf

Jeder Proband nahm an zwei randomisierten Bedingungen mit einem Abstand von mindestens zwei und höchstens acht Wochen teil ( $4,3 \pm 0,3$  Wochen). Der zeitliche Ablauf beider Bedingungen verlief identisch. Der Versuch begann an Tag 0 um 17.00 Uhr und endete an Tag 3 um 12.00 Uhr. Die Gesamtzeit des Versuchs betrug 67 Stunden. Eine schematische Darstellung des Studiendesigns mit zeitlichem Ablauf ist in **Abbildung 1** dargestellt.



**Abbildung 1** Zeitlicher Ablauf und Studiendesign

An Tag 0 diente eine standardisierte Mahlzeit der Angleichung der Stoffwechselausgangslage. An Tag 1 und 2 erhielten die Probanden in der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA) je morgens 69% des individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE und abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA) erhielten die Probanden je morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. An Tag 3 wurde ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt. Abschließend erhielt jeder ein ad libitum-Buffet. Prä- und postprandial erfolgten regelmäßige Blutentnahmen (Spritze) zur Bestimmung von Glukose, Insulin, C-Peptid, Kortisol und ACTH, sowie indirekte kalorimetrische Messungen (graue Rechtecke) und Beantwortungen von Fragebögen (\*). In jeder Nacht wurde ein Elektroenzephalogramm (EEG) aufgezeichnet.

Mithilfe einer standardisierten Mahlzeit und gleicher körperlicher Aktivität diente Tag 0 der Angleichung der Stoffwechselausgangslage aller Probanden (sh. Kapitel 2.2.1). An Tag 1 und 2 erhielten die Probanden drei standardisierte Hauptmahlzeiten im Abstand von 5 Stunden (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr). Prä- und postprandial wurden in regelmäßigen Abständen die Konzentrationen von Glukose, C-Peptid, Insulin, ACTH und Kortisol im Blut bestimmt (08.30 Uhr, 10.00 Uhr, 11.00 Uhr, 13.00 Uhr, 15.00 Uhr, 17.00 Uhr, 18.45 Uhr, 20.00 Uhr, 21.00 Uhr und 23.00 Uhr). Die Bedingungen unterschieden sich in der Reihenfolge der hoch- und der niederkalorischen Mahlzeit zwischen morgens und abends (**Tabelle 2**). Alle standardisierten Mahlzeiten mussten die Teilnehmer innerhalb von 30 min vollständig verzehren.

An Tag 3 wurde der Einfluss der unterschiedlichen Bedingungen auf den Glukose- und Kortisolstoffwechsel getestet. Hierfür trank der Proband nach einer Nüchtern-Blutentnahme (08.45 Uhr) im Rahmen eines oralen Glukosetoleranztestes innerhalb von 5 min 75 g Glukose gelöst in 250 ml Wasser (09.00 Uhr). Anschließend wurde dem Probanden um 09.15 Uhr, 09.30 Uhr, 10.00 Uhr, 10.30 Uhr und 11.00 Uhr venöses Vollblut entnommen. Neben den Werten für Glukose wurden auch die Veränderungen der Konzentrationen von ACTH, Kortisol, C-Peptid und Insulin bestimmt. Abschließend wurde der Einfluss der Interventionen auf die Nahrungsaufnahme durch ein ad libitum-Bufferet getestet.

**Tabelle 2** Reihenfolge der Mahlzeiten innerhalb der verschiedenen Bedingungen

	<b>Frühstück</b>	<b>TEE (%)</b>	<b>Mittag</b>	<b>TEE (%)</b>	<b>Abendessen</b>	<b>TEE (%)</b>
<b>HF/NA – hochkalorisches Frühstück/ niederkalorisches Abendessen</b>						
Tag 1	Hochkalorisch	69	Hähnchenbrust-Mahlzeit	20	Niederkalorisch	11
Tag 2	Hochkalorisch	69	Seelachsfilet-Mahlzeit	20	Niederkalorisch	11
<b>NF/HA – niederkalorisches Frühstück/ hochkalorisches Abendessen</b>						
Tag 1	Niederkalorisch	11	Seelachsfilet-Mahlzeit	20	Hochkalorisch	69
Tag 2	Niederkalorisch	11	Hähnchenbrust-Mahlzeit	20	Hochkalorisch	69

*TEE: Total energy expenditure (Tagesenergiebedarf)*

Des Weiteren unterzogen sich die Probanden an Tag 1, 2 und 3 zu festgelegten Zeitpunkten indirekten kalorimetrischen Messungen (Vmax Encore 29n, Carefusion Yorba Linda, Vereinigte Staaten von Amerika) zur Erfassung des prä- und postprandialen

Ruheenergieverbrauchs (08.00 Uhr, 09.30 Uhr, 10.30 Uhr, 11.30 Uhr, 12.30 Uhr, 18.15 Uhr, 19.30 Uhr, 20.30 Uhr, 21.30 Uhr, 22.30 Uhr; letzte Messung Tag 3: 08.00 Uhr). Vor den Mahlzeiten sowie vor dem Schlaf wurde mithilfe von Fragebögen das Hunger- und Appetitempfinden mittels einer visuellen Analogskala, die Schläfrigkeit anhand der Stanford-Schläfrigkeitsskala (92) und das aktuelle Befinden mithilfe einer Eigenschaftswortliste (99) abgefragt (08.45 Uhr, 13.45 Uhr, 18.45 Uhr, 23.00 Uhr; letzte Messung Tag 3: 11.00 Uhr). Die Körperzusammensetzung wurde an Tag 0 um 18.30 Uhr und an Tag 1 um 07.30 Uhr anhand einer Bioelektrischen Impedanz-Analyse (Body Impedance Analyzer (BIA) Nutribox Data Input, Pöcking, Deutschland) gemessen. In jeder Nacht wurde das Licht um 23.30 Uhr gelöscht und um 07.00 Uhr eingeschaltet. In diesem Zeitraum wurde der Schlaf mittels Elektroenzephalogramms erfasst (SOMNOscreen™ plus EEG, SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland). Über die gesamte Zeit der Untersuchungen wurden die körperliche Aktivität des Probanden mit Hilfe einer Actiwatch (Philips Respironics, Murrysville, Vereinigte Staaten von Amerika) und die Herzfrequenz des Probanden durch das Actiheart-Messgerät (CamNtech Ltd, Cambridge, Großbritannien) aufgezeichnet. Jeder Proband bezog während der Untersuchungen einen Versuchsraum des Schlaflabors der Station 4 des Zentrums für Integrative Psychiatrie (ZIP) der Universität zu Lübeck. Für diese Zeit betreute jeweils ein Versuchsleiter den Probanden.

### 2.2.1 Standardisierung des Glukosestoffwechsels

Vor der Ankunft in den Versuchsräumen waren die Versuchsteilnehmer dazu angehalten worden, ab 17.00 Uhr des Versuchsvorabends keinen Alkohol zu trinken und vor 23.30 Uhr schlafen zu gehen. Am Folgemorgen sollten sie keine koffeinhaltigen Getränke zu sich nehmen, keinen Sport treiben und ab 13.00 Uhr nüchtern bleiben. Bei der Ankunft des Probanden an Tag 0 um 17.00 Uhr wurde vor jeder der beiden Bedingungen gefragt, ob dieses Verhalten eingehalten wurde. Um 19.00 Uhr erhielt der Proband ein standardisiertes Abendbrot (**Tabelle 3**; Gesamtmenge: 252 g, Kohlenhydrate: 39 g, Fett: 38 g, Protein: 11 g, Gesamtenergie: 2869 kJ) und 600 ml Pfefferminztee mit 25 kJ, welches in beiden Bedingungen identisch war.

Hierdurch wurde die Stoffwechselausgangslage der Probanden für die folgenden Tage der Experimentalsitzungen einander angeglichen, um einen Einfluss dessen auf die Messungen der Folgetage zu verhindern. Im Anschluss blieb der Proband für die folgenden 14 Stunden bis zur ersten Interventionsmahlzeit (Tag 1: 09.00 Uhr) nüchtern.

**Tabelle 3** Zusammensetzung des standardisierten Abendbrotes vor Versuchsbeginn

	Menge g	Energie kJ
<b>Standardisiertes Abendbrot</b>		
Graubrot	80	720
Salami	35	544
Käse	67	955
Butter	20	620
Gurke	25	13
Tomate	25	17
<b>Summe</b>	<b>252</b>	<b>2869</b>

*g: Gramm, kJ: Kilojoule*

Um standardisierte Bedingungen des Aktivitäts- und Diät-induzierten Energiestoffwechsels innerhalb der weiteren Experimentalsitzungen zu gewährleisten, waren die Probanden verpflichtet, während ihres gesamten Aufenthaltes ihr Zimmer nur für den Toilettengang (< 10 m) zu verlassen, sich nicht sportlich zu betätigen oder außerhalb der vorgegebenen Zeiten zu schlafen zu essen oder zu trinken. Die Zeit zwischen den jeweiligen Messungen stand ihnen zur freien Verfügung und konnte für Tätigkeiten wie z.B. lesen, ruhige Computerspiele oder ruhige Filme genutzt werden. In allen Versuchsnächten wurde das Probandenzimmer von 23.30 Uhr bis 07.00 Uhr vollständig abgedunkelt. Eine konstante Raumtemperatur von 22° C wurde angestrebt.

#### 2.2.2 Zusammensetzung der standardisierten Mahlzeiten

Die Zusammensetzung der standardisierten Mahlzeiten ist **Tabelle 4** zu entnehmen. Trotz des großen Unterschiedes des Energiegehaltes der niederkalorischen (1050 kJ) und der hochkalorischen Mahlzeit (4138 kJ) ähnelten sich beide optisch und geschmacklich. Dies sollte dem Probanden suggerieren, dass der Nährstoffgehalt sich nicht unterschied, um einen antizipatorischen Effekt auf die folgende Aufnahme der Kilojoule zu verhindern (23, 152). Um eine alltagsnahe Abbildung der Nahrungsaufnahme zu erzielen, wurde in jeder Bedingung sowohl Fleisch („Hähnchenbrust“) als auch Fisch („Seelachsfilet“) konsumiert. Beide Mittagsmahlzeiten „Hähnchenbrust“ und „Seelachsfilet“ glichen sich in der Zusammensetzung der Makronährstoffe und des Energiegehaltes. Um einen möglichen Einfluss der unterschiedlichen Mengen (in Gramm) der Mittagsmahlzeiten auszuschließen, wurden in der statistischen Berechnung die Daten der einzelnen Zeitpunkte aus Tag 1 und Tag 2 innerhalb einer experimentellen Bedingung jeweils zusammengefasst betrachtet (sh. Kapitel 3). Zum Mittagessen erhielt jeder Proband 600 ml Pfefferminztee (25 kJ) und

zum Frühstück sowie zum Abendessen je 400 ml (16 kJ). Diesen trank er im Rahmen der Mahlzeit vollständig innerhalb von 30 min.

**Tabelle 4** Zusammensetzung der einzelnen Mahlzeiten

	Menge g	Kohlenhydrate g	Fett g	Protein g	Energie kJ
<b>Niederkalorische Mahlzeit</b>					
Knäckebrot, 2 Scheiben	20	8,8	1,1	2,7	278
Brunch Natur	20	0,7	4,8	1,1	211
Gurke (frisch), Scheiben	50	0,9	0,1	0,3	25
Joghurt (1,5% Fett)	200	11,0	2,4	6,6	394
Nektarine	50	6,2	0,1	0,5	117
<b>Summe</b>	<b>340</b>	<b>28,8</b>	<b>8,5</b>	<b>11,2</b>	<b>1050</b>
<b>Hochkalorische Mahlzeit</b>					
Knäckebrot, 2 Scheiben	28	17,2	2,7	3,8	469
Brunch Natur	40	1,3	9,6	2,3	423
Gurke (frisch), Scheiben	50	0,9	0,1	0,3	25
Butter	10	0,1	8,2	0,1	311
Rote Grütze	200	45,2	0,4	1,2	846
Joghurt (3,5% Fett)	300	29,0	9,3	10,8	1269
Vanillesauce	100	16,4	10,9	4,9	770
<b>Summe</b>	<b>728</b>	<b>111,3</b>	<b>41,2</b>	<b>23,4</b>	<b>4138</b>
<b>Mittagessen: Hähnchenbrust</b>					
Hähnchenbrust	125	2	2	29,6	590
Currysauce mit Ananas	93	6	1	1,1	168
Gemüse	100	6	8	2,8	461
Langkornreis	30	24	2	2	498
<b>Summe</b>	<b>348</b>	<b>38</b>	<b>13</b>	<b>35,5</b>	<b>1717</b>
<b>Mittagessen: Seelachsfilet</b>					
Seelachsfilet	150	2	6	25,4	691
Joghurt-Remoulade	80	3	3	4,8	264
Kartoffeln	200	30	0	3,8	586
Tomatensalat	100	3	3	1	184
<b>Summe</b>	<b>530</b>	<b>38</b>	<b>12</b>	<b>35</b>	<b>1725</b>

g: Gramm, kJ: Kilojoule

### 2.2.3 Anpassung an den individuellen Energiebedarf

Um den individuellen 24-Stunden-Energieverbrauch zu berechnen, wurde zunächst der persönliche Ruheenergiebedarf anhand der Harris-Benedict-Formel (85) ermittelt und dieser anschließend mit dem „Physical Activity Level“ (PAL-Wert) 1,2 für ausschließlich sitzende und liegende Tätigkeiten multipliziert:

$$(66,47 + (13,7 * KG(kg))) + (5 * KL(cm)) - (6,8 * Alter(Jahre)) * 1,2.$$

*KG: Körpergewicht, KL: Körperlänge*

Das Körpergewicht wurde an Tag 1 und 3 nach dem Aufstehen gemessen. Hierfür wurde der Proband nach der Blasenentleerung in seiner Unterwäsche auf einer Personenbodenwaage (Seca GmbH & Co. kg, Deutschland, Genauigkeit 0,1 kg) gewogen. Das erste ermittelte Gewicht (Tag 1 der ersten Bedingung) wurde für die Berechnung des 24-Stunden-Energieverbrauchs genutzt. Dieser Energiebedarf wurde für beide Interventionen vorausgesetzt (mittlere Gewichtsveränderung zwischen den Bedingungen:  $-0,2 \pm 0,23$  kg). Hierdurch erhielten die Probanden in beiden Bedingungen identische Mahlzeiten. Die Körpergröße wurde an Tag 1 festgestellt. Hierfür stand der Proband aufrecht ohne Schuhe mit dem Rücken zur Skala (Seca GmbH & Co. kg, Deutschland, Genauigkeit 0,1 cm). Der abgelesene Wert wurde auf eine volle Zentimeterzahl gerundet.

Anhand der prozentualen Aufteilung des 24-Stunden-Energieverbrauchs errechnete sich die absolute Anzahl Kilojoule je Mahlzeit und Proband. Bei einem zu geringen Energiegehalt der standardisierten Mahlzeit (sh. Kapitel 2.2.2) gegenüber dem individuellen Bedarf wurde dieser durch Zugabe von Maltodextrin erhöht. Maltodextrin ist ein farbloser und geschmacksneutraler Zucker mit 12,56 kJ pro Gramm. Je nach benötigter Menge wurden zunächst 100 g in den Tee gerührt und der verbleibende Rest in absteigender Menge unter dem Joghurt, der Roten Grütze und der Vanillesauce aufgeteilt. Bei einem zu hohen Energiegehalt der Mahlzeit wurde die Menge des Joghurts (1 kJ = 0,49 g) entsprechend reduziert bzw. die Menge des Hähnchens (1 kJ = 0,21 g) oder des Fisches (1 kJ = 0,23 g). Die Anzahl der zugeführten und entnommenen Kilojoule der verschiedenen Mahlzeiten und die betreffende Probandenanzahl sind **Tabelle 5** zu entnehmen. Alle Gewichtsmessungen der Lebensmittel erfolgten mit einer Küchenwaage (Soehnle Vita, Leifheit AG, Nassau, Deutschland, Genauigkeit 1 g).

**Tabelle 5** Anpassung der standardisierten Mahlzeiten an den individuellen 24-Stunden-Energieverbrauch

Mahlzeit	Zugabe von Maltodextrin		Energiereduktion		Gesamt
	n	g $\pm$ SEM	n	kJ $\pm$ SEM	n
<b>Hochkalorisch</b>	16	179 $\pm$ 8	0	0	16
<b>Niederkalorisch</b>	7	3 $\pm$ 1	9	69 $\pm$ 13	16
<b>Mittagessen</b>	13	14 $\pm$ 2	3	27 $\pm$ 11	16

g: Gramm, kJ: Kilojoule, n: Anzahl, SEM: Standard Error of the Mean (Standardfehler)

## 2.3 Untersuchungsverfahren

### 2.3.1 Blutprobengewinnung, Zentrifugation und Analyse

Zur Blutprobengewinnung wurde den Probanden eine 21 Gauge Verweilkanüle (Vasofix® Safety, B. Braun Melsungen AG, Deutschland) in eine oberflächliche Kubital- oder Unterarmvene gelegt. Tagsüber erfolgte hierüber eine kontinuierliche Gabe von isotonomischer Natriumchlorit-Infusionslösung (9 mg/ml (0,9 %), 500 ml, Berlin-Chemie AG, Deutschland), um die Durchgängigkeit der Venenverweilkanüle zu sichern. Konnte kein weiteres Blut über die liegende Kanüle gewonnen werden, wurde diese durch eine Neuanlage in eine andere Unterarm- oder Kubitalvene ersetzt. Eine durchschnittliche Menge von 1.000 ml Natriumchlorit-Infusionslösung pro Bedingung wurde angestrebt.

Jede Blutentnahme erfolgte zur Stressreduktion für den Probanden kaum merklich über einen Verbindungsschlauch zur Venenverweilkanüle. Zunächst wurden jeweils 4 ml aus dem Schlauchsystem abgezogen und verworfen. Anschließend wurde unverdünntes venöses Vollblut in fünf Röhrchen gewonnen:

- 1.) 2,7 ml EDTA-Plasma (S-Monovette® 2,7 ml K3E, Sarstedt, Deutschland),
- 2.) 4,0 ml EDTA-Plasma mit Aprotinin (BD Vacutainer® EDTA Aprotinin Tube, BD, Plymouth, Großbritannien, 50 KIU Aprotinin pro ml Blut),
- 3.) 2,6 ml Serum (S-Monovette® 2,6 ml Z-Gel, Sarstedt, Deutschland),
- 4.) 5,0 ml Recipe-Röhrchen (ClinRep®, RECIPE Chemicals + Instruments GmbH, München, Deutschland) und
- 5.) 2,6 ml Glukose (S-Monovette® 2,6 ml LH, Sarstedt, Deutschland).

Abschließend wurde der Verbindungsschlauch mit mindestens 5 ml aus der angeschlossenen Natriumchlorit-Infusionslösung gespült. Die Serumproben wurden zunächst 20 min bei Raumtemperatur belassen und im Anschluss bei 4 °C gekühlt. Alle anderen Proben wurden

sofort auf 4 °C gekühlt und jeweils gesammelt zu den Zeitpunkten 11.15 Uhr, 15.15 Uhr, 21.15 Uhr und 23.00 Uhr (Tag 1 und 2) bzw. um 10.15 Uhr und 11.15 Uhr (Tag 3) zentrifugiert.

Die Zentrifugation erfolgte für das EDTA-Plasma und das EDTA-Plasma mit Aprotinin für 15 min bei 2600 U/min und für das Serum- und das Recipe-Röhrchen für 10 min bei 4.000 U/min (Universal 32 R, Andreas Hettich GmbH & Co.KG, Deutschland). Anschließend wurden die Seren in Eppendorf-Gefäße (Safe-Lock Tubes 1,5 ml, Eppendorf AG, Deutschland) pipettiert und sofort in einem Gefrierschrank (KIM3074/31, Robert Bosch Hausgeräte GmbH, Deutschland) gekühlt. Jeweils nach dem Pipettieren um 16.00 Uhr und 23.40 Uhr (Tag 1 und 2) sowie um 12.00 Uhr (Tag 3) wurden die Proben auf Eis liegend zur Kühlung auf -80°C transportiert, wo sie bis zu ihrer Auswertung in der Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e.V. (LADR) GmbH MVZ Plön lagerten. Die Bestimmung der Plasmablut-Glukose erfolgte im Labor der Universität zu Lübeck aus auf 4°C gekühlten Glukose-Röhrchen.

## 2.4 Statistik

Die Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit SPSS, Version 22.0 für Windows (SPSS Inc., Chicago, IL). Die hormonellen Parameter wurden mithilfe zweifaktorieller Varianzanalysen mit Messwiederholungen (ANOVA) statistisch analysiert. Es wurden jeweils Haupteffekte sowie Interaktionseffekte betrachtet. Im Falle einer Signifikanz der ANOVA wurden post-hoc Analysen mittels Students t-Test für verbundene Stichproben ermittelt. Anstiege und Abfälle wurden mit einer zeitbezogenen zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA-Time-Effekt) ermittelt.

Eine Einschätzung der hepatischen Clearance wurde anhand der C-Peptid-Insulin-Molar-Ratio (CIR) berechnet:

$$\frac{C - Peptid [nmol/l] * 1000}{Insulin [pmol/l]} = CIR$$

Die Insulinresistenz wurde anhand des ‚*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*‘ (HOMA-IR) für jeden Probanden und jeden Morgen wie folgt ermittelt (138, 200):

$$\frac{Nüchtern-Glukose [mg/dl] * Nüchtern-Insulin [\mu U/ml]}{405} = HOMA - IR.$$



Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler des Mittelwertes (SEM, Standard Error of the Mean) angegeben. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant und ein p-Wert zwischen 0,05 und 0,1 wurde als Trend angesehen.

### 3 Ergebnisse

Die folgenden Darstellungen der Ergebnisse und der Abbildungen fassen die Daten der einzelnen Zeitpunkte aus Tag 1 und Tag 2 innerhalb einer experimentellen Bedingung zusammen. Differenzierte Auswertungen für jeden einzelnen Tag der Intervention finden sich in **Tabelle A- J** im Anhang.

#### 3.1 Glukosestoffwechsel

##### 3.1.1. Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Glukose-, C-Peptid- und Insulin-Konzentrationen im Blut

###### *Plasma-Glukose*

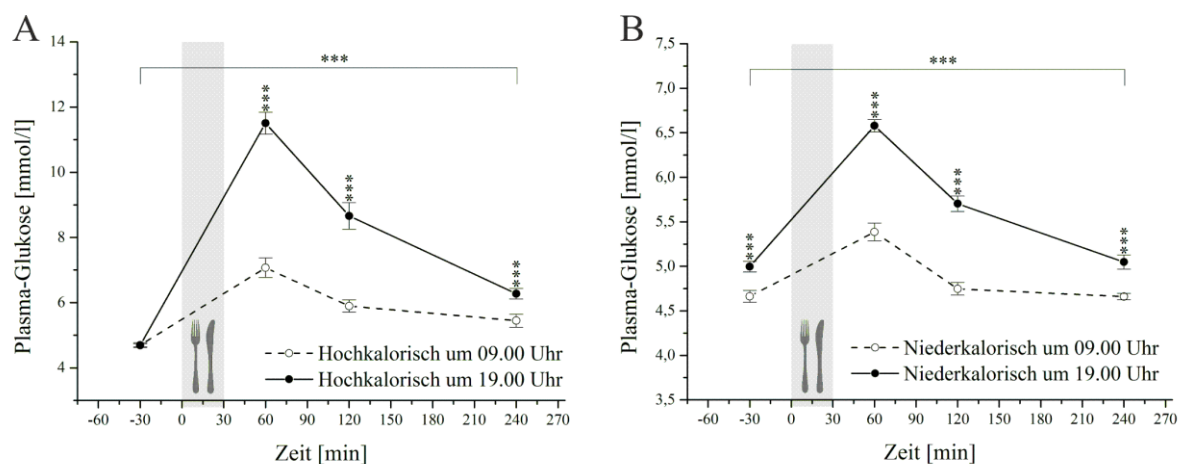
Die Plasmakonzentrationen von Glukose vor und nach dem Verzehr der hoch- und niederkalorischen Mahlzeiten am Morgen und am Abend sind in **Abbildung 2** dargestellt. Die Baselinewerte zeigten vor der hochkalorischen Mahlzeit keine Unterschiede zwischen Frühstück und Abendbrot (t-Test:  $p = 0,931$ ). Vor dem niederkalorischen Abendessen war der Ausgangswert für Glukose signifikant höher als vor dem isokalorischen Frühstück (t-Test:  $p < 0,001$ ).

Über den prä- und postprandialen Zeitraum betrachtet, erreichte die Plasma-Glukose sowohl nach der hoch- (**Abbildung 2A**) als auch nach der niederkalorischen Mahlzeit (**Abbildung 2B**) am Abend (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) signifikant höhere Konzentrationen als nach der jeweils identischen Mahlzeit am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr, ANOVA-Haupteffekt und ANOVA-Interaktionseffekt: alle  $p < 0,001$ ).

Eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme stiegen die Plasma-Glukose-Konzentrationen sowohl nach dem nieder- als auch nach dem hochkalorischen Frühstück und Abendbrot an (ANOVA-Time-Effekt: alle  $p < 0,001$ ). Die postprandialen Glukosewerte am Abend waren eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen um 63 % und eine Stunde nach dem niederkalorischen Abendessen um 22 % höher als zum jeweiligen isokalorischen Frühstück (t-Test: beide  $p < 0,001$ ). Zwei und vier Stunden nach der hochkalorischen Mahlzeit am Abend lagen die Plasma-Glukose-Konzentrationen weiterhin signifikant höher als zum gleichen Zeitpunkt nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test zwei und vier Stunden postprandial: beide  $p < 0,001$ ; **Abbildung 2A**). Nach dem niederkalorischen Abendessen waren die Glukose-Konzentrationen zwei und vier Stunden nach dem Essen ebenfalls signifikant höher als zu den gleichen Zeitpunkten nach dem

niederkalorischen Frühstück (t-Test zwei und vier Stunden postprandial: beide  $p < 0,001$ ; **Abbildung 2B**).

Das Niveau des jeweiligen präprandialen Glukosewertes wurde vier Stunden postprandial weder nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,005$ ) noch nach dem hochkalorischen Abendessen erreicht (t-Test:  $p < 0,001$ ), wohingegen das Glukoseausgangsniveau zwei Stunden nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,200$ ) und vier Stunden nach dem niederkalorischen Abendessen erreicht wurde (t-Test:  $p = 0,360$ ).



**Abbildung 2** Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Plasma-Glukose-Konzentrationen

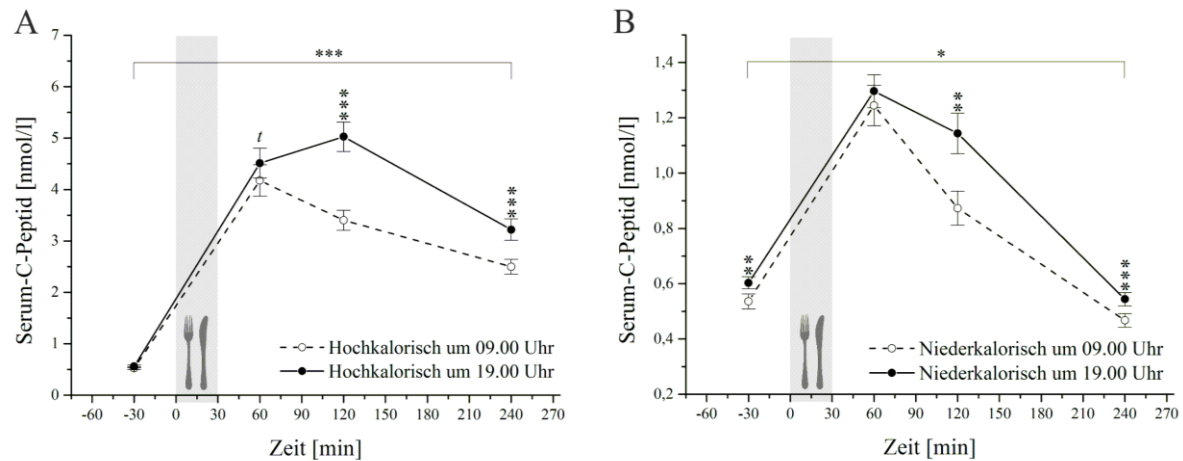
Mittelwerte aus Tag 1 und 2 ( $\pm$  SEM) der Plasmakonzentrationen von Glukose (A, B) vor und nach Verzehr einer Mahlzeit mit 69% des Tagesenergiebedarfs (A) oder einer Mahlzeit mit 11% des Tagesenergiebedarfs (B) um 09.00 Uhr (gestrichelte Linie) und um 19.00 Uhr (durchgezogene Linie). Die Mahlzeit wurde innerhalb von 30 min eingenommen (0 min bis 30 min, grau hinterlegte Fläche). Die Klammer kennzeichnet den Haupt- und den Interaktionseffekt. \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

### Serum-C-Peptid

Die Ergebnisse der Serumkonzentrationen von C-Peptid vor und nach dem Verzehr von hoch- und niederkalorischen Mahlzeiten am Morgen und am Abend sind in **Abbildung 3** zu finden. Die Baselinewerte von C-Peptid unterschieden sich vor dem Verzehr der hochkalorischen Mahlzeiten nicht zwischen den Tageszeiten (t-Test:  $p = 0,205$ ; **Abbildung 3A**). Vor dem niederkalorischen Abendessen hingegen lag die C-Peptid-Konzentrationen signifikant höher als vor dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,009$ ; **Abbildung 3B**).

Über den prä- und postprandialen Zeitraum betrachtet, erreichte die Serum-C-Peptid-Konzentration nach dem hochkalorischen Abendessen (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) signifikant höhere Konzentrationen als nach dem identischen Frühstück (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr, ANOVA-Haupteffekt und ANOVA-Interaktionseffekt: beide  $p < 0,001$ ; **Abbildung 3A**). Über dieselben Zeiträume war ebenso nach dem niederkalorischen

Abendessen eine signifikant höhere Serum-C-Peptid-Konzentration messbar als nach dem identischen Frühstück (ANOVA-Haupteffekt:  $p < 0,001$ ; ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,010$ ; **Abbildung 3B**).



**Abbildung 3** Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Serumkonzentration von C-Peptid

Mittelwerte aus Tag 1 und 2 ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von C-Peptid (A, B) vor und nach Verzehr einer Mahlzeit mit 69% des Tagesenergiebedarfs (A) oder einer Mahlzeit mit 11% des Tagesenergiebedarfs (B) um 09.00 Uhr (gestrichelte Linie) und um 19.00 Uhr (durchgezogene Linie). Die Mahlzeit wurde innerhalb von 30 min eingenommen (0 min bis 30 min, grau hinterlegte Fläche). Die Klammer kennzeichnet den Interaktionseffekt.  $^{\dagger}p < 0,1$ ;  $^*p < 0,05$ ;  $^{**}p < 0,01$ ;  $^{***}p < 0,001$ ;  $n=16$ .

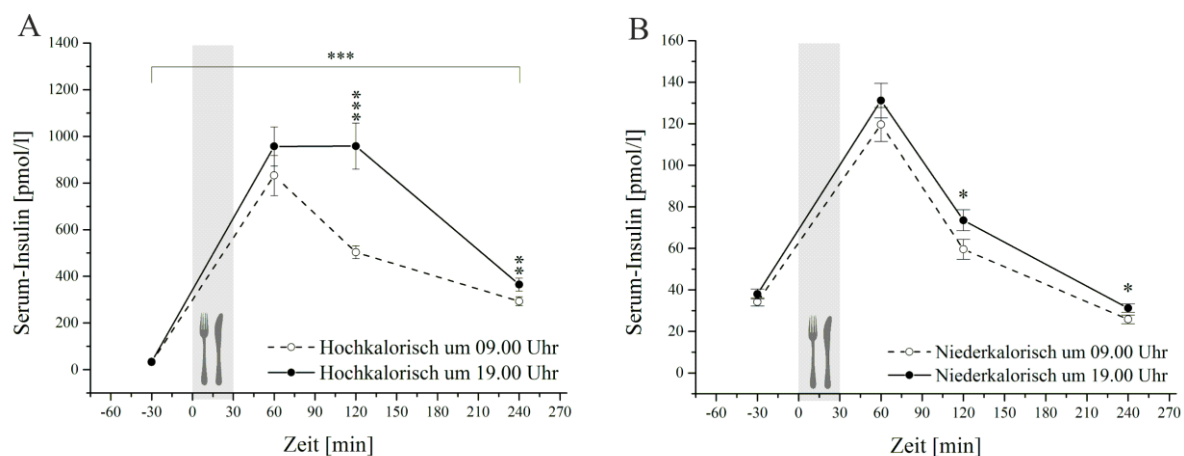
In Bezug zum jeweiligen präprandialen Wert war die Serumkonzentration von C-Peptid eine Stunde nach den hoch- und den niederkalorischen Mahlzeiten signifikant angestiegen (ANOVA-Time-Effekt: alle  $p < 0,001$ ). Die C-Peptid-Konzentrationen unterschieden sich eine Stunde nach den hochkalorischen Mahlzeiten im Trend (t-Test:  $p = 0,084$ ) (**Abbildung 3A**). Nach dem niederkalorischen Abendessen unterschieden sich die postprandialen C-Peptid-Konzentrationen eine Stunde postprandial nicht vom isokalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,371$ ; **Abbildung 3B**). Zwei und vier Stunden nach dem hochkalorischen Abendessen waren die C-Peptid-Konzentrationen signifikant höher als zum entsprechenden Zeitpunkt nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test zwei und vier Stunden postprandial: beide  $p < 0,001$ ; **Abbildung 3A**). Nach dem niederkalorischen Abendessen erreichten die C-Peptid-Konzentrationen ebenso signifikant höhere Konzentrationen als zu den gleichen Zeitpunkten nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Test: zwei Stunden postprandial:  $p = 0,001$ ; vier Stunden postprandial:  $p < 0,001$ ; **Abbildung 3B**).

Der Baselinewert der jeweiligen präprandialen C-Peptid-Konzentration wurde vier Stunden postprandial weder nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test:  $p < 0,001$ ) noch nach dem hochkalorischen Abendessen erreicht (t-Test:  $p < 0,001$ ; **Abbildung 3A**).

Dahingegen unterschritt C-Peptid sowohl vier Stunden nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,001$ ) als auch nach dem niederkalorischen Abendessen (t-Test:  $p < 0,001$ ) die Ausgangskonzentration vor dem Essen (**Abbildung 3B**).

### Serum-Insulin

Die **Abbildung 4** zeigt die Ergebnisse der Serumkonzentrationen von Insulin vor und nach dem Verzehr der hoch- und niederkalorischen Mahlzeiten am Morgen und am Abend. Die präprandialen Insulin-Konzentrationen vor den hochkalorischen (t-Test:  $p = 0,577$ ; **Abbildung 4A**) bzw. vor den niederkalorischen Mahlzeiten (t-Test:  $p = 0,250$ ; **Abbildung 4B**) unterschieden sich nicht zwischen Morgen und Abend.



**Abbildung 4** Einfluss der Tageszeit einer Mahlzeit auf die Serumkonzentration von Insulin

Mittelwerte aus Tag 1 und 2 ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von Insulin (A, B) vor und nach Verzehr einer Mahlzeit mit 69% des Tagesenergiebedarfs (A) oder einer Mahlzeit mit 11% des Tagesenergiebedarfs (B) um 09.00 Uhr (gestrichelte Linie) und um 19.00 Uhr (durchgezogene Linie). Die Mahlzeit wurde innerhalb von 30 min eingenommen (0 min bis 30 min, grau hinterlegte Fläche). Die Klammer kennzeichnet den Interaktionseffekt. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

Nach der hochkalorischen Mahlzeit am Abend (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) waren signifikant höhere Serum-Insulin-Konzentrationen messbar als nach der identischen Mahlzeit am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr, ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,001$ ; ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ; **Abbildung 4A**). Über dieselben prä- und postprandialen Zeiträume betrachtet, erreichte Insulin im Serum nach dem niederkalorischen Abendessen ebenfalls signifikant höhere Konzentrationen als nach der identischen Mahlzeit zum Frühstück (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,021$ ; **Abbildung 4B**). In diesen Zeiträumen hatte der Zeitpunkt der niederkalorischen Mahlzeit keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Serum-Insulin-Konzentration (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,359$ ).

Der Anstieg der Insulin-Konzentration eine Stunde nach der hoch- und der niederkalorischen Mahlzeit war sowohl morgens als auch abends signifikant in Bezug zum

jeweiligen präprandialen Wert (ANOVA-Time-Effekt: alle  $p < 0,001$ ). Sowohl eine Stunde nach dem Beginn der hochkalorischen (t-Test:  $p = 0,140$ ) als auch nach der niederkalorischen Mahlzeit (t-Test:  $p = 0,206$ ) glichen sich die Insulin-Konzentrationen vom Morgen und Abend. Zwei und vier Stunden nach dem hochkalorischen Abendessen erreichte Insulin signifikant höhere Konzentrationen als zu den gleichen Zeitpunkten nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test: zwei Stunden postprandial:  $p < 0,001$ ; vier Stunden postprandial:  $p = 0,008$ ; **Abbildung 4A**). Auch nach dem niederkalorischen Abendessen lag die Serum-Insulin-Konzentration nach zwei und nach vier Stunden signifikant höher als zu den gleichen Zeitpunkten nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Test: zwei Stunden postprandial:  $p = 0,014$ ; vier Stunden postprandial:  $p = 0,015$ ; **Abbildung 4B**).

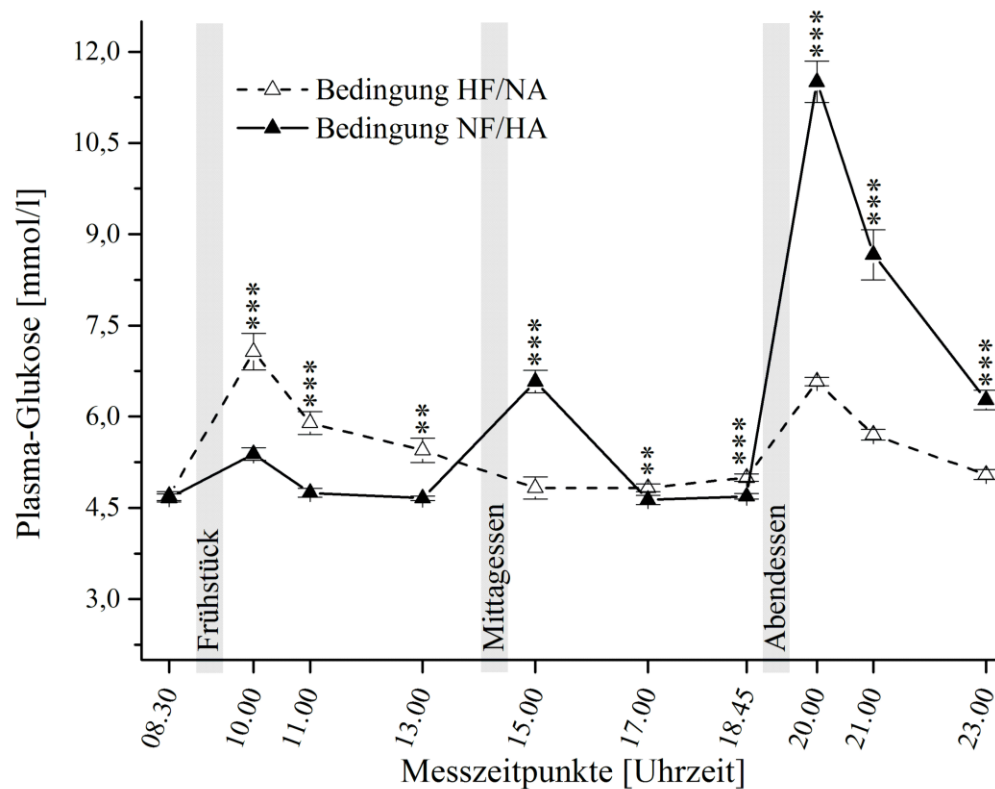
Vier Stunden postprandial wurde der Wert der jeweiligen präprandialen Insulin-Konzentration weder nach dem hochkalorischen Frühstück (t-Test:  $p < 0,001$ ) noch nach dem hochkalorischen Abendessen erreicht (t-Test:  $p < 0,001$ ; **Abbildung 4A**). Die Insulin-Konzentrationen waren sowohl vier Stunden nach dem niederkalorischen Frühstück als auch nach dem niederkalorischen Abendessen niedriger als ihr präprandialer Ausgangswert (beide t-Test:  $p < 0,001$ ; **Abbildung 4B**).

### 3.1.2. Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf Glukose, C-Peptid und Insulin im Blut

#### *Plasma-Glukose*

In der **Abbildung 5** sind die Plasmakonzentrationen von Glukose im gesamten Tagesverlauf dargestellt (Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2).

Vor dem hoch- und vor dem niederkalorischen Frühstück zeigten sich keine Unterschiede der Baselinewerte von Glukose (t-Test:  $p = 0,555$ ). Am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr) hatte der Kaloriengehalt der Mahlzeit einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Plasma-Glukose-Konzentration (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). Der Anstieg der Plasma-Glukose-Konzentrationen war sowohl eine Stunde nach dem nieder- als auch nach dem hochkalorischen Frühstück signifikant (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 5** Mittlerer Tagesverlauf der Plasma-Glukose-Konzentrationen von Tag 1 und 2

Mittelwerte der beiden Interventionstage ( $\pm$  SEM) der Plasmakonzentrationen von Glukose zu allen Messpunkten (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr) während der HF/NA- (gestrichelte Linie) und der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen (grau hinterlegte Flächen). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

Eine Stunde vor dem Verzehr des Mittagessens war die Glukose-Konzentration in der Bedingung des hochkalorischen Frühstücks signifikant höher als in der Bedingung des niederkalorischen Frühstücks (t-Test:  $p = 0,002$ ). Über den prä- und postprandialen Zeitraum des Mittagessens (13.00 Uhr bis 18.45 Uhr) unterschied sich der ANOVA-Haupteffekt der Glukose-Konzentrationen zwischen den experimentellen Bedingungen nicht (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,178$ ). Der Verlauf der Glukose-Konzentrationen in diesem Zeitraum unterschied sich dagegen signifikant (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). In der Bedingung HF/NA sank die Konzentration von Glukose eine Stunde nach dem Verzehr des Mittagessens signifikant ab (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,001$ ). In der Bedingung NF/HA stieg Glukose eine Stunde nach dem Mittagessen hingegen signifikant an (ANOVA-Time-Effekt:  $p < 0,001$ ). Hierdurch erreichte die Plasma-Glukose eine Stunde nach dem Mittagessen (15.00 Uhr) in der Bedingung des niederkalorischen Frühstücks eine signifikant höhere Konzentration als in der Bedingung des hochkalorischen Frühstücks (t-Test:  $p < 0,001$ ). Drei Stunden postprandial (17.00 Uhr) lag die Glukose-Konzentration in

der Bedingung des hochkalorischen Frühstücks erneut signifikant über der des niederkalorischen Frühstücks (t-Test:  $p = 0,006$ ).

Vor dem niederkalorischen Abendessen wies die Plasma-Glukose eine signifikant höhere Konzentrationen auf als vor dem hochkalorischen Abendessen (t-Test:  $p < 0,001$ ). Am Abend (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) waren über den Zeitraum des hochkalorischen Abendessens signifikant höhere Konzentrationen von Glukose messbar als über den Zeitraum des niederkalorischen Abendessens (ANOVA-Haupteffekt:  $p < 0,001$ ). Sowohl eine Stunde nach dem hoch- als auch nach dem niederkalorischen Abendessen stiegen die Plasma-Glukose-Konzentrationen signifikant an (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).

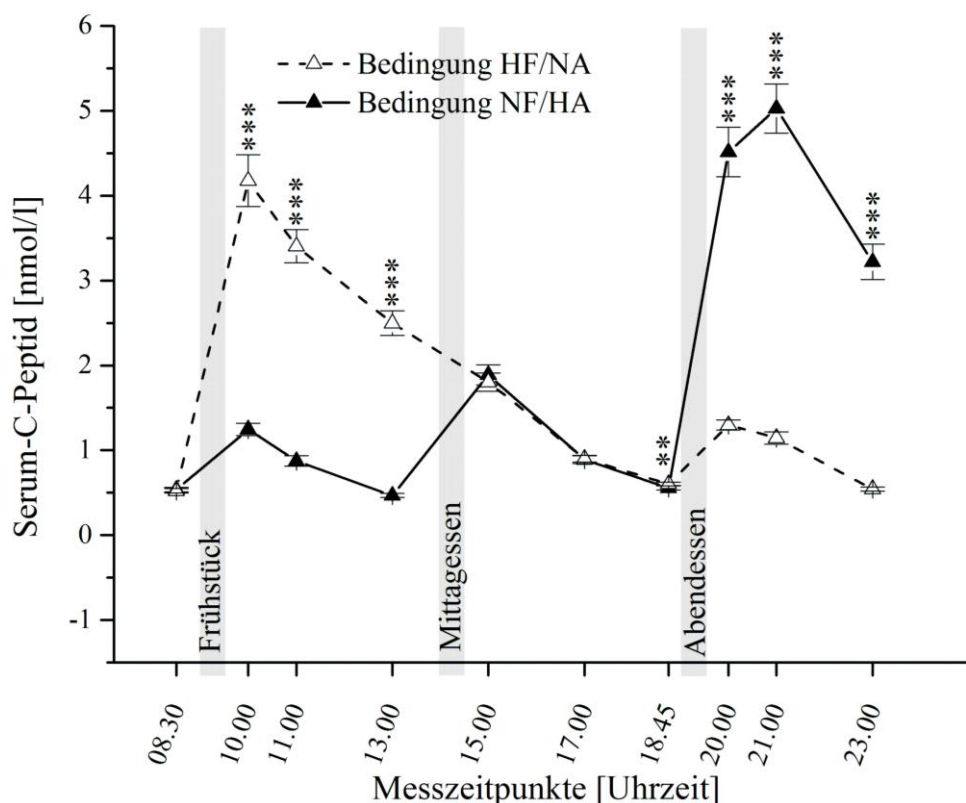
### *Serum-C-Peptid*

Die Serumkonzentrationen von C-Peptid im gesamten Tagesverlauf sind in **Abbildung 6** dargestellt (Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2).

Es zeigten sich keine Unterschiede der Baselinewerte von C-Peptid vor dem hoch- sowie vor dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,464$ ). Auch auf die Serum-C-Peptid-Konzentrationen am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr) hatte der Kaloriengehalt der Mahlzeit einen signifikanten Einfluss (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). In Bezug zum entsprechenden präprandialen Wert war die Serumkonzentration von C-Peptid sowohl eine Stunde nach dem hoch- als auch nach dem niederkalorischen Frühstück signifikant angestiegen (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).

Eine Stunde vor dem Verzehr des Mittagessens war eine signifikant höhere C-Peptid-Konzentration nach dem hochkalorischen Frühstück als nach dem niederkalorischen Frühstück messbar (t-Test:  $p < 0,001$ ). Über den prä- und postprandialen Zeitraum des Mittagessens (13.00 Uhr bis 18.45 Uhr) erreichte C-Peptid signifikant höhere Konzentrationen nach dem hochkalorischen Frühstück als nach dem niederkalorischen Frühstück (ANOVA-Haupteffekt:  $p < 0,001$ ). In diesem Zeitraum unterschied sich der Verlauf der Konzentrationen von C-Peptid signifikant (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). Die Konzentration von C-Peptid stieg eine Stunde nach dem Mittagessen in der Bedingung NF/HA signifikant an (ANOVA-Time-Effekt:  $p < 0,001$ ), wohingegen die Konzentration von C-Peptid eine Stunde nach dem Verzehr des Mittagessens in der Bedingung HF/NA signifikant sank (ANOVA-Time-Effekt:  $p < 0,001$ ). Ein sowie drei Stunden postprandial zeigten die C-Peptid-Konzentrationen keinen signifikanten Unterschied mehr (t-Tests: 15.00 Uhr:  $p = 0,456$ ; 17.00 Uhr:  $p = 0,799$ ).





**Abbildung 6** Mittlerer Tagesverlauf der Serum-C-Peptid-Konzentrationen von Tag 1 und 2

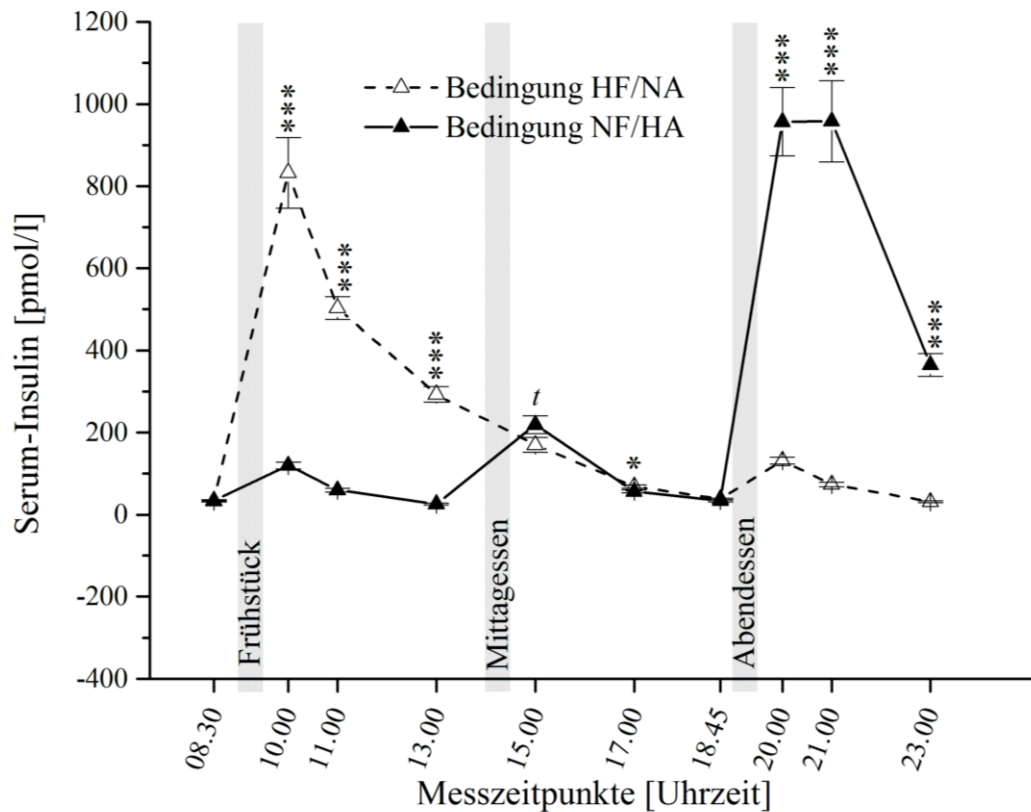
Mittelwerte der beiden Interventionstage ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von C-Peptid zu allen Messpunkten (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr) während der HF/NA- (gestrichelte Linie) und der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen (grau hinterlegte Flächen). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

Am Abend wies C-Peptid eine signifikant höhere präprandiale Konzentration vor dem niederkalorischen Abendessen auf als vor dem hochkalorischen Abendessen (t-Test:  $p = 0,006$ ). In dem Zeitraum des hochkalorischen Abendessens waren signifikant höhere Serum-C-Peptidkonzentrationen messbar als in dem Zeitraum des niederkalorischen Abendessens (ANOVA-Haupteffekt und ANOVA-Interaktionseffekt für den Zeitraum 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: beide  $p < 0,001$ ). Der Anstieg der Serumkonzentration von C-Peptid war sowohl eine Stunde nach dem nieder- als auch nach dem hochkalorischen Abendessen signifikant (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).

### Serum-Insulin

Die **Abbildung 7** zeigt die Serumkonzentrationen von Insulin im gesamten Tagesverlauf (Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2). Die Baselinewerte von Insulin vor dem hoch- und vor dem niederkalorischen Frühstück zeigten keine Unterschiede (t-Test:  $p = 0,428$ ). Der Kaloriengehalt der Mahlzeit beeinflusste die Serum-Insulin-Konzentration am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr) signifikant (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ).

Der Anstieg der Insulin-Konzentration eine Stunde nach dem hoch- und dem niederkalorischen Frühstück war signifikant in Bezug zum jeweiligen präprandialen Wert (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).



**Abbildung 7** Mittlerer Tagesverlauf der Serum-Insulin-Konzentrationen von Tag 1 und 2

Mittelwerte der beiden Interventionstage ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von Insulin zu allen Messpunkten (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr) während der HF/NA- (gestrichelte Linie) und der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen (grau hinterlegte Flächen). 'p < 0,1; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,001; n=16.

Eine Stunde vor dem Verzehr des Mittagessens war eine signifikant höhere Insulin-Konzentration nach dem hochkalorischen Frühstück als nach dem niederkalorischen Frühstück messbar (t-Test:  $p < 0,001$ ). Über den prä- und postprandialen Zeitraum des Mittagessens (13.00 Uhr bis 18.45 Uhr) erreichte Insulin signifikant höhere Konzentrationen nach dem hochkalorischen Frühstück als nach dem niederkalorischen (ANOVA-Haupteffekt:  $p < 0,001$ ). Der Verlauf der Serum-Insulin-Konzentrationen in diesem Zeitraum unterschied sich signifikant (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). Eine Stunde nach dem Mittagessen stieg die Konzentration von Insulin in der Bedingung NF/HA signifikant an (ANOVA-Time-Effekt:  $p < 0,001$ ). In der Bedingung HF/NA dahingegen sank die Konzentration von Insulin eine Stunde nach dem Verzehr des Mittagessens

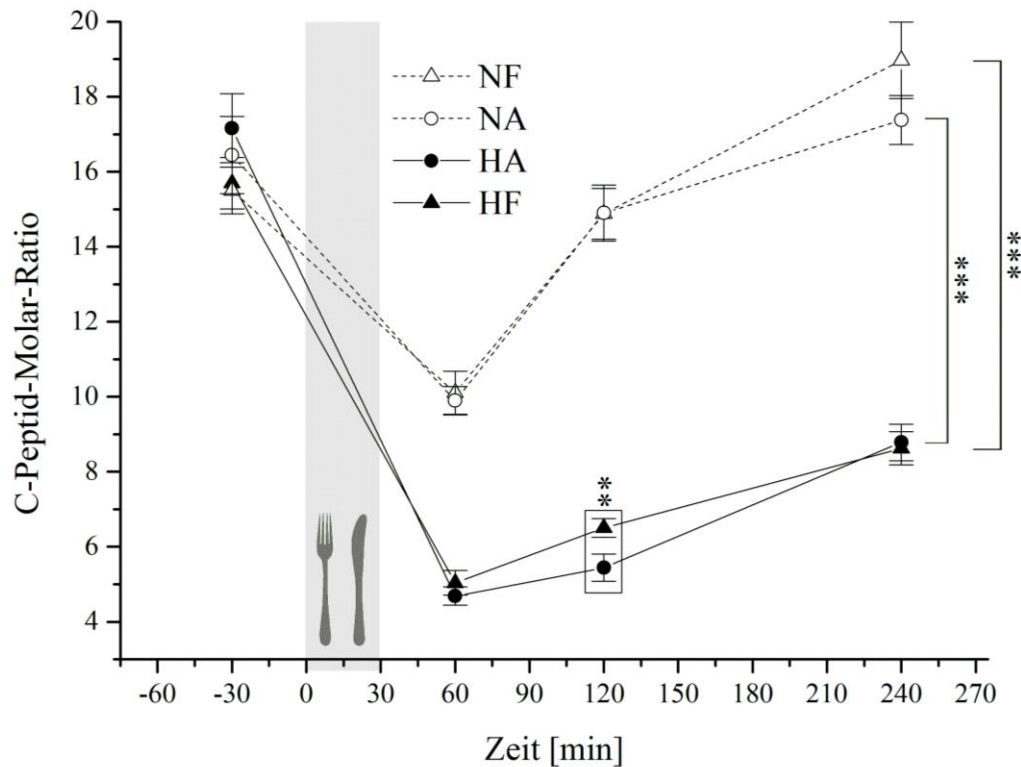
signifikant ab (ANOVA-Time-Effekt:  $p < 0,001$ ). Eine Stunde postprandial erreichte die Serum-Insulin-Konzentration in der Bedingung des niederkalorischen Frühstücks eine im Trend höhere Konzentration als in der Bedingung des hochkalorischen Frühstücks (t-Test:  $p = 0,056$ ). Drei Stunden postprandial (17.00 Uhr) war die Insulin-Konzentration hingegen in der Bedingung HF/NA signifikant höher als in der Bedingung NF/HA (t-Test:  $p = 0,009$ ).

Die präprandialen Konzentrationen des hoch- und niederkalorischen Abendessens von Insulin unterschieden sich nicht (t-Test:  $p = 0,178$ ). Der Kaloriengehalt zeigte einen signifikanten Einfluss auf die Serum-Insulin-Konzentrationen im Zeitraum des Abendessens von 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). In gleichen Zeitraum waren signifikant höhere Konzentrationen von Insulin nach dem hochkalorischen Abendessen messbar als im gleichen Zeitraum des niederkalorischen Abendessens (ANOVA-Haupteffekt:  $p < 0,001$ ). Sowohl eine Stunde nach dem nieder- als auch nach dem hochkalorischen Abendessen stiegen Serumkonzentrationen von Insulin signifikant an (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ).

#### 3.1.2.1 Hepatische Insulin-Clearance

Nach der Sekretion gelangen Insulin und C-Peptid in einem äquimolaren Verhältnis in die Leber, wo Insulin einer Clearance von etwa 50% (First-Pass-Effekt) unterliegt (168). C-Peptid hingegen wird nicht hepatisch extrahiert (164), sodass durch Berechnung der C-Peptid-Insulin-Molar-Ratio (CIR) die hepatische Clearance der Insulin-Konzentration näherungsweise berechnet werden kann (168). Hierdurch kann der Einfluss der Leber auf die Serum-Insulin-Konzentrationen im posthepatischen Kreislauf beurteilt werden. In **Abbildung 8** ist die CIR während des präprandialen Zeitraumes sowie ein, zwei und vier Stunden postprandial dargestellt.

Präprandial bestand weder ein Unterschied zwischen dem hochkalorischen Frühstück und Abendessen noch zwischen dem niederkalorischen Frühstück und Abendessen (t-Test: beide  $p > 0,270$ ). Ebenso bestand kein Unterschied präprandial zwischen dem nieder- und hochkalorischen Frühstück sowie dem nieder- und hochkalorischen Abendessen (t-Test: beide  $p > 0,468$ ).



**Abbildung 8** C-Peptide-Insulin-Molar-Ratio

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der C-Peptide-Insulin-Molar-Ratio vor und nach Verzehr einer Mahlzeit mit 69% des Tagesenergiebedarfs (schwarze Symbole) oder einer Mahlzeit mit 11% des Tagesenergiebedarfs (weiße Symbole) um 09.00 Uhr (Dreieck) und um 19.00 Uhr (Kreis). Die Mahlzeit wurde innerhalb von 30 min eingenommen (0 min bis 30 min, grau hinterlegte Fläche). \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

Über den prä- bis postprandialen Zeitraum betrachtet, war die CIR der niederkalorischen Mahlzeiten signifikant höher als die CIR der jeweiligen hochkalorischen Mahlzeit zum gleichen Zeitpunkt (ANOVA-Haupteffekt: 08.30 Uhr bis 13.00 Uhr: HF vs. NF und 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: HA vs. NA: beide  $p < 0,001$ ). Entsprechend erreichte die CIR zu den Zeitpunkten 60 min, 120 min und 240 min nach dem niederkalorischen Frühstück signifikant höhere Werte als zu den gleichen Zeitpunkten nach dem hochkalorischen Frühstück. Ebenso war die CIR nach dem niederkalorischen Abendessen zu diesen Zeitpunkten signifikant höher als nach dem hochkalorischen (t-Test: alle  $p < 0,001$ ). Dahingegen unterschied sich die CIR weder zwischen dem hochkalorischen Frühstück und Abendessen noch zwischen dem niederkalorischen Frühstück und Abendessen (ANOVA-Haupteffekt: 08.30 Uhr bis 13.00 Uhr vs. 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: HF vs. HA:  $p = 0,795$ ; NF vs. NA:  $p = 0,968$ ). Einzig zum Zeitpunkt 120 min postprandial war eine signifikant höhere CIR nach dem hochkalorischen Frühstück im Vergleich zum hochkalorischen Abendessen messbar (t-Test:  $p = 0,003$ ).

### 3.1.3. Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die Parameter des Glukosestoffwechsels

#### 3.1.3.1 Insulinresistenz und diabetische Glukosewerte während der Interventionen an den Tagen 1 und 2

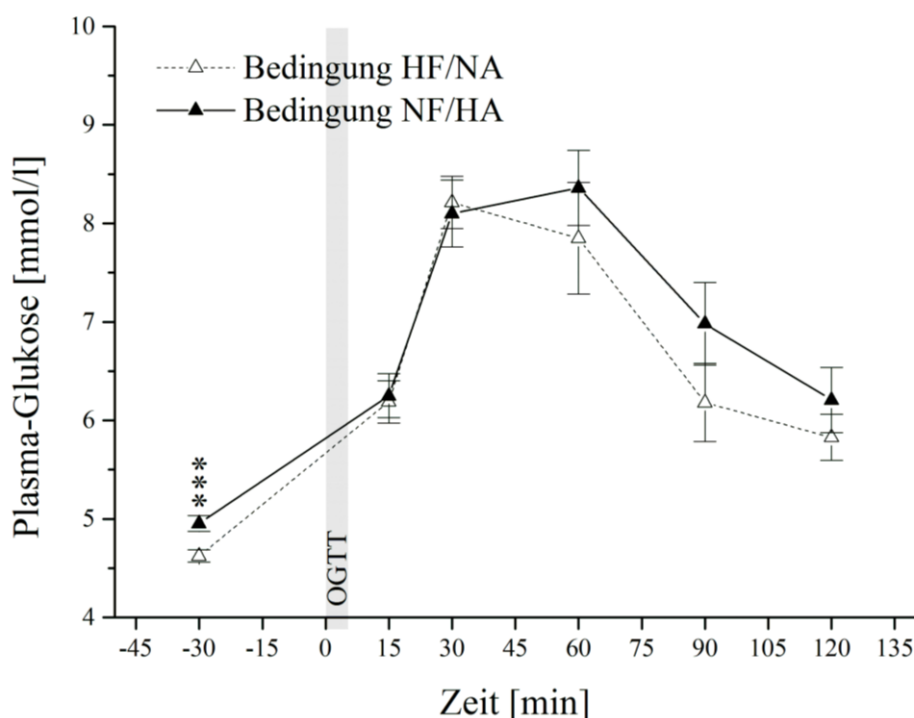
Anhand des ‚*Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*‘ (HOMA-IR)-Index kann ein Maß für die Insulinresistenz berechnet werden. Der HOMA-IR-Index überschritt bei keinem der Probanden den Schwellenwert für eine Insulinresistenz (HOMA-IR-Index:  $1,09 \pm 0,09$ , individueller Maximalwert 1,82; Referenzbereich  $< 2,33$  (202)).

Ein Glukosewert von  $\geq 11,1$  mmol/l (Gelegenheits-Glukosewert) in Verbindung mit Symptomen einer Hyperglykämie (z.B. Polyurie, Polydipsie) definiert laut der American Diabetes Association einen manifesten Diabetes mellitus (10). In der Bedingung HF/NA erreichte die Plasma-Glukose zu keinem Zeitpunkt und bei keinem Probanden einen diabetischen Glukosewert. Dahingegen wurde eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen in der Bedingung NF/HA bei 6 (Tag 1) bzw. bei 10 (Tag 2) von 16 Probanden ein Glukosewert  $\geq 11,1$  mmol/l erreicht. Zwei Stunden nach derselben Mahlzeit waren es 0 (Tag 1) bzw. 2 (Tag 2) von 16 Probanden, die einen Glukosewert  $\geq 11,1$  mmol/l zeigten.

#### 3.1.3.2 Glukose, C-Peptid und Insulin vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest an Tag 3

##### Plasma-Glukose

Die graphische Darstellung der Ergebnisse der Plasma-Glukose-Konzentration vor und nach dem OGTT an Tag 3 ist in **Abbildung 9** zu finden. Die Baseline-Konzentrationen der Plasma-Glukose in der Bedingung NF/HA lagen signifikant höher als in der Bedingung HF/NA (t-Tests: 30 min vor Verzehr der Glukoselösung:  $p < 0,001$ ). Die Plasma-Glukose-Konzentrationen im Zeitraum von 30 min vor bis 120 min nach OGTT unterschieden sich nicht signifikant zwischen den experimentellen Bedingungen (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,080$ ; ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,357$ ). Der OGTT-2-Stunden-Wert der Plasma-Glukose entsprach dem physiologischen Bereich (2-Stunden-Normwert  $< 7,8$  mmol/l (10); Bedingung HF/NA  $5,83 \pm 0,23$  mmol/l; Bedingung NF/HA  $6,21 \pm 0,33$  mmol/l). Jedoch wurde in der Bedingung NF/HA bei 1 von 16 Probanden ein OGTT-2-Stunden-Wert  $> 7,8$  mmol/l gemessen (individueller Maximalwert: 9,0 mmol/l). In der Bedingung HF/NA lagen die Individualergebnisse aller Probanden in der physiologischen Norm (individueller Maximalwert: 7,4 mmol/l).



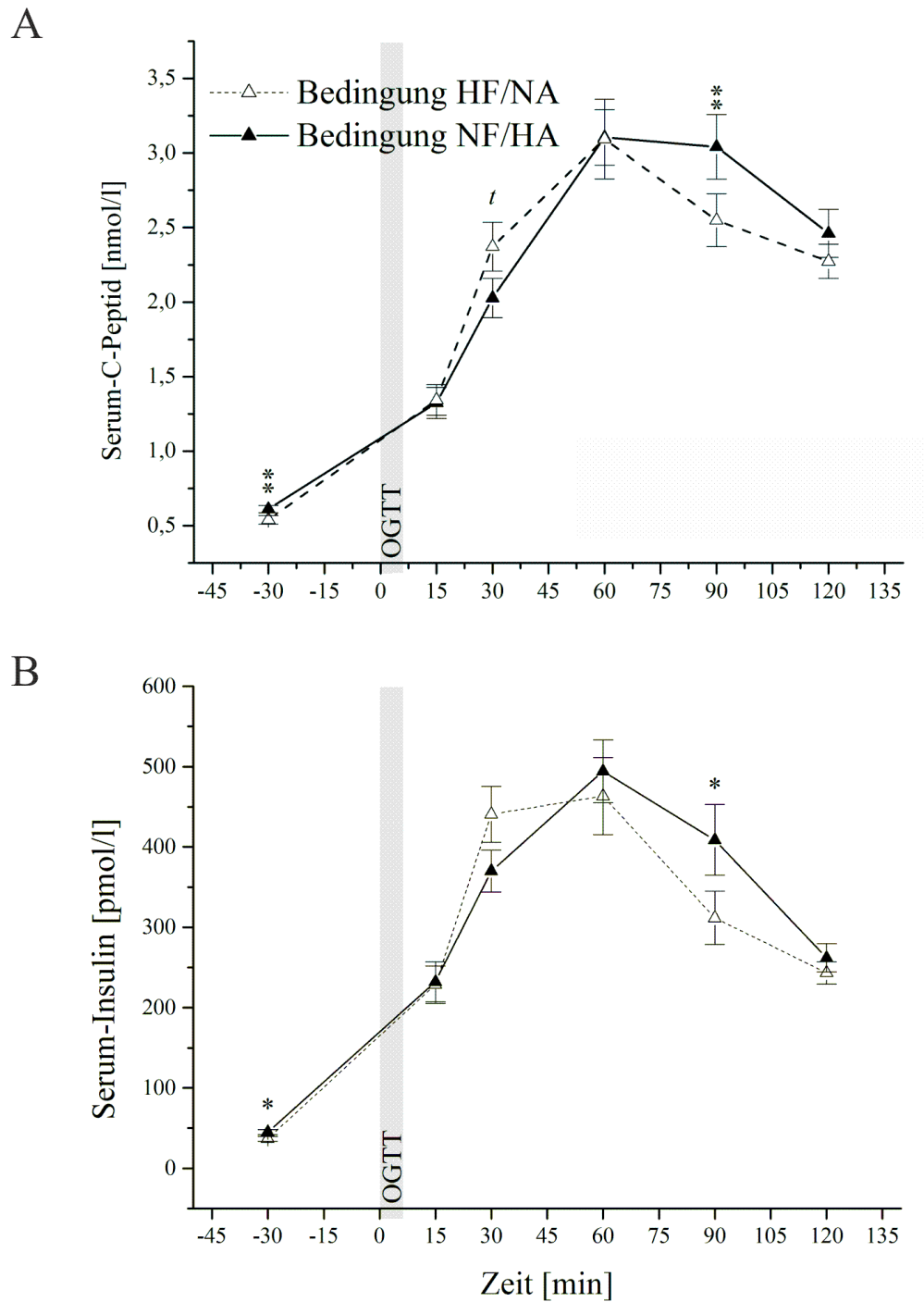
**Abbildung 9** Plasma-Glukose-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Plasmakonzentrationen von Glukose vor und nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) um 09.00 Uhr an Tag 3. Die vorherigen Tage entsprachen entweder der HF/NA- (gestrichelte Linie) oder der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Der OGTT wurde statt einer Mahlzeit innerhalb von 5 min eingenommen (0 min bis 5 min, grau hinterlegte Fläche). \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

#### Serum-C-Peptid und -Insulin

Die Ergebnisse des OGTT der Serumkonzentrationen von C-Peptid und Insulin sind in **Abbildung 10** graphisch dargestellt. Das Mahlzeitenmuster der vorangegangenen Tage hatte einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Konzentrationen von C-Peptid und Insulin vor und nach dem OGTT am dritten Morgen (30 min vor bis 120 min nach OGTT: ANOVA-Interaktionseffekt für C-Peptid:  $p = 0,028$ ; Insulin:  $p = 0,033$ ; ANOVA-Haupteffekt für C-Peptid:  $p = 0,430$ ; Insulin:  $p = 0,383$ ).

30 min vor sowie 90 min nach Verzehr der Glukoselösung lagen die C-Peptid- und die Insulin-Konzentrationen in der Bedingung NF/HA jeweils signifikant höher als in der Bedingung HF/NA (t-Tests: 30 min vor Verzehr der Glukoselösung: C-Peptid:  $p = 0,006$ ; Insulin:  $p = 0,031$ ; 90 min nach Verzehr der Glukoselösung: C-Peptid:  $p = 0,005$ ; Insulin:  $p = 0,019$ ). 30 min postprandial erreichte die C-Peptid-Konzentration in der Bedingung HF/NA eine im Trend höhere Konzentration als in der Bedingung NF/HA (t-Test:  $p = 0,075$ ). Alle weiteren Messpunkte wiesen keinen Unterschied auf (t-Tests 15 min, 60 min und 120 min nach Verzehr der Zuckerlösung: C-Peptid: alle  $p > 0,252$ ; Insulin: alle  $p > 0,132$ ).



**Abbildung 10** Serum-C-Peptid- und -Insulin-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von C-Peptid (A) und Insulin (B) vor und nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) um 09.00 Uhr an Tag 3. Die vorherigen Tage entsprachen entweder der HF/NA- (gestrichelte Linie) oder der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Der OGTT wurde statt einer Mahlzeit innerhalb von 5 min eingenommen (0 min bis 5 min, grau hinterlegte Fläche). 'p < 0,1; \* p < 0,05; \*\* p < 0,01; n=16.

### *3.1.3.3 Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die mittlere Tagesgesamtkonzentration aus Tag 1 und 2 von Glukose, Insulin und C-Peptid*

Die unterschiedliche Reihenfolge der hoch- und niederkalorischen Mahlzeiten in den Bedingungen hatte zudem einen signifikanten Einfluss auf die Tagesgesamtkonzentrationen (Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2) von Glukose, C-Peptid und Insulin (ANOVA-Haupteffekt für 08.30 Uhr bis 23.00 Uhr für Glukose und C-Peptid: beide  $p < 0,001$ ; Insulin:  $p = 0,001$ ). In der Bedingung mit einem Verzehr der hochkalorischen Mahlzeit am Abend (Bedingung NF/HA) lag die Tagesgesamtkonzentration von Glukose 12 %, von C-Peptid 14 % und von Insulin 30 % höher gegenüber der reziproken Mahlzeitenreihenfolge mit Verzehr der hochkalorischen Mahlzeit zum Frühstück (Bedingung HF/NA).

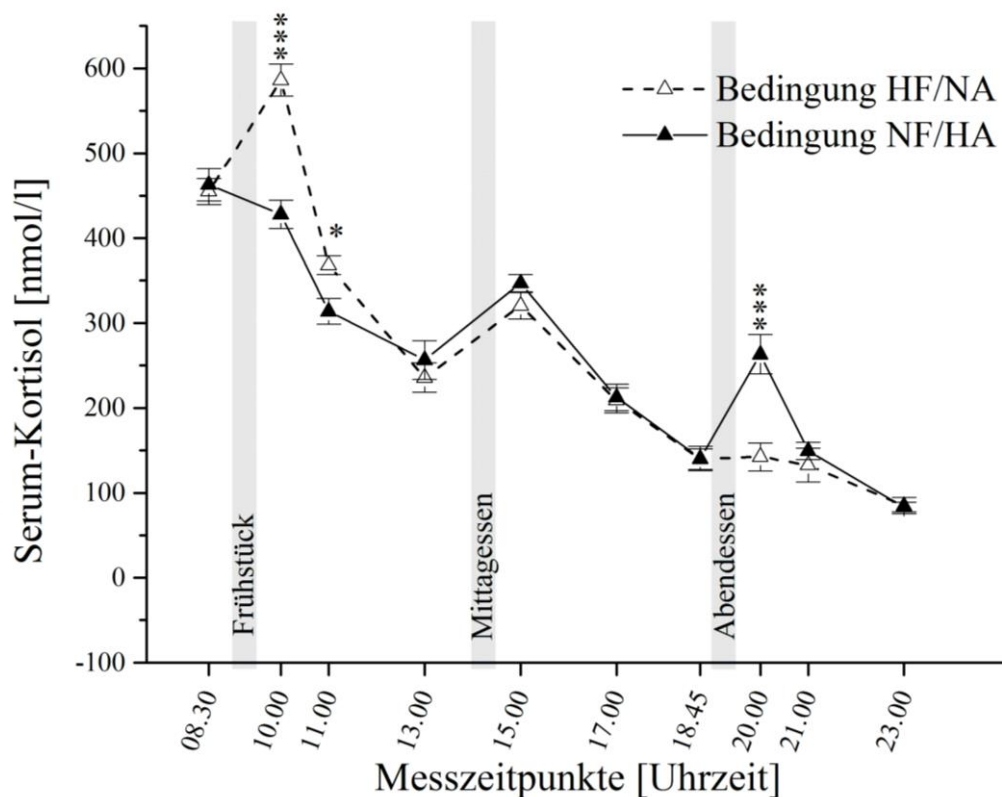
## 3.2 Parameter der HHN-Achse

### *3.2.1 Einfluss der Tageszeit und des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Serum-Kortisol-Konzentrationen*

In **Abbildung 11** sind die Ergebnisse aller Kortisolmessungen dargestellt (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr, Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2). Es bestand kein Unterschied der Ausgangs-Konzentrationen von Kortisol (08.30 Uhr: t-Test:  $p = 0,718$ ). Über alle Messpunkte hinweg unterschieden sich die Tagesgesamtkonzentrationen von Kortisol nicht zwischen beiden experimentellen Bedingungen (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,868$ ). Die Tageszeit der Hauptmahlzeit hatte bei Betrachtung des gesamten Messzeitraumes dahingegen einen signifikanten Effekt auf den Konzentrations-Verlauf von Kortisol (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p < 0,001$ ). In beiden war ein sinkender Konzentrationsverlauf während des Tages zu beobachten, der um 08.30 Uhr signifikant höhere Konzentrationen von Kortisol aufwies als um 23.00 Uhr (beide t-Tests:  $p < 0,001$ ). Entsprechend erreichten die Kortisol-Konzentrationen über den prä- und postprandialen Messzeitraum sowohl nach dem hoch- als auch nach dem niederkalorischen Frühstück signifikant höhere Werte als nach der jeweils identischen Mahlzeit am Abend (ANOVA-Haupteffekt und ANOVA-Interaktionseffekt für den Messzeitraum 08.30 Uhr bis 13.00 Uhr vs. 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: beide  $p < 0,001$ ). Der Maximalwert der Serum-Kortisol-Konzentration von 585,77 nmol/l (um 10.00 Uhr in der Bedingung HF/NA) bzw. von



462,66 nmol/l (um 08.00 Uhr in der Bedingung NF/HA) liegt innerhalb der physiologischen Norm (70).



**Abbildung 11** Mittlerer Tagesverlauf der Serum-Kortisol-Konzentrationen von Tag 1 und 2

Mittelwerte der beiden Interventionstage ( $\pm$  SEM) der Konzentrationen von Kortisol im Serum zu allen Messpunkten (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr) während der HF/NA- (gestrichelte Linie) und der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen (grau hinterlegte Flächen). \*  $p < 0,05$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $n=16$ .

Es bestand jeweils kein Unterschied der präprandialen Konzentrationen von Kortisol vor dem hoch- und dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,718$ ), vor dem hoch- und dem niederkalorischen Abendessen (t-Test:  $p = 0,969$ ) sowie vor den Mittagessen (t-Test:  $p = 0,406$ ).

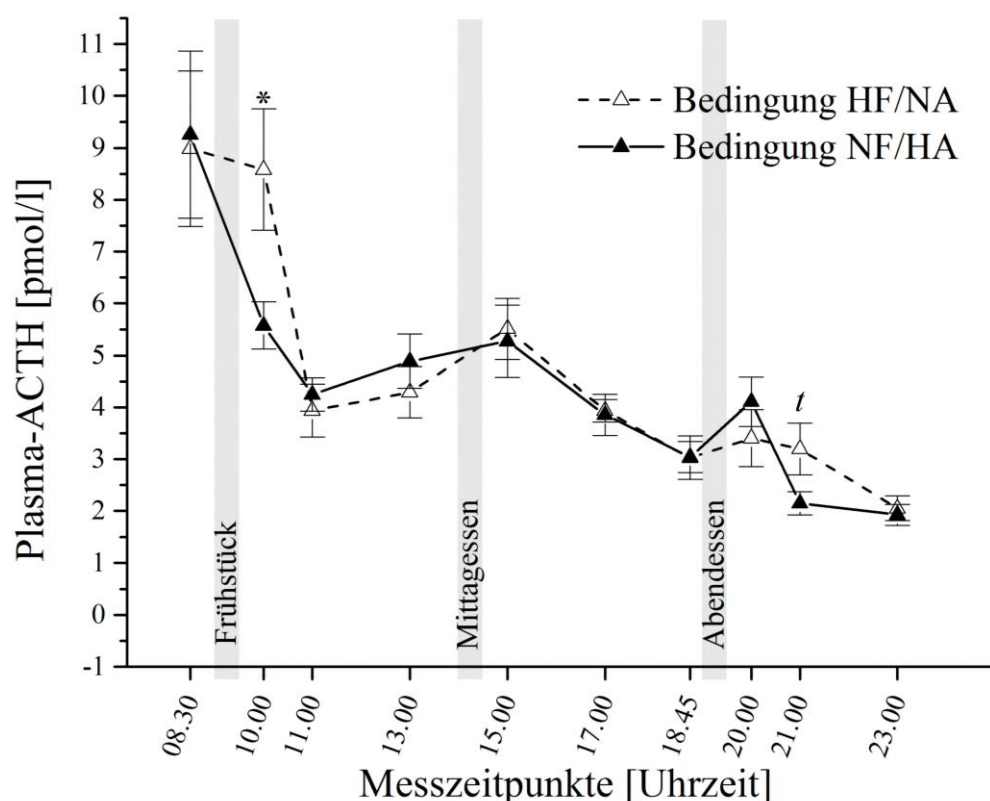
Im selben prä- bis postprandialen Zeitraum am Morgen (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr) sowie auch im selben prä- und postprandialen Zeitraum am Abend (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) beeinflusste der Kaloriengehalt der Mahlzeit den Verlauf der Kortisol-Konzentration signifikant (ANOVA-Interaktionseffekt für das Frühstück und Abendessen: beide  $p < 0,001$ ). Vom präprandialen Messpunkt ausgehend bis eine Stunde nach dem hochkalorischen Frühstück bzw. Abendessen waren die Kortisol-Konzentrationen jeweils signifikant gestiegen (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p < 0,001$ ). Im selben Zeitraum nach den niederkalorischen Mahlzeiten stiegen sie hingegen nicht an (ANOVA-Time-Effekt für das

Frühstück:  $p = 0,135$ ; für das Abendessen:  $p = 0,840$ ). Verglichen mit dem entsprechenden präprandialen Wert stieg das Serum-Kortisol eine Stunde nach dem hochkalorischen Frühstück um 29 % auf  $586,07 \pm 18,80$  nmol/l (präprandial:  $455,02 \pm 15,38$  nmol/l) und nach dem hochkalorischen Abendessen um 87% auf  $263,19 \pm 23,21$  nmol/l (präprandial:  $140,39 \pm 14,25$  nmol/l). Dahingegen unterschied sich der absolute Anstieg von präprandial bis 1 Stunde postprandial nach den hochkalorischen Mahlzeiten nicht zwischen dem Frühstück und dem Abendessen (t-Test: HF  $131,05 \pm 25,84$  nmol/l vs. HA  $122,74 \pm 26,96$  nmol/l,  $p = 0,827$ ). Ein und zwei Stunden nach dem hochkalorischen Frühstück waren die Kortisol-Konzentrationen signifikant höher als nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Tests: 10.00 Uhr:  $p < 0,001$ ; 11.00 Uhr:  $p = 0,020$ ). Eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen lag das Serum-Kortisol ebenfalls signifikant höher als nach dem niederkalorischen Abendessen (t-Test: 20.00 Uhr:  $p < 0,001$ ).

Im prä- und postprandialen Zeitraum des isokalorischen Mittagessens (13.00 Uhr bis 18.45 Uhr) wurde kein Unterschied der Kortisol-Konzentrationen zwischen den Bedingungen gemessen (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,405$ ; ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,666$ ). In beiden Bedingungen stieg die Kortisol-Konzentration im Zeitraum zwischen eine Stunde vor bis eine Stunde nach dem Mittagessen signifikant an (ANOVA-Time-Effekt: beide  $p = 0,004$ ). Verglichen mit dem entsprechenden präprandialen Wert stieg das Serum-Kortisol eine Stunde nach dem Mittagessen in der Bedingung HF/NA um 36 % auf  $320,18 \pm 16,28$  nmol/l (präprandial:  $235,57 \pm 18,09$  nmol/l) und nach dem Mittagessen in der Bedingung NF/HA um 35 % auf  $346,76 \pm$  nmol/l (präprandial:  $256,37 \pm 23,74$  nmol/l). Der absolute Anstieg der Kortisol-Konzentrationen nach beiden Mittagessen unterschied sich trotz niedrigeren Kaloriengehaltes jeweils nicht vom absoluten Anstieg nach dem hochkalorischen Frühstück und hochkalorischen Abendessen (t-Test: Differenz 1 Stunde post- zu präprandial: Mittagessen HF/NA vs. HA, Mittagessen HF/NA vs. HF, Mittagessen NF/HA vs. HA, Mittagessen NF/HA vs. HF, alle  $p > 0,139$ ).

### 3.2.2 Einfluss der Tageszeit und des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Plasma-ACTH-Konzentrationen

Die Ergebnisse aller ACTH-Messungen sind in **Abbildung 12** dargestellt (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr, Mittelwerte  $\pm$  SEM der gleichen Zeitpunkte aus Tag 1 und 2). Auf die ACTH-Konzentrationen des gesamten Messzeitraumes hatte die Reihenfolge der hoch- oder der niederkalorischen Mahlzeiten keinen Einfluss (ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,145$ ; ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,392$ ).



**Abbildung 12** Mittlerer Tagesverlauf der Plasma-ACTH-Konzentrationen von Tag 1 und 2

Mittelwerte der beiden Interventionstage ( $\pm$  SEM) der Konzentrationen von ACTH im Plasma zu allen Messpunkten (08.30 Uhr bis 23.00 Uhr) während der HF/NA- (gestrichelte Linie) und der NF/HA-Bedingung (durchgezogene Linie). Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen (grau hinterlegte Flächen).  $^*p < 0,05$ ;  $n=16$ .

Die ACTH-Konzentrationen zeigten ebenfalls einen sinkenden Konzentrationsverlauf während des Tages mit signifikant höheren Werten über den prä- und postprandialen Messzeitraum nach dem hoch- sowie nach dem niederkalorischen Frühstück im Vergleich zum gleichen Zeitraum nach der jeweils identischen Mahlzeit am Abend (ANOVA-Haupteffekt für den Messzeitraum 08.30 Uhr bis 13.00 Uhr vs. 18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: beide  $p < 0,001$ ).

Präprandial unterschieden sich die ACTH-Konzentrationen weder zwischen dem hoch- und dem niederkalorischen Frühstück (t-Test:  $p = 0,884$ ), noch zwischen dem hoch- und dem niederkalorischen Abendessen (t-Test:  $p = 0,965$ ) noch zwischen den Mittagessen (t-Test:  $p = 0,254$ ).

Jeweils im Zeitraum von vor- bis vier Stunden nach der Mahlzeit unterschieden sich die ACTH-Konzentrationen des Frühstücks (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr) bzw. des Abendessens (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr) nicht signifikant (ANOVA-Haupteffekt für das

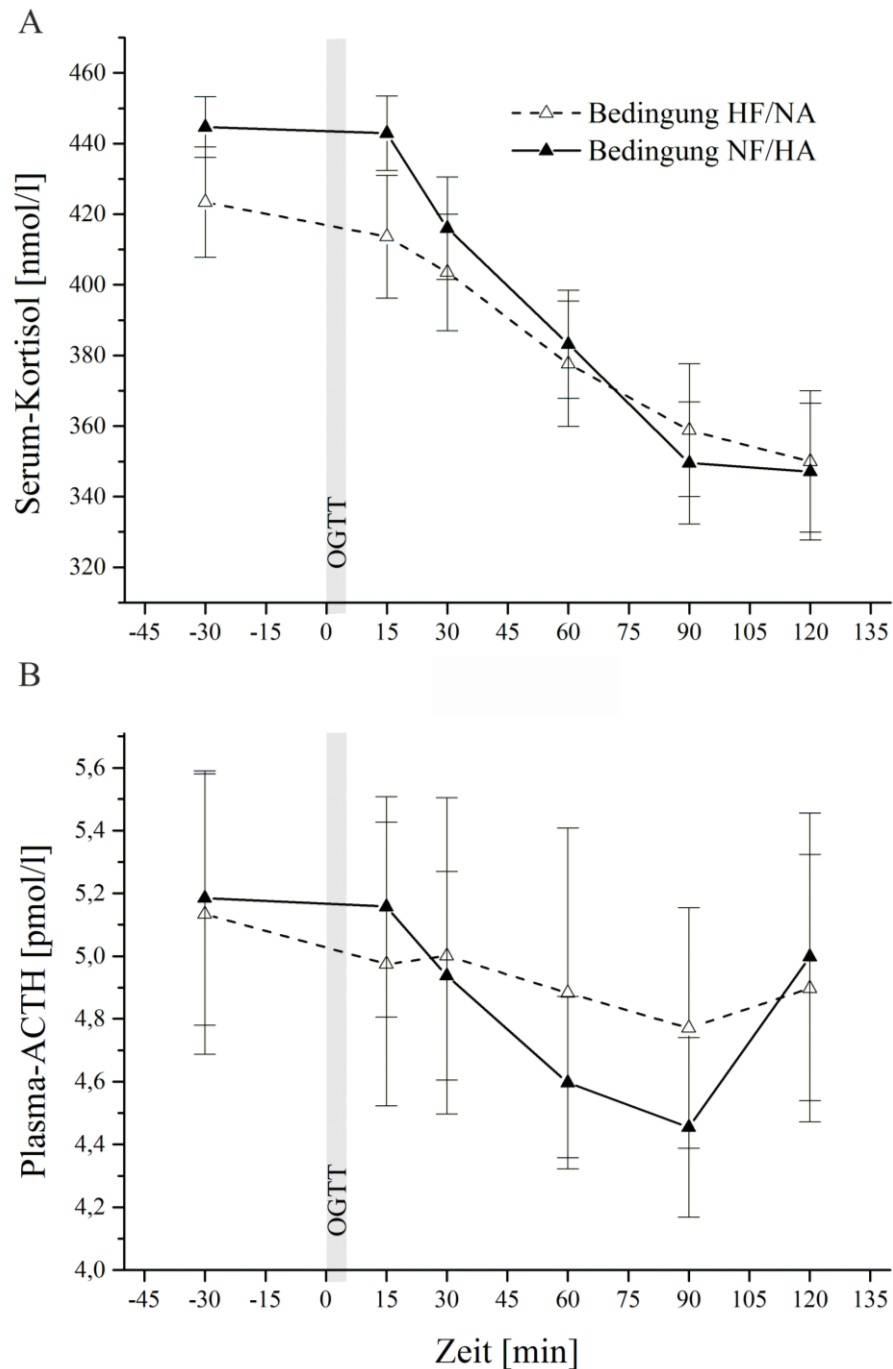
Frühstück:  $p = 0,528$ ; für das Abendessen:  $p = 0,651$ ). Dahingegen unterschied sich der Verlauf der Plasma-ACTH-Konzentrationen des hochkalorischen Frühstücks in diesem Zeitraum im Trend vom Verlauf der Konzentrationen des niederkalorischen Frühstücks im gleichen Zeitraum (08.30 Uhr bis 13.00 Uhr: ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,066$ ). Der Kaloriengehalt des Abendessens beeinflusste hingegen den Verlaufs der ACTH-Konzentrationen signifikant (18.45 Uhr bis 23.00 Uhr: ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,032$ ). Gegenüber dem präprandialen Wert sank die Plasma-ACTH-Konzentration eine Stunde nach dem niederkalorischen Frühstück signifikant ab (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,026$ ), wohingegen sich die ACTH-Konzentration im gleichen Zeitraum des hochkalorischen Frühstücks nicht signifikant änderte (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,754$ ), sodass eine Stunde nach dem hochkalorischen Frühstück eine signifikant höhere ACTH-Konzentration messbar war als nach dem niederkalorischen Frühstück (t-Test: 10.00 Uhr:  $p = 0,013$ ). Zwei und vier Stunden nach dem Frühstück bestand kein Konzentrationsunterschied (t-Test: 11.00 Uhr und 13.00 Uhr: beide  $p > 0,254$ ). Demgegenüber stieg die ACTH-Konzentration im Vergleich zum präprandialen Wert eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen signifikant an (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,020$ ), während sich eine Stunde nach dem niederkalorischen Abendessen kein signifikanter Konzentrationsunterschied zum präprandialen Wert zeigte (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,517$ ). Ein und vier Stunden nach dem Abendessen unterschied sich die ACTH-Konzentration nicht zwischen den Bedingungen (t-Test: 20.00 Uhr und 23.00 Uhr: beide  $p > 0,232$ ). Dahingegen erreichte die Plasma-ACTH-Konzentration zwei Stunden nach dem niederkalorischen Abendessen eine im Trend höhere Konzentration als zwei Stunden nach dem hochkalorischen Abendessen (t-Test: 21.00 Uhr:  $p = 0,058$ ).

Im prä- und postprandialen Zeitraum des isokalorischen Mittagessens (13.00 Uhr bis 18.45 Uhr) unterschieden sich die ACTH-Konzentrationen zwischen den Bedingungen nicht (ANOVA-Haupteffekt:  $p = 0,770$ ; ANOVA-Interaktionseffekt:  $p = 0,560$ ). In der Bedingungen HF/NA stieg die ACTH-Konzentration im Zeitraum von vor bis eine Stunde nach dem Mittagessen signifikant an (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,037$ ). Im Gegensatz dazu änderte sich die ACTH-Konzentration in der Bedingung NF/HA im gleichen Zeitraum nicht signifikant (ANOVA-Time-Effekt:  $p = 0,621$ ). Die ACTH-Konzentrationen unterschieden sich ein und drei Stunden nach dem Mittagessen nicht zwischen den Bedingungen (t-Test: 15.00 Uhr und 17.00 Uhr: beide  $p > 0,832$ ).

### 3.2.3 Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die Serum-Kortisol- und die Plasma-ACTH-Konzentrationen

#### 3.2.3.1 Parameter der HHN-Achse vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest an Tag 3

Die **Abbildung 13** zeigt die Ergebnisse der Kortisol- und ACTH-Messungen vor und während des OGTT. Vor dem OGTT unterschieden sich die Konzentrationen des Serum-Kortisols und des Plasma-ACTHs jeweils nicht signifikant voneinander (t-Test: beide  $p > 0,281$ ). Die unterschiedlichen Mahlzeitenmuster der Bedingungen HF/NA und NF/HA zeigten keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Konzentrationen von Kortisol oder ACTH über den gesamten OGTT-Verlauf an Tag 3 (ANOVA-Haupteffekt für Kortisol:  $p = 0,502$ ; ACTH:  $p = 0,775$ ; ANOVA-Interaktionseffekt für Kortisol:  $p = 0,548$ ; ACTH:  $p = 0,698$ ). 15 Minuten nach dem Verzehr der Zuckerlösung war weder die Serum-Kortisol-Konzentration noch die Plasma-ACTH-Konzentration in einer der beiden Bedingungen gesunken (ANOVA-Time-Effekt: alle  $p > 0,445$ ). Dahingegen sanken die Serum-Kortisol-Konzentrationen in beiden Bedingungen in der Zeit von vor bis 120 min nach Verzehr der Glukoselösung signifikant ab (ANOVA-Time-Effekt: HF/NA  $p = 0,004$ ; NF/HA  $p < 0,001$ ; **Abbildung 13A**). Jedoch änderten sich die Plasma-ACTH-Konzentrationen beider Bedingungen im gleichen Zeitraum nicht (ANOVA-Time-Effekt präprandial bis 120 min nach OGTT: HF/NA  $p = 0,789$ ; NF/HA  $p = 0,173$ ; **Abbildung 13B**).



**Abbildung 13** Serum-Kortisol- und Plasma-ACTH-Konzentrationen vor und nach dem oralen Glukosetoleranztest

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Konzentrationen von Kortisol im Serum (A) und ACTH im Plasma (B) vor und nach einem oralen Glukosetoleranztest (OGTT) um 09.00 Uhr an Tag 3. Die vorherigen Tage entsprachen entweder der HF/NA- (gestrichelte Linie) oder der NF/HA- Bedingung (durchgezogene Linie). Der OGTT wurde statt einer Mahlzeit innerhalb von 5 min eingenommen (0 min bis 5 min, grau hinterlegte Fläche).  $n=16$ .

## 4 Diskussion

Die Resultate meiner Studie zeigen, dass der Verzehr einer hoch- oder niederkalorischen Mahlzeit am Abend zu signifikant höheren Glukose-, C-Peptid- und Insulin-Konzentrationen führt als der Verzehr der identischen Mahlzeit am Morgen. Tatsächlich waren nach der hochkalorischen Mahlzeit am Abend Glukosewerte messbar, wie sie bei Diabetes-Patienten zu finden sind. Kortisol und ACTH als Parameter der HHN-Achse werden durch den Zeitpunkt der Hauptmahlzeit insgesamt nicht beeinflusst. Jedoch bewirkt eine hochkalorische Mahlzeit abends prozentual einen höheren postprandialen Kortisolanstieg als morgens. Eine zweitägige Ernährung mit Verzehr der Hauptmahlzeit am Abend führt am dritten konsekutiven Tag zu beeinträchtigten Nüchtern-Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen, jedoch zu keiner Beeinflussung von Kortisol und ACTH.

### 4.1 Glukosestoffwechsel

#### 4.1.1 Einfluss der Tageszeit auf die Glukosetoleranz

Der Zeitpunkt der Tageshauptmahlzeit hat einen zentralen Einfluss auf den Glukosestoffwechsel. Meine Studie bestätigt die Erkenntnis, dass die Glukosetoleranz bei gesunden jungen Männern am Abend geringer ist als am Morgen (12, 27, 43, 77, 214). Der Verzehr einer Mahlzeit am Abend führt postprandial zu signifikant höheren Plasma-Glukose-Konzentrationen als der Verzehr der identischen Mahlzeit am Morgen. Nach dem Abendessen lag die Glukose-Konzentration bis vier Stunden nach der Mahlzeit signifikant höher als nach dem identischen Frühstück. Dieser Effekt ist nicht nur nach einer hochkalorischen Mahlzeit nachweisbar, sondern bereits nach dem Verzehr einer niederkalorischen Mahlzeit.

Wenige Studien betrachteten bisher den zirkadianen Glukosestoffwechsel gesunder junger Männer. Die Studien mit einem vergleichbaren Probandenkollektiv zeigten nach einer singulären Glukosegabe (in Form einer zweistündigen intravenösen Glukoseinfusion (214), eines intravenösen (43) oder oralen Glukosebolus (12, 43) sowie einer einzelnen gemischten Mahlzeit (27, 77)) ebenfalls abends im Vergleich zu morgens eine herabgesetzte Glukosetoleranz. Demgegenüber kommen Studien zu widersprüchlichen Ergebnissen, die gesunden jungen Männern drei gemischte Mahlzeiten über den Tag anboten. Mahlherbe et al. stellten bei gesunden männlichen Probanden jeweils nach dem Verzehr von drei gemischten Mahlzeiten (je 33 % von 9357 kJ) keinen signifikanten Unterschied in den

jeweiligen postprandialen Plasma-Glukose-Konzentrationen fest (132). Höchstwahrscheinlich divergiert dieses Ergebnis von dem meiner Studie aufgrund einer früheren Mahlzeitengabe (06.30 Uhr, 11.30 Uhr und 17.00 Uhr vs. meine Studie: 09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr). Ein spätes Abendessen (22.30 Uhr) erzielt höhere Anstiege der Glukose-Konzentrationen als ein früheres Abendessen (19.00 Uhr) (183), sodass das Abendessen bei Mahlherbe et al. möglicherweise in einen Zeitraum fiel, in dem (noch) keine Glukosetoleranzminderung vorhanden war. Zudem wurden die Glukosemessungen im Blut zwar regelmäßig jede Stunde durchgeführt, jedoch wurde hierfür die 7-köpfige Studienpopulation in zwei Gruppen von 4 bzw. 3 Probanden geteilt. Beide Gruppen erhielten die Mahlzeiten zum gleichen Zeitpunkt, die Blutglukose wurden jedoch zwischen den Gruppen um eine halbe Stunde zeitversetzt gemessen. Folglich könnte durch diese Methode der Auswertung, die die kleine Studienpopulation erneut halbierte, die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund einer zu geringen Power eingeschränkt sein. Auch Polonsky et al. fanden keinen Unterschied der Plasma-Glukose-Konzentrationen im Zeitraum von vier Stunden nach der Mahlzeiteneinnahme zwischen Morgen und Abend, obwohl sie mit einer prozentualen Aufteilung des Tagesenergiebedarfs von 20 % morgens, 40 % mittags und 40 % abends und jeweils einem Kohlenhydratanteil von 50 % je Mahlzeit abends sogar eine größere Glukoselast verabreichten als morgens (167). Ihre normalgewichtige kleine Studienpopulation von 14 Probanden war gemischtgeschlechtlich und das durchschnittliche Alter betrug 39 Jahre. Damit lag es im Mittel 15 Jahre über dem Alter der Studienpopulation in meiner Studie. Die Größe der Studienpopulation, das Geschlecht sowie das Alter könnten jeweils zu einer abweichenden Glukosetoleranz geführt haben (19, 39, 75). Insgesamt ist demnach auch bei drei täglichen Mahlzeiten von einer zirkadianen Rhythmik der Glukosetoleranz bei gesunden jungen Männern auszugehen, die unabhängig von der Größe der Mahlzeit nach dem Abendessen zu höheren Plasma-Glukose-Konzentrationen führt als nach dem Frühstück.

Ursächlich für die geringere Glukosetoleranz sind zwei Mechanismen denkbar. Die Plasma-Glukose könnte am Abend (1) vermindert peripher aufgenommen oder (2) vermehrt in das Blut freigesetzt worden sein. Erstens könnte eine reduzierte Serum-Insulin-Konzentration abends eine verminderte Glukoseaufnahme verursachen und hierdurch zu hohen Plasma-Glukose-Konzentrationen beitragen. Tatsächlich werden in meiner Studie die C-Peptid- und die Insulin-Konzentrationen durch die Tageszeit der Nahrungsaufnahme ebenfalls beeinflusst. Während sich die Serumkonzentrationen beider Parameter eine Stunde nach den identischen Mahlzeiten zwischen den Tageszeiten gleichen, steigen sie im weiteren



Verlauf unabhängig vom Energiegehalt der Mahlzeit nach dem Abendessen höher an als nach dem identischen Frühstück. Diese Ergebnisse zu C-Peptid und Insulin stehen im Einklang mit früheren Studien, die gegenüber dem Morgen bei gesunden jungen Menschen am Abend verspätet einsetzende und länger anhaltend erhöhte Serum-Insulin-Konzentrationen nach einer einzelnen Glukosegabe beobachteten (12, 43, 77, 129). Die postprandiale Insulin-Konzentration nach drei gemischten Mahlzeiten wurde bisher bei gesunden jungen Männern kaum betrachtet. Malherbe et al. bestimmten im Rahmen von drei Mahlzeiten pro Tag den postprandialen Verlauf der Serum-Insulin-Konzentration bei diesem Probandenkollektiv. Die Tagesenergiemenge wurde auf drei gemischte Mahlzeiten à 3119 kJ aufgeteilt (132). Unter diesen Gegebenheiten lag die mittlere Insulin-Konzentration abends bis 3,5 Stunden nach der Mahlzeit oberhalb des Insulinausgangsniveaus, wohingegen am Morgen nach 2 Stunden der präprandiale Wert erreicht wurde. Demnach waren die Insulin-Konzentrationen ebenfalls abends länger erhöht als morgens. Dies stimmt mit den eigenen Ergebnissen überein. Theoretisch könnten die erhöhten Insulin-Konzentrationen am Abend zufällige Konzentrationsspitzen der pulsatischen Insulinsekretion darstellen (166). Es scheint möglich, dass die Ergebnisse hier zu hohe oder zu niedrige Werte gegenüber der mittleren Serumkonzentration abbilden, da nicht kontinuierlich, sondern punktuell die Serum-Insulin-Konzentration bestimmt wurde. Aufgrund der korrespondierenden C-Peptid-Werte im Serum, welche mit einer Halbwertszeit von etwa 25 min (66) deutlich über der Halbwertszeit des Insulins von 4 min bis 5 min (94) liegen, ist dies jedoch unwahrscheinlich.

Zusammenfassend bewirkt eine Mahlzeit, unabhängig vom Energiegehalt, bei jungen gesunden Männern am Abend über Stunden höhere Serum-Insulin- und Serum-C-Peptid-Konzentrationen als der Verzehr der identischen Mahlzeit am Morgen. Eine verminderte Insulinproduktions- und -sekretionsmenge verursacht demnach nicht die verminderte Glukosetoleranz am Abend. Weitere Einflussfaktoren, die eine Rolle in der tageszeitabhängigen peripheren Glukoseaufnahme spielen, sind die Verfügbarkeit und Sensitivität insulinabhängiger und -unabhängiger Rezeptoren peripherer Gewebe sowie zusätzliche Parameter wie Metabolite des Fettstoffwechsels und Hormone (Glukagon, Katecholamine, Ghrelin, Wachstumshormon, Melatonin, ACTH, Kortisol, GLP-1, GIP, Adipokine, Serotonin) (30, 104, 129, 210, 215, 229). Einige, wenn nicht alle dieser Faktoren, werden vom SCN kontrolliert (46, 61, 106, 120).

Eine weitere Ursache erhöhter Glukoseintoleranz könnte in der Stresshormonsekretion zu finden sein. Der Einfluss von Kortisol kann die Plasma-Glukose-Konzentration erhöhen (160). Morgens sind physiologisch die höchsten Kortisol-Konzentrationen zu messen. Dennoch erreichte die Plasma-Glukose am Abend höhere Konzentrationen als am Morgen. Offensichtlich hatte die Kortisol-Konzentration keinen unmittelbaren Einfluss auf die morgendliche Glukosetoleranz. Dies ist kongruent mit Studien, die durch einen akuten Anstieg des Serum-Kortisols die Konzentration der Plasma-Glukose nicht beeinflussen konnten (162, 210). Jedoch zeigten Plat et al., dass eine orale Kortisolapplikation mit einer Zeitverzögerung von 4 bis 6 Stunden die Insulinsensitivität für bis zu 16 Stunden vermindert und hierunter die Plasma-Glukose für bis zu 10 Stunden höher ansteigt als unter Placebo (163). Auch in meiner Studie fand sich nach dem Maximum der Kortisol-Konzentration am Morgen als Ausdruck einer verminderten Insulinsensitivität eine erhöhte Plasma-Glukose am Abend. In meinem Versuch lagen die maximalen Kortisolwerte innerhalb der physiologischen Norm (70). Plat et al. supprimierten die körpereigene Kortisolproduktion und substituierten diese oral mit 50 mg Kortisol. Die physiologische tägliche Produktionsrate von Kortisol liegt mit 10-20 mg weit unterhalb der verabreichten Kortisolmenge bei Plat et al. (103). Hypothetisch könnten jedoch auch physiologische Kortisolmengen am Morgen die Insulinsensitivität zeitlich verzögert herabsetzen, sodass abends eine verminderte Glukosetoleranz vorliegt. Im Widerspruch dazu stieg die Glukose-Konzentration 5 bis 7 Stunden nach dem Maximum der Kortisol-Konzentration nach dem Mittagessen (HF/NA) trotz adäquatem Insulinanstieg nicht an, sodass von einer erhöhten Insulinsensitivität zu diesem Zeitpunkt ausgegangen werden kann. Es scheint unwahrscheinlich, dass die Kortisol-Konzentration erst mit einer Zeitverzögerung von 10 Stunden die verminderte Glukosetoleranz am Abend bedingt.

Des Weiteren könnte eine vermehrte hepatische Insulinclearance am Abend zur gestörten Glukosetoleranz zu diesem Zeitpunkt beigetragen haben. Insulin kommt eine Schlüsselrolle in der Senkung der Glukose-Konzentration zu. Nach der Sekretion gelangen Insulin und C-Peptid in einem äquimolaren Verhältnis über die Vena portae in die Leber, wo Insulin einer Clearance von etwa 50% (First-Pass-Effekt) unterliegt (168). C-Peptid hingegen wird nicht hepatisch extrahiert (164), sodass über die C-Peptid-Insulin-Molar-Ratio (CIR) die hepatische Clearance der Insulin-Konzentration näherungsweise berechnet werden kann. In meiner Studie glich sich jeweils die CIR der niederkalorischen und der hochkalorischen Mahlzeiten trotz unterschiedlicher Tageszeitpunkte der Nahrungsaufnahme. Dies legt nahe, dass die Insulin-Clearance unabhängig vom Zeitpunkt

der Nahrungsaufnahme ist. Die Studienlage hierzu ist heterogen. Verschiedene Studien mit unterschiedlichen Methoden, die hepatische Clearance zu definieren, fanden teils ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Tageszeiten (43), wohingegen andere eine höhere hepatische Clearance am Abend (142, 179, 211) und in der Nacht (208) nachwiesen. In meiner Studie unterschied sich die CIR jeweils zur gleichen Tageszeit zwischen der hoch- und der niederkalorischen Mahlzeit, wobei jeweils nach der hochkalorischen Mahlzeit eine niedrigerer Insulin-Clearance vorlag. Dieses Ergebnis entspricht dem Versuch von Boden et al., die nachwiesen, dass unter konstanter Glukoseinfusion und hierdurch erzielten Plasma-Glukose-Konzentrationen von 12,6 mMol, 8,8 mMol oder 5,0 mMol, die Insulinclearance bei 12,6 mMol am niedrigsten ist (30). Danach nimmt am ehesten die Mahlzeitengröße einen Einfluss auf die hepatische Clearance und nicht der Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme. Auch wenn die CIR unter anderem aufgrund der unterschiedlichen Halbwertszeiten der Metabolite nur eine Einschätzung erlaubt, kann folglich die höhere Serum-Insulin-Konzentration am Abend im Vergleich zum Morgen nicht durch eine verminderte Insulin-Clearance am Abend erklärt werden.

Nicht zuletzt könnte ein rascher Insulinanstieg am Morgen, welcher vor der ersten postprandialen Messung erfolgt sein könnte ( $< 60$  min), einen Anstieg der Plasma-Glukose am Morgen vermindert haben. In diesem Fall hätte ein trägerer Anstieg des Serum-Insulins am Abend ohne einen raschen Insulinanstieg ( $< 60$  min) zu höheren Plasma-Glukose-Konzentrationen geführt. Tatsächlich erhoben Studien, die die Insulin-Konzentrationen in einem Zeitraum zwischen Mahlzeitenbeginn und einer Stunde postprandial erfassten, morgens initial eine höhere Spitzenkonzentration gegenüber abends (43, 77, 179). Durch die Wahl des ersten Messpunktes eine Stunde nach Beginn der Mahlzeit könnte so ein initial steiler Anstieg der Serum-Insulin-Konzentration in meiner Studie außerhalb der Messpunkte gelegen haben. Dieses aber bleibt derzeit Spekulation.

Neben den oben genannten Ursachen einer verminderten peripheren Aufnahme von Glukose, könnte auch eine vermehrte Freisetzung von Glukose ins Blut die verminderte Glukosetoleranz am Abend bedingen. So könnte eine vermehrte Glukoseaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt am Abend in einer höheren Plasma-Glukose-Konzentration resultieren. Unterschiedliche Nahrungszusammensetzungen aus Proteinen, Fetten, Ballaststoffen und Kohlenhydraten können den Glukosemetabolismus beeinflussen. Beispielsweise gibt es Hinweise, dass eine ballaststoffreiche Nahrung die Insulinsensitivität erhöht (220) und der Proteinanteil einer Mahlzeit allein zur Insulinsekretion führt und so die glukoseabhängige

Insulinsekretion verstärken kann (60, 67, 147). Um diese Einflussfaktoren ausschließen zu können, wurden in meiner Studie jeweils identische Mahlzeiten morgens und abends verabreicht. Jedoch wurden eine schnellere gastrale Entleerung am Abend (82, 144) sowie eine höhere Kohlenhydrataufnahme durch den Magen-Darm-Trakt am späten Abend beschrieben (206). Auch tageszeitabhängige Unterschiede der Geschwindigkeit in der Aufspaltung der Nahrungsbestandteile könnten zu einem längeren und höheren Glukoseanstieg beigetragen haben.

Ferner könnte eine vermehrte Glukoneogenese in der zweiten Tageshälfte eine höhere Plasma-Glukose am Abend induzieren. Die hepatische Glukoneogenese kann durch Insulin erniedrigt und durch Glukagon stimuliert werden (146, 182). Glukagon wiederum steigt durch Hypoglykämie sowie durch einen Anstieg von Aminosäuren wie Arginin und Alanin an und wird z. B. durch Insulin und freie Fettsäuren supprimiert (146). In meiner Studie bestand jedoch präprandial keine Hypoglykämie, sodass wahrscheinlich kein präprandialer Glukagon-Anstieg vorliegt. Außerdem unterschieden sich C-Peptid- und Insulin eine Stunde postprandial nicht zwischen morgens und abends. Daher ist anzunehmen, dass Insulin zu beiden Tageszeiten die Glukagonsekretion und damit die Glukoneogenese im selben Maße hemmt. Zudem konnte bei Ratten ein SCN-kontrollierter Anstieg der Glukoneogenese vor der Aktivitätsperiode beobachtet werden (121). Auch beim Menschen findet sich ein zirkadianer Rhythmus der hepatischen Glukoseproduktion mit einem Höhepunkt vor der Aktivitätsperiode (Morgen) statt vor der Ruhephase (45). Demnach erscheint eine hohe endogene Glukoseproduktion am Abend als Ursache für die erhöhte postprandiale Plasma-Glukose-Konzentration unwahrscheinlich.

Insgesamt ist ein komplexes Zusammenspiel von Mechanismen denkbar, welches die Glukosetoleranz am Abend vermindert. Meine Studie ergänzt die früheren Erkenntnisse um das Wissen, dass die Glukoselast einer gemischten Mahlzeit trotz signifikant höherer Insulin-Konzentrationen nach zwei und vier Stunden von jungen gesunden Männern am Abend schlechter toleriert wird als morgens. Dieses Ergebnis konnte unter einem Ernährungsmuster mit drei Mahlzeiten am Tag, wie es der gängigsten Essgewohnheit entspricht, und unter hoch standardisierten Bedingungen gezeigt werden.

#### 4.1.2 Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Glukosetoleranz

Eine hochkalorische Mahlzeit erhöht die Konzentrationen von Glukose, C-Peptid und Insulin postprandial stärker als eine niederkalorische. Dies gilt sowohl morgens als auch abends. Ein höherer Anstieg der Glukose- und Insulin-Konzentration nach der hochkalorischen Mahlzeit gegenüber der niederkalorischen Mahlzeit entspricht den Beobachtungen früherer Studien, in denen sich ebenfalls die postprandialen Glukose- und Insulin-Konzentrationen mit dem Anstieg des Kohlenhydratanteil der gemischten Mahlzeit zu gleichen Zeitpunkten erhöhten (7, 42, 189). Der Effekt der höheren Glukose-Konzentration am Abend im Vergleich zum Morgen wird demnach durch eine hochkalorische gegenüber einer niederkalorischen Mahlzeit verstärkt.

#### 4.1.3 Zeitpunkt der Hauptmahlzeit ist ein möglicher Risikofaktor für Typ 2-Diabetes

Wie oben dargelegt, erhöht sich die Plasma-Glukose nach dem Abendessen stärker und länger als nach der identischen Mahlzeit zum Frühstück. Außerdem erhöht eine hochkalorische Mahlzeit die Plasma-Glukose stärker als eine niederkalorische. Demnach bewirkt ein hochkalorisches Abendessen die höchsten und längsten postprandialen Konzentrationen von Glukose. Patienten mit Typ 2-Diabetes sowie Personen mit gestörter Glukosetoleranz zeigen ebenfalls postprandial einen länger andauernden und höheren Anstieg der Plasma-Glukose gegenüber Gesunden (205). Bei Nicht-Diabetikern wird eine herabgesetzte Insulinsensitivität (Insulinresistenz), wie sie beispielsweise bei Schwangerschaft, Steroidtherapie und Übergewicht auftritt, kompensiert (125). Funktioniert diese Kompensation nicht, resultiert ähnlich wie nach dem hochkalorischen Abendessen ein erhöhter Blutzucker, welcher auf eine prädiabetische Glukosetoleranzstörung hinweisen kann (125). In einer 6- bis 7-jährigen Langzeitstudie wurde bereits eine verminderte Toleranz gegenüber einer Glukosebelastung, die jedoch innerhalb des Normalbereichs lag, mit einem erhöhten Risiko für die zukünftige Entwicklung eines Typ 2-Diabetes assoziiert (2). Die in meiner Studie beobachteten Probanden zeigten kein Risiko einer Insulinresistenz, welche anhand des HOMA-IR-Index bewertet wurde. Je nach Population, Region und betrachteten Kriterien ergeben sich unterschiedliche Maximalwerte von beispielsweise 1,7 in Japan, 3,9 im Iran sowie 3,8 in Frankreich und 2,3 in Portugal (65, 200, 202). Der HOMA-IR-Index in meiner Studienpopulation lag mit einem individuellen Maximalwert von 1,8 und einem Durchschnitt von  $1,9 \pm 0,09$  unter den europäischen Maximalwerten. Trotzdem erreichten 6 (Tag 1) bzw. 10 (Tag 2) von 16 Probanden in der Bedingung mit

niederkalorischem Frühstück eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen eine Blutglukose-Konzentration von über 11,1 mmol/l. In der Bedingung mit hochkalorischem Frühstück verblieben die Spitzenkonzentrationen nach dem niederkalorischen Abendessen hingegen innerhalb des physiologischen Bereichs. Für die amerikanische Diabetes-Assoziation kann die Diagnose eines Diabetes mellitus bei einem tageszeit- und mahlzeitenunabhängig gemessenen Glukosewert von  $\geq 11,1$  mmol/l (Gelegenheits-Glukosewert) und dem Vorliegen von Hyperglykämiesymptomen wie Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust, Polyphagie oder verschwommenem Sehen gestellt werden (10). Es könnte spekuliert werden, dass durch eine langfristige Ernährung mit intermittierend sehr hohen Blutglukose-Konzentrationen den Blutgefäßen ähnlich geschadet wird, wie einem Typ 2-Diabetiker. Schon eine erhöhte Plasma-Glukose-Konzentration innerhalb der Norm scheint das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu steigern (76). So ist zudem von besonderem Interesse, dass die Konzentrationen von Glukose, Insulin und C-Peptid nach dem Mittagessen in meinem Versuch signifikant vom Kaloriengehalt des Frühstücks bestimmt wird. In der Bedingung mit niederkalorischem Frühstück steigen die Konzentrationen dieser Blutparameter nach dem Mittagessen signifikant an. Wohingegen in der Bedingung mit hochkalorischem Frühstück kein additiver Anstieg von Glukose, C-Peptid oder Insulin nach dem Mittagessen zu beobachten ist. Jakubowicz et al. erfassten ebenfalls einen geringeren Glukose- und Insulinstieg nach dem Mittagessen bei zuvor hochkalorischem Frühstück im Vergleich zu einem niederkalorischen Frühstück (98). Einschränkend ist zu bemerken, dass die Probanden bei Jakubowicz et al. ausschließlich weiblich waren und an einem Metabolischen Syndrom litten. Beides nimmt Einfluss auf den Glukosestoffwechsel (3, 10, 148, 192, 210). Dieses Phänomen kann jedoch durch den Staub-Traugott-Effekt erklärt werden, anhand dessen eine zweite Glukosebelastung nach einer ersten zu einer vergleichsweise geringeren Glukosepotenzierung führt (32). Meine Studie zeigt, dass ein hochkalorisches Frühstück im Gegensatz zu einem niederkalorischen die Glukosetoleranz mittags verbessert. Im Sinne der Vermeidung großer Schwankungen im Glukosestoffwechsel ist ein niederkalorisches Frühstück demnach kritisch zu sehen.

Ob die größte Tagesmahlzeit für zwei Tage am Abend oder am Morgen eingenommen wird, beeinflusst in meiner Studie nicht den Verlauf der Glukose-Konzentration eines OGTT bei gesunden jungen Männern. Allerdings zeigten die Probanden in der Bedingung mit niederkalorischem Frühstück und hochkalorischem Abendessen am dritten Morgen eine höhere Nüchtern-Glukose-Konzentration als in der gegensätzlichen Bedingung. Der mittlere OGTT-2-Stunden-Wert der Plasma-Glukose entspricht unter

beiden Bedingungen dem physiologischen Bereich (2-Stunden-Normwert  $< 7,8$  mmol/l (10)). Jedoch überschritt ein Proband am Folgemorgen des hochkalorischen Abendessens mit 9 mmol/l den Normwert, während am Folgemorgen des niederkalorischen Abendessens aus demselben Probandenkollektiv alle individuellen Glukosewerte unter 7,4 mmol/l lagen. Sowohl eine erhöhte Nüchternkonzentration von Glukose als auch eine höhere Glukose-Konzentration nach einer Glukosebelastung sind assoziiert mit der Entwicklung eines Typ 2-Diabetes (53, 180). Sogar eine erhöhte Nüchtern-Glukose-Konzentration innerhalb der Norm ist für junge Männer ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes (203). Aufgrund dieser Ergebnisse und trotz der sorgfältigen Auswahl von Probanden ohne Risikofaktoren für Typ 2-Diabetes, könnte daher der regelmäßige Verzehr eines hochkalorischen Abendessens bei Personen mit Risikofaktoren möglicherweise eine Erkrankung an Typ 2-Diabetes triggern.

Dahingegen hat der Zeitpunkt der Hauptmahlzeit für zwei konsekutive Tage in meiner Studie einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Konzentrationen von C-Peptid und Insulin während des OGTT am dritten Tag. Am Folgemorgen des hochkalorischen Abendessens waren nüchtern jeweils signifikant höhere Konzentrationen von C-Peptid und Insulin messbar als am Folgemorgen des niederkalorischen Abendessens. 90 min nach Verzehr der Zuckerlösung traf dies erneut für die C-Peptid- und die Insulin-Konzentrationen zu. Rein spekulativ könnte ein hochkalorisches Abendessen am Vortag kurzfristig die hepatischen Glukosespeicher in größerem Ausmaß füllen als ein niederkalorisches, sodass am Morgen eine höhere Glukoseausschüttung und ein höheres Serum-Insulin die Folgen sind. Umgekehrt würde das niederkalorische Abendessen weniger Glukose zur Speicherung bereitstellen, sodass morgens niedrigere Glukose- und Insulin-Konzentrationen messbar wären. Eine weitere Ursache der höheren Insulin-Konzentration am Folgemorgen des hochkalorischen Abendessens könnte das Dawn-Phänomen darstellen, welches insbesondere bei Typ-1- und Typ-2-Diabetikern vorgefunden wird, aber auch beim Gesunden beobachtet werden kann (31, 73). Es beschreibt einen spontanen Plasma-Glukoseanstieg und/oder erhöhten Insulinbedarf gegenüber der Nüchtern-Insulin-Konzentration vor dem Erwachen (etwa 05.00 Uhr bis 08.00 Uhr) (73, 107). Dieser wird am ehesten bedingt durch eine erhöhte hepatische Glukoseproduktion, welche zu erhöhten Serum-Insulin-Konzentrationen in diesem Zeitraum führt (73, 107). Obwohl der Anstieg der hepatischen Glukoseproduktion zeitlich mit einem zirkadianen Anstieg von Kortisol, Epinephrin und Norepinephrin zusammenfällt, wird eher ein Zusammenhang mit einem nächtlichen Anstieg des Wachstumshormons gesehen (31, 73). Mit beiden Theorien

übereinstimmend war in meiner Studie insbesondere die Nüchterninsulin-Konzentration nach dem hochkalorischen Abendessen erhöht.

Über den gesamten Tag betrachtet, erreichen Glukose, C-Peptid und Insulin in der Bedingung mit Verzehr der Hauptmahlzeit am Abend höhere Blutkonzentrationen gegenüber dem inversen Mahlzeitenmuster, bei dem die Hauptmahlzeit am Morgen eingenommen wurde. Dies ist unabhängig vom Bewegungsumfang, der Tagesenergiezufuhr und der Nahrungszusammensetzung. Damit konnte das Ergebnis von Morgan et al. reproduziert werden, bei dem die interstitielle Glukose über 20 Stunden nach Verzehr eines hochkalorischen Abendessens (~ 5.000 kJ) höhere Gesamtkonzentrationen aufwies als über 20 Stunden nach Verzehr des identischen Frühstücks (143). Obwohl in meiner Studie der glykämische Index der individuellen Mahlzeiten nicht bestimmt wurde, ist aufgrund der Beimengung von Maltodextrin, einem Zucker mit einem hohen glykämischen Index, davon auszugehen, dass insbesondere die hochkalorische Mahlzeit einen hohen glykämischen Index aufweist. Ein hoher glykämischer Index beschreibt, dass ein Lebensmittel aufgrund der Zusammensetzung seiner Kohlenhydrate schneller zu einem Blutzuckeranstieg führt als Nahrung mit einem niedrigen glykämischen Index trotz gleicher Nahrungszusammensetzung bezüglich Fetten, Proteinen, Kohlenhydraten (in Gramm) und Energiegehalt (in kJ) (36, 143). Dahingegen wird das oben genannte Ergebnis durch Nahrung mit einem niedrigen glykämischen Index reduziert. Niederglykämische Mahlzeiten mindern unabhängig davon, ob die Hauptmahlzeit zum Frühstück oder zum Abendessen eingenommen wird, die Tagesgesamtkonzentration von Glukose (38). Zudem erniedrigen sie sowohl die Nüchternglukosekonzentration, als auch die 24-Stunden-Glukose-Konzentration nach einer Woche im Vergleich zu einer Basisdiät (37). Ein Ersatz der hochkalorischen hochglykämischen Mahlzeit durch eine hochkalorische niederglykämische Mahlzeit könnte demnach zu einer insgesamt niedrigeren Tagesgesamtkonzentration von Glukose beitragen, würde jedoch wahrscheinlich nichts am Einfluss der Tageszeit auf die Glukose-Konzentration ändern.

Insgesamt scheint ein hochkalorisches Abendessen sowohl über den Tag betrachtet, nüchtern als auch im Rahmen eines OGTT am Folgetag die Insulin-Konzentration zu steigern. Eine erhöhte Insulin-Konzentration über den Tag wird mit einer gestörten Glukosetoleranz und Typ 2-Diabetes assoziiert. Reaven et al. demonstrierten, dass trotz Verzehr der identischen Mahlzeiten gesunde Probanden eine geringere Insulin-Konzentration über den Tag aufweisen als normalgewichtige Probanden mit gestörter Glukosetoleranz (172). Umgekehrt zeigten Dankner et al. in einer 24-jährigen



Langzeitstudie an 515 normoglykämischen Probanden, dass eine basale Hyperinsulinämie ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Glukosetoleranzstörung ist (50). Auch weitere Autoren suggerieren, dass eine primäre Hyperinsulinämie ursächlich einen Typ 2-Diabetes bedingt (169, 190).

Diese Ergebnisse implizieren, dass schon der zweitägige Verzehr eines niederkalorischen Frühstücks und eines hochkalorischen Abendessens die Glukosetoleranz verschlechtern im Vergleich zu einem Ernährungsmuster mit hochkalorischem Frühstück und niederkalorischem Abendessen.

## 4.2 Parameter der HHN-Achse

### 4.2.1 Einfluss der Tageszeit auf die HHN-Achse

Die Kortisol-Konzentrationen sinken in der Zeit zwischen 08.30 Uhr und 23.00 Uhr. Dies entspricht dem physiologischen Tagesverlauf der Kortisol-Konzentrationen mit Höchstwerten vor Beginn der Aktivitätsperiode und einem Nadir am Abend (95, 108, 127, 210, 212). Kongruent zu diesen Studien erreichten die Kortisol-Konzentrationen in meinem Versuch nach dem Frühstück signifikant höhere Werte als nach dem Abendessen.

In meiner Studie wies die ACTH-Konzentration eine zirkadiane Rhythmik auf. Einige Studien bestätigen diese Rhythmik (95, 127, 213), andere nicht (212). In der letztgenannten Studie wurde der BMI nicht angegeben und der Höchstwert des Bauchumfangs der Männer lag bei 123 cm und der der Frauen bei 93 cm, sodass von einer gemischten Population mit teilweise übergewichtigen Probanden auszugehen ist. Weiterhin betrug die mittlere Schlafdauer weniger als 4 Stunden. Übergewicht (116) und eine verminderte Schlafdauer (150) können zu Veränderungen der Kortisol- und der ACTH-Konzentration führen.

### 4.2.2 Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die HHN-Achse

Der Kaloriengehalt der Mahlzeit hat einen signifikanten Einfluss auf den postprandialen Kortisolanstieg. Am Morgen und am Abend führt die hochkalorische Mahlzeit über den prä- und postprandialen Zeitraum jeweils zu höheren Kortisol-Konzentrationen als die niederkalorische Mahlzeit. Dies steht im Kontrast zu einer Studie von Alleman et al., die keinen Unterschied der Kortisol-Konzentrationen zwischen kohlenhydratreichen Mahlzeiten mit 1256 kJ gegenüber 2512 kJ messen konnten (7). Die geringere Differenz des

Energiegehalts war im Gegensatz zur größeren Differenz in meiner Studie möglicherweise nicht ausreichend, um unterschiedliche Kortisol-Konzentrationen zu erzielen (Niederkalorische Mahlzeit:  $1024 \pm 16$  kJ bis hochkalorische Mahlzeit:  $6423 \pm 101$  kJ; Differenz: 5399 kJ). Alleman et al. verabreichten die Kohlenhydrate zudem als reine Dextrose gelöst in Wasser anstelle einer gemischten Mahlzeit. Jedoch bewirkt eine gemischte Mahlzeit einen Anstieg der Kortisol-Konzentration, während flüssige Glukose den physiologischen Abfall verlangsamt, ohne zu einem Anstieg der Kortisol-Konzentration zu führen (170). Stimson et al. begründen dies durch unterschiedliche Einflüsse der Nährstoffe Proteine, Fette und Kohlenhydrate auf die Kortisolsynthese in der Nebennierenrinde einerseits und die Kortisolsynthese außerhalb der Nebennierenrinde (Konversion von inaktivem Kortison zu aktivem Kortisol und vice versa) andererseits (196). Demnach beeinflusst neben der Zusammensetzung ebenso der Kaloriengehalt der Mahlzeit den postprandialen Kortisolanstieg gesunder junger Männer.

Sowohl nach dem hoch- als auch nach dem niederkalorischen Frühstück stieg die Kortisol-Konzentration nach dem Mittagessen in meiner Studie an. Dieses Ergebnis ist kongruent mit den Resultaten von Brandenberger et al., die ebenfalls einen postprandialen Kortisolanstieg nach dem Mittagessen (4602 kJ) maßen, nachdem zuvor ein Frühstück mit mittlerem Energiegehalt (2092 kJ) verzehrt wurde (34). Des Weiteren hat der Energiegehalt des Frühstücks keinen Einfluss auf den postprandialen Kortisolanstieg nach dem Mittagessen. Sowohl nach dem hoch- als auch nach dem niederkalorischen Frühstück fand sich in meiner Studie kein Unterschied des nahrungsinduzierten Anstiegs der Kortisol-Konzentration nach dem Mittagessen. Demgegenüber zeigten Witbracht et al., dass normal- bis übergewichtige Frauen, die an den Verzicht des Frühstücks gewohnt waren, ohne Frühstück einen größeren Kortisolanstieg nach dem Mittagessen aufwiesen gegenüber einer Kontrollgruppe, die regelmäßig und auch am Versuchstag frühstückte (227). Einschränkend ist zu bemerken, dass längeres Fasten ebenfalls mit einer Kortisolerhöhung einhergehen kann (93). Vor dem Hintergrund der eigenen Ergebnisse kann spekuliert werden, dass ein niederkalorisches Frühstück bei jungen gesunden Männern nicht zur Überaktivität der HHN-Achse führt.

Bislang gibt es keine Studie, die den Einfluss des Kaloriengehalts einer Mahlzeit auf die Plasma-ACTH-Konzentration untersucht hat. In meiner Studie wird die Höhe der Plasma-ACTH-Konzentration durch den Kaloriengehalt der Nahrung nicht signifikant beeinflusst. Dies trifft sowohl für das Frühstück als auch für das Abendessen zu. Jedoch verlangsamt die

hochkalorische Mahlzeit am Morgen und am Abend den zirkadianen Konzentrationsabfall des Plasma-ACTH deutlicher. Einerseits zeigt sich eine Stunde nach dem hochkalorischen Frühstück keine signifikante Konzentrationsänderung, während die ACTH-Konzentration nach dem niederkalorischen Frühstück absinkt. Andererseits steigt die Plasmakonzentration von ACTH eine Stunde nach dem hochkalorischen Abendessen an, während sie eine Stunde nach dem niederkalorischen Abendessen keine signifikante Konzentrationsänderung aufweist. In früheren Studien wurde gezeigt, dass die ACTH-Konzentration im peripheren Blut durch eine proteinreiche Mahlzeit sowie durch bestimmte Aminosäuren wie Arginin und Tryptophan steigt (14). In meiner Studie enthielt die hochkalorische Mahlzeit durch die größere Masse einen höheren Proteinanteil. Dieser könnte die höhere ACTH-Konzentration mit verursacht haben. Benedict et al. zeigten, dass nasogastral verabreichtes Protein (Casein-Hydrolysat) zu einem Anstieg der Plasma-ACTH-Konzentration führt, jedoch nicht die intravenöse Gabe (24). Die Autoren schlussfolgern, dass die gastrointestinalen Mukosa am postprandialen ACTH-Anstieg beteiligt ist. Folglich wird der postprandiale ACTH-Anstieg gesunder junger Männer ebenfalls von der Zusammensetzung sowie vom Kaloriengehalt der Mahlzeit beeinflusst.

In meiner Studie hatte der Kaloriengehalt des Frühstücks einen signifikanten Einfluss auf den Anstieg der Plasma-ACTH-Konzentration nach dem Mittagessen. In der Bedingung mit hochkalorischem Frühstück stieg die Plasma-ACTH-Konzentration eine Stunde nach dem Mittagessen signifikant an, während sie sich in der Bedingung mit niederkalorischem Frühstück nach dem Mittagessen nicht signifikant änderte. Frühere Studien verzeichneten einen Anstieg der ACTH-Konzentration nach dem Mittagessen nach zuvor verzehrtem Frühstück unbekannter Menge (59, 145, 157) sowie nach einem Frühstück mit 33 % TEE (193). Eine andere Studie konnte keinen Anstieg nach dem Mittagessen messen, nachdem zuvor ein Frühstück von ca. 1275 kJ verzehrt wurde (141). Der Energiegehalt entspricht etwa dem der niederkalorischen Mahlzeit von  $1024 \pm 16$  kJ in meinem Versuch. Es könnte daher sein, dass der postprandiale ACTH-Anstieg mittags erst ab einer größeren Frühstücksgroße auftritt. Im Widerspruch hierzu zeigten 7 normalgewichtige und 19 übergewichtige Frauen in einer Studie von Pasquali et al. einen Anstieg der ACTH-Konzentration nach dem Mittagessen, obwohl sie kein Frühstück erhielten (157). Zu bemängeln ist neben der geringen Studienpopulation der Normalgewichtigen bei Pasquali et al., dass die Einnahme einer oralen Kontrazeption nicht standardisiert wurde, obwohl diese die HHN-Achse beeinflussen kann (72, 112, 119). Wie oben dargelegt, könnte die Zusammensetzung des Frühstücks sowie auch die des Mittagessens selbst eine Rolle im Anstieg der ACTH-

Konzentration nach dem Mittagessen einnehmen. Weiterhin ist es möglich, dass auch nach dem niederkalorischen Frühstück in meiner Studie mittags ein Anstieg der ACTH-Konzentration erfolgte, dieser aber vor dem ersten Messpunkt nach einer Stunde lag, sodass er nicht abgebildet wurde. Umgekehrt könnte das umfangreichere Frühstück in meiner Studie dazu geführt haben, dass die Probanden hiervon zum Zeitpunkt des Mittagessens noch satt waren, der Verzehr einer weiteren Testmahlzeit in einem bestimmten Zeitrahmen bei ihnen Stress hervorgerufen hat und hierdurch die ACTH-Konzentration stieg. Weitere Studien sollten herausfinden, ob und inwiefern der postprandiale ACTH-Anstieg mittags vom Kaloriengehalt des Frühstücks abhängt.

#### *4.2.3 Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die HHN-Achse*

Die absoluten postprandialen Kortisolanstiege eine Stunde nach dem Verzehr des hochkalorischen Frühstücks, des hochkalorischen Abendessens sowie des Mittagessens unterschieden sich in meinem Versuch nicht. Allerdings ist der Energiegehalt des Mittagessens mit  $1864 \pm 29$  kJ deutlich geringer als der der hochkalorischen Mahlzeit mit  $6423 \pm 101$  kJ (Differenz 4559 kJ). Entsprechend ist der Kortisolanstieg bezogen auf den Energiegehalt der Mahlzeit in meiner Studie nach dem Mittagessen am höchsten. Es gibt bisher wenige und widersprüchliche Ergebnisse in der Literatur hierzu. Einige Studien beobachteten ebenfalls nach dem Mittagessen einen stärkeren Anstieg der Kortisol-Konzentration als nach dem Abendessen (34, 68, 157, 193). Rácz et al. erfassten hingegen in zwei verschiedenen Studien an je 8 Frauen einen postprandialen Anstieg der Kortisol-Konzentration nach dem Frühstück, nicht jedoch nach dem Mittag- oder Abendessen (170, 171). Ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte neben der kleinen Studienpopulation, die Zusammensetzung der getesteten Mahlzeiten darstellen, da beispielsweise kohlenhydratreiche, proteinreiche oder fetthaltige Nahrung zu divergierenden postprandialen Anstiegen der Kortisol-Konzentration führen (7, 96, 126, 136, 149, 193). Des Weiteren können das Geschlecht sowie die Fettverteilung Einfluss auf die postprandialen Kortisol-Konzentrationen nehmen (135, 157, 217). Zudem wurde der Umfang der körperlichen Aktivität bei Rácz et al. nicht standardisiert, obwohl sportliche Aktivität zu einer Abnahme des postprandialen Kortisolanstiegs am Mittag führen kann (34).

Im Gegensatz zum absoluten postprandialen Kortisolanstieg, der sich morgens und abends gleicht, entspricht dies prozentual einem dreifach höheren Anstieg der Kortisol-Konzentration am Abend gegenüber dem Morgen. Dieser Unterschied könnte möglicherweise negative gesundheitliche Auswirkungen haben, wie folgende Studien

zeigen. Bei Übergewichtigen geht die endogene Kortisolproduktion am Abend mit der Expression von Genen im subkutanen Fettgewebe einher, die im Zusammenhang mit Entzündung, Energiehomöostase und lokaler zirkadianer Rhythmik stehen (159). Die endogene Kortisolproduktion am Morgen hat hingegen keinen Einfluss auf die Genexpression. Einschränkend ist hier zu bemerken, dass Übergewichtige ein insgesamt abgeflachtes Kortisolprofil über den Tag aufweisen im Vergleich zu Normalgewichtigen, die einen deutlich absinkenden Tagesverlauf vorzeigen (73, 178). Eine erhöhte Kortisol-Konzentration am Abend zeugt bei Normalgewichtigen von einer Fehlregulation des negativen Feedback-Mechanismus und steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Übergewicht (26). Demgegenüber ist der postprandiale Anstieg der Kortisol-Konzentration eine physiologische Reaktion Normalgewichtiger, die bei Übergewichtigen ausbleibt (116) oder übermäßig zu beobachten ist (114). Ein gesunder zirkadianer Rhythmus der HHN-Achse wird charakterisiert durch einen Kortisolanstieg am Morgen und ein Absinken im Tagesverlauf (73). Eine Abflachung, Überaktivität oder Umkehrung des Kortisolprofils sind hingegen mit multiplen Erkrankungen assoziiert (z.B. Depression, Metabolisches Syndrom, Typ 2-Diabetes, Adipositas) (17, 20, 47, 80, 116, 124, 210). In früheren Studien war durch die Verschiebung des Nahrungszeitpunktes eine Abflachung des Kortisolprofils bewirkt worden (17, 81). Hierdurch wurde der Verzehr einer größeren Energiemenge zum Abend hin verschoben. Dieses Ergebnis konnte durch die Verschiebung der größten Energieaufnahme gen Abend im eigenen Versuch nicht reproduziert werden. Verglichen mit einem niederkalorischen Abendessen für zwei Tage, hatte das hochkalorische Abendessen am dritten Tag ebenfalls keinen Einfluss auf den zirkadianen Abfall der Kortisol-Konzentration (vor und nach Provokation durch einen OGTT).

Es scheint aber möglich, dass ein starker postprandialer Anstieg der Kortisol-Konzentration am Abend in einen Zeitraum fällt, der zur Entwicklung der oben genannten Erkrankungen beitragen könnte. Jedoch führt ein hochkalorisches Abendessen für zwei konsekutive Tage bei jungen gesunden Männern nicht zu einer Abflachung des Kortisolprofils. Obwohl in meiner Studie der Licht-Dunkel-Rhythmus konstant gehalten wurde und Kortisol als zentralnervös vom SCN gesteuertes Hormon gilt, könnte die Adaptation an eine hochkalorische Mahlzeit am Abend länger benötigen und erst langfristig zu Veränderungen der zirkadianen Rhythmik von Kortisol führen.

Der Einfluss des Mahlzeitenmusters auf die Konzentrationen von ACTH stellte sich folgendermaßen dar: Ob die Hauptmahlzeit der zwei vorangegangenen Tage am Morgen

oder am Abend eingenommen wurde, beeinflusste die ACTH-Konzentrationen nach einer Glukosebelastung (OGTT) am dritten Morgen nicht. Jedoch konnte nach dem OGTT in keiner Bedingung ein zirkadianer Abfall der ACTH-Konzentration nachgewiesen werden. Möglicherweise war ein zirkadian bedingter Konzentrationsabfall durch einen leichten Anstieg der ACTH-Konzentrationen durch die Glukoseingestion maskiert. In meiner Studie beeinflusste die Reihenfolge der Mahlzeiten die Tagesgesamtkonzentration nicht. Insgesamt scheinen sich die ACTH-Konzentrationen nicht zwischen Normalgewichtigen und Übergewichtigen zu unterscheiden. Scavo et al. stellten keinen Unterschied der ACTH-Konzentrationen nach einem OGTT zwischen Übergewichtigen und Normalgewichtigen fest (184). Und Pasquali et al. zeigten, dass sich die mittlere Tagesgesamtkonzentration (8.00 Uhr bis 20.00 Uhr) von ACTH nicht zwischen übergewichtigen und normalgewichtigen prämenopausalen Frauen unterscheidet (157). Jedoch zeigten Giovanni et al., dass Übergewichtige zwar normwertige ACTH-Konzentrationen aufweisen, dass jedoch die basale ACTH-Konzentration sowie die ACTH-Konzentration nach einem OGTT nach einer 90-tägigen Gewichtsreduktion mit Verlust von 30 % des Körpergewichts signifikant sinken (78). Ein Einfluss des Zeitpunktes der Hauptmahlzeit auf die ACTH-Konzentration, der die Genese von Adipositas oder Typ 2-Diabetes begünstigen könnte, scheint daher unwahrscheinlich.

#### 4.3 Klinische Bedeutung und Ausblick

Meine Studie bestätigt, dass auch gesunde junge Männer ohne Risikofaktoren für einen Typ 2-Diabetes durch ein Ernährungsmuster mit niederkalorischem Frühstück und hochkalorischem Abendessen innerhalb von drei Tagen eine Verschlechterung der Glukosetoleranz am Abend, erhöhte Tagesgesamtkonzentrationen und erhöhte Nüchternkonzentrationen von Glukose, C-Peptid und Insulin aufweisen im Vergleich zu einem inversen Mahlzeitenmuster mit hochkalorischem Frühstück und niederkalorischem Abendessen. Jedoch gilt eine erhöhte Nüchternkonzentration sowie eine erhöhte postprandiale Konzentration von Insulin und Glukose jeweils als Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes (50, 180, 203). Der zirkadiane Rhythmus der ACTH- oder der Kortisol-Konzentrationen wird durch die Reihenfolge der Mahlzeiten in meiner Studie nicht beeinflusst. Jedoch führt der Verzehr der Tageshauptmahlzeit am Abend im Gegensatz zum Morgen zu prozentual höheren abendlichen Kortisol-Konzentration. Eine erhöhte Kortisol-Konzentration am Abend zeugt bei Normalgewichtigen von einer

Fehlregulation des negativen Feedback-Mechanismus und steht im Zusammenhang mit der Entwicklung von Übergewicht (26). So könnte bei jungen gesunden Männern im Verlauf von Jahren die Entwicklung von Übergewicht und in der weiteren Abfolge die Entwicklung von Typ 2-Diabetes durch ein hochkalorisches Abendessen begünstigt werden. Ein niederkalorisches Frühstück sowie der Verzehr der Hauptmahlzeit am Abend stellen ein gängiges Ernährungsmuster dar. Gemäß den Ergebnissen meiner Studie ist der Verzehr der hochkalorischen Mahlzeit am Abend im Rahmen eines Ernährungsmusters mit drei Mahlzeiten am Tag nicht zu empfehlen. Stattdessen ist die inverse Mahlzeitenreihenfolge mit hochkalorischem Frühstück und niederkalorischem Abendessen klar vorzuziehen.

Weitere Studien sollten überprüfen, in wie weit intermittierend hohe Glukose- und Kortisol-Konzentrationen am Abend beim Gesunden zu Erkrankungen führen. Überdies wäre es wichtig zu analysieren, welche Auswirkungen andere Ernährungsmuster (z.B. hochkalorisch morgens und abends) auf die hier erhobenen Parameter haben. Beispielsweise könnte ein niederkalorisches Frühstück den Haupteffekt auf den gesamten Tagesverlauf des Glukose- und Stressstoffwechsels ausüben. Zudem sollten künftige Langzeitexperimente explorieren, ob individuell angepasste balancierte Ernährungsstile, mit dem Fokus auf einer Mahlzeiteinnahme am Morgen, stoffwechselfördernde Effekte in der Prävention von Adipositas und Typ 2-Diabetes aufweisen könnten. Durch diese einfache und kostengünstige Maßnahme könnte so möglicherweise der steigenden Prävalenz und den daraus erwachsenden Problemen von Adipositas und Typ 2-Diabetes entgegengewirkt werden.

## 5 Zusammenfassung

In aktuellen Studien wird der Verzehr der Hauptmahlzeit am Abend mit der Entwicklung von Risikofaktoren für Adipositas und Typ 2-Diabetes assoziiert. Beide Erkrankungen sind mit einer verminderten Glukosetoleranz und einem veränderten Kortisolprofil assoziiert. Wissenschaftliche Studien wiesen eine zirkadiane Rhythmik im Glukose- und Kortisolstoffwechsel nach, wobei bisher noch keine gesicherten standardisierten Daten über den Einfluss des Kaloriengehalts der Mahlzeit im Tagesverlauf auf diese Parameter bei gesunden jungen Männern vorliegen.

Im Rahmen meiner Arbeit wurde daher experimentell untersucht, wie sich der Energiegehalt einer Mahlzeit zum Frühstück und Abendessen auf den physiologischen Glukosestoffwechsel und die HHN-Achse auswirkt. Hierfür erhielten 16 gesunde, normalgewichtige, junge Männer jeweils randomisiert und einfach-verblindet sowohl für zwei Tage morgens 69% des benötigten Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE und abends 11% TEE als auch für zwei Tage, vice versa, d.h. morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Am dritten Morgen wurde jeweils ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Durch prä- und postprandiale Messungen an allen drei Tagen wurden die Konzentrationsverläufe von Glukose, C-Peptid, Insulin, Adrenocorticotropem Hormon (ACTH) und Kortisol bestimmt.

Der Verzehr einer Mahlzeit am Abend erhöhte unabhängig von der Größe die postprandialen Glukose-, C-Peptid- und Insulin-Konzentrationen signifikant stärker als der Verzehr der identischen Mahlzeit am Morgen. Nach dem hochkalorischen Abendessen waren teils diabetische Glukosewerte messbar. Kortisol und ACTH als Parameter der HHN-Achse wurden durch den Zeitpunkt der Hauptmahlzeit insgesamt nicht beeinflusst. Jedoch bewirkte eine hochkalorische Mahlzeit abends prozentual einen höheren postprandialen Kortisolanstieg als morgens. Eine zweitägige Ernährung mit Verzehr der Hauptmahlzeit am Abend führte am dritten konsekutiven Tag zu beeinträchtigten Nüchtern-Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen, jedoch zu keiner Beeinflussung von Kortisol und ACTH.

Erhöhte postprandiale und Nüchtern-Konzentrationen von Insulin und Glukose sind jeweils Risikofaktoren eines Typ-2-Diabetes. Zudem sind hohe Kortisol-Konzentrationen am Abend mit der Entwicklung von Übergewicht assoziiert. So könnten auch junge gesunde Männer durch ein hochkalorisches Abendessen über Jahre Übergewicht und schließlich Typ 2-Diabetes entwickeln. Vor diesem Hintergrund ist die inverse Mahlzeitenreihenfolge mit hochkalorischem Frühstück und niederkalorischem Abendessen zu empfehlen.



## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, Adams RJ, Aekplakorn W, Ezzati M, et al.: Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet* 390, 2627–2642 (2017)
- 2 Abdul-Ghani MA, Stern MP, Lyssenko V, Tuomi T, Groop L, DeFronzo RA: Minimal Contribution of Fasting Hyperglycemia to the Incidence of Type 2 Diabetes in Subjects With Normal 2-h Plasma Glucose. *Diabetes Care* 33, 557–561 (2010)
- 3 Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ: Postprandial plasma glucose, insulin, glucagon and triglyceride response to a standard diet in normal subjects. *Diabetologia* 12, 61–67 (1976)
- 4 Al-Damluji S, Iveson T, Thomas JM, Pendlebury DJ, Rees LH, Besser GM: Food-Induced Cortisol Secretion Is Mediated By Central Alpha-1 Adrenoceptor Modulation of Pituitary ACTH Secretion. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 26, 629–636 (1987)
- 5 Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart J, James WPT, Loria CM, Smith SC: Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 120, 1640–1645 (2009)
- 6 Allaman-Pillet N, Roduit R, Oberson A, Abdelli S, Ruiz J, Beckmann JS, Schorderet DF, Bonny C: Circadian regulation of islet genes involved in insulin production and secretion. *Mol. Cell. Endocrinol.* 226, 59–66 (2004)
- 7 Alleman RJJ, Bloomer RJ: Hormonal response to lipid and carbohydrate meals during the acute postprandial period. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 8, 1–8 (2011)
- 8 Almoosawi S, Winter J, Prynn CJ, Hardy R, Stephen AM: Daily profiles of energy and nutrient intakes: are eating profiles changing over time? *Eur. J. Clin. Nutr.* 66, 678–686 (2012)
- 9 American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 37, 81–90 (2014)
- 10 American Diabetes Association: 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 39, 13–22 (2016)
- 11 Angeles-Castellanos M, Salgado-Delgado R, Rodriguez K, Buijs RM, Escobar C: The Suprachiasmatic Nucleus Participates in Food Entrainment: A Lesion Study. *Neuroscience* 165, 1115–1126 (2010)
- 12 Aparicio NJ, Puchulu FE, Gagliardino JJ, Ruiz M, Llorens JM, Ruiz J, Lamas A, De Miguel R: Circadian Variation of the Blood Glucose, Plasma Insulin and Human Growth Hormone Levels in Response to an Oral Glucose Load in Normal Subjects. *Diabetes* 23, 132–137 (1974)
- 13 Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW: Circadian Timing of Food Intake Contributes to Weight Gain. *Obesity (Silver Spring)*. 17, 2100–2102 (2009)
- 14 Arendt J, Hampton S, English J, Kwasowski P, Marks V: 24-Hour Profiles of Melatonin, Cortisol, Insulin, C-Peptide and GIP Following a Meal and Subsequent Fasting. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 16, 89–95 (1982)
- 15 Bae M-J, Song Y-M, Shin J-Y, Choi B-Y, Keum J-H, Lee E-A: The Association Between Shift Work and Health Behavior: Findings from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Korean J. Fam. Med.* 38, 86–92 (2017)
- 16 Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, Pyörälä K, Pyörälä M, Forhan A, Eschwège E:

- High Blood Glucose Concentration Is a Risk Factor for Mortality in Middle-Aged Nondiabetic men: 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care* 21, 360–367 (1998)
- 17 Bandín C, Scheer FAJL, Luque AJ, Ávila-Gandía V, Zamora S, Madrid JA, Gómez-Abellán P, Garaulet M: Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int. J. Obes. (Lond)*. 39, 828–833 (2015)
- 18 Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC: Role of Sleep Timing in Caloric Intake and BMI. *Obesity* 19, 1374–1381 (2011)
- 19 Basu R, Man CD, Campioni M, Basu A, Klee G, Toffolo G, Cobelli C, Rizza RA: Effects of Age and Sex on Postprandial Glucose Metabolism - Differences in Glucose Turnover, Insulin Secretion, Insulin Action, and Hepatic Insulin Extraction. *Diabetes* 55, 2001–2014 (2006)
- 20 Baughman P, Andrew ME, Burchfiel CM, Fekedulegn D, Hartley TA, Violanti JM, Miller DB: High-Protein Meal Challenge Reveals the Association Between the Salivary Cortisol Response and Metabolic Syndrome in Police Officers. *Am. J. Hum. Biol.* 28, 138–144 (2016)
- 21 Bedrosian TA, Nelson RJ: Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl. Psychiatry* 7, e1017 (2017)
- 22 Begg DP, Woods SC: The endocrinology of food intake. *Nat. Rev. Endocrinol.* 9, 584–597 (2013)
- 23 Begg DP, Woods SC: Interactions between the central nervous system and pancreatic islet secretions: a historical perspective. *Adv. Physiol. Educ.* 37, 53–60 (2013)
- 24 Benedict C, Hallschmid M, Scheibner J, Niemeyer D, Schultes B, Merl V, Fehm HL, Born J, Kern W: Gut Protein Uptake and Mechanisms of Meal-Induced Cortisol Release. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90, 1692–1696 (2005)
- 25 Bertéus Forslund H, Lindroos AK, Sjöström L, Lissner L: Meal patterns and obesity in Swedish women- a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56, 740–747 (2002)
- 26 Björntorp P: Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes. Rev.* 2, 73–86 (2001)
- 27 Bo S, Fadda M, Castiglione A, Ciccone G, De Francesco A, Fedele D, Guggino A, Parasiliti Caprino M, Ferrara S, Vezio Boggio M, Mengozzi G, Ghigo E, Maccario M, Broglio F: Is the timing of caloric intake associated with variation in diet-induced thermogenesis and in the metabolic pattern? A randomized cross-over study. *Int. J. Obes. (Lond)*. 39, 1689–1695 (2015)
- 28 Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, Gentile L, Durazzo M, Ghigo E, Cassader M: Consuming More of Daily Caloric Intake at Dinner Predisposes to Obesity. A 6-Year Population-Based Prospective Cohort Study. *PLoS One* 9, e108467 (2014)
- 29 Boden G, Chen X, Polansky M: Disruption of Circadian Insulin Secretion is Associated with Reduced Glucose Uptake in First-degree Relatives of Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes* 48, 2182–2188 (1999)
- 30 Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X: Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am. J. Physiol.* 271, E246–E252 (1996)
- 31 Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, Lolli C, Campbell P, Brunetti P, Gerich JE: Demonstration of a Dawn Phenomenon in Normal Human Volunteers. *Diabetes* 33, 1150–1153 (1984)
- 32 Bonuccelli S, Muscelli E, Gastaldelli A, Barsotti E, Astiarraga BD, Holst JJ, Mari A, Ferrannini E: Improved tolerance to sequential glucose loading (Staub-Traugott

- effect): size and mechanisms. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297, E532–E537 (2009)
- 33 Bornstein SR, Engeland WC, Ehrhart-Bornstein M, Herman JP: Dissociation of ACTH and glucocorticoids. *Trends Endocrinol. Metab.* 19, 175–180 (2008)
  - 34 Brandenberger G, Follenius M, Hietter B, Reinhardt B, Siméoni M: Feedback from Meal-Related Peaks Determines Diurnal Changes in Cortisol Response to Exercise. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 54, 592–596 (1982)
  - 35 Bray GA, Popkin BM: Dietary Sugar and Body Weight: Have We Reached a Crisis in the Epidemic of Obesity and Diabetes? *Diabetes Care* 37, 950–956 (2014)
  - 36 Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, Wolever TMS: Glycaemic index methodology. *Nutr. Res. Rev.* 18, 145–171 (2005)
  - 37 Brynes AE, Adamson J, Dornhorst A, Frost GS: The beneficial effect of a diet with low glycaemic index on 24 h glucose profiles in healthy young people as assessed by continuous glucose monitoring. *Br. J. Nutr.* 93, 179–182 (2005)
  - 38 Brynes AE, Edwards CM, Ghatei MA, Dornhorst A, Morgan LM, Bloom SR, Frost GS: A randomised four-intervention crossover study investigating the effect of carbohydrates on daytime profiles of insulin, glucose, non-esterified fatty acids and triacylglycerols in middle-aged men. *Br. J. Nutr.* 89, 207–218 (2003)
  - 39 Bryzgalova G, Gao H, Ahren B, Zierath JR, Galuska D, Steiler TL, Dahlman-Wright K, Nilsson S, Gustafsson JÅ, Efendic S, Khan A: Evidence that oestrogen receptor- $\alpha$  plays an important role in the regulation of glucose homeostasis in mice: Insulin sensitivity in the liver. *Diabetologia* 49, 588–597 (2006)
  - 40 Buchvold HV, Pallesen S, Waage S, Bjorvatn B: Shift Work Schedule and Night Work Load: Effects on Body Mass Index – A Four-Year Longitudinal Study. *Scand. J. Work. Environ. Health* 44, 251–257 (2018)
  - 41 Buijs RM, Kalsbeek A: Hypothalamic Integration of Central and Peripheral Clocks. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 521–526 (2001)
  - 42 Callahan HS, Cummings DE, Pepe MS, Breen PA, Matthys CC, Weigle DS: Postprandial Suppression of Plasma Ghrelin Level is Proportional to Ingested Caloric Load But Does Not Predict Intermeal Interval in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 1319–1324 (2004)
  - 43 Carroll K, Nestel P: Diurnal Variation of Glucose Tolerance and Insulin Secretion in Man. *Diabetes* 22, 333–348 (1973)
  - 44 Chowdhury EA, Richardson JD, Tsintzas K, Thompson D, Betts JA: Carbohydrate-rich breakfast attenuates glycaemic, insulinaemic and ghrelin response to ad libitum lunch relative to morning fasting in lean adults. *Br. J. Nutr.* 114, 98–107 (2015)
  - 45 Clore JN, Nestler JE, Blackard WG: Sleep-Associated Fall in Glucose Disposal and Hepatic Glucose Output in Normal Humans. Putative Signaling Mechanism Linking Peripheral and Hepatic Events. *Diabetes* 38, 285–290 (1989)
  - 46 Coomans CP, Van Den Berg SAA, Lucassen EA, Houben T, Pronk ACM, Van Der Spek RD, Kalsbeek A, Biermasz NR, Van Dijk KW, Romijn JA, Meijer JH: The Suprachiasmatic Nucleus Controls Circadian Energy Metabolism and Hepatic Insulin Sensitivity. *Diabetes* 62, 1102–1108 (2013)
  - 47 Corbalán-Tutau D, Madrid JA, Nicolás F, Garaulet M: Daily profile in two circadian markers „melatonin and cortisol“ and associations with metabolic syndrome components. *Physiol. Behav.* 123, 231–235 (2014)
  - 48 Dabelea D, Mayer-Davis E, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, Bell R, Talton JW, Crume T, Liese AD, Anwar T, Lawrence JM, Reynolds K, Dolan L, Liu LL, Hamman RF: Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *Jama* 311, 1778–1786 (2014)
  - 49 Damiola F, Le Minli N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U:

- Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* 14, 2950–2961 (2000)
- 50 Dankner R, Chetrit A, Shanik MH, Raz I, Roth J: Basal-State Hyperinsulinemia in Healthy Normoglycemic Adults Is Predictive of Type 2 Diabetes Over a 24-Year Follow-Up. *Diabetes Care* 32, 1464–1466 (2009)
- 51 de Castro JM: The Time of Day of Food Intake Influences Overall Intake in Humans. *J. Nutr.* 134, 104–111 (2004)
- 52 de Castro JM: The time of day and the proportions of macronutrients eaten are related to total daily food intake. *Br. J. Nutr.* 102, 1228–1237 (2009)
- 53 de Vegt F, Dekker JM, Jager A, Hienkens E, Kostense P, Stehouwer C, Nijpels G, Bouter L, Heine R: Relation of Impaired Fasting and Postload Glucose With Incident Type 2 Diabetes in a Dutch Population. *JAMA* 285, 2109–2113 (2001)
- 54 Depner CM, Melanson EL, McHill AW, Wright KP: Mistimed food intake and sleep alters 24-hour time-of-day patterns of the human plasma proteome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 115, E5390–E5399 (2018)
- 55 Dibner C, Schibler U, Albrecht U: The Mammalian Circadian Timing System: Organization and Coordination of Central and Peripheral Clocks. *Annu. Rev. Physiol.* 72, 517–549 (2010)
- 56 Dickmeis T: Glucocorticoids and the circadian clock. *J. Endocrinol.* 200, 3–22 (2009)
- 57 Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE: Improvements in insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Diabet. Med.* 20, 127–134 (2003)
- 58 Dodd AN, Salathia N, Hall A, Kévei E, Tóth R, Nagy F, Hibberd JM, Millar AJ, Webb AAR: Plant Circadian Clocks Increase Photosynthesis, Growth, Survival, and Competitive Advantage. *Science* (80-. ). 309, 630–633 (2005)
- 59 Dodt C, Hansen K, Uthgenannt D, Born J, Fehm HL: Cholinergic potentiation of the meal-related rise in ACTH and Cortisol concentrations in men. *Exp. Clin. Endocrinol.* 102, 460–466 (1994)
- 60 Drucker DJ: The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 3, 153–165 (2006)
- 61 Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Biensø RS, Tagliazucchi GM, Patel VR, Forcato M, Paz MIP, Gudiksen A, Solagna F, Albiero M, Moretti I, Eckel-Mahan KL, Baldi P, Sassone-Corsi P, Rizzuto R, Biciato S, Pilegaard H, Blaauw B, Schiaffino S: Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock. *Mol. Metab.* 3, 29–41 (2014)
- 62 Eckel RH, Alberti KGMM, Grundy SM, Zimmet PZ: The metabolic syndrome. *Lancet* 375, 181–183 (2010)
- 63 Edelstein SL, Knowler WC, Bain RP, Andres R, Barrett-Connor EL, Dowse GK, Haffner SM, Pettitt DJ, Sorkin JD, Muller DC, Collins VR, Hamman RF: Predictors of Progression From Impaired Glucose Tolerance to NIDDM: An analysis of Six Prospective Studies. *Diabetes* 46, 701–710 (1997)
- 64 Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat J, Perret B: Shift Work and Metabolic Syndrome: Respective Impacts of Job Strain, Physical Activity, and Dietary Rhythms. *Chronobiol. Int.* 26, 544–559 (2009)
- 65 Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A, Haghighi M, Asgari F: Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran (SuRFNCD-2007). *Nutr. Metab. (Lond.)* 7, 1–8 (2010)
- 66 Faber OK, Hagen C, Binder C, Markussen J, Naithani VK, Blix PM, Kuzuya H,

- Horwitz DL, Rubenstein AH, Rossing N: Kinetics of Human Connecting Peptide in Normal and Diabetic Subjects. *J. Clin. Invest.* 62, 197–203 (1978)
- 67 Floyd JC, Fajans SS, Conn JW, Knopf RF, Rull J: Stimulation of Insulin Secretion by Amino Acids. *J. Clin. Invest.* 45, 1487–1502 (1966)
- 68 Follenius M, Brandenberger G, Hietter B, Siméoni M, Reinhardt B: Diurnal Cortisol Peaks and Their Relationships to Meals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 55, 757–761 (1982)
- 69 Fonken LK, Workman JL, Walton JC, Weil ZM, Morris JS, Haim A, Nelson RJ: Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 18664–18669 (2010)
- 70 Fröhlich J, Hörmann R, Saller B, Mann K, Fink H, Reinhardt W, Sauer J, Schulte C, Vogel E: Corticotrope Funktion. in *Manual der Endokrinologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 3–15 (1999)
- 71 Fu Z, Gilbert ER, Liu D: Regulation of Insulin Synthesis and Secretion and Pancreatic Beta-Cell Dysfunction in Diabetes. *Curr. Diabetes Rev.* 9, 25–53 (2013)
- 72 Fujimoto VY, Villanueva AL, Hopper B, Moscinski M, Rebar RW: Increased Adrenocortical Responsiveness to Exogenous ACTH in Oral Contraceptive Users. *Adv. Contracept. Off. J. Soc. Adv. Contracept.* 2, 343–353 (1986)
- 73 Gamble KL, Berry R, Frank SJ, Young ME: Circadian Clock Control of Endocrine Factors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 10, 466–475 (2014)
- 74 Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar J, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA: Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int. J. Obes. (Lond.)* 37, 604–611 (2013)
- 75 Geer EB, Shen W: Gender Differences in Insulin Resistance, Body Composition, and Energy Balance. *Gend. Med.* 6, 60–75 (2009)
- 76 Gerstein HC: Glucose: a Continuous Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Diabet. Med.* 14, 25–31 (1997)
- 77 Gibbs M, Harrington D, Starkey S, Williams P, Hampton S: Diurnal postprandial responses to low and high glycaemic index mixed meals. *Clin. Nutr.* 33, 889–894 (2014)
- 78 Giovannini C, Ciucci E, Clementi R, Cugini P, Facchinetti F, Negri M: Beta-Endorphin, Insulin, ACTH and Cortisol Plasma Levels During Oral Glucose Tolerance Test in Obesity after Weight Loss. *Horm. Metab. Res.* 22, 96–100 (1990)
- 79 Goffrier B, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J: Administrative Prävalenzen und Inzidenzen des Diabetes mellitus von 2009 bis 2015. *Versorgungsatlas-Bericht Nr. 17/03. 2017*, Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung Deutschl. 1–35 (2017)
- 80 Gold PW, Chrousos GP: Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol. Psychiatry* 7, 254–275 (2002)
- 81 Gonnissen HKJ, Rutters F, Mazuy C, Martens EA, Adam TC, Westerterp-Plantenga MS: Effect of a phase advance and phase delay of the 24-h cycle on energy metabolism, appetite, and related hormones. *J. Clin. Nutr.* 96, 689–697 (2012)
- 82 Goo R, Moore J, Greenberg E, Alazraki N: Circadian Variation in Gastric Emptying of Meals in Humans. *Gastroenterology* 93, 515–518 (1987)
- 83 Green CB, Takahashi JS, Bass J: The Meter of Metabolism. *Cell* 134, 728–742 (2008)
- 84 Guo H, Brewer JM, Champhekar A, Harris RBS, Bittman EL: Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102, 3111–3116 (2005)
- 85 Harris JA, Benedict FG: A Biometric Study of Human Basal Metabolism. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. 4, 370–373 (1918)
- 86 Harris MI: Impaired Glucose Tolerance in the U.S. Population. *Diabetes Care* 12, 464–474 (1989)
- 87 Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong E, Gill S, Leblanc M, Chaix A, Joens M, Fitzpatrick J, Ellisman M, Panda S: Time restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high fat diet. *Cell Metab.* 15, 848–860 (2012)
- 88 Hattersley AT, Thorens B: Type 2 Diabetes, SGLT2 Inhibitors, and Glucose Secretion. *N. Engl. J. Med.* 373, 974–976 (2015)
- 89 Heidemann C, Du Y, Schubert I, Rathmann W, Scheidt-Nave C: Prävalenz und zeitliche Entwicklung des bekannten Diabetes mellitus: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt* 56, 668–677 (2013)
- 90 Hernández EÁ, Kahl S, Seelig A, Begovatz P, Irmeler M, Kupriyanova Y, Nowotny B, Nowotny P, Herder C, Barosa C, Carvalho F, Rozman J, Neschen S, Jones JG, Beckers J, de Angelis MH, Roden M: Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 127, 695–708 (2017)
- 91 Heymsfield SB, Wadden TA: Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N. Engl. J. Med.* 376, 254–266 (2017)
- 92 Hoddes E, Dement W, Zarcone V: The development and use of the Stanford Sleepiness Scale (SSS). *Psychophysiology* 9, 15 (1972)
- 93 Højlund K, Wildner-Christensen M, Eshøj O, Skjærbæk C, Holst JJ, Koldkjær O, Møller Jensen D, Beck-Nielsen H: Reference intervals for glucose,  $\beta$ -cell polypeptides, and counterregulatory factors during prolonged fasting. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 280, E50–E58 (2001)
- 94 Home PD: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes, Obes. Metab.* 14, 780–788 (2012)
- 95 Horrocks PM, Jones AF, Ratcliffe WA, Holder G, White A, Holder R, Ratcliffe JG, London DR: Patterns of ACTH and Cortisol Pulsatility Over Twenty-Four Hours in Normal Males and Females. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 32, 127–134 (1990)
- 96 Ishizuka B, Quigley ME, Yen SSC: Pituitary Hormone Release in Response to Food Ingestion: Evidence for Neuroendocrine Signals from Gut to Brain. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57, 1111–1116 (1983)
- 97 Itani O, Kaneita Y, Tokiya M, Jike M, Murata A, Nakagome S, Otsuka Y, Ohida T: Short sleep duration, shift work, and actual days taken off work are predictive life-style risk factors for new-onset metabolic syndrome: a seven-year cohort study of 40,000 male workers. *Sleep Med.* 39, 87–94 (2017)
- 98 Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O: High Caloric Intake at Breakfast vs. Dinner Differentially Influences Weight Loss of Overweight and Obese women. *Obesity* 21, 2504–2512 (2013)
- 99 Janke W, Debus G: Die Eigenschaftswörterliste (EWL). Handanweisung. Hogrefe, Göttingen (1978)
- 100 Jarrett RJ, Baker IA, Keen H, Oakley NW: Diurnal Variation in Oral Glucose Tolerance: Blood Sugar and Plasma Insulin Levels Morning, Afternoon, and Evening. *Br. Med. J.* 1, 199–201 (1972)
- 101 Jarrett RJ, Keen H: Further Observations on the Diurnal Variation in Oral Glucose Tolerance. *Br. Med. J.* 4, 334–337 (1970)
- 102 Jauch-Chara K, Schmoller A, Oltmanns KM: Impaired glucose tolerance in healthy men with low body weight. *Nutr. J.* 10, 1–4 (2011)
- 103 Johannsson G, Falorni A, Skrtic S, Lennernäs H, Quinkler M, Monson JP, Stewart

- PM: Adrenal insufficiency: review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 82, 2–11 (2015)
- 104 Johnston JD: Physiological responses to food intake throughout the day. *Nutr. Res. Rev.* 27, 107–118 (2014)
  - 105 Juonala M, Magnussen CG, Berenson GS, Venn A, Burns TL, Sabin MA, Srinivasan SR, Daniels SR, Davis PH, Chen W, Sun C, Cheung M, Viikari JSA, Dwyer T, Raitakari OT: Childhood Adiposity, Adult Adiposity, and Cardiovascular Risk Factors. *N. Engl. J. Med.* 365, 1876–1885 (2011)
  - 106 Kalsbeek A, Foppen E, Scholij I, Van Heijningen C, van der Vliet J, Fliers E, Buijs RM: Circadian Control of the Daily Plasma Glucose Rhythm: An Interplay of GABA and Glutamate. *PLoS One* 3, e3194 (2008)
  - 107 Kalsbeek A, La Fleur S, Fliers E: Circadian control of glucose metabolism. *Mol. Metab.* Elsevier GmbH (2014)
  - 108 Kalsbeek A, Van Heerikhuize JJ, Wortel J, Buijs RM: A Diurnal Rhythm of Stimulatory Input to the Hypothalamo-Pituitary-Adrenal System as Revealed by Timed Intrahypothalamic Administration of the Vasopressin V1 Antagonist. *J. Neurosci.* 16, 5555–5565 (1996)
  - 109 Kalyani RR, Egan JM: Diabetes and Altered Glucose Metabolism with Aging. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (2013)
  - 110 Kant AK, Graubard BI: 40-Year Trends in Meal and Snack Eating Behaviors of American Adults. *J. Acad. Nutr. Diet.* 115, 50–63 (2015)
  - 111 Kersten S: Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis. *EMBO Rep.* 2, 282–286 (2001)
  - 112 Kirschbaum C, Kudielka BM, Gaab J, Schommer NC, Hellhammer DH: Impact of gender, menstrual cycle phase, and oral contraceptives on the activity of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Psychosom. Med.* 61, 154–162 (1999)
  - 113 Komatsu M, Takei M, Ishii H, Sato Y: Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J. Diabetes Investig.* 4, 511–516 (2013)
  - 114 Korbonits M, Trainer PJ, Nelson ML, Howse I, Kopelman PG, Besser GM, Grossman AB, Svec F: Differential stimulation of cortisol and dehydroepiandrosterone levels by food in obese and normal subjects: relation to body fat distribution. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 45, 699–706 (1996)
  - 115 Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM: Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia* 30, 16–21 (1987)
  - 116 Kubera B, Hubold C, Zug S, Wischnath H, Wilhelm I, Hallschmid M, Entringer S, Langemann D, Peters A: The brain's supply and demand in obesity. *Front. Neuroenergetics* 4, 1–14 (2012)
  - 117 Kubo T, Oyama I, Nakamura T, Shirane K, Otsuka H, Kunimoto M, Kadowaki K, Maruyama T, Otomo H, Fujino Y, Matsumoto T, Matsuda S: Retrospective cohort study of the risk of obesity among shift workers: findings from the Industry-based Shift Workers' Health study, Japan. *Occup. Environ. Med.* 68, 327–331 (2011)
  - 118 Kumar Jha P, Challet E, Kalsbeek A: Circadian rhythms in glucose and lipid metabolism in nocturnal and diurnal mammals. *Mol. Cell. Endocrinol.* (2015)
  - 119 Kumsta R, Entringer S, Hellhammer DH, Wüst S: Cortisol and ACTH responses to psychosocial stress are modulated by corticosteroid binding globulin levels. *Psychoneuroendocrinology* 32, 1153–1157 (2007)
  - 120 La Fleur SE: Daily Rhythms in Glucose Metabolism: Suprachiasmatic Nucleus Output to Peripheral Tissue. *J. Neuroendocrinol.* 15, 315–322 (2003)
  - 121 La Fleur SE, Kalsbeek A, Wortel J, Fekkes ML, Buijs RM: A Daily Rhythm in Glucose Tolerance: A Role for the Suprachiasmatic Nucleus. *Diabetes* 50, 1237–1243 (2001)

- 122 Lamia KA, Storch K-F, Weitz CJ: Physiological significance of a peripheral tissue circadian clock. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 15172–15177 (2008)
- 123 Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC: Cyclic Oscillations of Basal Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Human Beings. *N. Engl. J. Med.* 301, 1023–1027 (1979)
- 124 Lederbogen F, Hummel J, Fademrecht C, Krumm B, Kühner C, Deuschle M, Ladwig KH, Meisinger C, Wichmann HE, Lutz H, Breivogel B: Flattened Circadian Cortisol Rhythm in Type 2 Diabetes. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 119, 573–575 (2011)
- 125 Lee A, Ader M, Bray GA, Bergman RN: Diurnal-Variation in Glucose-Tolerance - Cyclic Suppression of Insulin Action and Insulin-Secretion in Normal-Weight, But Not Obese, Subjects. *Diabetes* 41, 750–759 (1992)
- 126 Lemmens SG, Born JM, Martens EA, Martens MJ, Westerterp-Plantenga MS: Influence of Consumption of a High-Protein vs. High- Carbohydrate Meal on the Physiological Cortisol and Psychological Mood Response in Men and Women. *PLoS One* 6, e16826 (2011)
- 127 Li SX, Liu LJ, Xu LZ, Gao L, Wang XF, Zhang JT, Lu L: Diurnal alterations in circadian genes and peptides in major depressive disorder before and after escitalopram treatment. *Psychoneuroendocrinology* 38, 2789–2799 (2013)
- 128 Liao J, Brunner EJ, Kumari M: Is There an Association between Work Stress and Diurnal Cortisol Patterns? Findings from the Whitehall II Study. *PLoS One* 8, e81020 (2013)
- 129 Lindgren O, Mari A, Deacon CF, Carr RD, Winzell MS, Vikman J, Ahrén B: Differential Islet and Incretin Hormone Responses in Morning Versus Afternoon after Standardized Meal in Healthy Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94, 2887–2892 (2009)
- 130 Long SD, O'Brien K, MacDonald KG, Leggett-Frazier N, Swanson MS, Pories WJ, Caro JF: Weight Loss in Severely Obese Subjects Prevents the Progression of Impaired Glucose Tolerance to Type II Diabetes. *Diabetes Care* 17, 372–375 (1994)
- 131 Lu YC, Wang CP, Yu TH, Tsai IT, Hung WC, Lu IC, Hsu CC, Tang WH, Houngh JY, Chung FM, Yen Jean MC: Shift work is associated with metabolic syndrome in male steel workers-the role of resistin and WBC count-related metabolic derangements. *Diabetol. Metab. Syndr.* 9, 1–7 (2017)
- 132 Malherbe C, De Gasparo M, De Hertogh R, Hoet JJ: Circadian Variations of Blood Sugar and Plasma Insulin Levels in Man. *Diabetologia* 5, 397–404 (1969)
- 133 Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, Ivanova G, Omura C, Mo S, Vitaterna MH, Lopez JP, Philipson LH, Bradfield CA, Crosby SD, JeBailey L, Wang X, Takahashi JS, Bass J: Disruption of the Clock Components CLOCK and BMAL1 Leads to Hypoinsulinemia and Diabetes. *Nature* 466, 627–631 (2010)
- 134 Marinac CR, Sears DD, Natarajan L, Gallo LC, Breen CI, Patterson RE: Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk. *PLoS One* 10, e0136240 (2015)
- 135 Martens EAP, Lemmens SGT, Adam TCM, Westerterp-Plantenga MS: Sex differences in HPA axis activity in response to a meal. *Physiol. Behav.* 106, 272–7 (2012)
- 136 Martens MJ, Rutters F, Lemmens SGT, Born JM, Westerterp-Plantenga MS: Effects of single macronutrients on serum cortisol concentrations in normal weight men. *Physiol. Behav.* 101, 563–567 (2010)
- 137 Mathers CD, Loncar D: Projections of Global Mortality and Burden of Disease from



- 2002 to 2030. *PLoS Med.* 3, 2011–2030 (2006)
- 138 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 28, 412–419 (1985)
- 139 McFadden E, Jones ME, Schoemaker MJ, Ashworth A, Swerdlow AJ: The Relationship Between Obesity and Exposure to Light at Night: Cross-Sectional Analyses of Over 100,000 Women in the Breakthrough Generations Study. *Am. J. Epidemiol.* 180, 245–250 (2014)
- 140 Meigs JB, Muller DC, Nathan DM, Blake DR, Andres R: The Natural History of Progression From Normal Glucose Tolerance to Type 2 Diabetes in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Diabetes* 52, 1475–1484 (2003)
- 141 Melchior JC, Fantino M, Colas-Linhart N, Rigaud D, Petiet A, Laforest MD, Fumeron F, Apfelbaum M: Lack of Plasmatic Beta-Endorphin Response to a Gastronomic Meal in Healthy Humans. *Physiol. Behav.* 49, 1217–1221 (1991)
- 142 Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, Born J, Fehm HL, Schultes B: Preserved Circadian Rhythm of Serum Insulin Concentration at Low Plasma Glucose During Fasting in Lean and Overweight Humans. *Metabolism*. 53, 1449–1453 (2004)
- 143 Morgan LM, Shi J-W, Hampton SM, Frost G: Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* 108, 1286–1291 (2012)
- 144 Morris CJ, Garcia JI, Myers S, Yang JN, Trienekens N, Scheer FAJL: The Human Circadian System Has a Dominating Role in Causing the Morning/Evening Difference in Diet-Induced Thermogenesis. *Obesity* 23, 2053–2058 (2015)
- 145 Mortola JF, Liu JH, Gillin JC, Rasmussen DD, Yen SSC: Pulsatile Rhythms of Adrenocorticotropin (ACTH) and Cortisol in Women with Endogenous Depression: Evidence for Increased ACTH Pulse Frequency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 962–968 (1987)
- 146 Müller TD, Finan B, Clemmensen C, DiMarchi RD, Tschöp MH: The New Biology and Pharmacology of Glucagon. *Physiological Reviews*, Bd. 97 (2017)
- 147 Newsholme P, Cruzat V, Arfuso F, Keane K: Nutrient regulation of insulin secretion and action. *J. Endocrinol.* 221, R105–R120 (2014)
- 148 Nuttall FQ, Gannon MC, Wald JL, Ahmed M: Plasma Glucose and Insulin Profiles in Normal Subjects Ingesting Diets of Varying Carbohydrate, Fat, and Protein Content. *J. Am. Coll. Nutr.* 4, 437–450 (1985)
- 149 Ohlsson B, Darwiche G, Roth B, Höglund P: Two meals with different carbohydrate, fat and protein contents render equivalent postprandial plasma levels of calprotectin, cortisol, triglycerides and zonulin. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 67, 872–880 (2016)
- 150 Omisade A, Buxton OM, Rusak B: Impact of acute sleep restriction on cortisol and leptin levels in young women. *Physiol. Behav.* 99, 651–656 (2010)
- 151 Oster H, Damerow S, Kiessling S, Jakubcakova V, Abraham D, Tian J, Hoffmann MW, Eichele G: The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock. *Cell Metab.* 4, 163–173 (2006)
- 152 Ott V, Friedrich M, Prilop S, Lehnert H, Jauch-Chara K, Born J, Hallschmid M: Food anticipation and subsequent food withdrawal increase serum cortisol in healthy men. *Physiol. Behav.* 103, 594–599 (2011)
- 153 Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB: Rotating Night Shift Work and Risk of Type 2 Diabetes: Two Prospective Cohort Studies in Women. *PLoS Med.* 8, e1001141 (2011)

- 154 Papantoniou K, Devore EE, Massa J, Strohmaier S, Vetter C, Yang L, Shi Y, Giovannucci E, Speizer F, Schernhammer EW: Rotating night shift work and colorectal cancer risk in the nurses' health studies. *Int. J. Cancer* 73, 1–9 (2018)
- 155 Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, Caspi A: Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int. J. Obes.* 39, 842–848 (2015)
- 156 Paschos GK, Ibrahim S, Song W-L, Kunieda T, Grant G, Reyes TM, Bradfield CA, Vaughan CH, Eiden M, Masoodi M, Griffin JL, Wang F, Lawson JA, Fitzgerald GA: Obesity in mice with adipocyte-specific deletion of clock component *Arntl*. *Nat. Med.* 18, 1768–1777 (2012)
- 157 Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G, Vicennati V, Genazzani AD, Sgarbi L, Casimirri F: Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: Effect of obesity and body fat distribution. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 48, 603–612 (1998)
- 158 Patton DF, Mistlberger RE: Circadian adaptations to meal timing: neuroendocrine mechanisms. *Front. Neurosci.* 7, 1–14 (2013)
- 159 Pavlatou MG, Vickers KC, Varma S, Malek R, Sampson M, Remaley AT, Gold PW, Skarulis MC, Kino T: Circulating Cortisol-Associated Signature of Glucocorticoid-related Gene Expression in Subcutaneous Fat of Obese Subjects. *Obesity* 21, 960–967 (2013)
- 160 Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R: Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J. Diabetes* 6, 9–20 (2014)
- 161 Peters A, Kubera B, Hubold C, Langemann D: The selfish brain: stress and eating behavior. *Front. Neurosci.* 5, 1–11 (2011)
- 162 Plat L, Byrne MM, Sturis J, Polonsky KS, Mockel J, Féry F, Van Cauter E: Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am. J. Physiol.* 270, E36–E42 (1996)
- 163 Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van Cauter E: Metabolic Effects of Short-Term Elevations of Plasma Cortisol Are More Pronounced in the Evening Than in the Morning. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 3082–3092 (1999)
- 164 Polonsky K, Jaspan J, Pugh W, Cohen D, Schneider M, Schwartz T, Moossa AR, Tager H, Rubenstein AH: Metabolism of C-peptide in the dog. In vivo demonstration of the absence of hepatic extraction. *J. Clin. Invest.* 72, 1114–1123 (1983)
- 165 Polonsky KS, Given BD, Hirsch L, Shapiro ET, Tillil H, Beebe C, Galloway JA, Frank BH, Karrison T, Van Cauter E: Quantitative Study of Insulin Secretion and Clearance in Normal and Obese Subjects. *J. Clin. Invest.* 81, 435–441 (1988)
- 166 Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro ET, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E: Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 318, 1231–1239 (1988)
- 167 Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E: Twenty-Four-Hour Profiles and Pulsatile Patterns of Insulin Secretion in Normal and Obese Subjects. *J. Clin. Invest.* 81, 442–448 (1988)
- 168 Polonsky KS, Rubenstein AH: C-Peptide as a Measure of the Secretion and Hepatic Extraction of Insulin. Pitfalls and Limitations. *Diabetes* 33, 486–94 (1984)
- 169 Pories WJ, Dohm GL: Diabetes: Have we got it all wrong? Hyperinsulinism as the culprit: Surgery provides the evidence. *Diabetes Care* 35, 2438–2442 (2012)
- 170 Rácz B, Dušková M, Jandíková H, Hill M, Vondra K, Stárka L: How Does Energy Intake Influence the Levels of Certain Steroids ? *Prague Med. Rep.* 116, 290–302 (2015)
- 171 Rácz B, Dušková M, Šrámková M, Hill M, Stárka L: Daily Profiles of Steroid

- Hormones and Their Metabolites Related to Food Intake. *Physiol. Res.* 64, S219–S225 (2015)
- 172 Reaven GM, Chen Y-DI, Hollenbeck CB, Sheu WHH, Ostrega D, Polonsky KS: Plasma Insulin, C-Peptide, and Proinsulin Concentrations in Obese and Nonobese Individuals with Varying Degrees of Glucose Tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 76, 44–48 (1993)
- 173 Reppert SM, Weaver DR: Molecular analysis of mammalian circadian rhythms. *Annu. Rev. Physiol.* 63, 647–76 (2001)
- 174 Reppert SM, Weaver DR: Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 418, 935–941 (2002)
- 175 Robert-Koch-Institut und Destatis: Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 3, 1–514 (2015)
- 176 Roenneberg T, Allebrandt K, Merrow M, Vetter C: Social Jetlag and Obesity. *Curr. Biol.* 22, 939–943 (2012)
- 177 Romon M, Edme JL, Boulenguez C, Lescroart JL, Frimat P: Circadian variation of diet-induced thermogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 57, 476–480 (1993)
- 178 Rosmond R, Holm G, Björntorp P: Food-induced cortisol secretion in relation to anthropometric, metabolic and haemodynamic variables in men. *Int. J. Obes.* 24, 416–422 (2000)
- 179 Saad A, Man CD, Nandy DK, Levine JA, Bharucha AE, Rizza RA, Basu R, Carter RE, Cobelli C, Kudva YC, Basu A: Diurnal Pattern to Insulin Secretion and Insulin Action in Healthy Individuals. *Diabetes* 61, 2691–2700 (2012)
- 180 Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH: The natural history of impaired glucose tolerance in the Pima Indians. *N. Engl. J. Med.* 319, 1500–1506 (1988)
- 181 Sadacca LA, Lamia KA, De Lemos AS, Blum B, Weitz CJ: An intrinsic circadian clock of the pancreas is required for normal insulin release and glucose homeostasis in mice. *Diabetologia* 54, 120–124 (2011)
- 182 Saltiel AR, Kahn CR: Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 414, 799–806 (2001)
- 183 Sato M, Nakamura K, Ogata H, Miyashita A, Nagasaka S, Omi N, Yamaguchi S, Hibi M, Umeda T, Nakaji S, Tokuyama K: Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes. Res. Clin. Pract.* 5, e220–e228 (2011)
- 184 Scavo D, Facchinetti F, Barletta C, Petraglia F, Buzzetti R, Giovannini C, Genazzani R: Plasma Beta-Endorphin in Response to Oral Glucose Tolerance Test in Obese Patients. *Horm. Metab. Res.* 19, 204–207 (1987)
- 185 Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA: Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 4453–4458 (2009)
- 186 Schienkiewitz A, Brettschneider AK, Damerow S, Schaffrath Rosario A: Übergewicht und Adipositas im Kindes- und Jugendalter in Deutschland – Querschnittergebnisse aus KiGGS Welle 2 und Trends [Overweight and adiposity in Germany – Cross-sectional findings from KiGGS wave 2 and trends]. *J. Heal. Monit.* 3, 16–23 (2018)
- 187 Schienkiewitz A, Mensink GBM, Kuhnert R, Lange C: Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. *J. Heal. Monit.* 2, 21–27 (2017)
- 188 Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R: The Effect of Insulin on In Vivo Cerebral Glucose Concentrations and Rates of Glucose Transport/ Metabolism in Humans. *Diabetes* 50, 2203–2209 (2001)
- 189 Service FJ, Hall LD, Westland RE, O'Brien PC, Go VLW, Haymond MW, Rizza

- RA: Effects of Size, Time of Day and Sequence of Meal Ingestion on Carbohydrate Tolerance in Normal Subjects. *Diabetologia* 25, 316–321 (1983)
- 190 Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J: Insulin resistance and hyperinsulinemia: is hyperinsulinemia the cart or the horse? *Diabetes Care* 31, S262–S268 (2008)
- 191 Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS, Fang VS, Rubenstein AH, Van Cauter E: Oscillations in Insulin Secretion During Constant Glucose Infusion in Normal Man: Relationship to Changes in Plasma Glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 67, 307–314 (1988)
- 192 Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane W V, Banyas B, Allen K, Savoye M, Rieger V, Taksali S, Barbetta G, Sherwin RS, Caprio S: Prevalence of Impaired Glucose Tolerance among Children and Adolescents with Marked Obesity. *N. Engl. J. Med.* 346, 802–810 (2002)
- 193 Slag MF, Ahmed M, Gannon MC, Nuttall FQ: Meal Stimulation of Cortisol Secretion: A Protein Induced Effect. *Metabolism* 30, 1104–1108 (1981)
- 194 Sofer S, Stark AH, Madar Z: Nutrition Targeting by Food Timing: Time-Related Dietary Approaches to Combat Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv. Nutr.* 6, 214–223 (2015)
- 195 Steiner DF: The proinsulin C-peptide-a multirole model. *Exp. Diabetes Res.* 5, 7–14 (2004)
- 196 Stimson RH, Mohd-Shukri NA, Bolton JL, Andrew R, Reynolds RM, Walker BR: The postprandial rise in plasma cortisol in men is mediated by macronutrient-specific stimulation of adrenal and extra-adrenal cortisol production. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 160–168 (2014)
- 197 Stokkan K-A, Yamazaki S, Tei H, Sakaki Y, Menaker M: Entrainment of the Circadian Clock in the Liver by Feeding. *Science* (80-. ). 291, 490–493 (2001)
- 198 Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj* 321, 405–412 (2000)
- 199 Summa KC, Turek FW: Chronobiology and obesity: Interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv. Nutr.* 5, 312S-319S (2014)
- 200 Tang Q, Li X, Song P, Xu L: Optimal cut-off values for the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and pre-diabetes screening: Developments in research and prospects for the future. *Drug Discov. Ther.* (2015)
- 201 Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, Horton ES, Ljungqvist O, Goodyear LJ: Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am. J. Physiol.* 277, E733–E741 (1999)
- 202 Timoteo AT, Miranda F, Carmo MM, Ferreira RC: Optimal Cut-Off Value for Homeostasis Model Assessment (Homa) Index of Insulin-Resistance in a Population of Patients Admitted Electively in a Portuguese Cardiology Ward. *Acta Med Port* 27, 473–479 (2014)
- 203 Tirosh A, Shai I, Tekes-Manova D, Israeli E, Pereg D, Shochat T, Kochba I, Rudich A: Normal Fasting Plasma Glucose Levels and Type 2 Diabetes in Young Men. *N. Engl. J. Med.* 353, 1454–1462 (2005)
- 204 Torquati L, Mielke GI, Brown WJ, Kolbe-Alexander T: Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose–response relationship. *Scand. J. Work. Environ. Health* 44, 229–238 (2018)
- 205 Tripathy D, Carlsson M, Almgren P, Isomaa B, Taskinen M, Tuomi T, Groop LC: Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Relation to Glucose Tolerance- Lessons from the Botnia Study. *Diabetes* 49, 975–980 (2000)

- 206 Tsuchida Y, Hata S, Sone Y: Effects of a late supper on digestion and the absorption of dietary carbohydrates in the following morning. *J. Physiol. Anthropol.* 32, 1–7 (2013)
- 207 Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M: Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus By Changes in Lifestyle Among Subjects With Impaired Glucose Tolerance. *N. Engl. J. Med.* 344, 1343–1350 (2001)
- 208 Van Cauter E, Blackman JD, Roland D, Spire J, Refetoff S, Polonsky KS: Modulation of Glucose Regulation and Insulin Secretion by Circadian Rhythmicity and Sleep. *J. Clin. Invest.* 88, 934–942 (1991)
- 209 Van Cauter E, Désir D, Decoster C, Féry F, Balasse EO: Nocturnal Decrease in Glucose Tolerance During Constant Glucose Infusion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69, 604–611 (1989)
- 210 Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen A: Roles of Circadian Rhythmicity and Sleep in Human. *Endocr. Rev.* 18, 716–738 (1997)
- 211 Van Cauter E, Shapiro ET, Tillil H, Polonsky KS: Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am. J. Physiol.* 262, E467–E475 (1992)
- 212 Van Kerkhof LWM, Van Dycke KCG, Jansen EHJM, Beekhof PK, Van Oostrom CTM, Ruskovska T, Velickova N, Kamcev N, Pennings JLA, Van Steeg H, Rodenburg W: Diurnal Variation of Hormonal and Lipid Biomarkers in a Molecular Epidemiology-Like Setting. *PLoS One* 10, e0135652 (2015)
- 213 Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G: Amplitude, but not Frequency, Modulation of Adrenocorticotropin Secretory Bursts Gives Rise to the Nyctohemeral Rhythm of the Corticotropic Axis in Man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 71, 452–463 (1990)
- 214 Verrillo A, De Teresa A, Martino C, Di Chiara G, Pinto M, Verrillo L, Torello F, Gattoni A: Differential Roles of Splanchnic and Peripheral Tissues in Determining Diurnal Fluctuation of Glucose Tolerance. *Am. J. Physiol.* 257, E459–E465 (1989)
- 215 Versteeg RI, Serlie MJ, Kalsbeek A, La Fleur SE: Serotonin, a possible intermediate between disturbed circadian rhythms and metabolic disease. *Neuroscience* 301, 155–167 (2015)
- 216 Vetter C, Scheer FAJL: Circadian Biology: Uncoupling Human Body Clocks by Food Timing. *Curr. Biol.* 27, R656–R658 (2017)
- 217 Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi L, Gambineri A, Pasquali R: Response of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis to High-Protein/Fat and High-Carbohydrate Meals in Women with Different Obesity Phenotypes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87, 3984–3988 (2002)
- 218 Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N, Arab L: Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J. Hum. Nutr. Diet.* 27, 255–262 (2014)
- 219 Wehrens SMT, Christou S, Isherwood C, Middleton B, Gibbs MA, Archer SN, Skene DJ, Johnston JD: Meal Timing Regulates the Human Circadian System. *Curr. Biol.* 27, 1768–1775 (2017)
- 220 Weickert MO, Pfeiffer AFH: Metabolic Effects of Dietary Fiber Consumption and Prevention of Diabetes. *J. Nutr.* 138, 439–42 (2008)
- 221 Weltman A, Weltman JY, Hartman ML, Abbott RD, Rogol AD, Evans WS, Veldhuis JD: Relationship Between Age, Percentage Body Fat, Fitness, and 24-Hour Growth Hormone Release in Healthy Young Adults: Effects of Gender. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 543–548 (1994)

- 222 Westerterp KR: Diet induced thermogenesis. *Nutr. Metab. (Lond)*. 1, 5 (2004)
- 223 Whichelow MJ, Sturge RA, Keen H, Jarrett RJ, Stummler L, Grainger S: Diurnal Variation in Response to Intravenous Glucose. *Br. Med. J.* 1, 488–91 (1974)
- 224 WHO: Obesity and Overweight. Fact Sheet (2020)
- 225 WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 894, 1–253 (2000)
- 226 WHO: Global Report on Diabetes. WHO Libr. Cat. Data 1–88 (2016)
- 227 Witbracht M, Keim NL, Forester S, Widaman A, Laugero K: Female breakfast skippers display a disrupted cortisol rhythm and elevated blood pressure. *Physiol. Behav.* 140, 215–221 (2015)
- 228 Yates L, Warde A: The evolving content of meals in Great Britain. Results of a survey in 2012 in comparison with the 1950s. *Appetite* 84, 299–308 (2015)
- 229 Zarrinpar A, Chaix A, Panda S: Daily Eating Patterns and Their Impact on Health and Disease. *Trends Endocrinol. Metab.* Elsevier Ltd (2016)
- 230 Zimmet PZ, Wall JR, Rome R, Stummler L, Jarrett RJ: Diurnal Variation in Glucose Tolerance: Associated Changes in Plasma Insulin, Growth Hormone, and Non-esterified Fatty Acids. *Br. Med. J.* 1, 485–488 (1974)



## 7.2 Votum der Ethik-Kommission



# Universität zu Lübeck

## Medizinische Fakultät - Der Vorsitzende der Ethikkommission

Dekanat der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160, D-23538 Lübeck

Herrn  
Prof. Dr. med. Dodt  
Medizinische Klinik I  
  
im Hause

Bearbeiter: Frau Erdmann  
Telefon: (0451) 500- 4639  
Fax: (0451) 500- 3026  
email: erdmann@zuv.uni-luebeck.de

Datum: 26.07.06

Aktenzeichen:

( immer angeben ! ) 06-094

nachrichtlich:  
Herrn Prof. Fehm, Direktor der Medizinischen Klinik I

**Sitzung der Ethik-Kommission am 18. Juli 2006**

**Antragsteller: Herr Prof. Dodt / Herr Prof. Fehm**

**Titel: Ungestörter und gestörter Schlaf in der Regulation des autonomen Nervensystems und seiner kardiovaskulären Effektororgane**

Sehr geehrter Herr Prof. Dodt,  
der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung folgender **Hinweise** keine Bedenken: Die Kommission stellt fest, dass es sich hier um einen Provokationstest und nicht um eine Arzneimittelstudie handelt. Der Hinweis auf die „Genehmigung durch die Ethik-Kommission“ in der Aufklärung muss ersatzlos gestrichen werden. Der Abschluss einer Risikoversicherung für die Probanden wird empfohlen. Die Kommission bittet um Vorlage der Versicherungspolice und Nennung in der Aufklärung. Es ist zu klären, woher die Patienten-Studienteilnehmer rekrutiert werden sollen. Die Blutmenge und das Risiko der Blutentnahme (incl. Nervenverletzung) sind in der Aufklärung zu nennen.

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden. Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß des Projektes bitte ich um Übersendung eines knappen Schlussberichtes (unter Angabe unseres Aktenzeichens), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

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

Mit freundlichem Gruß und den besten Wünschen für den  
weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich  
Ihr

Prof. Dr. med. Lucas Wessel  
Stellv. Vorsitzender

anwesende Kommissionsmitglieder:

☒ Prof. Dr. Dr. H.-H. Raspe  
(Sozialmedizin, Vorsitzender der EK)  
☒ Prof. Dr. F. Hohagen  
(Psychiatrie)  
Prof. Dr. Dendorfer  
(Pharmakologie)

☒ Frau H. Müller  
(Pflege)  
☒ Prof. Wessel  
(Kinderchirurgie, Stellv. Vorsitzender der EK)  
Herr Dr. Fieber  
(Richter am Landgericht Lübeck)  
Prof. Schwinger  
(Humangenetik)

Herr Prof. Dr. Schunkert  
(Medizinische Klinik I)  
☒ Frau Prof. Dr. M. Schrader  
(Plastische Chirurgie)  
Herr Dr. Schultz  
(Pädiatrie)  
☒ Herr D. Stojan  
(Präsident des Amtsgerichtes Lübeck)





UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Frau  
Prof. Dr. K. Oltmanns  
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
  
im Hause

**Ethik-Kommission**  
Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Dr. phil. H. Raspe  
Stellv. Vorsitzender  
Herr Prof. Dr. med. F. Gieseler  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann  
Tel.: +49 451 500 4639  
Fax: +49 451 500 3026  
janine.erdmann@medizin.uni-  
luebeck.de

**Aktenzeichen: 06-094**  
**Datum: 21. Dezember 2011**

**Ungestörter und gestörter Schlaf in der Regulation des autonomen Nervensystems und seiner kardiovaskulären Effektororgane**

**Hier: Amendment – Ihr Schreiben vom 02. Dezember 2011**

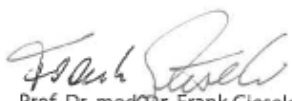
Sehr geehrte Frau Prof. Oltmanns,

das Amendment vom 02. Dezember 2011 bezüglich der Auswirkung von unterschiedlichen Tagesrhythmen in der Nahrungsaufnahme (Hauptenergieaufnahme morgens vs. abends) auf die Regulation i) des Metabolismus, ii) des autonomen Nervensystems und iii) der Nahrungsaufnahme unter physiologischem Schlaf, habe ich zustimmend zur Kenntnis genommen.

Es bedarf keiner weiteren Begutachtung durch die Kommission.

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

Mit freundlichem Gruß und besten Wünschen  
für den weiteren Verlauf Ihrer Forschung bin ich  
Ihr

  
Prof. Dr. med. Dr. Frank Gieseler  
Stellv. Vorsitzender

## 7.3 Alle Messwerte

**Tabellen A und B** Alle Messwerte der Glukose im Plasma

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Plasmakonzentrationen von Glukose aller Messzeitpunkte der Tage 1 und 2. In der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA, Tabelle A) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 69% des benötigten individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE, abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA, Tabelle B) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ;  $t$  = Trend;  $n=16$ .

**A**

Uhrzeit	Tag 1 mmol/l	Tag 2 mmol/l	p
08:30	4,700 $\pm$ 0,082	4,694 $\pm$ 0,081	0,926
10:00	7,050 $\pm$ 0,397	7,088 $\pm$ 0,364	0,934
11:00	5,944 $\pm$ 0,222	5,844 $\pm$ 0,261	0,739
13:00	5,438 $\pm$ 0,192	5,456 $\pm$ 0,275	0,936
15:00	4,612 $\pm$ 0,230	5,044 $\pm$ 0,188	0,045*
17:00	4,881 $\pm$ 0,065	4,781 $\pm$ 0,088	0,210
18:45	5,081 $\pm$ 0,050	4,913 $\pm$ 0,082	0,011*
20:00	6,519 $\pm$ 0,117	6,638 $\pm$ 0,088	0,439
21:00	5,838 $\pm$ 0,096	5,569 $\pm$ 0,110	0,017*
23:00	5,050 $\pm$ 0,119	5,044 $\pm$ 0,068	0,953

**B**

Uhrzeit	Tag 1 mmol/l	Tag 2 mmol/l	p
08:30	4,538 $\pm$ 0,076	4,788 $\pm$ 0,081	0,005**
10:00	5,269 $\pm$ 0,153	5,503 $\pm$ 0,138	0,277
11:00	4,600 $\pm$ 0,083	4,894 $\pm$ 0,089	0,005**
13:00	4,607 $\pm$ 0,043	4,712 $\pm$ 0,042	0,027*
15:00	7,100 $\pm$ 0,333	6,056 $\pm$ 0,154	0,010*
17:00	4,494 $\pm$ 0,096	4,769 $\pm$ 0,086	0,016*
18:45	4,493 $\pm$ 0,038	4,887 $\pm$ 0,087	< 0,001***
20:00	11,231 $\pm$ 0,401	11,780 $\pm$ 0,402	0,182
21:00	8,219 $\pm$ 0,391	9,106 $\pm$ 0,545	0,056 $t$
23:00	6,063 $\pm$ 0,176	6,487 $\pm$ 0,227	0,090 $t$

**Tabellen C und D** Alle Messwerte des C-Peptids im Serum

Mittelwerte ( $\pm$ SEM) der Serumkonzentrationen von C-Peptid aller Messzeitpunkte der Tage 1 und 2. In der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA, Tabelle C) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 69% des benötigten individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE, abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA, Tabelle D) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; t = Trend;  $n=16$ .

**C**

Uhrzeit	Tag 1 nmol/l	Tag 2 nmol/l	p
08:30	1,477 $\pm$ 0,084	1,653 $\pm$ 0,088	0,006**
10:00	11,537 $\pm$ 1,029	13,521 $\pm$ 1,058	0,044*
11:00	9,695 $\pm$ 0,728	10,729 $\pm$ 0,634	0,124
13:00	7,161 $\pm$ 0,450	7,829 $\pm$ 0,514	0,089t
15:00	4,602 $\pm$ 0,276	6,223 $\pm$ 0,414	<0,001***
17:00	2,577 $\pm$ 0,132	2,820 $\pm$ 0,134	0,016*
18:45	1,812 $\pm$ 0,078	1,805 $\pm$ 0,068	0,902
20:00	3,741 $\pm$ 0,226	4,038 $\pm$ 0,223	0,262
21:00	3,620 $\pm$ 0,318	3,244 $\pm$ 0,211	0,216
23:00	1,649 $\pm$ 0,073	1,616 $\pm$ 0,085	0,534

**D**

Uhrzeit	Tag 1 nmol/l	Tag 2 nmol/l	p
08:30	1,468 $\pm$ 0,085	1,747 $\pm$ 0,095	0,001**
10:00	3,359 $\pm$ 0,230	4,109 $\pm$ 0,280	0,006**
11:00	2,342 $\pm$ 0,167	2,898 $\pm$ 0,237	0,002**
13:00	1,274 $\pm$ 0,068	1,528 $\pm$ 0,090	<0,001***
15:00	6,293 $\pm$ 0,473	5,053 $\pm$ 0,347	0,006**
17:00	2,792 $\pm$ 0,171	2,545 $\pm$ 0,179	0,264
18:45	1,519 $\pm$ 0,085	1,829 $\pm$ 0,098	0,001**
20:00	13,567 $\pm$ 1,035	13,517 $\pm$ 0,849	0,930
21:00	14,540 $\pm$ 0,944	15,619 $\pm$ 1,015	0,201
23:00	9,584 $\pm$ 0,662	9,731 $\pm$ 0,689	0,714

**Tabellen E und F** Alle Messwerte des Insulins im Serum

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Serumkonzentrationen von Insulin aller Messzeitpunkte der Tage 1 und 2. In der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA, Tabelle E) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 69% des benötigten individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE, abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA, Tabelle F) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ ; t = Trend;  $n=16$ .

**E**

Uhrzeit	Tag 1 pmol/l	Tag 2 pmol/l	p
08.30	30,900 $\pm$ 2,111	33,962 $\pm$ 2,013	0,116
10.00	710,564 $\pm$ 77,793	954,514 $\pm$ 124,928	0,040*
11.00	457,765 $\pm$ 35,281	548,574 $\pm$ 33,342	0,029*
13.00	263,514 $\pm$ 22,086	322,875 $\pm$ 29,063	0,091t
15.00	120,764 $\pm$ 12,526	218,793 $\pm$ 27,429	<0,001***
17.00	64,243 $\pm$ 4,030	73,095 $\pm$ 6,294	0,129
18.45	39,128 $\pm$ 3,557	36,841 $\pm$ 1,999	0,448
20.00	116,379 $\pm$ 11,347	146,056 $\pm$ 9,691	0,029*
21.00	79,824 $\pm$ 7,851	67,302 $\pm$ 5,240	0,151
23.00	30,337 $\pm$ 2,058	32,108 $\pm$ 2,609	0,438

**F**

Uhrzeit	Tag 1 pmol/l	Tag 2 pmol/l	p
08.30	30,225 $\pm$ 2,281	38,267 $\pm$ 2,768	0,019*
10.00	103,177 $\pm$ 8,224	136,134 $\pm$ 12,859	0,026*
11.00	48,168 $\pm$ 2,933	70,898 $\pm$ 8,374	0,010*
13.00	22,063 $\pm$ 1,752	29,597 $\pm$ 2,870	0,003**
15.00	285,565 $\pm$ 42,645	152,062 $\pm$ 11,150	0,008**
17.00	56,109 $\pm$ 4,830	57,544 $\pm$ 4,379	0,780
18.45	27,265 $\pm$ 2,612	41,122 $\pm$ 3,328	<0,001***
20.00	964,894 $\pm$ 108,839	948,822 $\pm$ 78,893	0,842
21.00	904,576 $\pm$ 98,521	1011,771 $\pm$ 124,070	0,262
23.00	305,604 $\pm$ 18,769	423,415 $\pm$ 49,822	0,028*

**Tabellen G und H** Alle Messwerte des ACTH im Plasma

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Konzentrationen von ACTH im Plasma aller Messzeitpunkte der Tage 1 und 2. In der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA, Tabelle G) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 69% des benötigten individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE, abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA, Tabelle H) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen. \*  $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $t$  = Trend;  $n=16$ .

**G**

Uhrzeit	Tag 1 pmol/l	Tag 2 pmol/l	p
08:30	11,902 $\pm$ 2,846	6,069 $\pm$ 0,909	0,060 $t$
10:00	9,016 $\pm$ 1,292	8,151 $\pm$ 1,175	0,122
11:00	3,553 $\pm$ 0,376	4,319 $\pm$ 0,752	0,190
13:00	4,737 $\pm$ 0,685	3,839 $\pm$ 0,483	0,151
15:00	6,005 $\pm$ 0,795	5,023 $\pm$ 0,515	0,107
17:00	4,038 $\pm$ 0,315	3,823 $\pm$ 0,206	0,464
18:45	3,094 $\pm$ 0,476	2,959 $\pm$ 0,416	0,583
20:00	4,011 $\pm$ 1,037	2,780 $\pm$ 0,324	0,258
21:00	3,087 $\pm$ 0,652	3,307 $\pm$ 0,792	0,833
23:00	2,112 $\pm$ 0,305	1,990 $\pm$ 0,213	0,536

**H**

Uhrzeit	Tag 1 pmol/l	Tag 2 pmol/l	p
08.30	10,458 $\pm$ 1,904	8,051 $\pm$ 2,073	0,289
10.00	6,005 $\pm$ 0,547	5,151 $\pm$ 0,431	0,010*
11.00	4,285 $\pm$ 0,385	4,209 $\pm$ 0,326	0,779
13.00	5,668 $\pm$ 0,919	4,111 $\pm$ 0,325	0,090 $t$
15.00	5,078 $\pm$ 0,457	5,464 $\pm$ 1,072	0,636
17.00	3,710 $\pm$ 0,462	3,997 $\pm$ 0,424	0,402
18.45	3,325 $\pm$ 0,422	2,758 $\pm$ 0,314	0,194
20.00	4,331 $\pm$ 0,629	3,884 $\pm$ 0,447	0,360
21.00	2,376 $\pm$ 0,256	1,922 $\pm$ 0,221	0,002**
23.00	1,891 $\pm$ 0,230	1,964 $\pm$ 0,211	0,610

**Tabellen I und J** Alle Messwerte des Kortisols im Serum

Mittelwerte ( $\pm$  SEM) der Konzentrationen von Kortisol im Serum aller Messzeitpunkte der Tage 1 und 2. In der Bedingung hochkalorisches Frühstück/niederkalorisches Abendessen (HF/NA, Tabelle I) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 69% des benötigten individuellen Tagesenergiebedarfs (Total energy expenditure, TEE), mittags 20% TEE, abends 11% TEE. In der Bedingung niederkalorisches Frühstück/hochkalorisches Abendessen (NF/HA, Tabelle J) erhielten die Probanden für zwei Tage morgens 11% TEE, mittags 20% TEE und abends 69% TEE. Die Mahlzeiten (09.00 Uhr, 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) wurden innerhalb von 30 min eingenommen. \*  $p < 0,05$ ;  $n=16$ .

**I**

Uhrzeit	Tag 1 nmol/l	Tag 2 nmol/l	p
08:30	480,257 $\pm$ 22,733	429,784 $\pm$ 16,326	0,049*
10:00	596,057 $\pm$ 22,163	576,081 $\pm$ 20,953	0,304
11:00	369,892 $\pm$ 14,266	366,252 $\pm$ 13,809	0,825
13:00	231,564 $\pm$ 18,729	239,827 $\pm$ 20,765	0,611
15:00	323,990 $\pm$ 18,351	316,693 $\pm$ 18,382	0,673
17:00	198,002 $\pm$ 13,570	219,748 $\pm$ 21,923	0,298
18:45	141,643 $\pm$ 18,132	137,503 $\pm$ 12,718	0,826
20:00	160,580 $\pm$ 25,754	124,166 $\pm$ 13,721	0,138
21:00	152,536 $\pm$ 36,927	113,143 $\pm$ 10,209	0,281
23:00	85,405 $\pm$ 17,685	84,422 $\pm$ 8,886	0,961

**J**

Uhrzeit	Tag 1 nmol/l	Tag 2 nmol/l	p
08:30	456,849 $\pm$ 26,056	468,941 $\pm$ 22,200	0,674
10:00	450,518 $\pm$ 20,781	405,737 $\pm$ 24,037	0,143
11:00	313,709 $\pm$ 13,668	313,881 $\pm$ 20,790	0,991
13:00	271,791 $\pm$ 40,163	241,207 $\pm$ 13,399	0,415
15:00	354,574 $\pm$ 21,516	339,290 $\pm$ 15,221	0,626
17:00	183,868 $\pm$ 12,099	240,931 $\pm$ 26,399	0,036*
18:45	137,086 $\pm$ 20,645	143,693 $\pm$ 14,482	0,747
20:00	246,935 $\pm$ 24,995	276,449 $\pm$ 29,945	0,347
21:00	146,660 $\pm$ 11,051	152,162 $\pm$ 12,854	0,631
23:00	78,643 $\pm$ 6,798	88,079 $\pm$ 7,539	0,253

## 8 Danksagungen

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Dipl.-Päd. K. M. Oltmanns für ihre Zeit, ihren persönlichen Einsatz und ihre sorgfältigen Korrekturvorschläge. Ich möchte mich ausdrücklich bedanken für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation, der Materialien und Räumlichkeiten und für einen jederzeit zu kontaktierenden persönlichen Betreuer.

Meiner Betreuerin Dr. rer. nat. Nina Herzog danke ich herzlich für die hervorragende unkomplizierte und zuverlässige Hilfe bei allen Anliegen zur Versuchsdurchführung. Meinem Betreuer Dr. med. Georg Gohla danke ich herzlich für die äußerst hilfreiche Unterstützung bei den statistischen Berechnungen sowie für die rasche Hilfe beim Verfassen dieser Arbeit. Juliane Richter danke ich für die außergewöhnlich schnellen Hilfestellungen bei den letzten statistischen Berechnungen. Des Weiteren möchte ich mich besonders bei meinem Mitdoktoranden Simon Janka für die sehr gute und strukturierte Zusammenarbeit bedanken.

Mein persönlicher Dank gilt meinen Freunden, die nicht nur mit ihrem unstillbaren Interesse am Fortschritt meiner Arbeit eine unverzichtbare Bereicherung darstellten. Abschließend möchte ich mich insbesondere und von Herzen bei meiner Mutter Meike, meinem Bruder Hauke und meinem Freund Yves für ihre unerschöpfliche und liebevolle Unterstützung bei der Anfertigung dieser Doktorarbeit bedanken.

Mein verstorbener Vater Bernd hat mich zu dieser Dissertation ermutigt. Ihm widme ich diese Arbeit.

## 9 Lebenslauf



### Promotion

- 08/ 2015 – 04/ 2020    Fertigstellung der Dissertation
- 05/ 2013 – 06/ 2015    Unterbrechung der Arbeit an der Dissertation für die Dauer des Praktischen Jahres und der Prüfungsvorbereitungen für die zweite und dritte ärztliche Prüfung
- 01/ 2012- 04/ 2013    Durchführung des experimentellen Teils

### Studium

- 10/ 2008 - 06/ 2015    Universität zu Lübeck
- |          |  |
|----------|--|
| 06/ 2015 | Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 04/ 2014 | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 09/ 2010 | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung  |

### Publikation

Richter J, Herzog N, Janka S, Baumann T, Kistenmacher A, Oltmanns KM: Twice as High Diet-Induced Thermogenesis After Breakfast vs Dinner On High-Calorie as Well as Low-Calorie Meals. J Clin Endocrinol Metab. 105, 1-11 (2020)