

**„Effects of Restricting a High Fat Diet in the Short- and Long-Term
Studies on Metabolic Parameters, Stress Response and Longevity-Related Molecular
Targets in Laboratory Mice”**

M.Sc. Anke Schlösser

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Rimbach

Übergewicht und Adipositas, induziert durch eine zu hohe Aufnahme an energiereicher Nahrung, stellen ein weltweites Gesundheitsproblem dar. Hyperkalorische Ernährung ist assoziiert mit einer Vielzahl metabolischer Störungen wie z.B. Bluthochdruck, Dyslipidämie, koronare Herzerkrankungen, und Diabetes mellitus Typ 2. Nahrungsrestriktion (DR, engl.: Dietary restriction) ist die bekannteste Intervention, um die Entstehung Übergewichts-induzierter Erkrankungen zu verzögern oder gar zu verhindern. In der Konsequenz hat dies in Studien an verschiedenen Modelorganismen zu einer Verlängerung der Gesundheits- und Lebensspanne geführt. Eine langfristige oder sogar lebenslange Nahrungsrestriktion, wie diese häufig in Modelorganismen durchgeführt wird, ist jedoch beim Menschen kaum praktikabel. Darüber hinaus werden in den meisten DR-Studien bei Labornagern komplexe Standarddiäten mit einem geringen Fettgehalt eingesetzt, welche in Kontrast zur Ernährungsweise der Menschen in westlichen Industrieländern stehen, die durch einen hohen Energie-, Fett- und Zuckergehalt charakterisiert ist.

Ziel dieser Studie ist es daher, potentiell gesundheitsfördernde Effekte einer kurzfristigen (3 Wochen) im Vergleich zu einer langfristigen (6 Monate) Nahrungsrestriktion mittels einer fett- und zuckerreichen halbsynthetischen Diät abzuschätzen. Drei Wochen einer 30 %-igen DR führte zu einer geringfügigen Abnahme an Körpergewicht, Fettmasse und Energieverbrauch, nicht jedoch zu signifikanten Veränderungen metabolischer Parameter, wie z.B. Plasmakonzentrationen an Leptin, Insulin, Glucose, Cholesterol und Triglyceriden. Die langfristige DR (6 Monate) war jedoch in der Lage Plasmaparameter, wie Leptin, Glucose und Insulin, positiv zu verändern und zudem den Gehalt an Malondialdehyd, ein Marker für Lipidperoxidation, in der Leber signifikant zu reduzieren. Dagegen sind molekulare Mechanismen, die in der Literatur bereits für die Vermittlung von DR-Effekten auch im Kontext einer Verlängerung der Lebensspanne beschrieben wurden, wie antioxidative Abwehr, Stressantwort, Reparatur- und zelluläre Abbaumechanismen (z.B. proteasomale Aktivität, Autophagie) von der Intervention weitestgehend unbeeinflusst.

Zusammengefasst kann davon ausgegangen werden, dass eine langfristige DR (6 Monate) auf einer halbsynthetischen fett- und zuckerreichen Diät in der Lage ist, die durch diese Diät induzierten adversen metabolischen Effekte im Vergleich zur *ad libitum* gefütterten Kontrollgruppe zu verbessern. Jedoch scheint die Regulation molekularer Targets, die mit einer Verlängerung der Lebensspanne in Verbindung gebracht werden, von der Qualität (Nährstoffzusammensetzung) der Versuchsdiäten abhängig zu sein und könnte somit die Übertragung der mit einer Nahrungsrestriktion verbundenen Effekte von der Maus auf den Menschen erschweren.
