

Dr. Peter Attia

OUTLIVE

Wie wir länger und besser leben können, als wir denken

Gelesen von Olaf Pessler

311 Tracks | 1.117 Minuten

Inhalt

Track Titel

2 Einleitung

Teil 1

- 4 Kapitel 1: Das lange Spiel
Vom schnellen Tod zum langsamen Sterben
- 14 Kapitel 2: Medizin 3.0
Ein neuer Denkansatz für Medizin im Zeitalter chronischer Krankheiten
- 26 Kapitel 3: Ziel, Strategie, Taktik
Ein Leitfaden zum Lesen dieses Buches

Teil 2

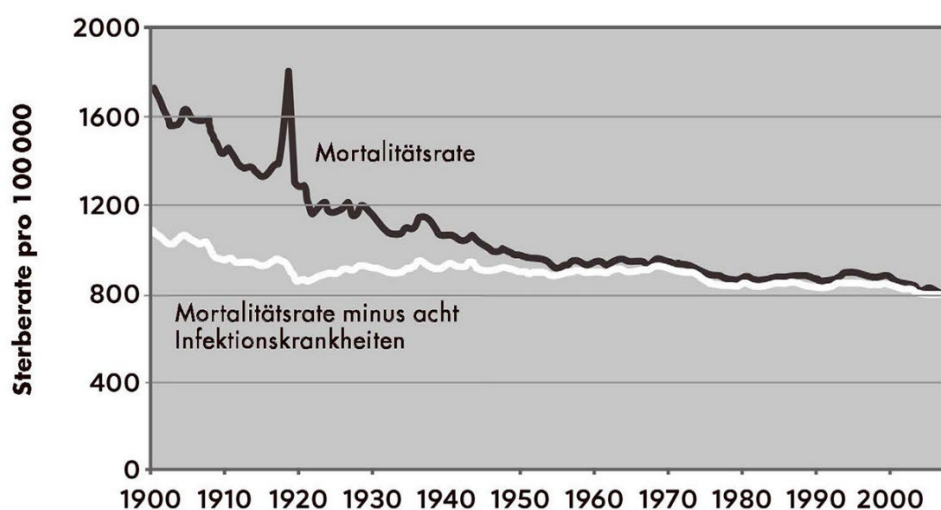
- 41 Kapitel 4: Hundertjährige
Je älter Sie werden, desto gesünder waren Sie
- 52 Kapitel 5: Weniger essen, länger leben?
Die Wissenschaft von Hunger und Gesundheit
- 64 Kapitel 6: Die Überfluss-Krise
Wie passen unsere alten Gene mit der heutigen Ernährung zusammen?
- 83 Kapitel 7: Die Pumpe
Herz-Kreislauf-Krankheiten, die Todesursache Nr. 1, angehen und sie verhindern
- 106 Kapitel 8: Zellen außer Kontrolle
Neue Wege im Kampf gegen den Killer namens Krebs
- 135 Kapitel 9: Die Jagd nach Erinnerungen
Alzheimer und andere neurodegenerative Erkrankungen

Teil 3

- 160 Kapitel 10: Taktisches Denken
Grundsätze für ein besseres Leben
- 165 Kapitel 11: Sport
Das wirksamste Mittel für ein langes Leben
- 179 Kapitel 12: Training 101
Vorbereitung für den Zehnkampf der Hundertjährigen
- 199 Kapitel 13: Das Hohelied der Stabilität
Bewegung neu lernen, um Verletzungen zu vermeiden
- 219 Kapitel 14: Ernährung 3.0
Warum wir bessere Wissenschaft brauchen
- 231 Kapitel 15: Die Biochemie der Ernährung in die Praxis umsetzen
Wie Sie für sich die richtige Ernährungsweise finden
- 265 Kapitel 16: Das Erwachen
Den Schlaf lieben lernen – die beste Medizin für das Gehirn
- 286 Kapitel 17: In Arbeit
Wer die seelische Gesundheit ignoriert, bezahlt einen hohen Preis

Grafiken und Abbildungen

Abbildung 1 Veränderung der Sterberate seit 1900



Aus diesem Diagramm geht hervor, wie *wenig* sich die Mortalitätsrate verändert hat, wenn man die acht relevantesten Infektionskrankheiten nicht berücksichtigt, die mit der Einführung von Antibiotika zu Beginn des 20. Jahrhunderts großenteils kontrollierbar wurden.

Quelle: Gordon (2016).

Abbildung 2 Gesamtlebenszeit und gesunde Lebenszeit bei Medizin 2.0 gegenüber Medizin 3.0

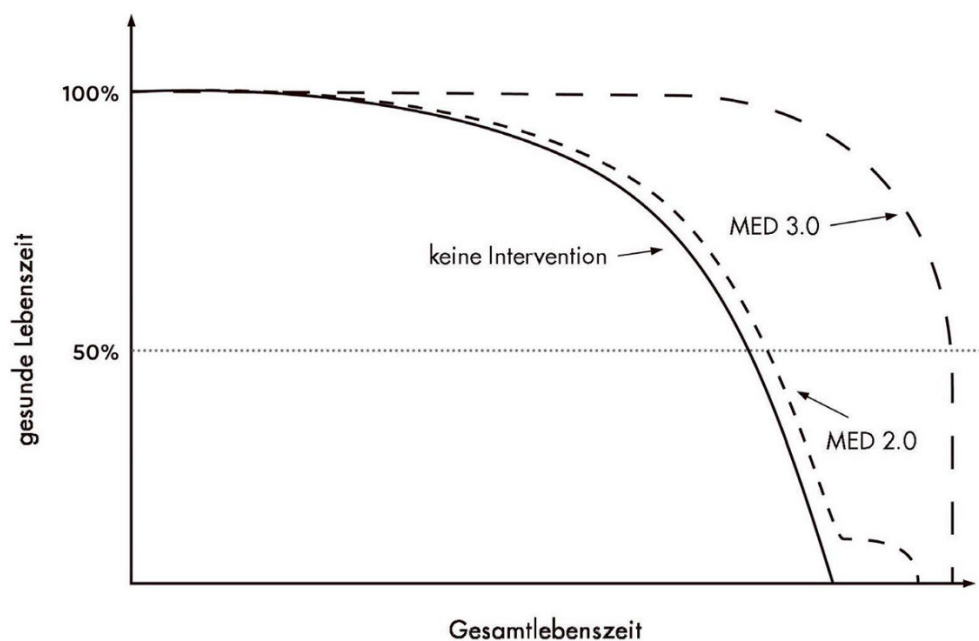
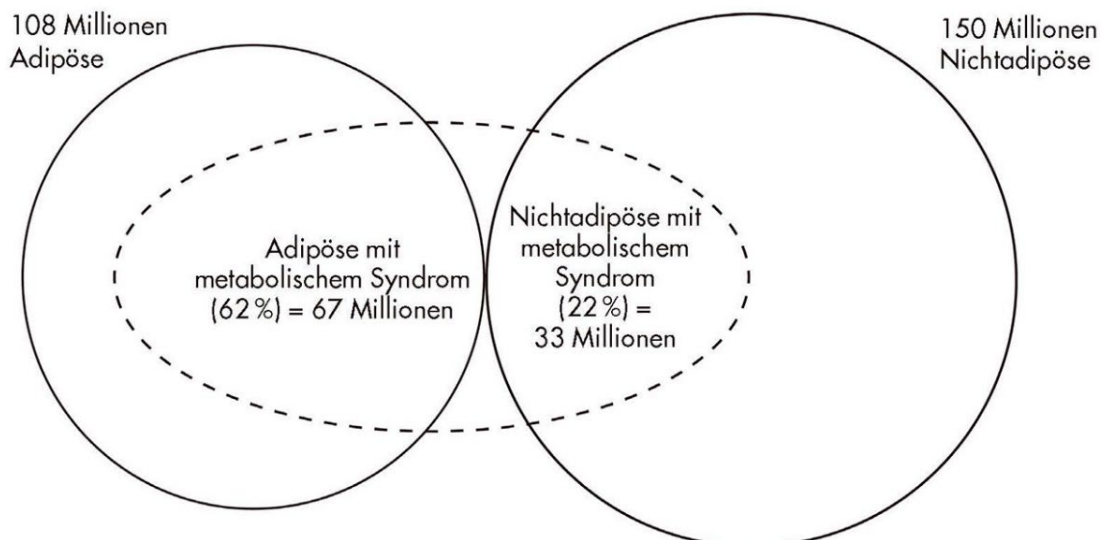


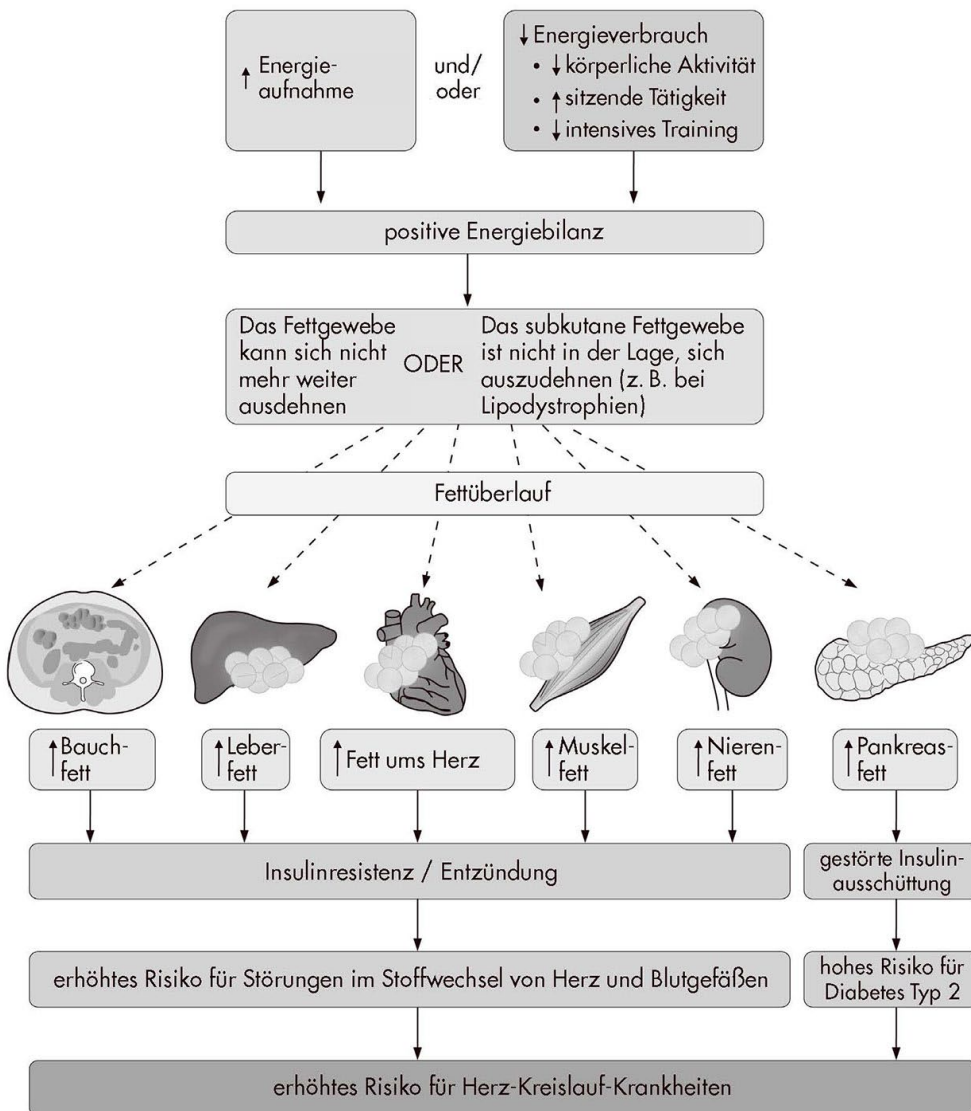
Abbildung 3 Adipositas und Stoffwechselgesundheit müssen getrennt betrachtet werden



Relative Häufigkeit (Prävalenz) des metabolischen Syndroms in Bevölkerungsgruppen mit und ohne Adipositas.

Quelle: Interne Analyse, basierend auf Daten des National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (2021).

Abbildung 4 Wie zu viel Fett das Risiko für Herz-Kreislauf-Krankheiten erhöht



Quelle: Tchernof und Després (2013)

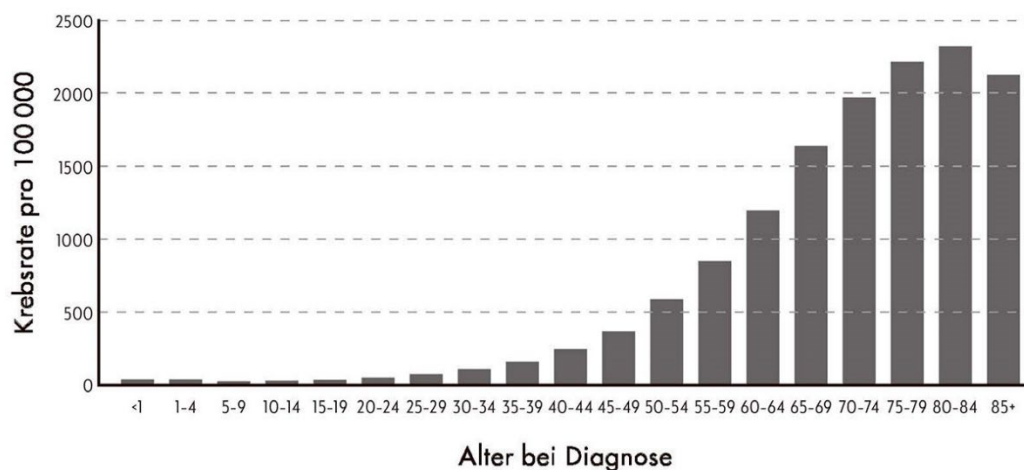
Abbildung 5 Atherosklerose bei einem 23-jährigen Mann



Querschnitt durch einen Ast der linken Koronararterie, den Ramus interventricularis anterior (RIVA), eines der wichtigsten Gefäße für die Blutversorgung des Herzens, bei einem 23-jährigen Mann, der einem Tötungsdelikt zum Opfer fi el. In der Arterienwand ist bereits eine ausgedehnte atherosklerotische Schädigung zu sehen: Ein deutlicher Kern (»core«) aus Lipiden, Makrophagen und Schaumzellen (»fo«) im Endothel beginnt, sich in Richtung Lumen auszudehnen, den Hohlraum, durch den das Blut fließt. Der Mann hätte vielleicht noch nicht so bald nicht mit einem Herzinfarkt rechnen müssen, aber die Krankheit ist nichtsdestoweniger bereits weit fortgeschritten.

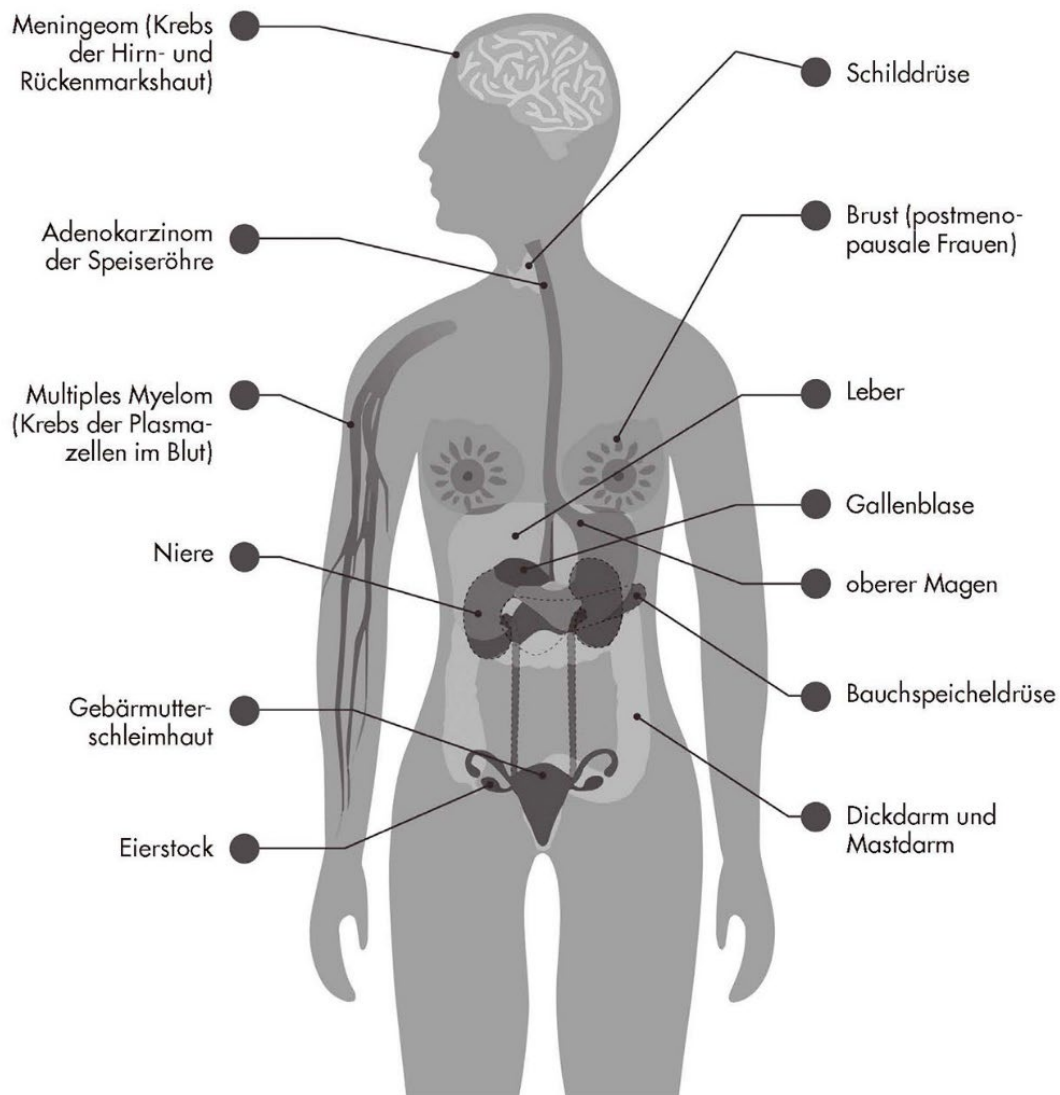
Quelle: Stary (2003)

Abbildung 6 Krebshäufigkeit nach Altersgruppen in den USA



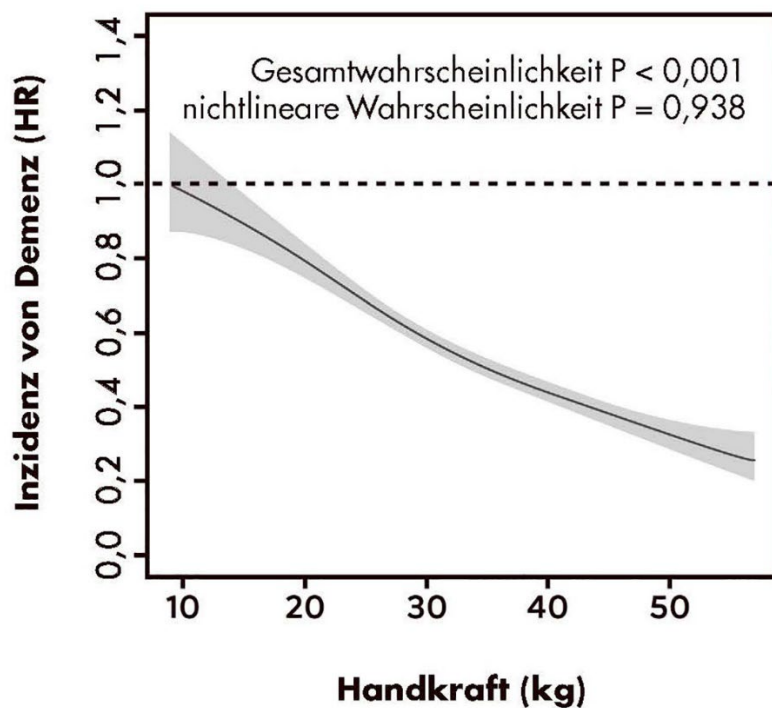
Quelle: National Cancer Institute (2021).

Abbildung 7 Krebsarten, die mit Übergewicht und Fettleibigkeit in Verbindung gebracht werden



Quelle: NCI (2022a).

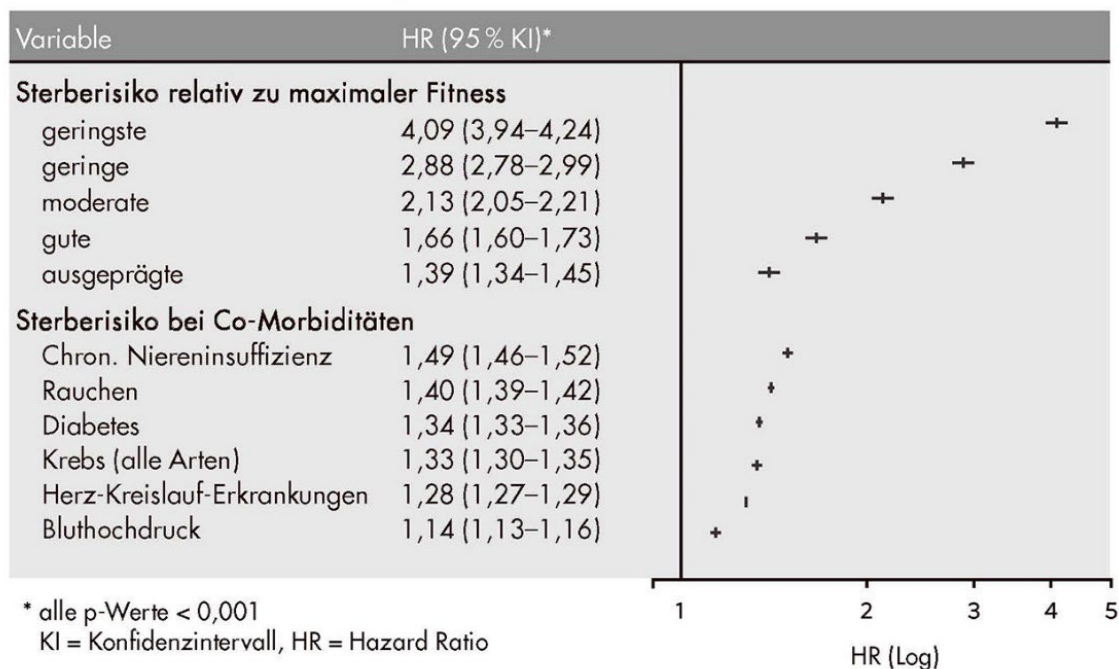
Abbildung 8 Korrelation zwischen Handkraft und Inzidenz von Demenz



Dieses Diagramm zeigt, dass die Inzidenz von Demenz mit zunehmender Handkraft abnimmt. Die Daten sind als Hazard Ratios (Verhältnis von jeweils zwei Inzidenzdichten) im Vergleich zur schwächsten Gruppe dargestellt, z. B. 0,4 = 40 Prozent. Bei einer Person mit einer Handkraft von 40 kg entspricht das Demenz-Risiko also ungefähr 40 Prozent des Demenz-Risikos einer Person mit einer Handkraft von 10 kg.

Quelle: Esteban-Cornejo et al. (2022)

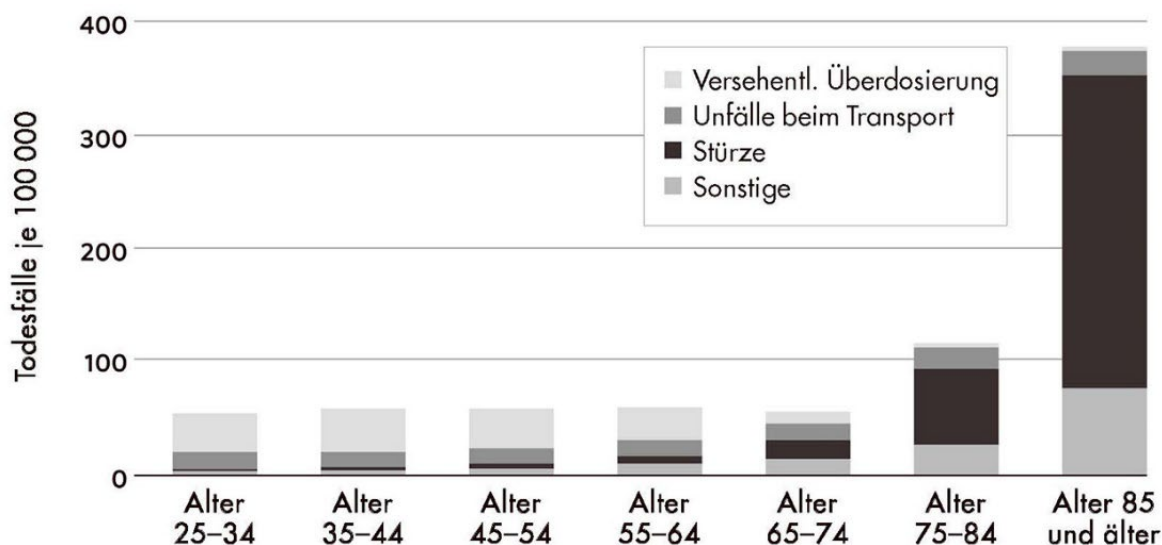
Abbildung 9 Sterberisiko für Personen mit nicht maximaler Fitness und ausgewählten Co-Morbiditäten



Die Tabelle gibt das Gesamtsterberisiko für unterschiedliche Fitnesszustände im Vergleich zu Individuen in den obersten zwei Prozent der VO₂max-Werte ihrer Alters- und Geschlechtsgruppe (»maximale Fitness«) wieder (oben) sowie bei verschiedenen Co-Morbiditäten, also den Vergleich von Personen mit den und ohne die angegebenen Krankheiten (unten). Die Fitnesszustände sind in Perzentilgruppen eingeteilt: geringste (< 20. Perzentil), geringe (21.–40. Perzentil), moderate (41.–60. Perzentil), gute (61.–80. Perzentil) und ausgeprägte Fitness (81.–97. Perzentil).

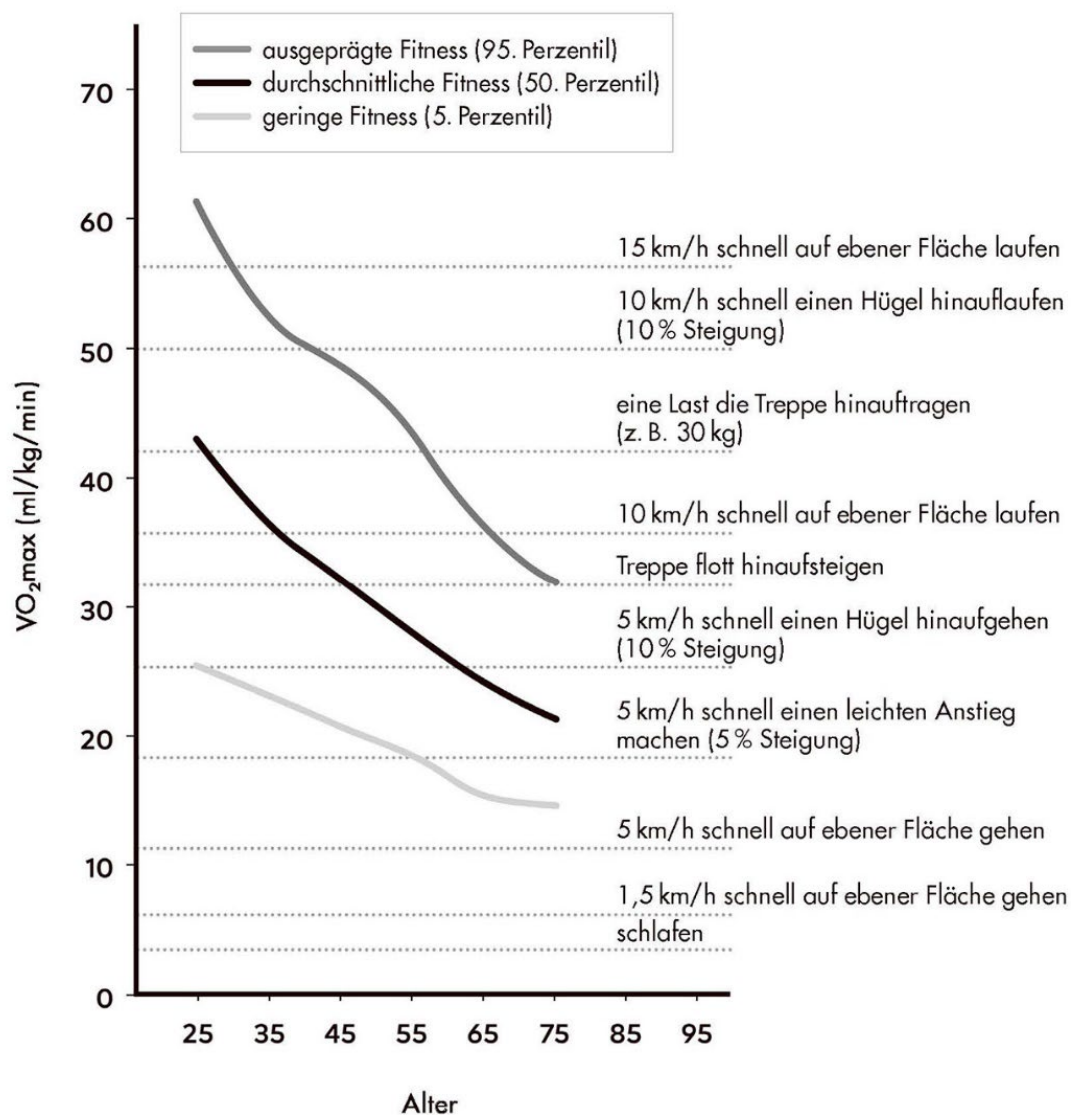
Quelle: Kokkinos et al. (2022)

Abbildung 10 Tödliche Unfälle in den USA



Quelle: CDC (2021)

Abbildung 11 Rückgang des VO₂max-Wertes im Alter



Quelle: Grafik von Jayson Gifford, Brigham Young University, nach Daten von Ligouri (2020)

Abbildung 12 VO₂max nach Alter, Geschlecht und Fitness

Alter	Leistungsgruppen nach VO ₂ max (ml/kg/min)				
	niedrig	unterdurchschnittlich	überdurchschnittlich	hoch	Spitze
Frauen					
18-19	< 35	35-39	40-45	40-52	≥ 53
20-29	< 28	28-35	36-40	41-50	≥ 51
30-39	< 27	27-33	34-38	39-48	≥ 49
40-49	< 26	26-31	32-36	37-46	≥ 47
50-59	< 25	25-28	29-35	36-45	≥ 46
60-69	< 21	21-24	25-29	30-38	≥ 40
70-79	< 18	18-21	22-24	25-35	≥ 36
≥ 80	< 15	15-19	20-22	23-29	≥ 30
Männer					
18-19	< 38	38-45	46-49	50-57	≥ 58
20-29	< 36	36-42	43-48	49-55	≥ 56
30-39	< 35	35-39	40-45	46-52	≥ 53
40-49	< 34	34-38	39-43	44-51	≥ 52
50-59	< 29	29-35	36-40	41-49	≥ 50
60-69	< 25	25-29	30-35	36-45	≥ 46
70-79	< 21	21-24	25-29	30-40	≥ 41
≥ 80	< 18	18-22	23-25	26-35	≥ 36

Vergleichsgruppen nach VO₂max-Wert: niedrig (unterste 25 %), unterdurchschnittlich (26. bis 50. Perzentil), überdurchschnittlich (51. bis 75. Perzentil), hoch (76. bis 97,6. Perzentil) und Spitzengruppe (oberste 2,3 %).

Quelle: Mandsager et al. (2018)

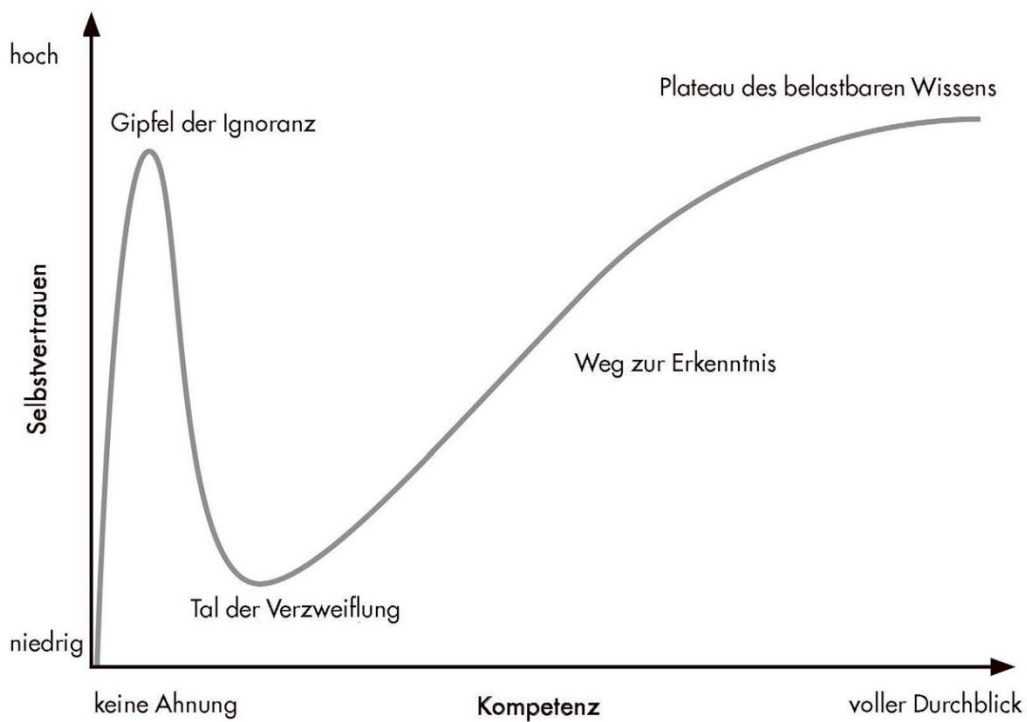
Abbildung 13

Vorher
(29. Januar 2019)

Nachher
(24. Oktober 2019)

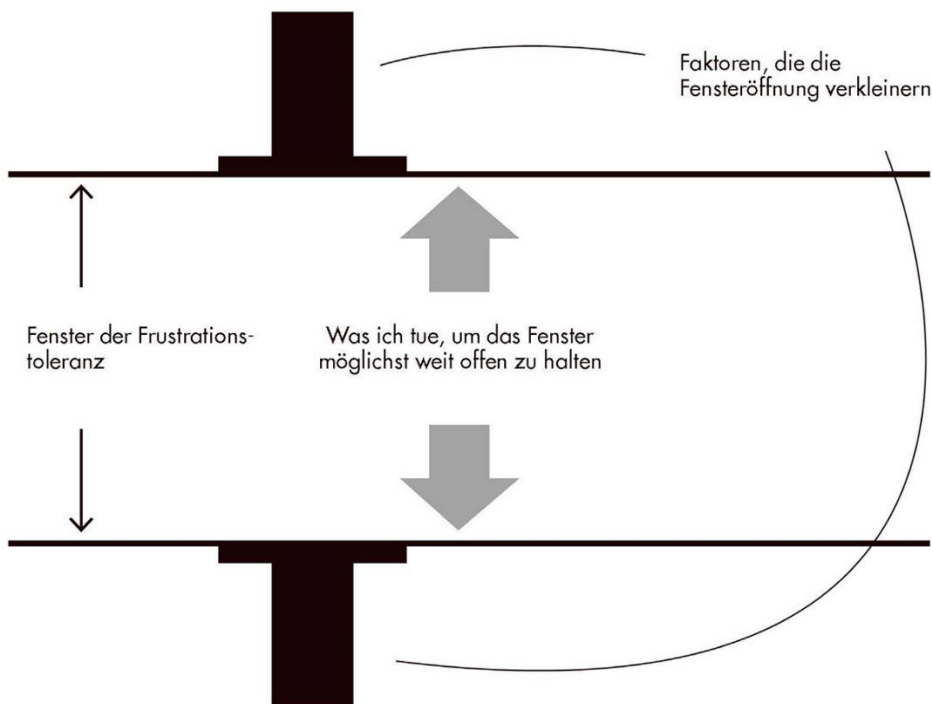


Abbildung 14 Der Dunning-Kruger-Effekt



Quelle: Wikimedia Commons (2020)

Abbildung 15 Steuern der Frustrationstoleranz



Die hier dargestellte »Fensteröffnung« oder Lücke illustriert, wie ich mir meine täglichen Bemühungen vorstelle, um meine Frustrationstoleranz zu wahren und zu stärken. Ich versuche, alles dafür zu tun, um das Fenster so weit wie möglich off en zu halten.

Fußnoten

Kapitel 1

1) Die von der American Diabetes Association festgelegten Richtlinien der Regelversorgung sehen vor, dass bei einem Patienten Diabetes mellitus diagnostiziert wird, wenn er einen Hämoglobin-A1c-Wert (oder HbA1c-Wert) von 6,5 Prozent oder höher aufweist, was einem durchschnittlichen Blutzuckerniveau von 140 mg/dl entspricht (normal wären eher 100 mg/dl oder ein HbA1c-Wert von 5,1 Prozent).

Der HbA1c-Wert misst die Menge des glykolisierten Hämoglobins im Blut, aufgrund dessen sich der durchschnittliche Blutzuckerspiegel des Patienten über die letzten rund 90 Tage schätzen lässt.

2) Noch vor einer Minute war ich darüber begeistert gewesen, diese Langstrecke erfolgreich von meiner Bucketlist streichen zu können.

Tatsächlich hatte ich die Strecke schon zum zweiten Mal bewältigt. Einige Jahre zuvor war ich von Catalina nach L. A. geschwommen, aber wegen der Strömung brauchte ich für die Gegenrichtung vier Stunden länger.

3) *Aus diesem Grund heißt dieses Buch Outlive.*

»Outlive« bedeutet »überdauern«, »(jemanden) überleben« im Sinne von »länger leben als andere«. (Anm. d. Übs.)

Kapitel 2

1) *Was zunächst wie eine Hilfestellung für die größten US-Banken beim Überwinden einiger regulatorischer Hürden ausgesehen hatte, brachte zutage, dass sich eine Katastrophe rund um eine ihrer scheinbar sichersten und solidesten Geschäftsbereiche zusammenbraute: Prime-Hypotheken.*

Hypotheken für Kreditnehmer mit der höchsten Bonität bzw. dem geringsten Risikopotenzial (Anm. d. Übs.)

2) *Die meisten Leute kennen den Grundsatz des alten Griechen »Vor allem schade nicht«.*

Die Worte »Vor allem schade nicht« kommen in keiner von Hippokrates' Schriften vor. Er mahnte Ärzte, »zwei Dinge im Umgang mit Krankheiten zu beachten: entweder hilf oder schade dem Kranken nicht«. Das wurde im 19. Jahrhundert von dem britischen Chirurgen Thomas Inman zu »Vor allem schade nicht« umformuliert. Ansonsten war Inman berühmt für – nichts. Irgendwie wurde der Spruch dann zum ewig gültigen, sakrosankten Motto des Ärztestandes.

3) *Das heißt aber keineswegs, dass ein klarer Schnitt erfolgte – es war nicht so, dass Louis Pasteur, Joseph Lister und Robert Koch ihre bahnbrechenden Studien veröffentlichten und sich die gesamte Ärzteschaft ihnen sogleich anschloss und über Nacht völlig anders praktizierte.*

Pasteur entdeckte das Vorkommen von durch die Luft übertragenen Krankheitserregern und Bakterien, die Fäulnis von Nahrungsmitteln bewirken, und Impfstoffe, etwa gegen Tollwut. Lister entwickelte antiseptische chirurgische Verfahren. Koch entdeckte die Erreger von Tuberkulose und Cholera.

4) *Und gibt es vielleicht auch eine andere Erklärung für die leichte Risikoerhöhung, die bei dieser einen Untersuchung festgestellt wurde?*

Eine genauere Betrachtung der Daten legt nahe, dass der verschwindend geringe Anstieg des Brustkrebsrisikos sehr wahrscheinlich auf die Art des in der Studie verwendeten synthetischen Progesterons zurückzuführen war und nicht auf das Östrogen. Der Teufel steckt immer im Detail.

Kapitel 3

1) *Doch um länger besser zu leben, ist eine Strategie vonnöten, weil Langlebigkeit ein viel komplexeres Problem als ein Sonnenbrand ist.*

Wobei es zweifellos eine gute Idee ist, Sonnenbrand zu vermeiden, weil er die Haut schneller altern lässt, vom Risiko, an schwarzem Hautkrebs zu erkranken, ganz zu schweigen.

2) *Das gelingt ihr, indem sie es der Natur überlässt, die Randomisierung vorzunehmen.*
Für einen reibungslosen Ablauf der MR müssen spezielle Bedingungen erfüllt sein. Erstens muss eine Ver-bindung zwischen der betreffenden Genvariante (oder Genvarianten) und dem zu untersuchenden Risikofaktor bestehen (Relevanz). Zweitens darf die Genvariante keine gemeinsame Ursache mit dem Ergebnis haben (Unabhängigkeit). Und drittens darf die Genvariante das Ergebnis nur über den Risikofaktor beeinflussen (Ausschließlichkeit).

Kapitel 5

1) *Im Jahr 2007 erhielt ein Rapamycin-Analogon namens Everolimus die Zulassung für die Behandlung einer bestimmten Art von Nierenkrebs.*

Ein Analogon ist ein Wirkstoff, der nicht exakt dieselbe, aber eine sehr ähnliche chemische Struktur hat.

2) *Sie entdeckten, dass Rapamycin direkt auf einen wichtigen Proteinkomplex in der Zelle einwirkt, der den Namen mTOR (gesprochen »Em-Tor«) erhielt, für mechanistic target of rapamycin (übersetzt etwa: »Ansatzpunkt für den Rapamycin-Mechanismus«).*

Hier ist die Nomenklatur etwas verwirrend. Kurz gesagt, blockiert (inhibiert) das Rapamycin-Molekül die Aktivität von mTOR, dem in der Zelle entdeckten Proteinkomplex. Die Verwirrung rührt daher, dass das m in mTOR ursprünglich für mammalian (Säugetier-) stand, um es von TOR zu unterscheiden, einer Version dieses Proteinkomplexes, die man zuvor in Hefen gefunden hatte. Doch TOR und mTOR sind mehr oder weniger identisch, was bedeutet, dass dieser grundlegende Mechanismus im Stammbaum des Lebens von ganz unten bis ganz oben vorkommt und sich somit über Milliarden von Jahren erhalten hat.

3) *Er brachte ein autobiografisches Traktat mit dem Titel Discorsi della Vita Sobria (auf Deutsch erschienen mit dem Titel Vom maßvollen Leben) zu Papier, wenn es sich von der Ansprache her auch nicht um die Gardinenpredigt eines absoluten Abstinenzlers handelte, denn er spülte seine Langlebigkeitsdiät mit zwei großen Gläsern Wein am Tag hinunter.*

Alvise Cornaro: Vom maßvollen Leben oder die Kunst alt zu werden. Hrsg. u. eingel. von Klaus Bergoldt; nach der Übersetzung von M. Christian Ludovici (1707). Regenbrecht Verlag 2022

4) *Ich hoffe sehr, dass wir eines Tages, vielleicht schon in naher Zukunft, auch mit Rapamycin, das meiner Meinung nach ein noch viel größeres Potenzial als Mittel zur Lebensverlängerung besitzt, eine solche Studie durchführen können.*

Bevor wir Rapa Nui verließen, schworen wir vier, die gestohlene Gedenktafel für die Entdeckung des Rapamycins zu ersetzen. Die neue soll zum einen den einzigartigen Beitrag der Insel zur Molekularbiologie würdigen und zum anderen den von Suren Sehgal zur Rettung und zur Aufklärung der Bedeutung dieses Moleküls.

Kapitel 6

1) *Die Spanne der Referenzwerte für solche Tests beruht auf den aktuellen Perzentilen, aber wenn die Bevölkerung insgesamt immer weniger gesund ist, dann kann sich der Durchschnitt durchaus von den optimalen Werten unterscheiden.*

In der Regel versteht man unter »normal« alles, was zwischen der 2,5. und der 97,5. Perzentile liegt, eine sehr große Spanne.

2) *Das ist eine wichtige Unterscheidung. Angaben der Centers for Disease Control (eine Behörde des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums, abgekürzt CDC) zufolge gelten über 40 Prozent der US-Bevölkerung als adipös (definiert als BMI über 30), während ein weiteres Drittel übergewichtig ist (BMI 25–30).*

Der sogenannte Body-Mass-Index (BMI) ist als Maßzahl alles andere als perfekt, da er das Verhältnis von Fett- zu Muskelmasse nicht berücksichtigt, aber für unsere Zwecke hier ist er gut genug.

3) *An der Produktion und der Verteilung von Fett sind noch viele andere Hormone beteiligt, unter anderem Testosteron, Östrogen, Cortisol und die hormonsensitive Lipase. Ein Enzym, das in Fettzellen gebildet wird und das dabei hilft, die gespeicherten Triglyceride in freie Fettsäuren umzuwandeln.*

4) *Dank der Wunder der Lebensmitteltechnologie schwimmen wir heute geradezu in Fructose, vor allem in Form von Softdrinks, aber auch versteckt in so unschuldig wirkenden Fertigprodukten wie Salatdressings oder Joghurtzubereitungen.*

Auch wenn es gerade en vogue ist, High Fructose Corn Syrup (der zu 55 Prozent aus Fructose und zu 45 Prozent aus Glucose besteht) zu verteufeln, sei der Hinweis erlaubt, dass unser guter alter Haushaltszucker (Saccharose) zu je 50 Prozent aus Fructose und Glucose besteht. Der Unterschied ist also wirklich nicht groß.

5) *Die Mechanismen sind etwas kompliziert, aber Fazit ist, dass Fructose – obwohl sie energiereich ist – unseren Stoffwechsel austrickst und ihm vorgaukelt, dass wir Energie verbrauchen – und darum mehr Nahrung aufnehmen und mehr Energie in Fettform speichern müssen.*

Das rasche Absinken des ATP-Spiegels ruft ein Enzym namens AMP-Desaminase, kurz AMPD, auf den Plan, das so eine Art böser Zwilling des Enzyms AMPK ist, das wir im vorigen Kapitel als Warnlämpchen der Tankanzeige kennengelernt haben. Wenn AMPK aktiviert wird, setzt sie alle möglichen Überlebensprogramme für Zellen in Gang, unter anderem das Verbrennen von gespeichertem Fett, das dem Organismus hilft, ohne Nahrung zu überleben. Wenn Fructose umgekehrt AMPD aktiviert, bringt uns das auf den Weg zur Fetteinlagerung. (Diese Reaktionsfolge löst auch Hungergefühle aus, indem sie das Sättigungshormon Leptin blockiert.)

6) *Dafür nehmen sie 300 Milliliter einer widerlich süßen, fast nicht trinkbaren Flüssigkeit namens Glucola zu sich, die 75 Gramm reine Glucose enthält und damit etwa doppelt so viel Zucker wie eine normale Marken-Cola.*

Zum Vergleich: Eine normale Coca-Cola mit 12 Unzen (etwa 360 Milliliter) enthält 39 Gramm High Fructose Corn Syrup, der zur Hälfte aus Glucose und zur Hälfte aus Fructose besteht.

Kapitel 7

1) *Jedes einzelne Lipoprotein, das zur Atherosklerose beiträgt – nicht nur LDL, sondern noch ein paar andere –, trägt die ApoB-Kennung.*

Außerdem gibt es noch very-low-density lipoproteins (Lipoproteine sehr niedriger Dichte, VLDL), die wir im vorigen Kapitel erwähnt haben, und die intermediate-density lipoproteins (IDL), eine Zwischenstufe zwischen VLDL und LDL. Sie transportieren sogar noch mehr Fett als die LDLs, das meiste in Form von Triglyceriden, und sie sind ebenfalls mit ApoB verpackt. Wichtig: Während HDL-Partikel viele ApoAs haben können, ist jedes LDL (oder VLDL oder IDL) nur mit jeweils einem ApoB-Molekül versehen, dadurch lässt sich ihre Konzentration relativ leicht messen.

2) *Wir würden vermutlich ein Riesendurcheinander erleben.*

Der wissenschaftliche Begriff dafür lautet stochastisch, das bedeutet, es handelt sich um voneinander unabhängige Zufallsereignisse.

3) *Der Cholesteringehalt Ihrer LDL-Partikel, Ihr »schlechter« Cholesterinwert (angegeben als LDL-C), ist (als Maßzahl) tatsächlich eine recht gute Näherung an seine biologische Wirkung; viele Studien haben eine starke Korrelation zwischen LDL-C und »Ereignis«-Risiko nachgewiesen.*

Nur kurz zur Nomenklatur: Mit LDL und HDL sind normalerweise die Partikel gemeint. Die Abkürzungen LDL-C und HDL-C dagegen bezeichnen die Konzentration des Cholesterins in diesen Partikeln, die bei den Laboruntersuchungen ermittelt wird.

4) *Ich ziehe sie deshalb den Nullachtfünfzehn-Versionen des Calcium-Scans vor, auch weil man damit die »weichen«, noch nicht verkalkten Plaques erkennen kann.*

Das CT-Angiogramm kostet zwar mehr, erfordert die Gabe von Kontrastmittel und setzt den Patienten einer etwas höheren Strahlung aus, aber ich finde trotzdem kaum Argumente gegen seine Verwendung. Bei etwa 15 Prozent der Patienten mit einem normalen Calcium-Score (0) sind auf dem Angiogramm dennoch weiche Plaques oder sogar kleine Verkalkungen zu sehen, und bei 2–3 Prozent der Patienten mit Calcium-Score 0 werden auf dem CT-Angiogramm Hochrisiko-Plaques entdeckt. Aus diesem Grund rate ich meinen Patienten immer zu einem CT-Angiogramm statt einem Calcium-Scan, wenn wir mit bildgebenden Verfahren nach Hinweisen für die Erkrankung suchen.

5) *Selbst wenn wir Lp(a) – außer über die PCSK9-Hemmer – nicht direkt senken können, können wir die übrige ApoB-Konzentration ausreichend weit herunterfahren, dass das Gesamtrisiko der Patienten vermindert wird.*

Im Augenblick wird eine neue Wirkstoffklasse, die sogenannten Antisense-Oligonukleotide (ASO), in klinischen Studien getestet; mit ihrer Hilfe soll Lp(a) buchstäblich aus dem Blutkreislauf verschwinden. Bis jetzt sehen die Ergebnisse recht vielversprechend aus, denn sie senken die Lp(a)-Konzentration dramatisch, aber es ist noch zu früh, um etwas darüber zu sagen, wie gut sie darin sind, was wirklich zählt: die kardiovaskulären Ereignisse zu vermindern.

6) *Außerdem kann selbst jemand mit einem niedrigen ApoB-Wert immer noch einen gefährlich hohen Lp(a)-Spiegel haben.*

Grund dafür ist, dass die absolute Zahl von LDL-Partikeln wesentlich größer ist als die von Lp(a)-Partikeln, dass Lp(a) jedoch selbst in relativ kleiner Zahl enorme Schäden verursachen kann.

7) *Außerdem müssen wir auf andere Risikomarker achten, insbesondere die, die mit der Stoffwechselfundheit zusammenhängen, wie Insulin, Bauchfett und Homocystein, das in hoher Konzentration mit einem stark erhöhten Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Demenz einhergeht.*

Homocystein wird von B-Vitaminen abgebaut, aus diesem Grund kann ein Mangel an B-Vitaminen oder Mutationen in Enzymen, die in deren Stoffwechsel eine Rolle spielen (z. B. Methylentetrahydrofolat-Reduktase, MTHFR), den Homocystein-Spiegel steigen lassen.

8) *Aus meiner klinischen Erfahrung kann ich sagen, dass es bei etwa einem Drittel bis der Hälfte der Menschen, die große Mengen gesättigter Fette verzehren (was mit einer ketogenen Diät manchmal Hand in Hand geht), zu einem dramatischen Anstieg der ApoB-Partikel kommt, was wir natürlich nicht wollen.*

Dafür gibt es mindestens zwei Gründe: Erstens scheinen die gesättigten Fette direkt zu einer verstärkten Cholesterinsynthese beizutragen. Zweitens, und das ist wichtiger, veranlassen die überschüssigen gesättigten Fette die Leber, die Expression der LDL-Rezeptoren zurückzufahren, dadurch verringert sich die LDL-Menge, die aus dem Blut entfernt wird.

9) *Es fanden sich wieder keinerlei Hinweise irgendeiner Art auf weiche Plaques, nur der kleine Calciumfleck von 2009 war immer noch da.*

Der einzige Unterschied war, dass mir der Test von 2016 einen Calcium-Score von 0 gab, während der von 2022 bei 2 lag und der allererste Scan dieselbe kleine Plaque mit 6 bewertet hatte. Das bestärkt mich in der Überzeugung, dass Calcium-Scores zwar nützlich sind, für sich allein aber auf keinen Fall ausreichen.

10) *Ein anderes Medikament mit dem Wirkstoff Ezetimib verhindert die Aufnahme von Cholesterin aus dem Verdauungstrakt.*

Nicht das Cholesterin, das Sie mit der Nahrung zu sich nehmen, das wird sowieso nicht aufgenommen. Es geht um das Cholesterin, das Ihr Körper selbst produziert und mithilfe von Leber und Galle recycelt.

Kapitel 8

1) *Gleichzeitig bedeutet er aber auch eine mögliche Schwachstelle im Schutzpanzer der Krebszelle.*

Eine Krebszelle kann auf noch andere Weise vom Warburg-Effekt profitieren. Eine weitere Theorie besagt, dass er den Tumor vor Immunzellen schützt, indem er durch die Erzeugung von Milchsäure und reaktiven Sauerstoffspezies für einen niedrigen pH-Wert im Tumormikromilieu sorgt, was für die Immunzellen nicht günstig ist. Einen ausgezeichneten Überblick über diese Thematik bieten Liberti und Locasale (2016).

2) *Doch noch immer überwogen die Rückschläge die Erfolge, denn hoch dosiertes IL-2 schien nur bei Melanomen und Nierenzellkrebs zu wirken, und das auch nur bei 10 bis 20 Prozent der Patienten, die an diesen beiden Krebsarten erkrankt waren.*

Damals war nicht ersichtlich, warum das so war, aber heute weiß man, dass der Ansatz funktionierte, weil diese beiden Krebsarten mit zahlreichen Genmutationen einhergehen, was bedeutet, dass das Immunsystem eine größere Chance hat, die Krebszellen als schädlich zu erkennen und anzugreifen.

3) *Um eine sehr lange und faszinierende Geschichte kurz zu fassen: James Allison, ein Forscher aus Texas, [...]*

Wenn Sie mehr über die Geschichte der Immuntherapie erfahren möchten, lesen Sie Charles Graebers Buch *The Breakthrough* aus dem Jahr 2018, das Jim Allisons Arbeit an Checkpoint-Inhibitoren ausführlich beschreibt.

4) *Beide Ansätze haben Vor- und Nachteile, doch ein wichtiger Punkt ist, dass die ACT eine auf jeden einzelnen Patienten zugeschnittene Krebsbehandlung ermöglicht.*

Beispielsweise steht per definitionem bereits fest, dass TILs auf die Bekämpfung des Tumors programmiert sind. Wenn man sie aber vervielfacht, können sie »altern« (Zellen »altern« bei jeder Zellteilung) und etwas von ihrer Wirksamkeit einbüßen. Umgekehrt sind genmodifizierte T-Zellen gemeinhin jünger und lassen sich leichter vermehren, verfügen aber nicht zwangsläufig über die gleiche Kapazität wie TILs, Tumoren zu vernichten.

5) *Diese Behandlung verspricht eine mittlere Überlebenszeit von etwa 31,5 Monaten, was bedeutet, dass ungefähr die Hälfte der Patienten länger lebt und die andere Hälfte nicht.*

Für 95 Prozent der Patienten mit metastasiertem Dickdarmkrebs.

6) *Bei Brustkrebspatientinnen sieht es ähnlich aus. Frauen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs können mit einer mittleren Überlebenszeit von knapp fünf Jahren rechnen, wobei standardmäßig eine Behandlung mit drei chemotherapeutischen Medikamenten erfolgt.*

Damit ist die Expression des humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors 2 gemeint. Dies ist ein Rezeptor an der Oberfläche von Brustkrebszellen, der ihr Wachstum fördert. Bei etwa 30 Prozent der Brustkrebsfälle ist er überexprimiert, also stark erhöht.

7) *Eine ähnliche, aber weniger heftige Kontroverse hat sich um die Früherkennung von Darmkrebs entwickelt, die seit Langem eine Art Initiationsritus für Menschen im mittleren Alter ist.*

Es gibt verschiedene Verfahren des Darmkrebs-Screenings, die sich in zwei Gruppen einteilen lassen: stuhl-basierte Tests und Darmspiegelungen. Stuhl-basierte Tests sind im Grunde ein Screeningtest für einen Screeningtest – ein positiver stuhlbasierter Test gibt Anlass zu einer Darmspiegelung. Durchgeführt werden entweder eine flexible Sigmoidoskopie, die allerdings nur die Untersuchung des unteren Dickdarmabschnitts (einschließlich des Colon sigmoideum und des absteigenden Dickdarms) erlaubt und daher nicht ausschließen kann, dass der obere Abschnitt von Krebs befallen ist, oder eine herkömmliche Koloskopie, bei der der gesamte Dickdarm untersucht wird. Meiner Ansicht nach kommt keiner der anderen Tests an die Koloskopie heran.

8) *Ein Abstand von zwei oder drei Jahren erscheint bei einem solch komplizierten Verfahren vielleicht sehr kurz, doch Dickdarmkrebs kann sich in einem Zeitraum von nur sechs Monaten bis zwei Jahren nach einer normalen Koloskopie entwickeln. Lieber einmal zu viel als einmal zu wenig.*

Laut einer Studie von 2022 wurde das Darmkrebsrisiko bei Personen, denen man eine Koloskopie in einem Turnus von zehn Jahren empfahl, gegenüber Personen ohne eine solche Empfehlung um nur 18 Prozent (relativ) und 0,22 Prozent (absolut) gesenkt. Allerdings ließen sich nur 42 Prozent derjenigen, die die Empfehlung erhalten hatten, tatsächlich untersuchen, und zwar nur einmal in dem von der Studie erfassten Zeit-raum. Ich würde behaupten, dass damit nicht die Wirksamkeit häufiger Koloskopien zur Prävention von Darmkrebs getestet wurde, sondern vielmehr, wie effektiv man den Leuten geraten hatte, sich (sporadisch) untersuchen zu lassen.

9) *Möglicherweise ist der Verzicht auf frühe und häufige Vorsorgeuntersuchungen die gefährlichste Option.*

Für diejenigen, die sich detailliertere Informationen wünschen, zitiere ich hier aus einem Blogpost über Darmkrebs-Screening, den ich vor einigen Jahren (Attia 2020a) verfasst habe: »Vor Ihrer ersten Koloskopie können Sie einiges tun, um Ihr Risiko-Nutzen-Verhältnis zu verbessern. Sie sollten sich nach der Adenom-Erkennungsrate (adenoma detection rate, ADR) Ihres Endoskopikers erkundigen. Die ADR gibt den Anteil der untersuchten Personen an, bei denen ein oder mehrere Adenome (Dickdarmpolypen) entdeckt wurden. Die Richtwerte für ADR liegen bei über 30 Prozent bei Männern und bei über 20 Prozent bei Frauen. Außerdem sollten Sie gezielt danach fragen, wie häufig es dort (bei einem routinemäßigen Screening) zu Perforationen sowie zu anderen schweren Komplikationen wie einer schwerwiegenden Darmblutung gekommen ist. Überdies sollten Sie die Rückzugszeit erfragen. Damit ist gemeint, wie viel Zeit bei der Koloskopie dafür aufgewendet wird, die Darmwand beim Rückzug des Endoskops genau zu betrachten. Eine längere Rückzugszeit spricht für eine gründlichere Untersuchung. Die derzeit standardmäßige Rückzugszeit beträgt sechs Minuten.«

10) *Wieder einmal geht es um den unvermeidlichen Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität, um Yin und Yang der Diagnose, wenn man so will. Je mehr man sie auf der einen Seite verbessert, desto mehr Defizite hat sie auf der anderen.*

Die Spezifität der MRT leidet insbesondere bei Drüsengewebe. Beim Entdecken von Drüsenkrebs ist die MRT so gut, dass sie signifikant oft übers Ziel hinausschießt. Besonders problematisch ist hier wohl die Schilddrüse.

11) *Ich bin vorsichtig optimistisch, was die Entwicklung sogenannter Flüssigbiopsien betrifft, die das Vorkommen von Krebs mittels Bluttest nachweisen sollen.*

Man spricht von Flüssigbiopsien, um sie von den herkömmlichen Biopsien von festem Gewebe zu unterscheiden.

Kapitel 9

1) *Nichts Besonderes für Angehörige der »Greatest Generation«.*

Bezeichnung für US-Amerikaner, die etwa zwischen 1901 und 1927 geboren wurden, die Große Depression durchlebten und im Zweiten Weltkrieg kämpften. Auch »G. I. Generation« oder »World War II Generation« genannt. (Anm. d. Übs.)

2) *Stattdessen saß ihr nun Doogie Howser gegenüber.*

Doogie Howser ist der Protagonist einer amerikanischen Fernsehserie, der als Wunderkind mit zehn Jahren sein Medizinexamen in Princeton gemacht hat und nun im Teenageralter als Arzt praktiziert. (Anm. d. Übs.)

3) *Bei Autopsien sind im Gehirn von Alzheimer-Patienten häufig ausgeprägte Verkalkungen der Blutgefäße und Kapillaren, die das Gehirn versorgen, zu sehen.*

Aus Kapitel 7 haben Sie vielleicht noch in Erinnerung, dass Verkalkungen der Reparatur von Blutgefäßen dienen sollen, die durch Atherosklerose geschädigt wurden.

4) *Diese von uns geschaffene veränderte Umwelt ist potenziell toxisch – im Hinblick auf das, was wir essen (lang-, nicht kurzfristig), wie (oder ob) wir uns bewegen, wie gut oder schlecht wir schlafen und wie sie sich auf unsere seelische Gesundheit auswirkt (etwa wenn wir ein paar Stunden in den sozialen Medien unterwegs waren).*

Kurzfristig ist unsere Nahrungsversorgung sicherer als je zuvor – dank Kühlung und Fortschritten in der Verarbeitung sowie Vorschriften, die die Verwendung von giftigen Substanzen untersagen. Langfristig ist das weniger der Fall (siehe Kapitel 15).

Kapitel 11

1) *Später erweiterte ich den Text dieser E-Mail zu einem 10 000-Wörter-Manifest zur Langlebigkeit, aus dem schließlich das Buch entstand, dessen Hörbuchversion Sie gerade hören.*

Wenn Ihnen das Buch gefällt, danken Sie also John Griffin. Wenn nicht, geben Sie mir die Schuld.

2) *Diese Personen kämen den Hügel gar nicht hinauf.*

Die Mehrheit der besten Fahrer der Tour de France hat einen VO₂max-Wert von um die 80. Der höchste je gemessene VO₂max-Wert lag bei absolut unglaublichen 97,5 mg/kg/min.

3) *Doch mindestens fünf Faktoren tragen dazu bei, dass ich zumindest auf eine teilweise Kausalität in diesem Zusammenhang vertraue.*

Diese Faktoren entsprechen fünf der neun Kriterien, die in den Dreißigerjahren des 20. Jahrhunderts von Austin Bradford Hill formuliert wurden, dem Gottvater der wissenschaftlichen Methodik. Sie sollten als Werkzeug für die Evaluation epidemiologischer und im Labor ermittelter Befunde dienen. Mehr zu Bradford Hill in den Kapiteln zur Ernährung.

4) *Ein Ergebnis war, dass ein Mann, dessen kardiorespiratorische Fitness in den unteren 50 Prozent, dessen Muskelkraft aber im oberen Drittel der Gruppe angesiedelt war, immer noch ein um 48 Prozent niedrigeres Gesamtmortalitätsrisiko hatte als das bezüglich Muskelkraft untere Drittel der Gruppe.*

Die kardiorespiratorische Fitness wurde auf dem Laufband mittels modifiziertem Balke-Protokoll ermittelt, die Kraft als One-Repetition-Maximum (One-Rep-Max oder 1RM) beim Bankdrücken und Beinstrecken.

5) *Dabei fand er heraus, dass bei zahllosen randomisierten klinischen Studien Behandlungen auf sportlicher Basis genauso gut oder besser abschnitten als zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffgruppen, wenn es um die Absenkung der Mortalität durch koronare Herzkrankheit, Prädiabetes oder Diabetes sowie Schlaganfall ging.*

Eine Ausnahme bildete bei Ioannidis' Analyse das Herzversagen, das besser auf eine medikamentöse Behandlung mit Diuretika (Medikamente zur Entwässerung) ansprach als auf eine Sporttherapie.

Kapitel 12

1) *Allerdings wird aus Lactat plus Wasserstoffionen Milchsäure, und diese bewirkt ein akutes Gefühl des Brennens in ihren Muskeln während starker Anstrengung.*

Dies liegt daran, dass das Wasserstoffion die Entspannung der Aktin- und Myosinfilamente in unseren Muskeln verhindert, was zu schmerzhaften Versteifungen im Muskel führt.

2) *Es erscheint wirklich ungerecht, aber ausgerechnet die Menschen, die am dringendsten ihr Körperfett verbrennen sollten, nämlich die, die davon am meisten haben, können praktisch nichts davon als Energiequelle nutzen, während die schlanken, durchtrainierten Profisportler dies ganz leicht bewerkstelligen, weil ihr Stoffwechsel flexibler ist (und ihre Mitochondrien gesünder sind).*

Personen, die mit einer Chemotherapie gegen Krebs behandelt werden, zeigen oft eine ähnliche Beeinträchtigung der mitochondrialen Effizienz. Es gibt zudem Vermutungen, dass dies auch bei Long-Covid-Patienten der Fall ist; einiges spricht durchaus dafür.

3) *Die Sportler hatten die aerobe Kapazität von Personen, die Jahrzehnte jünger waren als sie, während die Männer in der Kontrollgruppe so stark abgebaut hatten, dass sie dabei waren, ihre Fähigkeit, eigenständig zu leben, einzubüßen.*

Zwei der alternden Athleten hatten VO₂max-Werte von über 40, und der älteste Teilnehmer, ein einundneunzigjähriger ehemaliger Olympionike, kam diesem mit 36 ziemlich nahe. Damit wäre er in der Altersgruppe der Sechzigjährigen im obersten Quartil gelandet.

4) *Es folgen vier Minuten lockeren Laufens oder Fahrens, in denen Ihre Herzfrequenz wieder unter 100 fallen sollte. Wiederholen Sie dies vier- bis sechsmal, und regeln Sie sich dann herunter.*

Ich habe für mich herausgefunden, dass mein ideales VO₂max-Tempo ungefähr ein Drittel höher und kraft-voller ist als mein Zone-2-Tempo, wenn ich vier Wechselintervalle absolviere. Entspricht also Ihr Zone-2-Tempo einem Output von 150 Watt, sollte Ihre VO₂max-Trainingsintensität für vier Minuten bei etwa 200 Watt liegen, gefolgt von vier Ruheminuten. Besser noch, wenn Sie Ihre funktionelle Leistungsschwelle (functional threshold power, FTP) kennen, also die höchste Leistung, die Sie eine Stunde lang durchhalten können, sollten Sie 120 Prozent davon für Drei-Minuten-Intervalle und 106 Prozent davon für Acht-Minuten-Intervalle anstreben und alles dazwischen entsprechend anpassen.

5) *Ich war selbst überrascht darüber, wie viel wissenschaftliche Literatur eine bessere Handkraft im mittleren und höheren Alter mit einer geringeren Gesamtsterblichkeit in Verbindung bringt.*

Die Definition für Sarkopenie, auf die man sich geeinigt hat, beinhaltet eine geringe Skelettmuskelmasse und entweder eine geringe Muskelkraft (z. B. Handkraft) oder schlechte körperliche Leistungsfähigkeit (z. B. geringes Gehtempo).

Kapitel 13

1) *Einmal absolvierte ich ein Langstreckenschwimmen zwischen Catalina und dem kalifornischen Festland mit angerissener Knorpellippe (Labrum) des Schultergelenks, was zweifellos dadurch verschlimmert worden war, dass ich vier Stunden täglich im Pool und im Meer trainiert hatte, auch als ich die Schmerzen bereits wahrgenommen hatte.*

Ein Riss der Knorpellippe des Schultergelenks (Labrum glenoidale) ist eine recht häufige Verletzung, doch viele Menschen lassen diese nie operativ behandeln. Obwohl das endlose Schwimmen die Sache verschlimmert hatte, lag die Ursache der Verletzung in den häufigen Subluxationen oder leichten Dislokationen des Gelenks, die ich als Heranwachsender erlitten hatte. Jedes Mal, wenn das Schultergelenk so unvollständig ausgerenkt wird, schädigt dies die Knorpellippe und erhöht das Risiko späterer Schulterinstabilität und -schmerzen.

2) *Es ist wie bei einer Plastikflasche: Ohne Deckel können Sie sie mit einer Hand zusammendrücken, ist der Deckel aber zugeschraubt, herrscht zu viel Druck im Inneren (also Stabilität), und die Flasche lässt sich nicht zusammendrücken. Ich praktiziere diese 360-Grad-Bauchatmung jeden Tag, nicht nur im Studio, sondern auch, wenn ich am Schreibtisch sitze.*

Als ich noch jede Woche geflogen bin, probierte ich erstmals einen guten Trick aus, den mir Michael Rintala gezeigt hatte: Ich stecke zwei Tennisbälle in eine Sportschale, im Abstand von etwa 10 bis 15 Zentimetern, und positioniere sie ungefähr auf Höhe meiner Nieren, also im Übergang von der Brust- in die Lendenwirbelsäule. Bei jedem Atemzug versuche ich dann, meinen Rumpf so weit auszudehnen, dass ich beide Tennisbälle spüre. Dahinter steckt der Gedanke, bewusst zu atmen. Dieser Trick bewirkte, dass ich mich nach einem Fünf-Stunden-Flug fühlte, als hätte ich nicht länger als fünf Minuten gesessen. (Außerdem hielt er meine Sitznachbarn davon ab, sich mit mir zu unterhalten, während ich zu arbeiten versuchte.) Es lohnt sich, ihn auf einem langen Flug oder bei einer langen Autofahrt auszuprobieren.

3) *Heben Sie nun alle fünf Zehen, und versuchen Sie, diese eine nach der anderen abzusinken, beginnend mit der großen Zehe. (Sie wissen jetzt, was gemeint ist.)*

Wenn Sie es mit dem Zehenyoga ernst meinen, schaffen Sie sich ein paar orthopädische Zehenspreizer an, die die Zehen in eine natürlichere, gespreiztere Position bringen, besonders bei Personen mit Hallux valgus (Ballenzeh) und anderen schuhbedingten Problemen. Ich trage sie oft zu Hause, auch gerade jetzt, während ich diese Zeilen schreibe. Meine Kinder ziehen mich dauernd damit auf.

4) *Am einfachsten gelingt dies, wenn Sie im Vierfüßerstand (auf Händen und Knien) extrem langsam zwischen Katzenbuckel und Hohlkreuz wechseln, ähnlich den Yoga-Positionen Katze und Kuh.*

Manche der grundlegenden Gleichgewichtsbewegungen der DNS, die ich hier beschreibe, haben Entsprechungen in klassischen Yoga-Positionen, und ein guter Yogalehrer kann Ihnen dabei helfen, die neuromuskuläre Kontrolle und Achtsamkeit, die für eine gute Stabilität essenziell sind, zu entwickeln. Die meisten Yogakurse gehen dafür aber nach meinem Empfinden nicht genug in die Tiefe.

Kapitel 14

1) *Ein weniger bekanntes Beispiel: Sie bewahrte die Jungs, die als Schornsteinfeger arbeiteten, vor einer Epidemie von Skrotalkarzinomen, die, wie sich zeigte, mit ihrer Tätigkeit in Zusammenhang standen.*

Damals, im Jahr 1775, wies mit Percival Pott, einem englischen Chirurgen, erstmals jemand nach, dass Krebs durch einen Umweltfaktor (heute als Karzinogen bezeichnet) ausgelöst werden kann. Pott bemerkte eine Zunahme der Fälle von »Warzen« am Hodensack von jungen Schornsteinfegern, die sich durch Schornsteine zwängen mussten, um Asche und Ruß zu entfernen. Seine Untersuchungen brachten ihn zu dem Schluss, dass Rußteilchen, die in die Hautfalten des Hodensacks geraten waren, die Ursache für diese Krebs-erkrankung (ein Plattenepithelkarzinom der Haut) waren.

2) *Wird der tägliche Verzehr von zwölf Haselnüssen meine Lebensspanne tatsächlich um zwei Jahre verlängern, wie eine Studie behauptet?*

Einer im Jahr 2013 erschienenen Studie zufolge (Bao et al., 2013) sank das Risiko von Menschen, in den nächsten 30 Jahren zu sterben, um 20 Prozent, wenn sie täglich zwölf Haselnüsse aßen. (Kein Wort zum Mechanismus hinter diesem wunderbaren Ergebnis.)

3) *Hill hatte in den frühen 1950er-Jahren dazu beigetragen, die Verbindung zwischen Rauchen und Lungenkrebs aufzuklären, und er entwickelte neun Kriterien, um die Stärke epidemiologischer Befunde zu evaluieren und die wahrscheinliche Richtung der Kausalität zu ermitteln; im Zusammenhang mit der sportlichen Betätigung haben wir darauf Bezug genommen.*

Das sind die Bradford-Hill-Kriterien: (1) Stärke des Zusammenhangs (z. B. die Größe des Effekts), (2) Konsistenz (z. B. Wiederholbarkeit), (3) Spezifität (z. B., wenn eine Krankheit bei einer bestimmten Bevölkerungs-gruppe an einem bestimmten Ort beobachtet wird und es keine andere wahrscheinliche Erklärung gibt), (4) zeitliche Beziehung (die Ursache muss der Folge vorausgehen), (5) Dosis-Wirkungs-Beziehung (z. B., wenn der Effekt mit höherer Dosis stärker wird), (6) Plausibilität (das Geschehen ist logisch, nachvollziehbar), (7) Stimmigkeit (z. B. Übereinstimmung der Daten mit denen aus kontrollierten Studien an Tieren), (8) Experiment (z. B. die Existenz experimentell gewonnener Daten, die die eigenen Befunde stützen) und (9) Analogie (ähnliche Effekte wurden bereits mit ähnlichen Faktoren erzielt).

4) *Ich habe versucht, solche Fragebögen auszufüllen, und ich schaffe es schon nicht, mich daran zu erinnern, was ich vor zwei Tagen gegessen habe, geschweige denn vor drei Wochen.* Wenn Sie es selbst mal ausprobieren wollen, geben Sie »Food Frequency Questionnaire« in die Suchmaschine ein – und dann viel Glück.

5) *Man spricht vom healthy user bias (wörtlich: Verzerrung durch gesunde Teilnehmer), und es bedeutet, dass die Studienergebnisse manchmal mehr den allgemeinen Gesundheitszustand der Teilnehmer widerspiegeln als den Einfluss des Faktors, der in dieser Studie untersucht werden sollte; genau das war bei den »hungrigen« Mäusen in Allison's Studie der Fall.*

Meiner Meinung nach ist der healthy user bias auch der größte einzelne Störfaktor in der Literatur zur Epidemiologie des Sports. Gesunde Menschen treiben häufig auch deshalb mehr Sport, weil sie gesund sind.

6) *Trotz aller Bemühungen fand die WHI-Studie schlussendlich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Low-Fat- und der Kontrollgruppe, was die Häufigkeit von Neuerkrankungen (Inzidenz) an Brustkrebs, Darmkrebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und die Gesamtsterblichkeit anging.*

Diese Studie konnte zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Tod aufgrund von Brustkrebs feststellen, weder nach 8,5 noch nach 16,5 Jahren Nachverfolgung, doch sie fand bei Frauen mit einer Brustkrebsdiagnose eine statistisch signifikante Verringerung der Gesamtmortalität; allerdings war der Unterschied beim absoluten Risiko nicht signifikant. Die Verringerung der Gesamtsterblichkeit betrug nach 8,5 Jahren 0,013 Prozent und nach 16,5 Jahren gerade einmal 0,025 Prozent.

7) *Es wäre daher unethisch gewesen, den fettarmen Teil der Studie fortzusetzen. Von den Zahlen her, ausgedrückt in number needed to treat (siehe Kapitel 7), schien die Olivenöl-oder-Nüsse-»Mittelmeerdiät« für die Primärprävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten ebenso gut zu funktionieren wie Statine.*

Primärprävention heißt, dass die betreffende Gruppe bislang kein »Ereignis« erlebt und keine klinische Diagnose erhalten hatte. In der Sekundärprävention wiesen die Statine eine etwas niedrigere number needed to treat auf. Die PREDiMED-Studie wurde später zurückgezogen und noch einmal neu analysiert, um Fehler bei der Randomisierung zu korrigieren (das heißt, die Teilnehmer waren nicht wirklich zufällig den einzelnen Interventionsgruppen zugeordnet worden); aber die neue Analyse änderte die Schlussfolgerungen der Studie nicht wesentlich. Meiner Meinung nach war das größte Problem bei der PREDiMED-Studie der sogenannte performance bias (in etwa: Verzerrung während der Durchführung), das heißt, es könnte zu einer Verzerrung gekommen sein, weil die Teilnehmer der Nuss- und der Öl-Gruppe ihr Verhalten vielleicht geändert hatten, da sie häufiger mit den Forschern in Kontakt kamen als die fettarme Kontrollgruppe.

Kapitel 15

1) *Mit anderen Worten, wenn Sie überernährt sind, und laut Statistik trifft das auf zwei Drittel der US-Amerikaner zu, kommen Sie nicht umhin, wenigstens einen dieser Wege zur Kalorienrestriktion zu beschreiten: genau darauf achten, was Sie essen, und die Menge reduzieren, bestimmte Nahrungsmittel weglassen und/oder die Zeiten, zu denen Sie essen, beschränken.*

Anm. d. Übers.: Im EU-Durchschnitt sind 60 Prozent der Männer und 46 Prozent der Frauen übergewichtig. (Statistisches Bundesamt, <https://destatis.de/Europa/DE/Thema/Bevoelkerung-Arbeit-Soziales/Gesundheit/Uebergewicht.html>)

2) *Möglicherweise ja: Über 40 Prozent der Affen aus der Wisconsin-Kontrollgruppe, also diejenigen, die ohne Einschränkung fressen konnten, entwickelten Insulinresistenz und Prädiabetes, während nur einer von sieben aus der NIH-Kontrollgruppe Diabetes entwickelte. In Wisconsin suchten die Forscher nach Diabetesmarkern wie Insulinresistenz, während die Forscher des NIH lediglich die Diagnose Diabetes protokollierten.*

3) *Die Methode nennt sich kontinuierliche Glucosemessung (continuous glucose monitoring, abgekürzt CGM), und sie hat sich in den letzten Jahren für mich zu einem sehr wichtigen Werkzeug in meinem ärztlichen Instrumentenkasten entwickelt.*

Offenlegung möglicher Interessenkonflikte: Ich verwende CGM seit 2015 regelmäßig, im Jahr 2021 war ich bezahlter Berater für ein Unternehmen (Dexcom), das Geräte zur CGM produziert und verkauft, wenn sich meine Tätigkeit für das Unternehmen auch auf andere Analyten als Glucose bezog.

4) *Das Messgerät besteht aus einem mikroskopisch kleinen fadenförmigen Sensor, der in den Oberarm eingesetzt wird.*

Der Sensorfaden hat keinen Kontakt zum Blut des Patienten, er misst die Glucosekonzentration in der Interstitialflüssigkeit und rechnet daraus den Blutzucker hoch.

5) *Wahrscheinlich werden entsprechende Geräte in nicht allzu ferner Zukunft rezeptfrei für alle erhältlich sein.*

Bis es so weit ist, können Sie sich auch ein konventionelles Blutzuckermessgerät kaufen (Apotheke, Drogeriemarkt, Onlinehandel) und einfach jede Stunde eine Messung vornehmen und die Ergebnisse notieren (ebenso die Uhrzeiten, wann Sie etwas gegessen haben). Es ist auch sehr aufschlussreich, die Blutzuckermessung vor und nach einer Mahlzeit vorzunehmen, in Abständen von 30 Minuten bis zwei Stunden nach dem Essen. Auf diese Weise kann man schön sehen, wie sich unterschiedliche Nahrungsmittel(-kombinationen) auf die Blutzuckerkurve auswirken.

6) *In der Regel versuche ich, den Langzeit-Blutzuckerwert bei oder unter 100 Milligramm pro Deziliter zu halten, mit einer Standardabweichung von weniger als 15 Milligramm pro Deziliter.*

Die Standardabweichung ist eine statistische Größe, die angibt, wie stark die Schwankungsbreite (Variation) innerhalb einer Gruppe (oder eines Individuums) ist. Sie gibt uns eine Vorstellung davon, wie stark die Blutzuckerspiegel eines Patienten um den Durchschnittswert schwanken, und kann deshalb auch als grobe Abschätzung für die Insulinausschüttung des Patienten dienen, die anschließend für die Verwertung der Glucose sorgen soll. Eine hohe Standardabweichung zeigt an, dass es größere Schwankungen gibt und dass vermutlich mehr Insulin gebraucht wird, um die Glucosemengen unter Kontrolle zu bringen. Für mich ist das ein wichtiges Frühwarnsignal für Hyperinsulinämie.

7) *Ausdauersportler, die für einen Marathon oder einen Triathlon trainieren, können sehr viel mehr Kohlenhydrate zu sich nehmen, weil die bei jedem Training sofort verbrannt werden, außerdem verbessert sich die Fähigkeit, Glucose in der Muskulatur und ihren effizienteren Mitochondrien zu verwerten, dadurch erheblich.*

Wie wir in einem der vorherigen Kapitel gesehen haben, kann die Glucoseverwertung mit und ohne Insulin stattfinden.

8) *Das Extraprotein machte vermutlich den Unterschied.*

Ähnliche Ergebnisse wurden in zahlreichen anderen Studien erzielt, obwohl es weiterhin unklar ist, ob die Protein-Supplementierung auch hilft, die Muskelkraft zu erhöhen, oder ob sie nur die Muskelmasse vermehrt.

9) *Anders als Kohlenhydrate und Fette sind Proteine keine primäre Energiequelle. Weder hängt unsere ATP-Versorgung von ihnen ab, noch speichern wir sie in einer ähnlichen Weise wie Fett (in den Fettzellen) oder Glucose (als Glykogen).*

Die Leber kann zwar Aminosäuren in Glucose verwandeln (über einen Prozess, der als Gluconeogenese bezeichnet wird), doch das ist weder eine primäre Glucosequelle noch eine bevorzugte Verwendung für Proteine.

10) *Die in den USA verwendete Recommended Daily Allowance (RDA) für Protein ist 0,8 Gramm pro Kilogramm Körpergewicht.*

Anm. d. Übers.: Die von den Fachgesellschaften Deutschlands, Österreichs und der Schweiz herausgegebenen D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr sehen für Erwachsene bis 65 Jahre die gleiche Menge vor. (Quelle: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/protein>)

11) *Ganz grob lassen sich die Fette in drei Typen einteilen: solche mit gesättigten (saturated fatty acids, abgekürzt SFA), mit einfach ungesättigten (monounsaturated fatty acids, MUFA) oder mit mehrfach ungesättigten Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFA). Darüber hinaus gibt es noch die gefürchteten Transfette, aber die sind weitgehend aus unserer Ernährung verschwunden, darum gehe ich hier nicht weiter auf sie ein.*

12) *Die unterscheiden sich in ihrer chemischen Struktur, »gesättigte« Fettsäuren haben schlicht mehr Wasserstoffatome an ihren Kohlenstoffketten.*

Die Unterschiede zwischen den Fett-Typen haben mit organischer Chemie zu tun. Fettsäuren sind im Prinzip Kohlenstoffketten unterschiedlicher Länge. Darum sprechen wir manchmal auch von langkettigen Fettsäuren oder mittellangkettigen Fettsäuren. Eine gesättigte Fettsäure heißt so, weil ihre Kohlenstoffkette vollständig mit Wasserstoffatomen »abgesättigt« ist. Eine einfach ungesättigte Fettsäure enthält zwei Wasserstoffatome weniger und dafür eine Doppelbindung statt einer Einfachbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen. Bei mehrfach ungesättigten Fettsäuren finden wir mehr als eine Doppelbindung und entsprechend weniger Wasserstoffatome. Die Doppelbindungen führen zum Abknicken der Kohlenstoffkette und dazu, dass die Fettsäure leichter oxidiert. Gesättigte Fette sind stabiler und reagieren nicht so leicht mit anderen Molekülen. Da die Kohlenstoffketten von gesättigten Fetten gerade (nicht geknickt) sind, können sie dichter gepackt werden und sind bei Zimmertemperatur mehr oder weniger fest. Umgekehrt sind ungesättigte Fette wegen der Knicke in der Kohlenstoffkette bei Zimmertemperatur eher flüssig.

13) *Die Mengen von EPA und DHA in der Ernährung meiner Patienten regulieren wir danach, wie viel von beiden in den Membranen ihrer roten Blutkörperchen nachweisbar ist; das geschieht über einen speziellen, aber leicht verfügbaren Bluttest.*

Die Plus-Version dieses Tests kann außerdem das Verhältnis von Omega-6- zu Omega-3-Fettsäuren im Blut der Patienten bestimmen sowie die Konzentration aller Fettsäuren.

14) *Außerdem sollten Sie den Konsum von Mais-, Soja- und Sonnenblumenöl zurückfahren, die alle reich an Omega-6-Fettsäuren sind, und dafür nach Wegen suchen, mehr Omega-3-haltige Fettsäuren zu sich zu nehmen, etwa über Lachs oder Sardellen.*

Interessanterweise besteht das menschliche Fettgewebe aus etwa 55 Prozent einfach ungesättigten, 30 Prozent gesättigten und 15 Prozent mehrfach gesättigten Fetten (Seidelin 1995) und deckt sich damit mit der Zusammensetzung der Nahrungsfette, die sich bei den meisten meiner Patienten bewährt hat.

15) *Doch Transfette trugen unter anderem zur Atherosklerose bei (weil sie ApoB erhöhten) und wurden deshalb von der amerikanischen Lebensmittelbehörde FDA verboten.*

Anm. d. Übers.: In der EU gilt für Transfette in Lebensmitteln ein Grenzwert von 2 Gramm pro 100 Gramm Fett.

16) *Selbst minimale Veränderungen im Fettverzehr, vor allem von gesättigten Fetten, können bei manchen Patienten die Lipidspiegel merklich beeinflussen, das habe ich immer wieder festgestellt. Einige Menschen können (so wie ich) nahezu folgenlos gesättigte Fette konsumieren, während andere ein Stück Frühstücksspeck nur von der Seite ansehen, und die Zahl ihrer ApoB-Moleküle springt schon in die 90. Perzentile.*

Als ich noch meine ketogene Diät hielt, konnte ich 250 bis 300 Gramm Fett pro Tag zu mir nehmen, davon gut 40 bis 50 Prozent als gesättigte Fette, und meine Lipidwerte waren trotzdem völlig in Ordnung, ich hatte keine messbaren Entzündungsmarker. Ich habe keine Ahnung, warum das so war, außer vielleicht, dass ich zu der Zeit auch drei bis vier Stunden am Tag Sport trieb.

17) *Diese Studie hatte die Einschränkung einer kleinen Teilnehmerzahl und einer relativ kurzen Beobachtungszeit, doch sie legt nahe, dass Fasten bei manchen Menschen, insbesondere eher schlanken Zeitgenossen, zu einem zu hohen Verlust an Muskelmasse führen könnte.*

Etwas Ähnliches habe ich in der Zeit erlebt, als ich noch viel Rad gefahren bin. In meinen Spitzenzeiten praktizierte ich ein striktes Intervallfasten im Modus 20/4 täglich. Das Mittagessen bestand im Wesentlichen aus einem Hähnchensalat um 14 Uhr und einem normal dimensionierten Abendessen um 18 Uhr; zu der Zeit war ich 10 Kilo leichter als heute – vor allem, weil ich weniger Muskelmasse hatte. Für das Radfahren war das toll, hier ist ein geringes Gewicht von Vorteil, aber für die Oberkörpermuskulatur war es schlecht.

Kapitel 16

1) *Fünf Wochen später hatte sich ihre Treffsicherheit um 9 Prozent gesteigert, und sie sprinteten schneller.*

Allerdings geht es nicht nur darum, genug zu schlafen – für die Fitness spielt auch das Timing eine Rolle. Mehrere Studien haben die Siegesraten von Basketball-, Football- und Eishockeyteams untersucht und festgestellt, dass diejenigen Teams, die in den Westen der USA reisen mussten, klar benachteiligt waren, weil durch die Zeitverschiebung ihre innere Uhr aus dem Takt geriet (Roy und Forest, 2018).

2) *Es zeigte sich, dass die Veteranen große Mengen an Noradrenalin ausschütteten, das Kampf-oder-Flucht-Hormon, das sie wirksam vor dem REM-Schlaf und damit vor Entspannung bewahrte.*

Der Noradrenalin Spiegel lässt sich mit dem Blutdruckmittel Prazosin senken.

3) *Das ist keineswegs trivial – unsere Fähigkeit, als soziale Tiere zu funktionieren, hängt von unserer Fähigkeit ab, die Gefühle anderer Menschen zu verstehen und adäquat damit umzugehen.*

Der REM-Schlaf erschien interessanterweise erst relativ spät auf der Bühne der Evolution. Bei allen Tieren ist NREM-Schlaf zu beobachten, REM-Schlaf hingegen nur bei Vögeln und nicht im Wasser lebenden Säugetieren. Neuere Studien lassen jedoch vermuten, dass bei nicht vogelartigen Reptilien ein Zustand auftritt, der dem REM-Schlaf ähnelt. (Meeressäuger müssen in regelmäßigen Abständen zum Atmen an die Wasseroberfläche kommen, sodass sie nicht tief schlafen können.)

4) *Genau das tut Trazodon – im Gegensatz zu den meisten anderen Schlafmitteln.*

Mittlerweile wird Trazodon zunehmend häufig bei Schlafstörungen verordnet, doch die FDA erkennt darin weiterhin einen »Off-Label-Use«, also eine zulassungsüberschreitende Anwendung. Trazodon scheint insbesondere das Durchschlafen zu fördern.

5) *Fragebogen und Auswertungsschlüssel sind online einfach zu finden.*

Der Fragebogen Pittsburgh Sleep Quality Index ist zu finden auf www.sleep.pitt.edu/instruments/#psqi. Eine detaillierte Anleitung zur Auswertung bietet Buysse et al. (1989).

6) *Eine Gesamtpunktzahl von 10 oder mehr spricht für übermäßige Schläfrigkeit und deutet auf ein wahrscheinliches Problem mit der Schlafqualität hin.*

Die Epworth Sleepiness Scale mit Auswertung findet sich auf www.cdc.gov/niosh/emres/longhourstraining/scale.html.

7) *Ein hilfreiches Screening-Instrument ist auch der Insomnia Severity Index. Er bietet die Möglichkeit, sich Schlafprobleme und ihre Folgen für Funktionen und Wohlbefinden bewusst zu machen und festzuhalten.*

Der Insomnia Severity Index und Informationen zu Auswertung und Interpretation finden sich auf www.ons.org/sites/default/files/InsomniaSeverityIndex_ISI.pdf.

8) *Die innere Uhr ist zu einem großen Teil genetischen Einflüssen unterworfen – Lerchen und Eulen haben verschiedene zirkadiane Gene.*

Zur Ermittlung Ihres Chronotyps hilft Ihnen der Morningness/Eveningness Questionnaire (MEQ) auf <https://reference.medscape.com/calculator/829/morningness-eveningness-questionnaire-meq>.

9) *Es gibt aber auch dafür einen Fragebogen, den STOP-BANG, der zu ganz ähnlichen Ergebnissen wie der formale Apnoetest gelangt.*

Der STOP-BANG-Fragebogen findet sich auf www.stopbang.ca/osa/screening.php.

Bibliographie

- AAA Foundation. (2016). 2015 Traffic Safety Culture Index. <https://aaaafoundation.org/2015-traffic-safety-culture-index/>
- Abbasi, F., Chu, J. W., Lamendola, C., McLaughlin, T., Hayden, J., Reaven, G. M. and Reaven, P. D. (2004). Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* *53*, 585–590. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.585>
- Abdelhamid, A. S., Martin, N., Bridges, C., Brainard, J. S., Wang, X., Brown, T. J., Hanson, S., Jimoh, O. F., Ajabnoor, S. M., Deane, K. H. O. et al. (2018). Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* *11*, CD012345. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012345.pub3>
- ACS (American Cancer Society). (2022a). Breast Cancer Statistics | How common is breast cancer? Last revised January 12. <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/how-common-is-breast-cancer.html>
- ACS (American Cancer Society). (2022b). Colorectal cancer facts and figures, 2020–2022. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
- ACS (American Cancer Society). (2022c). Eating well during treatment. March 16. <https://www.cancer.org/treatment/survivorship-during-and-after-treatment/coping/nutrition/once-treatment-starts.html>
- ACSM (American College of Sports Medicine) (2017). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins
- Alghamdi, B. S. (2018). The neuroprotective role of melatonin in neurological disorders. *J. Neurosci. Res.* *96*, 1136–1149. <https://doi.org/10.1002/jnr.24220>
- Allen, H., and Coggan, A. (2010). *Training and racing with a power meter*. Boulder, CO: VeloPress [(2012). *Wattmessung im Radsport und Triathlon*. Übers. von S. Kohler. Hamburg: Spomedis]
- Anand, S. S., Tarnopolsky, M. A., Rashid, S., Schulze, K. M., Desai, D., Mente, A., Rao, S., Yusuf, S., Gerstein, H. C. und Sharma, A. M. (2011). Adipocyte hypertrophy, fatty liver and metabolic risk factors in South Asians: The Molecular Study of Health and Risk in Ethnic Groups (mol-SHARE). *PLOS ONE* *6*, e22112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022112>
- Ancoli-Israel, S., Palmer, B. W., Cooke, J. R., Corey-Bloom, J., Fiorentino, L., Natarajan, L., Liu, L., Ayalon, L., He, F. und Lored, J. S. (2008). Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: A randomized controlled study. *J. Am. Geriatr. Soc.* *56*, 2076–2081. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.01934.x>
- Andersson, C., Blennow, K., Almkvist, O., Andreasen, N., Engfeldt, P., Johansson, S.-E., Lindau, M. und Eriksdotter-Jönhagen, M. (2008). Increasing CSF phospho-tau levels during cognitive decline and progression to dementia. *Neurobiol. Aging* *29*, 1466–1473. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.03.027>
- Andreasen, N., Hesse, C., Davidsson, P., Minthon, L., Wallin, A., Winblad, B., Vanderstichele, H., Vanmechelen, E. und Blennow, K. (1999). Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1–42) in Alzheimer's disease: Differences between early-and late-onset Alzheimer's disease and stability during the course of disease. *Arch. Neurol.* *56*, 673–680. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.6.673>

- Andreasen, N., Vanmechelen, E., Van de Voorde, A., Davidsson, P., Hesse, C., Tarvonen, S., R ih a, I., Sourander, L., Winblad, B. und Blennow, K. (1998). Cerebrospinal fluid tau protein as a biochemical marker for Alzheimer’s disease: A community-based follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 64, 298–305. <https://doi.org/10.1136/jnnp.64.3.298>
- Andrieu, S., Guyonnet, S., Coley, N., Cantet, C., Bonnefoy, M., Bordes, S. et al. (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 16, 377–389. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30040-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30040-6)
- Araujo, C. G., Souza e Silva, C. G. de, Laukkanen, J. A., Singh, M. F., Kunutsor, S. K., Myers, J., Franca, J. F. und Castro, C. L. (2022). Successful 10-second one-legged stance performance predicts survival in middle-aged and older individuals. *Br. J. Sports Med.* 56, 975–980. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2021-105360>
- Ara ujo, J., Cai, J. und Stevens, J. (2019). Prevalence of optimal metabolic health in American adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2016. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 17, 46–52. <https://doi.org/10.1089/met.2018.0105>
- Arbon, E. L., Knurowska, M. und Dijk, D.-J. (2015). Randomised clinical trial of the effects of prolonged-release melatonin, temazepam and zolpidem on slow-wave activity during sleep in healthy people. *J. Psychopharmacol.* 29, 764–776. <https://doi.org/10.1177/0269881115581963>
- Artero, E. G., Lee, D. C., Ruiz, J. R. (2011). A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 57(18), 1831–1837. <https://doi:10.1016/j.jacc.2010.12.025>
- Asarnow, J. R., Berk, M. S., Bedics, J., Adrian, M., Gallop, R., Cohen, J., Korslund, K., Hughes, J., Avina, C., Linehan, M. M. et al. (2021). Dialectical Behavior Therapy for suicidal self-harming youth: Emotion regulation, mechanisms, and mediators. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 60, 1105–1115.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.01.016>
- Atkins, M. B., Kunkel, L., Sznol, M. und Rosenberg, S. A. (2000). High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: Long-term survival update. *Cancer J. Sci. Am.* 6, Suppl 1, S11-14
- Attia, P. (2018a). #09-David Sabatini, M. D., Ph. D.: Rapamycin and the discovery of mTOR– The nexus of aging and longevity? *The Drive* (Podcast), Episode 9, 13. August. <https://peterattiamd.com/davidsabatini/>
- Attia, P. (2018b). #10-Matt Kaeberlein, Ph. D.: Rapamycin and dogs – man’s best friends? Living longer, healthier lives and turning back the clock on aging and age-related diseases. *The Drive* (Podcast), Episode 10, 20. August. <https://peterattiamd.com/mattkaeberlein/>
- Attia, P. (2018c). #18-Richard Isaacson, M. D.: Alzheimer’s prevention. *The Drive* (Podcast), Episode 18, 1. Oktober. <https://peterattiamd.com/richardisaacson/>
- Attia, P. (2019). #38-Francisco Gonzalez-Lima, Ph. D.: Advancing Alzheimer’ disease treatment and prevention: Is AD actually a vascular and metabolic disease? *The Drive* (Podcast), Episode 38, 28. Januar. <https://peterattiamd.com/franciscogonzalezlima/>
- Attia, P. (2020a). Colorectal cancer screening. *peterattiamd.com* (Blog), 27. September. <https://peterattiamd.com/colorectal-cancer-screening/>
- Attia, P. (2020b). The killer(s) on the road: Reducing your risk of automotive death. *peterattiamd.com* (Blog), 9. Februar. <https://peterattiamd.com/the-killers-on-the-road-reducing-your-risk-of-automotive-death/>

- Attia, P. (2020c). Rick Johnson, M. D.: Metabolic effects of fructose. *The Drive* (Podcast), Episode 87, 6. Januar. <https://peterattiamd.com/rickjohnson/>
- Attia, P. (2021a). Michael Rintala, D. C.: Principles of Dynamic Neuromuscular Stabilization (DNS). *The Drive* (Podcast), Episode 152, 8. März. <https://peterattiamd.com/michaelrintala/>
- Attia, P. (2021b). Steven Rosenberg, M. D., Ph. D.: The development of cancer immunotherapy and its promise for treating advanced cancers. *The Drive* (Podcast), Episode 177, 27. September
- Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S. und Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* 92, 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Azad, M. B., Abou-Setta, A. M., Chauhan, B. F., Rabbani, R., Lys, J., Copstein, L., Mann, A., Jeyaraman, M. M., Reid, A. E., Fiander, M. et al. (2017). Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 189, E929-E939. <https://doi.org/10.1503/cmaj.161390>
- Bagherniya, M., Butler, A. E., Barreto, G. E. und Sahebkar, A. (2018). The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Res. Rev.* 47, 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.08.004>
- Bannister, C. A., Holden, S. E., Jenkins-Jones, S., Morgan, C. L., Halcox, J. P., Schernthaner, G., Mukherjee, J. und Currie, C. J. (2014). Can people with type 2 diabetes live longer than those without? A comparison of mortality in people initiated with metformin or sulphonylurea monotherapy and matched, non-diabetic controls. *Diabetes Obes. Metab.* 16, 1165–1173. <https://doi.org/10.1111/dom.12354>
- Bao, Y., Han, J., Hu, F. B., Giovannucci, E. L., Stampfer, M. J., Willett, W. C. und Fuchs, C. S. (2013). Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N. Engl. J. Med.* 369, 2001–2011. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307352>
- Barnes, J. N. und Corkery, A. T. (2018). Exercise improves vascular function, but does this translate to the brain? *Brain Plast.* 4, 65–79. <https://doi.org/10.3233/BPL-180075>
- Baum, J. I., Kim, I.-Y. und Wolfe, R. R. (2016). Protein consumption and the elderly: What is the optimal level of intake? *Nutrients* 8, 359. <https://doi.org/10.3390/nu8060359>
- Baur, J. A., Pearson, K. J., Price, N. L., Jamieson, H. A., Lerin, C., Kalra, A., Prabhu, V. V., Allard, J. S., Lopez-Lluch, G., Lewis, K. et al. (2006). Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature* 444, 337–342. <https://doi.org/10.1038/nature05354>
- Bautch, V. L. und Caron, K. M. (2015). Blood and lymphatic vessel formation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 7, a008268. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008268>
- Beckett, L. A., Harvey, D. J., Gamst, A., Donohue, M., Kornak, J., Zhang, H., Kuo, J. H. und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2010). The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Annual change in biomarkers and clinical outcomes. *Alzheimer's & Dementia.* 6, 257–264. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.002>
- Belloy, M. E., Napolioni, V., Han, S. S., Le Guen, Y. und Greicius, M. D. (2020). Association of *Klotho*-VS heterozygosity with risk of Alzheimer disease in individuals who carry *APOE4*. *JAMA Neurol.* 77, 849–862. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.0414>
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Vega, S. und Louis, E. D. (2009). Total daily sleep duration and the risk of dementia: A prospective population-based study. *Eur. J. Neurol.* 16, 990–997. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02618.x>

- Benn, M., Tybjaerg-Hansen, A., Stender, S., Frikke-Schmidt, R. und Nordestgaard, B. G. (2011). Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer: A Mendelian randomization study. *J. Natl. Cancer Inst.* 103, 508–519. <https://doi.org/10.1093/jnci/djr008>
- Biddinger, K. J., Emdin, C. A., Haas, M. E., Wang, M., Hindy, G., Ellinor, P. T., Kathiresan, S., Khera, A. V. und Aragam, K. G. (2022). Association of habitual alcohol intake with risk of cardiovascular disease. *JAMA Netw. Open* 5, e223849. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3849>
- Billat, V., Dhonneur, G., Mille-Hamard, L., Le Moyec, L., Momken, I., Launay, T., Koralsztein, J. P. und Besse, S. (2017). Case studies in physiology: Maximal oxygen consumption and performance in a centenarian cyclist. *J. Appl. Physiol.* 122, 430–434. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00569.2016>
- Blackwell, D. L. und Clarke, T. C. (2018). State variation in meeting the 2008 federal guidelines for both aerobic and muscle-strengthening activities through leisure-time physical activity among adults aged 18–64: United States, 2010–2015. *Natl. Health Stat. Rep.* 112 (June), 1–22
- Blasbalg, T. L., Hibbeln, J. R., Ramsden, C. E., Majchrzak, S. F. und Rawlings, R. R. (2011). Changes in consumption of omega-3 and omega-6 fatty acids in the United States during the 20th century. *Am. J. Clin. Nutr.* 93, 950–962. <https://doi.org/10.3945/ajcn.110.006643>
- Blessed, G., Tomlinson, B. E. und Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 114, 797–811. <https://doi.org/10.1192/bjp.114.512.797>
- Boden, G., Sargrad, K., Homko, C., Mozzoli, M. und Stein, T. P. (2005). Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann. Intern. Med.* 142, 403–411. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00006>
- Bohannon, R. W. (2019). Grip strength: An indispensable biomarker for older adults. *Clin. Interv. Aging* 14, 1681–1691. <https://doi.org/10.2147/CIA.S194543>
- Boneti Moreira, N., Vagetti, G. C., Oliveira, V. de und Campos, W. de (2014). Association between injury and quality of life in athletes: A systematic review, 1980–2013. *Apunts Sports Med.* 49, 123–138
- Booth, F. W. und Zwetsloot, K. A. (2010). Basic concepts about genes, inactivity and aging. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 20, 1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.00972.x>
- Børshiem, E., Bui, Q.-U.T., Tissier, S., Cree, M. G., Rønsen, O., Morio, B., Ferrando, A. A., Kobayashi, H., Newcomer, B. R. und Wolfe, R. R. (2009). Amino acid supplementation decreases plasma and liver triglycerides in elderly. *Nutr. Burbank Los Angel. Cty. Calif.* 25, 281–288. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.09.001>
- Bosy-Westphal, A., Hinrichs, S., Jauch-Chara, K., Hitze, B., Later, W., Wilms, B., Settler, U., Peters, A., Kiosz, D. und Müller, M. J. (2008). Influence of partial sleep deprivation on energy balance and insulin sensitivity in healthy women. *Obes. Facts* 1, 266–273. <https://doi.org/10.1159/000158874>
- Bouwman, F. H., Flier, W. M. van der, Schoonenboom, N. S. M., Elk, E. J. van, Kok, A., Rijmen, F., Blankenstein, M. A. und Scheltens, P. (2007). Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* 69, 1006–1011. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271375.37131.04>
- Bradley, D. (2004). Biography of Lewis C. Cantley. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 3327–3328. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400872101>

- Branger, P., Arenaza-Urquijo, E. M., Tomadesso, C., Mézenge, F., André, C., de Flores, R., Mutlu, J., de La Sayette, V., Eustache, F., Chételat, G. et al. (2016). Relationships between sleep quality and brain volume, metabolism, and amyloid deposition in late adulthood. *Neurobiol. Aging* 41, 107–114. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.009>
- Brondel, L., Romer, M. A., Nougues, P. M., Touyarou, P. und Davenne, D. (2010). Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* 91, 1550–1559. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.28523>
- Brookmeyer, R., Abdalla, N., Kawas, C. H. und Corrada, M. M. (2018). Forecasting the prevalence of preclinical and clinical Alzheimer's disease in the United States. *Alzheimer's & Dementia.* 14, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.10.009>
- Brooks, D. (2016). *The road to character*. Farmington Hills, MI: Large Print Press [(2015). *Charakter – Die Kunst, Haltung zu zeigen*. Übers. von T. Schmidt. München, Kösel]
- Broussard, J. L., Chapotot, F., Abraham, V., Day, A., Delebecque, F., Whitmore, H. R. und Tasali, E. (2015). Sleep restriction increases free fatty acids in healthy men. *Diabetologia* 58, 791–798. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3500-4>
- Broussard, J. L., Ehrmann, D. A., Van Cauter, E., Tasali, E. und Brady, M. J. (2012). Impaired insulin signaling in human adipocytes after experimental sleep restriction. *Ann. Intern. Med.* 157, 549–557. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-8-201210160-00005>
- Broussard, J. L., Kilkus, J. M., Delebecque, F., Abraham, V., Day, A., Whitmore, H. R. und Tasali, E. (2016). Elevated ghrelin predicts food intake during experimental sleep restriction. *Obesity* 24, 132–138. <https://doi.org/10.1002/oby.21321>
- Brown, B. M., Rainey-Smith, S. R., Villemagne, V. L., Weinborn, M., Bucks, R. S., Sohrabi, H. R., Laws, S. M., Taddei, K., Macaulay, S. L., Ames, D. et al. (2016). The relationship between sleep quality and brain amyloid burden. *Sleep* 39, 1063–1068. <https://doi.org/10.5665/sleep.5756>
- Brown, E. J., Albers, M. W., Shin, T. B., Ichikawa, K., Keith, C. T., Lane, W. S. und Schreiber, S. L. (1994). A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature* 369, 756–758. <https://doi.org/10.1038/369756a0>
- Brys, M., Pirraglia, E., Rich, K., Rolstad, S., Mosconi, L., Switalski, R., Glodzik-Sobanska, L., De Santi, S., Zinkowski, R., Mehta, P. et al. (2009). Prediction and longitudinal study of CSF biomarkers in mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 30, 682–690. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.08.010>
- Bunout, D., Maza, M. P. de la, Barrera, G., Leiva, L. und Hirsch, S. (2011). Association between sarcopenia and mortality in healthy older people. *Australas. J. Ageing* 30, 89–92. <https://doi.org/10.1111/j.1741-6612.2010.00448.x>
- Business Wire (2021). U. S. sleep aids market worth \$ 30 billion as Americans battle insomnia, sleep disorders – ResearchAndMarkets.com, June 30. <https://www.businesswire.com/news/home/20210630005428/en/U.S.-Sleep-Aids-Market-Worth-30-Billion-as-Americans-Battle-Insomnia-Sleep-Disorders---ResearchAndMarkets.com>
- Buxton, O. M., Pavlova, M., Reid, E. W., Wang, W., Simonson, D. C. und Adler, G. K. (2010). Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes* 59, 2126–2133. <https://doi.org/10.2337/db09-0699>
- Buysse, D. J., Reynolds, C. F., Charles, F., Monk, T. H., Berman, S. R. und Kupfer, D. J. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiat. Res.* 28(2), 193–213

- Cacace, R., Slegers, K. und Van Broeckhoven, C. (2016). Molecular genetics of early-onset Alzheimer's disease revisited. *Alzheimer's & Dementia*. *12*, 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.01.012>
- Calle, E. E., Rodriguez, C., Walker-Thurmond, K. und Thun, M. J. (2003). Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U. S. adults. *N. Engl. J. Med.* *348*, 1625. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>
- Calvin, A. D., Carter, R. E., Adachi, T., Macedo, P. G., Albuquerque, F. N., van der Walt, C., Bukartyk, J., Davison, D. E., Levine, J. A. und Somers, V. K. (2013). Effects of experimental sleep restriction on caloric intake and activity energy expenditure. *Chest* *144*, 79–86. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2829>
- Campbell, K. L., Winters-Stone, K., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D., Matthews, C., Ligibel, J., Gerber, L. et al. (2019). Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med. Sci. Sports Exerc.* *51*, 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
- Campbell, W. W., Trappe, T. A., Wolfe, R. R. und Evans, W. J. (2001). The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* *56*, M373-380. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.6.m373>
- Case, A. und Deaton, A. (2015). Rising morbidity and mortality in midlife among white non-Hispanic Americans in the 21st century. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *112*(49), 15078–15083. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518393112>
- Caselli, G. und Lipsi, R. M. (2006). Survival differences among the oldest old in Sardinia: Who, what, where, and why? *Demogr. Res.* *14*, 267–294
- Cavazzoni, A., Digiacomio, G., Alfieri, R., La Monica, S., Fumarola, C., Galetti, M., Bonelli, M., Cretella, D., Barili, V., Zecca, A. et al. (2020). Pemetrexed enhances membrane PD-L1 expression and potentiates T cell-mediated cytotoxicity by anti-PD-L1 antibody therapy in non-small-cell lung cancer. *Cancers* *12*, E666. <https://doi.org/10.3390/cancers12030666>
- CDC (Centers for Disease Control). (2020a). The influence of metabolic syndrome in predicting mortality risk among US adults: Importance of metabolic syndrome even in adults with normal weight. https://www.cdc.gov/pcd/issues/2020/20_0020.htm
- CDC (Centers for Disease Control). (2020b). Diabetes. FastStats. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/diabetes.htm>
- CDC (Centers for Disease Control). (2021). Facts about falls. Injury Center. <https://www.cdc.gov/falls/facts.html>
- CDC (Centers for Disease Control). (2022a). Accidents or unintentional injuries. FastStats. <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/accidental-injury.htm>
- CDC (Centers for Disease Control). (2022b) Adult obesity facts. <https://www.cdc.gov/obesity/data/adult.html>
- CDC (Centers for Disease Control). (2022c). Heart disease facts. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>
- CDC (Centers for Disease Control). (2022d). Life expectancy in the U. S. dropped for the second year in a row in 2021. Press release, 31. August. https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220831.htm
- CDC (Centers for Disease Control). (2022e). National diabetes statistics report. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/index.html?ACSTrackingID=DM72996&ACSTrackingLabel=New%20Report%20Shares%20Latest%20Diabetes%20Stats%20&deliveryName=DM72996>

- CDC (Centers for Disease Control). (2022 f.). Ten leading causes of death and injury. https://www.cdc.gov/injury/wisqars/LeadingCauses_images.html
- Cerri, S., Mus, L. und Blandini, F. (2019). Parkinson's disease in women and men: What's the difference? *J. Parkinson's Dis.* 9(3), 501–515. <https://doi.org/10.3233/JPD-191683>
- Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. und Willett, W. C. (1994). Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 17, 961–969. <https://doi.org/10.2337/diacare.17.9.961>
- Chapman, C. D., Schiöth, H. B., Grillo, C. A. und Benedict, C. (2018). Intranasal insulin in Alzheimer's disease: Food for thought. *Neuropharmacology* 136, 196–201. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.037>
- Charante, E. van, Richard, E., Eurelings, L. S., Dalen, J-W. van, Ligthart, S. A., Bussel, E. F. van, Hoevenaar-Blom, M. P., Vermeulen, M. und Gool, W. A. van (2016). Effectiveness of a 6-year multidomain vascular care intervention to prevent dementia (preDIVA): A cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 388, 797–805. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30950-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30950-3)
- Chen, D. L., Liess, C., Poljak, A., Xu, A., Zhang, J., Thoma, C., Trenell, M., Milner, B., Jenkins, A. B., Chisholm, D. J. et al. (2015). Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 4082–4091. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2712>
- Chen, X., Dong, Z., Hubbell, E., Kurtzman, K. N., Oxnard, G. R., Venn, O., Melton, C., Clarke, C. A., Shaknovich, R., Ma, T. et al. (2021). Prognostic significance of blood-based multi-cancer detection in plasma cell-free DNA. *Clin. Cancer Res.* 27, 4221–4229. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0417>
- Cholerton, B., Baker, L. D., Montine, T. J. und Craft, S. (2016). Type 2 diabetes, cognition, and dementia in older adults: Toward a precision health approach. *Diabetes Spectr.* 29, 210–219. <https://doi.org/10.2337/ds16-0041>
- Christofferson, Travis (2017). Tripping Over the Truth: How the Metabolic Theory of Cancer Is Overturning One of Medicine's Most Entrenched Paradigms. White River Junction: Chelsea Green Publishing [(2019). *Über die Wahrheit stolpern. Die metabolische Theorie: eine neue und mächtige Waffe gegen den Krebs.* Übers. von A. Kühn und M. Lebmann. Rottenburg: Kopp]
- Cirelli, C. und Tononi, G. (2008). Is sleep essential? *PLOS Biol.* 6, e216. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0060216>
- Colman, R. J., Anderson, R. M., Johnson, S. C., Kastman, E. K., Kosmatka, K. J., Beasley, T. M., Allison, D. B., Cruzen, C., Simmons, H. A., Kemnitz, J. W. et al. (2009). Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325, 201–204. <https://doi.org/10.1126/science.1173635>
- Copinschi, G. und Caufriez, A. (2013). Sleep and hormonal changes in aging. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 42, 371–389. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.02.009>
- Cordain, L., Eaton, S. B., Miller, J. B., Mann, N. und Hill, K. (2002). The paradoxical nature of hunter-gatherer diets: Meat-based, yet non-atherogenic. *Eur. J. Clin. Nutr.* 56, S42–S52. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601353>
- Cordain, L., Miller, J. B., Eaton, S. B., Mann, N., Holt, S. H. und Speth, J. D. (2000). Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 71, 682–692. <https://doi.org/10.1093/ajcn/71.3.682>
- Creedy, K. E., Akey, J. M., Kaeberlein, M. und Promislow, D. E. L. (2022). An open science study of ageing in companion dogs. *Nature* 602, 51–57. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04282-9>

- Crispim, C. A., Zimberg, I. Z., Reis, B. G. dos, Diniz, R. M., Tufik, S. und Mello, M. T. de (2011). Relationship between food intake and sleep pattern in healthy individuals. *J. Clin. Sleep Med.* 7, 659–664. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1476>
- Crowe, K. (2018). University of Twitter? Scientists give impromptu lecture critiquing nutrition research. *CBC Health*, 5. Mai. <https://www.cbc.ca/news/health/second-opinion-alcohol180505-1.4648331>
- Cruchaga, C., Chakraverty, S., Mayo, K., Vallania, F. L. M., Mitra, R. D., Faber, K., Williamson, J., Bird, T., Diaz-Arrastia, R. et al. (2012). Rare variants in *APP*, *PSEN1* and *PSEN2* increase risk for AD in late-onset Alzheimer's disease families. *PLOS ONE* 7, e31039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031039>
- Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A. et al. (2019). Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing* 48, 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
- Cullen, T., Thomas, G., Wadley, A. J. und Myers, T. (2019). The effects of a single night of complete and partial sleep deprivation on physical and cognitive performance: A Bayesian analysis. *J. Sports Sci.* 37, 2726–2734. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1662539>
- Cummings, J. L., Goldman, D. P., Simmons-Stern, N. R. und Ponton, E. (2022). The costs of developing treatments for Alzheimer's disease: A retrospective exploration. *Alzheimer's & Dementia.* 18, 469–477. <https://doi.org/10.1002/alz.12450>
- Cuyvers, E. und Sleegers, K. (2016). Genetic variations underlying Alzheimer's disease: Evidence from genome-wide association studies and beyond. *Lancet Neurol.* 15, 857–868. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00127-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00127-7)
- Daghlasi, I., Dashti, H. S., Lane, J., Aragam, K. G., Rutter, M. K., Saxena, R. und Vetter, C. (2019). Sleep duration and myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 74, 1304–1314. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.022>
- Dahlhamer, J. (2018). Prevalence of chronic pain and high-impact chronic pain among adults – United States, 2016. *MMWR* 67. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6736a2>
- Danneskiold-Samsøe, B., Bartels, E. M., Bülow, P. M., Lund, H., Stockmarr, A., Holm, C. C., Wätjen, I., Appleyard, M. und Bliddal, H. (2009). Isokinetic and isometric muscle strength in a healthy population with special reference to age and gender. *Acta Physiol.* 197, 1–68. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.02022.x>
- Dashti, H. S., Jones, S. E., Wood, A. R., Lane, J. M., van Hees, V. T., Wang, H., Rhodes, J. A., Song, Y., Patel, K., Anderson, S. G. et al. (2019). Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates. *Nat. Commun.* 10, 1100. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08917-4>
- Daviglus, M. L., Bell, C. C., Berrettini, W., Bowen, P. E., Connolly, E. S., Cox, N. J., Dunbar-Jacob, J. M., Granieri, E. C., Hunt, G., McGarry, K. et al. (2010). NIH state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens. State Sci. Statements* 27, 1–30
- Dawson, D. und Reid, K. (1997). Fatigue, alcohol and performance impairment. *Nature* 388, 235. <https://doi.org/10.1038/40775>
- Dewasmes, G., Bothorel, B., Hoeft, A. und Candas, V. (1993). Regulation of local sweating in sleep-deprived exercising humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* 66, 542–546. <https://doi.org/10.1007/BF00634307>
- Diamond, J. (2003). The double puzzle of diabetes. *Nature* 423, 599–602. <https://doi.org/10.1038/423599a>

- Diekelmann, S. und Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nat. Rev. Neurosci.* *11*, 114–126. <https://doi.org/10.1038/nrn2762>
- Dietary Guidelines Advisory Committee. (2015). Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: Advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Washington, D. C.: U. S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. <https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Scientific-Report-of-the-2015-Dietary-Guidelines-Advisory-Committee.pdf>
- Dietschy, J. M., Turley, S. D. und Spady, D. K. (1993). Role of liver in the maintenance of cholesterol and low density lipoprotein homeostasis in different animal species, including humans. *J. Lipid Res.* *34*, 1637–1659
- Dominy, S. S., Lynch, C., Ermini, F., Benedyk, M., Marczyk, A., Konradi, A., Nguyen, M., Haditsch, U., Raha, D., Griffin, C. et al. (2019). Porphyromonas gingivalis in Alzheimer's disease brains: Evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Sci. Adv.* *5*, eaau3333. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aau3333>
- Dworak, M., Diel, P., Voss, S., Hollmann, W. und Strüder, H. K. (2007). Intense exercise increases adenosine concentrations in rat brain: Implications for a homeostatic sleep drive. *Neuroscience* *150*, 789–795. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.09.062>
- Dye, L. (1988). Nobel physicist R. P. Feynman of Caltech dies. *Los Angeles Times*, 16. Februar. <https://www.latimes.com/archives/la-xpm-1988-02-16-mn-42968-story.html>
- Easter, M. (2021). The comfort crisis: Embrace discomfort to reclaim your wild, happy, healthy self. New York: Rodale Books
- Ebrahim, I. O., Shapiro, C. M., Williams, A. J. und Fenwick, P. B. (2013). Alcohol and sleep I: Effects on normal sleep. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* *37*, 539–549. <https://doi.org/10.1111/acer.12006>
- Echouffo-Tcheugui, J. B., Zhao, S., Brock, G., Matsouaka, R. A., Kline, D. und Joseph, J. J. (2019). Visit-to-visit glycemic variability and risks of cardiovascular events and all-cause mortality: The ALLHAT study. *Diabetes Care* *42*, 486–493. <https://doi.org/10.2337/dc18-1430>
- Ejima, K., Li, P., Smith, D. L., Nagy, T. R., Kadish, I., Groen, T. van, Dawson, J. A., Yang, Y., Patki, A. und Allison, D. B. (2016). Observational research rigor alone does not justify causal inference. *Eur. J. Clin. Invest.* *46*, 985–993. <https://doi.org/10.1111/eci.12681>
- Emamian, F., Khazaie, H., Tahmasian, M., Leschziner, G. D., Morrell, M. J., Hsiung, G.-Y.R., Rosenzweig, I. und Sepehry, A. A. (2016). The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: A meta-analysis perspective. *Front. Aging Neurosci.* *8*, 78. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00078>
- Esteban-Cornejo, I., Ho, F. K., Petermann-Rocha, F., Lyall, D. M., Martinez-Gomez, D., Cabanas-Sánchez, V., Ortega, F. B., Hillman, C. H., Gill, J. M. R., Quinn, T. J. et al. (2022). Handgrip strength and all-cause dementia incidence and mortality: Findings from the UK Biobank prospective cohort study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* *13*, 1514–1525. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12857>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J. et al. (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N. Engl. J. Med.* *368*, 1279–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>
- Evert, J., Lawler, E., Bogan, H. und Perls, T. (2003). Morbidity profiles of centenarians: Survivors, delayers, and escapers. *J. Gerontol. Ser. A* *58*, M232-M237. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.M232>

- Fagan, A. M., Mintun, M. A., Mach, R. H., Lee, S.-Y., Dence, C. S., Shah, A. R., LaRossa, G. N., Spinner, M. L., Klunk, W. E., Mathis, C. A. et al. (2006). Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* *59*, 512–519. <https://doi.org/10.1002/ana.20730>
- Fain, E. und Weatherford, C. (2016). Comparative study of millennials' (age 20–34 years) grip and lateral pinch with the norms. *J. Hand Ther.* *29*, 483–488. <https://doi.org/10.1016/j.jht.2015.12.006>
- Fayek, S. A., Quintini, C., Chavin, K. D. und Marsh, C. L. (2016). The current state of liver transplantation in the United States. *Am. J. Transplant.* *16*, 3093–3104. <https://doi.org/10.1111/ajt.14017>
- Ference, B. A. (2015). Mendelian randomization studies: Using naturally randomized genetic data to fill evidence gaps. *Curr. Opin. Lipidol.* *26*, 566–571. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000247>
- Ference, B. A., Bhatt, D. L., Catapano, A. L., Packard, C. J., Graham, I., Kaptoge, S., Ference, T. B., Guo, Q., Laufs, U., Ruff, C. T. et al. (2019). Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA* *322*, 1381–1391. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14120>
- Ferriss, T. (2018). LeBron James and his top-secret trainer, Mike Mancias (#349). *Tim Ferriss Show (Podcast)*, Episode 349, 27. November
- Fontana, L. und Partridge, L. (2015). Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell* *161*, 106–118. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.020>
- Forrester, J. S. (2010). Redefining normal low-density lipoprotein cholesterol: A strategy to unseat coronary disease as the nation's leading killer. *J. Am. Coll. Cardiol.* *56*, 630–636. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.11.090>
- Frank, C., Kobesova, A. und Kolar, P. (2013). Dynamic neuromuscular stabilization and sports rehabilitation. *Int. J. Sports Phys. Ther.* *8*, 62–73
- Franz, M. J. (1997). Protein: Metabolism and effect on blood glucose levels. *Diabetes Educ.* *23*, 643–646, 648, 650–651. <https://doi.org/10.1177/014572179702300603>
- Frayn, K. (2019). *Human metabolism: A regulatory perspective*. 4th ed. New York: Wiley
- Freiherr, J., Hallschmid, M., Frey, W. H., Brünner, Y. F., Chapman, C. D., Hölscher, C., Craft, S., De Felice, F. G. und Benedict, C. (2013). Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer' disease: A review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* *27*, 505–514. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0076-8>
- Friend, T. (2003). Jumpers. *The New Yorker*, 13. Oktober. <https://www.newyorker.com/magazine/2003/10/13/jumpers>
- Fruman, D. A., Chiu, H., Hopkins, B. D., Bagrodia, S., Cantley, L. C. und Abraham, R. T. (2017). The PI3K pathway in human disease. *Cell* *170*, 605–635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- Fryar, C. D., Kruszon-Moran, D., Gu, Q. und Ogden, C. L. (2018). Mean body weight, height, waist circumference, and body mass index among adults: United States, 1999–2000 through 2015–2016. *Natl. Health Stat. Rep.* 1–16
- Fullagar, H. H. K., Skorski, S., Duffield, R., Hammes, D., Coutts, A. J. und Meyer, T. (2015). Sleep and athletic performance: The effects of sleep loss on exercise performance, and physiological and cognitive responses to exercise. *Sports Med. Auckl. NZ* *45*, 161–186. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0260-0>

- Gaskin, D. J. und Richard, P. (2012). The economic costs of pain in the United States. *J. Pain* 13, 715–724. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.03.009>
- Gavrilova, O., Marcus-Samuels, B., Graham, D., Kim, J. K., Shulman, G. I., Castle, A. L., Vinson, C., Eckhaus, M. und Reitman, M. L. (2000). Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice. *J. Clin. Invest.* 105, 271–278
- Gay, N. und Prasad, V. (2017). Few people actually benefit from »breakthrough« cancer immunotherapy. *Stat News*, 8. März. <https://www.statnews.com/2017/03/08/immunotherapy-cancer-breakthrough/>
- Gibala, M. J., Little, J. P., Essen, M. van, Wilkin, G. P., Burgomaster, K. A., Safdar, A., Raha, S. und Tarnopolsky, M. A. (2006). Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J. Physiol.* 575, 901–911. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.112094>
- Gibson, A. A., Seimon, R. V., Lee, C. M. Y., Ayre, J., Franklin, J., Markovic, T. P., Caterson, I. D. und Sainsbury, A. (2015). Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 16, 64–76. <https://doi.org/10.1111/obr.12230>
- Gillen, J. B., Percival, M. E., Skelly, L. E., Martin, B. J., Tan, R. B., Tarnopolsky, M. A. und Gibala, M. J. (2014). Three minutes of all-out intermittent exercise per week increases skeletal muscle oxidative capacity and improves cardiometabolic health. *PLOS ONE* 9, e111489. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111489>
- Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M. und Creager, M. A. (2006). Advanced glycation end products. *Circulation* 114, 597–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
- Goldstein, A. N. und Walker, M. P. (2014). The role of sleep in emotional brain function. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 10, 679–708. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153716>
- Goldstein-Piekarski, A. N., Greer, S. M., Saletin, J. M. und Walker, M. P. (2015). Sleep deprivation impairs the human central and peripheral nervous system discrimination of social threat. *J. Neurosci.* 35, 10135–10145. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5254-14.2015>
- Gordon, R. J. (2016). The rise and fall of American growth: The U. S. standard of living since the Civil War. Princeton, NJ: Princeton University Press
- Gradisar, M., Wolfson, A. R., Harvey, A. G., Hale, L., Rosenberg, R. und Czeisler, C. A. (2013). The sleep and technology use of Americans: Findings from the National Sleep Foundation's 2011 Sleep in America Poll. *J. Clin. Sleep Med.* 9, 1291–1299. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3272>
- Graeber, C. (2018). The breakthrough: Immunotherapy and the race to cure cancer. New York: Twelve
- Grammatikopoulou, M. G., Goulis, D. G., Gkiouras, K., Theodoridis, X., Gkouskou, K. K., Evangeliou, A., Dardiotis, E. und Bogdanos, D. P. (2020). To keto or not to keto? A systematic review of randomized controlled trials assessing the effects of ketogenic therapy on Alzheimer disease. *Adv. Nutr.* 11, 1583–1602. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa073>
- Grandner, M. A. und Drummond, S. P. A. (2007). Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship. *Sleep Medicine Reviews*, 11: 5, 341–360. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2007.03.010>

- Grimmer, T., Riemenschneider, M., Förstl, H., Henriksen, G., Klunk, W. E., Mathis, C. A., Shiga, T., Wester, H.-J., Kurz, A. und Drzezga, A. (2009). Beta amyloid in Alzheimer's disease: Increased deposition in brain is reflected in reduced concentration in cerebrospinal fluid. *Biol. Psychiatry* *65*, 927–934. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.01.027>
- Groot, S. de, Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M. J. P., Ehsan, I., Vreeswijk, M. P. G., Smit, V. T. H. B.M., de Graaf, H., Heijns, J. B., Portielje, J. E. A. et al. (2020). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nat. Commun.* *11*, 3083. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>
- Gross, D. N., Heuvel, A. P. J. van den und Birnbaum, M. J. (2008). The role of FoxO in the regulation of metabolism. *Oncogene* *27*, 2320–2336. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.25>
- Guyenet, S. J. und Carlson, S. E. (2015). Increase in adipose tissue linoleic acid of US adults in the last half century. *Adv. Nutr.* *6*, 660–664. <https://doi.org/10.3945/an.115.009944>
- Haase, C. L., Tybjærg-Hansen, A., Ali Qayyum, A., Schou, J., Nordestgaard, B. G. und Frikke-Schmidt, R. (2012). LCAT, HDL cholesterol and ischemic cardiovascular disease: A Mendelian randomization study of HDL cholesterol in 54,500 individuals. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *97*, E248-E256. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1846>
- Hafner, M., Stepanek, M., Taylor, J., Troxel, W. M. und Stolk, C. van (2017). Why sleep matters: The economic costs of insufficient sleep. *Rand Health Q.* *6*, 11
- Hagerhall, C. M., Laike, T., Taylor, R. P., Küller, M., Küller, R. und Martin, T. P. (2008). Investigations of human EEG response to viewing fractal patterns. *Perception* *37*, 1488–1494. <https://doi.org/10.1068/p5918>
- Hamer, M. und O'Donovan, G. (2017). Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: The English Longitudinal Study of Ageing. *Am. J. Clin. Nutr.* *106*, 125–129. <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.152488>
- Hanahan, D. und Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* *144*, 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hanefeld, M., Koehler, C., Schaper, F., Fuecker, K., Henkel, E. und Temelkova-Kurktschiev, T. (1999). Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. *Atherosclerosis* *144*, 229–235. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(99\)00059-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(99)00059-3)
- Hardeland, R. (2013). Chronobiology of melatonin beyond the feedback to the suprachiasmatic nucleus: Consequences to melatonin dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* *14*, 5817–5841. <https://doi.org/10.3390/ijms14035817>
- Hardie, D. G. (2011). AMP-activated protein kinase: An energy sensor that regulates all aspects of cell function. *Genes Dev.* *25*, 1895–1908. <https://doi.org/10.1101/gad.17420111>
- Harding, E. C., Franks, N. P. und Wisden, W. (2020). Sleep and thermoregulation. *Curr. Opin. Physiol.* *15*, 7–13. <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2019.11.008>
- Harrison, D. E., Strong, R., Reifsnnyder, P., Kumar, N., Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M. A., Lopez-Cruzan, M., Macchiarini, F., Nelson, J. F. et al. (2021). 17- α -estradiol late in life extends lifespan in aging UM-HET3 male mice; nicotinamide riboside and three other drugs do not affect lifespan in either sex. *Aging Cell* *20*, e13328. <https://doi.org/10.1111/ace1.13328>

- Harrison, D. E., Strong, R., Sharp, Z. D., Nelson, J. F., Astle, C. M., Flurkey, K., Nadon, N. L., Wilkinson, J. E., Frenkel, K., Carter, C. S. et al. (2009). Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature* 460, 392–395. <https://doi.org/10.1038/nature08221>
- Harrison, S. A., Gawrieh, S., Roberts, K., Lisanti, C. J., Schwoppe, R. B., Cebe, K. M., Paradis, V., Bedossa, P., Aldridge Whitehead, J. M., Labourdette, A. et al. (2021). Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J. Hepatol.* 75, 284–291. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.02.034>
- Hatori, M., Vollmers, C., Zarrinpar, A., DiTacchio, L., Bushong, E. A., Gill, S., Leblanc, M., Chaix, A., Joens, M., Fitzpatrick, J. A. J. et al. (2012). Time restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high fat diet. *Cell Metab.* 15, 848–860. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.019>
- Heron, M. (2021). Deaths: Leading causes for 2018. *Natl. Vital Stat. Rep.* 70(4), 1–115
- Herring, W. J., Connor, K. M., Ivgy-May, N., Snyder, E., Liu, K., Snavely, D. B., Krystal, A. D., Walsh, J. K., Benca, R. M., Rosenberg, R. et al. (2016). Suvorexant in patients with insomnia: Results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol. Psychiatry* 79, 136–148. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.003>
- HHS (US Department of Health and Human Services). (2018). *Physical activity guidelines for Americans*. 2. Aufl. https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf
- Hill, A. B. (1965). The environment and disease: Association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 58, 295–300
- Hines, L. und Rimm, E. (2001). Moderate alcohol consumption and coronary heart disease: A review. *Postgrad. Med. J.* 77, 747–752. <https://doi.org/10.1136/pmj.77.914.747>
- Hirode, G. und Wong, R. J. (2020). Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA* 323, 2526–2528. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4501>
- Hitchens, C. (2012). *Mortality*. New York: Twelve [(2013) *Endlich. Mein Sterben*. Übers. von J. Kalka. München: Pantheon]
- Hitt, R., Young-Xu, Y., Silver, M. und Perls, T. (1999). Centenarians: The older you get, the healthier you have been. *Lancet* 354, 652
- Hjelmborg, J., Iachine, I., Skytthe, A., Vaupel, J. W., McGue, M., Koskenvuo, M., Kaprio, J., Pedersen, N. L. und Christensen, K. (2006). Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum. Genet.* 119, 312–321. <https://doi.org/10.1007/s00439-006-0144-y>
- Hofseth, L. J., Hebert, J. R., Chanda, A., Chen, H., Love, B. L., Pena, M. M., Murphy, E. A., Sajish, M., Sheth, A., Buckhaults, P. J. et al. (2020). Early-onset colorectal cancer: Initial clues and current views. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 17, 352–364. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0253-4>
- Hoglund, K., Thelen, K. M., Syversen, S., Sjogren, M., Bergmann, K. von, Wallin, A., Vanmechelen, E., Vanderstichele, H., Lutjohann, D. und Blennow, K. (2005). The effect of simvastatin treatment on the amyloid precursor protein and brain cholesterol metabolism in patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 19, 256–265. <https://doi.org/10.1159/000084550>
- Holt, S. H., Miller, J. C., Petocz, P. und Farmakalidis, E. (1995). A satiety index of common foods. *Eur. J. Clin. Nutr.* 49, 675–690
- Hooper, L., Martin, N., Jimoh, O. F., Kirk, C., Foster, E. und Abdelhamid, A. S. (2020). Reduction in saturated fat intake for cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011737.pub3>

- Hopkins, B. D., Pauli, C., Du, X., Wang, D. G., Li, X., Wu, D., Amadiume, S. C., Goncalves, M. D., Hodakoski, C., Lundquist, M. R. et al. (2018). Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature* *560*, 499–503. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0343-4>
- Houston, D. K., Nicklas, B. J., Ding, J., Harris, T. B., Tylavsky, F. A., Newman, A. B., Lee, J. S., Sahyoun, N. R., Visser, M., Kritchevsky, S. B. et al. (2008). Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* *87*, 150–155. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.1.150>
- Howard, B. V., Van Horn, L., Hsia, J., Manson, J. E., Stefanick, M. L., Wassertheil-Smoller, S., Kuller, L. H., LaCroix, A. Z., Langer, R. D., Lasser, N. L. et al. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* *295*, 655–666. <https://doi.org/10.1001/jama.295.6.655>
- Hughes, V. A., Frontera, W. R., Wood, M., Evans, W. J., Dallal, G. E., Roubenoff, R. und Singh, M. A. F. (2001). Longitudinal muscle strength changes in older adults: Influence of muscle mass, physical activity, and health. *J. Gerontol. Ser. A* *56*, B209–B217. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.5.B209>
- Hutchison, I. C. und Rathore, S. (2015). The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Front. Psychol.* *6*, 1439. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01439>
- Iftikhar, I. H., Donley, M. A., Mindel, J., Pleister, A., Soriano, S. und Magalang, U. J. (2015). Sleep duration and metabolic syndrome: An updated dose-risk metaanalysis. *Ann. Am. Thorac. Soc.* *12*, 1364–1372. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-190OC>
- Igwe, E., Azman, A. Z. F., Nordin, A. J. und Mohtarrudin, N. (2015). Association between HOMA-IR and cancer. *Int. J. Public Health Clin. Sci.* *2*, 21
- Iloff, J. J., Lee, H., Yu, M., Feng, T., Logan, J., Nedergaard, M. und Benveniste, H. (2013). Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J. Clin. Invest.* *123*, 1299–1309. <https://doi.org/10.1172/JCI67677>
- IOM (Institute of Medicine). Committee on Military Nutrition Research. (2001). *Caffeine for the sustainment of mental task performance: Formulations for military operations*. Washington, DC: National Academies Press
- Ioannidis, J. P. A. (2018). The challenge of reforming nutritional epidemiologic research. *JAMA* *320*, 969–970. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11025>
- Itani, O., Jike, M., Watanabe, N. und Kaneita, Y. (2017). Short sleep duration and health outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Med.* *32*, 246–256. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.08.006>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., Shaw, L. M., Vemuri, P., Wiste, H. J., Weigand, S. D. et al. (2013). Update on hypothetical model of Alzheimer's disease biomarkers. *Lancet Neurol.* *12*, 207–216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3622225/>
- Jackson, M. L., Croft, R. J., Kennedy, G. A., Owens, K. und Howard, M. E. (2013). Cognitive components of simulated driving performance: Sleep loss effects and predictors. *Accid. Anal. Prev.* *50*, 438–444. <https://doi.org/10.1016/j.aap.2012.05.020>
- Jakubowski, B., Shao, Y., McNeal, C., Xing, C. und Ahmad, Z. (2021). Monogenic and polygenic causes of low and extremely low LDL-C levels in patients referred to specialty lipid clinics: Genetics of low LDL-C. *J. Clin. Lipidol.* *15*, 658–664. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.07.003>

- Jamaspishvili, T., Berman, D. M., Ross, A. E., Scher, H. I., De Marzo, A. M., Squire, J. A. und Lotan, T. L. (2018). Clinical implications of *PTEN* loss in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* *15*, 222–234. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.9>
- Jamshed, H., Beyl, R. A., Della Manna, D. L., Yang, E. S., Ravussin, E. und Peterson, C. M. (2019). Early time-restricted feeding improves 24-hour glucose levels and affects markers of the circadian clock, aging, and autophagy in humans. *Nutrients* *11*, 1234. <https://doi.org/10.3390/nu11061234>
- Jensen, T. L., Kiersgaard, M. K., Sørensen, D. B. und Mikkelsen, L. F. (2013). Fasting of mice: A review. *Lab. Anim.* *47*, 225–240. <https://doi.org/10.1177/0023677213501659>
- Johnson, R. J. und Andrews, P. (2015). Ancient mutation in apes may explain human obesity and diabetes. *Scientific American*, 1. Oktober
- Johnson, R. J., Sánchez-Lozada, L. G., Andrews, P. und Lanaspa, M. A. (2017). Perspective: A historical and scientific perspective of sugar and its relation with obesity and diabetes. *Adv. Nutr.* *8*, 412–422. <https://doi.org/10.3945/an.116.014654>
- Johnson, R. J., Stenvinkel, P., Andrews, P., Sánchez-Lozada, L. G., Nakagawa, T., Gaucher, E., Andres-Hernando, A., Rodriguez-Iturbe, B., Jimenez, C. R., Garcia, G. et al. (2020). Fructose metabolism as a common evolutionary pathway of survival associated with climate change, food shortage and droughts. *J. Intern. Med.* *287*, 252–262. <https://doi.org/10.1111/joim.12993>
- Johnson, S. (2021). *Extra life: A short history of living longer*. New York: Riverhead Books
- Jones, K., Gordon-Weeks, A., Coleman, C. und Silva, M. (2017). Radiologically determined sarcopenia predicts morbidity and mortality following abdominal surgery: A systematic review and meta-analysis. *World J. Surg.* *41*, 2266–2279. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-3999-2>
- Jose, J. (2016). Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J. Pharm. Bioallied Sci.* *8*, 23–28. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.171699>
- Joslin, E. P. (1940). The universality of diabetes: A survey of diabetic morbidity in Arizona. The Frank Billings Lecture. *JAMA* *115*, 2033–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1940.02810500001001>
- Ju, Y.-E.S., McLeland, J. S., Toedebusch, C. D., Xiong, C., Fagan, A. M., Duntley, S. P., Morris, J. C. und Holtzman, D. M. (2013). Sleep quality and preclinical Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* *70*, 587–593. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.2334>
- Kaivola, K., Shah, Z., Chia, R., International LBD Genomics Consortium und Scholz, S. W. (2022). Genetic evaluation of dementia with Lewy bodies implicates distinct disease subgroups. *Brain* *145*(5), 1757–1762. <https://doi.org/10.1093/brain/awab402>
- Kalmbach, D. A., Schneider, L. D., Cheung, J., Bertrand, S. J., Kariharan, T., Pack, A. I. und Gehrman, P. R. (2017). Genetic basis of chronotype in humans: Insights from three landmark GWAS. *Sleep* *40*, zsw048. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw048>
- Kanai, M., Matsubara, E., Isoe, K., Urakami, K., Nakashima, K., Arai, H., Sasaki, H., Abe, K., Iwatsubo, T., Kosaka, T. et al. (1998). Longitudinal study of cerebrospinal fluid levels of tau, A beta1–40, and A beta1–42(43) in Alzheimer’s disease: A study in Japan. *Ann. Neurol.* *44*, 17–26. <https://doi.org/10.1002/ana.410440108>
- Karagiannis, A. D., Mehta, A., Dhindsa, D. S., Virani, S. S., Orringer, C. E., Blumenthal, R. S., Stone, N. J. und Sperling, L. S. (2021). How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur. Heart J.* *42*, 2154–2169. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1080>

- Karsli-Uzunbas, G., Guo, J. Y., Price, S., Teng, X., Laddha, S. V., Khor, S., Kalaany, N. Y., Jacks, T., Chan, C. S., Rabinowitz, J. D. et al. (2014). Autophagy is required for glucose homeostasis and lung tumor maintenance. *Cancer Discov.* *4*, 914–927. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-14-0363>
- Kawada, S. und Ishii, N. (2005). Skeletal muscle hypertrophy after chronic restriction of venous blood flow in rats. *Med. Sci. Sports Exerc.* *37*, 1144–1150. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000170097.59514.bb>
- Kawano, H., Motoyama, T., Hirashima, O., Hirai, N., Miyao, Y., Sakamoto, T., Kugiyama, K., Ogawa, H. und Yasue, H. (1999). Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.* *34*, 146–154. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00168-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00168-0)
- Keramidas, M. E. und Botonis, P. G. (2021). Short-term sleep deprivation and human thermoregulatory function during thermal challenges. *Exp. Physiol.* *106*, 1139–1148. <https://doi.org/10.1113/EP089467>
- Kerrouche, N., Herholz, K., Mielke, R., Holthoff, V. und Baron, J.-C. (2006). 18FDG PET in vascular dementia: Differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* *26*, 1213–1221. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600296>
- Killgore, W. D. S. (2013). Self-reported sleep correlates with prefrontal-amygdala functional connectivity and emotional functioning. *Sleep* *36*, 1597–1608. <https://doi.org/10.5665/sleep.3106>
- Kim, C.-H., Wheatley, C. M., Behnia, M. und Johnson, B. D. (2016). The effect of aging on relationships between lean body mass and VO₂max in rowers. *PLOS ONE* *11*, e0160275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160275>
- Kim, D.-Y., Hong, S.-H., Jang, S.-H., Park, S.-H., Noh, J.-H., Seok, J.-M., Jo, H.-J., Son, C.-G. und Lee, E.-J. (2022). Systematic review for the medical applications of meditation in randomized controlled trials. *Int. J. Environ. Res. Public Health* *19*, 1244. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031244>
- Kim, T. N. und Choi, K. M. (2013). Sarcopenia: Definition, epidemiology, and pathophysiology. *J. Bone Metab.* *20*, 1–10. <https://doi.org/10.11005/jbm.2013.20.1.1>
- Kim, Y., White, T., Wijndaele, K., Westgate, K., Sharp, S. J., Helge, J. W., Wareham, N. J. und Brage, S. (2018). The combination of cardiorespiratory fitness and muscle strength, and mortality risk. *Eur. J. Epidemiol.* *33*, 953–964. <https://doi.org/10.1007/s10654-018-0384-x>
- Kinsella, K. G. (1992). Changes in life expectancy, 1900–1990. *Am. J. Clin. Nutr.* *55*, 1196S–1202S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/55.6.1196S>
- Kloske, C. M. und Wilcock, D. M. (2020). The important interface between apolipoprotein E and neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Front. Immunol.* *11*, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00754>
- Kochenderfer, J. N., Wilson, W. H., Janik, J. E., Dudley, M. E., Stetler-Stevenson, M., Feldman, S. A., Maric, I., Raffeld, M., Nathan, D.-A.N., Lanier, B. J. et al. (2010). Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* *116*, 4099–4102. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-04-281931>
- Kokkinos, P., Faselis, C., Babu, H. S. I., Pittaras, A., Doulmas, M., Murphy, R., Heimall, M. S., Sui, X., Zhang, J. und Myers, J. (2022). Cardiorespiratory fitness and mortality risk across the spectra of age, race, and sex. *J. Am. Coll. Cardiol.* *80*, 598–609

- Kolata, G. (2012). Severe diet doesn't prolong life, at least in monkeys. *New York Times*, 29. August 29 2012. <https://www.nytimes.com/2012/08/30/science/low-calorie-diet-doesnt-prolong-life-study-of-monkeys-finds.html?action=click&module=RelatedCoverage&pgtype=Article®ion=Footer>
- Kolata, G. (2020). An Alzheimer's treatment fails: »We don't have anything now«. *New York Times*, 10. Februar. <https://www.nytimes.com/2020/02/10/health/alzheimers-amyloid-drug.html>
- Kolka, M. A. und Stephenson, L. A. (1988). Exercise thermoregulation after prolonged wakefulness. *J. Appl. Physiol.* *64*, 1575–1579. <https://doi.org/10.1152/jappl.1988.64.4.1575>
- Konstantinos, I., Avgerinos, N. S., Mantzoros, C. S., Dalamaga, M. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism* *92*, 121–135. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Kortebein, P., Ferrando, A., Lombeida, J., Wolfe, R. und Evans, W. J. (2007). Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA* *297*, 1769–1774. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>
- Kourtis, N. und Tavernarakis, N. (2009). Autophagy and cell death in model organisms. *Cell Death Differ.* *16*, 21–30. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.120>
- Krause, A. J., Simon, E. B., Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A. N. und Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* *18*, 404–418. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.55>
- Kuna, S. T., Maislin, G., Pack, F. M., Staley, B., Hachadoorian, R., Coccaro, E. F. und Pack, A. I. (2012). Heritability of performance deficit accumulation during acute sleep deprivation in twins. *Sleep* *35*, 1223–1233. <https://doi.org/10.5665/sleep.2074>
- Kuo, T., McQueen, A., Chen, T.-C. und Wang, J.-C. (2015). Regulation of glucose homeostasis by glucocorticoids. *Adv. Exp. Med. Biol.* *872*, 99–126. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2895-8_5
- Kwo, P. Y., Cohen, S. M. und Lim, J. K. (2017). ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Am. J. Gastroenterol.* *112*, 18–35. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.517>
- Kwok, C. S., Kontopantelis, E., Kuligowski, G., Gray, M., Muhyaldeen, A., Gale, C. P., Peat, G. M., Cleator, J., Chew-Graham, C., Loke, Y. K., Mamas, M. A. (2018). Self-reported sleep duration and quality and cardiovascular disease and mortality. *JAHA*, *7*:15. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.008552>
- Lammert, F. und Wang, D.Q.-H. (2005). New insights into the genetic regulation of intestinal cholesterol absorption. *Gastroenterology* *129*, 718–734. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.11.017>
- Lamond, N. und Dawson, D. (1999). Quantifying the performance impairment associated with fatigue. *J. Sleep Res.* *8*, 255–262. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.1999.00167.x>
- Langa, K. M. und Levine, D. A. (2014). The diagnosis and management of mild cognitive impairment: A clinical review. *JAMA* *312*, 2551–2561. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.13806>
- Laukkanen, T., Khan, H., Zaccardi, F. und Laukkanen, J. A. (2015). Association between sauna bathing and fatal cardiovascular and all-cause mortality events. *JAMA Intern. Med.* *175*, 542–548. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8187>

- Laukkanen, T., Kunutsor, S., Kauhanen, J. und Laukkanen, J. A. (2017). Sauna bathing is inversely associated with dementia and Alzheimer's disease in middle-aged Finnish men. *Age and Ageing* 46, 245–249. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw212>
- Lawson, J. S. (2016). Multiple infectious agents and the origins of atherosclerotic coronary artery disease. *Front. Cardiovasc. Med.* 3, 30. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2016.00030>
- Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., Kemberling, H., Eyring, A. D., Skora, A. D., Lubner, B. S., Azad, N. S., Laheru, D. et al. (2015). PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N. Engl. J. Med.* 372, 2509–2520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>
- Le, R., Zhao, L. und Hegele, R. A. (2022). Forty year follow-up of three patients with complete absence of apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J. Clin. Lipidol.* 16, 155–159. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.02.003>
- Lee, I.-M. und Buchner, D. M. (2008). The importance of walking to public health. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40, S512-518. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31817c65d0>
- Lee, J. C., Kim, S. J., Hong, S. und Kim, Y. (2019). Diagnosis of Alzheimer's disease utilizing amyloid and tau as fluid biomarkers. *Exp. Mol. Med.* 51, 1–10. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0250-2>
- Lega, I. C. und Lipscombe, L. L. (2019). Review: diabetes, obesity, and cancer-pathophysiology and clinical implications. *Endocr. Rev.* 41(1), 33–52. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnz014>
- Lemasters, J. J. (2005). Selective mitochondrial autophagy, or mitophagy, as a targeted defense against oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *Rejuvenation Res.* 8, 3–5. <https://doi.org/10.1089/rej.2005.8.3>
- Lendner, J. D., Helfrich, R. F., Mander, B. A., Romundstad, L., Lin, J. J., Walker, M. P., Larsson, P. G. und Knight, R. T. (2020). An electrophysiological marker of arousal level in humans. *ELife* 9, e55092. <https://doi.org/10.7554/eLife.55092>
- Leon, M. J. de, DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P. D., Pratico, D., Segal, S., Rusinek, H., Li, J., Tsui, W., Saint Louis, L. A. et al. (2006). Longitudinal CSF and MRI biomarkers improve the diagnosis of mild cognitive impairment. *Neurobiol. Aging* 27, 394–401. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.07.003>
- Leproult, R., Holmbäck, U. und Van Cauter, E. (2014). Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes* 63, 1860–1869. <https://doi.org/10.2337/db13-1546>
- Leproult, R. und Van Cauter, E. (2010). Role of sleep and sleep loss in hormonal release and metabolism. *Endocr. Dev.* 17, 11–21. <https://doi.org/10.1159/000262524>
- Lexell, J. (1995). Human aging, muscle mass, and fiber type composition. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 50 Spec No, 11–16. https://doi.org/10.1093/gerona/50a.special_issue.11
- Li, R., Xia, J., Zhang, X., Gathirua-Mwangi, W. G., Guo, J., Li, Y., McKenzie, S. und Song, Y. (2018). Associations of muscle mass and strength with all-cause mortality among US older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 50, 458–467. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001448>
- Libby, P. (2021). The changing landscape of atherosclerosis. *Nature* 592, 524–533. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03392-8>
- Libby, P. und Tokgözoğlu, L. (2022). Chasing LDL cholesterol to the bottom: PCSK9 in perspective. *Nat. Cardiovasc. Res.* 1, 554–561. <https://doi.org/10.1038/s44161-022-00085-x>
- Liberti, M. V. und Locasale, J. W. (2016). The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem. Sci.* 41, 211–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2015.12.001>

- Lieberman, D. E., Kistner, T. M., Richard, D., Lee, I.-M. und Baggish, A. L. (2021). The active grandparent hypothesis: Physical activity and the evolution of extended human healthspans and lifespans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *118*, e2107621118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2107621118>
- Liguori, G. (Hrsg.) (2020). *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. 10. Aufl. Philadelphia: Wolters Kluwer Health
- Lim, A. S. P., Kowgier, M., Yu, L., Buchman, A. S. und Bennett, D. A. (2013a). Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons. *Sleep* *36*, 1027–1032. <https://doi.org/10.5665/sleep.2802>
- Lim, A. S. P., Yu, L., Kowgier, M., Schneider, J. A., Buchman, A. S. und Bennett, D. A. (2013b). Sleep modifies the relation of APOE to the risk of Alzheimer disease and neurofibrillary tangle pathology. *JAMA Neurol.* *70*, 10.1001/jamaneurol.2013.4215. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4215>
- Lim, J. und Dinges, D. F. (2008). Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* *1129*, 305–322. <https://doi.org/10.1196/annals.1417.002>
- Lin, H.-J., Lee, B.-C., Ho, Y.-L., Lin, Y.-H., Chen, C.-Y., Hsu, H.-C., Lin, M.-S., Chien, K.-L. und Chen, M.-F. (2009). Postprandial glucose improves the risk prediction of cardiovascular death beyond the metabolic syndrome in the nondiabetic population. *Diabetes Care* *32*, 1721–1726. <https://doi.org/10.2337/dc08-2337>
- Lin, H.-S., Watts, J. N., Peel, N. M. und Hubbard, R. E. (2016). Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: A systematic review. *BMC Geriatr.* *16*, 157. <https://doi.org/10.1186/s12877-016-0329-8>
- Lindle, R. S., Metter, E. J., Lynch, N. A., Fleg, J. L., Fozard, J. L., Tobin, J., Roy, T. A. und Hurley, B. F. (1997). Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20–93 yr. *J. Appl. Physiol.* *83*, 1581–1587. <https://doi.org/10.1152/jap.1997.83.5.1581>
- Linehan, M. M., Comtois, K. A., Murray, A. M., Brown, M. Z., Gallop, R. J., Heard, H. L., Korslund, K. E., Tutek, D. A., Reynolds, S. K. und Lindenboim, N. (2006). Two-year randomized controlled trial and follow-up of dialectical behavior therapy vs therapy by experts for suicidal behaviors and borderline personality disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* *63*, 757–766. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.7.757>
- Little, J. P., Gillen, J. B., Percival, M. E., Safdar, A., Tarnopolsky, M. A., Punthakee, Z., Jung, M. E. und Gibala, M. J. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J. Appl. Physiol.* *111*, 1554–1560. <https://doi.org/10.1152/jap.2011.111.4.1554>
- Liu, D., Huang, Y., Huang, C., Yang, S., Wei, X., Zhang, P., Guo, D., Lin, J., Xu, B., Li, C. et al. (2022). Calorie restriction with or without time-restricted eating in weight loss. *N. Engl. J. Med.* *386*, 1495–1504. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114833>
- Liu, G. Y. und Sabatini, D. M. (2020). mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* *21*, 183–203. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0199-y>
- Livingston, G. (2019). On average, older adults spend over half their waking hours alone. *Policy Commons*, 3. Juli. <https://policycommons.net/artifacts/616735/on-average-older-adults-spend-over-half-their-waking-hours-alone/1597428/>
- Lobo, A., López-Antón, R., de-la-Cámara, C., Quintanilla, M. A., Campayo, A., Saz, P. und ZARADEMP Workgroup (2008). Non-cognitive psychopathological symptoms associated with incident mild cognitive impairment and dementia, Alzheimer's type. *Neurotox. Res.* *14*, 263–272. <https://doi.org/10.1007/BF03033815>

- López-Otín, C., Blasco, M. A., Partridge, L., Serrano, M. und Kroemer, G. (2013). The hallmarks of aging. *Cell* 153, 1194–1217. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.039>
- Lowe, D. A., Wu, N., Rohdin-Bibby, L., Moore, A. H., Kelly, N., Liu, Y. E., Philip, E., Vittinghoff, E., Heymsfield, S. B., Olgin, J. E. et al. (2020). Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: The TREAT randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 180, 1491–1499. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>
- Lucey, B. P., McCullough, A., Landsness, E. C., Toedebusch, C. D., McLeland, J. S., Zaza, A. M., Fagan, A. M., McCue, L., Xiong, C., Morris, J. C. et al. (2019). Reduced non-rapid eye movement sleep is associated with tau pathology in early Alzheimer's disease. *Sci. Transl. Med.* 11, eaau6550. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau6550>
- Ludwig, J., Viggiano, T. R., McGill, D. B. und Oh, B. J. (1980). Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*, 55(7), 434–438
- Lüth, H.-J., Ogunlade, V., Kuhla, B., Kientsch-Engel, R., Stahl, P., Webster, J., Arendt, T. und Münch, G. (2005). Age-and stage-dependent accumulation of advanced glycation end products in intracellular deposits in normal and Alzheimer's disease brains. *Cereb. Cortex* 15, 211–220. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh123>
- Mach, F., Ray, K. K., Wiklund, O., Corsini, A., Catapano, A. L., Bruckert, E., De Backer, G., Hegele, R. A., Hovingh, G. K., Jacobson, T. A. et al. (2018). Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence: Focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur. Heart J.* 39, 2526–2539. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy182>
- Maddock, J., Cavadino, A., Power, C. und Hyppönen, E. (2015). 25-hydroxyvitamin D, APOE ε4 genotype and cognitive function: Findings from the 1958 British birth cohort. *Eur. J. Clin. Nutr.* 69, 505–508. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.201>
- Maeng, L. Y. und Milad, M. R. (2015). Sex differences in anxiety disorders: Interactions between fear, stress, and gonadal hormones. *Horm. Behav.* 76, 106–117. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.002>
- Mah, C. D., Mah, K. E., Kezirian, E. J. und Dement, W. C. (2011). The effects of sleep extension on the athletic performance of collegiate basketball players. *Sleep* 34, 943–950. <https://doi.org/10.5665/SLEEP.1132>
- Mandsager, K., Harb, S., Cremer, P., Phelan, D., Nissen, S. E. und Jaber, W. (2018). Association of cardiorespiratory fitness with long-term mortality among adults undergoing exercise treadmill testing. *JAMA Netw. Open* 1, e183605. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3605>
- Mannick, J. B., Del Giudice, G., Lattanzi, M., Valiante, N. M., Praestgaard, J., Huang, B., Lonetto, M. A., Maecker, H. T., Kovarik, J., Carson, S. et al. (2014). mTOR inhibition improves immune function in the elderly. *Sci. Transl. Med.* 6, 268ra179. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009892>
- Manson, J. E., Chlebowski, R. T., Stefanick, M. L., Aragaki, A. K., Rossouw, J. E., Prentice, R. L., Anderson, G., Howard, B. V., Thomson, C. A., LaCroix, A. Z. et al. (2013). The Women's Health Initiative hormone therapy trials: Update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA* 310, 1353–1368
- Mansukhani, M. P., Kolla, B. P., Surani, S., Varon, J. und Ramar, K. (2012). Sleep deprivation in resident physicians, work hour limitations, and related outcomes: A systematic review of the literature. *Postgrad. Med.* 124, 241–249. <https://doi.org/10.3810/pgm.2012.07.2583>

- Marston, N. A., Giugliano, R. P., Melloni, G. E. M., Park, J.-G., Morrill, V., Blazing, M. A., Ference, B., Stein, E., Stroes, E. S., Braunwald, E. et al. (2022). Association of Apolipoprotein B-containing lipoproteins and risk of myocardial infarction in individuals with and without atherosclerosis: Distinguishing between particle concentration, type, and content. *JAMA Cardiol.* 7(3), 250–256. <http://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.5083>
- Martínez-Lapiscina, E. H., Clavero, P., Toledo, E., Estruch, R., Salas-Salvadó, J., Julián, B. S., Sanchez-Tainta, A., Ros, E., Valls-Pedret, C. und Martinez-Gonzalez, M. Á. (2013). Mediterranean diet improves cognition: The PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 84, 1318–1325. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792>
- Masana, L., Girona, J., Ibarretxe, D., Rodríguez-Calvo, R., Rosales, R., Vallvé, J.-C., Rodríguez-Borjabad, C., Guardiola, M., Rodríguez, M., Guaita-Esteruelas, S. et al. (2018). Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels: The zero-LDL hypothesis. *J. Clin. Lipidol.* 12, 292–299.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.12.018>
- Masters, C. L. und Selkoe, D. J. (2012). Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2, a006262. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006262>
- Matsuzaki, T., Sasaki, K., Tanizaki, Y., Hata, J., Fujimi, K., Matsui, Y., Sekita, A., Suzuki, S. O., Kanba, S., Kiyohara, Y., et al. (2010). Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology* 75, 764–770. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee25f>
- Mattison, J. A., Roth, G. S., Beasley, T. M., Tilmont, E. M., Handy, A. H., Herbert, R. L., Longo, D. L., Allison, D. B., Young, J. E., Bryant, M. et al. (2012). Impact of caloric restriction on health and survival in rhesus monkeys: The NIA study. *Nature* 489, <https://doi.org/10.1038/nature11432>
- Maurer, L. F., Schneider, J., Miller, C. B., Espie, C. A. und Kyle, S. D. (2021). The clinical effects of sleep restriction therapy for insomnia: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Med. Rev.* 58, 101493. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101493>
- McDonald, R. B. und Ramsey, J. J. (2010). Honoring Clive McCay and 75 years of calorie restriction research. *J. Nutr.* 140, 1205–1210. <https://doi.org/10.3945/jn.110.122804>
- McLaughlin, T., Abbasi, F., Cheal, K., Chu, J., Lamendola, C. und Reaven, G. (2003). Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann. Intern. Med.* 139, 802–809. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007>
- McMillin, S. L., Schmidt, D. L., Kahn, B. B. und Witczak, C. A. (2017). GLUT4 is not necessary for overload-induced glucose uptake or hypertrophic growth in mouse skeletal muscle. *Diabetes* 66, 1491–1500. <https://doi.org/10.2337/db16-1075>
- McNamara, D. J. (2015). The fifty year rehabilitation of the egg. *Nutrients* 7, 8716–8722. <https://doi.org/10.3390/nu7105429>
- Melov, S., Tarnopolsky, M. A., Beckman, K., Felkey, K. und Hubbard, A. (2007). Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLOS ONE* 2, e465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000465>
- Mensah, G. A., Wei, G. S., Sorlie, P. D., Fine, L. J., Rosenberg, Y., Kaufmann, P. G., Mussolino, M. E., Hsu, L. L., Addou, E., Engelgau, M. M. und Gordon, D. (2017). Decline in Cardiovascular Mortality: Possible Causes and Implications. *Circulation research*, 120(2), 366–380. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309115>

- Mensink, R. P. und Katan, M. B. (1992). Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscler. Thromb. J. Vasc. Biol.* *12*, 911–919. <https://doi.org/10.1161/01.atv.12.8.911>
- Mercken, E. M., Crosby, S. D., Lamming, D. W., JeBailey, L., Krzysik-Walker, S., Villareal, D. T., Capri, M., Franceschi, C., Zhang, Y., Becker, K. et al. (2013). Calorie restriction in humans inhibits the PI3K/AKT pathway and induces a younger transcription profile. *Aging Cell* *12*, 645–651. <https://doi.org/10.1111/accel.12088>
- Michaelson, D. M. (2014). APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia.* *10*, 861–868. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.06.015>
- Milewski, M. D., Skaggs, D. L., Bishop, G. A., Pace, J. L., Ibrahim, D. A., Wren, T. A. L. und Barzdukas, A. (2014). Chronic lack of sleep is associated with increased sports injuries in adolescent athletes. *J. Pediatr. Orthop.* *34*, 129–133. <https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000151>
- Miller, R. A., Harrison, D. E., Astle, C. M., Baur, J. A., Boyd, A. R., Cabo, R. de, Fernandez, E., Flurkey, K., Javors, M. A., Nelson, J. F. et al. (2011). Rapamycin, but not resveratrol or simvastatin, extends life span of genetically heterogeneous mice. *J. Gerontol. Ser. A* *66 A*, 191–201. <https://doi.org/10.1093/gerona/glq178>
- Mitter, S. S., Oriá, R. B., Kvalsund, M. P., Pamplona, P., Joventino, E. S., Mota, R. M. S., Gonçalves, D. C., Patrick, P. D., Guerrant, R. L. und Lima, A. A. M. (2012). Apolipoprotein E4 influences growth and cognitive responses to micronutrient supplementation in shantytown children from northeast Brazil. *Clinics* *67*, 11–18. [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(01\)03](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(01)03)
- Moco, S., Bino, R. J., Vorst, O., Verhoeven, H. A., Groot, J. de, Beek, T. A. van, Vervoort, J. und Vos, C. H. R. de (2006). A liquid chromatography-mass spectrometry-based metabolome database for tomato. *Plant Physiol.* *141*, 1205–1218. <https://doi.org/10.1104/pp.106.078428>
- Mollenhauer, B., Bibl, M., Trenkwalder, C., Stiens, G., Cepek, L., Steinacker, P., Ciesielczyk, B., Neubert, K., Wiltfang, J., Kretzschmar, H. A. et al. (2005). Follow-up investigations in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J. Neural Transm.* *112*, 933–948. <https://doi.org/10.1007/s00702-004-0235-7>
- Montagne, A., Nation, D. A., Sagare, A. P., Barisano, G., Sweeney, M. D., Chakhoyan, A., Pachicano, M., Joe, E., Nelson, A. R., D'Orazio, L. M. et al. (2020). APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline. *Nature* *581*, 71–76. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2247-3>
- Moraes, W. A. dos S., Poyares, D. R., Guilleminault, C., Ramos, L. R., Bertolucci, P. H. F. und Tufik, S. (2006). The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: A double-blind placebo-controlled study. *Sleep* *29*, 199–205. <https://doi.org/10.1093/sleep/29.2.199>
- Mosconi, L., Rahman, A., Diaz, I., Wu, X., Scheyer, O., Hristov, H. W., Vallabhajosula, S., Isaacson, R. S., de Leon, M. J. und Brinton, R. D. (2018). Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: A 3-year longitudinal brain imaging study. *PLOS ONE* *13*, e0207885. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207885>
- Motomura, Y., Kitamura, S., Oba, K., Terasawa, Y., Enomoto, M., Katayose, Y., Hida, A., Moriguchi, Y., Higuchi, S. und Mishima, K. (2013). Sleep debt elicits negative emotional reaction through diminished amygdala-anterior cingulate functional connectivity. *PLOS ONE* *8*, e56578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056578>

- Mukherjee, S. (2011). *The emperor of all maladies: A biography of cancer*. New York: Scribner [(2022). *Der König aller Krankheiten. Krebs – eine Biographie*. Übers. von B. Schaden. Berlin: Ullstein]
- Mullane, K. und Williams, M. (2020). Alzheimer's disease beyond amyloid: Can the repetitive failures of amyloid-targeted therapeutics inform future approaches to dementia drug discovery? *Biochem. Pharmacol.* *177*, 113945. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.113945>
- Müller, U., Winter, P. und Graeber, M. B. (2013). A presenilin 1 mutation in the first case of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* *12*, 129–130. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70307-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70307-1)
- Naci, H. und Ioannidis, J. P. A. (2015). Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: Metaepidemiological study. *Br. J. Sports Med.* *49*, 1414–1422. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-f5577rep>
- Naghshi, S., Sadeghian, M., Nasiri, M., Mobarak, S., Asadi, M. und Sadeghi, O. (2020). Association of total nut, tree nut, peanut, and peanut butter consumption with cancer incidence and mortality: A comprehensive systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Adv. Nutr.* *12*, 793–808. <https://doi.org/10.1093/advances/nmaa152>
- Naimi, T. S., Stockwell, T., Zhao, J., Xuan, Z., Dangardt, F., Saitz, R., Liang, W. und Chikritzhs, T. (2017). Selection biases in observational studies affect associations between »moderate« alcohol consumption and mortality. *Addiction* *112*, 207–214. <https://doi.org/10.1111/add.13451>
- Nakamura, T., Shoji, M., Harigaya, Y., Watanabe, M., Hosoda, K., Cheung, T. T., Shaffer, L. M., Golde, T. E., Younkin, L. H. und Younkin, S. G. (1994). Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* *36*, 903–911. <https://doi.org/10.1002/ana.410360616>
- Nasir, K., Cainzos-Achirica, M., Valero-Elizondo, J., Ali, S. S., Havistin, R., Lakshman, S., Blaha, M. J., Blankstein, R., Shapiro, M. D., Arias, L. et al. (2022). Coronary atherosclerosis in an asymptomatic U. S. population. *JACC Cardiovasc. Imaging* *15*(9), 1619–1621. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.010>
- NCI (National Cancer Institute, 2015). Risk factors: Age. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- NCI (National Cancer Institute, 2021). Risk factors: Age. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/age>
- NCI (National Cancer Institute, 2022b). SEER survival statistics – SEER Cancer Query Systems. <https://seer.cancer.gov/canques/survival.html>
- Nedeltcheva, A. V., Kessler, L., Imperial, J. und Penev, P. D. (2009). Exposure to recurrent sleep restriction in the setting of high caloric intake and physical inactivity results in increased insulin resistance and reduced glucose tolerance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *94*, 3242–3250. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0483>
- Neth, B. J. und Craft, S. (2017). Insulin resistance and Alzheimer's disease: Bioenergetic linkages. *Front. Aging Neurosci.* *9*, 345. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00345>
- Neu, S. C., Pa, J., Kukull, W., Beekly, D., Kuzma, A., Gangadharan, P., Wang, L.-S., Romero, K., Arneric, S. P., Redolfi, A. et al. (2017). Apolipoprotein E genotype and sex risk factors for Alzheimer disease: A meta-analysis. *JAMA Neurol.* *74*, 1178–1189. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2188>

- Newman, A. B., Kupelian, V., Visser, M., Simonsick, E. M., Goodpaster, B. H., Kritchevsky, S. B., Tylavsky, F. A., Rubin, S. M. und Harris, T. B. (2006). Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the Health, Aging and Body Composition Study cohort. *J. Gerontol. Ser. A* 61, 72–77. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.1.72>
- Newman, C. B., Preiss, D., Tobert, J. A., Jacobson, T. A., Page, R. L., Goldstein, L. B., Chin, C., Tannock, L. R., Miller, M., Raghuvier, G. et al. (2019). Statin safety and associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 39, e38–e81. <https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000073>
- New York Times*. (1985). New evidence, old debate. 12. September. <https://www.nytimes.com/1985/09/12/us/new-evidence-old-debate.html>
- Ngandu, T., Lehtisalo, J., Solomon, A., Levälähti, E., Ahtiluoto, S., Antikainen, R., Bäckman, L., Hänninen, T., Jula, A., Laatikainen, T. et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): A randomised controlled trial. *Lancet* 385, 2255–2263. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60461-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60461-5)
- NHTSA (National Highway Traffic Safety Administration). (2022a). Early estimates of motor vehicle traffic fatalities and fatality rate by sub-categories in 2021. *Traffic Safety Facts, May*. <https://crashstats.nhtsa.dot.gov/Api/Public/ViewPublication/813298>
- NHTSA (National Highway Traffic Safety Administration). (2022b). *Fatality and Injury Reporting System Tool (FIRST)*. <https://cdan.dot.gov/query>
- Nicklas, B. J., Chmelo, E., Delbono, O., Carr, J. J., Lyles, M. F. und Marsh, A. P. (2015). Effects of resistance training with and without caloric restriction on physical function and mobility in overweight and obese older adults: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 101, 991–999. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105270>
- NIDDK (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases). (2018). *Diabetes in America*. 3. Aufl. Bethesda, MD: NIDDK.
- Ninonuevo, M. R., Park, Y., Yin, H., Zhang, J., Ward, R. E., Clowers, B. H., German, J. B., Freeman, S. L., Killeen, K., Grimm, R. et al. (2006). A strategy for annotating the human milk glycome. *J. Agric. Food Chem.* 54, 7471–7480. <https://doi.org/10.1021/jf0615810>
- Nuttall, F. Q. und Gannon, M. C. (2006). The metabolic response to a high-protein, low-carbohydrate diet in men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 55, 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.08.027>
- Nymo, S., Coutinho, S. R., Jørgensen, J., Rehfeld, J. F., Truby, H., Kulseng, B. und Martins, C. (2017). Timeline of changes in appetite during weight loss with a ketogenic diet. *Int. J. Obes.* 41, 1224–1231. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.96>
- O'Donoghue, M. L., Fazio, S., Giugliano, R. P. et al. (2019). Lipoprotein(a), PCSK9 inhibition, and cardiovascular risk. *Circulation*, 139(12): 1483–1492. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184
- Ogden, C. L., Fryar, C. D., Carroll, M. D. und Flegal, K. M. (2004). Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960–2002. *Adv. Data* 1–17
- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. und Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: Developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255–1273. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1255>
- O'Keefe, J. H., Cordain, L., Harris, W. H., Moe, R. M. und Vogel, R. (2004). Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: Lower is better and physiologically normal. *J. Am. Coll. Cardiol.* 43, 2142–2146. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.03.046>

- Oliveira, C., Cotrim, H. und Arrese, M. (2019). Nonalcoholic fatty liver disease risk factors in Latin American populations: Current scenario and perspectives. *Clin. Liver Dis.* *13*, 39–42. <https://doi.org/10.1002/cld.759>
- Oriá, R. B., Patrick, P. D., Blackman, J. A., Lima, A. A. M. und Guerrant, R. L. (2007). Role of apolipoprotein E4 in protecting children against early childhood diarrhea outcomes and implications for later development. *Med. Hypotheses* *68*, 1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.09.036>
- Orphanet (2022). Orphanet: 3 hydroxyisobutyric aciduria. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=939
- Osorio, R. S., Pirraglia, E., Agüera-Ortiz, L. F., During, E. H., Sacks, H., Ayappa, I., Walsleben, J., Mooney, A., Hussain, A., Glodzik, L. et al. (2011). Greater risk of Alzheimer's disease in older adults with insomnia. *J. Am. Geriatr. Soc.* *59*, 559–562. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03288.x>
- Oulhaj, A., Jerneřen, F., Refsum, H., Smith, A. D. und de Jager, C. A. (2016). Omega-3 fatty acid status enhances the prevention of cognitive decline by B vitamins in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis.* *50*, 547–557. <https://doi.org/10.3233/JAD-150777>
- Oyetakin-White, P., Suggs, A., Koo, B., Matsui, M. S., Yarosh, D., Cooper, K. D. und Baron, E. D. (2015). Does poor sleep quality affect skin ageing? *Clin. Exp. Dermatol.* *40*, 17–22. <https://doi.org/10.1111/ced.12455>
- Patel, A. K., Reddy, V., Shumway, K. R. und Araujo, J. F. (2022). *Physiology, sleep stages*. Treasure Island, FL: StatPearls
- Patel, D., Steinberg, J. und Patel, P. (2018). Insomnia in the elderly: A review. *J. Clin. Sleep Med.* *14*, 1017–1024. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7172>
- Peng, B., Yang, Q., B Joshi, R., Liu, Y., Akbar, M., Song, B.-J., Zhou, S. und Wang, X. (2020). Role of alcohol drinking in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Int. J. Mol. Sci.* *21*, 2316. <https://doi.org/10.3390/ijms21072316>
- Perls, T. T. (2017). Male centenarians: How and why are they different from their female counterparts? *J. Am. Geriatr. Soc.* *65*, 1904–1906. <https://doi.org/10.1111/jgs.14978>
- Pesch, B., Kendzia, B., Gustavsson, P., Jöckel, K.-H., Johnen, G., Pohlabein, H., Olsson, A., Ahrens, W., Gross, I. M., Brüske, I. et al. (2012). Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int. J. Cancer* *131*, 1210–1219. <https://doi.org/10.1002/ijc.27339>
- Petersen, K. F., Dufour, S., Savage, D. B., Bilz, S., Solomon, G., Yonemitsu, S., Cline, G. W., Befroy, D., Zeman, L., Kahn, B. B. et al. (2007). The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *104*, 12587–12594. <https://doi.org/10.1073/pnas.0705408104>
- Petersen, M. C. und Shulman, G. I. (2018). Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol. Rev.* *98*, 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
- Pfister, R., Sharp, S. J., Luben, R., Khaw, K.-T. und Wareham, N. J. (2011). No evidence of an increased mortality risk associated with low levels of glycated haemoglobin in a non-diabetic UK population. *Diabetologia* *54*, 2025–2032. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2162-0>
- Phinney, S. und Volek, J. (2018). The science of nutritional ketosis and appetite. *Virta* (Blog), 25. Juli. <https://www.virtahealth.com/blog/ketosis-appetite-hunger>
- Picard, C. (2018). The secrets to living to 100 (according to people who've done it). *Good Housekeeping*

- Picton, J. D., Marino, A. B. und Nealy, K. L. (2018). Benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly. *Am. J. Health. Syst. Pharm.* 75, e6-e12. <https://doi.org/10.2146/ajhp160381>
- Pollack, A. (2005). Huge genome project is proposed to fight cancer. *New York Times*, 28. März. <https://www.nytimes.com/2005/03/28/health/huge-genome-project-is-proposed-to-fight-cancer.html>
- Pontzer, H., Wood, B. M. und Raichlen, D. A. (2018). Hunter-gatherers as models in public health. *Obes. Rev.* 19, 24–35. <https://doi.org/10.1111/obr.12785>
- Potvin, O., Lorrain, D., Forget, H., Dubé, M., Grenier, S., Prévaille, M. und Hudon, C. (2012). Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults. *Sleep* 35, 491–499. <https://doi.org/10.5665/sleep.1732>
- Powell-Wiley, T. M., Poirier, P., Burke, L. E., Després, J.-P., Gordon-Larsen, P., Lavie, C. J., Lear, S. A., Ndumele, C. E., Neeland, I. J., Sanders, P. et al. (2021). Obesity and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 143, e984-e1010. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000973>
- Prather, A. A., Bogdan, R. und Hariri, A. R. (2013). Impact of sleep quality on amygdala reactivity, negative affect, and perceived stress. *Psychosom. Med.* 75, 350–358. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31828ef15b>
- Prati, D., Taioli, E., Zanella, A., Della Torre, E., Butelli, S., Del Vecchio, E., Vianello, L., Zanuso, F., Mozzi, F., Milani, S. et al. (2002). Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann. Intern. Med.* 137, 1–10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00006>
- Proctor, R. N. (1995). *Cancer wars: How politics shapes what we know and don't know about cancer*. New York: Basic Books
- Proctor, R. N. (2001). Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat. Rev. Cancer* 1, 82–86. <https://doi.org/10.1038/35094091>
- Rabinovici, G. D., Gatsonis, C., Apgar, C., Chaudhary, K., Gareen, I., Hanna, L., Hendrix, J., Hillner, B. E., Olson, C., Lesman-Segev, O. H. et al. (2019). Association of amyloid positron emission tomography with subsequent change in clinical management among medicare beneficiaries with mild cognitive impairment or dementia. *JAMA* 321, 1286–1294. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2000>
- Rahman, A., Schelbaum, E., Hoffman, K., Diaz, I., Hristov, H., Andrews, R., Jett, S., Jackson, H., Lee, A., Sarva, H. et al. (2020). Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: A multimodality brain imaging study. *Neurology* 95, e166-e178. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009781>
- Raichle, M. E. und Gusnard, D. A. (2002). Appraising the brain's energy budget. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99, 10237–10239. <https://doi.org/10.1073/pnas.172399499>
- Rajpathak, S. N., Liu, Y., Ben-David, O., Reddy, S., Atzmon, G., Crandall, J. und Barzilai, N. (2011). Lifestyle factors of people with exceptional longevity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 59, 1509–1512. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03498.x>
- Rao, M. N., Neylan, T. C., Grunfeld, C., Mulligan, K., Schambelan, M. und Schwarz, J.-M. (2015). Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1664–1671. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3911>
- Raskind, M. A., Peskind, E. R., Hoff, D. J., Hart, K. L., Holmes, H. A., Warren, D., Shofer, J., O'Connell, J., Taylor, F., Gross, C. et al. (2007). A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* 61, 928–934. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.06.032>

- Raskind, M. A., Peskind, E. R., Kanter, E. D., Petrie, E. C., Radant, A., Thompson, C. E., Dobie, D. J., Hoff, D., Rein, R. J., Straits-Tröster, K. et al. (2003). Reduction of nightmares and other PTSD symptoms in combat veterans by prazosin: A placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 160, 371–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.2.371>
- Ratnakumar, A., Zimmerman, S. E., Jordan, B. A. und Mar, J. C. (2019). Estrogen activates Alzheimer's disease genes. *Alzheimer's & Dementia*. 5, 906–917. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2019.09.004>
- Real, T. (1998). *I don't want to talk about it: Overcoming the secret legacy of male depression*. New York: Scribner [(1999). *Mir geht's doch gut. Männliche Depressionen – warum sie so oft verborgen bleiben, woran man sie erkennt und wie man sie heilen kann*. Übers. von C. Strüh. Bern: Scherz]
- Reddy, O. C. und van der Werf, Y. D. (2020). The sleeping brain: Harnessing the power of the glymphatic system through lifestyle choices. *Brain Sci.* 10, 868. <https://doi.org/10.3390/brainsci10110868>
- Reiman, E. M., Arboleda-Velasquez, J. F., Quiroz, Y. T., Huentelman, M. J., Beach, T. G., Caselli, R. J., Chen, Y., Su, Y., Myers, A. J., Hardy, J. et al. (2020). Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in APOE2 homozygotes from a 5,000-person neuropathological study. *Nat. Commun.* 11, 667. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14279-8>
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., Chen, K., Bandy, D., Minoshima, S., Thibodeau, S. N. und Osborne, D. (1996). Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the epsilon 4 allele for apolipoprotein E. *N. Engl. J. Med.* 334, 752–758. <https://doi.org/10.1056/NEJM199603213341202>
- Reimers, C. D., Knapp, G., und Reimers, A. K. (2012). Does physical activity increase life expectancy? A review of the literature. *J. Aging Res.* 2012, 243958. <https://doi.org/10.1155/2012/243958>
- Repantis, D., Wermuth, K., Tsamitros, N., Danker-Hopfe, H., Bublitz, J. C., Kühn, S. und Dresler, M. (2020). REM sleep in acutely traumatized individuals and interventions for the secondary prevention of post-traumatic stress disorder. *Eur. J. Psychotraumatology* 11, 1740492. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1740492>
- Reutrakul, S. und Van Cauter, E. (2018). Sleep influences on obesity, insulin resistance, and risk of type 2 diabetes. *Metabolism* 84, 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.02.010>
- Revelas, M., Thalamuthu, A., Oldmeadow, C., Evans, T.-J., Armstrong, N. J., Kwok, J. B., Brodaty, H., Schofield, P. R., Scott, R. J., Sachdev, P. S. et al. (2018). Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity. *Mech. Ageing Dev.* 175, 24–34. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.06.002>
- Richter, E. A. (2021). Is GLUT4 translocation the answer to exercise-stimulated muscle glucose uptake? *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 320, E240-E243. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00503.2020>
- Riis, J. A. (1901). *The making of an American*. United States: Aegypan
- Ritchie, H. und Roser, M. (2018). Causes of death. Our World in Data. <https://ourworldindata.org/causes-of-death>
- Rosenberg, A., Mangialasche, F., Ngandu, T., Solomon, A. und Kivipelto, M. (2020). Multidomain interventions to prevent cognitive impairment, Alzheimer's disease, and dementia: From FINGER to world-wide FINGERS. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 7(1): 29–36. <https://doi.org/10.14283/jpad.2019.41>

- Rosenberg, S. A. und Barry, J. B. (1992). *The Transformed Cell. Unlocking the Mysteries of Cancer*. New York: Putnam [(1992). *Die veränderte Zelle. Die Rosenberg-Story: Das Rätsel Krebs und seine Entschlüsselung*. Übers. von S. Vogel. München: Goldmann]
- Roy, J. und Forest, G. (2018). Greater circadian disadvantage during evening games for the National Basketball Association (NBA), National Hockey League (NHL) and National Football League (NFL) teams travelling westward. *J. Sleep Res.* 27, 86–89. <https://doi.org/10.1111/jsr.12565>
- Rozentryt, P., Haehling, S. von, Lainscak, M., Nowak, J. U., Kalantar-Zadeh, K., Polonski, L. und Anker, S. D. (2010). The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: A randomized, double-blind pilot study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 1, 35–42. <https://doi.org/10.1007/s13539-010-0008-0>
- Rupp, T. L., Wesensten, N. J. und Balkin, T. J. (2012). Trait-like vulnerability to total and partial sleep loss. *Sleep* 35, 1163–1172. <https://doi.org/10.5665/sleep.2010>
- Sabatini, D. M., Erdjument-Bromage, H., Lui, M., Tempst, P. und Snyder, S. H. (1994). RAFT1: A mammalian protein that binds to FKBP12 in a rapamycin-dependent fashion and is homologous to yeast TORs. *Cell* 78, 35–43. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90570-3](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90570-3)
- Samra, R. A. (2010). Fats and satiety. In Montmayeur, J.-P. und Coutre, J. le (Hrsg.) *Fat detection: Taste, texture, and post ingestive effects*. Boca Raton, FL: CRC Press/Taylor and Francis
- San Millán, I. und Brooks, G. A. (2018). Assessment of metabolic flexibility by means of measuring blood lactate, fat, and carbohydrate oxidation responses to exercise in professional endurance athletes and less-fit individuals. *Sports Med. Auckl. NZ* 48, 467–479. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0751-x>
- Sasco, A. J., Secretan, M. B. und Straif, K. (2004). Tobacco smoking and cancer: A brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer Amst. Neth.* 45, Suppl 2, S3-9. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.07.998>
- Saul, S. (2006). Record sales of sleeping pills are causing worries. *New York Times*, 7. Februar. <https://www.nytimes.com/2006/02/07/business/record-sales-of-sleeping-pills-are-causing-worries.html>
- Sawka, M. N., Gonzalez, R. R. und Pandolf, K. B. (1984). Effects of sleep deprivation on thermoregulation during exercise. *Am. J. Physiol.* 246, R72-77. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1984.246.1.R72>
- Schoenfeld, B. J. und Aragon, A. A. (2018). How much protein can the body use in a single meal for muscle-building? Implications for daily protein distribution. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 15, 10. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0215-1>
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Hoffmann, G., Knüppel, S., Laure Preterre, A., Iqbal, K., Bechthold, A., De Henauw, S., Michels, N., Devleeschauwer, B. et al. (2018). Food groups and risk of colorectal cancer. *Int. J. Cancer* 142, 1748–1758. <https://doi.org/10.1002/ijc.31198>
- Schwingshackl, L., Zähringer, J., Beyerbach, J., Werner, S., Hesecker, H., Koletzko, B. und Meerpoh, J. Total dietary fat intake, fat quality, and health outcomes: A scoping review of systematic reviews of prospective studies. *Ann. Nutr. Metab.* 77(1), 4–15. <https://doi.org/10.1159/000515058>
- Sebastiani, P., Gurinovich, A., Nygaard, M., Sasaki, T., Sweigart, B., Bae, H., Andersen, S. L., Villa, F., Atzmon, G., Christensen, K. et al. (2019). APOE alleles and extreme human longevity. *J. Gerontol. Ser. A* 74, 44–51. <https://doi.org/10.1093/gerona/gly174>

- Sebastiani, P., Nussbaum, L., Andersen, S. L., Black, M. J. und Perls, T. T. (2016). Increasing sibling relative risk of survival to older and older ages and the importance of precise definitions of »aging,« »life span,« and »longevity«. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* *71*, 340–346. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv020>
- Seidelin, K. N. (1995). Fatty acid composition of adipose tissue in humans. Implications for the dietary fat-serum cholesterol-CHD issue. *Prog. Lipid Res.* *34*, 199–217. [https://doi.org/10.1016/0163-7827\(95\)00004-J](https://doi.org/10.1016/0163-7827(95)00004-J)
- Seifert, T., Brassard, P., Wissenberg, M., Rasmussen, P., Nordby, P., Stallknecht, B., Adser, H., Jakobsen, A. H., Pilegaard, H., Nielsen, H. B. et al. (2010). Endurance training enhances BDNF release from the human brain. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* *298*, R372-377. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00525.2009>
- Selvarani, R., Mohammed, S. und Richardson, A. (2021). Effect of rapamycin on aging and age-related diseases—past and future. *GeroScience* *43*, 1135–1158. <https://doi.org/10.1007/s11357-020-00274-1>
- Serna, E., Gambini, J., Borrás, C., Abdelaziz, K. M., Mohammed, K., Belenguer, A., Sanchis, P., Avellana, J. A., Rodríguez-Mañas, L. und Viña, J. (2012). Centenarians, but not octogenarians, up-regulate the expression of microRNAs. *Sci. Rep.* *2*, 961. <https://doi.org/10.1038/srep00961>
- Shahid, A., Wilkinson, K., Marcu, S. und Shapiro, C. M. (2011). Insomnia Severity Index (ISI). In: *STOP, THAT and one hundred other sleep scales*, ed. A. Shahid, K. Wilkinson, S. Marcu und C. M. Shapiro, 191–193. New York: Springer
- Shan, Z., Ma, H., Xie, M., Yan, P., Guo, Y., Bao, W., Rong, Y., Jackson, C. L., Hu, F. B. und Liu, L. (2015). Sleep duration and risk of type 2 diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* *38*, 529–537. <https://doi.org/10.2337/dc14-2073>
- Shephard, R. J. (2009). Maximal oxygen intake and independence in old age. *Br. J. Sports Med.* *43*, 342–346. <https://doi.org/10.1136/bjism.2007.044800>
- Shmagel, A., Ngo, L., Ensrud, K. und Foley, R. (2018). Prescription medication use among community-based US adults with chronic low back pain: A cross-sectional population based study. *J. Pain* *19*, 1104–1112. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.04.004>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E. und Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA. Cancer J. Clin.* *71*, 7–33. <https://doi.org/10.3322/caac.21654>
- Slayday, R. E., Gustavson, D. E., Elman, J. A., Beck, A., McEvoy, L. K., Tu, X. M., Fang, B., Hauger, R. L., Lyons, M. J., McKenzie, R. E. et al. (2021). Interaction between alcohol consumption and apolipoprotein E (ApoE) genotype with cognition in middle-aged men. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* *27*, 56–68. <https://doi.org/10.1017/S1355617720000570>
- Sleeman, J. und Steeg, P. S. (2010). Cancer metastasis as a therapeutic target. *Eur. J. Cancer* *46*, 1177–1180. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.039>
- Small, G. W., Ercoli, L. M., Silverman, D. H. S., Huang, S.-C., Komo, S., Bookheimer, S. Y., Lavretsky, H., Miller, K., Siddarth, P., Rasgon, N. L. et al. (2000). Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *97*, 6037–6042
- Smith, A. D., Smith, S. M., de Jager, C. A., Whitbread, P., Johnston, C., Agacinski, G., Oulhaj, A., Bradley, K. M., Jacoby, R. und Refsum, H. (2010). Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: A randomized controlled trial. *PLOS ONE* *5*, e12244. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012244>
- Smith, C. und Lapp, L. (1991). Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep* *14*, 325–330. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.4.325>

- Smith, C. und Smith, D. (2003). Ingestion of ethanol just prior to sleep onset impairs memory for procedural but not declarative tasks. *Sleep* 26, 185–191
- Sniderman, A. D., Bhopal, R., Prabhakaran, D., Sarrafzadegan, N. und Tchernof, A. (2007). Why might South Asians be so susceptible to central obesity and its atherogenic consequences? The adipose tissue overflow hypothesis. *Int. J. Epidemiol.* 36, 220–225. <https://doi.org/10.1093/ije/dyl245>
- Sniderman, A. D., Thanassoulis, G., Williams, K. und Pencina, M. (2016). Risk of premature cardiovascular disease vs the number of premature cardiovascular events. *JAMA Cardiol.* 1, 492–494. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0991>
- Sokol, D. K. (2013). »First do no harm« revisited. *BMJ* 347, f6426. <https://doi.org/10.1136/bmj.f6426>
- Soran, H., Ho, J. H. und Durrington, P. N. (2018). Acquired low cholesterol: Diagnosis and relevance to safety of low LDL therapeutic targets. *Curr. Opin. Lipidol.* 29, 318–326. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000526>
- Souich, P. du, Roederer, G. und Dufour, R. (2017). Myotoxicity of statins: Mechanism of action. *Pharmacol. Ther.* 175, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.02.029>
- Spaeth, A. M., Dinges, D. F. und Goel, N. (2015). Resting metabolic rate varies by race and by sleep duration. *Obesity* 23, 2349–2356. <https://doi.org/10.1002/oby.21198>
- Spencer, C. (2005). *Genes, aging and immortality*. Upper Saddle River, NJ: Pearson
- Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., Jack, C. R., Kaye, J., Montine, T. J. et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia.* 7, 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.003>
- Spiegel, K., Leproult, R., L’Hermite-Balériaux, M., Copinschi, G., Penev, P. D. und Van Cauter, E. (2004b). Leptin levels are dependent on sleep duration: Relationships with sympathovagal balance, carbohydrate regulation, cortisol, and thyrotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5762–5771.
- Spiegel, K., Leproult, R. und Van Cauter, E. (1999). Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354, 1435–1439. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)01376-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)01376-8)
- Spiegel, K., Tasali, E., Penev, P. und Van Cauter, E. (2004a). Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann. Intern. Med.* 141, 846–850. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-141-11-200412070-00008>
- Spillane, S., Shiels, M. S., Best, A. F., Haozous, E. A., Withrow, D. R., Chen, Y., Berrington de González, A. und Freedman, N. D. (2020). Trends in alcohol-induced deaths in the United States, 2000–2016. *JAMA Netw. Open* 3, e1921451. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21451>
- Spira, A. P., Gamaldo, A. A., An, Y., Wu, M. N., Simonsick, E. M., Bilgel, M., Zhou, Y., Wong, D. F., Ferrucci, L. und Resnick, S. M. (2013). Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol.* 70, 1537–1543. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4258>
- Sprecher, K. E., Bendlin, B. B., Racine, A. M., Okonkwo, O. C., Christian, B. T., Kosciak, R. L., Sager, M. A., Asthana, S., Johnson, S. C. und Benca, R. M. (2015). Amyloid burden is associated with self-reported sleep in non-demented late middle-aged adults. *Neurobiol. Aging* 36, 2568–2576. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.004>

- Stamatakis, K. A. und Punjabi, N. M. (2010). Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest* 137, 95–101. <https://doi.org/10.1378/chest.09-0791>
- Standl, E., Schnell, O. und Ceriello, A. (2011). Postprandial hyperglycemia and glycemic variability: Should we care? *Diabetes Care* 34, Suppl 2, S120-127. <https://doi.org/10.2337/dc11-s206>
- Stary, H. C. (2003). *Atlas of atherosclerosis: progression and regression*. Boca Raton, FL: CRC Press
- Stefan, N., Schick, F. und Häring, H.-U. (2017). Causes, characteristics, and consequences of metabolically unhealthy normal weight in humans. *Cell Metab.* 26, 292–300. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.07.008>
- Stickgold, R., Whidbee, D., Schirmer, B., Patel, V. und Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination task improvement: A multi-step process occurring during sleep. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 246–254. <https://doi.org/10.1162/089892900562075>
- Stobbe, M. (2021). U. S. overdose deaths topped 100,000 in one year, officials say. *AP News*, 17. November. <https://apnews.com/article/overdodse-deaths-fentanayl-health-f34b022d75a1eb9776e27903ab40670f>.
- Stomrud, E., Hansson, O., Zetterberg, H., Blennow, K., Minthon, L. und Londos, E. (2010). Correlation of longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers with cognitive decline in healthy older adults. *Arch. Neurol.* 67, 217–223. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2009.316>
- Stroes, E. S., Thompson, P. D., Corsini, A., Vladutiu, G. D., Raal, F. J., Ray, K. K., Roden, M., Stein, E., Tokgözoğlu, L., Nordestgaard, B. G. et al. (2015). Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy–European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur. Heart J.* 36, 1012–1022. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>
- Strong, R., Miller, R. A., Astle, C. M., Baur, J. A., Cabo, R. de, Fernandez, E., Guo, W., Javors, M., Kirkland, J. L., Nelson, J. F. et al. (2013). Evaluation of resveratrol, green tea extract, curcumin, oxaloacetic acid, and medium-chain triglyceride oil on life span of genetically heterogeneous mice. *J. Gerontol. Ser. A* 68, 6–16. <https://doi.org/10.1093/gerona/gls070>
- Strozyk, D., Blennow, K., White, L. R. und Launer, L. J. (2003). CSF Abeta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology* 60, 652–656.
- Sudimac, S., Sale, V. und Kühn, S. (2022). How nature nurtures: Amygdala activity decreases as the result of a one-hour walk in nature. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01720-6>
- Sumithran, P., Prendergast, L. A., Delbridge, E., Purcell, K., Shulkes, A., Kriketos, A. und Proietto, J. (2013). Ketosis and appetite-mediating nutrients and hormones after weight loss. *Eur. J. Clin. Nutr.* 67, 759–764. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.90>
- Suzuki, K., Elkind, M. S., Boden-Albala, B., Jin, Z., Berry, G., Di Tullio, M. R., Sacco, R. L. und Homma, S. (2009). Moderate alcohol consumption is associated with better endothelial function: A cross sectional study. *BMC Cardiovasc. Disord.* 9, 8. <https://doi.org/10.1186/1471-2261-9-8>
- Tabata, I., Nishimura, K., Kouzaki, M., Hirai, Y., Ogita, F., Miyachi, M. und Yamamoto, K. (1996). Effects of moderate-intensity endurance and high-intensity intermittent training on anaerobic capacity and VO₂max. *Med. Sci. Sports Exerc.* 28, 1327–1330. <https://doi.org/10.1097/00005768-199610000-00018>

- Taieb, J. und Gallois, C. (2020). Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *Cancers*, *12*(9), 2679. <https://doi.org/10.3390/cancers12092679>
- Tang, C., Liu, C., Fang, P., Xiang, Y. und Min, R. (2019). Work-related accumulated fatigue among doctors in tertiary hospitals: A cross-sectional survey in six provinces of China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* *16*, E3049. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173049>
- Tanweer, S. A. W. (2021). How smart phones effects health. Tech neck: Causes and preventions. *Pak. J. Phys. Ther.* 02-02.
- Tapiola, T., Pirttilä, T., Mikkonen, M., Mehta, P. D., Alafuzoff, I., Koivisto, K. und Soininen, H. (2000). Three-year follow-up of cerebrospinal fluid tau, beta-amyloid 42 and 40 concentrations in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* *280*, 119–122. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(00\)00767-9](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(00)00767-9)
- Tapiola, T., Alafuzoff, I., Herukka, S.-K., Parkkinen, L., Hartikainen, P., Soininen, H. und Pirttilä, T. (2009). Cerebrospinal fluid β -amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* *66*, 382–389. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.596>
- Tasali, E., Leproult, R., Ehrmann, D. A. und Van Cauter, E. (2008). Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *105*, 1044–1049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706446105>
- Tatebe, H. und Shiozaki, K. (2017). Evolutionary conservation of the components in the TOR signaling pathways. *Biomolecules* *7*, 77. <https://doi.org/10.3390/biom7040077>
- Taylor, J. (2009). »Cigarettes, whisky, and wild, wild women.« *Independent*, June 20. <https://www.independent.co.uk/life-style/health-and-families/health-news/cigarettes-whisky-and-wild-wild-women-1710744.html>
- Tchernof, A. und Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity: An update. *Physiol. Rev.* *93*, 359–404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Templeman, I., Smith, H. A., Chowdhury, E., Chen, Y.-C., Carroll, H., Johnson-Bonson, D., Hengist, A., Smith, R., Creighton, J., Clayton, D. et al. (2021). A randomized controlled trial to isolate the effects of fasting and energy restriction on weight loss and metabolic health in lean adults. *Sci. Transl. Med.* *13*, eabd8034. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd8034>
- Thanassoulis, G., Sniderman, A. D. und Pencina, M. J. (2018). A long-term benefit approach vs standard risk-based approaches for statin eligibility in primary prevention. *JAMA Cardiol.* *3*, 1090–1095. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.3476>
- Tieland, M., Dirks, M. L., Zwaluw, N. van der, Verdijk, L. B., Rest, O. van de, Groot, L. C. P. G.M. de und Loon, L. J. C. van (2012a). Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* *13*, 713–719. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.05.020>
- Tieland, M., Rest, O. van de, Dirks, M. L., Zwaluw, N. van der, Mensink, M., Loon, L. J. C. van und Groot, L. C. P. G.M. de (2012b). Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* *13*, 720–726. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2012.07.005>
- Tolboom, N., Flier, W. M. van der, Yaqub, M., Boellaard, R., Verwey, N. A., Blankenstein, M. A., Windhorst, A. D., Scheltens, P., Lammertsma, A. A. und Berckel, B. N. M. van (2009). Relationship of cerebrospinal fluid markers to 11C-PiB and 18 F-FDDNP binding. *J. Nucl. Med.* *50*, 1464–1470. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.064360>
- Torre, J. de la (2016). *Alzheimer's turning point: A vascular approach to clinical prevention*. Cham: Springer International, 169–183

- Torre, J. de la (2018). The vascular hypothesis of Alzheimer's disease: A key to preclinical prediction of dementia using neuroimaging. *J. Alzheimer's Dis.* 63, 35–52. <https://doi.org/10.3233/JAD-180004>
- Trappe, S., Hayes, E., Galpin, A., Kaminsky, L., Jemiolo, B., Fink, W., Trappe, T., Jansson, A., Gustafsson, T. und Tesch, P. (2013). New records in aerobic power among octogenarian lifelong endurance athletes. *J. Appl. Physiol.* 114, 3–10. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01107.2012>
- Trumble, B. C. und Finch, C. E. (2019). The exposome in human evolution: From dust to diesel. *Q. Rev. Biol.* 94, 333–394. <https://doi.org/10.1086/706768>
- Tsimikas, S., Fazio, S., Ferdinand, K. C., Ginsberg, H. N., Koschinsky, M. L., Santica, M., Moriarty, P. M., Rader, D. J., Remaley, A. T., Reyes-Soffer, G. et al. (2018). NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 71(2), 177–192
- Tuchman, A. (2009). Diabetes and the public's health. *Lancet* 374, 1140–1141. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61730-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61730-X)
- United States Census Bureau. (2022). National population by characteristics: 2020–2021 tables>median age and age by sex>annual estimates of the resident population by single year of age and sex for the United States: 1. April 2020 bis 1. Juli 2021 (NC-EST2021-SYASEX) [inzwischen aktualisiert bis 1. Juli 2022]
- Uretsky, S., Rozanski, A., Singh, P., Supariwala, A., Atluri, P., Bangalore, S., Pappas, T. W., Fisher, E. A. und Peters, M. R. (2011). The presence, characterization and prognosis of coronary plaques among patients with zero coronary calcium scores. *Int. J. Cardiovasc. Imaging* 27, 805–812. <https://doi.org/10.1007/s10554-010-9730-0>
- Urfer, S. R., Kaeberlein, T. L., Mailheau, S., Bergman, P. J., Creevy, K. E., Promislow, D. E. L. und Kaeberlein, M. (2017). A randomized controlled trial to establish effects of short-term rapamycin treatment in 24 middle-aged companion dogs. *GeroScience* 39, 117–127. <https://doi.org/10.1007/s11357-017-9972-z>
- Urry, E. und Landolt, H.-P. (2015). Adenosine, caffeine, and performance: From cognitive neuroscience of sleep to sleep pharmacogenetics. In: *Sleep, neuronal plasticity and brain function*, ed. P. Meerlo, R. M. Benca und T. Abel, 331–366. Berlin: Springer
- Van Ancum, J. M., Pijnappels, M., Jonkman, N. H., Scheerman, K., Verlaan, S., Meskers, C. G. M. und Maier, A. B. (2018). Muscle mass and muscle strength are associated with pre- and post-hospitalization falls in older male inpatients: a longitudinal cohort study. *BMC Geriatr.* 18, 116. <https://doi.org/10.1186/s12877-018-0812-5>
- Van Cauter, E., Caufriez, A., Kerkhofs, M., Van Onderbergen, A., Thorner, M. O. und Copinschi, G. (1992). Sleep, awakenings, and insulin-like growth factor-I modulate the growth hormone (GH) secretory response to GH-releasing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74, 1451–1459. <https://doi.org/10.1210/jcem.74.6.1592893>
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C. und Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 324, 1029–1033. <https://doi.org/10.1126/science.1160809>
- Van Dongen, H. P. A., Baynard, M. D., Maislin, G. und Dinges, D. F. (2004). Systematic interindividual differences in neurobehavioral impairment from sleep loss: Evidence of trait-like differential vulnerability. *Sleep* 27, 423–433

- Van Dongen, H. P. A., Maislin, G., Mullington, J. M. und Dinges, D. F. (2003). The cumulative cost of additional wakefulness: Dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation. *Sleep* 26, 117–126. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.2.117>
- Varady, K. A. und Gabel, K. (2019). Safety and efficacy of alternate day fasting. *Nat. Rev. Endocrinol.* 15, 686–687. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0270-y>
- Vendelbo, M. H., Møller, A. B., Christensen, B., Nellemann, B., Clasen, B. F. F., Nair, K. S., Jørgensen, J. O. L., Jessen, N. und Møller, N. (2014). Fasting increases human skeletal muscle net phenylalanine release and this is associated with decreased mTOR signaling. *PLOS ONE* 9, e102031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102031>
- Veronese, N., Koyanagi, A., Cereda, E., Maggi, S., Barbagallo, M., Dominguez, L. J. und Smith, L. (2022). Sarcopenia reduces quality of life in the long-term: Longitudinal analyses from the English longitudinal study of ageing. *Eur. Geriatr. Med.* 13, 633–639. <https://doi.org/10.1007/s41999-022-00627-3>
- Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., Hindy, G., Hólm, H., Ding, E. L., Johnson, T. et al. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: A Mendelian randomisation study. *Lancet* 380, 572–580. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60312-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60312-2)
- Voulgari, C., Tentolouris, N., Dilaveris, P., Tousoulis, D., Katsilambros, N. und Stefanadis, C. (2011). Increased heart failure risk in normal-weight people with metabolic syndrome compared with metabolically healthy obese individuals. *J. Am. Coll. Cardiol.* 58, 1343–1350. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.04.047>
- Wade, N. (2009). Dieting monkeys offer hope for living longer. *New York Times*, 9. Juli. <https://www.nytimes.com/2009/07/10/science/10aging.html>
- Wahlund, L.-O. und Blennow, K. (2003). Cerebrospinal fluid biomarkers for disease stage and intensity in cognitively impaired patients. *Neurosci. Lett.* 339, 99–102. [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(02\)01483-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)01483-0)
- Waks, A. G. und Winer, E. P. (2019). Breast cancer treatment: A review. *JAMA*, 321(3), 288–300. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.19323>
- Walker, M. P. (2009). The role of slow wave sleep in memory processing. *J. Clin. Sleep Med.* 5, S20-S26
- Walker, M. P. (2017). *Why we sleep: Unlocking the power of sleep and dreams*. New York: Scribner. [(2018). *Das große Buch vom Schlaf – Die enorme Bedeutung des Schlafs*. 3. Aufl. Übers. von A. Tschöpe. München: Goldmann]
- Walker, M. P. und Helm, E. van der (2009). Overnight therapy? The role of sleep in emotional brain processing. *Psychol. Bull.* 135, 731–748. <https://doi.org/10.1037/a0016570>
- Wallace, D. F. (2009). *This is water: Some thoughts, delivered on a significant occasion, about living a compassionate life*. New York: Little, Brown [(2012). *Das hier ist Wasser. Gedanken zu einer Lebensführung der Anteilnahme vorgebracht bei einem wichtigen Anlass*. Übers. von U. Blumenbach. Frankfurt am Main: Büchergilde Gutenberg]
- Wang, C. und Holtzman, D. M. (2020). Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer’s disease: Role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology* 45, 104–120. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0478-5>

- Wang, N., Fulcher, J., Abeyasuriya, N., Park, L., Kumar, S., Di Tanna, G. L., Wilcox, I., Keech, A., Rodgers, A. und Lal, S. (2020). Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: A systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol.* *8*, 36–49. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2)
- Wang, Y. und Brinton, R. D. (2016). Triad of risk for late onset Alzheimer's: Mitochondrial haplotype, APOE genotype and chromosomal sex. *Front. Aging Neurosci.* *8*, 232. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00232>
- Wang, Y., Jones, B. F. und Wang, D. (2019). Early-career setback and future career impact. *Nat. Commun.* *10*, 4331. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12189-3>
- Warburg, O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science* *123*, 309–314. <https://doi.org/10.1126/science.123.3191.309>
- Warburg, O., Posener, K. und Negelein, E. (1924). *Über den Stoffwechsel der Carcinomzelle. Biochemische Zeitschrift* *152*, 309–344
- Watanabe, K., Oba, K., Suzuki, T., Ouchi, M., Suzuki, K., Futami-Suda, S., Sekimizu, K., Yamamoto, N. und Nakano, H. (2011). Oral glucose loading attenuates endothelial function in normal individual. *Eur. J. Clin. Invest.* *41*, 465–473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2010.02424.x>
- Watson, A. M. (2017). Sleep and athletic performance. *Curr. Sports Med. Rep.* *16*, 413–418. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000418>
- Watson, J. D. (2009). Opinion | To fight cancer, know the enemy. *New York Times*, 5. August. <https://www.nytimes.com/2009/08/06/opinion/06watson.html>
- Wen, C. P., Wai, J. P. M., Tsai, M. K., Yang, Y. C., Cheng, T. Y. D., Lee, M.-C., Chan, H. T., Tsao, C. K., Tsai, S. P. und Wu, X. (2011). Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet* *378*, 1244–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60749-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60749-6)
- Westerterp, K. R., Yamada, Y., Sagayama, H., Ainslie, P. N., Andersen, L. F., Anderson, L. J., Arab, L., Baddou, I., Bedu-Addo, K., Blaak, E. E. et al. (2021). Physical activity and fat-free mass during growth and in later life. *Am. J. Clin. Nutr.* *114*, 1583–1589. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab260>
- WHI (Women's Health Initiative). (o. J.) About WHI: Dietary Modification Trial. Zugegriffen 7. September 2023. <https://sp.whi.org/about/SitePages/Dietary%20Trial.aspx>
- WHO (World Health Organization). (2019). Global health estimates: Leading causes of death. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>
- Willcox, B. J., Donlon, T. A., He, Q., Chen, R., Grove, J. S., Yano, K., Masaki, K. H., Willcox, D. C., Rodriguez, B. und Curb, J. D. (2008). FOXO3 A genotype is strongly associated with human longevity. *Proc. Natl. Acad. Sci.* *105*, 13987–13992. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801030105>
- Wilson, M. A. und McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* *265*, 676–679. <https://doi.org/10.1126/science.8036517>
- Winer, J. R., Mander, B. A., Helfrich, R. F., Maass, A., Harrison, T. M., Baker, S. L., Knight, R. T., Jagust, W. J. und Walker, M. P. (2019). Sleep as a potential biomarker of tau and β -amyloid burden in the human brain. *J. Neurosci.* *39*, 6315–6324. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0503-19.2019>
- Wishart, D. S., Tzur, D., Knox, C., Eisner, R., Guo, A. C., Young, N., Cheng, D., Jewell, K., Arndt, D., Sawhney, S. et al. (2007). HMDB: The Human Metabolome Database. *Nucleic Acids Res.* *35*, D521–526. <https://doi.org/10.1093/nar/gkl923>

- Wolters, F. J. und Ikram, M. A. (2019). Epidemiology of vascular dementia. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* *39*, 1542–1549. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.311908>
- Wu, G. (2016). Dietary protein intake and human health. *Food Funct.* *7*, 1251–1265. <https://doi.org/10.1039/c5fo01530h>
- Xu, J. (2016). Mortality among centenarians in the United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief* *233*. <https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs.htm>
- Xue, Q.-L. (2011). The frailty syndrome: Definition and natural history. *Clin. Geriatr. Med.* *27*, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2010.08.009>
- Yamamoto, T., Yagi, S., Kinoshita, H., Sakamoto, Y., Okada, K., Uryuhara, K., Morimoto, T., Kaihara, S. und Hosotani, R. (2015). Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis. *World J. Gastroenterol.* *21*, 262–268. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i1.262>
- Yamazaki, R., Toda, H., Libourel, P.-A., Hayashi, Y., Vogt, K. E. und Sakurai, T. (2020). Evolutionary origin of distinct NREM and REM sleep. *Front. Psychol.* *11*, 567618. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.567618>
- Yan, Y., Wang, X., Chaput, D., Shin, M. K., Koh, Y., Gan, L., Pieper, A. A., Woo, J. A. A. und Kang, D. E. (2022). X-linked ubiquitin-specific peptidase 11 increases tauopathy vulnerability in women. *Cell* *185(21)*, 3913–3930.e19. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.09.002>
- Yassine, H. N., Braskie, M. N., Mack, W. J., Castor, K. J., Fonteh, A. N., Schneider, L. S., Harrington, M. G. und Chui, H. C. (2017). Association of docosahexaenoic acid supplementation with Alzheimer disease stage in apolipoprotein E ϵ 4 carriers. *JAMA Neurol.* *74*, 339–347. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4899>
- Yasuno, F., Minami, H., Hattori, H. und Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2020). Interaction effect of Alzheimer' disease pathology and education, occupation, and socioeconomic status as a proxy for cognitive reserve on cognitive performance: *in vivo* positron emission tomography study. *Psychogeriatr.* *20*, 585–593. <https://doi.org/10.1111/psyg.12552>
- Yin, J., Jin, X., Shan, Z., Li, S., Huang, H., Li, P., Peng, X., Peng, Z., Yu, K., Bao, W., Yang, W., Chen, X. und Liu, L. (2017). Relationship of sleep duration with all-cause mortality and cardiovascular events. *JAMA* *117*. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.117.005947>
- Yoo, S.-S., Gujar, N., Hu, P., Jolesz, F. A. und Walker, M. P. (2007). The human emotional brain without sleep: A prefrontal amygdala disconnect. *Curr. Biol.* *17*, R877-878. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.08.007>
- Youlden, D. R., Cramb, S. M. und Baade, P. D. (2008). The international epidemiology of lung cancer: Geographical distribution and secular trends. *J. Thorac. Oncol.* *3*, 819–831. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31818020eb>
- Youngstedt, S. D., O'Connor, P. J., Crabbe, J. B. und Dishman, R. K. (2000). The influence of acute exercise on sleep following high caffeine intake. *Physiol. Behav.* *68*, 563–570. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00213-9)
- Zambotti, M. de, Colrain, I. M. und Baker, F. C. (2015). Interaction between reproductive hormones and physiological sleep in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* *100*, 1426–1433. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3892>
- Zelman, S. (1952). The liver in obesity. *Arch. Intern. Med.* *90*, 141–156. <https://doi.org/10.1001/archinte.1952.00240080007002>

- Zethelius, B. und Cederholm, J. (2015). Comparison between indexes of insulin resistance for risk prediction of cardiovascular diseases or development of diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 110, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.09.003>
- Zhang, Y., Zhang, Y., Du, S., Wang, Q., Xia, H. und Sun, R. (2020). Exercise interventions for improving physical function, daily living activities and quality of life in community-dwelling frail older adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Geriatr. Nur.* 41, 261–273. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2019.10.006>
- Zheng, Y., Fan, S., Liao, W., Fang, W., Xiao, S. und Liu, J. (2017). Hearing impairment and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Neurol. Sci.* 38, 233–239. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2779-3>
- Zheng, Y., Lv, T., Wu, J. und Lyu, Y. (2022). Trazodone changed the polysomnographic sleep architecture in insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 12(1), 14453. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18776-7>
- Zhou, C., Wu, Q., Wang, Z., Wang, Q., Liang, Y. und Liu, S. (2020). The effect of hormone replacement therapy on cognitive function in female patients with Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Am. J. Alzheimer's Dis. Other Dement.* 35, 1533317520938585. <https://doi.org/10.1177/1533317520938585>
- Ziemichód, W., Grabowska, K., Kurowska, A. und Biała, G. (2022). A comprehensive review of daridorexant, a dual-orexin receptor antagonist as new approach for the treatment of insomnia. *Molecules* 27(18), 6041. <https://doi.org/10.3390/molecules27186041>
- Zuccarelli, L., Galasso, L., Turner, R., Coffey, E. J. B., Bessone, L. und Strapazon, G. (2019). Human physiology during exposure to the cave environment: A systematic review with implications for aerospace medicine. *Front. Physiol.* 10, 442

Impressum

Die amerikanische Originalausgabe erschien erstmals 2023 unter dem Titel *OUTLIVE. The Science & Art of Longevity* bei Harmony Books, einem Imprint von Penguin Random House LLC, New York.

© 2024 der deutschen Ausgabe: Ullstein Buchverlage GmbH, Berlin

© 2023 by Peter Attia

© + ® Hörbuch Hamburg HHV GmbH, Hamburg 2024

Aufnahme, Schnitt und Mastering: tonAtelier GmbH & Co. KG, Frankfurt am Main, November 2023