

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und
Gesundheitsökonomie der medizinischen Fakultät Charité
Universitätsmedizin Berlin und Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung für
Naturheilkunde

DISSERTATION

Wissenschaftliche Evaluation

des ambulanten periodischen Fastens

**bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem
Syndrom**

zur Erlangung des akademischen
Grades Doctor medicine (Dr. med.)

vorgelegt der medizinischen
Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Badri Sadraie aus Rasht-Iran

Datum der Promotion: 25. November 2022

Vorwort:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit“ Studie 1“ wurden veröffentlicht in:

Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, Michalsen A: Effects of Fasting Therapy in Overweight Persons with Type-2 Diabetes Mellitus – a Randomized Controlled Explorative Study, Published online: [Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017; 125: 618–624 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart], [13.4.2017]

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abkürzungsverzeichnis | v |
| Tabellenverzeichnis | vi |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abstract Deutsch | viii |
| Abstract Englisch | x |
| 1. Einleitung | 12 |
| 1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2) | 12 |
| 1.2 Das Metabolische Syndrom (MetS) | 17 |
| 1.3 Integrative Medizin..... | 22 |
| 1.4 Fasten und Kalorienreduktion als therapeutische Maßnahme | 23 |
| 1.5 Präventiv und therapeutisch wirksame Ernährungsformen bei Diabetes Typ 2 Traditionelle mediterrane Ernährung pflanzenbasierte vollwertige Ernährungsweise | 26 |
| 1.6 Therapiekonzept Heilfasten nach Dr. med. Otto Buchinger..... | 27 |
| 1.7 Mind Body Medizin (MBM) und Stressreduktion..... | 28 |
| 2. Fragestellung und Ziel der Studie..... | 28 |
| 3. Methodik | 29 |
| 3.1 Studiendesign und Patienten..... | 29 |
| 3.1.1 Studie 1 | 30 |
| 3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien..... | 31 |
| 3.1.1.2 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung | 32 |
| 3.1.1.3 Messungen und Studienendpunkte | 33 |
| 3.1.1.4 Intervention | 33 |
| 3.1.2 Studie 2 | 36 |
| 3.1.2.1 Ein und Ausschlusskriterien | 37 |
| 3.1.2.2 Messungen und Studienendpunkte | 38 |
| 3.1.2.3 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung | 39 |
| 3.1.2.4 Intervention | 40 |
| 4. Ergebnisse | 41 |
| 4.1 Studie 1 4.1.1 Studienpopulation | 41 |
| 4.1.2 Baseline Charakteristika | 44 |
| 4.1.3 Ergebnisse und Verlauf der Zielparameter am Studienende..... | 45 |
| 4.1.4 Medikamente und medikamentöse Anpassungen im Studienverlauf | 49 |

| | |
|---|----|
| 4.1.5 Sicherheit und unerwünschte Wirkungen | 51 |
| 4.2 Studie 2 | 51 |
| 4.2.1 Studienpopulation | 51 |
| 4.2.2 Baseline Charakteristika | 53 |
| 4.2.3 Ergebnisse und Verlauf der Zielparameter nach 3 Monaten | 55 |
| 4.2.4 Medikamente und medikamentöse Anpassungen im Studienverlauf | 58 |
| 4.2.5. Sicherheit und unerwünschte Wirkungen | 58 |
| 5. Diskussion | 59 |
| 6. Zusammenfassung | 71 |
| 7. Literatur..... | 75 |
| 8. Eidesstattliche Versicherung, Anteilserklärung | 84 |
| Lebenslauf | 86 |
| Danksagung | 87 |

Abkürzungsverzeichnis

ADA - Amerikanische Diabetesgesellschaft

ADF – alternate day fasting (Fasten an jedem 2. Tag)

AHA – American Heart Association

BMI - Body Mass Index (in kg/m²)

CI – Konfidenzintervall

CRP - C-reaktives Protein

DALYs – behinderungsbedingt bereinigte Lebensjahre (Maßeinheit für die Belastung durch Sterblichkeit und Morbidität)

DASH diet -Dietary Approaches to Stop Hypertension

DDG – Deutsche Diabetesgesellschaft

DPP-4 Hemmer - Dipeptidylpeptidase-4-Hemmer

DM – Diabetes mellitus, DMT2 – Diabetes mellitus Typ-2

GFR – Glomeruläre Filtrationsrate

GLP-1 Analoga – Glucagon like peptide analogue

HDL – High Density Lipoprotein

HOMA-Index - Homeostasis Model Assessment – Index

IDF – International Diabetes Federation

IF - intermittierendes Fasten

IFG – impaired fasting glucose – abnorme Nüchtern glukose

IGT – impaired glucose tolerance – gestörte Glukosetoleranz

IL- 6 – Interleukin 6

IU – Internationale Einheiten

KHK - Koronare Herzkrankheit

MBM - Mind Body Medizin

MetS – Metabolisches Syndrom

NASH – Nichtalkoholische Steatohepatitis

NCEP III – National Cholesterol Education Program

NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute

NAFLD – Nichtalkoholische Fettleber

OGTT - Oraler Glukosetoleranztest

RCT – randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)

TNF α – Tumornekrosefaktor α

TRF – time restricted feeding (Essen innerhalb eines bestimmten Zeitfensters)

VLCD – very low calorie diet (niedrigkalorische Diät)

WHO – Weltgesundheitsorganisation

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tab. 1: Diagnostische Grenzwerte für DM | 14 |
| Tab. 2: Definitionen und Diagnostikkriterien des MetS | 18 |
| Tab. 3: Baseline Charakteristika beider Gruppen inkl. P-Werte Studie 1..... | 44 |
| Tab. 4: Darstellung untersuchter Parameter zu Baseline und Follow-up als Median und Mittel \pm SD, einer gemittelten Abweichung vom Ausgangswert mit p-Werten und einem Zwischengruppenvergleich mit p-Werten und 95% CI Studie | 48 |
| Tab. 5: Anzahl und Verteilung der Medikamente vor und nach der Intervention im Vergleich zwischen Fasten- und Kontrollgruppe Studie 1..... | 49 |
| Tab. 6: Verlauf medikamentöser Therapie beider Gruppen Studie 1 | 49 |
| Tab. 7: Baseline Charakteristika in beiden Gruppen inkl. p-Werte Studie 2 | 54 |
| Tab. 8: Baseline und Verlaufparameter als Median und Mittel \pm SD, einer gemittelten Abweichung vom Ausgangswert mit p-Werten in beiden Gruppen und Zwischengruppenvergleich mit p-Werten und 95% (CI) Studie 2 | 57 |
| Tab. 9: Anzahl und Verteilung der Medikamente vor und nach der Intervention im Vergleich zwischen Fasten- und Kontrollgruppe Studie 2 | 58 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abb. 1: Prävalenz von Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in Industrienationen und Entwicklungsländern | 20 |
| Abb. 2: Das MetS, wie es heute verstanden wird, inkl. Risikofaktoren, Phänotypen, Komponenten der Pathophysiologie und seiner klinischen Symptome [14] | 21 |
| Abb. 3: CONSORT 2010 Flow Diagramm Studie 1..... | 43 |
| Abb. 4: Lebensqualität nach WHO-5 Fragebogen von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 4 Monaten Studie 1..... | 46 |
| Abb. 5a: (rechts): RR diastolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 4 Monaten Studie 1..... | 47 |
| Abb. 5b: (links): RR systolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich – Baseline und nach 4 Monaten Studie | 47 |
| Abb. 6: CONSORT 2010 Flow Diagramm Studie 2 | 52 |
| Abb. 7a und 7b: Physische und psychische Lebensqualität im Sf-36 von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 3 Monaten. Mittel und Standardabweichung..... | 55 |
| Abb. 8a: (rechts): RR diastolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich – Baseline und nach 3 Monaten Studie 2 | 56 |
| Abb. 8b: (links): RR systolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich – Baseline und nach 3 Monaten Studie 2 | 56 |

Abstract Deutsch

Hintergrund: Diabetes Mellitus Typ 2 (DMT2) und das metabolische Syndrom (MetS) haben eine steigende Prävalenz weltweit. Therapeutisches periodisches Fasten hat sich in experimenteller Forschung und klinischer Erfahrung als effektive Maßnahme zur Verbesserung der metabolischen Situation und Glukoregulation gezeigt. Bislang fehlt jedoch weitgehend Evidenz aus klinischen Studien.

Methode: Die Effekte des ambulanten therapeutischen Fastens mit zwei Programmen unterschiedlicher Schulungsintensität wurden in zwei kleineren randomisierten Studien dokumentiert. Studie 1 war eine randomisierte Pilotstudie mit Patienten mit DMT2. Ein initiales 7-tägiges Fasten nach Buchinger und Ernährungsschulung für eine darauffolgende mediterrane Ernährung wurde mit einer Kontrollgruppe, die sich ebenfalls mediterran ernähren sollte, im Beobachtungszeitraum von 4 Monaten verglichen. In der zweiten Studie wurde im Rahmen einer randomisierten Studie mit Patienten mit MetS die Subgruppe mit DMT2 analysiert. In der Fastengruppe erfolgte ein initiales 5-tägiges Fasten nach Buchinger, gefolgt von einer zeitintensiven Schulung über 10 Wochen für eine nachfolgende pflanzenbasierte Ernährung. Die Kontrollgruppe erhielt eine analog intensive Ernährungsschulung ohne Fasten.

Ergebnisse: In Studie 1 (n=32) zeigte sich nach 4 Monaten im Prä/Post Vergleich eine deutlichere Gewichtsabnahme in der Fastengruppe (-3.0(95%CI:-6;-0.4)kg;p=0.03). Analog zeigte sich eine deutlichere Abnahme des Bauchumfangs in der Fastengruppe (-4(95%CI:-6;-2)cm;p=0.001). Während sich für den Verlauf des HbA1c und der Insulinsensitivität kein Gruppenunterschied nach 4 Monaten zeigte, fand sich in der Fastengruppe eine signifikante systolische/diastolische Blutdrucksenkung sowie eine relevante Dosisreduktion der antidiabetischen Medikation. In Studie 2 (n=36) zeigte sich nach 3 Monaten ebenfalls eine signifikante Gewichtsabnahme (-3.1(95%CI:-8.4;-3.5)kg;p<0.001) und Abnahme des Bauchumfangs (-3.6 (95%CI:-8;-1)cm; p=0.017). in der Fastengruppe versus Kontrollgruppe. Für den Verlauf des HbA1c und der Insulinsensitivität zeigte sich ein Trend zugunsten des Fastens (p=0,063; p=0,077), hingegen keine wesentliche Blutdrucksenkung. Deskriptiv fand sich auch hier eine häufigere Dosisreduktion antidiabetischer Medikation in der Fastengruppe. In beiden Studien verbesserte sich die Lebensqualität signifikant in der Fastengruppe versus Kontrollgruppe. Es gab keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse, die Fastentherapie war jeweils gut verträglich.

Diskussion: In beiden Studien war 4 bzw. 3 Monate nach einem periodischen Fasten im Vergleich zu einer durchgehenden Ernährungs-Kontrollintervention eine deutlichere Abnahme

des Gewichtes und des Bauchumfangs erzielt worden. In der intensiven begleitenden Intervention von Studie 2 zeigte sich ein Trend zu verbesserter Glukoregulation. In beiden Studien wiesen die Dosisanpassungen der antidiabetischen Medikation auf eine verbesserte diabetische Stoffwechsellage hin. Die Effekte auf den Blutdruck waren inkonsistent. Die gute Verträglichkeit und Verbesserung der Lebensqualität weisen auf die gute Praktikabilität eines ambulant durchgeführten periodischen Fastens hin. Weitere confirmatorische randomisiert-kontrollierte Studien mit größerer Fallzahl und längerer Beobachtungsdauer sind wünschenswert.

Abstract English

Background: Type-2 Diabetes Mellitus (T2DM) and the Metabolic Syndrome (MetS) show rising prevalence worldwide. Periodic fasting was found to be an effective measure to improve metabolic diseases in experimental research and clinical practice. However, there is a lack of evidence from clinical studies.

Methods: The effects of periodic fasting in an ambulatory setting were studied by means of two randomised studies with distinct fasting and nutrition programs. Study 1 was a randomized pilot- study in patients with T2DM. An initial 7-day fasting according to the Buchinger technique was followed by a recommendation to follow a Mediterranean diet. The control group received only advice regarding the Mediterranean diet for the 4-months study period. Within the second study, which was a randomised substudy in patients with MetS over 3 months, the subgroup with T2DM was analysed. The fasting group participated in an initial 5-day fast, followed by a nutrition program for a plant-based diet. The control group received the nutrition program without fasting.

Results: In study 1 (n=32) weight was significantly reduced in the fasting group compared to controls (-3.0(95%CI:-6;-0.4)kg;p=0.03). Accordingly, waist circumference was reduced significantly in the fasting group versus controls (-4(-6;-2)cm;p=0.001). While there was no group difference regarding the course of HbA1c, systolic/diastolic blood pressure was reduced significantly with fasting. In the fasting group a dose-reduction of antidiabetic medication was apparent. In study 2 (n=36) there was a significant reduction of weight (-3.1 (95%CI:-8.4;-3.5)kg; p<0.001) and waist circumference in the fasting group versus controls (-3.6 (95%CI:-8;-1)cm; p=0.017). A trend toward improved insulin sensitivity and HbA1c could be detected after fasting (p=0.077; p=0.063), however, no significant reduction in blood pressure. A greater reduction in antidiabetic medication was documented with fasting. In both studies, quality of life improved significantly in the fasting versus the control groups. There were no serious adverse events and fasting was well tolerated.

Discussion: In both studies a marked reduction of weight and waist circumference could be achieved through additional periodic fasting compared to nutritional education only. Within a more intensive education program in study 2, a trend towards improved glucoregulation was found. Both studies point to an improved diabetic metabolism by reduction of antidiabetic medications.

The effect on blood pressure was inconsistent. Good tolerance regarding the intervention as well as improved quality of life point to good practicability of fasting periods in ambulatory

settings.

Further randomised-controlled studies with larger study populations and longer observation periods are warranted.

1. Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Typ 2 (DM Typ 2)

Die Prävalenz des Diabetes Mellitus Typ 2 (DM Typ 2) sowie des metabolischen Syndroms (MetS) ist in den letzten Jahrzehnten weltweit explosionsartig angestiegen. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat sich die Zahl der weltweit von DM betroffenen Erwachsenen seit 1980 von 108 Millionen auf 422 Millionen im Jahre 2014 vervierfacht (Global Report on Diabetes, WHO 2016). Allein in Deutschland sind laut bevölkerungsrepräsentativen Schätzungen des Robert Koch Institutes derzeit 4,6 Millionen Menschen im Alter von 18 bis 79 Jahren betroffen. Man geht des Weiteren von einer Dunkelziffer von ca. 1,9 Millionen Personen in Deutschland aus (Gabrys et al. 2017).

Der Großteil (90%) der Erkrankten ist von DM Typ 2 betroffen, welcher eng mit Lebensstilfaktoren wie Adipositas, Über- und Fehlernährung, Bewegungsmangel, Urbanisierung und mit genetischen bzw. epigenetischen Prädispositionen in Verbindung gebracht wird. Männer weisen ggü. Frauen eine höhere Lebenszeitprävalenz auf und der sozioökonomische Status steht ebenfalls in engem Zusammenhang mit der Ausprägung eines DM (Gabrys et al. 2017; Chen et al. 2012). Die amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) wie auch die deutsche Diabetesgesellschaft (DDG) klassifizieren den DM in vier Kategorien. Diese haben zwar alle einen gestörten Kohlenhydratstoffwechsel mit gestörter Insulinsekretion und / oder Insulinwirkung gemeinsam und resultieren in chronischer Hyperglykämie, jedoch sind sie Folge sehr unterschiedlicher Ätiologie:

1. DM Typ 1: Immunologisch vermittelte Zerstörung der pankreatischen β -Zellen, wodurch es meist zu einem absoluten Insulinmangel kommt. Das Manifestationsalter ist meist in der Kindheit, Jugend oder im jungen Erwachsenenalter und steht nicht im Zusammenhang mit erhöhtem Körpergewicht.
2. DM Typ 2: Beginnt mit Insulinresistenz und relativem Insulinmangel und kann sich zu einem sekretorischen Defekt entwickeln. Zugrunde liegen meist Lebensstilfaktoren, Stammfettsucht und Lebensalter. Ehemals bezeichnet als „Altersdiabetes“ ist dieser Begriff aufgrund des gehäuften Auftretens in jüngeren Jahren bzw. sogar schon im Kindesalter nicht mehr gebräuchlich. Dieser Typ ist die am häufigsten vorkommende Art und gilt als Teil des MetS.
3. Andere spezifische DM Typen: Verursacht durch Gendefekte, Endokrinopathien, Drogen- oder Chemikalieneinwirkung bzw. auf Infekten basierende Ätiologie.

-
4. Gestationsdiabetes: Erstmalig während einer Schwangerschaft auftretender DM der sich meist nach der Schwangerschaft zurückbildet, jedoch ein erhöhtes Risiko für die Frau und den Fötus darstellt, später an DM Typ 2 zu erkranken (Kerner et al. 2001).

Charakteristische Symptome von chronisch erhöhten Blutzuckerwerten können sich als Polyurie, verstärktes Durstgefühl, Gewichtsverlust, Sehschwäche und langfristig als Mikro- und Makroangiopathie zeigen, sowie in Organschäden und Schädigungen des peripheren Nervensystems resultieren. Langfristig unbehandelt, kommt es zu Komplikationen wie Retinopathien und Blindheit, Neuropathie, Wundheilungsstörungen, Amputationen und Nierenversagen. Vor allem geht der Diabetes mit einem deutlich erhöhten Risiko für vaskuläre, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen wie z.B. der koronaren Herzkrankheit, Schlaganfall und der Demenz einher und ist unabhängiger Risikofaktor für Krebserkrankungen (Global Report on Diabetes, WHO 2016; Alberti und Zimmet 1998,). Oftmals jedoch sind die Symptome lange Zeit unterschwellig und bleiben unbemerkt. Dies führt zu einer erschwerten oder verzögerten Diagnose. Eine frühzeitige Diagnose und eine entsprechende Behandlung sind aber von enormer Wichtigkeit, um den genannten Risiken effektiv vorbeugen zu können. Als Vorstufe des DM steht der sog. „Prädiabetes“, der durch eine abnormale Insulinsekretion bzw. -sensitivität charakterisiert ist, dadurch abnormale Blutzuckerschwankungen bzw. chronische Hyperglykämie entsteht und schließlich zum DM führt. Die WHO berücksichtigt seit 1998 auf Anraten der ADA diesen Prädiabetes, also eine gestörte Glukosetoleranz (impaired glucose tolerance – IGT) bzw. eine abnorme Nüchtern glukose (impaired fasting glucose – IFG) in den international relevanten Diagnostikleitlinien, um eine frühzeitige Erkennung sicherzustellen und das Risiko für Folgekomplikationen, wie z. B. für Retinopathien zu senken. Zusätzlich wurde der Grenzwert für die Nüchternplasmaglukose von ehemals 140 mg/dl auf jetzt 126 mg/dl gesenkt (Gabrys et al. 2017; Kerner et al. 2001; Alberti und Zimmet 1998).

Diagnostisch gelten folgende Grenzwerte.

Tab. 1: Diagnostische Grenzwerte für DM (Chen et al. 2012; Kerner et al. 2001; Alberti und Ziemet 1998, Nauck et al. 2017).

| | Plasmaglukose | Vollblutglukose | |
|--------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| | Venös | Venös | Kapillär |
| | mg/dl (mmol/l) | mg/dl (mmol/l) | mg/dl (mmol/l) |
| Diabetes Mellitus | | | |
| Nüchtern | $\geq 126 (\geq 7,0)$ | $\geq 110 (\geq 6,1)$ | $\geq 110 (\geq 6,1)$ |
| nach 2-h | $\geq 200 (\geq 11,1)$ | $\geq 180 (\geq 10,0)$ | $\geq 200 (\geq 11,1)$ |
| OGTT | | | |
| HbA1c % / mmol/mol Hb | $\geq 6,5 (48)$ | $\geq 6,5 (48)$ | $\geq 6,5 (48)$ |
| IGT | | | |
| Nüchtern | $< 126 (< 7,0)$ | $< 110 (< 6,1)$ | $< 110 (< 6,1)$ |
| nach 2-h | $\geq 140 (\geq 7,8)$ | $\geq 120 (\geq 6,7)$ | $\geq 140 (\geq 7,8)$ |
| OGTT | $< 200 (< 11,1)$ | $< 180 (< 10,0)$ | $< 200 (< 11,1)$ |
| HbA1c % / mmol/mol Hb | $\geq 5,7 (38,8)$ | $\geq 5,7 (38,8)$ | $\geq 5,7 (38,8)$ |
| HbA1c % / mmol/mol Hb | $< 6,5 (< 48)$ | $< 6,5 (< 48)$ | $< 6,5 (< 48)$ |
| IFG | | | |
| Nüchtern | $\geq 110 (\geq 6,1)$ | $\geq 100 (\geq 5,6)$ | $\geq 100 (\geq 5,6)$ |
| | $< 126 (\geq 7,0)$ | $< 110 (< 6,1)$ | $< 110 (< 6,1)$ |
| Nach 2-h | $< 140 (< 7,8)$ | $< 120 (< 6,7)$ | $< 140 (< 7,8)$ |
| OGTT | | | |
| HbA1c % / mmol/mol Hb | $< 5,7 (< 38,8)$ | $< 5,7 (< 38,8)$ | $< 5,7 (< 38,8)$ |

OGTT - Oraler Glukosetoleranztest, IGT-impaired Glucose Tolerance, IFG-impaired fasting Glucose

Eine Diagnose darf nur unter der Verwendung einer qualitätskontrollierten Labormethode gestellt werden. Liegt der Wert im Grenzbereich, sollten mehrere Messungen in größeren Abständen bzw. der sog. orale Glukosetoleranztest (OGTT) durchgeführt werden. Hierfür bekommt der Patient nüchtern, d.h. nach einer Fastenperiode von 10–16 Stunden, eine

standardisierte Glukoselösung von 75g Glukose, gelöst in 250 – 300ml Wasser zu trinken. Diese soll nach einer initialen Blutzuckermessung zum Zeitpunkt 0, innerhalb von max. 5 Minuten getrunken werden. Nach 2 Stunden, zum Zeitpunkt 1, wird erneut der Blutzucker gemessen und somit die Glukosetoleranz des Patienten ermittelt. Eine Messung nach 1 Stunde ist möglich, jedoch nicht obligat. Die Ernährung des Patienten sollte in den 3 Tagen vor dem OGTT seinem üblichen Ernährungsmuster entsprechen bzw. min. 150 g Kohlenhydrate pro Tag beinhalten. Bei der Diagnosestellung ist es wichtig zu beachten, dass die Glukosekonzentration im Kapillarblut einigen Einflussfaktoren unterliegt, die das Ergebnis potentiell verfälschen können. Es sollten z.B. Blutentnahmeröhrchen mit Hämolysiergemischen verwendet werden, die die Glykolyse hemmen. Des Weiteren ist während Lagerung und Transport auf Kühlung zu achten sowie mögliche Verfälschungen der Glukosetoleranz durch Medikamente wie z.B. Glukokortikoide, Epinephrin, Phenytoin u.a. berücksichtigt werden (Kerner et al. 2001). Seit dem Jahre 2010 ist ein weiteres diagnostisches Kriterium zu den internationalen Leitlinien der Diagnose des DM hinzugekommen. Die Messung des verzuckerten Hämoglobins (HbA1c) kann seit der Standardisierung der Erhebungsmethode ebenfalls zur Diagnostik mit herangezogen werden. Er gibt Auskunft über den Verzuckerungsgrad des Hämoglobins über die letzten 120 Tage. Es gilt als klare Diagnose für DM ein Wert von $\geq 6,5$ % und ein klarer Ausschluss von DM kann bei einem Wert $< 5,7$ % getroffen werden. Zwischen diesen beiden Werten liegt eine Grauzone, die einen Prädiabetes bedeuten könnte und mit den traditionellen Diagnostikmaßnahmen geklärt werden muss (Chen et al. 2012; Kerner und Brückel 2014).

Mit der Diagnose eines DM entstehen jedoch nicht nur individuelle Beeinträchtigungen, die eine enorme Einschränkung der persönlichen Lebensqualität und eine erhöhte Mortalität bedeuten. Die medizinische Versorgung der Krankheit, also die direkten Kosten, aber auch die indirekten Kosten, die durch Ausbleiben der Produktivität durch Arbeitsunfähigkeit und frühzeitige Berentung der Patienten entstehen, müssen gesamtgesellschaftlich getragen werden. Diese beliefen sich im Jahre 2008, laut Schätzungen des statistischen Bundesamtes, über eine Höhe von 6,3 Mrd. Euro und stiegen über die letzten 10 Jahre auf 16,1 Mrd. Euro an (Gabrys et al. 2017). Bei diesem rasanten Wachstum sieht sich unser derzeitiges Gesundheitssystem einer enormen Herausforderung gegenübergestellt, das so, wie es derzeit organisiert ist, diesen Anforderungen auf Dauer nicht gerecht werden kann. Zusammengenommen mit dem allgemeinen demographischen Wandel und der Manifestation des DM in immer jüngeren Lebensjahren steht unsere heutige Gesellschaft in Deutschland wie auch weltweit, einer Aufgabe gegenüber, die innovative therapeutische und präventive Maßnahmen fordert.

Zur Therapie des DM Typ 2 sieht die nationale Versorgungsleitlinie derzeit ein Stufenschema

der Differenzialtherapie vor. Im Fokus der Behandlung steht die Eindämmung der Hyperglykämie und somit die Steuerung der Plasmaglukose, sodass der Zielkorridor des HbA1c von 6,5 bis 7,5 % erreicht und langfristig eingehalten wird. Des Weiteren stehen individuell vereinbarte Ziele in Bezug auf häufig auftretende Komorbiditäten bzw. Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen und Nikotinkonsum im Vordergrund. Die Basis hierzu stellen Maßnahmen zur Lebensstilmodifikation dar. Diese sollen im Verlauf der Behandlung stets begleitend weitergeführt werden. Beispiele sind die Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Raucherentwöhnung sowie die Anpassung zusätzlicher Lebensstilfaktoren, die individuell relevant sind. Zusätzlich besteht die Basistherapie aus einer Schulung des Patienten, die zur Aufklärung und Steigerung der Eigeninitiative dienen soll. Falls 3-6 Monate nach Erstdiagnose aufgrund der Basistherapie das Therapieziel, gemessen am HbA1c, nicht erreicht werden konnte oder der Schweregrad des bereits manifesten DM Typ 2 schon derart fortgeschritten ist, dass Lebensstilfaktoren nicht genügen, wird zur zweiten Therapiestufe, der pharmakologischen Monotherapie mit Metformin bzw. falls dieses nicht vertragen wird oder kontraindiziert ist, mit einem DPP-4 Inhibitor, SGLT-2 Inhibitor, Sulfonylharnstoff / Glinide, Glukosidasehemmer, Pioglitazon oder direkt zu Humaninsulin, übergegangen. Es wird erneut nach 3 bis 6 Monaten evaluiert und falls nötig, die dritte Therapiestufe, eine Pharmaka – Zweifachkombination oder das erstmalige Einleiten einer Insulintherapie allein, veranlasst. Die vierte und letzte Stufe im Behandlungsschema sieht eine intensivierete Insulintherapie mit der Kombination aus oralen Antidiabetika und / oder präprandial kurzwirkendem Insulin bzw. Basal- und Verzögerungsinsulin vor (Bundesärztekammer 2014). Die derzeitige Entwicklung der Prävalenzzahlen zeigt jedoch, dass sich der reale Behandlungserfolg der Erkrankung in den letzten Jahren, trotz verbesserter Diagnostik und Therapie nicht verbessert hat. Grund hierfür ist zumeist ein Nicht-Einhalten oder Nicht-Ernstnehmen der Basistherapie, also der Lebensstilmodifikation, durch den Patienten, veränderte gesellschaftliche Herausforderungen, denen er/ sie sich gegenübergestellt sieht und einem hohen Grad von Stress im Alltag, der sich grundsätzlich negativ auf Adhärenz in Prävention und Therapie auswirkt.

Zahlreiche Faktoren einer veränderten Ernährungsweise werden mit der Zunahme der Prävalenz des Diabetes Typ 2 in Zusammenhang gebracht. Diese sind unter anderem ein hoher Verzehranteil von tierischen Lebensmitteln (Barnard et al. 2006), Zucker (Schulze et al. 2004), aber auch von industriell verarbeiteten Lebensmitteln (Hall et al. 2019). Schließlich geht eine ausgeprägte Anlagerung von viszeralem, kardialem und ektopischem Fettgewebe mit der Zunahme der Prävalenz von Diabetes Typ 2 einher, deren Prävalenz bei Adipositas gehäuft

auftritt (Levelt et al. 2016) und einen weiteren wesentlichen ursächlichen Faktor darstellt. Auf der anderen Seite steht eine relativ leichtfertige Handhabung und Fortschreiten der medikamentösen Therapie und auch Zunahme der Verabreichung von Insulin durch die Adhärenz an traditionelle, teils veraltete Behandlungsschemata im ärztlichen Alltag. Hierbei sind neben der verbesserten Blutzuckerkontrolle durch diese medikamentösen Ansätze auch unerwünschte Wirkungen relevant. So treten gehäuft gastrointestinale Beschwerden auf (Bundesärztekammer 2014), die kardiovaskuläre Mortalität kann z.B. unter der Kombination von Metformin und Sulfonylharnstoffen steigen (Bundesärztekammer 2014), und das Risiko an einem Pankreaskarzinom zu erkranken steigt mit der Einnahme von DPP-4 Hemmern (Bundesärztekammer 2014). Des Weiteren, was als eines der gravierendsten Punkte anzusehen ist, steigt die Wahrscheinlichkeit einer Gewichtszunahme mit Einsetzen der Insulintherapie langfristig signifikant an. Dies wiederum setzt einen entsprechenden Teufelskreis aus den bereits genannten Komorbiditäten und Risikofaktoren in Gang, der mit den derzeitigen Therapieansätzen nur schwer bis gar nicht umzukehren ist und weitere, erhebliche Einschränkungen der Lebensqualität sowie sozialökonomische Kosten mit sich bringt (Bundesärztekammer 2014; Lechleitner et al. 2016). Ergänzende, nicht-pharmakologische, ambulant durchführbare Therapieformen für DM Typ 2 sowie seiner Vorstufen und Komorbiditäten sind daher wünschenswert und notwendig.

1.2 Das Metabolische Syndrom (MetS)

Nicht nur die Prävalenzzahlen des DM Typ 2 allein sind in den vergangenen Jahren sprunghaft angestiegen, sondern auch die des sog. MetS oder Syndrom X. Der DM Typ 2 gilt als integraler Teil dessen, jedoch beinhaltet seine Definition noch einige, oft als Konglomerat mehrerer Stoffwechselerkrankungen auftretende Krankheitsbilder und Symptome. Der Begriff „MetS“ wurde erstmals im Jahre 1981 geprägt, um das gleichzeitige Auftreten von DM Typ 2, Hypertonie, Dyslipoproteinämie (niedriges HDL-Cholesterin bzw. erhöhte Werte von VLDL-Triglyzeriden), Hyperurikämie und Adipositas zu beschreiben, die gemeinsam als Hochrisikokonstellation für kardiovaskuläre Erkrankungen, eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) und Gallensteine beschrieben wurde. 1988 wurde dann die Insulinresistenz als gemeinsame Grundlage dieses Stoffwechselclusters erkannt und beschrieben, wobei allerdings bis zum heutigen Tage die genauen Mechanismen der Pathophysiologie nicht gänzlich geklärt sind. Es wird von chronisch subklinischer Inflammation ausgegangen, die durch ein dysfunktionales Fettgewebe, das vor allem viszeral angelagert ist, ausgelöst wird und u.a.

eine verminderte Glukoseempfindlichkeit sowie eine Dysbalance von pro- und antiinflammatorischen Zytokinen, endotheliale Funktionsstörungen, eine eingeschränkte Vasodilatation und Veränderungen am Mikrobiom nach sich zieht (Hanefeld und Pistrosch 2017). Aus Gründen seiner unklaren Ätiologie gab es in den vergangenen Jahren mehrere unterschiedliche Diagnoseansätze, wobei stets die Wichtigkeit der Diagnose in der Früherkennung eines erhöhten Risikos für die Ausprägung von DM Typ 2 sowie kardiovaskulärer Erkrankungen und koronarer Herzkrankheit (KHK) liegt. Mehrere Interessensgruppen waren an der Definition der Diagnostikkriterien beteiligt, wodurch der Fokus der Diagnostik leicht variiert. Folgende Diagnosekriterien sind derzeit, als allgemeiner Konsens gültig:

Tab. 2: Definitionen und Diagnostikkriterien des MetS (Hanefeld und Pistrosch 2017; Alberti et al. 2005).

| | AHA / NCEP III/ NHLBI | IDF | Konsenserklärung |
|---|------------------------------------|--|---|
| Zentrale Adipositas/ Taillenumfang | > 102 cm (m) > 88 cm (w) | ≥ 94 cm (m, Europäer) ≥ 90 cm (m, Asiaten) ≥ 80 cm (w) | Populations- und regionalspezifische Grenzwerte |
| Blutdruck (mm Hg) | ≥ 135/85 oder Blutdrucktherapie | ≥ 135/85 oder Blutdrucktherapie | ≥ 135/85 oder Blutdrucktherapie |
| Triglyzeride, mmol/l (mg/dl) | ≥ 1,7 (150) | ≥ 1,7 (150) oder Therapie | ≥ 1,7 (150) oder Therapie |
| HDL -Cholesterol, mmol / l (mg/dl) | < 1,04 (40; m) < 1,29 (50; w) | < 1,04 (40; m) < 1,29 (50; w) oder Therapie | < 1,04 (40; m) < 1,29 (50; w) oder Therapie |
| Nüchternplasma- glukose, mmol / l (mg/dl) | ≥ 6,1 (110) | ≥ 5,6 (100) oder Diagnose DM | ≥ 5,6 (100) oder blutzuckersenkende Therapie |

M – männlich, w – weiblich, HDL – High Density Lipoprotein, AHA – American Heart Association, IDF – International Diabetes Federation, NCEP – National Cholesterol Education Program, NHLBI – National Heart, Lung and Blood Institute

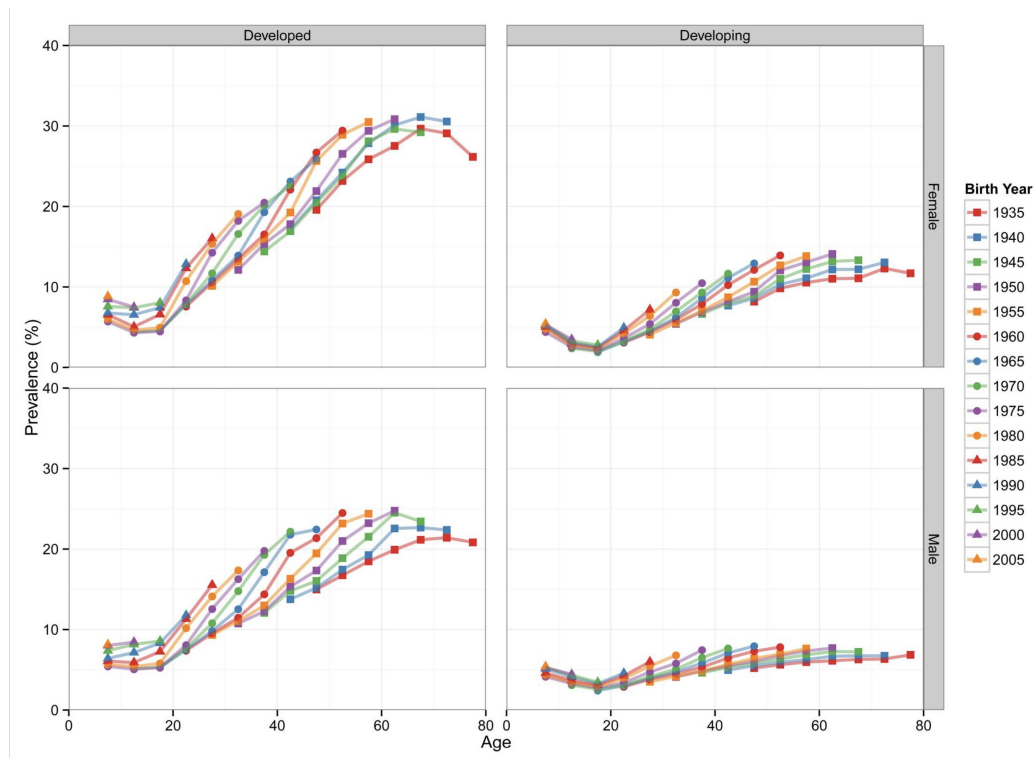
Die zentrale Adipositas steht hierbei im Vordergrund. Laut IDF gilt als Diagnose des MetS ein Taillenumfang von > 102 cm (m) > 88 cm (w) sowie zusätzlich mindestens zwei der weiteren, aufgelisteten Kriterien. Falls ein Body Mass Index (BMI) von ≥ 30 kg/m² vorliegt, kann von einer zentralen / viszeralen Adipositas ausgegangen werden und der Taillenumfang ist nicht obligatorisch zu erheben.

Hintergrund ist, dass ein großer Bauchumfang, unabhängig vom Gesamtfettanteil, ein Hinweis für sog. ektopisches Fett ist, welches um die inneren Organe wie das Herz, die Leber u.a. verteilt ist und diese in ihrer Funktion beeinträchtigt. Ein hoher Anteil an ektopischem Fett steht mit einem höheren Risiko für DM Typ 2 und kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung – unabhängig vom BMI (Smith 2015).

Aus Gründen der weiterhin vorherrschenden Unsicherheit hinsichtlich der Ätiologie und Diagnose, empfiehlt die Konsensgruppe in Zukunft weitere Diagnosetechniken wie tomographische Untersuchungen des Viszeral- und Leberfettes, Biomarker des Fettgewebes (Leptin und Adiponektin), Apolipoprotein B, LDL-Partikelgröße, Dysfunktionen des Endothels, Urinalbumin, den OGTT, Entzündungsmarker (C-reaktives Protein, TNF α , IL 6) u.a. mit heranzuziehen und diese in zukünftigen Studien zur Ergründung des MetS zu nutzen sowie um Individuen mit erhöhtem Risiko für KHK und DM Typ 2 frühzeitig zu identifizieren um entsprechende Maßnahmen zur Behandlung einleiten zu können (Alberti et al. 2005).

Da die Diagnosekriterien lange Zeit inhomogen waren, bzw. mit unterschiedlichen Maßen gearbeitet wurde, sind die Prävalenz- und Inzidenzzahlen des MetS je nach Quellenangabe sehr unterschiedlich. Gemessen an den AHA – Kriterien kann man in Westeuropa von einer Prävalenz von 20 – 30% bzw. von 30 – 40 % nach IDF – Definition im Erwachsenenalter ausgehen (Hanefeld et al. 2007). Eine starke Zunahme in der Prävalenz- und Inzidenzrate von DM Typ 2 und MetS wird vor allem im Kindes – und Jugendalter verzeichnet (Hanefeld et al. 2007). Für die Adipositas allein, die von der IDF als Basisdiagnosekriterium für MetS angesehen wird, liegen jedoch eindeutigere Prävalenzzahlen vor:

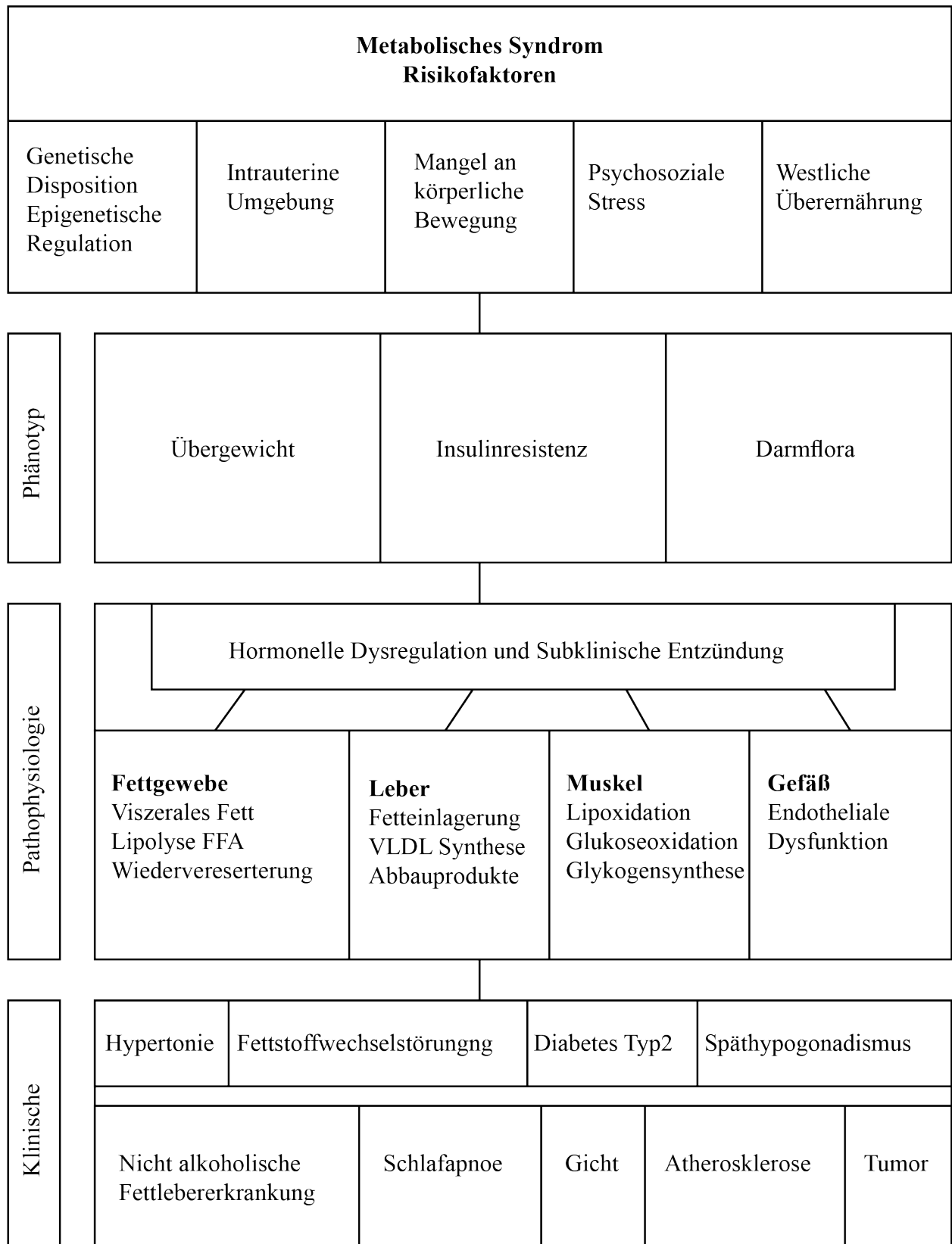
Abb. 1: Prävalenz von Übergewicht ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) und Adipositas ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) in Industrienationen und Entwicklungsländern (Ng et al. 2014).



Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas liegt in den Industrienationen in allen Altersgruppen höher als in den Entwicklungsländern. Der höchste Grad an Übergewicht und Adipositas in den Industrienationen liegt bei den Männern im Alter von 55 Jahren und bei den Frauen im Alter von 60 Jahren vor. Der stärkste Anstieg von Übergewicht und Adipositas findet sowohl in den Industrienationen als auch in den Entwicklungsländern im Alter zwischen 20 und 40 Jahren statt, wobei die Gruppe der 15-19-Jährigen den drastischsten Anstieg erfährt. 2010 wurden dem Übergewicht weltweit 3,9 Millionen Todesfälle zugeschrieben, 3,9 % vorzeitig verlorene Lebensjahre bzw. 3,8 % behinderungsbedingt bereinigte Lebensjahre (DALYs - Maßeinheit für die Belastung durch Sterblichkeit und Morbidität). Eine dramatische Entwicklung, die nicht nur aus sozioökonomischen Gründen, weltweit für gesteigerte Besorgnis sorgt, sodass mittlerweile mehrere Mitgliedsstaaten der WHO sich freiwillig zum Ziel gesetzt haben, den Anstieg der Prävalenzzahlen bis 2025 einzudämmen (Ng et al. 2014).

Es gibt derzeit jedoch keinen spezifischen Therapieansatz für das MetS (Alberti et al. 2005), sodass eine Behandlung seiner individuellen Bestandteile, also der einzelnen klinischen Symptome im Vordergrund steht. Dies führt häufig zu Polymedikation mit etlichen Nebenwirkungen und Non-Adhärenz, was einer unzureichenden Eindämmung des Krankheitsgeschehens bzw. des Krankheitsverlaufs führt.

Abb. 2: Das MetS, wie es heute verstanden wird, inkl. Risikofaktoren, Phänotypen, Komponenten der Pathophysiologie und seiner klinischen Symptome (adaptiert nach Hanefeld et al. 2016).



Zu den Risikofaktoren des MetS gehören eine genetische Prädisposition und epigenetische Regulationsmechanismen, die intrauterine Verhältnisse, Bewegungsmangel, psychosozialer Stress sowie eine westlich geprägte Ernährungsweise und Überernährung. Diese haben zur Folge: Übergewicht und Adipositas, Insulinresistenz und ein verändertes Mikrobiom. Als pathophysiologische Komponenten ergeben sich daraus stoffwechselaktiv ungünstiges, viszerales Fettgewebe, Fettakkumulation in der Leber mit erhöhter VLDL Synthese, eine Beeinträchtigung der Stoffwechselprozesse im Muskel sowie pathophysiologische Veränderungen der Gefäße. Die klinischen Bilder, die daraus resultieren sind dann die klassischen des MetS: Bluthochdruck, DM Typ 2, Schlafapnoe, Nichtalkoholische Fettleber (NAFLD), Atherosklerose, Hypogonadismus, Dyslipidämie, Gicht und Krebserkrankungen (Hanefeld et al. 2016).

Wie auch beim DM Typ 2 gilt auch für das MetS die Empfehlung der Lebensstilanpassung und damit der Änderung der modifizierbaren Risikofaktoren. Diese sind eine Ernährungsumstellung und damit eine Gewichtsreduktion, Reduktion des Stresserlebens sowie die Steigerung der körperlichen Aktivität. Allerdings bedarf es dazu, wie in einigen Studien gezeigt, die zum Erfolg führten, ein hohes Maß an intensiver und individueller Betreuung, welches der klinische Alltag im Normalfall nicht leisten kann (Hanefeld und Pistrosch 2017; Edelman et al. 2006). Dies spiegelt sich entsprechend auch in den epidemiologischen Daten mit steigenden Erkrankungszahlen wider (Ng et al. 2014; Hanefeld et al. 2016).

Es besteht also ein dringender Bedarf an ambulant durchführbaren, ergänzenden, nicht-pharmakologischen Therapieformen, die genau an diesen modifizierbaren Risikofaktoren ansetzen und so den Verlauf von DM Typ 2 sowie der Komponenten des MetS günstig beeinflussen.

1.3 Integrative Medizin

Der Begriff „integrative Medizin“ definiert sich als Kombination der konventionellen Therapie mit wissenschaftlich fundierter Naturheilkunde und Komplementärmedizin in Ergänzung. Die klassischen Naturheilverfahren charakterisiert, dass sie Wirkfaktoren aus der Natur wie z.B. Wärme, Kälte, Ernährung, Fasten, Bewegung, Ruhe etc. zur Prävention und zur Therapie bestimmter Erkrankungen einsetzen. Zu den Therapieverfahren im eigentlichen Sinne zählen v.a. die Ordnungstherapie und Mind-Body Medizin, die Bewegungstherapie (aktiv wie passiv), die Ernährungstherapie (inkl. therapeutisches Fasten), die Hydrotherapie (Güsse, Wickel, Auflagen.etc.) sowie die Phytotherapie (innerlich wie äußerlich). Diese werden häufig in

Kombination untereinander angewendet und integrieren sowohl physiologische als auch psychologische Regulationsmechanismen, die gemeinsam zum Ziel haben, den Patienten aktiv in die Krankheitsbewältigung und die Gesundheitsförderung mit einzubeziehen und seine Selbstheilungskräfte zu aktivieren (Vogler und Brinkhaus 2017).

1.4 Fasten und Kalorienreduktion als therapeutische Maßnahme

Das wissenschaftliche Interesse für Fasten und Kalorienreduktion in seinen vielen Formen, ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Experimentelle Evidenz zeigt, dass Fasten und Kalorienrestriktion vorteilhafte Effekte auf den Stoffwechsel und auf die damit verbundenen Regelmechanismen und Krankheitsprozesse haben.

Intermittierendes Fasten:

Experimentell am häufigsten eingesetzt und untersucht ist das sog. intermittierende Fasten oder Intervallfasten (IF), bei welchem sich Zeitfenster einer komplett eingestellten oder sehr niedrigen Kalorienaufnahme (12 Stunden bis mehrere Tage) mit Zeiten normaler Nahrungsaufnahme abwechseln. Differenziert werden das alternate day fasting (ADF) oder every-other-day-diet (EAD), bei dem sich einzelne Tage der ad libitum Nahrungsaufnahme mit Fastentagen abwechseln (Varady, K. et al. 2013, Varady, K. und Hellerstein, M. 2007). Das 5:2 Fasten, bei dem an 2 Tagen der Woche gefastet wird (Harvie, M. et al. 2007) und Regimes des sog. time restricted feeding (TRF) bzw. time restricted eating (TRE), bei dem nur in einem bestimmten Zeitfenster am Tag die gesamte Nahrungsaufnahme stattfindet, meist innerhalb von 6-8 Stunden. Ein anderes, häufig untersuchtes Regime ist die chronische Kalorienreduktion von 30 – 40 % der ad libitum Aufnahme über teilweise auch ausgedehnte Zeitperioden (bis mehrere Jahre) (Fontana et al. 2016).

Im Tierexperiment konnten mit all diesen verschiedenen Regimes konsistente und ausgeprägte metabolische Verbesserungen hervorgerufen werden (Longo und Mattson 2014). Unter anderem wurde ein verringertes Körpergewicht, eine verbesserte Körperzusammensetzung mit vermindertem Viszeralfettanteil, niedrigere Plasmakonzentrationen von Triglyzeriden und Cholesterin, ein verbesserter Zuckerstoffwechsel und erhöhte Insulinsensitivität sowie eine reduzierte kardiovaskuläre und inflammatorische Morbidität, ähnlich wie bei gesteigerter körperlicher Aktivität beobachtet werden. Im Zusammenhang mit IF im Tierversuch wird von der Möglichkeit gesprochen, dem DM Typ 2, kardiovaskulären Erkrankungen, einigen Krebserkrankungen und neurodegenerativen Erkrankungen vorzubeugen bzw. die Progredienz der Erkrankungen umkehren und heilen zu können (Mattson et al. 2017; Mattson et al. 2014).

Auch beim Menschen gibt es Hinweise darauf, dass Fasten den Stoffwechsel günstig beeinflusst. Eine epidemiologische Studie bei Mormonen, die aus religiösen Gründen regelmäßig ein bis 2 Tage im Monat fasten, zeigte ein deutlich niedrigeres Risiko für koronare Herzkrankheit im Vergleich mit nicht-fastenden Patienten, die sich einer Koronarangiographie unterzogen (Horne et al. 2008) sowie ein niedrigeres Risiko an DM Typ 2 zu erkranken (Horne et al. 2015).

Einige erste kleinere randomisierte klinische Studien zeigen die Effizienz verschiedener intermittierender Fastenformen auf die Gewichtsreduktion, den Bauchumfang und die Serumtriglyzeride (Ash et al. 2003; Varady et al. 2013) sowie das Nüchterninsulin, die Insulinsensitivität und den Blutdruck (Harvie et al. 2011; Li et al. 2017).

Periodisches Fasten:

Auch für die Modalität des modifizierten periodischen Fastens mit einer sehr niedrigen Kalorienzufuhr über einen Zeitraum von mehreren Tagen bzw. Wochen ergeben sich vorteilhafte Stoffwechselveränderungen. Eine frühe Studie zeigte bei 10 adipösen Frauen schon nach 3 Tagen eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels mit verringerter Basalglucose (Watts und Digirolamo 1990). In einer Studie, die 30 nicht-insulinpflichtige Typ 2 Diabetiker 40 Tage lang unter einer sehr niedrigkalorischen Diät (VLCD – very low calorie diet) von 330 kcal pro Tag beobachtete, fand sich eine Verbesserung der Stoffwechsellage inkl. einer Verringerung der Nüchternplasmaglukose und verbesserter Insulinsensitivität, unabhängig von der Gewichtsreduktion und eher mit der niedrigen Kalorienzufuhr assoziiert. Diese Effekte waren bereits nach dem 10. Interventionstag am deutlichsten (Henry et al. 1985).

In einer anderen Studie mit sehr niedrigkalorischer Kost (600 kcal pro Tag) über 8 Wochen, wurden 11 Typ 2 Diabetiker u.a. auf Betazellfunktion, hepatische Glukoseproduktion, Insulinsensitivität und Leber- und Pankreasfettgehalt untersucht und mit einer Gruppe von Nicht-Diabetikern verglichen. Schon nach einer Woche konnte eine Normalisierung der Plasmaglukose und eine verbesserte Insulinsensitivität festgestellt werden. Die Autoren sprechen von einer Möglichkeit, die Progression des DM Typ 2 allein durch diätetische Maßnahmen aufhalten zu können und ihn durch die Regeneration der Betazellfunktion sogar rückgängig machen zu können (Lim et al. 2011). Innerhalb der 8 Wochen Interventionsdauer wurde zusätzlich ein Absinken des HbA1c von $7,4 \pm 0,3$ % auf $6,0 \pm 0,2$ % verzeichnet. In einer anderen Studie bei sehr stark Übergewichtigen Patienten ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) konnte eine verbesserte Betazellfunktion und Insulinsensitivität bereits nach einer Woche mit 400 kcal pro Tag erreicht werden (Malandrucco et al. 2012). Eine signifikant verbesserte Insulinsensitivität, gemessen am HOMA-Index (Homeostasis Model Assessment) konnte in einer offenen Beobachtungsstudie an 25 stationären

Patienten gezeigt werden (Stange et al. 2013). Diese fasteten im Durchschnitt 11,5 Tage. BMI, HOMA-Index, Nüchtern glukose, Nüchtern insulin waren nach der Intervention signifikant reduziert, wobei der HOMA-Index bei Patienten mit DM Typ 2 um 38 % sank. Auch zum Effekt der Blutdrucksenkung gibt es starke Hinweise, wie in mehreren unkontrollierten Beobachtungsstudien an Patienten mit und ohne MetS ersichtlich wird (Li et al. 2013; Goldhamer et al. 2001; Goldhamer et al. 2002). Durch Fasten können durchschnittliche Blutdruckreduktionen der Diastole in Größenordnungen von -16mmHg (Li et al. 2013) bzw. bis zu -37mmHg (Goldhamer et al. 2002) erreicht werden.

Eine randomisierte klinische Studie an gesunden Probanden „imitierte“ das Fasten, indem sie ein pflanzenbasiertes und zuckerfreies Ernährungsprotokoll mit einer täglichen Energieaufnahme von 730kcal einsetzte (fasting mimicking diet) und über 5 Tage pro Monat für 3 Monate untersuchte. Die Fastenimitation, bestehend aus 34 – 54 % der normalen Energieaufnahme, hatte ein vermindertes kardiovaskuläres Risiko durch niedrigere Entzündungsneigung (gemessen am C-reaktiven Protein), ein anhaltend verringertes Körpergewicht mit verringertem Viszeralfett und eine anhaltend verbesserte Glukoregulation auch nach Fortsetzen der normalen Ernährung nach Beendigung des 3. Fastenzyklus zu Folge (Brandhorst et al. 2015).

Weitere experimentelle Arbeiten von (Longo, V. und Mattson, M. 2014) belegten einen Effekt sogar auf Typ 1 Diabetes mellitus (Cheng et al. 2017) sowie auf verschiedene entzündliche Erkrankungen wie Multiple Sklerose (Choi et al. 2016) und entzündliche Darmerkrankungen (Rangan et al. 2019).

Einen anderen Ansatz wählte die Arbeitsgruppe von Steven und Taylor aus Nottingham, England: In deren Studien wurden Patienten einer sehr niedrigkalorischen Formulkost in Kombination mit bis zu 240 g nicht-stärkehaltigem Gemüse (624 – 700 kcal pro Tag Gesamtenergiezufuhr) über 8 Wochen behandelt. In der Studie aus dem Jahre 2015 wurde verglichen, welche Unterschiede es in der metabolischen Adaptation zur niedrigkalorischen Kost zwischen Patienten gibt, die seit < 4 Jahren mit DM Typ 2 diagnostiziert waren und denen, die seit > 8 Jahren einen manifesten DM Typ 2 haben. In beiden Gruppen konnte über den Verlauf der 8 Wochen Studiendauer ein Absinken der Nüchternplasmaglukose erreicht werden. Bei den Patienten < 4 Jahren Krankheitsdauer verbesserten sich die Nüchternplasmaglukose von $9,6 \pm 0,7$ auf $5,8 \pm 0,2$ mmol/l und in der Gruppe der Patienten mit > 8 Jahren Krankheitsdauer von $13,4 \pm 0,8$ mmol/l auf $8,4 \pm 1,1$ mmol/l. 87% der Patienten mit der kürzeren Diabetesdauer erreichten nach den 8 Wochen normoglykämische Nüchtern glukosewerte ohne zusätzliche Medikation und 50% der Patienten mit der längeren Erkrankungsgeschichte, wobei manche schon nach der ersten Fastenwoche auf die Intervention ansprachen, einige erst nach einigen

Wochen Interventionsdauer (Steven und Taylor, 2015). Die Interventionsdauer von 8 Wochen bei sehr niedrigkalorischer Formulkost hatte sogar den Effekt, dass auch nach 6 Monaten die verbesserte Glukoregulation, gemessen am HbA1c, beibehalten werden konnte. So ergab sich in der zweiten Studie bei 30 DM Typ 2 Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer (0,5 – 23 Jahre) bei gleicher Interventionsstrategie ein Absinken des HbA1c von $7,1 \pm 0,3$ auf $5,8 \pm 0,2$ % bei den sog. Respondern, also den Patienten, die von der Intervention gut profitieren und von $8,4 \pm 0,3$ auf $8,0 \pm 0,5$ % bei denen die Intervention weniger stark griff. Diese Werte waren auch 6 Monate nach der Intervention unverändert niedriger geblieben (Steven, S. et al, 2016). Neben der massiv verbesserten Glukoregulation kam es auch zu kardioprotektiven Effekten durch ein Absinken des Blutdruckes um 19 ± 5 / um 9 ± 3 mmHg (syst. / diastol.) bzw. um 27 ± 7 mmHg / um $10 \pm 0,3$ mmHg in jeweils den Gruppen der kürzeren bzw. längeren Erkrankungsdauer. Des Weiteren sanken die Werte des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride sowie des nicht- HDL – Cholesterins beider Gruppen signifikant. Diese Veränderungen entsprechen etwa den Effekten von zwei antihypertensiven Medikamenten in Kombination sowie einer vollen Dosis Statintherapie (Steven und Taylor, 2015). Die Remission von DM Typ 2 ist durch eine sehr niedrigkalorische Kost dieser Art zu erreichen und geht mit einer verbesserten Insulinantwort und einer verbesserten Insulinsensitivität der Leber einher. Diese Effekte halten mit einem strukturierten individuellen Programm zum Gewichtsmanagement mindestens 6 Monate an (Steven et.al, 2016).

1.5 Präventiv und therapeutisch wirksame Ernährungsformen bei Diabetes Typ 2

Traditionelle mediterrane Ernährung pflanzenbasierte vollwertige Ernährungsweise

Die traditionelle mediterrane Ernährungsweise zeichnet sich vor allem durch naturbelassene Lebensmittel bevorzugt pflanzlicher Herkunft aus. Viel unverarbeitetes, oder schonend gegartes Gemüse und Obst, Nüsse, Samen, Hülsenfrüchte und Kräuter unter der Vermeidung von industriell hergestellten Produkten. Fette und Öle mit gesundheitsförderlichem Fettsäuremuster wie Olivenöl, Leinöl, Walnussöl, ein mäßiger Konsum von Fisch und Geflügel sowie fettarmer Milchprodukte und ein geringer Verzehr von Fleisch, Eiern und leicht verdaulichen Kohlenhydraten sowie Süßem. Die Lebensmittel sollen zudem idealerweise aus ökologischem Anbau stammen, regional und saisonal eingesetzt sein und zu genussvollen Speisen zubereitet werden, die in sozial förderlichem Kontext und unter entsprechendem Zeiteinsatz eingenommen werden (Michalsen in Stange und Leitzmann 2018). Ein Konsenspapier stellt diese Attribute für eine gesunde und vor allem global nachhaltige Ernährungsweise in den Vordergrund und ergänzt sie mit dem Hinweis auf Relevanz der regelmäßigen körperlichen Aktivität, regelmäßigen

Ruhephasen und ausreichend Zeitinvestition zur Herstellung aber auch für den Verzehr der genannten Lebensmittel. Sie nennt die traditionelle mediterrane Ernährung eher einen Lebensstil als eine Ernährungsweise (Donini et al. 2016). In Bezug auf seine Gesundheitsrelevanz ist diese Ernährungsweise sehr gut untersucht und seine gesundheitsförderliche Wirkung ist dokumentiert. Sie erwies sich wirksam in Bezug auf die Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren und koronarer Herzkrankheit sowie in Bezug auf die Risikominderung für einige Krebserkrankungen. Des Weiteren zeigt sie sich als moderat antiinflammatorisch wirksam, was vor allem bei rheumatoiden Erkrankungen eine gewisse Linderung der Beschwerden mit sich bringen kann (Sköldstam et al. 2003). Zudem ist sie in zahlreichen epidemiologischen Studien mit einer verminderten Inzidenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, DM Typ 2, Adipositas und Alzheimer wie in epidemiologischen Studien beobachtet werden konnte (Michalsen in Stange und Leitzmann 2018).

Vor allem als Kombination einer Fastentherapie, gefolgt von einer traditionell mediterranen Kost (vegetarisch) besteht für die Erkrankungsbilder der rheumatoiden Arthritis eine gute Evidenz zur Wirksamkeit (Kjeldsen-Kragh et al. 1991; Müller et al. 2001).

1.6 Therapiekonzept Heilfasten nach Dr. med. Otto Buchinger

Weltweit gibt es medizinische wie religiöse Fastentraditionen. Bereits bei Hippokrates von Kos (460 – 370 v. Chr.) ist das Fasten nicht nur als spirituelle Praxis und Teil religiöser Bräuche, sondern als medizinische Heilmethode beschrieben (Lützner in Stange und Leitzmann 2018). In Europa hat sich die Kultur des Fastens als Therapie durch die Ärzte seit Riedlin, Otto Buchinger und Franz Xaver -Mayer Anfang des 20. Jahrhunderts etabliert, wurde ausgereift und konsekutiv als multidisziplinäres Therapiekonzept weiterentwickelt und angewandt.

Die Indikation des MetS ist dabei eine der häufigen Indikationen dieser Fastentechniken in den entsprechenden Kurheimen und Fastenkliniken (Wilhelmi de Toledo et al. 2019).

Als ganzheitliche Therapieform beinhaltet das Fasten, also der freiwillige Verzicht auf feste Nahrung und Genussmittel für eine begrenzte Zeit, einige naturheilkundliche Maßnahmen zur Förderung des Fastenerlebnisses – körperlich sowie mental. Dazu gehören unterstützende Maßnahmen für die Ausscheidungsorgane, für das psychosoziale Wohlbefinden aber auch Gesundheitstraining u.a. in den Bereichen Ernährungs- Bewegungs- und Entspannungstherapie.

Ziel des Heilfastens ist neben der Aktivierung der Selbstheilungskräfte des Körpers, zunächst auch die Unterbrechung von eingefahrenen Verhaltensmustern und das Aufgreifen neuer Verhaltensweisen nach dem Fastenende, die im Zuge der Gesundheitspädagogik zu einer langfristigen Reduktion von bestehendem Risikoverhalten führen sollen. Hierbei wird der

Ernährungstherapie eine besondere Rolle zuteil, die laut der Leitlinien für Fastentherapie der Ärztesgesellschaft für Heilfasten e.V. in einem Kostenaufbau hin zu einer fettmodifizierten, frischkostbetonten Vollwerternährung gehen soll – also in Richtung einer Ernährungsweise, die mit der traditionell mediterranen Ernährungsweise inhaltlich übereinstimmt (Wilhelme de Toledo et al. 2002).

Langzeiterfolge bezüglich Gewichtsreduktion, Blutdruck, Blutlipide und der Motivation zur Lebensstilmodifikation konnte wiederholt in stationär durchgeführten Fastentherapien eindrucksvoll gezeigt werden (Lischka und Lischka in Stange und Leitzmann 2018).

1.7 Mind Body Medizin (MBM) und Stressreduktion

Begleitende Techniken zur Entspannung und Stressreduktion in der Fastentherapie sind typischer Weise Entspannungstechniken und Vorstellungsübungen wie Autogenes Training, Yoga, Meditation und Progressive Muskelentspannung nach Jacobson ((Lischka und Lischka in Stange und Leitzmann 2018). Diese Methoden der Körperwahrnehmung werden u.a. ebenso von der National Institutes of Health (NIH) in den USA als Mind-Body Interventionen genannt. Die Mind-Body Medizin (MBM), entstammt der Stressforschung, die die Zusammenhänge zwischen individuellem Stresserleben und seinen physiologischen Konsequenzen (psychisch, metabolisch, endokrinologisch und neuronal) darstellt. Die MBM verfolgt einen partizipativen Ansatz, der die Selbstwahrnehmung des Patienten stärken und damit seine Selbstwirksamkeit in Bezug auf seine Krankheitsbewältigung stärken soll. Dazu gehören kognitive Techniken ebenso wie Spannungsregulations- und Visualisierungsverfahren, die dem Patienten seine individuellen Ressourcen aufzeigen, um ihn zu befähigen, nachhaltig sein Gesundheitsverhalten zu modulieren. Die MBM versteht sich als Teil der integrativen Medizin und damit als Ergänzung zur Schulmedizin. Typische Indikationsfelder für die MBM sind chronische Erkrankungsbilder wie kardiovaskuläre Erkrankungen u. a. Hypertonie, DM Typ 2, chronische Schmerzerkrankungen, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen sowie onkologische Krankheitsbilder (Dobos et al. 2006; Paul et al. in Schmiedel und Augustin 2017).

Eine Metaanalyse zu der Wirksamkeit von MBM Techniken zeigte seine Effektivität u.a. bei der Rehabilitation von koronarer Herzkrankheit, bei chronischen Schmerzen, bei onkologischen Erkrankungen sowie bei Hypertonie und DM Typ 2 ((Astin et al. 2003).

2. Fragestellung und Ziel der Studie

Das Konzept des therapeutischen periodischen Fastens (Heilfastens) ist trotz seiner weiten Verbreitung und großen Popularität noch kaum in seiner Wirksamkeit durch klinische

randomisierte Studien überprüft. Insbesondere gibt es kaum Untersuchungen, die auch die Möglichkeiten des ambulanten Einsatzes des periodischen Fastens für Patienten mit DM Typ 2 bzw. mit MetS evaluierten.

Vor diesem Hintergrund war es das Ziel der vorliegenden Arbeit die klinische Wirksamkeit des ambulanten Fastens nach der Buchinger Methode bei Patienten mit DM Typ 2 und metabolischem Syndrom mittels eines klinischen explorativen Studienansatzes zu untersuchen.

Für die vorliegende Arbeit wurden die Effekte des therapeutischen Fastens im Hinblick auf Glukoregulation, metabolische Risikoparameter und Lebensqualität, gefolgt von einer mediterranen pflanzenbasierten Ernährung in einer ambulanten Pilotstudie bei Patienten mit DM Typ 2 und in der Subpopulation von Patienten mit DM Typ 2 in einer bizenrischen Studie zum metabolischen Syndrom untersucht und vergleichend analysiert.

Beide Studien setzten die Fastenmethode nach Buchinger ein und integrierten die Fastentherapie mit stressmodulierenden und selbstwirksamkeitsfördernden Techniken der MBM, gefolgt von einem sorgsamem Kostaufbau mit bewusstem Fokus auf eine pflanzenbasierte Ernährungsweise im Anschluss.

In der Pilotstudie wurde die Intervention mit einer passiven Kontrollgruppe mit Wartelistendesign verglichen. In der zweiten Studie wurde ein Vergleich mit einer aktiven Ernährungstherapie in der Kontrollgruppe (DASH Diät, Dietary Approaches to Stop Hypertension) und einem intensivierten Schulungsprogramm zur besseren Sicherung der Compliance eingesetzt.

Ziel der Arbeit war es die klinische Wirksamkeit des additiv angewandten und ambulant durchgeführten periodischen Fastens im Hinblick auf Glukoregulation, metabolische Risikoparameter und Lebensqualität mittels zweier explorativer randomisierter klinischer Studien wissenschaftlich zu evaluieren. Damit sollte das Potential der Erschließung einer innovativen nicht-pharmakologischen und ambulant durchführbaren Therapieform dieser hochgradig prävalenten Volkskrankheit überprüft werden.

3. Methodik

3.1 Studiendesign und Patienten

Die vorliegende Arbeit untersuchte die medizinisch-klinischen Wirkungen des therapeutischen periodischen Fastens bei Patienten mit DM Typ 2 bzw. Prädiabetes und metabolischem Syndrom mittels zweier randomisiert-kontrollierter Studien im ambulanten Setting. Hierbei wurde kein Einfluss auf die Standardtherapie genommen, sondern die experimentelle Intervention jeweils als nicht-pharmakologische Add-on Maßnahme eingesetzt und bezüglich ihrer Effekte überprüft und

analysiert. Beide Studien setzten das periodische Fasten nach der Buchinger-Methode als Hauptintervention ein. Die Länge der Fastenintervention unterschied sich um 2 Fastentage zwischen den Studien. Bei der Schulung und Vermittlung der nachfolgenden Ernährungstherapie wurden unterschiedliche Ernährungsschulungsprogramme mit der Hauptdiskrimination einer geringen (Studie 1) beziehungsweise hohen (Studie 2) Schulungsintensität eingesetzt. Die vermittelten Inhalte waren in beiden Studien gleichermaßen geprägt von einer pflanzenbetonten, mediterranen Kost. Die Ergebnisse beider Studien wurden anschließend in ihrer Wirksamkeit deskriptiv vergleichend dargestellt. Zudem unterschieden sich die Kontrollgruppen zwischen den Studien. In Studie 1 verblieb die Kontrollgruppe passiv ohne jede weitere Intervention bzw. Ernährungsschulung. In Studie 2 hingegen wurde eine Ernährungsschulung ohne Fasten als Kontrollintervention eingebracht.

Alle Teilnehmer beider Studien bekamen nach mündlicher Erstinformation und körperlicher Untersuchung durch die Prüfarzte, schriftliche Informationen zum Studienablauf, Teilnahmebedingungen, Risiken und Nutzen der Studie sowie zum Schutz ihrer personenbezogenen Daten. Im selbigen Schreiben wurden die Teilnehmer auf Ihre Pflicht hingewiesen, eventuell auftretende unerwünschte Veränderungen ihres gesundheitlichen Zustandes während der gesamten Studiendauer unverzüglich dem Studienarzt mitzuteilen sowie auf ihr Recht, ihre Teilnahme an der Studie jederzeit zu beenden. Zwischen Aufklärung und Einwilligung zur Teilnahme vergingen stets mindestens 24 Stunden. Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten gaben schriftlich Ihre Einwilligungserklärung zur Teilnahme ab.

3.1.1 Studie 1

Studie 1 wurde als randomisiert- kontrollierte Pilotstudie mit primär explorativer Analyse konzipiert. Patienten mit DM Typ 2 wurden über die Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Standort Immanuel Krankenhaus Berlin Wannsee sowie über die „diR Schwerpunktpraxis Diabetes und Rheuma“ in Berlin, Wilmersdorf rekrutiert. Alle studienbezogenen Daten wurden an diesen beiden Standorten erhoben und verarbeitet. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt (Ethikantragsnummer EA 4/125/12).

Es wurden schriftliche Aushänge und Flyer angebracht bzw. verteilt und Zeitungsanzeigen zur Werbung geschaltet, die den potenziellen Teilnehmern eine kostenfreie naturheilkundlich ergänzende Behandlung bei DM Typ 2 anboten. Die individuelle Studien- und Beobachtungsdauer betrug 4 Monate. Der Zeitrahmen der Studie 1 belief sich zwischen Januar

2013 bis Juli 2015. In dieser Zeit fanden die Rekrutierung, Intervention sowie die Datenerhebung und die optionale Intervention für die Kontrollgruppe nach dem Wartelistenprinzip im Anschluss statt.

3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

An Studie 1 teilnehmen konnten Personen im Alter zwischen 25 und 70 Jahren mit gesichertem und ärztlich behandeltem Diabetes Typ 2 und aktuell erhöhtem HbA1c Wert ($\geq 7,0\%$). Aufgrund erheblicher Rekrutierungsschwierigkeiten wurde im Verlauf der Studie mittels Amendment das Lebensalter von 70 auf 75 Jahren nach oben korrigiert.

Der Cut-off Wert des HbA1c wurde ebenfalls von initial $\geq 7\%$ auf $\geq 6,9\%$ nach unten korrigiert, um den Rekrutierungsschwierigkeiten entgegenzuwirken.

Weitere Einschlusskriterien waren:

Charakteristika des MetS: (adaptiert nach Hanefeld und Pistrosch 2017; Alberti et al. 2005).

- ein BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$ mit
- abdomineller Adipositas (i.e. ein Bauchumfang $\geq 94 \text{ cm}$ bei Männern und $\geq 80 \text{ cm}$ bei Frauen)

Darüber hinaus sollte zusätzlich mindestens eines der folgenden drei Merkmale vorliegen:

- niedriges HDL – Cholesterin ($\leq 40 \text{ mg/dl}$ bei Männern und $\leq 50 \text{ mg/dl}$ bei Frauen) und / oder
- Hypertriglyzeridämie ($\geq 150 \text{ mg/dl}$) und / oder
- Arterielle Hypertonie ($\geq 130 / 85 \text{ mmHg}$)

Ausschlusskriterien bildeten neben der gleichzeitigen Teilnahme an anderen laufenden klinischen Studien ein DM Typ 1, diabetische Retinopathie oder diabetisches Fußsyndrom, akute Infektionen wie z.B. Durchfall, bestehende Schwangerschaft und / oder eine der folgenden Begleiterkrankungen die in den letzten 3 Monaten vor der Studie diagnostiziert wurde: Niereninsuffizienz Stadium $\geq \text{III}$ ($\text{GFR} < 60 \text{ ml / min. / } 1,73 \text{m}^2$), Herzinsuffizienz NYHA $\geq \text{III}$, diagnostizierte periphere arterielle Durchblutungsstörung, manifeste Essstörung (Binge-Eating Disorder), dementielles Syndrom oder manifeste Psychosen, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Lungenembolie in der Vorgeschichte. Ein weiteres initiales Ausschlusskriterium, definiert mit intensivierter Insulintherapie und einem Insulinbedarf >40 internationalen Einheiten (IE), wurde aufgrund der anfänglich sehr geringen Rekrutierungsgeschwindigkeit ebenfalls im oben erwähnten Amendment aufgehoben.

3.1.1.2 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung

Studie 1 wurde als explorative Pilotstudie geplant und definiert. Sie sollte erste Einblicke in die Durchführbarkeit und Machbarkeit des ambulanten periodischen Fastens über 7 Tage bei Diabetikern und Patienten mit metabolischem Syndrom ermöglichen und als Grundlage für die Planung und Durchführung nachfolgender konfirmatorischer Studien dienen. Die Fallzahl wurde über Praktikabilität der Rekrutierung und Machbarkeit der Intervention sowie aufgrund der Ergebnisse von vorhergehenden, unkontrollierten Studien zum periodischen Fasten (Stange et al 2013; Li et al. 2013) abgeschätzt. Um Aussagen trotz einer kleinen Fallzahl zu ermöglichen, wurde die Kontrollgruppe im Sinne einer Warteliste ohne eine spezifische Studientherapie geplant. Es wurde eine Mindestanzahl von n=30 Studienteilnehmern mit n=15 je Studiengruppe ermittelt. Die Patienten wurden nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien und vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung jeweils in die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe randomisiert. Die Randomisierungsliste wurde mittels der Statistiksoftware „Ranui“ Pseudozufallsnummerngenerator von SAS / Base ® (SAS Inc., Cary NC, USA) durch den Biometriker vorbereitet. Auf Basis dieser Liste wurden vom Biometriker sequenziell nummerierte, versiegelte undurchsichtige Umschläge mit Zuordnung zur jeweiligen Studiengruppe erstellt. Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung öffnete der Studienarzt den Umschlag mit der niedrigsten Nummer und informierte den Patienten über die Gruppenzuordnung.

Fehlende Daten wurden nicht ersetzt, da es sich um eine Pilotstudie und nicht um eine konfirmatorische klinische Studie handelte. Die statistische Auswertung erfolgte im Rahmen des explorativen Studienansatzes als Per-Protokoll Analyse. Wenn nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse als Mittelwert \pm Standardabweichung aufgeführt. Die Veränderungen der Werte zwischen Prä- und Posterhebung innerhalb der Gruppen wurden mit dem Wilcoxon signed rank test errechnet. Eine ANCOVA wurde initial berechnet, um für gegebene Baseline Unterschiede wegen der kleinen Gruppengrößen zu adjustieren. Der Shapiro-Wilk Test konnte jedoch keine Normalverteilung feststellen, sodass für die finale Analyse ausschließlich nichtparametrische Tests berücksichtigt werden konnten. Die Resultate änderten sich bei einer konfirmatorischen ANCOVA Analyse der Endergebnisse jedoch nicht relevant. Es wurde von einem p-Wert von $<0,05$ als statistisch signifikant ausgegangen. Die statistische Auswertung wurde mittels der Computersoftware R (Version 3.2.1 for Windows) durchgeführt und weitere Softwarepakete (xlsx, psych, ggplot2, tidyr, coin,– jeweils in ihrer aktualisierten Version) zur Datenverarbeitung herangezogen.

3.1.1.3 Messungen und Studienendpunkte

Die Erhebung der Studienzielparameter wurden nach standardisiertem Protokoll vor der Intervention als Baseline zum Zeitpunkt t 0 (Visite 1) und nach der Intervention zum Zeitpunkt t 1 (nach 16 ± 2 Wochen – Visite 2) erhoben. Im explorativen Design war als primäres Zielkriterium der Wert des HbA1c, gemessen als Standardmethode in %, betrachtet worden. Größe in cm, mittels Maßbandes und Gewicht in kg, mittels geeichter Personenwaage und Bauchumfang in cm mittels Maßbandes wurden initial nüchtern in leichter Bekleidung und ohne Schuhe erhoben. Der BMI wurde dann aus Größe und Gewicht errechnet (kg/m^2). Des Weiteren wurden der Blutdruck (Praxisblutdruckmessung) und die Herzfrequenz mittels eines Sphygmomanometers (Dynamap, Criticon, Norderstedt, Deutschland) nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen erhoben und eine Blutprobe aus der Armvene entnommen. Hieraus wurde dann die Insulinsensitivität mittels der Homöostase Model Erhebung (HOMA-Index) aus der Nüchternplasmaglukose (mmol/l) x Seruminsulin ($\mu\text{U/ml}$) / 25 ermittelt. Des Weiteren wurden Gesamtcholesterin (mg/dl), LDL-Cholesterin (mg/dl) und HDL-Cholesterin (mg/dl) sowie Triglyzeride (mg/dl), Kreatinin und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Nieren gemessen. Zusätzlich initial das C-Peptid. Die Lebensqualität wurde mittels des WHO-5 Fragebogens erhoben. (Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksborg General Hospital, DK-3400 Hillerød)

Im Interview und mittels standardisierter Fragebögen sowie einem Fastentagebuch wurden die Medikamente, unerwünschte Ereignisse und das subjektive tägliche Befinden erfasst.

3.1.1.4 Intervention

In Studie 1 wurde ein ambulantes, 7-tägiges Fastenprogramm (periodisches Fasten) mit nachfolgender niedrigschwelliger Ernährungstherapie (pflanzenbetonten mediterranen Kost) sowie einem begleitenden Stressreduktionsprogramm mit entsprechender Schulung durchgeführt. Patienten der Kontrollgruppe in Studie 1 erhielten eine kurze ärztliche Empfehlung zur mediterranen Ernährung, aber keine weitere spezifische Ernährungsschulung.

Detaillierte Beschreibung der Intervention:

Alle Teilnehmer erhielten die an ihre Bedürfnisse und an den Schweregrad ihrer Erkrankung angepasste, leitliniengemäße medikamentöse Behandlung und Lebensstilberatung zum DM Typ 2. Die hausärztlich-diabetologisch behandelnden Ärzte und Ärztinnen wurden über die Teilnahme ihrer Patienten am Interventionsprogramm mit dem möglichen Einfluss, den diese auf die Behandlungsstrategie haben könnte, informiert. Die Teilnehmer beider Gruppen wurden

darauf hingewiesen, ihr persönliches Maß an körperlicher Aktivität, dass sie vor der Studie hatten beizubehalten und während der Studiendauer nicht zu verändern.

Die Interventionsgruppe, erhielt eine insgesamt über 16 Wochen laufende ambulante Komplextherapie mit den Schwerpunkten Ernährungs- und Fastentherapie in Kombination mit Mind-Body medizinischen Therapieverfahren (Stressreduktionstechniken), geleitet von einer erfahrenen Fastenleiterin und einer fastenerfahrenen Diabetologin. Die Intervention war gegliedert in ein initial geführtes, modifiziertes periodisches Fasten (Heilfasten) über 7 Tage mit Gruppenschulungen zu den Themen Ernährung, Fasten sowie Stressreduktionstechniken der Mind-Body Medizin (u.a. autogenes Training, Traumreisen, leichte geführte Meditationen), gefolgt von einem strukturierten Empfehlungsplan zur Ernährung nach dem Fasten nach den Prinzipien der traditionell pflanzenbetonten, mediterranen Ernährungsweise (Esposito et al. 2015). Das periodische Fasten gliederte sich in drei konsekutive Abschnitte:

1. Zu Beginn zwei hypokalorische sog. Entlastungstage mit leicht verdaulicher, pflanzenbasierter Ernährung und einer täglichen Kalorienzufuhr von 1000 - 1200 kcal.
2. Die Fastenperiode mit einer täglichen maximalen nutritiven Kalorienaufnahme zwischen 250-300 kcal über insgesamt 7 Tage.
3. Das Fastenende und insgesamt 3 Auftage mit stufenweiser Wiedereinführung von fester Nahrung. Nach dem periodischen Fasten wurden die Patienten gebeten, sich möglichst nach den Regeln einer traditionellen Mittelmeerkost zu ernähren und es folgten entsprechende Schulungen.

Ernährungsprotokoll und Schulung:

Der Beginn der praktischen Schulung war ein Informationsabend der gesamten Studiengruppe. Dieser sollte auch dem initialen Kennenlernen der Teilnehmer untereinander und der Schulungs- und Praxisräumlichkeiten dienen, falls dies vorher noch nicht stattgefunden hatte. Die Patienten wurden angehalten, falls sie berufstätig waren, sich die Zeit der Fastenerfahrung vom Berufsalltag freizumachen und sich evtl. für diese Zeit Urlaub zu nehmen.

Am Informationsabend erhielten die Teilnehmer eine strukturierte Anleitung für die Entlastungstage, die sie im Anschluss zu Hause durchführten. Es wurden drei Optionen angeboten, hierbei mit Reis, Hafer oder Kartoffeln jeweils in Kombination mit moderaten Portionen von gedünstetem Gemüse und frischem Obst. Zielsetzung der Entlastungstage war eine mögliche Obstipation und verbleibende starke Darmfüllung nach Start der eigentlichen

Fastenphase mit konsekutivem Ausbleiben des gastrokolischen Reflexes zu vermeiden. Des Weiteren dienten die Entlastungstage der qualitativen, langsamen Entwöhnung von der üblichen Nahrung durch den Verzicht auf Fett und Salz sowie energiedichter Lebensmittel und Genussmittel wie z.B. auf Alkohol und / oder Kaffee. Die Entlastungstage wurden nach ausführlichem Unterricht in der Gruppe, unter schriftlicher Anleitung von den Teilnehmern selbständig zu Hause durchgeführt. Am Ende des zweiten Entlastungstages erfolgte die nächste Gruppenschulung zu den darauffolgenden modifizierten Fastentagen.

Die Fastenphase mit einer täglichen maximalen Kalorienzufuhr von 250-300 kcal wurde über kleine Portionen von Obst- und Gemüsesäften sowie Gemüseabkochungen sichergestellt. Im etablierten Konzept der Fastentechnik nach Buchinger dient diese geringe nutritive Energiezufuhr der Reduzierung des Proteinkatabolismus (Owen et al. 1969). Des Weiteren wurden die Teilnehmer gebeten eine tägliche Trinkmenge von ca. 2,5 Litern kalorienfreier Getränke wie Wasser oder ungesüßten Tees vorzunehmen, um eine gute Hydratation und Kreislauffunktion sicher zu stellen und die Nierenleistung zu unterstützen. Die Teilnehmer wurden dazu angehalten strikt Alkohol, Koffein und Nikotin während der gesamten Fastenzeit zu meiden. Zur initialen Darmentleerung wurde einmalig am Morgen des ersten Fastentages das Laxans Glaubersalz (Na_2SO_4) gegeben. Hierzu bekam jeder Teilnehmer eine an sein Gewicht angepasste Menge Glaubersalz (range: 25g – 40 g) sowie eine Anleitung zur Einnahme mit nach Hause, um dies selbständig durchzuführen. Weitere etablierte fastenunterstützende, naturheilkundliche Maßnahmen wurden in den Gruppentreffen im Verlauf der Fastenwoche besprochen. Dazu gehörten eine Anleitung zum Leberwickel, Trockenbürstenmassagen, häusliche Wasseranwendungen nach Kneipp – z.B. Wechselduschen, moderate Bewegung sowie bei Bedarf (keine weitere Darmentleerung) eine Darmreinigung mittels eines Einlaufs. Die Vermittlung dieser Anwendungen sowie Gespräche zur Befindlichkeit der Teilnehmer und zur schrittweisen Anpassung der Medikamente fanden im Gruppensetting statt.

Stressreduktionstechniken und Übungen der Mind-Body Medizin wurden ebenfalls in den Gruppentreffen demonstriert, durchgeführt und als unterstützende Maßnahme für zu Hause eingeübt. Hierzu gehörten die Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson (PMR), die Atementspannung, geführte Meditationen und Phantasiereisen. Schulungen zum medizinischen Hintergrund des Fastens, zur Ernährung und zur Entspannungstherapie waren ebenso Teil der Gruppengespräche. Das Fastenende wurde ebenfalls im Rahmen eines Gruppentreffens mit dem langsamen, gemeinsamen Verzehr eines Apfels durchgeführt. Im Anschluss an die Fastentage folgten 3 Tage einer schrittweisen Wiedereinführung von fester Nahrung, hin zu einer pflanzenbetonten mediterranen Mischkost (Phase 3). Ein Hinweis zur Möglichkeit der

Wiederholung eines Entlastungstages pro Woche im Alltag wurde den Teilnehmern im Anschluss an die Fastenzeit mitgegeben. Es folgten 3 flexible, individuell vereinbarte Folgetermine zur Kontrolle und zur Nachbehandlung mit der durchführenden Diabetologin. Während dieser Zeit gingen die Teilnehmer ihrer regulären Beschäftigung nach. Abgesehen von der Anpassung der Ernährung war keine weitere Interventionsstrategie während dieser Zeit Teil der Intervention. Die Compliance an die Therapie wurde im Rahmen individueller Gespräche mit dem Studienpersonal sichergestellt. Der Umfang der Schulungen und Gruppenübungen belief sich insgesamt auf 10 Stunden zu Fasten- und Ernährungsthemen, 2 Stunden zum medizinischen Hintergrund und 2 Stunden Verhaltens- bzw. Entspannungsübungen.

Die Kontrollgruppe in Studie 1 erhielt ausschließlich die fortgeführte konventionelle medikamentöse Therapie mit kurzen Hinweisen und Empfehlung im ärztlichen Aufnahmegespräch zur Einhaltung einer traditionell mediterranen Ernährung. Zur Erhöhung der Studienadhärenz bekamen Teilnehmer dieser Gruppe im Rahmen eines Wartelistenprinzips, das Angebot, im Anschluss an die Studie kostenfrei ebenfalls an einer Fastentherapie teilnehmen zu können.

3.1.2 Studie 2

Studie 2 stellt eine explorative Substudie einer randomisiert-kontrollierten klinischen Studie zur Wirksamkeit eines intensivierten Lebensstils und Ernährungsintervention mit Schwerpunkt auf periodisches Fasten bei Patienten mit metabolischem Syndrom dar. Diese Studie wurde als zweizentrische Studie (Hochschulambulanz für Naturheilkunde der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Standort Immanuel Krankenhaus Berlin Wannsee sowie Lehrstuhl für Naturheilkunde am Universitätsklinikum Essen) mit einer 3-monatigen Intervention und Follow up bis zu einem Jahr konzipiert.

Bei der zweiten noch unveröffentlichten Studie präsentiere ich als die maßgeblich Beteiligte bei der Datenanalyse, der kritischen Interpretation und der nachfolgenden Ergebnisdarstellung mit den vorgelegten Abbildungen und Tabellen in Übereinstimmung mit den eingereichten Primärdaten.

In der angestrebten Gesamtpopulation von n=150 Patienten mit gesichertem metabolischem Syndrom untersuchte diese Studie die Wirkungen des intensivierten Fastenprogrammes auf die kombinierten primären Zielkriterien des systolischen 24h- Blutdruckwertes und der HOMA Insulinsensitivität. Für die Berliner Studienpopulation (n=75) wurde eine erweiterte klinisch-experimentelle Analyse und Auswertung vordefiniert. Teile dieser Auswertung sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Die Hauptergebnisse der zweizentrischen Studie sind noch nicht

publiziert. Eine klinisch experimentelle Datenanalyse zum Thema Mikrobiom wurde aktuell eingereicht.

Alle studienbezogenen Daten wurden an der Charité-Universitätsmedizin Berlin am Standort Immanuel Krankenhaus Berlin Wannsee erhoben. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt (Antragsnummer EA 4/ 141/13) Die Studie wurde im Register ClinicalTrials.gov (registration number: NCT02099968) registriert.

Patienten in Berlin wurden über schriftliche Aushänge und Flyer über die Studie informiert sowie Zeitungsanzeigen zur Werbung geschaltet, die den potentiellen Teilnehmern eine kostenfreie naturheilkundlich ergänzende Behandlung bei metabolischem Syndrom und DM Typ 2 anboten. Der operative Zeitrahmen der Studie 2 belief sich zwischen Januar 2013 bis Dezember 2015. In dieser Zeit fanden die Rekrutierung, Intervention sowie die Datenerhebung und die optionale Intervention für die Kontrollgruppe nach dem Wartelistenprinzip im Anschluss statt.

3.1.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

An Studie 2 teilnehmen konnten Personen mit gesichertem metabolischem Syndrom zwischen 25 und 75 Jahren nach folgenden Kriterien (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) (Lipsy 2003). Hierbei hatten mindestens drei der folgenden 5 Kriterien vorzuliegen:

- abdominale Adipositas (i.e. ein Bauchumfang ≥ 94 cm bei Männern und ≥ 80 cm bei Frauen)
- Erhöhte nüchtern Blutglukose (>110 mg/dl) oder ein bereits diagnostizierter Diabetes mellitus Typ II
- niedriges HDL – Cholesterin (≤ 40 mg/dl bei Männern und ≤ 50 mg/dl bei Frauen)
- Hypertriglyceridämie (≥ 150 mg/dl) oder eine antihyperlipidämische Medikation
- Arterielle Hypertonie ($\geq 130 / 85$ mmHg)

Darüber hinaus sollte bei allen Teilnehmern eine diagnostisch belegte subklinische Arteriosklerose (Koronarstenose $< 50\%$, Carotisstenose $< 50\%$, p-AVK Stadium 1) vorliegen.

Für die vorliegende Studie wurde folgendes zusätzliches Einschlusskriterium definiert: Vorhandensein eines manifesten Diabetes mellitus mit medikamentöser Vorbehandlung oder HOMA-IR Index > 5 bei der Eingangsuntersuchung.

Ausschlusskriterien bildeten neben der gleichzeitigen Teilnahme an anderen laufenden klinischen Studien und bestehender Schwangerschaft ein DM Typ 1, eine intensivierete Insulin

Therapie Typ-1 (Basis-Bolus Insulin Behandlung und Insulinmangel = C-Peptid < 1,2 ng/ml), eine manifeste zu behandelnde koronare Herzerkrankung oder anamnestisch Herzinfarkt, Lungenarterienembolie oder Schlaganfall in den letzten drei Monaten, eine Herzinsuffizienz \geq Stadium II NYHA, Niereninsuffizienz Stadium \geq III (GFR <60 ml/min/1,73m², diagnostizierte periphere arterielle Durchblutungsstörung, manifeste Essstörung (Binge-Eating Disorder), dementielles Syndrom oder manifeste Psychosen.

3.1.2.2 Messungen und Studienendpunkte

Die Erhebung und Messung der Studienzielparameter wurden nach standardisiertem Protokoll vor der Intervention als Baseline zum Zeitpunkt t 0 (Visite 1), nach der Intervention zum Zeitpunkt t 1 (nach 12 \pm 2 Wochen – Visite 2) erhoben. Für die Gesamtstudie war eine Follow-up Visite nach einem Jahr vorgesehen, die jedoch nicht für die vorliegende explorative Substudie berücksichtigt wurde.

Anthropometrische Daten beinhalteten Größe in cm, gemessen mittels Metermaßes, Gewicht in kg, gemessen mittels geeichter Personenwaage und Bauchumfang in cm, gemessen mittels Metermaßes. Diese Parameter wurden initial nüchtern in leichter Bekleidung und ohne Schuhe erhoben. Der BMI wurde dann aus Größe und Gewicht errechnet (kg/m²). Des Weiteren wurden der Praxisblutdruck und die Herzfrequenz mittels eines Sphygmomanometers (Dynamap, Criticon, Norderstedt, Deutschland) nach 5 Minuten Ruhe im Sitzen gemessen. Die Messung des 24-h Blutdrucks erfolgte standardisiert mittels des Gerätes „Mobilograph“ (Mobil-O-Graph® PWA, I.E.M., Stolberg, Germany).

Eine Blutprobe wurde aus der Armvene entnommen. Der HbA1c wurde mit Standardmethode in % gemessen. Die Berechnung der Insulinsensitivität erfolgte mittels der Homöostase Model Erhebung (HOMA-Index) aus der Nüchtern Plasmaglukose (mmol/l) x Seruminsulin (μ U/ml) / 25 ermittelt. Weitere Laborparameter waren: Gesamtcholesterin (mg/dl), LDL-Cholesterin (mg/dl) und HDL-Cholesterin (mg/dl), Triglyzeride (mg/dl).

Durch standardisierte Fragebögen erfolgt die erweiterte Erhebung von subjektiven Parametern der Befindlichkeit und Lebensqualität: Die Lebensqualität wurde mit der deutschen Version des Short form 36 (Sf-36) erhoben und jeweils der psychischen und körperlichen Summenscore nach Vorgabe kalkuliert (Bullinger et. al 1995), Depressivität und Ängstlichkeit wurden mit der deutschen Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) (Herrmann et.al 1995).; Stimmung (POMS, Profile of Mood States) (Albani et.al 2005) erhoben.

3.1.2.3 Fallzahlplanung, Randomisierung und statistische Auswertung

Patienten wurden nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien und vorliegender schriftlicher Einverständniserklärung jeweils in die Interventions- bzw. die Kontrollgruppe randomisiert. Es erfolgte dabei eine Block-Randomisation mit variablen Blocklängen, stratifiziert nach Studienzentrum und dem Kriterium Einnahme/Nicht-Einnahme von antihypertensiven Medikation. Die Randomisierungsliste wurde mittels der Random Allocation Software (Saghaei 2004) durch den Biometriker vorbereitet und der Zugang zur Liste war Passwort-geschützt. Auf Basis dieser Liste wurden vom Biometriker sequenziell nummerierte, versiegelte undurchsichtige Umschläge mit Zuordnung zur jeweiligen Studiengruppe erstellt. Nach Erhalt der schriftlichen Einverständniserklärung öffnete der Studienarzt den Umschlag mit der niedrigsten Nummer und informierte den Patienten über die Gruppenzuordnung.

Die Fallzahlberechnung der Gesamtstudie wurde mit G*Power Software berechnet (Faul et al. 2007). Basierend auf früheren Studien zu multimodalen Lebensstilinterventionen bei metabolischem Syndrom wurde eine Effektgröße der Between-group Differenz von $d=0,5$ hypothetisiert. Für die Hauptstudie wurden 2 primäre Endpunkte definiert, die Gruppendifferenzen nach 3 Monaten für die HOMA- Insulinsensitivität und den 24-h systolischen Blutdruck. Bei einem Alpha von 2,5 % und einer Power ($1-\beta$) von 0,8 (80%) ergab sich danach eine erforderliche Fallzahl von $n=64$ Patienten je Gruppe. Bei einer angenommenen Drop-out-Rate von 10%, wurde der Einschluss von 142 Patienten für die Gesamtstudie kalkuliert. Für die vorliegende Substudie wurden ausschließlich die Patienten des Berliner Studienzentrums berücksichtigt ($n=71$). Dies erfolgte im Rahmen einer prädefinierten Substudie für die Berliner Patienten, die auch eine erweiterte molekularbiologisch-experimentelle Untersuchung beinhaltet. Die entsprechende Publikation dieser Daten (Mikrobiom, funktionellen Immunologie) ist separat in Vorbereitung. Da es sich bei dieser Studie um eine explorative Analyse einer Subpopulation handelt, wurde entsprechend methodischen Standards kein Hauptzielkriterium definiert.

Alle Analysen wurden mittels Intention-to-Treat ausgewertet, fehlende Daten wurden mittels der Markov chain Monte Carlo Methode imputiert (Schafer 1997). Baseline Gruppendifferenzen wurden mittels Student t-Tests für kontinuierliche Daten und den Chi-Quadrat Test für kategorielle Daten verwendet. Between-group Differenzen wurden mittels univariater Kovarianzanalyse (ANCOVA) berechnet. Für die vorliegende explorative Analyse der Substudie wurde ein p-Wert von $\leq 0,05$ als Signifikanzniveau definiert.

In Interviews und mittels standardisierter Fragebögen und einem Fasten- und

Ernährungstagebuch wurden die Medikamente und unerwünschte Ereignisse erfasst.

3.1.2.4 Intervention

In Studie 2 erhielten Teilnehmer, analog zu Studie 1, eine unbeeinflusste Fortführung der konventionellen Therapie Ihres metabolischen Syndroms, die an ihre Bedürfnisse und an den Schweregrad ihrer Erkrankung angepasst war und möglichst leitliniengemäß erfolgt sein sollte. Die ambulant behandelnden Ärzte und Ärztinnen wurden über die Teilnahme ihrer Patienten am Interventionsprogramm mit dem möglichen Einfluss, den diese auf die Behandlungsstrategie haben könnte, informiert. Die Teilnehmer beider Gruppen wurden darauf hingewiesen, ihr persönliches Maß an körperlicher Aktivität, das sie vor der Studie hatten beizubehalten und während der Studiendauer nicht zu verändern.

Die Interventionsgruppe, erhielt eine ambulante Heilfasten- und Ernährungstherapie mit Schulungen an insgesamt 10 Tagen in 10 Wochen. Den therapeutischen Schwerpunkt bildete das initiale Fasten gefolgt von Ernährungstherapie sowie Beratungen in Kombination mit Schulungen in Mind-Body medizinischen Therapieverfahren (Stressreduktionstechniken), geleitet von einer erfahrenen Gruppenleiterin und einem klinischen Arzt/Ärztin der Naturheilkunde. Die Intervention begann mit 5 Fastentagen nach der Buchinger Technik mit Gruppenschulungen zu den Themen Ernährung, Fasten sowie Stressreduktionstechniken. Die Fastenmethode wurde inhaltlich analog zu Studie 1 durchgeführt. Die begleitende Stressreduktion umfasste wesentliche Techniken der Mind-Body Medizin (u.a. Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson, geführte Meditationen, Visualisationen). Nach dem Fasten erfolgten eine strukturierte Ernährungsschulung und Planung nach den Prinzipien der traditionell mediterranen Ernährungsweise (Esposito et al. 2015).

Das periodische Fasten gliederte sich wie in Studie 1 in drei konsekutive Abschnitte:

1. Zu Beginn zwei hypokalorische sog. Entlastungstage mit leicht verdaulicher, pflanzenbasierter Ernährung und täglicher Kalorienzufuhr von 1000 - 1200 kcal.
2. Die Fastenperiode mit einer täglichen maximalen nutritiven Kalorienaufnahme zwischen 250-300 kcal über insgesamt 5 Tage.
3. Das Fastenbrechen und insgesamt 3 Aufbau- und Wiedereinführungstage mit stufenweiser Wiedereinführung von fester Nahrung.

Nach dem periodischen Fasten wurden die Patienten gebeten sich möglichst nach den Regeln einer vollwertigen, traditionellen Mittelmeerkost und möglichst pflanzenbasiert (vegetarisch) zu ernähren und es folgten entsprechende Schulungen.

Ernährungsprotokoll und Vermittlung:

Die Vermittlung und Schulung des Fastens erfolgten analog zu den in Studie 1 beschriebenen Methoden, lediglich die Dauer der strikten Fastenperiode war mit 5 Tagen geringer und die ärztliche Begleitung erfolgte durch Allgemeininternisten. Nach dem periodischen Fasten erfolgten wöchentliche, 5-6-stündige Gruppenschulungen und Übungen über insgesamt 10 Wochen. Das gesamte Schulungsprogramm umfasste 60 Stunden. In den Schulungen wurde schwerpunktmäßig eine pflanzenbasierte mediterrane Ernährung und pflanzenbasierte DASH Ernährung geschult. Die Vermittlung erfolgte mittels Vorträgen, interaktiver Informationsrunden, Lehrküchen, Selbsterfahrungsaustausch. Darüber hinaus erfolgte eine Schulung und Information in Techniken zur Stressreduktion wie beispielsweise PMR, geführte Meditationen und Atem-Techniken.

Die Kontrollgruppe in Studie 2 wurde ausführlich in der mediterranen und DASH Ernährung geschult, erhielt aber keine Fastentherapie. Die Inhalte der Mind-Body Medizin und Stressreduktion waren im Wesentlichen identisch zu Gruppe 1, es wurden aber keinerlei Aspekte von Fastenmethoden berücksichtigt. Das Programm hatte einen Gesamtumfang von 50 Stunden bei wöchentlichen Schulungen über 5 Stunden über ebenfalls insgesamt 10 Wochen Dauer.

4. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien 1 und 2 konsekutiv dargestellt.

4.1 Studie 1

4.1.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 157 Personen per Telefon oder E-Mail gescreent von denen sich 105 Personen als nicht geeignet erwiesen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten ($n = 95$), oder die Teilnahme verweigerten ($n = 10$). Es ergaben sich danach $n = 52$ zur Studienteilnahme geeignete Personen von denen jedoch weitere $n = 6$ Personen aufgrund einer Rücknahme der Studieneinwilligung vor Beginn der Interventionsphase wegfielen (early drop-out). Es verblieben demnach $n = 46$ Personen, die ihre schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme abgaben.

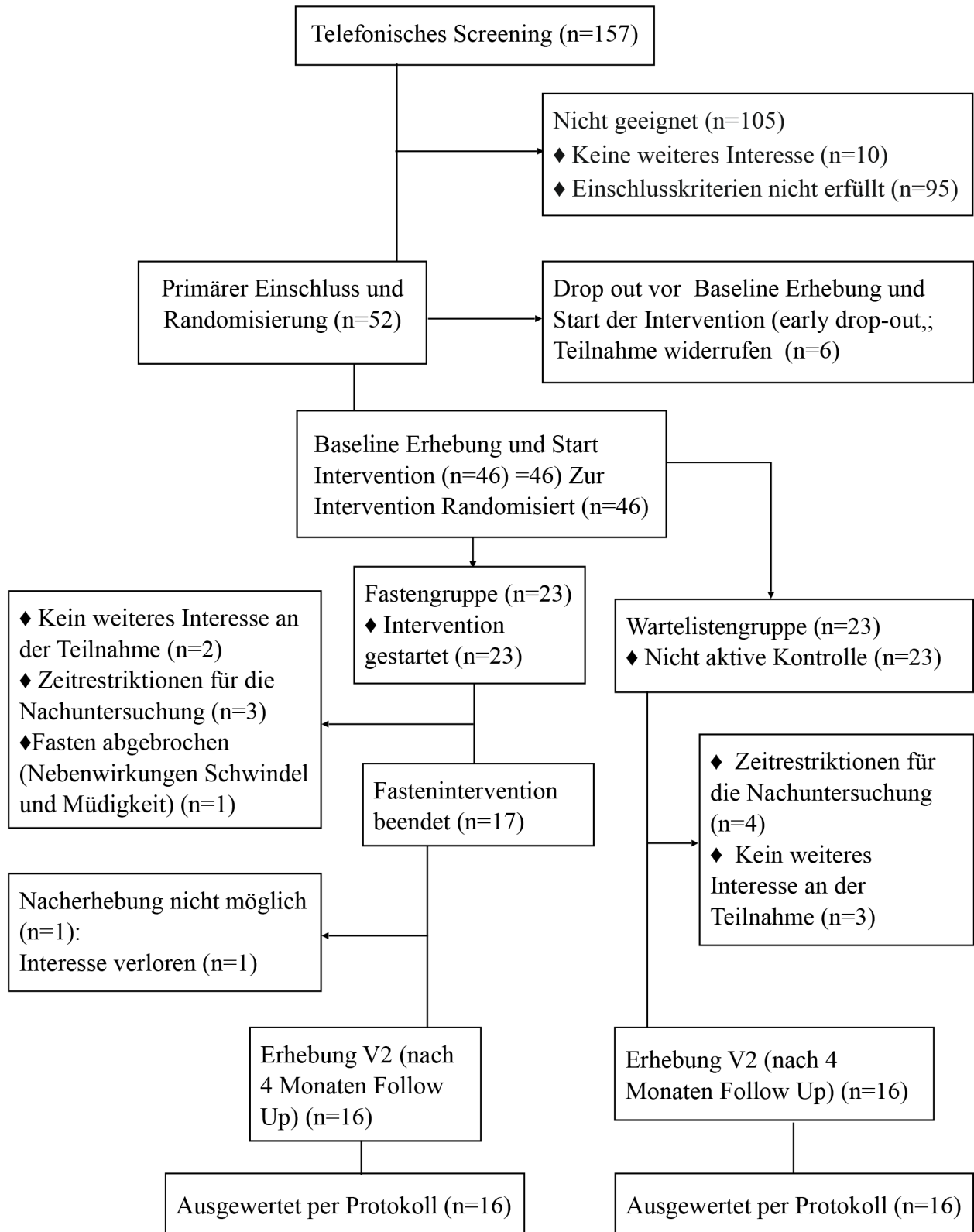
Zur per-Protokoll Auswertung konnten in beiden Gruppen insgesamt jeweils $n = 16$ Personen herangezogen werden. Gründe für weitere Drop-outs nach Randomisierung werden im Folgenden beschrieben.

In der Fastengruppe Schieden sieben Teilnehmer während der Fastenintervention und vier monatigen Studienphase aus. Gründe waren bei drei Teilnehmern ein Wohnungsumzug zur Zeit

der Fastenperiode und in der Studienphase. Eine Patientin in der Fastengruppe konnte trotz vorab klar gegebener Absicht ihren Nikotinabusus nicht beenden oder pausieren, was dadurch eine Kontraindikation für die Durchführung des Fastens auslöste. Weitere zwei Teilnehmer in der Fastengruppe zogen ihre Teilnahme nach dem Informationsabend zurück, nachdem sie vom detaillierten Ablauf der Fastenzeit erfuhren und dieser nicht mit ihren Erwartungen ausreichend übereinstimmte. Eine Teilnehmerin brach ihre Studienteilnahme nach dem 3. Fastentag nach dem Auftreten von leichten Beschwerden (Schwindelgefühl und Müdigkeit) sowie einem starken Verlangen nach Kaffee ab. In der Kontrollgruppe kam es ebenfalls zu vorzeitigen Studienabbrüchen. Drei Teilnehmer zogen ihre Studienteilnahme schriftlich bzw. im Telefonkontakt zurück. Vier weitere Teilnehmer konnten für das Follow-up trotz intensiver Bemühungen des Studienzentrums nicht erreicht werden und reagierten nicht auf schriftliche und mündliche Nachrichten aus Gründen verlorenen Interesses. Für die Teilnahme an Studie 1 konnte, im Gegensatz zu anderen Diabetesstudien, keine Aufwandsentschädigung geleistet werden, was vermutlich mit der hohen Abbruchrate in Verbindung zu bringen ist.

Abb. 3: zeigt zusammenfassend den Studien Flow Chart mit Anzahl der Teilnehmer, deren Daten in der finalen per-Protokoll Analyse berücksichtigt wurden.

Abb. 3: CONSORT 2010 Flow Diagramm Studie 1



4.1.2 Baseline Charakteristika

Trotz Randomisierung ergaben sich bei der kleinen Studienpopulation zur Baseline einzelne signifikante Gruppenunterschiede, was den anschließenden Gruppenvergleich limitierend beeinflusst. Zusammenfassend war hierbei die Kontrollgruppe durch eine stärkere Ausprägung des metabolischen Syndroms mit signifikant höherem diastolischem Blutdruck und höherer Nüchternglukose Konzentration sowie einem statistischen Trend zu höherem BMI und Insulinresistenz (HOMA-IR) charakterisiert. Deutlich höhere Werte für den Mittelwert der Serum Triglyzeride waren bei großer Streuung der Werte nicht signifikant, jedoch erhielt die Fastengruppe a priori wesentlich weniger Antidiabetika als die Kontrollgruppe, was als Hinweis auf unterschiedliche Schweregrade des Diabetes darstellen könnte.

Tab. 3 zeigt zusammenfassend die Baseline Charakteristika beider Gruppen inkl. p-Werte im nicht-parametrischen Test. (Adaptiert nach Quelle: Li, C, Sadraie, B. et. al 2017)

| | Fastengruppe=16 | Kontrollgruppe=16 | P |
|--------------------|------------------------|--------------------------|---------------|
| Alter | 64,7 ± 7 | 65,4 ± 5,72 | 0,74 |
| BMI | 30,7 ± 2,9 | 34 ± 6,7 | 0,09 |
| Gewicht kg | 89,3±12,6 | 95,3±17,9 | 0,09 |
| Bauchumfang cm | 110,1±9,0 | 114,1±14,3 | 0,35 |
| HbA1c | 7,58 ± 0,68 | 7,84 ± 0,79 | 0,37 |
| HOMA-IR | 5,82 ± 5,2 | 7,6 ± 6,1 | 0,07 |
| C-Peptid | 2,8 ± 1,41 | 2,97 ± 1,55 | 0,8 |
| Nüchternglukose | 152,8 ±18,5 | 189,6 ± 44,0 | 0,006* |
| Nüchterninsulin | 14,8 ± 11,1 | 15,9 ± 10,6 | 0,09 |
| RRsys. | 141,9 ±16 | 136,7± 19,5 | 0,19 |
| RRdia. | 85 ± 10,8 | 76,25 ± 13,1 | 0,048* |
| Gesamtcholesterin | 198 ±45,4 | 217,52 ± 37,7 | 0,20 |
| HDL | 51,47 ± 17,99 | 53,62 ± 18,6 | 0,75 |
| LDL | 112,5 ±44,8 | 116,9 ± 37,3 | 0,77 |
| HDL/LDL Verhältnis | 2,38 ± 1,12 | 2,43 ± 0,78 | 0,88 |
| Triglyzeride | 146,5 ±121,38 | 248,7 ± 192,61 | 0,35 |
| Kreatinin | 1,02 ± 0,2 | 0,96 ± 0,21 | 0,52 |
| GFR | 84,3 ± 14,15 | 75,7 ± 26,55 | 0,27 |
| WHO-5 | 16,4 ± 4,1 | 14,8 ± 6,5 | 0,43 |

BMI Body Mass Index, HbA1c Hämoglobin A1c, HOMA-IR Homeostasis Model Assessment, RR Praxis-Blutdruck, HDL High Density Lipoprotein, LDL Low Density Lipoprotein, GFR Glomeruläre Filtrationsrate, WHO-5 Fragebogen zum allgemeinen Wohlergehen der Welt Gesundheitsorganisation World Health Organisation. (© Psychiatric Research Unit, WHO Collaborating Center for Mental Health, Frederiksborg General Hospital, DK-3400 Hillerød)

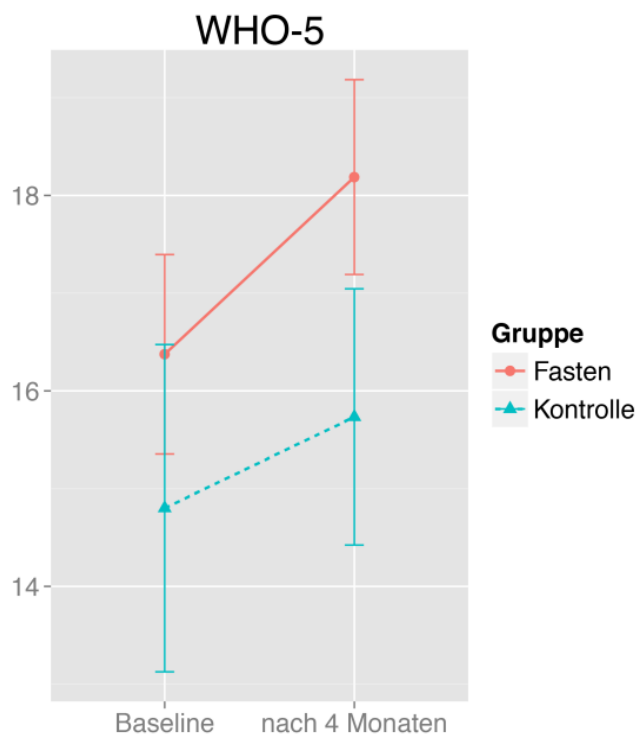
4.1.3 Ergebnisse und Verlauf der Zielparameter am Studienende

In der Fastengruppe zeigte sich bei niedrigerem Baseline Gewicht eine signifikant stärkere Absenkung des Körpergewichts nach 4 Monaten von im Mittel $-3,5 \pm 4,5$ kg vs. $-2,0 \pm 4,8$ kg in der Kontrollgruppe ($-3,0(95\%CI:-6;-0,4)$ kg; $p=0,03$). Analog zeigte sich eine stärkere Reduktion des Bauchumfanges um $-4,4 \pm 4,3$ cm vs. $-0,3 \pm 2,0$ cm ($-4(95\%CI:-6;-2)$ cm; $p=0,001$).

Kein statistisch signifikanter Unterschied fand sich in den Verläufen der HbA1c Konzentration, die in beiden Gruppen leicht absank. Ebenfalls kein signifikanter Gruppenunterschied zeigte sich in der Absenkung der Nüchtern glukose, die bei Intragruppenbetrachtung in der Kontrollgruppe ausgeprägter war. Die Serum Insulinkonzentration reduzierte sich tendenziell stärker in der Fastengruppe ($-2(95\%CI: -6,0,0,7)\mu U/ml$; $p=0,09$), wohingegen der HOMA-Index in beiden Gruppen vergleichbar leicht absank. Die mittels WHO-5 erfasste Lebensqualität zeigte ein günstigeren Verlauf für die Fastengruppe mit einem Anstieg des Summscores im Follow-up um im Mittel $1,8 \pm 2,2$ Punkte vs. $0,9 \pm 2,7$ in der Kontrollgruppe ($1(95\%CI:0,0; 2,0)$; ($p=0,04$).

Abbildung 4 illustriert den Verlauf des WHO-5.

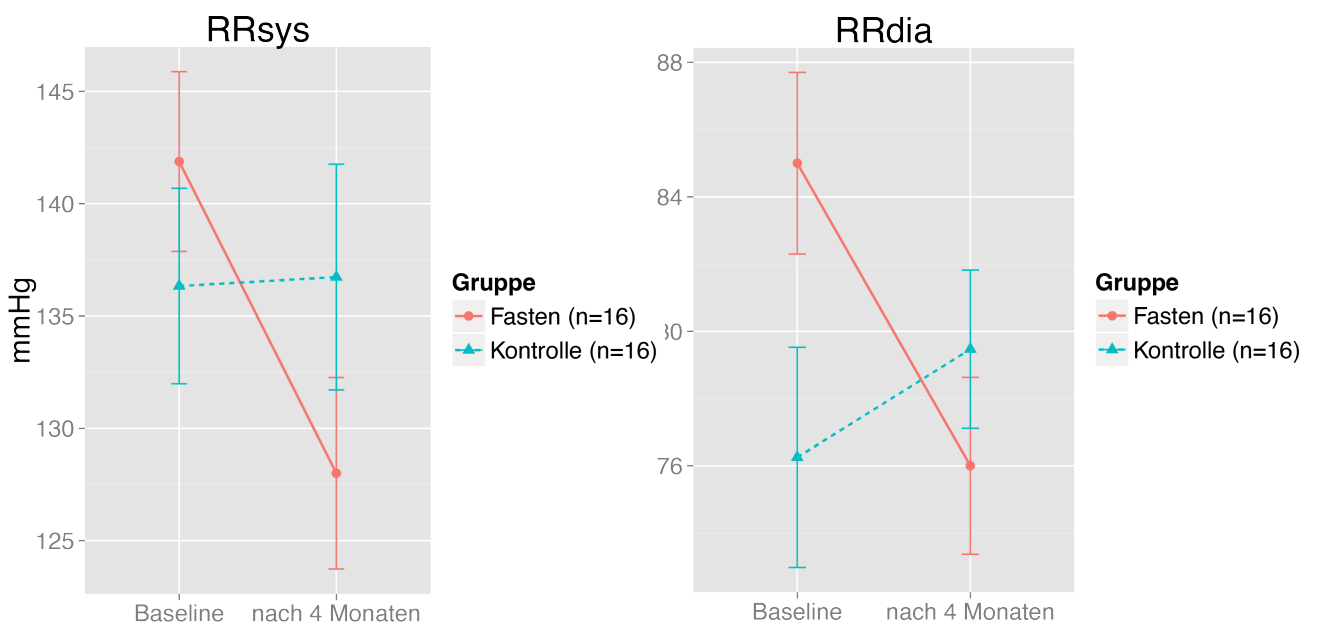
Abb. 4: Lebensqualität nach WHO-5 Fragebogen von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 4 Monaten. Mittelwert und Standardabweichung. Anstieg des Summenscores um im Mittel $1,8 \pm 2,2$ Punkte in der Fastengruppe vs. $0,9 \pm 2,7$ in der Kontrollgruppe ($95\%CI:0,0; 2,0$); ($p=0,04$).
(Wilcoxon signed rank test)



Ein deutlicher Unterschied zeigte sich hingegen in den Blutdruck Verläufen, die in Abb. 5a und 5b wiedergegeben sind.

Abb. 5a (links): Praxisblutdruck systolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 4 Monaten. Mittelwert und Standardabweichung. Absenkung der systolischen Kontrollgruppe (Gruppenunterschied $-15(95\%CI; -25; -2)$ mmHg; $p=0,01$).

Abb. 5b (rechts): Praxisblutdruck diastolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 4 Monaten. Mittel und Standardabweichung. Absenkung des diastolischen RR um $-9,0 \pm 12,3$ mmHg in der Fastengruppe vs. Erhöhung um $3,2 \pm 11,9$ mmHg in der Kontrollgruppe (Gruppenunterschied $-11,5(95\%CI; -20; -5)$ mmHg; $p=0,003$).



Die Zielparmeter zu Baseline, im Verlauf und Intra- und Intergruppendifferenzen mit p-Werten und 95% Konfidenzintervallen (CI) sind in Tabelle 4 zusammenfassend dargestellt.

(Adaptiert nach Li, C., Sadraie, B. et al. 2017)

*Wilcoxon signed rank test; **Exact Wilcoxon Mann-Whitney Rank Sum Test

Tab.4: Darstellung der untersuchten Zielparame-ter zu Baseline und Follow-up mit Mittel \pm SD sowie Intra- und Intergruppendifferenzen mit p-Werten und 95% Konfidenzintervallen (CI) (Adaptiert nach Quelle: Li C. , Sadrate B. et al. 2017) *wilcoxon signed rank test*

| | Fastengruppe | | | | Kontrollgruppe | | | | Gruppenvergleich | | |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|--------------|-------------------|-------------------|------------------------------|-------------|----------------------|--------------|--|
| | Ausgangs-wert | Follow up | Änderung Mittelwert \pm SD | P Wert** | Ausgangs-wert | Follow-up | Änderung Mittelwert \pm SD | P Wert* | Unterschied (95% CI) | P Wert** | |
| HbA1c (%) | 7,6 \pm 0,7 | 7,4 \pm 1,2 | -0,2 \pm 1,1 | 0,3 | 7,8 \pm 0,8 | 7,7 \pm 0,9 | -0,2 \pm 0,8 | 0,28 | -0,1(-0,7; 0,7) | 0,70 | |
| Gewicht (kg) | 89,3 \pm 12,6 | 85,8 \pm 13,4 | -3,5 \pm 4,45 | 0,01 | 95,3 \pm 17,9 | 93,3 \pm 15,6 | -2,0 \pm 4,8 | 0,83 | -3 (-6, -0,4) | 0,03 | |
| BMI (kg/m²) | 30,7 \pm 2,9 | 29,5 \pm 3,5 | -1,2 \pm 1,7 | 0,16 | 34,0 \pm 6,7 | 33,3 \pm 6,6 | -0,6 \pm 2,6 | 0,08 | -1 (-2,0; -0,04) | 0,03 | |
| Bauchumfang (cm) | 110,1 \pm 9,0 | 105,6 \pm 9,6 | -4,4 \pm 4,3 | 0,001 | 114,1 \pm 14,3 | 113,8 \pm 14,4 | -0,3 \pm 2,0 | 0,72 | -4 (-6, -2) | 0,001 | |
| RRsys. (mmHg) | 141,9 \pm 16 | 128 \pm 17 | -13,9 \pm 15,3 | 0,04 | 136,3 \pm 16,9 | 136,7 \pm 19,5 | 0,4 \pm 15,8 | 0,25 | -15 (-25;-2) | 0,01 | |
| RRdiast.(mmHg) | 85 \pm 10,8 | 76 \pm 10,5 | -9 \pm 12,3 | 0,02 | 76,3 \pm 13,1 | 79,5 \pm 9,4 | 3,2 \pm 11,9 | 0,17 | -11,5(-2;-5) | 0,003 | |
| Triglyceride(mg/dl) | 192,5 \pm 121,4 | 165,9 \pm 110,3 | -26,6 \pm 88,47 | 0,2 | 248,7 \pm 192,6 | 246,1 \pm 187,6 | -2,5 \pm 81,9 | 0,9 | -21,3(-75,40) | 0,5 | |
| Insulin (uU/ml) | 14,8 \pm 11,1 | 11,4 \pm 7,6 | -3,5 \pm 9,3 | 0,42 | 15,9 \pm 10,6 | 15,7 \pm 11,9 | -0,2 \pm 5,4 | 0,05 | -2 (-6;0,7) | 0,09 | |
| Glukose (mg/dl) | 152,8 \pm 18,5 | 142,1 \pm 28,4 | -10,6 \pm 30,4 | 0,15 | 189,6 \pm 44,0 | 151,1 \pm 28,7 | -38,44 \pm 46,0 | 0,02 | 20,5(-9,51) | 0,13 | |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 197,8 \pm 45,4 | 197,3 \pm 29,4 | -0,5 \pm 27,1 | 0,5 | 217,5 \pm 37,7 | 202,0 \pm 38,7 | -15,5 \pm 27,4 | 0,84 | 14(-6,34) | 0,14 | |
| HDL (mg/dl) | 51,4 \pm 18 | 58 \pm 21 | 6,5 \pm 23,3 | 0,2 | 53,6 \pm 18,6 | 51,4 \pm 18,8 | -2,3 \pm 6,9 | 0,2 | 6(-2,11) | 0,14 | |
| LDL (mg/dl) | 112,5 \pm 44,8 | 109,9 \pm 37,1 | -2,6 \pm 26,9 | 0,9 | 116,9 \pm 37,3 | 109,1 \pm 35,3 | -7,8 \pm 17,3 | 0,41 | 7,6(-10,20) | 0,2 | |
| HDL/LDL (mg/dl) | 2,4 \pm 1,1 | 2,4 \pm 1,2 | 0,02 \pm 0,98 | 0,6 | 2,4 \pm 0,8 | 2,4 \pm 0,9 | -0,04 \pm 0,7 | 0,7 | 0 (-0,5; 0,5) | 0,9 | |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,0 \pm 0,2 | 0,9 \pm 0,2 | -0,1 \pm 0,2 | 0,09 | 0,96 \pm 0,21 | 0,96 \pm 0,23 | 0 \pm 0,09 | 0,7 | -0,04(-0,21; 0,05) | 0,41 | |
| HOMA-IR | 5,8 \pm 5,2 | 4,3 \pm 3,7 | -1,5 \pm 4,6 | 0,08 | 7,6 \pm 6,1 | 6,2 \pm 6,2 | -1,5 \pm 2,1 | 0,06 | 0(-1,5; 2,4) | <0,001 | |
| WHO-5 (Score) | 16,4 \pm 4,1 | 18,2 \pm 4,0 | 1,8 \pm 2,2 | 0,003 | 14,8 \pm 6,5 | 0,9 \pm 2,74 | 1(0,2) | 0,61 | 1(0,2) | 0,04 | |

4.1.4 Medikamente und medikamentöse Anpassungen im Studienverlauf

Im Studienverlauf ergaben sich medikamentöse Anpassungen, die nicht Gegenstand der Studienintervention waren, aber Einfluss auf die dargestellten Ergebnisse haben können. Die Gesamtzahl der eingenommenen antidiabetischen Medikamente ist in Tabelle 5 dargestellt. Hier zeigte sich zum Studienende eine Verringerung von 6 auf 3 Patienten in der Fastengruppe, die 3 verschiedene Medikamente einnahmen, während die medikamentöse Verteilung in der Kontrollgruppe weitgehend unverändert blieb.

Tab. 5: Anzahl und Verteilung der verordneten Diabetes Medikamente vor und nach der Intervention im Vergleich zwischen Fasten- und Kontrollgruppe

| Gruppen | n =Anzahl an Antidiabetika | | | |
|-------------------------------|----------------------------|--------|--------|--------|
| | 1 Med. | 2 Med. | 3 Med. | 4 Med. |
| Kontrolle Baseline, n | 1 | 8 | 3 | 4 |
| Kontrolle Follow-up, n | 1 | 7 | 4 | 4 |
| Fasten Baseline, n | 1 | 9 | 6 | 0 |
| Fasten Follow-up, n | 2 | 11 | 3 | 0 |

Im Folgenden sind die Medikamente und ihre Anpassungen nach einzelnen Wirkstoffgruppen in beiden Gruppen dargestellt.

Tab. 6: Verlauf medikamentöser Therapie beider Gruppen; Angaben jeweils in üblichen Tagesdosen.

| Medikament | Fastengruppe | | Kontrollgruppe | |
|------------------|--------------|------|----------------|------|
| | Beginn | Ende | Beginn | Ende |
| Metformin | | | | |
| 1000 mg | 2 | 2 | 1 | 1 |

| | | | | |
|--------------------------|----|----|----|----|
| 1500 mg | 3 | 2 | 0 | 0 |
| 2000mg | 10 | 10 | 11 | 12 |
| 2500 mg | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 3000 mg | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Sulfonylharnstoff | | | | |
| 0,5 mg | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 1 mg | 1 | 1 | 0 | 0 |
| 2 mg | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 3mg | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 4mg | 2 | 0 | 0 | 0 |
| DPP4-Hemmer | | | | |
| 100 mg | 7 | 7 | 5 | 5 |
| SGLT-2-Inhibitor | | | | |
| 10 mg | 0 | 0 | 0 | 1 |
| GLP-1 | | | | |
| Byetta 20 µg | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Victoza 1,8 mg | 1 | 1 | 6 | 6 |
| Insulinprandial | | | | |
| <10 IE | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 11-20 IE | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 21-30 IE | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 31IE-50 IE | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 51-70 IE | 0 | 0 | 2 | 4 |
| Basalinsulin | | | | |
| <10 IE | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 11-20 IE | 1 | 2 | 2 | 1 |
| 21-30 IE | 0 | 0 | 4 | 3 |
| 31IE-50 IE | 1 | 0 | 2 | 2 |
| 51-70 IE | 0 | 0 | 1 | 2 |

In der Fastengruppe konnte eine deutliche Einsparung an Sulfonylharnstoffen (von im Mittel 8 mg auf 2 mg) erreicht werden, wie auch eine Einsparung an Basalinsulin (54 internationale Einheiten (IU) bei einem Patienten). GLP-1 Analoga wurden in der Fastengruppe im Mittel um 1,8 µg reduziert und DDP-4 Hemmer und Metformin um 50 mg bzw. um 4000 mg erhöht. In der Kontrollgruppe hingegen wurde die mittlere Insulin Dosis um 147 IU erhöht sowie Metformin und SGLT-2 Hemmer um 500 mg bzw. 10 mg erhöht. Zusammenfassend verweisen die Verläufe und Anpassungen der Medikamente und ihrer Dosierungen deskriptiv einen günstigen Effekt des Fastens auf die Glukoregulation.

4.1.5 Sicherheit und unerwünschte Wirkungen

Im gesamten Studienverlauf wurden keinerlei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet oder im Abschlussinterview berichtet. Von insgesamt drei Patientinnen wurde über Kopfschmerzen in den ersten 1-2 Tagen der Fastenperiode berichtet. Eine Teilnehmerin berichtete von leichtem Schwindelgefühl. Hunger wurde von keinem der Teilnehmer/innen als schwerwiegend advers empfunden. Das ambulant durchgeführte Fasten wurde demnach in der Per-Protokoll Population dieser Arbeit gut toleriert.

4.2 Studie 2

4.2.1 Studienpopulation

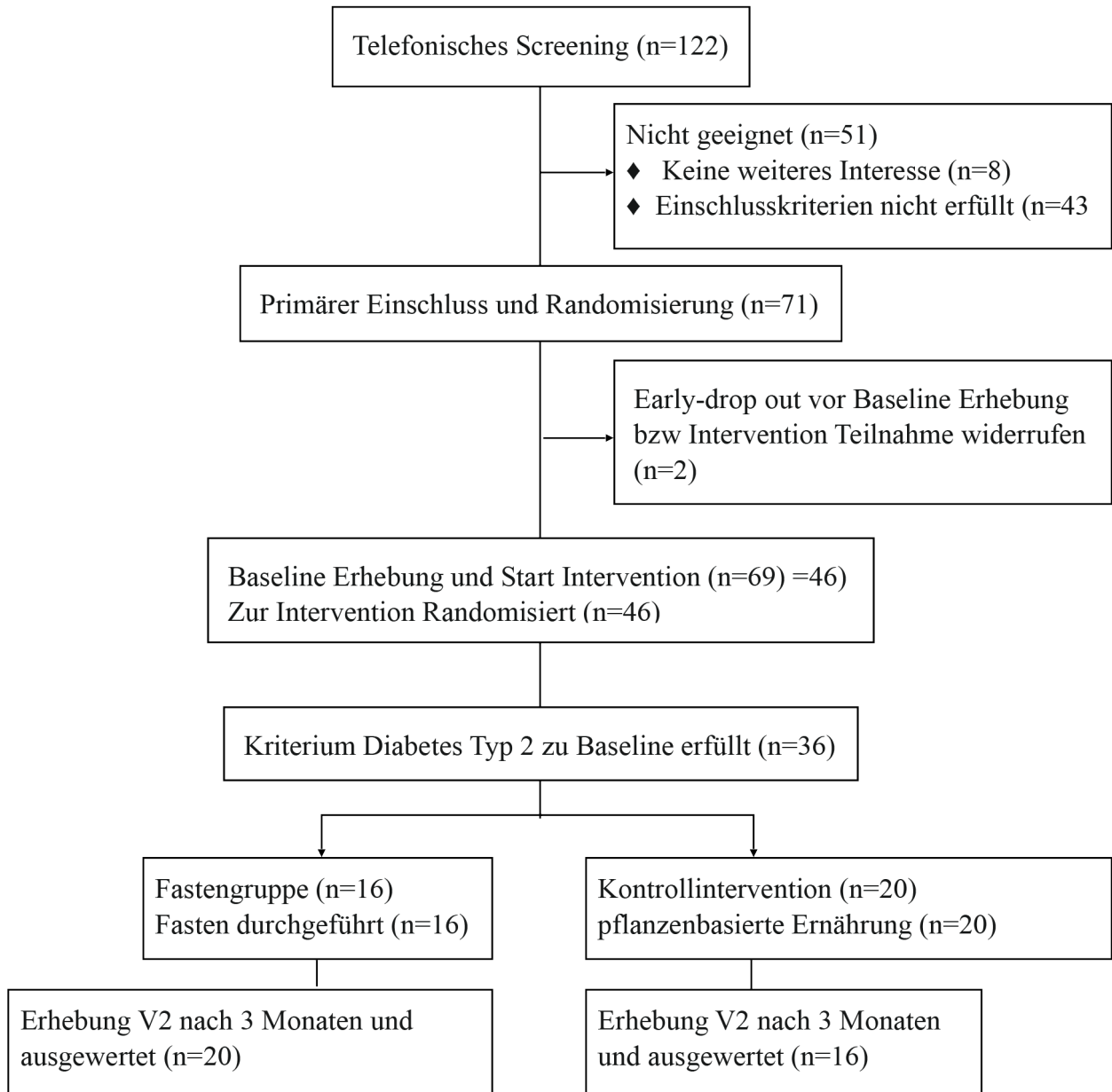
Insgesamt wurden 125 Personen per Telefon oder E-Mail für die indikationsübergreifende Population des Berliner Zentrums gescreent von denen sich 51 Personen als nicht geeignet erwiesen, da sie die Einschlusskriterien nicht erfüllten (n = 35), oder die Teilnahme verweigerten (n = 16). Es ergaben sich danach n = 71 zur Studienteilnahme geeignete Personen, die nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung randomisiert entweder der Interventionsgruppe (Fasten+ intensivierete Ernährungsschulung zur pflanzenbasierten Ernährung mit Schwerpunkt auf mediterrane Diät und DASH Diät; n=35) oder der Kontrollgruppe (Ernährungsschulung ohne Fasten; n = 36) zugeordnet wurden. Für die vorliegende Auswertung wurde danach die Population selektiert, die aufgrund der Kriterien aktuelle antidiabetische medikamentös Therapie oder HbA1-c >6,5% als Patienten mit Diabetes Typ 2 klassifiziert wurden. Danach verblieben insgesamt n=36 Patienten in der zu analysierenden Population, n=16 in der Fastengruppe und n = 20 in der Kontrollgruppe.

Abb. 6 zeigt zusammenfassend den Studien Flow Chart mit Anzahl der Teilnehmer, deren Daten in der finalen per-Protokoll Analyse berücksichtigt wurden.

Abb. 6: CONSORT 2010 Flow Diagramm Studie 2

CONSORT

Flow Chart



4.2.2 Baseline Charakteristika

Auch in dieser Studie ergaben sich trotz randomisierter Gruppenallokation bei der kleinen Studienpopulation zur Baseline einzelne signifikante Gruppenunterschiede. Die Fastengruppe war etwas jünger als die Kontrollgruppe (60,0 vs. 64,5 Jahre; $p=0,082$). Hinsichtlich des metabolischen Phänotyps war, umgekehrt als in Studie 1, die Fastengruppe durch eine stärkere Ausprägung der Adipositas (Gewicht $106,5 \pm 17,3$ kg vs. $93,5 \pm 13,3$ kg; $p=0,02$, respektive BMI $35,4 \pm 4,3$ kg/m² vs. $31 \pm 3,0$ kg/m²; $p<0,002$) charakterisiert. Es fand sich ein signifikant größerer Bauchumfang in der Fastengruppe, aber eine Ausgeglichenheit zwischen den Gruppen in den Parametern der Glukoregulation und der Blutfette. Die Blutdruckwerte waren sowohl für den Praxis Blutdruck als auch für den 24-h Blutdruck konsistent höher in der Kontrollgruppe gegenüber der Fastengruppe, der Gruppenunterschied des 24-h diastolischen Blutdruckwertes zu Baseline war hierbei statistisch signifikant ($p=0,12$).

Hinsichtlich des Lebensalters, der Anthropometrie, der Blutdruck- und Blutlipid Werte war die hier untersuchte Population der Studie 2 vergleichbar zur Population der Studie 1. Entsprechend den in Studie 1 definierten Einschlusskriterien zeigten diese Patienten eine deutlichere diabetische Stoffwechsellage mit höheren Ausgangswerten für den HbA1c Wert und einer stärker betonten Insulinresistenz im HOMA-IR Score sowie intensiverer antidiabetischer Behandlung einschließlich Insulintherapie.

Tab. 7 zeigt zusammenfassend die Baseline Charakteristika beider Gruppen inkl. p-Werte im parametrischen Test für Studie 2.

| | Fastengruppe n=16 | Kontrollgruppe n=20 | p-Wert |
|-------------------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 58,8 ± 8,0 | 63,7 ± 7,8 | 0,08 |
| Geschlecht, m (n) | 8 | 8 | 0,8 |
| Gewicht (kg) | 106,5 ± 17,3 | 93,5 ± 13,3 | 0,02 |
| BMI (kg/m²) | 35,4 ± 4,3 | 31,0 ± 3,1 | 0,002 |
| Bauchumfang (cm) | 121,4 ± 11,0 | 110,5 ± 6,5 | 0,002 |
| HbA1C (%) | 6,5 ± 0,6 | 6,5 ± 0,9 | 0,96 |
| HOMA –IR | 5,54 ± 3,36 | 4,29 ± 2,60 | 0,23 |
| Nüchtern glukose (mg/dl) | 142,2 ± 14,3 | 153,6 ± 18,5 | 0,28 |
| Insulin (uU/ml) | 16,6 ± 9,3 | 13,1 ± 6,3 | 0,21 |
| RR-24h syst. (mmHg) | 128,5 ± 9,9 | 134,0 ± 10,1 | 0,11 |
| RR-24h diast. (mmHg) | 77,4 ± 6,4 | 82,8 ± 7,0 | 0,023 |
| RR Praxis diast. (mmHg) | 83,8 ± 10,1 | 89,2 ± 9,7 | 0,12 |
| RR Praxis syst. (mmHg) | 132,5 ± 13,8 | 143,2 ± 20,0 | 0,07 |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 213,0 ± 35,1 | 215,1 ± 54,4 | 0,89 |
| HDL Cholesterin (mg/dl) | 50,7 ± 13,4 | 45,0 ± 8,4 | 0,15 |
| LDL Cholesterin (mg/dl) | 133,8 ± 30,0 | 128,2 ± 45,4 | 0,66 |
| LDL-HDL Quotient | 2,79 ± 0,84 | 3,0 ± 1,48 | 0,59 |
| Triglyzeride (mg/dl) | 167,4 ± 49,5 | 249,5 ± 167,8 | 0,049 |
| Glukose_Plasma (mg/dl) | 131,9 ± 32,2 | 129,8 ± 36,4 | 0,85 |
| SF36 - ksk (Pkt) | 42,1 ± 8,9 | 40,0 ± 9,5 | 0,50 |
| SF36 - psk (Pkt) | 44,9 ± 12,6 | 50,1 ± 10,0 | 0,19 |
| HADS Angst Score (Pkt) | 7,3 ± 4,7 | 5,4 ± 3,3 | 0,18 |
| HADS Depressions Score (Pkt) | 6,1 ± 4,2 | 5,8 ± 3,8 | 0,81 |

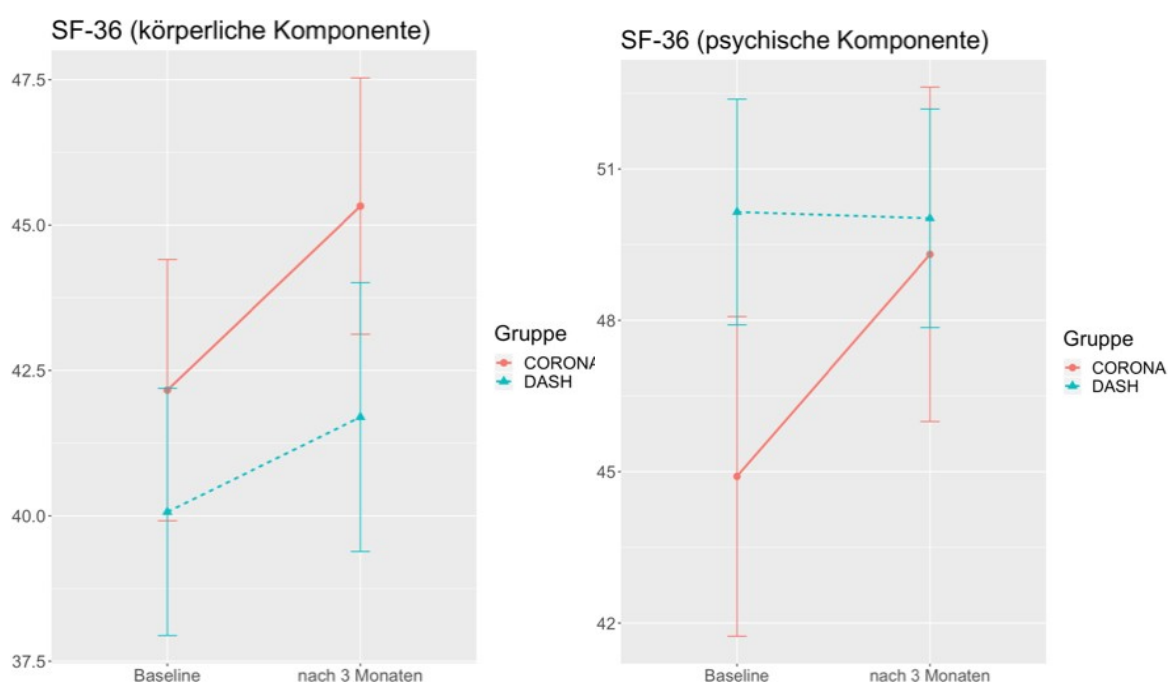
4.2.3 Ergebnisse und Verlauf der Zielparameter nach 3 Monaten

In der Fastengruppe zeigte sich bei höherem Baseline Gewicht eine signifikant stärkere Absenkung des Körpergewichts nach 3 Monaten von im Mittel $-6,5 \pm 4,4$ kg vs. $-0,4 \pm 2,7$ kg in der Kontrollgruppe ($-5,94(95\%CI: -8.4; -3.5)$ kg; $p<0.001$). Analog zeigte sich eine stärkere Reduktion des Bauchumfanges um $-6,3 \pm 5,8$ cm in der Fastengruppe vs. -1.4 ± 3.48 cm in der Kontrollgruppe ($-3.6 (95\%CI: -8; -1)$ cm; $p=0.017$).

Hinsichtlich der Parameter der diabetischen Stoffwechsellage zeigte sich in der Intragruppenbetrachtung eine diskrete, aber konsistente Verbesserung der Werte für HbA1c, Nüchternblutglukose, Insulinkonzentration und HOMA-IR Score mit einem statistischen Trend zugunsten der Fastengruppe für die Höhe des HbA1c Wertes ($p=0,063$) und für den HOMA-IR Score ($p=0,077$).

Der Verlauf der Blutdruckwerte in der Praxisblutdruckmessung und in der 24-h Blutdruckmessung war nicht konsistent mit Studie 1. Es zeigte sich in der Praxisblutdruckmessung keine signifikante systolische Blutdruckveränderung in der Fastengruppe ($0,3 \pm 14,3$ mmHg), aber eine Absenkung in der Kontrollgruppe ($-9,4 \pm 17,1$) und resultierenden Gruppendifferenz von $-5,06(95\%CI: -1,5; 20.5)$ mmHg; $p=0,081$ mit einem statistischen Trend für die Gruppendifferenz, möglicherweise als Folge einer Regression zur Mitte bei einem deutlich höherem Baseline Wert in der Kontrollgruppe ggü. der Fastengruppe.

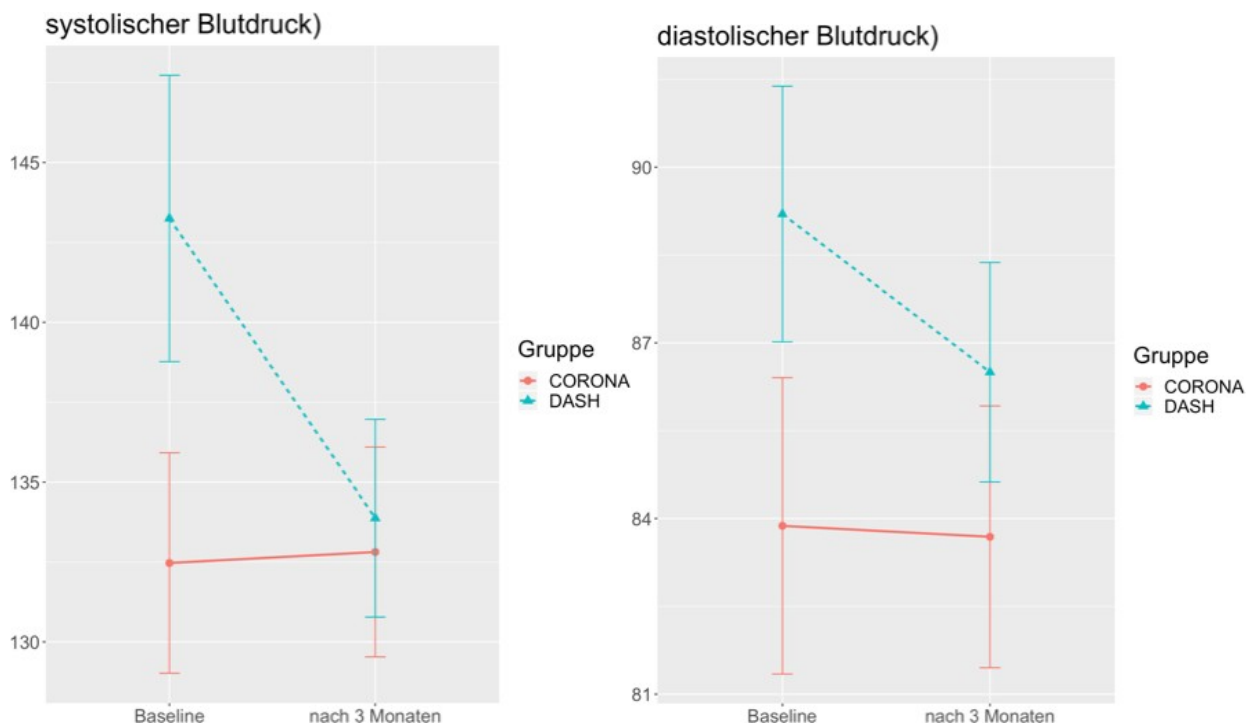
Abb. 7a und 7b: Physische und psychische Lebensqualität im Sf-36 von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich Baseline und nach 3 Monaten. Mittel und Standardabweichung.



Für die Lebensqualität zeigte sich eine Verbesserung in beiden Gruppen mit leicht günstigerem Effekt für die Fastengruppe. Abbildung 6a und 6b stellen den Verlauf der psychischen und physischen Lebensqualität im Sf-36 für beide Gruppen im Verlauf dar.

Abb. 8a (links): (Praxisblutdruck) RR systolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich zur Baseline und nach 3 Monaten. Mittelwert und Standardabweichung. Keine signifikante Änderung systolischen RR mit $0,3 \pm 14,3$ mmHg in der Fastengruppe vs. Absenkung um $-9,4 \pm 17,1$ mmHg in der Kontrollgruppe (Gruppenunterschied $-5,06(95\%CI: 1,5; 20,5)$ mmHg; $p=0,081$)

Abb. 8b (rechts): (Praxisblutdruck) RR diastolisch von Fasten- und Kontrollgruppe im Vergleich zur Baseline und nach 3 Monaten. Mittelwert und Standardabweichung. Keine signifikante Änderung des diastolischen RR um $-0,2 \pm 8,4$ mmHg in der Fastengruppe vs. Absenkung um $-2,7 \pm 7,4$ mmHg in der Kontrollgruppe (Gruppenunterschied, $-1,58(95\%CI: -3,5; 8,5)$ mmHg; $p=0,364$).



Zusammenfassend sind die gemessenen Zielparameter zu Baseline, im Verlauf und die respektiven Intra- und Intergruppendifferenzen mit p-Werten und 95% Konfidenzintervallen (CI) in **Tabelle 8** dargestellt. (Ancova, Analysis of Covariance)

Tab. 8: Darstellung der untersuchten Zielparameter zu Baseline und Follow-up mit Mittelwert \pm SD sowie Intra- und Intergruppendifferenzen mit p-Werten und 95% Konfidenzintervallen (CI) * Ancova (Analysis of Covariance)*

| | Fastengruppe | | | Kontrollgruppe | | | Gruppenvergleich | | | |
|--------------------------------|------------------|------------------|--------------------------|----------------|-------------------|-------------------|--------------------------|--------|----------------------|--------|
| | Ausgangswert | Follow-up | Änderung Mittel \pm SD | P-Wert | Ausgangswert | Follow-up | Änderung Mittel \pm SD | P-Wert | Unterschied (95% CI) | P-Wert |
| BMI(kg/m ²) | 35,4 \pm 4,3 | 33,1 \pm 4,39 | -2,3 \pm 1,7 | <0,001 | 31,0 \pm 3,0 | 30,9 \pm 3,2 | -0,1 \pm 0,08 | 0,31 | -1,08 (-2,9; -1,2) | <0,001 |
| Praxis-Blutdruck syst. (mmHg) | 132,5 \pm 13,8 | 132,8 \pm 13,1 | 0,3 \pm 14,3 | 0,95 | 143,3 \pm 20,0 | 133,9 \pm 13,8 | -9,4 \pm 17,1 | 0,04 | -5,06 (-1,5; 20,5) | 0,081 |
| Praxis-Blutdruck diast. (mmHg) | 83,9 \pm 10,1 | 83,7 \pm 8,9 | -0,2 \pm 8,4 | 0,95 | 89,2 \pm 9,7 | 86,5 \pm 8,4 | -2,7 \pm 7,4 | 0,145 | -1,58 (-3,5; 8,5) | 0,364 |
| RRsyst.(mmHg) 24h | 128,6 \pm 9,9 | 125,0 \pm 8,2 | -3,6 \pm 6,5 | 0,038 | 134,0 \pm 10,1 | 130,8 \pm 13,3 | -3,3 \pm 13,8 | 0,126 | -0,69 (-5; 7) | 0,534 |
| RRdiast.(mmHg)24h | 77,4 \pm 6,4 | 77,2 \pm 5,6 | -0,2 \pm 4,2 | 0,777 | 82,8 \pm 7,0 | 80,3 \pm 10,2 | -2,5 \pm 8,8 | 0,15 | -1,63 (-1; 8) | 0,201 |
| Gewicht (kg) | 106,5 \pm 17,3 | 100,0 \pm 17,9 | -6,5 \pm 4,4 | <0,001 | 93,5 \pm 13,3 | 93,1 \pm 13,1 | -0,4 \pm 2,7 | 0,255 | -5,94 (-8,4; -3,5) | <0,001 |
| Bauchumfang(cm) | 121,4 \pm 11,0 | 115,1 \pm 13,2 | -6,3 \pm 5,8 | 0,003 | 110,5 \pm 6,5 | 109,1 \pm 7,1 | -1,4 \pm 3,48 | 0,087 | -3,58 (-8; -1) | 0,017 |
| Gesamtcholesterin (mg/dl) | 213,0 \pm 35,1 | 202,4 \pm 40,8 | -10,6 \pm 31,8 | 0,266 | 215,1 \pm 54,4 | 214,1 \pm 46,2 | -1 \pm 39,4 | 0,533 | -5,27 (-27,1; 15,9) | 0,688 |
| HDL-Cholesterin (mg/dl) | 50,7 \pm 13,4 | 51,1 \pm 10,8 | 0,4 \pm 9,0 | 0,937 | 45,0 \pm 8,4 | 43,8 \pm 7,8 | -1,2 \pm 7,3 | 0,327 | -0,49 (-3,9; 6,7) | 0,492 |
| LDL-Cholesterin (mg/dl) | 133,8 \pm 30,0 | 125,0 \pm 37,8 | -8,7 \pm 27,6 | 0,301 | 128,2 \pm 45,5 | 134,5 \pm 37,5 | 6,3 \pm 33,3 | 0,533 | -0,37 (-30,9; 7,7) | 0,22 |
| LDL-HDL_Quotient | 2,79 \pm 0,84 | 2,59 \pm 0,99 | -0,2 \pm 0,66 | 0,464 | 3,0 \pm 1,48 | 3,25 \pm 1,45 | 0,25 \pm 0,67 | 0,064 | 0,05 (-0,8; 0) | 0,039 |
| Triglyceride (mg/dl) | 167,4 \pm 49,6 | 163,6 \pm 64,7 | -3,8 \pm 58,9 | 0,836 | 249,5 \pm 167,8 | 219,9 \pm 152,4 | -29,5 \pm 108,6 | 0,36 | -18,08 (-26,8; 58) | 0,534 |
| Glukose_Plasma (mg/dl) | 131,9 \pm 32,2 | 117,8 \pm 17,6 | -14,2 \pm 30,2 | 0,163 | 129,8 \pm 36,4 | 132,9 \pm 34,2 | 3,1 \pm 21,1 | 0,43 | -4,58 (-30,8; 1,6) | 0,071 |
| HbA1C (%) | 6,50 \pm 0,6 | 6,26 \pm 0,72 | -0,24 \pm 0,7 | 0,061 | 6,5 \pm 0,9 | 6,51 \pm 0,9 | 0 \pm 0,51 | 0,872 | -0,11 (-0,7; 0) | 0,063 |
| Glukose kapillär (mg/dl) | 142,2 \pm 14,3 | 124,6 \pm 11,9 | -17,6 \pm 10,9 | 0,008 | 153,6 \pm 18,5 | 148,8 \pm 32,4 | -4,8 \pm 18,3 | 0,625 | -12,7 (-32; 5,3) | 0,354 |
| Insulin (uU/dl) | 16,6 \pm 9,3 | 13,6 \pm 7,1 | -3,0 \pm 5,1 | 0,039 | 13,1 \pm 6,4 | 12,2 \pm 4,9 | -0,9 \pm 6,3 | 0,622 | -1,82 (-6,5; 1,7) | 0,226 |

4.2.4 Medikamente und medikamentöse Anpassungen im Studienverlauf

Im Studienverlauf ergaben sich Veränderungen der Medikation, die nicht Intention der Studienintervention waren, aber Einfluss auf die dargestellten Ergebnisse haben können. Die Gesamtzahl der eingenommenen antidiabetischen Medikamente ist in Tabelle 5 dargestellt. Hierbei wurden nicht die Dosierungen erfasst. Insulin wurde bei keinem der Patienten verabreicht. Es zeigte sich zum Studienende eine Verringerung der Gesamtzahl antidiabetischer oraler Medikamente von 9 auf 2 in der Fastengruppe, die verschiedene Medikamente einnahmen, während die medikamentöse Verteilung in der Kontrollgruppe summarisch unverändert blieb.

Tab. 9: Anzahl und Verteilung der verordneten Medikamente vor und nach der Intervention im Vergleich zwischen Fasten- und Kontrollgruppe.

| | | Kontrollgruppe | Fastengruppe |
|-------------------|--------|----------------|--------------|
| Metformin | Beginn | 15 | 7 |
| | Ende | 14 | 2 |
| DPP4- Hemmer | Beginn | 6 | 0 |
| | Ende | 6 | 0 |
| GLP-1 Analoga | Beginn | 2 | 0 |
| | Ende | 2 | 0 |
| Sulfonylharnstoff | Beginn | 2 | 1 |
| | Ende | 2 | 0 |
| SGLT-2 Hemmer | Beginn | 0 | 1 |
| | Ende | 1 | 0 |

4.2.5. Sicherheit und unerwünschte Wirkungen

Im gesamten Studienverlauf wurden keinerlei schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen gemeldet oder im Abschlussinterview berichtet. In der Fastengruppe wurden während des Fastens von wenigen Patienten einige leichte unerwünschte Wirkungen berichtet: 5

Teilnehmer berichteten von leichten Kopfschmerzen über 1 bis 2 Tage, 2 Teilnehmerinnen von leichtem Schwindelgefühl. Eine Teilnehmerin klagte über Sodbrennen am 4. und 5. Fastentag. Hunger wurde von keinem der Teilnehmer/innen als schwerwiegende Nebenwirkung empfunden. Das ambulant durchgeführte Fasten wurde demnach gut toleriert.

5. Diskussion

Vergleich der Outcomes dieser beiden Studien zu periodischem Fasten bei DM Typ 2 und MetS im ambulanten Setting

Beide im Rahmen dieser Arbeit vorgelegten Studien sind die ersten Untersuchungen, die in einem randomisiert kontrollierten Studiendesign und ambulanten Setting die Wirkungen eines periodischen modifizierten Fastens bei Patienten mit DM Typ 2 und MetS untersuchen. Hierbei wurde in Studie 1 ein 7-tägiges Fasten mit nachfolgend niederschwelliger Ernährungsberatung eingesetzt und mit einer Kontrollgruppe verglichen. In Studie 2 wurde ein 5-tägiges periodisches Fasten mit einer deutlich intensiveren Ernährungs- und lebensstilmodifizierenden Nachbetreuung und mit einem aktiven Standard-Ernährungsinterventionsgruppe verglichen. Hinsichtlich der Erkrankungsschwere wiesen die Patienten in Studie 1 in Folge der definierten Einschlusskriterien eine stärkere Ausprägung der diabetischen Stoffwechsellage auf.

Zusammenfassend zeigte sich in Studie 1 in der Fastengruppe eine signifikante Reduktion des Gewichtes und Bauchumfanges, eine deutliche und signifikante Blutdrucksenkung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Hingegen zeigte sich keine signifikante Einflussnahme auf die Parameter der diabetischen Stoffwechsellage bei allerdings paralleler Dosisreduktion der antidiabetischen Medikation in Hinsicht auf Anzahl und Dosis der verordneten Medikamente. In Studie 2 zeigte sich ebenfalls eine signifikante und im Vergleich zu Studie 1 ebenfalls eine ausgeprägte Reduktion des Gewichtes und des Bauchumfanges und ein Trend zu einer Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellage in der Fastengruppe. Hingegen zeigte sich keine signifikante Einflussnahme auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Wie in Studie 1, verbesserte sich die Lebensqualität signifikant in der Fastengruppe. Die Anpassungen der Medikation waren in dieser Studie ebenfalls deskriptiv günstiger als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt scheint damit durch die Fastenintervention eine kurz- bis mittelfristig signifikante Reduktion des Gewichtes und Viszeralfettes erzielbar, bei intensiverer nachfolgender Ernährungsberatung und Betreuung, wie in Studie 2, in ausgeprägterer Form. Im Kontext der jeweils kleinen Studienpopulation und der zudem noch erfolgten Anpassungen der Medikation sind die dokumentierten Effekte auf den Blutdruck und die diabetische Stoffwechsellage bzw.

die Glukoregulation nicht eindeutig. Allerdings verweisen die erzielte Blutdrucksenkung in Studie 1 und die tendenzielle Verbesserung von HbA1c und HOMA-IR in Studie 2 auf als mögliche Potential, das in einer größeren Studie weiter zu evaluieren ist. Der auch schon vorbeschriebene stimmungshobende und Lebensqualität erhöhende Effekt des Fastens (Michalsen, 2010) war in beiden Studien erkennbar.

Reduktion von Körpergewicht, Bauchumfang, proentzündlichem Geschehen und damit des MetS bzw. DM Typ 2 Risikos:

Das Fasten zeigte damit insgesamt positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel der Patientengruppe. Das Körpergewicht sank im Mittel um 4% in Studie 1 und um 6% in Studie 2 bei paralleler guter Reduktion des Bauchumfangs. Dies spricht für eine Reduktion des viszeralen bzw. ektopischen Fettgewebes, welches sich im Bauchraum und in bzw. um die Organe herum, wie vor allem in der Leber sowie im Muskelgewebe ansammelt und mit der vermehrten Ausschüttung von proinflammatorischen Botenstoffen zu chronischem Inflammationsgeschehen und damit zur Entstehung von Insulinresistenz und DM Typ 2 signifikant beiträgt (Schemthaler et al. 2010). Bezogen auf die Entstehung von Insulinresistenz und DM Typ 2 hat das viszerale Fettgewebe die stärksten metabolischen Effekte und steht in direktem Zusammenhang mit der Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen. Viszerale Fett hat u.a. eine höhere Lipolyse rate als peripheres Fettgewebe, was zu einem Anstieg von freien Fettsäuren im Pfortaderblut führt. Dieser Anstieg an freien Fettsäuren steht unter anderen Faktoren im direkten Zusammenhang mit der Entstehung von Insulinresistenz. Daher gilt entsprechend bei der Definition des MetS nicht mehr nur der BMI als relevant, sondern der Bauchumfang als sogar noch stärker aussagekräftig, was die Gefahr von einem DM Typ 2 bzw. MetS betroffen zu sein oder diese auszuprägen, angeht. Dasselbe gilt für die Akkumulation von Fett im Muskel und in der Leber, dem sog. ektopischen Fettgewebe, das die Insulinaktivität der selbigen Gewebe hemmt und so eine Insulinresistenz zur direkten Folge hat (Keller 2005). Auch der BMI als zusammenfassender Marker des Gewichts bezogen auf die Körpergröße ist in unseren Studien durch das Fasten gesunken. Obwohl das Fasten keine signifikanten Ergebnisse, bezogen auf den Zielparameter HbA1c, erzielen konnte, ging die Tendenz, die bei den Patienten zu beobachten war in Richtung einer allgemein verbesserten Glukoregulation, wobei sich dies vor allem in einem stärkeren Abfall des Nüchterninsulins in der Fastengruppe am deutlichsten zeigte. Vorhergegangene Beobachtungsstudien zu Fasten im klinischen Setting (Stange et al. 2013) bzw. zur Rolle der IL-6 Konzentration als adipositasassoziiertes Entzündungsmarker in Verbindung mit Gewichtsreduktion und Insulinsensitivität konnten eine Verbesserung der Insulinsensitivität,

gemessen am HOMA-IR, bei Patienten mit Insulinresistenz deutlich zeigen (Stange et al. 2013; Dessì-Fulgheri et al. 1999). In ersterer Studie konnte eine Reduktion von 20% HOMA-IR bei Patienten mit DM Typ2 während eines stationären Aufenthaltes mit Heilfasten einer mittleren Dauer von 11,5 Tagen erreicht werden und eine Reduktion von 30% des HOMA-IR wurde in der zweit-genannten Studie erreicht, in der sich 27 übergewichtige Frauen einer 3-monatigen Gewichtsreduktionskur, bestehend aus körperlicher Aktivität, Ernährungsmodulation und Psychotherapie unterzogen.

Effekte des Fastens auf den Blutdruck und die Lebensqualität:

Die an den deutlichsten ausgeprägten, signifikanten Ergebnissen hatte das Fasten in unserer Studie, neben der Reduktion des Gewichtes und des Bauchumfanges, vor allem auf die Bereiche des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie auf die Lebensqualität nach WHO-5.

Sowohl die Verbesserungen des Blutdruckes als auch die gesteigerte Lebensqualität sind übereinstimmend mit den Ergebnissen vorheriger Studien.

So konnte in einer frühen Studie mit 8 adipösen Hypertonikern gezeigt werden, dass eine Reduktionsdiät von nur 4 Tagen Dauer mit 510 kcal pro Tag bereits neben einer leichten Gewichtsabnahme eine deutliche Absenkung des Blutdruckes ($p < 0,01$) im Vergleich zu vor der 4-tägigen niedrigkalorischen Intervention zur Folge hatte (Dessi-Fulgheri et al. 1999). Ebenso zeigten weitere unkontrollierte Studien zur Wirkung des Wasserfastens auf den Blutdruck deutliche Reduktionen sowohl der Systole als auch der Diastole. Diese Beobachtungen konnten sowohl bei manifesten Hypertonikern (Goldhamer et al. 2001) als auch bei Patienten mit grenzwertigem Hypertonus gemacht werden (Goldhamer et al. 2002). In beiden Studien entlasteten die Patienten meist 2-3 Tage vor der Fastenperiode mit einer Kost aus Obst und Gemüse und fasteten dann ausschließlich mit Wasser durchschnittlich 10 - 13,6 Tage. Der Fastenperiode folgte dann ein 6-7-tägiger Aufbau mit einer veganen, fettarmen und natriumreduzierten Kost. Hierbei waren die blutdrucksenkenden Effekte vor allem bei den Hypertonikern mit Werten > 180 mmHg systolisch und > 110 mmHg diastolisch am deutlichsten (Goldhamer et al. 2001), wobei auch in der zweiten Studie mit Grenzwerthypertonikern 82 % der 68 Teilnehmer durch das Fasten einen normalen Blutdruck von < 120 mmHg systolisch und 80 mmHg diastolisch erreichten. Auch in einer epidemiologischen Studie, in der die beobachtete Population sich aus religiösen Gründen regelmäßigen Fastenperioden unterzieht, zeigte sich ein verringertes Risiko an DM Typ 2 sowie an kardiovaskulären Ereignissen zu erkranken.

Kongruenz mit den Ergebnissen anderer, fastenähnlicher Regimes:

Bezogen auf kardiometabolische Risikofaktoren (Gewicht, Bauchumfang und Glukoregulation) ist unsere Pilotstudie ebenfalls kongruent mit den Ergebnissen der kleinen randomisierten kontrollierten Studie an 19 Probanden zur fastenimitierenden sehr niedrigkalorischen Ernährung von < 600 kcal pro Tag über 5 aufeinanderfolgende Tage jeweils einmal im Monat über 3 Monate Dauer (Brandhorst et al. 2015). Zusätzlich zu den glukoregulatorischen Parametern wurde in dieser Studie die fettfreie Masse ermittelt, die bezogen auf das Körpergewicht anstieg. Dies deutet darauf hin, dass der Gewichtsverlust hauptsächlich einem Verlust an Fettmasse zuzuschreiben war. Des Weiteren wurden kardiometabolische Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP) gemessen, welches als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt und ebenfalls über den Studienverlauf von 3 Monaten sank. Fasten und fastenimitierende Ernährungsweisen bzw. intermittierende Fastenregimes haben neben einem glukoregulatorischen auch einen antiinflammatorischen und kardioprotektiven Effekt. Diesen kardioprotektiven und antiinflammatorischen Effekt des Buchinger-Fastens zeigen zwei weitere vorangegangene Beobachtungsstudien (Stange et al. 2013; Li et al. 2013) bei denen sich nicht nur Insulinsensitivität und Blutdruck verbesserten (Stange et al. 2013; Li et al. 2013), sondern auch die metabolische Aktivität des vorhandenen Fettgewebes über die Marker der Adipokine (Li et al. 2013) einen antiinflammatorischen Effekt zeigten. Adipokine sind Hormone und Zytokine, die aus dem Fettstoffwechsel stammen und relativ zur gesamten Körperfettmasse ausgeschüttet werden. Sie stehen in engem Zusammenhang mit einer Ausprägung von Insulinresistenz. Experimentell konnte gezeigt werden, dass diese unter kalorischer Restriktion vorteilhaft moduliert werden (Li et al. 2013).

Zu den fastenähnlichen Regimes gehören auch sehr niedrigkalorische Interventionen, wie auch die von Malandrucco et al. (Malandrucco et al. 2012), wo ebenfalls über 7 Tage bei weniger als 400 kcal pro Tag, 14 stark übergewichtige Personen mit DM Typ2 eine erhebliche Verbesserung der Glukoregulation erfuhren. Neben einem Gewichtsverlust, der zu 42 % aus Fettmasse bestand, sanken die Werte der Plasmaglukose und der Plasmatriglyzeride signifikant ($p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$).

Die in unserer Studie nicht signifikante Senkung des HbA1c, als Marker der Glukoregulation, innerhalb der Fastengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe kann der Tatsache verschuldet sein, dass auch in der Kontrollgruppe eine medikamentöse Intensivierung der Therapie im Rahmen der allgemeinen medizinischen Betreuung während der Studiendauer stattgefunden hat. Das Fasten wurde allgemein gut vertragen und Hunger stellte keine starke Beeinträchtigung für die Fastenden dar. Die Stichprobengröße war relativ klein, sodass eventuell signifikante Wirkungen

sich hier nur als Tendenz widerspiegeln.

Nicht nur das Fasten – periodisch über mehrere Tage Dauer bzw. als chronische Kalorienrestriktion – sondern auch eine Absenkung der Mahlzeitenfrequenz spielt eine Rolle bei der Verbesserung der Risikoparameter für DM Typ 2 und MetS. Dies zeigte eine Studie mit 54 übergewichtigen Diabetikern, die über den Zeitraum von 12 Wochen eine kalorienreduzierte Diät erhielten, die einerseits in 6 kleine und andererseits in 2 größere Mahlzeiten geteilt war. Erfasst wurden glukoregulatorische Parameter wie die β -Zellfunktion über C-Peptid Dekonvolutionsalgorithmen, der Leberfettgehalt, die orale Glukosesensitivität über die isoglykämisch- hyperinsulinämische Clamp Methode und Nüchternplasmaglukose. Alle genannten Parameter verbesserten sich bei beiden Gruppen durch eine verminderte Kalorienzufuhr, jedoch stärker in der Gruppe der Teilnehmer mit den 2 Mahlzeiten täglich, anstatt der 6. Dieser Versuch zeigt, dass also die Mahlzeitenfrequenz ebenso eine Rolle spielt, wie die gesamte Kalorienzufuhr und die Intervalle der Kalorienreduktion an sich (Kahelowa et al. 2014).

Gesteigerte Motivation zur Lebensstilveränderung durch die Fastenperiode bis zur kompletten Remission von DM Typ 2:

Die Motivation, eine Lebensstilveränderung zu initiieren, war durch die Tage der Fastenperiode enorm gesteigert. Daher war auch zu erwarten, dass dies mittel- bis langfristig auch Auswirkungen haben würde. Diese gesteigerte Motivation zur Lebensstilveränderung kann anschließend an eine Fastenperiode durchaus auftreten (Wilhelmi de Toledo et al. 2013) und die Motivation zur Lebensstilveränderung unterstützen (Lischka und Lischka in Stange und Leitzmann 2018). So konnte in einer kontrollierten klinischen Studie über 2 Jahre gezeigt werden, dass Patienten, die einen vierwöchigen stationären Aufenthalt mit Fasten, Ernährungsschulung und Bewegungstraining und 14-tägiger Nachbetreuung durchliefen, auch nach 2 Jahren noch 50 % bzw. 70 % (Frauen bzw. Männer) ihres Gewichtsverlustes beibehalten konnten (Lischka und Lischka in Stange und Leitzmann 2018). Die Unterschiede in der Länge der Interventionen sind natürlich sehr groß und es bedarf an weiterer Studien, die die optimale Dauer, Frequenz und Regularität von Fastenperioden für eine verbesserte Glukoregulation und für eine Verbesserung der Parameter, die den DM Typ 2 sowie das MetS ausmachen, untersuchen. Die Ergebnisse unserer Studie sind im Vergleich zu Ergebnissen von Steven und Taylor 2015) bzw. von (Steven et al. 2016) eher auf das Anfangsstadium der außerordentlichen Erfolge in der Glukoregulation und bei der Verbesserung der metabolischen Parameter bei Patienten mit DM Typ 2 zu sehen. In beiden Studien wurden Patienten einer sehr

niedrigkalorischen Formulkost in Kombination mit bis zu 240 g nicht-stärkehaltigem Gemüse (624 – 700 kcal pro Tag Gesamtenergiezufuhr) über 8 Wochen behandelt. In der Studie aus dem Jahre 2015 wurden verglichen, welche Unterschiede es in der metabolischen Adaptation zur niedrigkalorischen Kost zwischen Patienten gibt, die seit < 4 Jahren mit DM Typ 2 diagnostiziert waren und denen, die seit > 8 Jahren einen manifesten DM Typ 2 haben. In beiden Gruppen konnte über den Verlauf der 8 Wochen Studiendauer ein Absinken der Nüchternplasmaglukose erreicht werden. Bei den Patienten mit < 4 Jahren Krankheitsdauer von $9,6 \pm 0,7$ auf $5,8 \pm 0,2$ mmol/l und in der Gruppe der Patienten mit > 8 Jahren Krankheitsdauer von $13,4 \pm 0,8$ auf $8,4 \pm 1,1$ mmol/l. 87% der Patienten mit der kürzeren Diabetesdauer erreichten nach den 8 Wochen normoglykämische Nüchternglukosewerte ohne zusätzliche Medikation und 50% der Patienten mit der längeren Erkrankungsgeschichte, wobei manche schon nach der ersten Fastenwoche auf die Intervention ansprachen, einige erst nach einigen Wochen Interventionsdauer (Steven und Taylor 2015). Dies lässt darauf schließen, dass eine Woche Fasten, wie es in unserer Studie durchgeführt wurde, einen sehr guten Einstieg darstellt, was die metabolische Regulation und die Motivation der Patienten betrifft, jedoch vor allem die Patienten mit einem längeren Erkrankungszeitraum von einer längeren Interventionsdauer oder von wiederkehrenden Fastenintervallen erheblich profitieren würden. Die Interventionsdauer von 8 Wochen bei sehr niedrigkalorischer Formulkost hatte sogar den Effekt, dass auch nach 6 Monaten die verbesserte Glukoregulation, gemessen am HbA1c, beibehalten werden konnte. So ergab sich in der zweiten Studie bei 30 DM Typ 2 Patienten unterschiedlicher Erkrankungsdauer (0,5 – 23 Jahre) bei gleicher Interventionsstrategie ein Absinken des HbA1c von $7,1 \pm 0,3$ auf $5,8 \pm 0,2$ % bei den sog. Respondern, also den Patienten, die von der Intervention gut profitieren und von $8,4 \pm 0,3$ auf $8,0 \pm 0,5$ % bei denen die Intervention weniger stark griff. Diese Werte waren auch 6 Monate nach der Intervention unverändert niedriger geblieben (Steven et al. 2016). Neben der massiv verbesserten Glukoregulation kam es auch zu kardioprotektiven Effekten durch ein Absinken des Blutdruckes um 19 ± 5 / um 9 ± 3 mmHg (syst. / diastol.) bzw. um 27 ± 7 mmHg / um $10 \pm 0,3$ mmHg in jeweils den Gruppen der kürzeren und längeren Erkrankungsdauer. Des Weiteren sanken die Werte des Gesamtcholesterins, der Triglyzeride sowie des nicht- HDL – Cholesterins beider Gruppen signifikant. Diese Veränderungen entsprechen etwa den Effekten von zwei antihypertensiven Medikamenten in Kombination sowie einer vollen Dosis Statintherapie (Steven und Taylor 2015). Die Remission von DM Typ 2 ist durch eine sehr niedrigkalorische Kost dieser Art zu erreichen und geht mit einer verbesserten Insulinantwort und einer verbesserten Insulinsensitivität der Leber einher. Diese Effekte halten mit einem strukturierten individuellen Programm zur Gewichtsmanagement mindestens 6 Monate an (Steven et al. 2016).

Ungeachtet der beeindruckenden Effekte dieser beiden Studien, die eine Remission des DM Typ 2 und vieler metabolischer Marker des MetS zur Folge hatten, muss dennoch die Nachhaltigkeit der Nahrungszufuhr über Formuladiäten in Frage gestellt werden. Die Patienten erhielten über 8 Wochen Dauer eine Formuladiät, die im Anschluss ein strukturiertes, individuell angepasstes Ernährungsprogramm zur Beibehaltung der initial verbesserten Parameter sicherstellen sollte. Es stellt sich also die Frage, ob nicht ein sehr niedrigkalorisches Ernährungsregime, wie das Fasten nach Dr. Buchinger bzw. eine Kost, die 500 – 600 kcal pro Tag nicht überschreitet, nicht genauso effektiv, aber ökologisch und praktisch nachhaltiger wäre, als eine Formuladiät. Es scheint, als wäre eine Kombination von verschiedenen Fastenregimes die optimale Herangehensweise, den Metabolismus bei DM Typ 2 und MetS Patienten günstig zu beeinflussen.

Sicherlich zeigen diese Studien, dass dies möglich ist und sogar eine Remission von langjähriger Erkrankungsdauer nicht ausgeschlossen ist. Weitere Studien sind nötig, um die optimale Kombination aus verschiedenen Fastenregimes zu finden. Es scheint jedoch, dass vor allem bei DM Typ 2 eine anfängliche Phase des Buchinger Fastens nicht nur metabolisch sehr günstige Auswirkungen hat, sondern auch einen ausgeprägten Auftakt und Motivationsschub für eine nachhaltige Lebensstilveränderung bringt. Für einen dauerhaften Effekt scheint eine Kombination mit intermittierenden Fastenregimes sinnvoll.

Vergleich mit langfristigen, intermittierenden Fastenregimes:

Im Gegensatz zu chronischer Kalorienrestriktion, die aus Adhärenzgründen oft als problematisch angesehen wird (Varady und Hellerstein 2007) wurden hauptsächlich 3 verschiedene Varianten des intermittierenden Fastens untersucht: abwechselnde Fasten- und Esstage, Fasten für einige Stunden des Tages (z.B. 16 - 20h täglich) und ganze regelmäßige Fastentage (z.B. 2:5 pro Woche aufeinanderfolgend oder separat). Alle diese Regimes scheinen positiv auf die Körperzusammensetzung und den Stoffwechsel zu wirken, wobei der derzeitige Wissensstand keine klaren Aussagen darüber machen lässt, welche dieser Regimes am wirkungsvollsten für eine metabolische Gesundheit ist oder wie lange diese Regimes beibehalten werden sollen, um die positiven Gesundheitseffekte aufrecht zu erhalten. In diesem Zusammenhang wird auch über einen Lebensstil, anstelle einer Diät gesprochen (Tinsely und La Bounty 2015), was durch eine initiale längere Fastenperiode, wie die in unserer Studie, begünstigt zu sein scheint. Die Relevanz des Fastens als intermittierende Form ist jedoch belegter Maßen groß, da die zeitliche Verteilung der Nahrungsaufnahme über den Tag sowohl als auch die starke Kalorienrestriktion an 2 Tagen die Woche wöchentlich bzw. an 5 Tagen die Woche einmal im Monat, einen sehr

günstigen Einfluss auf den Blutdruck, das Nüchterninsulin, die Nüchtern glukose sowie auf Entzündungsmarker, die relevant in der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen und MetS sind, hat (Mattson et al. 2014; Brandhorst et al 2015). Als zugrundeliegender Mechanismus für die Wirksamkeit von intermittierenden Fastenperioden scheint ein sog. metabolischer Schalter zu sein, der nach einer gewissen Zeit Nahrungskarenz (ab 12 Stunden oder nach körperlicher Anstrengung bzw. Sport) umgelegt wird, was bedeutet, dass ab diesem Zeitpunkt die Glykogenspeicher verbraucht sind und Fett als Energiequelle genutzt wird. Dadurch entstehen über Lipolyse freie Fettsäuren und Ketonkörper, die von metabolisch aktivem Gewebe wie Muskeln und Nervenzellen als Energielieferanten genutzt werden. Die Entstehung von Ketonkörpern als Folge von Fastenperioden hat entsprechend einer Retention des Muskelgewebes zur Folge, was sich auch im Vergleich von intermittierenden Fastenperioden mit chronischer Kalorienrestriktion in Fettanteil des Gesamtgewichtsverlustes widerspiegelt. Die fettfreie Masse bleibt bei intermittierenden Protokollen bei gleichzeitigem Gewichtsverlust besser erhalten. Aber nicht nur der Gewichtsverlust und die Beibehaltung der fettfreien Masse, sondern spezifisch der Verlust von viszeralem Fettgewebe, eine verbesserte Glukoregulation sowie die Verbesserung kardiometabolischer Risikofaktoren wie das Gesamtcholesterin, das LDL- Cholesterin, Triglyzeride und des Blutdruckes sind Effekte von intermittierenden Fastenperioden (Anton et al. 2018)

Vergleich mit anderen Studien mit intensiver Ernährungsberatung bei DM Typ II bzw. MetS bezüglich Gewichts, Bauchumfang und Glukoregulation:

Bezüglich der Effekte der intensivierten Ernährungstherapie nach dem Heilfasten in Studie 2 im Vergleich zu Studie 1, gibt sich in der Literatur zu erkennen, dass eine intensivierte Betreuung des Ernährungsverhaltens deutlich unterschiedliche Outcomes bezüglich des Gewichtes, des Bauchumfanges, der Glukoregulation, des Lipidprofils bzw. der Diabetesmedikation erzielen kann. So zeigte eine Studie von Esposito et al. 2009, dass eine mediterrane Ernährung mit niedrigem Kohlehydratanteil über den Zeitraum von 4 Jahren, gegenüber einer fettarmen Diät bessere Ergebnisse in Bezug auf Gewichtsreduktion, Glukoregulation und der Reduktion von Risikofaktoren von koronarer Herzkrankheit bei kürzlich zuvor diagnostizierten, übergewichtigen Patienten mit DM Typ 2 aufweist (Esposito et al. 2009). Andrews et al. 2011 zeigten in diesem Zusammenhang, dass die Glukoregulation sowie das Gewicht über den Interventionszeitraum von 6 Monaten durch eine intensivierte Ernährungsbetreuung mit regelmäßigen Konsultationen, die alle 3 Monate durch eine Fachkraft stattfanden, einen erheblichen Vorteil gegenüber allgemein gehaltener, einmaliger Ernährungsempfehlungen, wie

die in unserer Studie 1 stattfanden, hatten. Dies erklärt wenigstens teilweise die verbesserte Glukoregulation in Studie 2 nach 3 Monaten, da eine intensive Ernährungsbetreuung einen länger anhaltenden Effekt aufweist. Näher betrachtet, beschreiben Mottalib et al. 2018, dass ein strukturierter Ernährungsplan, durchgeführt von einer Ernährungswissenschaftlerin, idealer Weise mit wöchentlichen Telefonaten, zu den stärksten Effekten bezüglich Gewichtsreduktion, Reduktion des Bauchumfanges, der Glukoregulation (gemessen am HbA1c) sowie des Gesamtfettanteils, führt. Je strukturierter und je engmaschiger betreut, desto effektiver die Ernährungsintervention bezüglich der relevanten cardio-metabolischen Marker.

Psychische Effekte des Heilfastens

Nicht zuletzt wegen der psychischen Effekte des Heilfastens sind die initialen 7 Tage ein Motivationsschub zur Beibehaltung der erzielten Erfolge. Eine Steigerung der Stimmung und allgemeinen Lebensqualität, die in unserer Pilotstudie anhand des WHO-5 Fragebogens signifikant gezeigt werden konnte, stimmt mit vorherigen Erkenntnissen zu diesem Zusammenhang überein. In mehreren vorangegangenen Studien verbesserten sich Grade von Angst, Depression, Erschöpfung, allgemeines Wohlbefinden, emotionales Gleichgewicht sowie die Konzentrationsfähigkeit während der Fastenperiode. Gründe hierfür basieren auf genetischer Grundlage, sind aber auch Veränderungen humoraler Natur, Umstellungen in der Ausschüttung und Verarbeitung von Neurotransmittern, wie z.B. Serotonin sowie einem veränderten Schlafverhalten und -qualität (Michalsen 2010).

Gerade im Zusammenhang DM Typ 2 und MetS sind depressive Verstimmungen häufig eine auftretende Komorbidität, die oft auch mit antidepressiver Pharmakotherapie nicht gut zu behandeln sind. Daher scheint das Heilfasten ein Ansatzpunkt zu sein, die psychische Belastung, der ohnehin schon belasteten Patienten effektiv und ohne die starken Nebenwirkungen einer zusätzlichen medikamentösen Therapie zu mildern und eine erhebliche Stimmungsaufhellung zu erzielen (Reimer 2016).

In einer Studie zu chronischer Kalorienrestriktion von – 25% des ad libitum Verzehrs über 2 Jahre Dauer bei Normalgewichtigen, konnte eine signifikante Stimmungsaufhellung, gemessen am Beck Depression Inventory und ein Absinken von Angespanntheit, gemessen mit dem Profile of Mood States bei den 145 Teilnehmern der Interventionsgruppe gegenüber der 75 Personen starken ad libitum Gruppe gemessen werden. Des Weiteren verbesserte sich der Aspekt der allgemeinen Gesundheit innerhalb der Erfassung der Lebensqualität mit dem Rand 36 Short Forum (SF- 36) Fragebogen, wo die Teilnehmer bereits mit hohen Werten zur Baseline-Erhebung einstiegen. Dazu schien die dauerhafte Kalorienreduktion altersbedingte Veränderungen der

Schlafqualität abzuschwächen und sie hatte eine verbesserte Libido zur Folge, was bei Patienten mit Übergewicht und DM Typ 2 nicht selten ein Problem darstellt (Corby et al. 2016).

Im Tierexperiment, bei über 2 Wochen 50 % kalorienrestriktierten Ratten, konnte schon sehr früh gezeigt werden, dass mindestens ein Mechanismus, der für die verbesserte Stimmung verantwortlich ist, die Herunterregulierung der Anzahl der Serotonin – bzw. der 5 HT - Transporter an den Nervenenden des Frontalkortex ist, was zur Folge hat, was mit dem Ausmaß der Wiederaufnahmehemmung durch pharmakologische Interventionen vergleichbar ist (Huether et al. 1997).

Limitationen:

Einige wichtige Limitationen unserer explorativen klinischen Studien müssen an dieser Stelle genannt werden. In Studie 1 war die Stichprobengröße sehr niedrig und durch die monozentrische Natur der Studie noch weiter eingeschränkt. Die Teilnehmer wurden zwar sowohl am Institut für Naturheilkunde der Charité als auch in der Facharztpraxis für Diabetes rekrutiert und in die Studie eingeschlossen, jedoch fand der Studienablauf mit den Gruppentreffen und der Nachbetreuung ausschließlich in der diabetologischen Praxis statt. Die anfänglich sehr hoch angesetzten Einschlusskriterien bezüglich des HbA1c erschwerten die Rekrutierung geeigneter Patienten zu Beginn enorm, was im Verlauf der Studie wegen Rekrutierungsschwierigkeiten entsprechend angepasst werden musste. Die Studie hatte jedoch primär zum Ziel, die Machbarkeit einer randomisiert kontrollierten Studie (RCT) bezüglich des ambulanten Heilfastens zu demonstrieren und die Grundlage für weitere RCTs zu schaffen. Entsprechend wurde im Vorfeld eine relativ niedrige Stichprobengröße ermittelt, deren Auswertung aber statistisch gesehen, mit Vorsicht betrachtet werden muss. Die abgebildeten Trends z.B. bei der leichten Reduktion des HbA1c könnte, bei größerer Stichprobe zu einer stärkeren Effektgröße und damit zu einer signifikanten Veränderung geführt haben. Dies muss in kommenden Studien mit größeren Stichproben untersucht und festgestellt werden. Die Hinweise aus der Literatur deuten stark darauf hin, dass das Fasten in seinen verschiedenen Formen einen signifikant senkenden Effekt auf den HbA1c hat. Es gilt, die optimale Dauer und Frequenz über eine größere, repräsentativere Stichprobe zu ermitteln.

Verglichen mit unserer Studie waren die Interventionsdauern der meisten vergleichbaren Studien mit moderater bis erheblicher Kalorienreduktion deutlich länger (10 Tage bis 12 Wochen). In unserer Studie durchliefen die Patienten eine initiale Entlastungsphase von 2 Tagen (1000 - 1200 kcal pro Tag), eine Fastenperiode über 7 Tage (350 – 400 kcal pro Tag) und einen 3-tägigen Aufbau mit ≤ 1200 kcal pro Tag. Nach dieser Zeit war zwar die Information und der Anreiz zur

Beibehaltung einer normokalorischen, mediterranen, fettreduzierten Ernährung gegeben worden, jedoch war diese Phase der Studie nicht mehr unter strenger Aufsicht und Betreuung. Es folgten 2 weitere, individuelle Beratungstermine pro Person, allerdings fielen auch die unterstützenden Gruppentreffen und die selbstständig geführten Protokolle weg. Das bedeutet, dass die Fastenperiode von 2 Entlastungstagen, 7 Fastentagen und weiteren 3 Aufbautagen eine stand-alone Intervention war und die mittelfristigen Folgeeffekte nach 16 ± 2 Wochen erhoben wurden. Es muss also berücksichtigt werden, dass nach der initialen Fastenzeit, aus Gründen der reduzierten Betreuungsfrequenz, alte Gewohnheitsmuster der Patienten wieder auftreten konnten und auch die Adhärenz an das neue Essverhalten entsprechend unterschiedliche Ausprägungsgrade erreichbar wären.

Trotz Randomisierung ergaben sich einige Unterschiede in den Baseline Werten zwischen der Fasten- und der Kontrollgruppe. Die Fastengruppe war insgesamt weniger adipös und hatte zu Beginn schon niedrigere Nüchternblutglukosespiegel, was einen Gruppenunterschied im Schweregrad der Diabeteserkrankung bereits zu Beginn der Studie zeigt. Dies spiegelt sich auch in der Ausgangssituation bezüglich der Diabetesmedikation wieder, was eine Verzerrung der Auswertung nach sich ziehen kann, die die Ergebnisse verfälscht haben könnte. Des Weiteren wurde die Medikation im Verlauf der Studie, sowohl während der Intervention als auch danach, in beiden Gruppen angepasst und optimiert, was die Auswertung der Interventionseffekte zusätzlich erschwerte. Beide Studien sollten aber explizit nicht auf die Standardtherapie - generelle Auflagen der Ethikkommission bei der Durchführung von Ernährungs- und Lebensstilmodifikationsstudien- Einfluss nehmen. Der Faktor der medikamentösen Optimierung war in der Studienplanung nicht berücksichtigt worden und es wurde daher keine Strategie entwickelt, für diese in der statistischen Auswertung zu kontrollieren. Um die Gruppenunterschiede zu erfassen, wurden ergänzende statistische Berechnungen mit Ausgleich der Gruppenunterschiede durchgeführt, die jedoch keinen Unterschied zu den ursprünglichen Ergebnissen zeigten. Aus Gründen der Vergleichbarkeit müssen die Ergebnisse dennoch mit Vorsicht betrachtet werden.

Bei Praxisblutdruckmessung können das Phänomen des Weißkitteleffektes und ebenso die einmalige Blutdruckmessung zu höheren Werten und somit die Überschätzung der Blutdruckwerte führen.

Ebenso kann die Messung des Bauchumfanges mit einem gewissen Fehler in der Präzision einhergehen und die tagesabhängige Gewichtsschwankungen weisen ebenfalls auf eine gewisse Limitation hin.

Eine hohe drop-out-Rate erschwerte zusätzlich den Verlauf der Studie. Diese beruhte vermutlich

auf das nicht Vorhandensein einer Aufwandsentschädigung im Gegensatz zu anderen Diabetesstudien, was die bekanntlich eher beschränkte Motivation der Patientengruppe wenig förderlich zutrug. Des Weiteren spielt der niedrige Leidensdruck der Studienpopulation eine große Rolle. Da die Patienten relativ gut eingestellt waren und ansonsten wenig Eigeninitiative ihrerseits gefordert war, war eine Intervention, wie die des ambulanten Fastens doch ein großer Mehraufwand, den einige nicht aufbringen wollten oder konnten.

In Studie 2 war die analysierte Studienpopulation ebenfalls klein, eine Limitation ergibt sich zudem methodisch, da es sich hier um eine Subpopulation einer größeren klinischen Studie handelte, die Studie also rein explorativen Charakter aufweist. Allerdings war hier die drop-out-Rate vermutlich aufgrund der umfangreicheren und intensiveren Studienlogistik geringer.

Weiterhin war eine Limitation beider Studien, dass die Datenerhebungen lediglich zum Zeitpunkt der Baseline und nach 4 bzw. 3-4 Monaten Follow-up Zeit gemacht wurden und die Effekte des Fastens nicht direkt im Anschluss an die Fastenzeit dokumentiert worden sind. Dieses Design wurde gewählt, um den Teilnehmern möglichen Belastungsaufwand zu ersparen und ihre Studienpartizipation bis zum Ende sicher zu stellen. Allerdings stellt dies eine starke Limitation in der Interpretation der Daten dar, da die Wirkungen des Fastens als Intervention nach so langer Verzögerung schon diluiert sein könnten. Zukünftige Studien sollten sicherstellen, dass nicht nur zur Baseline und zum Follow-up die Datenerhebung gemacht wird, sondern die Effekte der Fastenintervention direkt im Anschluss an die Fastenzeit dokumentiert werden, um die direkten Effekte des Fastens sowie eventuelle Verfälschungen und Abschwächungen der Fasteneffekte über die Zeit erkennen zu können.

Zusätzlich wurde die Adhärenz an die mediterrane bzw. vollwertige Ernährungsweise im Anschluss an die Aufbauphase nicht erhoben. Die Patienten in Studie 1 erhielten zwar ausführliche Informationen und Schulungen zu Beginn der Zeit nach dem vollständigen Kostaufbau, doch wurde nur in 2 individuellen Terminen und im Interview erhoben, wie erfolgreich sie in der selbständigen Durchführung dieser gewesen waren. In Studie 2 wurden intensivere, wöchentliche Ernährungsschulungstermine angeboten, aber auch keine detaillierte Ernährungserhebung vorgenommen.

In beiden Studien war die Fastenphase der Beginn für die Interventionsgruppen. Es wird angenommen, dass die Ernährungsschulungen beim Fasten mit Fokus auf den Übergang zu normokalorischer Ernährung gegen Ende der Fastenzeit auch einen positiven Einfluss auf die Adhärenz zu einer gesunden vollwertigen Ernährung ausübten. In Interviews am Ende der Studie 1 stellte sich jedoch heraus, dass die Adhärenz an die mediterrane Ernährung im Anschluss an das Fasten eher mäßig erfolgreich war. Auch in Studie 2 entstand trotz des noch größeren

zeitlichen Schulungsaufwandes bei den Studienvisiten nach 3 Monaten der Eindruck, dass die Adhärenz an die vollwertige Ernährung deutlich eingeschränkt war. Dies hat wahrscheinlich zu einer Reduzierung der Nachhaltigkeit der Fasteneffekte beigetragen. Im Gegensatz dazu, konnte in der bekannten Studie von (Kjeldsen-Kragh 1999) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und nachfolgender einjähriger, intensiver und erfolgreiche durchgeführter pflanzenbasierter Ernährungstherapie ein Wirkeffekt über 1 Jahr nach einem initialen Fasten dokumentiert werden. In zukünftigen Studien wäre es sinnvoll, eine Weiterbetreuung bezüglich der Ernährungsumstellung nach der Fastenperiode hin zu einer vollwertigen bzw. pflanzenbasierten, mediterranen Ernährung durch geschultes Fachpersonal zu gewährleisten, um so eine nachhaltigere Lebensstilmodifikation sicher zu stellen.

Schließlich wurde die Adhärenz zur Buchinger Fastenmethode in beiden Studien durch Gruppentreffen unterstützt und in der subjektiven Einschätzung der jeweiligen Fastenleiter bestand eine sehr gute Compliance. Ein objektives Maß der Umstellung in den Fastenstoffwechsel sind beispielsweise Messungen der Blutkonzentration von Ketonkörpern. Diese wurden nicht in unseren Studien mitgeführt, sind aber für zukünftige Studien zu empfehlen, um eine objektive Aussage zur Adhärenz zu ermöglichen.

Als letztes muss angemerkt werden, dass bei der statistischen Analyse keine Bonferroni Korrektur zur Berücksichtigung der Fehlerquote durch multiples Testen durchgeführt wurde. Entsprechend der Einordnung der Studien als explorative Studien bzw. Pilotstudie muss daher die Interpretation der Ergebnisse beider Studien zurückhaltend erfolgen, um Fehlschlüsse zu vermeiden.

Unsere explorativen Studien haben gezeigt, dass eine Woche Heilfasten auch nach 4 bzw. 3 Monaten Nachgang einen metabolisch günstigen Effekt auf DM Typ 2 und MetS aufweist und zudem die Lebensqualität der Fastenden steigert. Weitere randomisiert kontrollierte Studien mit größerer Stichprobenzahl und längerer Beobachtungsdauer, bzw. Betreuungsdauer sind berechtigt, welche die Stoffwechselfparameter direkt nach der Fastenintervention erheben, um dessen Effekte zu verdeutlichen. Des Weiteren scheint es sinnvoll, eine initiale Heilfastenperiode, wie die in unserer Studie, mit fortlaufend beibehaltenen intermittierenden Fastenregimes zu kombinieren, um optimale Effekte, oder sogar eine Remission von DM Typ 2 bzw. MetS zu erreichen. Geeignete Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Regimes sind zu ermitteln bzw. Untersuchungen zur optimalen Dauer sind gerechtfertigt.

6. Zusammenfassung

Die Prävalenz von DM Typ 2 und das MetS ist in den letzten drei Jahrzehnten weltweit stark

angestiegen. Der bei Weitem größte Anteil der Erkrankten (90%) ist von DM Typ 2 betroffen, welcher eng mit Lebensstilfaktoren wie Adipositas, Über- und Fehlernährung, Bewegungsmangel, sowie genetischen bzw. epigenetischen Prädispositionen in Verbindung steht. Diese Faktoren führen meist über Jahre hinweg zunächst zur Vorstufe des DM Typ 2, dem sog. „Prädiabetes“, der durch eine abnormale Insulinsekretion bzw. -sensitivität charakterisiert ist. Diese metabolischen Veränderungen gehen häufig mit dem Konglomerat definierter Merkmale, wie einem erhöhten Anteil von viszeralem Fett, Hypertension, Hypertriglyzeridämie sowie erniedrigten HDL-Cholesterins einher. So kommt es häufig durch einen entsprechenden Lebensstil zumeist über eine Insulinresistenz zum Vollbild des MetS inkl. DM Typ2. Der kausalen Ursachen folgend, werden in offiziellen Leitlinien für die Basistherapie des DM Typ 2 und MetS primär Maßnahmen der Lebensstilmodifikation empfohlen. Hierzu zählt die Gewichtsreduktion über eine Ernährungstherapie und Steigerung der körperlichen Aktivität, die Stressreduktion und Raucherentwöhnung sowie Schulungen und Aufklärung zur Steigerung der Eigeninitiative des Patienten.

Die integrative Medizin und Naturheilkunde nutzt schwerpunktmäßig diese Pfade zur Behandlung von Krankheiten und setzt in Ergänzung zu den genannten Lebensstilmaßnahmen auch das therapeutische Fasten bei DM Typ 2 und MetS ein. Bisher vorliegende Evidenzen aus experimentellen, epidemiologischen und ersten klinischen Studien legen nahe, dass Fasten und starke Kalorienrestriktion, günstige Effekte auf den Stoffwechsel und auf die damit verbundenen Regelmechanismen bei zahlreichen chronischen Krankheitsprozessen hat. Medizinisch begleitetes Heilfasten, typischerweise über 5-21 Tage, mit einer täglichen Kalorienzufuhr von 200 – 600 kcal scheint danach bei der Behandlung von chronisch entzündlichen Erkrankungen, Bluthochdruck, chronischen Schmerzsyndromen sowie dem DM Typ 2 und MetS vielversprechend. Auch intermittierendes Fasten oder Intervallfasten führte in ersten Studien zu Gewichtsabnahme und konsekutiv verbesserten Stoffwechselfparametern.

Während die günstigen akuten Effekte von periodischen Fastentechniken experimentell wie empirisch konsistent erscheinen, ist nicht klar, wie relevant und nachhaltig die Effekte sind und wie die selbstwirksame Erfahrung des Heilfastens am besten genutzt werden kann, um eine anschließende nachhaltige Ernährungs- und Lebensstilmodifikation zu erzielen. Vor diesem Hintergrund wurden die klinischen Effekte eines ambulant durchgeführten therapeutischen Fastens mit 2 unterschiedlichen Therapie- und Schulungskonzepten in zwei Populationen mit DM Typ2 und MetS im Rahmen einer randomisierten klinischen Pilotstudie sowie der Analyse einer Subpopulation einer randomisierten klinischen Studie dokumentiert und verglichen.

In Studie 1 (randomisierte Pilotstudie) wurden 157 Personen auf das Vorhandensein eines

manifesten DM Typ 2 (HbA1c > 6,9 %) plus der weiteren definierten Kriterien des metabolischen Syndroms gescreent und n=46 eingeschlossen und randomisiert (Fastengruppe =n 16, männlich = 10, Kontrollgruppe = n16, männlich = 5). In den beiden Gruppen, Fastenintervention versus konventionelle Lebensstilintervention, betrug zur Baseline das Alter 64,7 versus 65,4 Jahre, das Gewicht $89 \pm 12,6$ kg versus 95 ± 18 kg und der Bauchumfang $110 \pm 9,0$ cm versus 114 ± 14 cm. In Studie 2 wurden von insgesamt n=74 Patienten des Berliner Studienarmes einer zweizentrischen Studie mit MetS oder erhöhtem kardiovaskulären Risiko n=36 Patienten selektiert, die aufgrund der zwei Kriterien (eine aktuelle antidiabetische medikamentöse Therapie oder einen HbA1-c >6,5%) als Patienten mit Diabetes Typ 2 klassifiziert wurden. In den beiden Gruppen, Fastenintervention (n=16, davon n= 8 männlich) versus konventionelle Lebensstilintervention (n=20, davon n= 8 männlich) betrug zur Baseline das Alter 58,8 versus 63,7 Jahre, das Gewicht $106,5 \pm 17$ kg versus $93,5 \pm 13$ kg und der Bauchumfang 121 ± 11 cm versus $110,5 \pm 6,5$ cm. Hinsichtlich der Erkrankungsschwere wiesen die Patienten in Studie 1 in Folge der definierten Einschlusskriterien eine stärkere Ausprägung der diabetischen Stoffwechsellage auf.

In Studie 1 wurde ein 7-tägiges Fasten mit einer nachfolgend niederschweligen Beratung für die Empfehlung einer anschließenden mediterranen Kost eingesetzt und mit einer passiven Kontrollgruppe verglichen. In Studie 2 wurde ein 5-tägiges periodisches Fasten mit einer intensiveren und zeitlich umfangreicheren Ernährungs- und Lebensstilschulung mit dem Schwerpunkt auf mediterraner-pflanzlich basierte Kost und Stressreduktion eingesetzt und mit einer aktiven Standard Ernährungsintervention verglichen. Die Follow-up Erhebungen erfolgten im Mittel nach (Studie 1) 4 bzw. (Studie 2) 3 Monaten nach der Baseline Erhebung. Es zeigte sich in Studie 1 eine Gewichtsreduktion nach 4 Monaten von im Mittel $-3,5 \pm 4,5$ kg, im Vergleich zur Kontrollgruppe mit $-1,9 \pm 8,3$ kg, ($-3,0(95\%CI: -6; -0,4)kg$; $p=0,03$), was mit einer signifikanten Verringerung des Bauchumfanges einherging ($-4(95\%CI:-6;-2)$ cm; $p=0,001$). Des Weiteren fand sich eine signifikante Blutdrucksenkung sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Hingegen zeigte sich keine signifikante Einflussnahme auf die Parameter der diabetischen Stoffwechsellage bei allerdings paralleler Dosisreduktion der antidiabetischen Medikation in Hinsicht auf Anzahl und Dosis der verordneten Medikamente.

In Studie 2 zeigte sich nach 3 Monaten ebenfalls eine signifikante und im Vergleich zu Studie 1 noch ausgeprägter Reduktion des Gewichtes von $-6,5 \pm 4,4$ kg in der Fastengruppe und $0,4 \pm 2,7$ kg in der Kontrollgruppe ($-5,94(95\%CI: -8,4; -3,5)kg$; $p<0,001$) mit analog starker Reduktion des Bauchumfanges ($-3,6 (95\%CI: -8;-1)cm$; $p=0,017$) sowie ein statistischer Trend

für eine Verbesserung der diabetischen Stoffwechsellaage. Hingegen zeigte sich keine signifikante Einflussnahme auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Wie in Studie 1 verbesserte sich die Lebensqualität signifikant in der Fastengruppe. Die Anpassungen der Medikation waren in dieser Studie ebenfalls deskriptiv günstiger als in der Kontrollgruppe.

Insgesamt scheint damit durch eine ambulant durchgeführte periodische Fastenintervention eine kurz- bis mittelfristig signifikante Reduktion des Gewichtes und des Viszeralfettes erzielbar, bei intensiverer nachfolgender Ernährungsberatung und Betreuung, wie in Studie 2, in ausgeprägterer Form. Die Effekte auf den Blutdruck und die diabetische Stoffwechsellaage und Glukoregulation waren, auch im Kontext der erfolgten Anpassungen der Medikation, nicht eindeutig. Ein bereits vorbeschriebener stimmungshobender und Lebensqualität erhöhender Effekt des Fastens war in beiden Studien erkennbar.

Das Fasten wurde in beiden Studien insgesamt gut toleriert und es wurden keine ernsthaften unerwünschten Ereignisse berichtet. Kopfschmerzen in den ersten 2-3 Tagen war eine in beiden fastenden Interventionsgruppen häufig berichtete unerwünschte Wirkung. Das Fasten zeigte damit insgesamt positive Auswirkungen auf den Stoffwechsel und das subjektive körperliche und psychische Befinden.

Beide Studien weisen deutliche Limitationen auf. Studie 1 hatte eine kleine Stichprobengröße und eine erhebliche Drop-out-Rate aufgrund schlechter Compliance im 4-monatigen Follow up. Des Weiteren ergaben sich trotz Randomisierung einige Unterschiede in den Baseline Werten. In Studie 2 war die analysierte Studienpopulation ebenfalls klein und zeigte teilweise signifikante Baseline-Unterschiede. Eine weitere Limitation ergab sich hier methodisch, da es sich um eine Subpopulation einer größeren klinischen Studie handelte und die Studie damit einen rein explorativen Charakter aufwies. Allerdings war hier die Drop-out Rate geringer, vermutlich aufgrund der umfangreicheren und intensiveren Begleitung.

Zusammenfassend geben beide präliminäre Studien deutliche klinische Hinweise, dass sich periodisches therapeutisches Fasten von 5 bis 7 Tagen im kurz- bis mittelfristigen Beobachtungszeitraum günstig auf Gewicht, Bauchumfang, spezifische metabolische Parameter und kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie die Lebensqualität und das subjektive Befinden bei Patienten mit DM Typ 2 und MetS auswirkt. Die Wirksamkeit in Bezug auf die Glukoregulation konnte nicht eindeutig belegt werden. Weitere, größere und konfirmatorische Studien sollten sowohl die klinische Wirksamkeit in längeren Zeiträumen als auch die differentialtherapeutischen Unterschiede verschiedener Fastenmethoden und Betreuungsintensitäten weiter evaluieren.

7. Literatur

- Albani, C., Gunzelmann, T., Schmutzer, G., Grulke, N., Bailer, H., Blaser, G., Geyer, M. & Brähler, E. (2005). The emotional distress of elderly people—validation of the Profile of Mood States for people over 60 years. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 38 (6), 431-440.
- Alberti, K.G. & Zimmet, P. (1998). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine*, 15 (7), 539-553.
- Alberti, K.G., Zimmet, P. & Shaw, J. (2005). The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *The Lancet*, 366, 1059 – 1062.
- Andrews, R.C., Cooper, A.R., Montgomery, A.A., Norcross, A.J., Peters, T.J., Sharp, D.J., Jackson, N., Fitzsimons, K., Bright, J., Coulman, K., England, C.Y., Gorton, J., McLenaghan, A., Paxton, E., Polet, A., Thompson, C. & Dayan, C.M. (2011). Diet or diet plus physical activity versus usual care in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Early ACTID randomised controlled trial. *The Lancet*, 378 (9786), 129-139.
- Anton, S.D., Keelin, M.I., Donahoo, W.T., Marosi, K., Lee, S., Mainous, A.G., Leeuwenburgh, C. & Mattson, M.P. (2018). Flipping the Metabolic Switch: Understanding and Applying the Health Benefits of Fasting. *Obesity*, 26, 254-268.
- Ash, S., Reeves, M.M., Yeo, S., Morrison, G., Carey, D. & Carpa, S. (2003). Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *International Journal of Obesity*, 27, 797-802.
- Astin, J.A., Shapiro, S.L., Eisenberg, D.M. & Forays, K.L. (2003). Mind-Body Medicine: State of the Science, Implications for Practice. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 16, 131– 47.
- Barnard, N.D., Cohen, J., Jenkins, D.J.A., Turner-McGrievy, G., Jaster, L. B., Seidl, K., Green, A.A. & Talpers, S. (2006). A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 29, 1777-83.
- Brandhorst, S., Choi, I.Y., Wei, M., Cheng, C.W., Sedrakyan, S., Navarrete, G., Dubeau, L., Yap, I. P., Park, R., Vinciguerra, M., Di Biase, S., Mirzaei, H., Mirisola, M.G., Childress, P., Ji, L., Groshen, S., Penna, F., Odetti, P., Perin, L., Conti, P.S., Ikeno, Y., Kennedy, B.K., Cohen, P., Morgan, T.E., Dorff, T.B. & Longo, V.D. (2015). A Periodic

-
- Diet that Mimics Fasting Promotes Multi-System Regeneration, Enhanced Cognitive Performance, and Healthspan. *Cell Metabolism*, 22, 86–99.
- Bullinger, M. (1995). German translation and Psychometric testing of the SF-36. Health Survey; Preliminary results from the IQOLA project. *Social Science & Medicine*, 41 (10), 1359-1366.
 - Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Kurzfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. Unter: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de; zitiert am 12.05.2018
 - Chen, L., Magliano, D.J. & Zimmet, P. (2012). The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus present and future perspectives. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 228–236.
 - Cheng, C.W., Villani, V., Buono, R., Wei, M., Kumar, S., Yilmaz, O.H., Cohen, P., Sneddon, J.B., Perin, L., Longo, V.D. (2017). Fasting-Mimicking Diet Promotes Ngn3-Driven β -Cell Regeneration to Reverse Diabetes. *Cell* 168, (5), 775-788.
 - Choi, Y., Piccio, L., Childress, P., Bollman, B., Ghosh, A., Brandhorst, S., Suarez, J., Michalsen, A., Cross, A.H., Morgan, T.E., Wei, M., Paul, F., Bock, M. & Longo, V.D. (2016). A Diet Mimicking Fasting Promotes Regeneration and Reduces Autoimmunity and Multiple Sclerosis Symptoms. *Cell Reports*, 15 (10), 2136-2146.
 - Corby K.M., PhD, Bhapkar, M., MS, Pilats, A.G., MD. Pieper, Carl. F., DrPH, Krupa, S., Das, PhD, Williamson, D. A, PhD, Scott, T., PhD, Redmann, L. M., PhD,
 - Dessì-Fulgheri, P., Sarzani, R., Serenelli, M., Tamburrini, P., Spagnolo, D., Giantomassi, L., Espinosa, E. & Rappelli, A. (1999). Low Calorie Diet Enhances Renal, Hemodynamic, and Humoral Effects of Exogenous Atrial Natriuretic Peptide in Obese Hypertensives. *Hypertension*, 33, 658-662.
 - Dobos, G., Altner, N., Lange, S., Musial, F., Langhorst, J., Michalsen, A. & Paul, A. (2006). Mind-Body Medicine als Bestandteil der Integrativen Medizin. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*, 49, 722–728.
 - Donini, L.M., Dernini, S., Lairon, D., Serra-Majem, L., Amiot, M.J., Del Balzo, V., Giusti, A.M., Burlingame, B., Belahsen, R., Maiani, G., Polito, A., Turrini, A., Intorre, F., Trichopoulou, A. & Berry, E.M. (2016). A Consensus Proposal for Nutritional Indicators to

Assess the Sustainability of a Healthy Diet: The Mediterranean Diet as a Case Study. *Frontiers in Nutrition*, 3 (37), 1-14.

- Esposito, K., Maiorino M.I., Bellastella, G., Chiodini, P. & Panagiotakos, D., Giugliano, D. (2015). A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*, 5, e008222.
- Esposito, K., Maiorino, M. I., Ciotola, M., Di Palo, C., Scognamiglio, P., Gicchino, M., Petrizzo, M., Saccomanno, F., Beneduce, F., Ceriello, A. & Giugliano, D. (2009). Effects of a Mediterranean-Style Diet on the Need for Antihyperglycemic Drug Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Annals of Internal Medicine*, 151 (5), 306-314.
- Edelman, D., Oddone, E.Z., Liebowitz, R., Yancy, W.S., Olsen, M.K., Jeffreys, A.S., Moon, D.S., Harris, A.C., Smith, L.L., Quillan-Wolever, R.E. & Gaudet, T.W. (2006). Integrative Medicine to Improve Cardiovascular Risk. *Journal of General Internal Medicine*, 21, 728–734.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.G. & Buchner, A. (2007). G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioural, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
- Fontana, L., Villareal, D.T., Das, S.K., Smith, S.R., Meydani, S.N., Pittas, A.G., Klein, S., Bhakpar, M., Rochon, J., Ravussin, E., Holloszi, J.O. (2016). *Aging Cell*, 15, 22–27.
- Gabrys, L., Schmidt, C., Heidemann, C., Baumert, J., Du, Y., Paprott, R., Teti, A., Wolf, I.K., Ziese, T., Scheidt-Nave, C. (2017). Diabetes-Surveillance in Deutschland – Hintergrund, Konzept, Ausblick. *Journal of Health Monitoring*, 2 (1), 91- 104.
- Global report on diabetes .World Health Organization Library Cataloguing-in-Publication Data 2016 unter: (2016(.<https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>, April 2018
- Goldhamer, A. C., Lisle, D., Parpia, B., Anderson, S.V. & Campbell, T.C. (2001). Medically supervised water-only fasting in the treatment of hypertension. *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*, 24 (5), 335-339.
- Goldhamer, A.C., Lisle, D.J., Sultana, P., Anderson, S.V., Parpia, B., Hughes, B. & Campbell, T.C. (2002). Medically supervised water-only fasting in the treatment of borderline hypertension. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8 (5), 643-650.
- Hall, K.D., Ayuketah, A., Brychta, R., Walter, P.J., Yang, S. & Zhou, M. (2019). Ultra-Processed Diets Cause Excess Calorie Intake and Weight Gain: An Inpatient Randomized Controlled Trial of Ad Libitum Food Intake. *Cell Metabolism*, 30 (1), 67–77.

-
- Hanefeld, M., Pistrosch, F., Bornstein, S.R. & Birkenfeld, A.L. (2016). The metabolic vascular syndrome - guide to an individualized treatment. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 17, 5–17.
 - Hanefeld, M. & Pistrosch, F. (2017). Metabolisches Syndrom und Insulinresistenz. *Der Gastroenterologe*, 12, 300–304.
 - Hanefeld, M., Schaper, F. & Ceriello, A. (2007). Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Der Internist*, 48, 117–125.
 - Harvie, M.N., Pegington, M., Mattson, M.P., Frystyk, J., Dillon, B., Evans, G., Cuzick, J., Jebb, S.A., Martin, B., Cutler, R.G., Son, T.G., Maudsley, S., Carlson, O.D., Egan, J.M., Flyvbjerg, A. & Howell, A. (2011). The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomised trial in young overweight women. *International Journal of Obesity*, 35, 714–727.
 - Henry, R.R., Scheaffer, L. & Olefsky, J.M. (1985). Glycemic Effects of Intensive Caloric Restriction and Isocaloric Refeeding in Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 61 (5), 917-925.
 - Herrmann - Lingen, C., Buss, U. & Snaith, P. (1995). Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. 4. Aktualisierte Auflage, Hogrefe e-content.
 - Horne, B.D., Muhlestein, J.B & Anderson, J.L. (2015). Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102 (2), 464–70.
 - Horne, B.D., May, H.T., Anderson, J.L., Kfoury, A.G., Bailey, B.M., McClure, B.S., Renlund, D.G., Lappé, D.L., Carlquist, J.F., Fisher, P.W., Pearson, R.R., Bair, T.L., Adams, T.D. & Muhlestein, J.B. (2008). Intermountain heart collaborative study. Usefulness of routine periodic fasting to lower risk of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography.” *The American Journal of Cardiology*, 102 (7), 814–819.
 - Huether, G., Zhou, D., Schmidt, S., Wiltfang, J. & Rütger, E. (1997). Long-Term Food Restriction Down-Regulates the Density of Serotonin Transporters in the Rat Frontal Cortex. *Biological Psychiatry*, 41 (12), 1174 -1180.
 - Kahleova, H., Belinova, L., Malinska, H., Oliyarnyk, O., Trnovska, J., Skop, V., Kazdova, L., Dezortova, M., Hajek, M., Tura, A., Hill, M. & Pelikanova, T. (2014). Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a

reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*, 57, 1552–1560.

- Keller, U. (2005). Vom Übergewicht zum metabolischen Syndrom. Wie die Insulinresistenz entsteht. *Metabolisches Syndrom*, 1, 9 – 15.
- Kerner, E. & Brückel, J. (2014). Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 122, 384-386.
- Kerner, E., Brückel, J. & Böhm, B.O. in Scherbaum, O.A., Kiess, W. (Hrsg.) (2001). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. Evidenzbasierte Diabetes-Leitlinie DDG. *Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG)*, Stand Juli 2001. ISBN 3 -933740-07-x.
- Kjeldsen-Kragh, J., Borchgrevink, C.F., Laerum, E., Haugen, M., Eek, M., Førre, O., Mowinkel, P. & Hovi, K. (1991). Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 338 (8772), 899-902.
- Lechleitner, M., Roden, M., Weitgasser, R., Ludvik, B., Fasching, P., Hoppichler, F., Kautzky-Willer, A., Schernthaner, G., Prager, R. & Wascher, T.C. (2016). Insulintherapie bei Diabetes mellitus. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 128, 54–61.
- Levelt, E., Mahmood, M., Piechnik, S.K., Ariga, R., Francis, J.M., Rodgers, C. T., Clarke, W.T., Sabharwal, N., Schneider, J.E. Karamtistos, T.D., Clarke, K., Rider, O.J. & Neubauer, S. (2016). Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 65 (1), 44-52.
- Li, C., Sadraie, B., Steckhan, N., Kessler, C., Stange, R., Jeitler, M. & Michalsen, A. (2017). Effects of Fasting Therapy in Overweight Persons with Type-2 Diabetes Mellitus – a Randomized Controlled Explorative Study. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 125 (09), 618-624.
- Li, C., Ostermann, T., Hardt, M., Lüdtkke, R., Broecker-Preuss, M., Dobos, G. & Michalsen, A. (2013). Metabolic and Psychological Response to 7-Day Fasting in Obese Patients with and without Metabolic Syndrome. *Forschende Komplementmedizin*, 20, 413–420.
- Lim, E.L., Hollingsworth, K.G., Aribisala, B.S., Chen, M.J., Mathers, J.C. & Taylor, R. (2011). Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell functions in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*, 54, 2506–2514.
- Lipsy, R.J. (2003). The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Supplement to Journal of Managed Care Pharmacy JMCP*, 9, 2-5.

-
- Lischka, E. & Lischka, N. in Stange, R. & Leitzmann, C. (Hrsg.) (2018). Ernährung und Fasten als Therapie – Indikationen und klinische Ergebnisse. Ernährung und Fasten als Therapie 2. Aufl. 194-208, Springer Verlag eBook.
 - Longo, V. & Mattson, M. (2014). Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism*, 19 (2), 181-192.
 - Lützner, H. in Stange, R. & Leitzmann, C. (Hrsg.) (2018). Fasten als Erlebnis, medizinische Prävention und Therapie – Grundlagen und Methodik. Ernährung und Fasten als Therapie 2. Aufl, 169-180, Springer Verlag eBook.
 - Malandrucco, I., Pasqualetti, P., Giordani, I., Manfellotto, D., De Marco, F., Alegiani, F., Sidoti, A.M., Picconi, F., Di Flaviani, A., Frajese, G., Bonadonna, R. C. & Frontoni, S. (2012). Very-low-calorie diet: a quick therapeutic tool to improve b cell function in morbidly obese patients with type 2 diabetes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95 (3), 609–613.
 - Mattson, M.P., Longo, V.D. & Harvie, M. (2017). Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Research Reviews*, 39, 46-58.
 - Mattson, M.P., Allison, D.B., Fontana, L., Harvie, M., Longo, V.D., Malaisse, W.J., Mosley, M., Notterpek, L., Ravussin, E., Scheer, F.A.J.L., Seyfried, T.N., Varady, K.A. & Panda, S. (2014). Meal frequency and timing in health and disease. *PNAS*, 111 (47), 16647–16653.
 - Michalsen, A. in Stange, R. & Leitzmann, C. (Hrsg.) (2018). Mediterrane Ernährung. Ernährung und Fasten als Therapie 2. Aufl., 149-157, Springer Verlag eBook.
 - Michalsen, A. (2010). Prolonged Fasting as a Method of Mood Enhancement in Chronic Pain Syndromes: A Review of Clinical Evidence and Mechanisms. *Current Pain and Headache Reports*, 14, 80–87.
 - Mottalib, A., Salsberg, V., Mohd-Yusof, B.N., Mohamed, W., Carolan, P., Pober, D.M., Mitri, J., & Hamdy, O. (2018). Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Nutrition Journal*, 17, 42.
 - Müller, H., Wilhelmi de Toledo, F. & Resch, K.L. (2001). Fasting followed by vegetarian diet in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 30 (1), 1-10.

-
- Nauck, M., Petermann, A., Müller-Wieland, D., Kerner, W., Müller, U. A. Landgraf, R., Freckmann, G. & Heinemann, L. (2017). Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 12 (S02), 94–100.
 - Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., Mullany, E., Biryukov, S., Abbafati, C., Abera, S.F., Abraham, J.P., Abu-Rmeileh, N.M.E., Achoki, T., Al Buhairan, F.S., Alemu, Z.A., Alfonso, R., Ali, M.K., Ali, R., & Gakidou, E. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, 384 (9945), 766–781.
 - Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J. & Cahill, G.F. Jr. (1969). Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *The Journal of Clinical Investigation*, 48 (3), 574 – 583.
 - Paul, A., Altner, N. & Langhorst, J. in Schmiedel, V. & Augustin, M. (Hrsg.) (2017). Leitfaden Naturheilkunde. Methoden, Konzepte und praktische Anwendung. 7. Neu überarbeitete Aufl. München: Elsevier, 383-391(in press).
 - Rangan, P., Choi, I., Wei, M., Navarrete, G., Guen, E., Brandhorst, S., Enyati, N., Pasia, G., Maesincee, D., Ocon, V., Abdulridha, M. & Longo, V.D. (2019). -Fasting-Mimicking Diet Modulates Microbiota and Promotes Intestinal Regeneration to Reduce Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Cell Reports*, 26 (10), 2704-2719.
 - Reimer, A., Schmitt, A., Ehrmann, D., Hermanns, N., Haak, T. & Kulzer, B. (2016). Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (FIDAM), Diabetes Zentrum Mergentheim. Erhöhte Depressivität bei Menschen mit Diabetes trotz Antidepressivatherapie: Ergebnisse der Ecce Homo-Studie. *Diabetes Kongress der Deutschen Diabetes Gesellschaft*, 4. - 7. Mai 2016, Berlin.
 - Saghaei, M. (2004). Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Medical Research Methodology*, 4, 26.
 - Schafer, J.L. in Chapman and Hall. New York (Hrsg.) (1997). Analysis of Incomplete Multivariate Data.
 - Scherthaner, G., Kopp, H.P., Brix, J. & Scherthaner, G.H. (2010). Diabetesremission durch metabolische Chirurgie. *Der Diabetologe*, 6, 647 - 655.
 - Schulze, M.B., Manson, J.E., Ludwig, D.S., Colditz, G.A., Stampfer, M.J., Willett, W.C. & Hu, F.B. (2004). Sugar-sweetened beverages, weight gain, and incidence of type 2 diabetes in young and middle-aged women. *JAMA*, 292 (8), 927-934.

-
- Sköldstam, L., Hagfors, L. & Johansson, G. (2003). An experimental study of a Mediterranean diet intervention for patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, 208-214.
 - Smith, U. (2015). Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *Journal of Clinical Investigation*, 125 (5), 1790–1792.
 - Stange, R., Pflugbeil, C., Michalsen, A. & Uehleke, B. (2013). Therapeutic Fasting in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Insulin Resistance. *Forschende Komplementmedizin*, 20, 421–426.
 - Steven, S., Hollingsworth, K.G., Al-Mrabeh, A., Avery, L., Aribisala, B., Caslake, M. & Taylor, R. (2016). Very Low-Calorie Diet and 6 Months of Weight Stability in Type 2 Diabetes: Pathophysiological Changes in Responders and Nonresponders. *Diabetes Care*, 39 (5), 808–815.
 - Steven, S. & Taylor, R. (2015). Restoring normoglycaemia by use of a very low calorie diet in long- and short-duration Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 32, 1149–1155.
 - Tinsely, G. & La Bounty, P.M. (2015). Effects of intermittent fasting on body composition and clinical health markers in humans. *Nutrition Reviews*, 73 (10), 661–674.
 - Varady, K.A., Bhutani, S., Klempel, M.C., Kroeger, C.M., Trepanowski, J.F., Haus, J.M., Hoddy, K.K. & Calvo, Y. (2013). Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutrition Journal*, 12,146.
 - Varady, K.A. & Hellerstein, M.C. (2007). Alternate-day fasting and chronic disease prevention: a review of human and animal trials. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86 (1), 7–13.
 - Vogler, E. & Brinkhaus, B.(Hrsg.) (2017) in Kursbuch Naturheilverfahren für die ärztliche Weiterbildung. Elsevier 2. Auflage 2017, München.
 - Watts, N. & DiGirolamo, M. (1990). Carbohydrate Tolerance Improves with Fasting in Obese Subjects with Noninsulin-Dependent (Type II) Diabetes. *The American Journal of the Medical Sciences*, 299, 250-256.
 - Wilhemi de Toledo, F. ,Buchinger, A., Burggrabe, H., Hölz, G., Kronsteiner, W., Kuhn, C., Lischka, E., Lischka, N., Lütznier, H., May, W., Melchart, D., Michalsen, A., Müller, H.; Peper, E., Resch, K.-L., Ritzmann-Widderich, M., Wessel, A. , Wichert, H. , Stange, R. (2002) Ärztegesellschaft Heilfasten und Ernährung e. V. Leitlinie zur Fastentherapie. *Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd.* 9,189-198

-
- Wilhelmi de Toledo F., Buchinger, A., Burggrabe, H., Hölz, G., Kuhn, C., Lischka, E., Lischka, N., Lützner, H., May, W., Ritzmann-Widderich, M., Stange, R., Wessel, A., Boschmann, M., Peper, E. & Michalsen, A. (2013). Fasting Therapy – an Expert Panel Update of the 2002 Consensus Guidelines. *Forschende Komplementmedizin*, 20, 434–443.
 - Wilhelmi de Toledo, F., Grundler, F., Bergouignan, A., Drinda, S. & Michalsen, A. (2019). Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLOS ONE*, 14 (1), e0209353.

8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Badri Sadraie, versichere an Eidesstatt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„wissenschaftliche Evaluation des ambulanten periodischen Fastens bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und metabolischem Syndrom“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Berlin, 31.03.2022

Badri Sadraie

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Als Koautorin habe ich folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation:

Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, Michalsen A:

Effects of Fasting Therapy in Overweight Persons with Type-2 Diabetes Mellitus – a Randomized Controlled Explorative Study,

Published online: [Exp Clin Endocrinol Diabetes 2017; 125: 618–624 © J. A. Barth Verlag in Georg Thieme Verlag KG Stuttgart], [13.4.2017]

Beitrag im Einzelnen:

Als Zweitautorin dieser Publikation, die die erste Studie der vorgelegten Dissertationsschrift behandelt, hatte ich maßgeblichen Anteil bei Entwicklung der Fragestellung und des fastenmethodischen Konzeptes, bei der praktischen Durchführung der Studie, der Datengewinnung, Datenanalyse sowie der kritischen Interpretation und nachfolgenden Ergebnisdarstellung (alle Abbildungen sowie Tab 1 und 2) in Übereinstimmung mit den eingereichten Primärdaten.

LEBENS LAUF

"Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht."

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen herzlich danken, die durch ihre Unterstützung diese Arbeit förderten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Andreas Michalsen für die freundliche Überlassung des interessanten Themas, und sein entgegengebrachtes Vertrauen.

Weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Rainer Stange für die Betreuung, die zahlreichen Tipps und Ideen sowie konstruktive Kritik bei der Vorbereitung und Durchführung der Studie sowie zur Auswertung der Arbeit.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei den Mitarbeitern unserer Praxis sowie Mitarbeitern der Naturheilkunde Abteilung der Hochschulambulanz Immanuel Krankenhaus, dass sie mich stets bei Patientenrekrutierung und die Datenanalyse wohlwollend unterstützt haben.

Weiterhin möchte ich mich sehr bei den Teilnehmern der Heilfastenstudie bedanken, dass sie uns ihr uneingeschränktes Vertrauen entgegengebracht haben.

Mein besonderer Dank gilt außerdem den beiden Fastenleiterinnen Frau Barbara Kunz und Frau Diana Köblös, die mir bei der Betreuung der Fastengruppen sehr kompetent und beratend zur Seite gestanden haben. Insbesondere danke ich Frau Diana Köblös für ihre Hilfe bei der Literaturrecherche und Korrekturlesen.

Vor allem danke ich meinem Ehemann, meiner Schwester, die mir in dieser Zeit mit Rat und Tat zur Seite standen.