

Der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen
eingereicht von Prof. Dr. med. M. A. Nauck

**Vergleich von zwei Protokollen zur Durchführung eines
Fastentages zur Überprüfung der basalen Insulinsubstitution
bei Typ-1-Diabetes: Konsequentes Fasten im Vergleich zur
Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbarem Kohlenhydrat-
und Kaloriengehalt**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Maike Haase

aus

Lauf an der Pegnitz

Göttingen 2017

Die vorliegende Dissertation wurde im Diabeteszentrum Bad Lauterberg im Zeitraum von 2014 bis 2017 unter der Betreuung von Prof. Dr. med. M. A. Nauck angefertigt.

Dekan:	Prof. Dr. Heyo K. Kroemer
Referent:	Prof. Dr. Michael A. Nauck
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. Dirk Raddatz
Drittreferent/in:	Prof. Dr. Martin Oppermann

Datum der mündlichen Prüfung: 20.03.2018

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel " Vergleich von zwei Protokollen zur Durchführung eines Fastentages zur Überprüfung der basalen Insulinsubstitution bei Typ-1-Diabetes: Konsequentes Fasten im Vergleich zur Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbarem Kohlenhydrat- und Kaloriengehalt" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den 16.06.2017

.....

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	II
Quellenangabe der eingereichten Publikation.....	II
1. Einleitung	1
1.1 Diabetes Mellitus Typ 1	1
1.2 Fastentage bei Menschen mit Typ-1-Diabetes	1
1.3 Fragestellung der vorliegenden Studie	2
2. Material und Methoden	4
2.1 Studiendesign	4
2.2 Studiendurchführung	5
2.3 Erfasste Daten	6
2.4 Statistische Analyse.....	7
3. Ergebnisse	8
4. Diskussion	10
5. Schlussfolgerung.....	13
6. Literaturverzeichnis.....	14

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
BMI	Body-Mass-Index
CRF	Case Report Form
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie
mind.	mindestens
NPH	Neutral Protamin Hagedorn
SD	Standardabweichung
vs.	Versus

Quellenangabe der eingereichten Publikation

Nachfolgend ist der Inhalt der Publikation „Basal rate tests (24 h fasts) performed in type-1 diabetic subjects with either absolute fasting or snacks containing negligible carbohydrate amounts result in similar glucose profiles: A randomized controlled prospective trial.” (Haase et al. 2017) zusammenfassend erläutert.

1. Einleitung

1.1 Diabetes Mellitus Typ 1

Der Diabetes Mellitus ist eine in verschiedene Unterformen klassifizierte Erkrankung, bei der Störungen der Insulinsekretion oder der Insulinwirkung im Vordergrund stehen (American Diabetes Association 2015). Eine dieser Unterformen ist der Diabetes Mellitus Typ 1, welcher durch ein ausgeprägtes Insulindefizit infolge einer irreversiblen Zerstörung der insulinproduzierenden Beta-Zellen des Pankreas gekennzeichnet ist (Eisenbarth 1986). Dieses Insulindefizit führt unbehandelt zu lebensbedrohlichen Hyperglykämien, weshalb die Patienten auf eine medikamentöse Insulinzufuhr angewiesen sind (American Diabetes Association 2015).

1.2 Fastentage bei Menschen mit Typ-1-Diabetes

Die Standardtherapie der Patienten mit Diabetes Mellitus Typ 1 ist heutzutage die so genannte intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) (Dreyer 2000).

Ziel dieser ist es, sowohl nach Mahlzeiten als auch während Fastenperioden Plasmaglukosekonzentrationen im Normbereich zu erzielen. Dies ist wichtig, um die Gefährdung des Patienten für akut lebensbedrohliche Blutzuckerentgleisungen und auch für Langzeitkomplikationen des Diabetes zu reduzieren (Malik und Taplin 2014; Katz und Laffel 2015).

Um solche Blutzuckerwerte im Zielbereich zu erreichen, wird bei diesem Therapieregime zwischen einem mahlzeitunabhängigen Basalinsulin und einem zu Mahlzeiten verabreichten prandialen Bolusinsulin unterschieden (Mühlhauser et al. 1987; Pickup et al. 2006).

Das Basalinsulin wird dabei in Form eines mittel- oder langwirksamen Insulinpräparates oder in Form einer Insulinpumpe verabreicht und ist notwendig, um auch unter Fastenbedingungen erwünschte Blutzuckerspiegel zu erzielen (Pickup und Keen 2002; Starkman et al. 2011; Pickup 2012). Es ist erforderlich, da im Körper auch ohne Nahrungszufuhr Glukose gebildet und/oder freigesetzt wird, zum Beispiel durch die körpereigene Glukoseproduktion der Leber (Pehling et al. 1984).

Somit können ohne eine adäquate Insulinzufuhr auch unter Fastenbedingungen lebensgefährliche Hyperglykämien auftreten.

Die zweite Komponente der ICT, das Bolusinsulin, ist hingegen ein kurzwirksames Insulinanalogon oder Normalinsulin und wird zu den Mahlzeiten appliziert. Dieses erfüllt den Zweck, die durch Mahlzeiten anfallenden Kohlenhydrate adäquat zu verstoffwechseln und so postprandiale Blutzuckerentgleisungen zu verhindern (Hanaire-Broutin et al. 2000).

Diese Trennung der verschiedenen Bestandteile der Insulintherapie ist im Alltag der meisten Patienten jedoch eher ein theoretisches Konstrukt. So lässt ein Großteil der Diabetiker nur selten Mahlzeiten komplett aus und schwankt auch in den Essenszeiten sowie zugeführten Kohlenhydratmengen nur geringfügig zwischen den Tagen. Die Einstellung des Blutzuckers setzt sich also unter Alltagsbedingungen meist aus beiden Komponenten zusammen und kann somit auch dann noch im Zielbereich liegen, wenn die beiden Insulinkomponenten für sich jeweils „falsch“ oder wenigstens sub-optimal dosiert sind.

Lässt ein Patient bei einer solchen nicht optimal eingestellten ICT dann allerdings doch einmal eine Mahlzeit aus oder variiert deutlich in der zugeführten Kohlenhydratmenge, können gefährliche Hypo- und Hyperglykämien resultieren.

Um diesen vorzubeugen, ist eine separate Beurteilung beider Komponenten wichtig. Die Beurteilung über eine korrekte Dosierung des Basalinsulins ist dabei nur in Form von Fastenperioden sicher möglich. Hierfür existieren verschiedene Vorgehensweisen; neben 24-stündigen Fastenperioden (Mucha et al. 2004) werden auch Messungen während nächtlicher Fastenperioden (Kuroda et al. 2011) angewandt oder lediglich einzelne Mahlzeiten ausgelassen (Scheiner und Boyer 2005).

1.3 Fragestellung der vorliegenden Studie

Fastentage sind ein wichtiges Element im Rahmen der Überprüfung und Optimierung von Insulintherapien bei Typ-1-Diabetikern. Bislang werden diese in Form einer kompletten Nahrungskarenz durchgeführt, was mit einer Einschränkung für die Patienten einhergeht.

Aus diesem Grund sind solche Tests bei den Patienten unbeliebt und werden folglich vermutlich zu selten angewendet. Dies wiederum geht mit den oben erläuterten Gefahren einher, da somit nicht sichergestellt werden kann, dass die Basalinsulinkomponente korrekt dosiert ist. Bemerkenswert ist hierbei, dass ein Großteil der Publikationen, die sich mit Möglichkeiten zur Optimierung der individuellen Basalinsulingaben beschäftigen, solche Fastentage nicht einmal explizit erwähnen oder empfehlen (Bode et al. 1996; Lenhard und Reeves 2001; Danne et al. 2005; Fahlén et al. 2005; Holterhus et al. 2007; Szypowska et al. 2009; Pickup 2012).

Manche Nahrungsmittel, wie zum Beispiel diverse Gemüsesorten, enthalten so geringe Kohlenhydrat- und Kalorienmengen, dass die Vermutung nahe liegt, dass nach deren Verzehr keine relevanten Veränderungen des Blutzuckerspiegels resultieren.

Es ist somit denkbar, dass Fastentage mit kompletter Nahrungskarenz vergleichbare Glukoseprofile und damit die gleichen diagnostischen Ergebnisse liefern wie solche, während denen Patienten eine Kost mit vernachlässigbar geringen Kalorien- und Kohlenhydratmengen zu sich nehmen.

Wäre dies der Fall, könnte es Diabetikern in Zukunft ermöglicht werden, zur Diagnostik der Basalinsulindosierung anstelle der bisherigen kompletten Nahrungskarenz einen Tag mit Zufuhr solcher Mahlzeiten durchzuführen.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte Studie im „Cross-Over-Design“, die im Diabeteszentrum Bad Lauterberg von August bis Dezember 2014 durchgeführt wurde.

Die strukturierte Dokumentation aller im Rahmen der Studie erhobenen Daten erfolgte mithilfe eines Formblattes in einer „Case Report Form“ (CRF). Damit keine Zuordnung von Ergebnissen zur Identität einzelner Probanden möglich ist, wurde jeder Patient zu Beginn seiner Studienteilnahme durch Zuteilung einer Codenummer pseudonymisiert.

Die zugrunde liegende Hypothese der Studie war, dass sich die Plasmaglukoseprofile zwischen einem Fastentag mit konsequenter Nahrungskarenz nicht signifikant von einem Tag, an dem eine Kost mit vernachlässigbarem Kalorien- und Kohlenhydratgehalt erlaubt ist, unterscheiden.

Eine Gleichwertigkeit beider Fastentage hinsichtlich diagnostischer Endpunkte wurde für eine mittlere Differenz der Plasmaglukosekonzentrationen beider Versuchstage von nicht mehr als 14 mg/dl definiert. Dies beruht auf der allgemeingültigen Annahme, dass ein solcher Unterschied im klinischen Alltag nicht zu Anpassungen der jeweiligen Insulindosis führen würde und so auch keine therapeutische Konsequenz nach einem Fastentag nach sich zieht. Damit wurde die Grenze für eine Gleichwertigkeit beider Tage sehr vorsichtig definiert und liegt noch unter den 18 mg/dl, die als klinisch nicht relevant für eine Anpassung von Insulindosen angesehen werden (Pasquel et al. 2016).

Ziel waren 20 in die finale Auswertung einfließende Patienten, ausgeschiedene Probanden wurden durch Nachrücker ersetzt. Die rekrutierten Probanden befanden sich zwecks einer Optimierung ihrer Insulintherapien oder einer Behandlung diabetischer Folgeerkrankungen in stationärer Therapie.

Zur Studienteilnahme wurden Einschlusskriterien formuliert (Volljährigkeit, BMI zwischen 19 und 35 kg/m², seit mindestens 2 Jahren nach Standard-Kriterien diagnostizierter Typ-1-Diabetes, Basalinsulin-Substitution mit NPH-Insulin (mind. 2 mal täglich)/ Insulin detemir (mind. 2 mal täglich)/ Insulin glargin (1-2 mal täglich)/ Insulinpumpe, Aufklärung erfolgt,

schriftliches Einverständnis vorliegend).

Ausschlusskriterien wurden ebenfalls festgelegt (Vorliegen einer Erkrankung, von der eine Beeinflussung von Studienergebnissen nicht ausgeschlossen werden kann, Teilnahme an anderen Forschungsprojekten aktuell oder innerhalb der letzten 3 Monate, Fähigkeit zum Verständnis der Studienvorgaben und/oder Wille zur Einhaltung der Studienvorgaben nicht gesichert, bestehende Schwangerschaft).

2.2 Studiendurchführung

Jegliche studienbedingte Aktivitäten wurden erst nach ausführlicher Aufklärung der Probanden, schriftlichem Einverständnis über eine Studienteilnahme und Prüfung auf alle Ein- und Ausschlusskriterien begonnen.

Jeder Proband führte in randomisierter Reihenfolge einen Fastentag mit kompletter Nahrungskarenz und einen Fastentag mit Zufuhr einer Kost mit vernachlässigbaren Kalorien- und Kohlenhydratanteilen durch.

Um eine Vergleichbarkeit beider Tage zu gewährleisten, lag zwischen beiden Fastentagen immer mindestens ein Tag ohne studienbedingte Aktivitäten.

Weder die Dosis noch die Art der Basalinsulinsubstitution wurde zwischen den beiden Versuchstagen verändert, um die Studienergebnisse nicht zu verfälschen. Falls bei einem Probanden während dem ersten Versuchstag eine erhebliche Blutzuckerentgleisung auftrat, bestand die Indikation zur Anpassung der Basalinsulinsubstitution und die Studienteilnahme wurde vorzeitig beendet. Dies war zum Schutz der Probanden notwendig, da bei unveränderter Dosierung des Basalinsulins am zweiten Versuchstag mit einem erneuten Auftreten einer gefährlichen Hypo- oder Hyperglykämie zu rechnen gewesen wäre.

Während des Versuchstages mit Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbar geringen Kohlenhydrat- und Kalorienmengen konnten die Probanden jeweils 3-mal täglich (morgens, mittags, abends) zwischen 3 Mahlzeiten (Spinat, Blattsalat, Gurkensalat) und 3 Portionsgrößen (klein, mittel, groß) frei wählen. Falls der Proband weniger als die kleinste angebotene Portionsgröße essen wollte, stand ihm dieses frei und wurde entsprechend dokumentiert sowie in der späteren Auswertung berücksichtigt. Keines der angebotenen Gerichte überstieg einen absoluten Kohlenhydratgehalt von 5,1 Gramm und einen Energiegehalt von 66 Kilokalorien.

Die angebotenen Getränke (ungesüßter Tee und Mineralwasser) durften unbegrenzt konsumiert

werden. Während der Versuchstage waren die Probanden angehalten, ausgeprägte körperliche Anstrengungen zu unterlassen.

Beide Versuchstage begannen jeweils um 18 Uhr mit der ersten Blutzuckermessung und wurden nur gestartet, wenn keine deutliche Hypo- oder Hyperglykämie vorlag und sich der Patient am Vortag nicht stark körperlich betätigt hatte.

Jedem Probanden wurde während des 24-stündigen Versuchstages zu 10 weiteren Messzeitpunkten standardisiert Kapillarblut entnommen. Hieraus wurde anschließend die Plasmaglukosekonzentration mittels geeigneter Labormethoden bestimmt (enzymatisch-amprometrisches Messprinzip mithilfe des Gerätemodells „Biosen S-Line Lab+“ der Firma EKF.Diagnostik GmbH, D-39179 Barleben).

Um auf etwaige Blutzuckerentgleisungen schneller adäquat reagieren zu können, wurden neben den Labormethoden zu allen Messzeitpunkten und beim Auftreten von Symptomen einer Hypoglykämie zusätzlich Blutzuckerschnelltests mittels Teststreifen durchgeführt. In die spätere Auswertung gingen nur die exakteren, mithilfe der Labormethoden bestimmten Werte ein.

Hypoglykämien wurden durch die Gabe von Kohlenhydraten ausgeglichen, auf ausgeprägte Hyperglykämien wurde mit zusätzlich substituiertem Insulin reagiert. Die Zeitpunkte sowie die Mengen wurden dabei jeweils dokumentiert.

Sofern eine Insulintherapie eine medizinisch fest verordnete Spätmahlzeit um 22.00 Uhr beinhaltete, die nächtliche Hypoglykämien bei diesbezüglich gefährdeten Patienten verhindern soll, nahmen die Probanden diese auch während der Fastentage wie gewohnt zu sich.

2.3 Erfasste Daten

Neben den Messungen der Plasmaglukosekonzentrationen, dem Auftreten von Hypo- und Hyperglykämien und den zusätzlichen Gaben von Insulin und Kohlenhydraten als Reaktion auf entgleiste Blutzuckerwerte wurden diverse Patientendaten erfasst.

Hierzu gehörten neben verschiedenen Patientencharakteristika auch Details über die Insulintherapie und die Krankengeschichte der Probanden sowie diverse im Rahmen des stationären Aufenthaltes bestimmte Laborwerte.

Während beider Versuchstage protokollierten die Probanden jede Flüssigkeitszufuhr und an dem Tag mit Erlaubnis der oben erläuterten Kost wurde festgehalten, welche Mahlzeit und Portionsgröße der jeweilige Studienteilnehmer zu sich genommen hat.

Direkt nach jedem Fastentag wurden in Form eines Fragebogens Hunger, Durst und Wohlbefinden der Probanden während der Fastenperiode eruiert.

2.4 Statistische Analyse

In die Auswertung sind die Daten der 20 Probanden eingeflossen, die beide Versuchstage vollständig beendet haben.

Patientencharakteristika wurden dabei als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) oder als Anteil (%) des jeweiligen Merkmales angegeben.

Ergebnisse wurden als Mittelwert \pm Standardfehler oder 95 %-Konfidenzintervall dargestellt.

Die zwei Bedingungen Erlaubnis von Kost mit vernachlässigbar geringen Kohlenhydrat- und Kalorienmengen und absolutes Fasten wurden mittels Varianzanalysen für Messwiederholungen (ANOVA) mit dem Programm Statistica 12.0 (Statsoft, Tulsa, Arizona, USA) auf signifikante Unterschiede hin untersucht. Dabei war die Bedingung des Fastentages die unabhängige Variable, die Plasmaglukosekonzentrations-Profile waren die abhängige Variable.

Im Falle signifikanter Unterschiede zwischen den beiden Studienbedingen oder bei Interaktionen von der Studienbedingung und der Zeit, wurden die jeweiligen Messzeitpunkte einzeln mittels ANOVA analysiert, auf signifikante Ergebnisse folgte anschließend ein *Post-hoc*- Test (*Duncan's*-Test).

Kategoriale Variable wurden mittels χ^2 -Test oder einem *Fisher's-exakter*-Test (Kontingenz-Tafel-Analyse) mit dem Programm GraphPADPrism 6.07 (GraphPad Software, La Jolla, USA) analysiert.

Ergebnisse aus den Fragebögen wurden mit ANOVA verglichen.

Signifikante Unterschiede wurden als $p < 0,05$ definiert, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von unter 5 % entspricht.

3. Ergebnisse

Von 49 Patienten, die initial in eine Studienteilnahme eingewilligt hatten, gingen 20 nach Beendigung beider Fastentage in die letztliche Auswertung ein.

Gründe für ein vorzeitiges Ausscheiden von Probanden waren dabei zum Beispiel ein Auftreten von den Patienten gefährdenden Hypo- oder Hyperglykämien und eine Notwendigkeit zur Anpassung der Basalinsulinsubstitution nach dem ersten Versuchstag.

Die erfassten Patientencharakteristika und Laborwerte zeigten eine für Menschen mit Typ-1-Diabetes übliche Verteilung (z. B. Lebensalter 48 ± 15 Jahre, 9 Frauen und 11 Männer, Body-Mass-Index $28,5 \pm 4,5$ kg/m², vorbekannte Diabetesdauer $22,4 \pm 14,3$ Jahre, HbA_{1c} $8,8 \pm 2,0$ %).

Auch die erfassten Details über die Insulintherapien der Probanden zeigten übliche Werte. So betragen beispielsweise die täglichen Basalinsulindosen $28,7 \pm 15,2$ Insulineinheiten, die prandialen Insulindosen $29,9 \pm 17,1$ Insulineinheiten pro Tag und die tägliche Gesamtdosis $0,69 \pm 0,31$ Insulineinheiten pro Kilogramm Körpergewicht.

Die Plasmaglukoseprofile beider Bedingungen der 24-stündigen Fastenperioden hatten einen sehr ähnlichen Verlauf. Die Unterschiede zwischen den Konzentrationen der Plasmaglukose waren sehr gering, variierten nur schwach im Verlauf der Zeit und lagen zu allen Messzeitpunkten innerhalb der Konfidenzintervalle.

Während des Fastentages mit Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbar geringen Kohlenhydrat- und Kalorienmengen lag die mittlere Konzentration der Plasmaglukose im Schnitt 2 mg/dl unter der während des Tages mit absolutem Fasten (95 %-Konfidenzintervall: -16 bis +11 mg/dl).

Erwähnenswert ist, dass die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls somit noch unter der von uns vordefinierten Grenze von 14 mg/dl liegt, bis zu der wir Unterschiede als klinisch irrelevant ansehen.

Die geringe Differenz der Glukosekonzentrationen zeigt damit an, dass eine Zufuhr der erläuterten Kost hinsichtlich der resultierenden Blutzuckerprofile einem Fastentag mit vollständiger Nahrungskarenz nicht unterlegen ist.

Plausibel zu diesen äquivalenten Glukoseprofilen korrelierten die Blutzuckerwerte der beiden Fastenbedingungen signifikant miteinander. Dies trifft auf die gemeinsame Betrachtung der

Glukosewerte aller Patienten zu (Regressionsgerade: $y = 0,63x + 50,4$, $r^2 = 0,332$, $p < 0,0001$) und auch auf 10 der 20 Glukoseprofile bei separater Betrachtung der Messwerte jedes einzelnen Probanden.

Auch die mittleren Glukosewerte der einzelnen Probanden korrelierten signifikant miteinander ($y = 1,04x + 0,446$, $r^2 = 0,481$, $p = 0,0007$), und es gab keinen signifikanten Unterschied in den mittleren Plasmaglukosespiegeln während der beiden Versuchstage (je $7,9 \pm 0,3$ vs. $7,7 \pm 0,5$ mmol/l, $p = 0,84$).

Ebenso unterschied sich die Variabilität innerhalb der jeweiligen Glukoseprofile der einzelnen Probanden - als Variationskoeffizienten dargestellt - nicht signifikant zwischen den zwei Bedingungen der Fastentage (je $30,4 \pm 1,6$ vs. $28,5 \pm 1,9$ %, $p = 0,43$).

Ähnliche Glukoseprofile und daraus resultierende Schlussfolgerungen ergaben sich, wenn die Konzentrationen der Plasmaglukose als prozentualer Anteil der mittleren Glukosekonzentration während des Tages mit kompletter Nahrungskarenz dargestellt wurden.

Das Auftreten von Hypo- oder Hyperglykämien während der Fastenperioden unterschied sich jeweils nicht signifikant zwischen den beiden Protokollen ($p = 0,40$ und $p = 0,84$).

Gleiches trifft auf die zusätzlichen Insulin- und Kohlenhydratzufuhren als Reaktion auf entgleiste Blutzuckerwerte zu ($p = 0,37$ und $p = 0,064$).

Signifikante Unterschiede zwischen den zwei Fastentagen zeigten sich hinsichtlich der Angaben in den Fragebögen, die direkt nach Beendigung jedes Versuchstages ausgefüllt wurden.

Danach hatten die Patienten während des Tages mit Erlaubnis der Kost mit vernachlässigbar geringem Kohlenhydrat- und Kaloriengehalt signifikant seltener das dringende Bedürfnis, den Fastentag abubrechen ($p = 0,023$) und berichteten signifikant seltener über Beschwerden während der Fastenperiode ($p = 0,046$).

Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Protokollen ergaben sich bei Auswertung der übrigen erfragten Angaben wie zum Beispiel über Durst, Hunger, das Auftreten von Symptomen einer Hypoglykämie und das Empfinden sich während des Fastens jederzeit sicher zu fühlen.

4. Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie haben gezeigt, dass die Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbar geringen Kohlenhydrat- und Kalorienmengen anstelle von konsequentem Fasten zu keinen signifikanten Änderungen der Plasmaglukoseprofile während 24-stündiger Fastenperioden führt.

Dies konnten wir mit unserem prospektiven, randomisierten klinischen Versuch nachweisen, bei dem es zwischen den Blutzuckerprofilen der beiden Versuchsbedingungen nur geringfügige, unbedeutende Unterschiede gab. Diese Einschätzung basiert auf der Annahme, dass eine Gleichwertigkeit beider Protokolle gegeben ist bei einem mittleren Unterschied der beiden Glukoseprofile von nicht größer als 14 mg/dl.

Somit kann den Patienten in Zukunft freigestellt werden, ob sie zur Überprüfung der Basalinsulinsubstitution die während unserer Studie verwendeten Mahlzeiten einnehmen oder komplett fasten.

Dieses Ergebnis haben wir erwartet, da die von uns gestellte Kost nur geringste Mengen Kohlenhydrate und Kalorien enthielt und somit durch diese keine wesentliche Veränderung der Plasmaglukose zu erwarten war.

Die Kost enthielt zudem lediglich Spuren von Fett. Damit war auch keine Veränderung des Insulinbedarfs durch eine Fettzufuhr zu befürchten, zu der es durch eine mögliche Beeinflussung der Insulinsensitivität nach Aufnahme größerer Fettmengen kommen kann (Xiao et al. 2006).

Die in unserem Protokoll verwendeten Mahlzeiten sind mit geringem Aufwand zuzubereiten, was im klinischen Alltag eine relativ unkomplizierte Bereitstellung ermöglicht.

Es ist zu hoffen, dass solche Fastentage den Patienten in Zukunft weit verbreitet als Alternative zum bisherigen konsequenten Fasten angeboten werden.

Denkbar ist, dass damit auch Patienten zur Durchführung eines Fastentages motiviert werden können, die in einen Tag mit komplettem Fasten nicht einwilligen würden. Hierdurch könnte die Basalinsulinsubstitution dieser Patienten überprüft und gegebenenfalls optimiert werden, was eine erhebliche Verbesserung der Therapie dieser Menschen mit Typ-1-Diabetes bedeuten würde.

Neben dem von uns durchgeführten 24-stündigen Fasten werden in der Praxis auch kürzere Fastenperioden durchgeführt. Ein Beispiel ist das Auslassen einzelner Mahlzeiten, was einer Fastendauer von 6 bis 8 Stunden entspricht (Scheiner und Boyer 2005; Bachran et al. 2012).

Anzumerken ist dies bezüglich jedoch, dass nach Zufuhr einer mittelgroßen Mahlzeit erst nach etwa 6 Stunden ein metabolisches Gleichgewicht wie im nüchternen Zustand erreicht wird (McMahon et al. 1989). Daher stellt sich die Frage, ob nach einer solch kurzen Fastenperiode tatsächlich eine separate Betrachtung der Basalinsulinsubstitution möglich ist oder ob die Glukosekonzentration im Plasma stattdessen auch noch durch die letzte Mahlzeit mitbestimmt ist. Für Patienten, die zu keiner 24-stündigen Fastenperiode bereit sind, kann ein Auslassen einzelner Mahlzeiten sicherlich dennoch ersatzweise sinnvoll sein.

Es kann diesbezüglich die Frage aufkommen, ob eine Erlaubnis der von uns verwendeten Kost anstelle eines kompletten Fastens, auch während solch kürzerer Fastenperioden zu keinen relevanten Veränderungen in den Plasmaglukoseprofilen führt. Hinweise darauf, dass dies vermutlich der Fall ist, liefern die Ergebnisse unserer Studie. So korrelierten die Glukosekonzentrationen zu allen Messzeitpunkten signifikant miteinander; also auch schon zu den ersten 2 Messzeitpunkten, an denen die letzte Zufuhr einer Mahlzeit vermutlich erst etwa 6-8 Stunden zurücklag.

Es ist anzunehmen, dass von den Ergebnissen unserer Studie insbesondere Menschen mit Typ-1-Diabetes profitieren, die mit Insulinpumpen therapiert werden. So ist mithilfe dieser Pumpen durch die kontinuierliche Insulinzufuhr eine besonders exakte Einstellung der Basalinsulinzufuhr und damit einhergehend auch der Plasmaglukoseprofile möglich. Damit kann Blutzuckerentgleisungen durch Schwankungen des Insulinbedarfs, wie beispielsweise beim Dawn Phänomen, besser vorgebeugt werden (Perriello et al. 1990; Perriello et al. 1991). Es ist sehr gut möglich, dass diese optimierte Basalinsulinzufuhr auch der Grund für die zahlreichen neuesten Erkenntnisse über ein besseres Outcome von Patienten ist, die mit Insulinpumpen behandelt werden. So konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass es unter einer Therapie mit Insulinpumpen im Vergleich zu älteren Therapieregimen seltener zu schweren Hypoglykämien kommt (Boland et al. 1999; Linkeschova et al. 2002; Fahlén et al. 2005), eine bessere Hypoglykämiewahrnehmung besteht (Little et al. 2014) und die Patienten eine bessere kardiovaskuläre Prognose haben (Steineck et al. 2015).

Diese positiven Folgen einer verbesserten Basalinsulindosierung verdeutlichen den großen Nutzen der Ergebnisse unserer Studie, die das Potential haben, einen wesentlichen Beitrag zur Optimierung der Basalinsulinsubstitutionen zu leisten. So besteht die realistische Chance, dass

in Zukunft Patienten einen Fastentag nach unserem Protokoll durchführen, die zu keinem absoluten Fasten bereit gewesen wären. Folglich wäre dann mit einer optimierten Einstellung des Basalinsulins und damit einhergehend allen erläuterten positiven Folgen auf die Gesundheit des Patienten zu rechnen.

Vermutlich profitieren insbesondere Kinder und Jugendliche von dem Protokoll mit Erlaubnis der von uns verwendeten Kost, da der Insulinbedarf in dieser Lebensphase signifikant mit Veränderungen des Gewichts, des Alters und des pubertären Entwicklungsstandes schwankt und sich damit oft verändert (Danne et al. 2005; Scheiner und Boyer 2005; Holterhus et al. 2007; Klinkert et al. 2008; Szypowska et al. 2009; Bachran et al. 2012).

Überprüfungen und Neueinstellungen der Insulinzufuhren sind daher im Kindes- und Jugendalter sehr oft notwendig, weshalb diese Patienten besonders häufig Fastentage durchführen sollten.

Eine Schwäche unserer Studie ist die relativ kleine Anzahl an Probanden.

Zudem wurden lediglich die Konzentrationen der Plasmaglukose gemessen, nicht aber die der Triglyzeride, freien Fettsäuren oder der den Blutzucker regulierenden Hormone wie Glukagon, Kortisol, Katecholamine und Wachstumshormone (Gerich et al. 1976; Jensen et al. 1987; Jensen et al. 1989).

5. Schlussfolgerung

Ein Fastentag mit Erlaubnis einer Kost mit vernachlässigbar geringen Kohlenhydrat- und Kalorienmengen anstelle eines Fastentages mit kompletter Nahrungskarenz führt zu keinen signifikanten oder klinisch relevanten Änderungen der Plasmaglukoseprofile.

Patienten kann er in Zukunft als Alternative zum bisherigen konsequenten Fasten angeboten werden.

6. Literaturverzeichnis

- American Diabetes Association (2015): 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 38, 8–16
- Bachran R, Beyer P, Klinkert C, Heidtmann B, Rosenbauer J, Holl RW, German/Austrian DPV Initiative, German Pediatric CSII Working Group, BMBF Competence Network Diabetes (2012): Basal rates and circadian profiles in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) differ for preschool children, prepubertal children, adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes* 13, 1–5
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC (1996): Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 19, 324–327
- Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV (1999): Continuous subcutaneous insulin infusion. A new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1779–1784
- Danne T, Battelino T, Kordonouri O, Hanas R, Klinkert C, Ludvigsson J, Barrio R, Aebi C, Gschwend S, Mullis P-E, et al. (2005): A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 6, 193–198
- Dreyer M (2000): [Intensified insulin therapy. References for general practice for increased control]. *MMW Fortschr Med* 142, 42–44, 46, 48
- Eisenbarth GS (1986): Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314, 1360–1368
- Fahlén M, Eliasson B, Odén A (2005): Optimization of basal insulin delivery in Type 1 diabetes: a retrospective study on the use of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 22, 382–386
- Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, Tsalikian E, Schneider V, Karam JH, Forsham PH (1976): Effects of physiologic levels of glucagon and growth hormone on human carbohydrate and lipid metabolism. Studies involving administration of exogenous hormone during suppression of endogenous hormone secretion with somatostatin. *J Clin Invest* 57, 875–884
- Haase M, Kahle M, Janert M, Meier JJ, Nauck MA (2017): Basal rate tests (24-hour fasts) performed in type-1 diabetic subjects with either absolute fasting or snacks containing negligible carbohydrate amounts result in similar glucose profiles: A randomized controlled prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 19, 783-790
- Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessières-Lacombe S, Tauber JP (2000): Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study. The Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 23, 1232–1235

- Holterhus P-M, Odendahl R, Oesingmann S, Lepler R, Wagner V, Hiort O, Holl R, German/Austrian DPV Initiative, German Pediatric CSII Working Group (2007): Classification of distinct baseline insulin infusion patterns in children and adolescents with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 30, 568–573
- Jensen MD, Haymond MW, Gerich JE, Cryer PE, Miles JM (1987): Lipolysis during fasting. Decreased suppression by insulin and increased stimulation by epinephrine. *J Clin Invest* 79, 207–213
- Jensen MD, Caruso M, Heiling V, Miles JM (1989): Insulin regulation of lipolysis in nondiabetic and IDDM subjects. *Diabetes* 38, 1595–1601
- Katz M, Laffel L (2015): Mortality in type 1 diabetes in the current era: Two steps forward, one step backward. *JAMA* 313, 35–36
- Klinkert C, Bachran R, Heidtmann B, Grabert M, Holl RW, DPV-Initiative (2008): Age-specific characteristics of the basal insulin-rate for pediatric patients on CSII. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116, 118–122
- Kuroda A, Kaneto H, Yasuda T, Matsuhisa M, Miyashita K, Fujiki N, Fujisawa K, Yamamoto T, Takahara M, Sakamoto F, et al. (2011): Basal insulin requirement is ~30% of the total daily insulin dose in type 1 diabetic patients who use the insulin pump. *Diabetes Care* 34, 1089–1090
- Lenhard MJ, Reeves GD (2001): Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med* 161, 2293–2300
- Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M (2002): Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in Type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy; an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 19, 746–751
- Little SA, Leelarathna L, Walkinshaw E, Tan HK, Chapple O, Lubina-Solomon A, Chadwick TJ, Barendse S, Stocken DD, Brennand C, et al. (2014): Recovery of hypoglycemia awareness in long-standing type 1 diabetes: a multicenter 2 × 2 factorial randomized controlled trial comparing insulin pump with multiple daily injections and continuous with conventional glucose self-monitoring (HypoCOMPASS). *Diabetes Care* 37, 2114–2122
- Malik FS, Taplin CE (2014): Insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Paediatr Drugs* 16, 141–150
- McMahon M, Marsh H, Rizza R (1989): Comparison of the pattern of postprandial carbohydrate metabolism after ingestion of a glucose drink or a mixed meal. *J Clin Endocrinol Metab* 68, 647–653
- Mucha GT, Merkel S, Thomas W, Bantle JP (2004): Fasting and insulin glargine in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27, 1209–1210

- Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M, Cheța D, Jörgens V, Ionescu-Tîrgoviște C, Scholz V, Mincu I (1987): Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia* 30, 681–690
- Orszag A, Falappa CM, Lovblom LE, Partridge H, Tschirhart H, Boulet G, Picton P, Cafazzo JA, Perkins BA (2015): Evaluation of a clinical tool to test and adjust the programmed overnight basal profiles for insulin pump therapy: a pilot study. *Can J Diabetes* 39, 364–372
- Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, Peng L, Hodish I, Bodnar T, Wesorick D, et al. (2016): Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5, 125-133
- Pehling G, Tessari P, Gerich JE, Haymond MW, Service FJ, Rizza RA (1984): Abnormal meal carbohydrate disposition in insulin-dependent diabetes. Relative contributions of endogenous glucose production and initial splanchnic uptake and effect of intensive insulin therapy. *J Clin Invest* 74, 985–991
- Perriello G, De Feo P, Torlone E, Fanelli C, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB (1990): Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 33, 52–59
- Perriello G, De Feo P, Torlone E, Fanelli C, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB (1991): The dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: magnitude, frequency, variability, and dependency on glucose counterregulation and insulin sensitivity. *Diabetologia* 34, 21–28
- Pickup JC (2012): Insulin-pump therapy for type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 366, 1616–1624
- Pickup J, Keen H (2002): Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25, 593–598
- Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N (2006): Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 22, 232–237
- Scheiner G, Boyer BA (2005): Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 69, 14–21
- Starkman H, Frydman E, Bustami R (2011): Glargine basal-bolus insulin regimen versus insulin pump therapy: comparison of glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM* 24, 369–371

- Steineck I, Cederholm J, Eliasson B, Rawshani A, Eeg-Olofsson K, Svensson A-M, Zethelius B, Avdic T, Landin-Olsson M, Jendle J, et al. (2015): Insulin pump therapy, multiple daily injections, and cardiovascular mortality in 18,168 people with type 1 diabetes: observational study. *BMJ* 350, h3234
- Szypowska A, Lipka M, Błazik M, Golicka D, Groele L, Pańkowska E (2009): Age-dependent basal insulin patterns in children with type 1 diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 98, 523–526
- Xiao C, Giacca A, Carpentier A, Lewis GF (2006): Differential effects of monounsaturated, polyunsaturated and saturated fat ingestion on glucose-stimulated insulin secretion, sensitivity and clearance in overweight and obese, non-diabetic humans. *Diabetologia* 49, 1371–1379