Liebe Leserinnen und Leser,

der vorliegende «Journal Club» behandelt diverse kürzlich publizierte Arbeiten aus verschiedenen Bereichen der Komplementärmedizin.

Beatrice E. Bachmeier kommentiert eine von Norouzi et al. erstellte Übersichtsarbeit zu Curcumin als Ergänzungstherapeutikum und microRNA-Modulator bei Brustkrebs. Da Frau Bachmeier selbst die ersten Untersuchungen zu Markern in Bezug auf Curcumin unternommen hat, schildert sie für die Leser sehr ausführlich die Hintergründe und die Entwicklung von Curcumin sowie die Rolle der microRNA bei Brustkrebs. Auch wenn die Übersichtsarbeit von Norouzi et al. die wichtigsten Studien zu microRNA und Curcumin erfasst hat, fragt die Kommentatorin mit Recht, warum die Ergebnisse der klinischen Studien und die Bedeutung der mRNAs als diagnostische und prognostische Marker für die Klinik nicht ausreichend dargestellt und diskutiert worden sind.

Ein aktueller systematischer Review von Magnon et al. befasst sich mit klinischen Studien, die den Einfluss sitzender Tätigkeiten am Arbeitsplatz auf kognitive Leistungen untersuchten. Die Autoren beschreiben die Ergebnisse und methodischen Schwierigkeiten dieser Form von Studien. Ich denke, dass hier ein wichtiges Forschungsthema der Lebensstilmedizin mit dem Risikoschwerpunkt «Inaktivität» und dem allgemeinen Handlungsfeld «Bewegung in der Gesundheitsförderung» aufgegriffen wird. Kommentiert wird die Arbeit von Stephan Gronwald, Dekan der Fakultät Angewandte Gesundheitswissenschaften der Technischen Hochschule Deggendorf.

Die von Justina Dressler kommentierte Publikation beschreibt eine klinische Studie zur Gewichtsreduktion mit 105 Personen mit einem durchschnittlichen Body-Mass-Index von 30,5 kg/m², die 2 Jahre lang eine sogenannte «1-2-3 diet», besser als «Steinzeitdiät» bekannt, eingehalten haben. Diese Diät heißt deshalb so, weil dabei auf 3 Lebensmittelgruppen verzichtet werden soll: 1) industriell verarbeitete Fette und Öle, 2) verarbeitetes Fleisch und 3) zuckerhaltige Getränke.

Zum Abschluss dieses «Journal Club» kommentiert Erich Wühr für Sie eine Übersichtsarbeit zu Diabetes mellitus und Mind-Body-Interaktionen von Priya und Kalra, die auch für uns praxisrelevante Aspekte beinhaltet.

Dieter Melchart, München

Norouzi S, Majeed M, Pirro M, Generali D, Sahebkar A: Curcumin as an adjunct therapy and microRNA modulator in breast cancer. *Curr Pharm Des* 2018;24:171–177.

Background: Pathogenesis of breast cancer is paralleled by distinct alterations in the expression profile of several microRNAs (miRNAs). Recent studies have shown that miRNAs can serve as diagnostic and prognostic markers, and also as therapeutic targets in breast cancer. Curcumin is a biologically active dietary polyphenol that has emerged with strong anti-tumor properties that are also documented in breast cancer.

Methods: A multi-database electronic search was performed to provide an overview of curcumin as an adjunct therapy and miRNA modulator in breast cancer and highlight the significance of observations for the treatment of cancer therapies.

Results: The putative anti-tumor properties of curcumin are mediated by diverse mechanisms including inhibition of cell proliferation, metastasis, migration, invasion and angiogenesis, and induction of G2/M cell cycle arrest, apoptosis and paraptosis. Recent evidence implies that curcumin can interact with several oncogenic and tumor-suppressive miRNAs involved in different stages of breast cancer. In this context, up-regulation of miR181b, miR-34a, miR-16, miR-15a and miR-146b-5p, and down-regulation of miR-19a and miR-19b have been shown following the treatment of several breast cancer cell lines with curcumin. These effects lead to the suppression of tumorigenesis and metastasis, and induction of apoptosis.

Conclusion: Curcumin appears as an important miRNA modulator in breast cancer. However, further investigations are warranted to elucidate the impact of curcumin on miRNA transcriptome profile of breast cancer and the resulting impact of experimental models.

Commentary

Beatrice E. Bachmeier, Munich

The antioxidant polyphenol Curcumin (diferuloylmethane) is the bioactive component of turmeric, which is extracted from the rhizome of the plant *Curcuma longa*. Both Curcumin and turmeric have been used for thousands of years as coloring agents (yellow), as spice components (curries), and in traditional medicine (e.g., Traditional Chinese Medicine, Ayurveda) to treat chronic inflammatory diseases [1]. In the early 1980s, scientific evidence emerged that turmeric and Curcumin exert antitumor activities [2]. Throughout the last 30 years, it be-

came evident that the actual antitumor activity is evoked by the polyphenol Curcumin, which is present in turmeric only as a minor share of 1–5%. Since then, numerous preclinical and in part also clinical studies have been performed to investigate its antitumor activities and the underlying molecular mechanisms [3–9].

There is strong evidence from preclinical and clinical trials showing that Curcumin indeed has a large potential with respect to cancer therapy – not only in combination with other antineoplastic therapy approaches (chemotherapy, radiation therapy), but also as a single compound. Curcumin interacts intracellularly with many key factors of tumor-associated signal transduction pathways and thereby has been proven in preclinical studies to be powerful in preventing tumor progression and metastases [4–7, 10–13]. However, its way into standard tumor therapy has still to be paved and clinical studies to deliver the final proof of safety and efficacy are missing.

In order to prove efficacy of a compound in clinical settings, diagnostic markers have to be established for the convenient and reliable use in clinical routine. For a long time, it was difficult to find markers of efficacy that indicate the antitumor activities of natural compounds like Curcumin which are at the same time suitable for clinical application. In 2008, the first reports on the involvement of small non-coding RNAs like microRNAs (miRNAs) in the molecular action of Curcumin were published, and from 2010 on, evidence was continuously rising that miRNAs are key players in Curcumin's antitumor activities.

miRNAs have a length of 18–25 nucleotides and regulate gene expression posttranscriptionally; thereby, each miRNA is able to control the expression of several proteins through binding to the mRNA 3' UTR, thus resulting in mRNA degradation or inhibition of mRNA translation [14]. miRNAs are associated with several diseases, in particular with cancer, where they act either as tumor promoters (oncomirs) or as tumor suppressors (tumor suppressor miRs) [15, 16]. Several miRNAs have been associated with metastasis (metastamirs) with both prometastatic and antimetastatic effects [17, 18].

miRNAs could be easily used as markers, as they are circulating in the blood stream and can be identified in patient samples; additionally, detection methods for nucleic acids like array or sequencing technologies are already well-established in routine laboratories.

The authors of the review presented here address the important role of miRNAs in cancer as diagnostic and prognostic markers as well as therapeutic targets, especially in the context of Curcumin as an adjunct therapy. The focus of the review is set on breast cancer which affects almost 1.7 million women every year representing 12% of all cancer cases.

Norouzi et al. clearly describe the role of miRNAs in breast cancer initiation giving an overview of the associ-

ated miRNAs acting as ‘oncomirs’, and miRNAs acting as tumor suppressors delineating the value of miRNAs as diagnostic markers. In this context, the authors state that predictive signatures based on phenotypic markers like ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2/neu receptor, and luminal A and B types, as already established on the level of coding RNA (mRNA), can also be found on the level of non-coding RNAs (miRNAs). Furthermore, epithelial-to-mesenchymal transition (EMT), a process closely related to tumor progression, is also reflected by a characteristic miRNA expression (miR-9). The review also summarizes a set of free-circulating miRNAs that could be used in clinical routine as surrogate biomarkers for early diagnosis of breast cancer. The application of circulating miRNAs could be employed as a non-invasive procedure to improve cancer diagnosis.

In the exploration of suitable biomarkers for the efficacy of natural compounds with antitumor activity, it is not surprising, that preclinical research developed into the direction of finding miRNAs associated with response or resistance to these bioactive plant-derived substances. Plant bioactives often show a milder biological/cellular effect than synthetic drugs, and miRNAs are modulated already upon a minor trigger. This circumstance renders miRNAs to be perfect candidates as biomarkers for natural compounds.

The authors describe a series of preclinical studies delineating intracellular molecular mechanisms involving miRNAs in the antitumor activities of Curcumin and arrange the results clearly in a table. All miRNAs associated with the antitumor activities are potential biomarkers; yet, these preclinical results urgently need to be validated by clinical studies.

Although the review mentions 5 clinical trials testing Curcumin in breast cancer, the authors do not further describe the aims or preliminary results of these studies. It is not clear how these trials explore the usefulness of miRNAs as biomarkers of Curcumin. A more detailed description of the studies would have been helpful, especially as only little information and insufficient clinical data has so far been extracted from the few existing trials.

It is very unfortunate that clinical research on Curcumin has to face the problems linked to its low costs and the fact that it is non-patentable. Therefore, Curcumin’s potential has so far been sacrificed to commercial interests. This circumstance keeps the number of clinical trials with Curcumin low; however, we have learned that the natural polyphenol is largely well-tolerated – also in higher daily dosages.

Considering all the scientific data collected in the last 40 years on the molecular mechanisms, the surprising efficacy in inhibiting tumor progression, and the excellent tolerability of this natural polyphenol, it is high time to perform clinical trials.

The review presented here summarizes all relevant research on the involvement of miRNAs in the antitumor activity of Curcumin, but again leaves the question unanswered how this knowledge could be transferred into clinical application as a diagnostic or prognostic marker. Up to now, we know more about Curcumin’s mode of action than of many other synthetic drugs from the pharmaceutical industry. With miRNAs as biomarkers for the efficacy of Curcumin (or other natural compounds), we have a valuable tool in hands that we should use to bring our comprehensive knowledge gained from preclinical research into clinical application.

References

- 1 Chainani-Wu N: Safety and anti-inflammatory activity of curcumin: a component of tumeric (*Curcuma longa*). *J Altern Complement Med* 2003;9:161–168.
- 2 Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC: Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Lett* 1985;29:197–202.
- 3 Bachmeier BE, Killian PH, Melchart D: The role of curcumin in prevention and management of metastatic disease. *Int J Mol Sci* 2018;19:pii: E1716.
- 4 Kronski E, Fiori ME, Barbieri O, et al: miR181b is induced by the chemopreventive polyphenol curcumin and inhibits breast cancer metastasis via down-regulation of the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Mol Oncol* 2014;8:581–595.
- 5 Killian PH, Kronski E, Michalik KM, et al: Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis* 2012;33:2507–2519.
- 6 Bachmeier BE, et al: Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NFκB. *Carcinogenesis* 2008;29:779–789.
- 7 Bachmeier B, Nerlich AG, Iancu CM, et al: The chemopreventive polyphenol Curcumin prevents hematogenous breast cancer metastases in immunodeficient mice. *Cell Physiol Biochem* 2007;19:137–152.
- 8 Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB: Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 2013;15:195–218.
- 9 Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, et al: Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895–2900.
- 10 Lin SS, Lai KC, Hsu SC, et al: Curcumin inhibits the migration and invasion of human A549 lung cancer cells through the inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). *Cancer Lett* 2009;285:127–133.
- 11 Wang S, Yu S, Shi W, et al: Curcumin inhibits the migration and invasion of mouse hepatoma Hca-F cells through down-regulating caveolin-1 expression and epidermal growth factor receptor signaling. *IUBMB Life* 2011;63:775–782.
- 12 Yang CL, Liu YY, Ma YG, et al: Curcumin blocks small cell lung cancer cells migration, invasion, angiogenesis, cell cycle and neoplasia through Janus kinase-STAT3 signalling pathway. *PLoS One* 2012;7:e37960.
- 13 Shishodia S: Molecular mechanisms of curcumin action: gene expression. *Biofactors* 2013;39:37–55.
- 14 Krol J, Loedige I, Filipowicz W: The widespread regulation of microRNA biogenesis, function and decay. *Nat Rev Genet* 2010;11:597–610.
- 15 Kong YW, Ferland-McCollough D, Jackson TJ, Bushell M: microRNAs in cancer management. *Lancet Oncol* 2012;13:e249–e258.
- 16 Lujambio A, Lowe SW: The microcosmos of cancer. *Nature* 2012;482:347–355.
- 17 Hurst DR, Edmonds MD, Welch DR: Metastamir: the field of metastasis-regulatory microRNA is spreading. *Cancer Res* 2009;69:7495–7498.
- 18 White NM, Fatoohi E, Metias M, et al: Metastamirs: a stepping stone towards improved cancer management. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:75–84.

Commentary: Prof. Dr. rer. hum. biol. Dipl.-Chem. Beatrice E. Bachmeier, Competence Center for Complementary Medicine and Naturopathy (CoCoNat), Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, 80801 Munich, Germany; Institute of Laboratory Medicine, University Hospital, LMU Munich, Munich, Germany, beatrice.bachmeier@tum.de

Magnon V, Vallet GT, Auxiette C: Sedentary Behavior at Work and Cognitive Functioning: A Systematic Review. Front Public Health 2018;6:239.

Background: It is now well-established that sedentarity has a negative impact on the physiological functioning and health of humans, whereas very little is known about the psychological repercussions, especially in cognitive functioning. Yet, studying the cognitive effects of the sedentary lifestyle is particularly relevant in the short term for productivity and in the long term for cognitive health (accelerated aging). This systematic review therefore aims to make an inventory of the potential cognitive effects of sedentarity at the workplace.

Methods: Pubmed, PsycINFO, Cochrane, Web of Science, and Scopus were searched for English-language peer-reviewed articles published between January 1, 2000 and December 31, 2017 to identify studies including sedentary behavior and objective measures from cognitive domains (cognitive inhibition, cognitive flexibility, working memory, etc.). To carry out this systematic review, the 3 keywords 'Sedentary' and 'Cognition' and 'Work' (and their derivatives) had to appear in the title or in the summary of the paper.

Results: Of the 13 papers that met the inclusion criteria, 9 were short-term interventions, 3 medium-term interventions, and 1 long-term intervention. Nine of them reported non-significant results. Two studies reported deterioration in cognitive performance. Two reported an improvement in performance in cognitive tasks with one study with overweight adults and the only one study with a long-term intervention. However, these studies intend to reduce sedentary behavior, but do not allow answering the question of the potential cognitive effects of the sedentary lifestyle.

Conclusion: These data suggest that sedentary behavior is not associated with changes in cognitive performance in interventions that intend to reduce sedentary behavior. Then, and given the trend toward increased time in sedentary behavior, long-term prospective studies of high methodological quality are recommended to clarify the relationships between sedentary behavior and the cognitive functioning. Our systematic review identifies also the need for retrospective, longitudinal, or epidemiologic studies. It also recognizes the need to standardize methodology for collecting, defining, and reporting sedentary behavior and the need to standardize the cognitive tests used. The relationship between sedentary behavior and cognitive functioning remaining uncertain, further studies are warranted for which 8 recommendations are proposed.

Kommentar

Stephan Gronwald,
München/Deggendorf

Emotionen bestimmen die Belastung – Die Grenzen isolierter Betrachtungsweisen

Die hier kommentierte Studie muss als weiterer Beleg dafür genommen werden, dass eine isolierte Betrachtung von Situationen, Handlungen und Aktivitäten nicht zu einem verallgemeinerbaren, signifikanten Ergebnis führen kann.

Wichtiger als die vorgeschlagenen Empfehlungen, um das Thema «Auswirkungen der sitzenden Tätigkeit auf die geistige Leistungsfähigkeit» künftig besser erfassen zu können, ist der Einbezug der grundlegenden Motivation und des Antriebs für eine Tätigkeit. Die Frage nach dem Warum einer Tätigkeit, eines Tuns – was treibt den Menschen?

Ob es nun die kognitive Flexibilität, das Arbeitsgedächtnis, das Wortverständnis oder andere Güteparameter der geistigen Leistungsfähigkeit sind, alle sind abhängig von einer funktionierenden Vernetzung und Interaktion der Nervenzellen in unserem Gehirn – der Neuroplastizität, aber auch der Neurogenese, also der Neubildung von Nervenzellen. Dieser Nachweis gelang 1998 den Forschern Fred Gage und Peter Eriksson [1].

Die Situation wird individuell bewertet

Entscheidend für die Aktivierung dieser Mechanismen ist die Bewertung einer Situation, einer Aktivität oder einer Handlung durch das Individuum. Dies wiederum ist sehr stark an die Emotionen gekoppelt [2]. Eine Bewertung bzw. auch Entscheidungen werden über Emotionen getroffen. Bezogen auf die Auswirkungen sitzender Tätigkeit sind dabei sicher viele Umgebungsfaktoren miteinzubeziehen, durch die eine Tätigkeit ihre Bewertung erfährt. In diesem Kontext müssen Faktoren wie die Bewertung des Arbeitsinhalts einbezogen werden, was sehr stark mit der Herausforderung, den eigenen Fähigkeiten, dem Wissen und Können, aber auch der erlebten Sinnhaftigkeit zusammenhängt. Des Weiteren sind Bewertungen der Arbeitsorganisation zu berücksichtigen; hierbei geht es um die Kommunikation, die Abstimmung, den Informationsfluss und die Teamarbeit. Als

weiterer wichtiger, wenn nicht der wichtigste Faktor für das menschliche Handeln sind die sozialen Beziehungen zu sehen. Viele unserer unbewussten Handlungen oder Verhaltensweisen sind dem Wunsch geschuldet, zu einer Gruppe zu gehören und von dieser akzeptiert zu werden [3]. Ganz wesentlich für die Motivation des Menschen ist die persönliche Zielsetzung und der Abgleich mit den eigenen Werten [4].

Es kann in der Folge dieser Theorie möglich sein, dass es trotz langer sitzender Tätigkeit zu einer Verbesserung der Hirnleistung und der Nervenstrukturen im Gehirn kommt, weil die Arbeit als wert- und sinnstiftend empfunden wird, man gerne in einem Team ist und zudem insgesamt ein gutes Arbeitsklima vorherrscht.

Bedürfnisse bestimmen das Handeln

Letztendlich werden unsere Handlungen durch den Wunsch nach der Befriedigung unserer Bedürfnisse gesteuert [5], und eine Nichterfüllung löst eine Kaskade belastender Hormonreaktionen aus, an deren Ende vielfach chronische Erkrankungen stehen [6]. Für das Gehirn und seine Leistungsfähigkeit bedeuten ebendiese Reaktionen auch die Unterdrückung der Neuroplastizität sowie der Neurogenese; gerade bei den heute dominierenden psychischen Erkrankungen sehen wir Verbindungen zu diesen Vorgängen.

Auf der anderen Seite: Werden die Bedürfnisse befriedigt, kommt es zu förderlichen Hormonlagen und damit auch zu einer Motivation.

Eine weitere Befuerung dieses Phänomens erfolgt zusätzlich durch den Wachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor). John Ratey spricht hier von einer Art «Wunderdünger» für das Gehirn [7].

Sehr eindrucksvoll wird diese Theorie gerade auch von der Alzheimerforschung untermauert, wo durch die Förderung der unterschiedlichsten Umgebungsfaktoren in Kombination, bei bereits geschädigten Hirnstrukturen, eine Regeneration und Wiederherstellung von Funktionen nachgewiesen wurden. Hierzu dürfen die FINGER-Studie [8] und die Arbeit von Dale Bredeesen [9] genannt werden.

Ableitungen für weitere Forschungen

Die Beurteilung von Situationen, Handlungen oder Verhaltensweisen wird künftig ohne den Einbezug einer systemtheoretischen Sichtweise, wie sie das bio-psycho-soziale Modell der Weltgesundheitsorganisation [10] vorsieht, nicht mehr möglich sein. Durch den Einbezug der Bewertungen und Sichtweisen von Menschen wird die Zusammenstellung von Gruppen mit gleichen Merkmalen eine große Herausforderung. Die Einflüsse der Umgebungsfaktoren und des Lebensstils erlangen für die Störanfälligkeit und die Beeinflussbarkeit des Gehirns eine immer größere Bedeutung. Auf der anderen Seite

gibt es durch diese Betrachtungsweise auch eine Vielzahl von Möglichkeiten, das Leben, die Gesundheit und die Arbeit aus eigener Kraft positiv zu beeinflussen und zu verändern.

Nicht zuletzt greifen neuere Gesetze diese Zusammenhänge bereits auf, siehe das Arbeitsschutzgesetz, insbesondere die Beurteilung psychischer Belastungen [11].

Literatur

- 1 Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH: Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998;4:1313–1317.
- 2 Berking M: Training emotionaler Kompetenzen, ed 3. Berlin, Springer, 2015.
- 3 Bargh JA: Vor dem Denken. Wie das Unbewusste uns steuert. München, Droemer, 2018.
- 4 Melchart D, Gronwald S: Gesundheitsförderung für kleine Unternehmen. Fakten und Praxistipps aus der Lebensstilforschung, ed 1. 2016 (essentials). <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-658-11743-6>.
- 5 Becker P: Gesundheit durch Bedürfnisbefriedigung. Göttingen, Hogrefe, 2006.
- 6 Rozanski Blumenthal JA, Davidson KW, Saab PG, Kubzansky: The epidemiology, pathophysiology, and management of psychosocial risk factors in cardiac practice: the emerging field of behavioral cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:637–651.
- 7 Ratey JJ, Hagerman E: Superfaktor Bewegung. Das Beste für Ihr Gehirn!, ed 1. Kirchzarten, VAK (VAK Auroristaschenbuch), 2013.
- 8 Bredeesen DE: Reversal of cognitive decline: a novel therapeutic program. *Aging (Albany NY)* 2014;6:707–717.
- 9 Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälähti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–2263.
- 10 Egger JW: Das biopsychosoziale Krankheits- und Gesundheitsmodell; in Egger JW (ed): Integrative Verhaltenstherapie und psychotherapeutische Medizin. Ein biopsychosoziales Modell. Wiesbaden, Springer Fachmedien Wiesbaden (Integrative Modelle in Psychotherapie, Supervision und Beratung), pp 53–83.
- 11 Gemeinsame Deutsche Arbeitsschutzstrategie (GDA): Empfehlungen zur Umsetzung der Gefährdungsbeurteilung psychischer Belastung. Psyche, GDA-Arbeitsprogramm, 2016.

Kommentar: Prof. Dr. phil. Stephan Gronwald, Kompetenzzentrum für Komplementärmedizin und Naturheilkunde, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, München, Deutschland; Fakultät Angewandte Gesundheitswissenschaften der Technischen Hochschule Deggendorf, Deggendorf, Deutschland, stephan.gronwald@tum.de

Courie R ,Gaillard M ,Lainas P, Hansel B, Naveau S, Dagher I, Tranchart H: Weight outcome after 2 years of a diet that excludes six processed foods: exploratory study of the '1,2,3 diet' in a moderately obese population. Diabetes Metab Syndr Obes 2018;11:345–355.

Background: The Paleolithic diet, a diet devoid of food-processing procedure, seems to produce a greater decrease in weight compared to healthy reference diets but its limited food choices make it difficult to implement in our modern times where refined food is dominant.

Objective: To evaluate the effects of a 2-year diet that excludes only six refined foodstuffs implicated in obesity. Professional contact was kept minimal to approximate the approach used by most dieters.

Design: Single-arm, open-label, exploratory study.

Setting: One academic medical center, outpatient setting.

Patients: One hundred and five subjects with a mean age of 50 (SD, 14 years) and mean body mass index of 30.5 kg/m² (SD, 4 kg/m²). Thirty-nine percent had type 2 diabetes.

Intervention: An ad libitum diet that excludes six refined foodstuffs (margarine, vegetable oils, butter, cream, processed meat, and sugary drinks) called the '1,2,3 diet'.

Outcomes: Weight at 2 years was the primary outcome. Secondary outcomes included number of patients who lost more than 5% of initial body weight, glycated hemoglobin (HbA1c) level, and changes in dietary behavior.

Results: Average weight loss was 4.8 kg ($p < 0.001$), representing 5.6% of their initial body weight. Among completers (51%), the average weight loss was 5.5 kg ($p < 0.001$), and 56% had a reduction of at least 5% of their initial body weight. Among diabetics, weight loss was similar to nondiabetics, and mean HbA1c level decreased by 1% ($p = 0.001$) without modification in glucose-lowering medications. A higher intake of bread, dairy products, chocolate, and fresh fruits was the typical trend in dietary changes reported by completers.

Conclusion: In this exploratory study, there was a significant long-term weight loss with the '1,2,3 diet' despite minimal professional contact. Given the lack of a control group and high attrition rate, further evaluation of this diet is warranted.

Commentary

Justina Dressler, Munich

The prevalence of combined obesity and diabetes has increased dramatically in the last few decades [1]. Hence, a successful approach for long-term weight loss and im-

proved diabetic condition is highly valuable. To achieve an improved health state, permanent changes in diet must be assessed. For this purpose, Courie et al. introduced a new diet, the so-called '1,2,3 diet', presenting a new strategy for long-term weight reduction. In this exploratory study, subjects could eat all different kinds of food ad libitum with the exception of 6 refined food products. These products were: margarine, vegetable oil, butter, cream, processed meat and sugary drinks.

Sugary drinks, for example, are packed with empty calories that easily lead to an uncontrolled and excessive calorie intake. The other excluded food types contain high amounts of fat and are characterized by a high caloric density. Limiting the total fat intake is undoubtedly beneficial with regard to weight reduction since fat has the highest energy density of all macronutrients. However, focusing only on lowering fat intake might disregard the importance of overall diet quality.

At first glance, the 1,2,3 diet seems to depict a fat-reduced model. The authors, however, also stated that 'this is not a low-fat diet but refined-food diet'. They stressed out that 'olive oil, avocado oil or walnut oil is excluded from the diet, the fruit itself (olive, avocado and walnut) can be consumed ad libitum.' Apparently, Courie et al. excluded processed fats, i.e., from olives, avocados, and walnuts in toto. In general, reducing processed food is a good start. Many processed foods usually have been highly modified from their raw state through various methods of preservation. This may lead to the absence of vitamins and essential nutrients, and to the presence of trans fatty acids and oxidized fats [2].

However, long-established 'gentle' methods of processing food that produce high-quality fats were ignored. A good example of mild extraction is the cold-pressed virgin olive oil, which shows minor nutrient losses and high amounts of essential monounsaturated fatty acids, polyphenols, and antioxidants.

Also, there is evidence that supports the use of higher-fat diets like Mediterranean-style diets for weight loss and improvement of diabetes. Mediterranean-type diets commonly emphasize the consumption of fruits, vegetables, legumes, fish, nuts, and olive oil. The evidence also implies that nutrient-rich vegetable oil is unlikely to cause pathologic obesity and diabetic conditions [3, 4].

Referring to the study outcome, the participants consumed higher amounts of 'fresh bread, cheese, chocolate, and fresh fruits, compared to their usual diet at baseline.'

It is very commendable that the subjects increased their intake of fruits and vegetables to replace processed food as many health benefits arise from this, including a lower risk of diabetes [5]. Also, the increased consumption of fresh bread can be beneficial if we speak of a high-fiber product. Recent studies showed that dietary fibers have raised much interest, as they exert beneficial effects

on food intake, glucose homeostasis, and insulin sensitivity and body weight [6, 7, 8].

Questionable, however, are the higher intake of chocolate, usually containing refined fats and vegetable oils, as well as the increased intake of dietary drinks compared to the baseline data. Substitution of sugary drinks with diet drinks is unlikely to support long-term health and weight reduction. In a series of experiments, aspartame and other artificial sweeteners changed the intestinal flora with the consequence of increased glucose intolerance, which is considered a precursor to type 2 diabetes [9]. However, the link between dietary intake, gut microbiota diversity and function, and their significance to human health is an active area of research and not fully understood at this juncture.

Another point to be taken into consideration is the feasibility of excluding these 6 foods, which at first glance might not appear to be a great challenge. Since fats are highly palatable flavor carriers, respective touch receptors on our tongue easily detect the greasy texture. And more important, they stimulate feelings of pleasure accordingly. It may come as no surprise that convenience food, dinners at the restaurant, or snacks from the cafeteria are all highly packed with hidden refined fats.

Even if we ask for a fat-free meal, the availability might be restricted since meals are often pre-made. The authors admitted, however, that 'food preparations containing refined fat were easier to circumvent at home and in restaurants but difficult to avoid at company's cafeterias and during friends or family gatherings.'

Nevertheless, and besides the mentioned annotations, the outcome of the study on the 1,2,3 diet appears to be promising and showed a significant amelioration of obesity and diabetes.

Research lends an increasing support to the concept of food quality along food quantity, as studies on weight loss and regulation have shown in the long run. A stronger emphasis is now placed on avoiding processed food, 'badly' refined fats, and sugary beverages, shifting away from the advice of obsessive calorie counting.

Based on the scientific evidence, overweight people who want to lose weight should sustainably focus on overall dietary patterns and consume natural food, fruits, and vegetables, as well as healthy fats. Those include nuts, avocado, and other plant sources of fats, and should be a substitute for unhealthful food such as processed meats and edibles high in fat and added sugars.

References

- 1 Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B: Incidence of diabetes in youth in the united states. *JAMA* 2007;297:2716–2724.
- 2 Reddy MB, Love M: The impact of food processing on the nutritional quality of vitamins and minerals. *Adv Exp Med Biol* 1999;459:99–106.
- 3 Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, Jakicic JM, Kushner RF, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Pi-Sunyer FX, Stevens J, Stevens VJ, Wadden TA, Wolfe BM, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985–3023.
- 4 Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279–1290.
- 5 Li M, Fan Y, Zhang X, Hou W, Tang Z: Fruit and vegetable intake and risk of type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2014;4:e005497.
- 6 Venn BJ, Mann JI: Cereal grains, legumes and diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004;58:1443–1461.
- 7 Delzenne NM, Cani PD: A place for dietary fibre in the management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;8:636–640.
- 8 Marlett JA, McBurney MI, Slavin JL: Position of the American Dietetic Association: health implications of dietary fiber. *J Am Diet Assoc* 2002;102:993–1000.
- 9 Suez J, Korem T, Zilberman-Schapira G, Segal E, Elinav E: Non-caloric artificial sweeteners and the microbiome: findings and challenges. *Gut Microbes* 2015;6:149–155.

Commentary: Justina Dressler, M.Sc. Nutrition & Biomedicine, Faculty of Nutrition, Technische Universität München, Munich, Germany, justina.dressler@tum.de

Priya G, Kalra S: Mind-body interactions and mindfulness meditation in diabetes. *Eur Endocrinol* 2018;14:35–41.

Diabetes is associated with significant psychological distress. It is, therefore, important to ensure the physical and emotional as well as psychosocial wellbeing of individuals living with diabetes. Meditation-based strategies have been evaluated for their complementary role in several chronic disorders including depression, anxiety, obesity, hypertension, cardiovascular disease and diabetes. The practice of meditation is associated with reduction in stress and negative emotions and improvements in patient attitude, health-related behaviour and coping skills. There is increased parasympathetic activity with reduction in sympathetic vascular tone, stress hormones and inflammatory markers. Additionally, several studies evaluated the role of mindfulness-based stress reduction in diabetic individuals and demonstrated modest improvements in body weight, glycaemic control and blood pressure. Thus, mindfulness meditation-based intervention can lead to improvements across all domains of holistic care – biological, psychological and social. Though most of these studies have been of short duration and included small numbers of patients, meditation strategies can be useful adjunctive techniques to lifestyle modification and pharmacological management of diabetes and help improve patient wellbeing.

Erich Wühr, Bad Kötzing

«We are what we think. All that we are arises with our thoughts ... Be the witness of your thoughts.»
Gautama Buddha

Achtsamkeit (Mindfulness) ist eine Funktion des menschlichen Endhirns (Telenzephalon). Aus dieser psychischen Funktion erwächst die Fähigkeit eines Menschen, seine Aufmerksamkeit absichtlich und willentlich auf den eigenen Körper und ebenso auf die Lebenswelt zu fokussieren. Dazu gehört auch die Fähigkeit, die eigene Gedankenwelt auf Erinnerungen an vergangene Ereignisse und auf Vorstellungen von der Zukunft zu konzentrieren. Achtsamkeit wird somit zur Voraussetzung für das bewusste und werteorientierte Denken, Entscheiden und Handeln eines Menschen.

Die aktuellen Erkenntnislagen der Hirnforschung und der Bewusstseinsphilosophie legen nahe, dass Achtsamkeit eine emergente Funktion des Endhirns ist. Das heißt, Achtsamkeit entsteht aufgrund der komplexen Vernetzung von Neuronen im Endhirn und ist nicht einem bestimmten Teilsystem des Endhirns funktionell zuzuordnen. Sie ist wohl die 'modernste' und 'jüngste' psychische Funktion, die die Evolution durch natürliche Selektion in ein biologisches System 'hineinentwickelt' hat.

Die Bedeutung von Achtsamkeit für die Gesundheit und die Bedeutung von Meditation (Achtsamkeitstraining) für die Behandlung von (chronischen) Krankheiten wie Depression, Angst, Übergewicht, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Erkrankung und Diabetes finden in der medizinischen und psychologischen Forschung zunehmend Interesse.

Dies gilt auch für die hier kommentierte Überblicksstudie, die sich mit der Evidenzlage bezüglich der therapeutischen Wirkungen von Meditation bei Diabetes beschäftigt und in der zugleich Überlegungen angestellt werden, wie der positive Einfluss von Achtsamkeit auf die Funktionen von Körpersystemen zu erklären ist.

Die Evidenzlage der Wirkung von Meditation bei Diabetes

Bezüglich der Evidenzlage belegen die Autoren zunächst durch die Angaben entsprechender Quellen, dass der Diabetes und seine Komorbiditäten zum einen mit einer erheblichen psychosozialen Stressbelastung einhergehen und dass zum anderen Stress ein Risikofaktor für diese Erkrankungen ist. Daraus leiten sie ihre PubMed-Recherche nach dem Zusammenhang von Achtsamkeit, Stressreduktion durch Achtsamkeitstraining, Meditation und Diabetes ab. Für den Zeitraum vom 1. Januar 1984 bis November 2017 haben sie 154 Artikel gefunden, die sie nach den folgenden Kriterien auswerteten:

- **Historische Perspektiven der Meditation:** Hier weisen die Autoren darauf hin, dass ursprünglich spirituelle Meditationstechniken aus dem asiatischen Kulturraum seit Beginn des 20. Jahrhundert zunehmend Eingang in die Psychologie und schließlich in die kognitive Verhaltenstherapie gefunden haben. Diese Entwicklung ist mit einer ebenso zunehmenden Forschungsaktivität einhergegangen.
- **Achtsamkeitsmeditation:** Hier definieren die Autoren Achtsamkeitsmeditation als 'den psychologischen Prozess der Konzentration der Aufmerksamkeit auf den gegenwärtigen Moment ... ohne zu werten.' Sie bezeichnen die Atemmeditation als die einfachste Methode des Achtsamkeitstrainings und benennen weitere Meditationsmethoden.
- **Die Evidenzlage in der Grundlagenforschung bezüglich der Wirkung von Achtsamkeitsmeditation auf Aufmerksamkeit, emotionale Regulation, Selbstwahrnehmung und Stressreduktion.**
- **Die Evidenzlage in der klinischen Forschung bezüglich der Rolle von Achtsamkeitsmeditation bei Diabetespatienten:** Hier analysieren die Autoren 11 klinische Studien, die zwischen 2007 und 2017 veröffentlicht wurden, bezüglich ihres Studiendesigns und ihrer Ergebnisse. Sie weisen darauf hin, dass aufgrund der Studienlage meditative Techniken als Empfehlungen Eingang in die Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation und der American Heart Association sowie der nationalen indischen Leitlinien gefunden haben.
- **Unerwünschte Wirkungen der Meditation:** Die Autoren haben einige Studien gefunden, die unerwünschte Nebenwirkungen der Meditation beschreiben: Selbstkritik, Angst, Motivationsmangel, Langeweile, ein Gefühl der Entfremdung, Schlafstörungen. Diese Nebenwirkungen seien allerdings wenig ausgeprägt und meist vorübergehend. Allerdings weisen die Autoren daraufhin, dass Patienten mit neurotischen oder sogar psychotischen Störungen nicht meditieren sollten.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz noch weiterentwickelt werden muss. Trotzdem (und dieser Forderung schließt sich der Kom-

mentator aus eigener klinischer Erfahrung an) fordern die Autoren, meditative Techniken in den Kanon einer umfassenden Betreuung von Diabetes-Patienten aufzunehmen.

Der Einfluss von Achtsamkeit auf die Funktion von Körpersystemen

Die Autoren des Reviews gehen davon aus, dass die positive Wirkung von Meditation auf chronische Erkrankungen im Allgemeinen und auf Diabetes im Besonderen zurückzuführen ist auf:

- die Reduktion von Stress und die Regulation von negativen Emotionen;
- die Schärfung von Aufmerksamkeit und Wahrnehmung;
- die Verbesserung von Einstellungen;
- die Verbesserung von gesundheitsförderndem und präventivem Verhalten sowie
- die Verbesserung von Bewältigungsverhalten.

Diese Wirkungen zeigen sich in:

- einer erhöhten parasympathischen Aktivität mit einer Reduktion des Gefäßtonus sowie mit einer Verringerung der Stresshormonkonzentration und der Entzündungsmarker im Blut;
- einer Verringerung des Körpergewichts und des Blutdrucks sowie
- einer Verbesserung der Kontrolle des Blutzuckerspiegels.

Der Forderung der Autoren, Meditation als Teil einer systematischen Lebensstilschulung dem medikamentösen Management der Diabetes zur Seite zu stellen, kann der Kommentator aus eigener praktischer Erfahrung ausdrücklich zustimmen [1].

Nach Meinung der Autoren hat die Meditation positive Einflüsse auf alle Ebenen der Betreuung von Diabetespatienten: biologisch, psychologisch und sozial. Sie bedauern, dass in der Medizin noch immer die Trennung zwischen Körper und Geist dominiert, was die grundsätzliche Ergänzung der medikamentösen Therapie von Diabetespatienten durch Meditation behindert. Entsprechend fordern sie eine ganzheitliche Betreuung der Patienten.

Auch nach Meinung des Kommentators wäre es leichter, die Geist-Körper-Beziehung und damit die positive Wirkung der Meditation auf chronische Erkrankungen zu erklären, wenn die erkenntnistheoretisch längst überkommene Trennung von Körper und Geist (die auf Descartes zurückgeht) endlich auch in der Medizin und in der Psychologie überwunden würde. 'Geist' bzw. 'Psyche' würden dann als Sammelbegriffe für die Funktionen eines Organs – nämlich des Endhirns – verstanden.

Im Sinne eines systemischen Naturverständnisses [2] würde der Mensch als ein biologisches System erkannt, das aus einem Netzwerk von interagierenden Selbstregu-

lationssystemen aufgebaut ist und das mit anderen beigeordneten und übergeordneten Systemen wechselwirkt. Symptome und Befunde würden als Ausdruck einer insuffizienten Selbstregulation unter belasteten Lebensbedingungen untersucht und behandelt. Lebensstilmedizinische Interventionen wie Meditation und ein eigenverantwortlicher gesundheitsfördernder und krankheitsvermeidender Lebensstil der Kranken und Gesunden würden in den Vordergrund treten.

Aus wissenschaftstheoretischer Sicht ist in den grundlegenden Naturwissenschaften der Übergang von einem analytischen und ganzheitlichen Naturverständnis zu einem systemischen Naturverständnis längst vollzogen [3]. Der vorliegende Artikel bezeugt, dass diese Entwicklung auch in der Medizin im Gange ist.

Aus Sicht einer systemischen Medizin würde die psychische Funktion 'Achtsamkeit' als Teil des kognitiven Selbstregulationssystems erkannt, aus dem Verstand und Vernunft erwachsen und durch das bewusstes und wertorientiertes Denken, Entscheiden und Handeln im Sinne eines gesundheitsfördernden und präventiven Lebensstils möglich werden – wenn der einzelne (mündige) Mensch dies will und kann.

Literatur

- 1 Melchart D, Eustachi A, Wellenhofer-Li Y, Doerfler W, Bohnes E: Individual Health Management – a comprehensive lifestyle counselling programme for health promotion, disease prevention and patient education. *Forsch Komplementmed* 2016;23:30–35.
- 2 Wühr E: Systemische Medizin. Auf der Suche nach einer besseren Medizin, ed 2. Bad Kötzting, Verlag Systemische Medizin, 2011.
- 3 Gloy K: Verständnis der Natur, Bd 1: Die Geschichte des wissenschaftlichen Denkens; Bd 2: Die Geschichte des ganzheitlichen Denkens. München, Komet, 1995.

Kommentar: Prof. Dr. med. dent. Erich Wühr, Lehrgebiet Gesundheitsförderung und Prävention am Gesundheitscampus der Technischen Hochschule Deggendorf, Müllerstrasse 7, 93444 Bad Kötzting, Deutschland, erich.wuehr@th-deg.de