

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fakultät Life Sciences

Department Ökotrophologie

Bachelorthesis

**Einfluss ketogener Diäten auf kardiovaskuläre Risikofaktoren bei
übergewichtigen und adipösen Erwachsenen**

Vorgelegt von: Marc Assmann

██████████

██████████

Erstgutachterin: Prof. Dr. Anja Carlsohn

Zweitgutachterin: Prof. Dr. Sibylle Adam

Eingereicht am: 25.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	III
Zusammenfassung.....	1
1 Einführung.....	2
1.1 Atherosklerose.....	2
1.1.1 Risikofaktoren und mögliche Einflussnahmen	4
1.1.2 Cholesterol	4
1.1.3 Blutdruck.....	6
1.1.4 Zigarettenkonsum.....	7
1.1.5 Diabetes mellitus	7
1.1.6 Adipositas.....	8
1.1.7 Weitere Risikofaktoren	9
1.1.8 Bedeutung von Lebensstilinterventionen	11
1.1.9 Risikoklassifizierung	11
1.2 Die ketogene Diät.....	14
1.2.1 Biochemie der Ketogenese.....	14
1.2.2 Ketonkörper Spiegel und Ketosemessungen	15
1.2.3 Indikationen.....	16
1.2.4 Kontraindikationen.....	19
1.2.5 Varianten der ketogenen Diät in der Praxis.....	19
1.2.6 Schwierigkeiten und Nebenwirkungen	21
1.3 Fragestellung	22
2 Methode.....	23
3 Ergebnisse	26
3.1 Detaillierte Studienergebnisse.....	26
3.2 Zusammengefasste Studienergebnisse	34
4 Diskussion	39
4.1 Outcome-Parameter.....	39
4.2 Risikoklassifizierung.....	44
4.3 Methoden-Diskussion.....	44
4.4 Ergebnis-Diskussion.....	46
5 Schlussfolgerung	47
Literaturverzeichnis.....	48

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose (AMBOSS GmbH, 2021)	3
Abbildung 2: Systematic Coronary Risk Estimation 2 und Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons für Bevölkerungen mit einem moderaten CVD-Risiko (Visseren, et al., 2021).....	13
Abbildung 3: Ketoseskala bei verschiedenen β -Hydroxybutyrat-Konzentrationen im Serum (Och, Fischer, & Marquardt, 2017).....	16
Abbildung 4: Fettanteil in Energieprozent im Vergleich zur ketogenen Ratio (Och, Fischer, & Marquardt, 2017).....	20
Abbildung 5: Search-Flow-Chart	25
Tabelle 1: Such-Strategie-Tabelle	24
Tabelle 2: PICOR-Tabelle.....	34

Zusammenfassung

Hintergrund: Folgen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Ursächlich liegen dem Großteil dieser Krankheiten atherosklerotische Veränderungen in den Blutgefäßen zugrunde, die über Jahre symptomlos voranschreiten können, um dann teilweise unvermittelt zum Herzinfarkt oder Schlaganfall zu führen. Dieser langjährige Prozess wird durch Risikofaktoren, wie die Blutlipide, verstärkt, kann jedoch durch Lebensstilinterventionen positiv beeinflusst werden.

Ziel: Eine Möglichkeit dafür könnte die ketogene Diät darstellen. Neben einigen absoluten Indikationen scheint diese Diätform auch Effekte in Bezug auf die Blutfette, im Speziellen das Gesamtcholesterin, die Triglyzeride sowie das LDL- und das HDL-Cholesterin zu haben. Die vorliegende Arbeit soll die Auswirkungen auf scheinbar gesunde übergewichtige und adipöse Erwachsene und eine mögliche Risikosenkung für Herz-Kreislauf-Erkrankungen untersuchen.

Methodik: Es wurde eine systematische Literaturrecherche mit der Online-Datenbank PubMed bis zum 12. Oktober 2021 durchgeführt, um geeignete Studien zur Beantwortung der aufgestellten Hypothese zu identifizieren.

Ergebnisse: Es wurden insgesamt acht Studien in diese Arbeit eingeschlossen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Dabei zeigten sich sehr heterogene Ergebnisse, wobei einzig die Triglyzeride möglicherweise vorteilhaftere Effekte als Vergleichsdiäten aufwiesen. Daneben wurden zusätzlich Untergruppen des LDL- und HDL-Cholesterins untersucht, wobei es zu einer Verschiebung vieler kleiner LDL-Partikel hin zu mehr größeren LDL-Partikeln kam, was für eine mögliche Risikosenkung in Bezug auf atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen sprechen könnte.

Fazit: Neben verschiedensten Limitationen sind es vor allem die in allen Studien auftretenden und zum Teil ungeplanten Gewichtsabnahmen, die eine genaue Zuordnung der Effekte erschweren. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf, um die genaue Wirkungsweise ketogener Diäten besser verstehen zu können.

1 Einführung

Im Jahr 2019 starben in Deutschland laut internationaler statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD10) 939.520 Menschen durch Erkrankungen und Folgen äußerer Ursachen. Zu den so genannten Folgen äußerer Ursachen gehören z.B. Verletzungen, Vergiftungen, Verbrennungen und vieles mehr. Mehr als ein Drittel der Gesamttodesfälle, nämlich 331.211, ist auf Krankheiten des Kreislaufsystems zurückzuführen. Dahinter folgen Neubildungen, also Krebserkrankungen, mit 239.591 und Krankheiten des Atmungssystems mit 67.021 Toden. Bei den Krankheiten des Kreislaufsystems umfassen über die Hälfte, und damit sogar noch mehr als bei den Fällen des Atmungssystems, ischämische Herz- und zerebrovaskuläre Krankheiten (Statistisches Bundesamt, 2019).

Die ischämische Herzkrankheit beschreibt genauer die koronare Herzkrankheit (KHK), bei welcher die Koronararterien, also jene Arterien, die den Herzmuskel mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, durch Engstellungen oder Verschlüsse zu einer Minderversorgung (Ischämie) des Herzmuskels (Myokard) mit Blut führen. Dies wird auch als Myokardischämie bezeichnet (Fischer-Rasokat, Dill, & Hamm, 2018). Durch die Unterversorgung des Herzmuskels kann es zu Schmerzen in der Brust, der Angina Pectoris, zur Herzinsuffizienz mit einer in Folge ungenügenden Durchblutung der Körperperipherie (Schneider & Nienaber, 2018), aber auch zum potenziell tödlichen Myokardinfarkt aufgrund ursächlicher Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) kommen (Fischer-Rasokat, Dill, & Hamm, 2018). Zu den zerebrovaskulären Krankheiten zählen zu 85 Prozent ischämisch bedingte akute Schlaganfälle aufgrund von Durchblutungsstörungen des Gehirns (Huck, 2018).

Sowohl die KHK als auch der überwiegende Anteil zerebrovaskulärer Krankheiten fußen somit auf der Minderdurchblutung des Herzens bzw. des Gehirns. Die Ursache für die Engstellungen in den Koronararterien ist die Atherosklerose (Fischer-Rasokat, Dill, & Hamm, 2018) und beim ischämischen Schlaganfall zu 60 Prozent eine atherosklerotische Grunderkrankung (Huck, 2018).

1.1 Atherosklerose

Die Atherosklerose wird häufig synonym mit dem Begriff Arteriosklerose verwendet, wobei erstere die häufigste Unterform der Arteriosklerose darstellt. Bei der Atherosklerose ist die innerste Schicht der Blutgefäßwände, die Intima, erkrankt und durch fibröse Einlagerungen verdickt. Durch diese Verdickung werden die Blutgefäße immer enger und es können sich zusätzlich Blutungen und Blutgerinnsel, so genannte Thromben bilden. Die Entstehung der Erkrankung ist bisher nicht abschließend geklärt. Jedoch ist der Ausgangspunkt die Schädigung der Endothelschicht (siehe Abb. 1) und das Auftreten kleinster Verletzungen. Dies findet häufig an Stellen mit einer hohen mechanischen Belastung, wie Verzweigungsstellen, in den Arterien statt. An diesen Stellen wandert nun zum einen das Low Density

Lipoprotein (LDL)¹ in die Gefäßwand ein und zum anderen binden Monozyten an das Endothel, die in die Intima eindringen und sich zu Makrophagen entwickeln. Diese führen zu einer Freisetzung reaktiver Sauerstoffradikale, die das eingelagerte LDL oxidieren. Das oxidierte LDL wird anschließend von den sogenannten Scavenger-Rezeptoren, die sich auf den Makrophagen befinden, gebunden und phagozytiert. Durch diesen Prozess wandeln sie sich zu Schaumzellen um, die makroskopisch als sogenannte Fettstreifen auffallen. Auch Thrombozyten binden an den Endothelschäden an die Gefäßwand und führen zusammen mit den Monozyten durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren dazu, dass glatte Muskelzellen aus der mittleren Gefäßwandschicht, der Media, in die Intima einwandern. Die glatten Muskelzellen nehmen dort oxidiertes LDL auf und entwickeln sich so ebenfalls zu Schaumzellen. Die sich anhäufenden Zellen bilden eine extrazelluläre Matrix aus Proteinen, wie Kollagen oder Proteoglykanen und führen dadurch zu einer Bildung von Plaques bzw. Atheromen. Es kommt in der Folge zu einer Verdickung der Intima sowie zu einer Verengung der Gefäße und Versteifung der Gefäßwände (Rassow, Hauser, Netzker, & Deutzmann, 2016; Silbernagl & Lang, 2020). Neben der Entwicklung der Gefäßverengung, die sich über Jahrzehnte vollziehen kann und nach langer asymptomatischer Dauer zu den beschriebenen Folgeerkrankungen, wie z.B. dem ischämischen Schlaganfall führen kann, ist eine weitere Gefahr die Ruptur der Plaques, z.B. durch eine Verletzung des Endothels aufgrund des verstärkten Matrixabbaus. Die Folge daraus kann ein Thrombus und bei Ablösung vom Endothel eine Embolie sein, bei welcher der Embolus in feine Gefäße wie z.B. die Koronararterien einwandern, diese verschließen und damit einen Myokardinfarkt auslösen kann (AMBOSS GmbH, 2021).

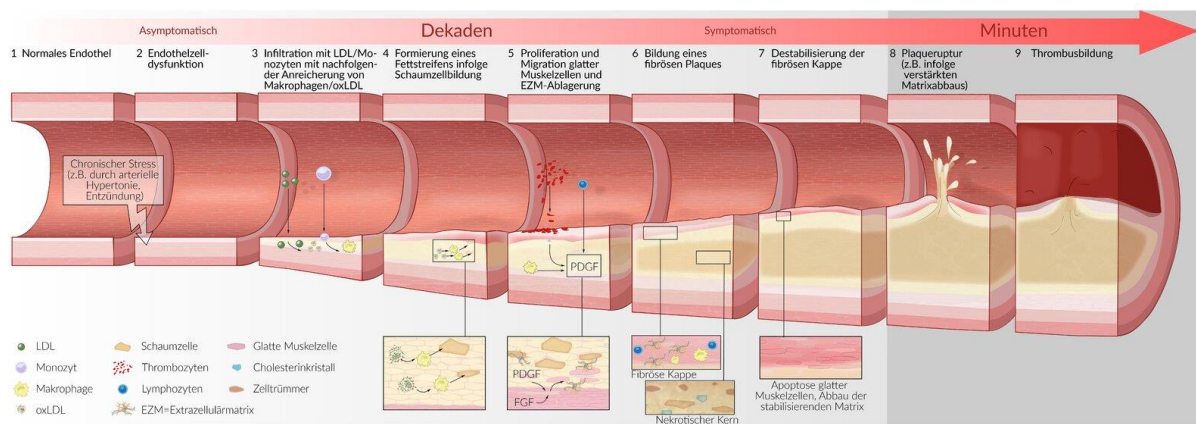


Abbildung 1: Pathogenese der Atherosklerose (AMBOSS GmbH, 2021)

¹ Das überwiegend aus Cholesterin bestehende LDL ist ein Lipoprotein und bindet über spezielle Rezeptoren an Körperzellen, für die dieses einen schnell verfügbaren Cholesterinspeicher darstellt. Der Gegenspieler ist das Lipoprotein HDL, das überschüssiges Cholesterin zurück zur Leber transportiert (Harrasser, 2020).

1.1.1 Risikofaktoren und mögliche Einflussnahmen

Wie beschrieben, kann die Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen Jahrzehnte andauern und lange Zeit ohne Symptome voranschreiten. Es gibt dabei jedoch Risikofaktoren, welche sich in unterschiedlichem Ausmaß auf die Erkrankung auswirken. Diese können in beeinflussbare und nicht beeinflussbare Risikofaktoren unterteilt werden (Fischer-Rasokat, Dill, & Hamm, 2018). Zu den wichtigsten ursächlichen und beeinflussbaren Risikofaktoren für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD = Atherosclerotic cardiovascular disease) gehören Apolipoprotein-B-haltige Lipoproteine², allen voran das LDL, ein hoher Blutdruck, Zigarettenkonsum und der Diabetes mellitus. Daneben ist auch Adipositas ein weiterer wichtiger Risikofaktor, der das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD = cardiovascular disease) sowohl über die wichtigsten Risikofaktoren selbst als auch über andere Mechanismen erhöht (Visseren, et al., 2021).

1.1.2 Cholesterol

Dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen LDL und anderen Apo-B-enthaltenden Lipoproteinen und der Entwicklung von ASCVD gibt, konnte in genetischen, Beobachtungs- und Interventionsstudien zweifelsohne gezeigt werden. Ein geringes LDL-Cholesterin (LDL-C) ist hier mit einem niedrigen ASCVD-Risiko assoziiert und die Reduktion senkt sogar bei niedrigen Spiegeln unter 55 mg/dL das Risiko weiter (Ference, et al., 2017). Die relative Risikosenkung von kardiovaskulären Erkrankungen ist dabei proportional zur absoluten Größenänderung des LDL, unabhängig davon, ob und welche Medikamente zu dieser Veränderung führten (Baigent, et al., 2010). Auch kleine LDL-Senkungen können bei Personen mit einem hohen oder sehr hohen ASCVD-Risiko vorteilhaft sein (Mihaylova, et al., 2012). Eine andere Größe, um das LDL auszudrücken, ist das sogenannte non-HDL (non high density lipoprotein). Dieses umfasst alle Apo-B-haltigen, und damit atherogenen (Atherosklerose-begünstigenden) Lipoproteine und wird berechnet, indem die Menge an HDL vom Gesamtcholesterin abgezogen wird. Wie sich gezeigt hat, ist die Beziehung des non-HDL bezogen auf das kardiovaskuläre Risiko mindestens genau so stark wie die des LDL allein und es enthält im Wesentlichen dieselben Informationen wie Messungen von Apo-B-Plasmakonzentrationen (Di Angelantonio, et al., 2009; Pencina, et al., 2019). Im Gegensatz zum atherogenen LDL korreliert das HDL invers mit dem CVD-Risiko, wobei sehr hohe HDL-Spiegel auch ein erhöhtes CVD-Risiko anzeigen könnten. Allerdings gibt es keine Mendelschen Randomisierungs- oder andere randomisierte Studien, die belegen, dass eine steigende Konzentration an HDL das Risiko für kardiovaskuläre Risiken senkt (Frikke-Schmidt, et al., 2008; Voight, et al., 2012; Holmes, et al., 2015; Bowman, et al., 2017). Für Triglyzeride in Triglyzerid-reichen Lipoproteinen gibt es keine eindeutigen Behandlungsziele, jedoch werden Werte unter 150 mg/dL mit einem geringeren

² Bei Apo-B handelt es sich dabei um Proteine, welche von der Leber gebildet werden und die sich auf den very low density lipoprotein (VLDL), den intermediate density lipoprotein (IDL) und den LDL befinden und als Rezeptorligand dienen (Harrasser, 2020).

Risiko für ASCVD assoziiert und bei höheren Werten sollte nach weiteren Risikofaktoren gesucht werden (Visseren, et al., 2021).

Neben der Unterteilung der Lipoproteine in u.a. HDL- und LDL-Cholesterin gibt es zu diesen noch weitere Untergruppen. So können sich diese in der Partikelgröße sowie -dichte unterscheiden und eine unterschiedliche Wirkung im Körper und damit ein verändertes Risikoprofil in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen. Teilweise werden bis zu zwölf verschiedene Größen unterschieden, zum Teil werden aber auch nur halb so viele benannt. Kleine dichte LDL-Partikel scheinen dabei mit einer höheren Inzidenz für KHK einherzugehen als größere LDL-Partikel. Grund hierfür könnte eine höhere Oxidierbarkeit und vermehrte Ablagerung in den Gefäßwänden sein (Chapman, et al., 1988; Austin, King, Vranizan, & Krauss, 1990; Halle, Berg, Baumstark, & Keul, 1998). Andere Studien beziehen dies auf eine größere Durchdringungskraft der, auch small dense LDL (sd-LDL) genannten Unterfraktion und sagen ihr zusätzlich eine geringere Affinität zum LDL-Rezeptor, eine verlängerte Halbwertszeit im Blutplasma und eine geringere Resistenz gegenüber antioxidativem Stress nach (Griffin, 1999; Berneis & Krauss, 2002). Auf der anderen Seite scheint das größere large-LDL-Cholesterin mit einem geringeren KHK-Risiko einherzugehen (St-Pierre, et al., 2005). In einer Studie mit Patient*innen mit Myokardinfarkt und einer Kontrollgruppe zeigten sich bei den Erkrankten signifikant kleinere LDL-Partikel mit einer Odds Ratio von 2,3 für ein Nanometer kleinere LDL-Partikel. Diese Ergebnisse waren auch unabhängig von u.a. dem Gesamt-LDL-Cholesterin, dafür jedoch mit dem HDL-Cholesterin und den Triglyzeriden assoziiert (Kamigaki, et al., 2001). Und auch kleinere HDL-Partikel könnten möglicherweise einen Risikofaktor darstellen. In einer Untersuchung zum akuten Schlaganfall wiesen die Patient*innen neben erhöhten Werten an kleineren LDL-Partikeln auch signifikant erhöhte Konzentrationen an kleinen HDL-Partikeln und geringere Konzentrationen an größeren HDL-Partikeln auf (Zeljko, et al., 2010).

Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Blutlipide besteht bei übergewichtigen und adipösen Personen in der Gewichtabnahme. Bereits moderate Veränderungen von fünf bis zehn Prozent verglichen mit dem Ausgangsgewicht können zu signifikanten Ergebnissen führen (Wing, et al., 2016; Zomer, et al., 2016). Eine mögliche Ernährungsweise stellt eine kohlenhydratarme Diät dar, welche zusätzlich zum Benefit durch den Gewichtsverlust die Triglyzeride senken sowie das HDL-Cholesterin erhöhen kann, wenn stattdessen ungesättigte Fette als Ersatz dienen (Kirkpatrick, et al., 2019; Mach, et al., 2020). Das LDL-Cholesterin kann zudem gesenkt werden, indem rotes Fleisch durch hochqualitative Pflanzenprodukte wie Nüsse, Soja oder Hülsenfrüchte ersetzt wird (Guasch-Ferré, et al., 2019). Auch der Ersatz von gesättigten Fettsäuren durch mehrfach ungesättigte Fettsäuren kann das LDL-Cholesterin senken, jedoch vermutlich mehr bei normalgewichtigen als bei adipösen Personen (Sundfor, et al., 2019). Der Verzehr von Transfettsäuren erhöht hingegen das Gesamtcholesterin und senkt das HDL-Cholesterin, so dass ein möglichst geringer Konsum hiervon mit einem reduzierten kardiovaskulären Risiko verbunden ist (Visseren, et al., 2021). Eine hohe Ballaststoffaufnahme kann den Triglyzeridspiegel (Giacco, et al.,

2014) und eine tägliche Mahlzeit bestehend aus Hülsenfrüchten das LDL-Cholesterin und das damit verbundene CVD-Risiko senken (Afshin, Micha, Khatibzadeh, & Mozaffarian, 2014; Luo, et al., 2014). Ungefilterter Kaffee, wie z.B. nach griechischer oder türkischer Art, enthält Cafestol und Kahweol, welche das LDL-Cholesterin und das Risiko für die ASCVD-Mortalität bei einem täglichen Konsum von neun oder mehr Tassen um bis zu 25 Prozent erhöhen können (Tverdal, Selmer, Cohen, & Thelle, 2020). Eine Begrenzung auf drei bis vier Tassen pro Tag kann hingegen sogar günstige Effekte haben (Poole, et al., 2017). Phytosterole aus sogenanntem functional food können bei einer täglichen Menge von zwei Gramm die LDL-Cholesterinspiegel um durchschnittlich zehn Prozent senken (Ras, Geleijnse, & Trautwein, 2014). Supplemente mit Rotschimmelreis werden aufgrund möglicher Nebenwirkungen nicht empfohlen (Peng, Fong, & van Pelt, 2017).

Unter Umständen reichen Lebensstilveränderungen allein jedoch nicht immer aus, um vor allem das LDL-Cholesterin in einem Umfang zu senken, um ein tatsächlich geringeres kardiovaskuläres Risiko zu erreichen. Je nachdem wie groß sich das individuelle 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellt (siehe dazu auch Kapitel 1.1.9), ist es bei jeweils unterschiedlichen LDL-C-Werten im Blutplasma entscheidend, zusätzlich Medikamente einzunehmen, die auf verschiedenen Wegen zu einer Senkung des Cholesterinspiegels beitragen können. Dazu gehören u.a. Statine, Cholesterinresorptions- oder PCSK9-Hemmer (Mach, et al., 2020).

1.1.3 Blutdruck

Sowohl Längsschnittstudien als auch genetisch epidemiologische und randomisiert kontrollierte Studien zeigen, dass ein erhöhter Blutdruck eine der Hauptursachen für atherosklerotische CVD aber auch für nicht-atherosklerotische CVD ist und Millionen Tode verursacht (Lim, et al., 2012). Ein erhöhter Blutdruck erhöht dabei das Risiko für koronare Herzerkrankungen, zerebrovaskuläre und weitere Erkrankungen. Das Sterberisiko durch eine koronare Herzerkrankung oder einen Schlaganfall steigt bereits ab einem systolischen Blutdruck von 90 mmHg (Whelton, et al., 2020) und einem diastolischen Blutdruck von 75 mmHg linear an (Lewington, Clarke, Qizilbash, Peto, & Collins, 2002).

Für alle Patient*innen mit hoch-normalem Blutdruck³ oder einer Hypertonie⁴ werden Lebensstilinterventionen empfohlen, da diese eine mögliche Medikamenteneinnahme verzögern oder diese bei schon bestehender Einnahme ergänzen können. Eine Empfehlung ist dabei u.a. eine Reduktion des Salzverzehr auf maximal fünf Gramm, besser sogar drei Gramm pro Tag (Visseren, et al., 2021). Die sogenannte DASH-Diät (Dietary Approaches to Stop Hypertension) wäre dafür eine mögliche Wahl, da Studien hierzu eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der Salzaufnahme und dem Blutdruck gezeigt

³ Besteht bei systolischen Werten von 130-139 mmHg und diastolischen Werten von 85-89 mmHg.

⁴ Wird in drei Grade unterteilt. Die systolischen Werte liegen bei 140-159, 160-179 bzw. über 180 mmHg und die diastolischen Werte bei 90-99, 100-109 bzw. über 110 mmHg. Eine weitere Form ist die isolierte systolische Hypertonie mit systolischen Werten über 140 mmHg und diastolischen Werten unter 90 mmHg (Visseren, et al., 2021).

haben (Sacks, et al., 2001). Auch Kalium aus Obst und Gemüse soll einen positiven Effekt auf den Blutdruck und das Schlaganfallrisiko haben (Aburto, et al., 2013). Der Konsum von Alkohol sollte pro Woche maximal 100 Gramm betragen, wobei Mendelsche Randomisierungsstudien zeigen, dass das niedrigste ASCVD-Risiko bei einer vollständigen Abstinenz besteht und dass jegliche Mengen an Alkohol den Blutdruck erhöhen (Holmes, et al., 2014; Millwood, et al., 2019).

Wie beim Cholesterin gelten auch bei der Hypertonie medikamentöse Behandlungen unter bestimmten Voraussetzungen als empfehlenswert. So gibt es dafür bereits für den Hypertonie-Grad 1 eine A-Level-Evidenz zur Reduktion von CVD. Bei jüngeren Patient*innen sollte der Einsatz jedoch genau abgewogen werden, da das 10-Jahresrisiko hier in den meisten Fällen noch sehr gering ist (siehe dazu Kapitel 1.1.9), wenngleich eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um jeweils zehn mmHg einen mindestens mäßigen bis hohen Nutzen für die Lebenszeit aufweist. Ab dem Hypertonie-Grad 2 verstärkt zusätzlich das Risiko für hypertoniebedingte Organschädigungen und daraus resultierende Folgen wie Nierenerkrankungen oder ASCVD die Empfehlung zur medikamentösen Behandlung (Visseren, et al., 2021).

1.1.4 Zigarettenkonsum

Der Konsum von Zigaretten ist für 50 Prozent aller vermeidbaren Tode bei Raucher*innen verantwortlich, wobei die Hälfte davon auf ASCVD zurückzuführen sind. Ein/e lebenslange/r Raucher*in verliert aufgrund des Zigarettenkonsums durchschnittlich zehn Lebensjahre bzw. kann durch Zigarettenverzicht in einem Alter von 30 Jahren bis zu zehn Lebensjahre dazugewinnen (Doll, Peto, Boreham, & Sutherland, 2004). Das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen ist für Raucher*innen unter 50 Jahren fünf Mal höher als für Nichtraucher*innen (Prescott, Hippe, Schnohr, Hein, & Vestbo, 1998). Aber auch der passive Konsum von Zigarettenrauch sowie einige rauchfreie Tabaksorten sind mit einem erhöhten CVD-Risiko verbunden (Lv, et al., 2015; Gupta, Gupta, Sharma, Sinha, & Mehrotra, 2019).

Die effektivste Maßnahme ist daher der absolute Verzicht auf den Tabakkonsum (Critchley & Capewell, 2003; Anthonisen, et al., 2005). Und das auch unabhängig von einer dadurch zustande kommenden Gewichtszunahme von durchschnittlich fünf Kilogramm, da diese nicht die Vorteile des Tabakverzichts mindert (Mons, et al., 2015). Raucher*innen sollte dabei Unterstützung bei der Entwöhnung angeboten werden (Visseren, et al., 2021).

1.1.5 Diabetes mellitus

Sowohl der Diabetes mellitus Typ 1 als auch der Diabetes mellitus Typ 2 und der Prädiabetes sind unabhängige Risikofaktoren für ASCVD und erhöhen das Risiko etwa um das Doppelte (Sarwar, et al., 2010). Frauen mit einem Diabetes mellitus Typ 2 scheinen insbesondere ein höheres Risiko für einen Schlaganfall zu haben (Peters, Huxley, & Woodward, 2014). Allgemein haben Patient*innen mit dem

Typ 2 Diabetes mellitus wahrscheinlich mehrere ASCVD-Risikofaktoren, wie z.B. Hypertonie oder Fettstoffwechselstörungen, die alle das Risiko für atherosklerotische wie auch nicht-atherosklerotische CVD erhöhen (Visseren, et al., 2021).

Lebensstilinterventionen spielen auch beim Diabetes mellitus und dem damit verbundenen ASCVD-Risiko eine wichtige Rolle. Da viele Diabetiker*innen adipös sind, ist die Gewichtsabnahme eine zentrale Aufgabe. Verschiedenste Ernährungsweisen können dabei zum Erfolg führen, wobei ein verstärkter Fokus auf Obst, Gemüse, Vollkornprodukten und fettarmen Proteinquellen liegen sollte als auf den genauen Anteilen an der Gesamtenergie. Daneben sollten der Salzkonsum, die Mengen an gesättigten und Transfetten und an Alkohol reduziert werden, auf den Kohlenhydratverzehr fokussiert und der Verzehr an Ballaststoffen erhöht werden (Visseren, et al., 2021). Von letzterem ist eine Erhöhung um täglich zehn Gramm mit einem sechs Prozent geringeren Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 verbunden (Yao, et al., 2014). Auch die Kombination aus Aerobic und Krafttraining ist effektiv zur Verhinderung des Fortschreitens des Diabetes mellitus Typ 2 und zur Kontrolle der Glykämie (Visseren, et al., 2021). Intensive Lebensstilinterventionen mit hypokalorischen Diäten und einem durchschnittlichen Gewichtsverlust von zehn Kilogramm konnten in einer Studie nach einem Jahr in 46 Prozent der Fälle zu einer Remission des Diabetes mellitus Typ 2 führen und in 36 Prozent nach zwei Jahren (Lean, et al., 2019). Ein Medikament, das laut vieler Leitlinien an erster Stelle der Behandlung steht, ist Metformin (Buse, et al., 2020). Laut der Leitlinie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen in der klinischen Praxis sollte Metformin in Betracht gezogen werden, aber nicht obligatorisch bei Patient*innen mit ASCVD oder bei Anzeichen von Organschäden verordnet werden (Visseren, et al., 2021). Es bestehe jedoch die Notwendigkeit, unabhängig von der Hintergrundtherapie, der glykämischen Kontrolle oder den individuellen Behandlungszielen, Personen mit Diabetes mellitus Typ 2, CVD, Herzproblemen oder Nierenerkrankungen angemessen mit SGLT2-Inhibitoren⁵ oder GLP-1RA⁶ zu behandeln, da diese unabhängig von Metformin einen Nutzen für die kardiovaskuläre Gesundheit gezeigt haben (Kristensen, et al., 2019; Zelniker, et al., 2019; Marx, et al., 2021).

1.1.6 Adipositas

Der Body-Mass-Index (BMI), der sich aus dem Gewicht in Kilogramm geteilt durch die Körpergröße in Meter zum Quadrat ergibt, ist in den letzten Jahren in allen Altersgruppen erheblich angestiegen (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC), 2017). Qualitative Analysen zeigen eine lineare Beziehung zwischen dem BMI und der Mortalität bei Nichtraucher*innen und eine J-förmige Beziehung bei Raucher*innen (Sun, et al., 2019). Die Gesamtsterblichkeit bei scheinbar gesunden Personen ist bei

⁵ Bei SGLT2-Inhibitoren (sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor) handelt es sich um so genannte Gliflozine, die die renale Glukose- und Natriumausscheidung fördern und dadurch sowohl die Blutglukose als auch den Blutdruck senken und die Gewichtsabnahme fördern können (Mann, Usadel, & Wahl, 2018).

⁶ GLP-1RA (glucagon-like peptide-1 receptor agonist) sind so genannte Inkretinmimetika und führen zu einer nahrungsabhängigen Steigerung der Insulinsekretion (Mann, Usadel, & Wahl, 2018).

einem BMI zwischen 20 und 25 kg/m² am niedrigsten und hat außerhalb dieses BMI-Bereiches eine U- oder J-förmige Ausprägung (Aune, et al., 2016; Global BMI Mortality Collaboration, 2016). Eine Metaanalyse von Wormser et al. (2011) zeigt, dass sowohl der BMI als auch der Taillenumfang ähnlich stark mit ASCVD und Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert sind.

Sowohl übergewichtigen als auch adipösen Personen wird daher empfohlen, ihr Gewicht zu reduzieren, um damit den Blutdruck, eine Dyslipidämie und das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2 zu senken und dadurch ihr Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu verbessern (Wing, et al., 2016; Zomer, et al., 2016). Wege zum Gewichtsverlust stellen häufig unterschiedlichste Diäten dar. Eine mögliche Diät zur Gewichtsreduktion, deren Vorteile in der Regel auch länger bestehen bleiben, ist die Mediterrane Diät, die je nach Vorliebe um lokale Lebensmittel ergänzt werden kann. Weitere hypokalorische Diäten können sich auf veränderte Anteile bei den Makronährstoffen beziehen. Dazu gehören kohlenhydratarme, fettarme sowie proteinreiche Diäten. Des Weiteren kann der Fokus auf bestimmte Lebensmittelgruppen, wie z.B. mehr Obst und Gemüse oder weniger raffinierten Zucker gelegt werden oder es können verschiedene Formen des Fastens probiert werden, bei denen an einzelnen Tagen oder täglich in bestimmten Zeitfenstern auf den Verzehr energiereicher Lebensmittel verzichtet wird (Visseren, et al., 2021). Trotz der Vielzahl an Diäten, die zum gewünschten Gewichtsverlust führen können, wird eine gesunde Ernährungsweise in Bezug auf CVD empfohlen, da diese länger durchgehalten werden kann (Tobias, et al., 2015; Howell & Kones, 2017; Ge, et al., 2020). Neben der Ernährung, und besonders dem Energiedefizit, spielt außerdem die körperliche Aktivität eine wichtige Rolle, um das Gewicht zu halten und eine erneute Zunahme zu verhindern. Eine Ergänzung zu den Lebensstilveränderungen können Medikamente sein sowie bariatrische Operationen bei sehr schwerer Adipositas oder solcher mit bestehenden Komorbiditäten (Visseren, et al., 2021).

1.1.7 Weitere Risikofaktoren

Neben den bisher beschriebenen wichtigsten Risikofaktoren gibt es zahlreiche weitere, die in potenzielle Risikomodifikatoren und in klinische Erkrankungen unterteilt werden können.

Zu ersteren gehören unter anderem psychosoziale Faktoren wie psychischer Stress, der in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Entwicklung und dem Verlauf von ASCVD in Beziehung steht und das Risiko dafür erhöht. Umgekehrt kann eine positive psychische Verfassung, z.B. in Form von Optimismus oder Zielstrebigkeit das Risiko senken (Rozanski, 2014; Kivimäki & Steptoe, 2017).

Auch die ethnische Zugehörigkeit kann einen Einfluss auf das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben. Auch wenn die Gründe noch nicht ausreichend erforscht sind, scheinen Einwanderer aus Indien, Bangladesch, Pakistan und anderen asiatischen Ländern ein erhöhtes Risiko zu haben, während z.B. Schwarzafrikaner und Personen aus China und der Karibik ein geringeres Risiko aufweisen (Hippisley-Cox, Coupland, & Brindle, 2017).

Ebenso können bildgebende Maßnahmen wie Computertomographien, Ultraschall der Halsschlagader oder die Echokardiographie oder bestimmte Biomarker im Blut und Urin zum Entdecken von Risikofaktoren genutzt werden und die Entwicklung so beeinflussen (Visseren, et al., 2021). Allerdings verbessern viele die Risikovorhersage nicht und führen aufgrund des Publikationsbias sogar zu einer verzerrten Evidenz (Ioannidis & Tzoulaki, 2012; Tzoulaki, Siontis, Evangelou, & Ioannidis, 2013). Gebrechlichkeit ist ein weiterer Faktor, der das Individuum unabhängig von Alter und Multimorbidität anfälliger für Stressoren macht und damit auch das Risiko für CVD erhöhen kann. Die Inzidenz der Gebrechlichkeit steigt zwar mit dem Alter an, aber es sollte nicht automatisch damit in Verbindung gesetzt werden. Das sogenannte biologische Alter scheint hier eine größere Rolle zu spielen (Afilalo, et al., 2014; Singh, Stewart, & White, 2014).

Zudem ist die Familiengeschichte ein einfacher Weg, um ein Risiko für CVD abzuschätzen (Bachmann, Willis, Ayers, Khera, & Berry, 2012). Jedoch verbessert sie die Aussagekraft gegenüber den konventionellen Risikofaktoren nur wenig (Sivapalaratnam, et al., 2010).

Auch die Genetik spielt bei der Entwicklung von ASCVD eine Rolle, jedoch ist auch hier die Vorhersagegenauigkeit darüber relativ bescheiden und muss bei Männern und Frauen weiter erforscht werden (Elliott, et al., 2020; Mosley, et al., 2020).

Ein niedriger sozioökonomischer Status und eine hohe Arbeitsbelastung sind ebenfalls unabhängige Risikofaktoren für ASCVD (Mestral & Stringhini, 2017; Schultz, et al., 2018).

Ebenso können Umweltfaktoren wie Luft- und Bodenverschmutzung oder hohe Lärmpegel einen Einfluss auf das Risiko haben (Visseren, et al., 2021).

Als letztes ist neben der bereits genannten Adipositas, die sich vor allem auf den BMI stützt, die Körperzusammensetzung zu nennen. So birgt viszerales Bauchfett ein höheres kardiovaskuläres Risiko als subkutanes Unterhautfett. Die einfachste Messung hierfür stellt der Taillenumfang dar und anerkannte Empfehlungen der World Health Organization (WHO) besagen für einen Umfang bei Männern über 94 cm und bei Frauen über 80 cm, dass keine weitere Gewichtszunahme erfolgen sollte und für einen Taillenumfang bei Männern von über 102 cm und bei Frauen über 88 cm eine Gewichtsreduktion empfohlen wird (Visseren, et al., 2021).

Neben den potenziellen Risikofaktoren können auch klinische Erkrankungen die Wahrscheinlichkeit von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen oder zu einer schlechteren Prognose führen. Zu diesen Krankheiten gehören beispielsweise chronische Nierenerkrankungen, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Krebs, chronisch obstruktive Lungenerkrankungen (COPD), entzündliche Erkrankungen, Infektionen, Migräne, aber auch Schlafstörungen und Schlafapnoe sowie psychische Störungen, die nicht-alkoholische Fettleber (NAFLD) und geschlechtsspezifische Erkrankungen wie z.B. Präeklampsie oder das polyzystische Ovarialsyndrom (PCOS) bei Frauen oder erektile Dysfunktionen bei Männern. Viele dieser Erkrankungen haben gemeinsame Risikofaktoren für CVD oder ASCVD und die Behandlung dieser kann positive synergistische Effekte auf die Gesamtbelastung des Körpers bewirken (Visseren, et al., 2021).

1.1.8 Bedeutung von Lebensstilinterventionen

Eine gesunde Ernährung gilt, neben einem insgesamt lebenslangen gesunden Lebensstil, als Grundstein zur CVD-Prävention bei allen Menschen (Eilat-Adar, Sinai, Yosefy, & Henkin, 2013; European Heart Network, 2017). Viele Aspekte der gesunden Ernährung wurden bereits bei den wichtigsten Risikofaktoren beschrieben. Zusammenfassend ist die in den Leitlinien zur kardiovaskulären Prävention genannte gesunde Ernährung durch folgende Empfehlungen darstellbar: Es sollte eine mehr pflanzen-basierte und weniger tierisch-basierte Lebensweise angenommen werden. Gesättigte Fette sollten weniger als zehn Prozent der Tagesenergieaufnahme ausmachen und durch einfach und mehrfach ungesättigte Fette und Kohlenhydrate aus Vollkornprodukten ersetzt werden. Die Aufnahme von Transfetten sollte so gering wie möglich sein und möglichst nicht aus verarbeiteten Lebensmitteln stammen. Der Salzkonsum sollte weniger als fünf Gramm am Tag betragen. 30 bis 45 Gramm Ballaststoffe, am besten aus Vollkorn, sollten pro Tag verzehrt werden, zudem mehr als 200 Gramm Obst und die gleiche Menge Gemüse. Hingegen sollte auf zuckergesüßte Getränke wie Softdrinks oder Säfte verzichtet werden. Maximal 350 bis 500 Gramm rotes Fleisch sollten pro Woche verzehrt werden und der Anteil an verarbeiteten Produkten so gering wie möglich sein. Vor allem fettiger Fisch sollte ein bis zweimal pro Woche verzehrt werden. Bis zu 30 Gramm ungesalzene Nüsse können den Tagesplan ergänzen und die Menge an Alkohol sollte pro Woche bei maximal 100 Gramm liegen (Visseren, et al., 2021). Die bereits angesprochene Mediterrane Diät umfasst viele der genannten Empfehlungen und hat gezeigt, dass das Einhalten über fünf Jahre mit einer zusätzlichen Anreicherung von Nüssen bzw. qualitativ hochwertigem Olivenöl das ASCVD-Risiko um 28 bzw. 31 Prozent im Vergleich zu einer Kontrolldiät reduzieren konnte (Estruch, et al., 2018).

Neben der Ernährung ist auch die Bewegung wichtig und es sollten pro Woche mindestens 150 bis 300 Minuten moderater oder 75 bis 150 Minuten intensiver Sport betrieben werden. Wer diese Zeiten körperlich nicht schafft, sollte seinen Fähigkeiten entsprechend so aktiv wie möglich sein und eine bewegungsarme Lebensweise vermeiden (Sattelmair, et al., 2011; Ekelund, et al., 2019).

Abschließend spielt auch die psychische Gesundheit eine wichtige Rolle, da psychische Störungen mit einem erhöhten CVD-Risiko verbunden sind. Die Behandlung kann Stress reduzieren und die Lebensqualität verbessern (Visseren, et al., 2021). Gleichzeitig können Tabakverzicht, mehr Bewegung und eine gesunde Ernährung einen positiven Effekt auf die psychische Gesundheit haben (Cooney, et al., 2013; Opie, et al., 2017).

1.1.9 Risikoklassifizierung

Die einzelnen Risikofaktoren stehen nun nicht für sich allein, sondern können genutzt werden, um eine Risikoabschätzung bezüglich des ASCVD-Risikos beim Individuum zu ermöglichen. Je höher das Risiko ist, desto größer ist der Gewinn durch eine entsprechende Behandlung der Risikofaktoren (Glasziou & Irwig, 1995; Dorresteijn, et al., 2011). Neben all den bereits angesprochenen Faktoren ist das Alter

der Haupttreiber für das CVD-Risiko. Frauen unter 50 und Männer unter 40 Jahren haben fast ausnahmslos ein niedriges 10-Jahres-Risiko, sie können jedoch ungünstige beeinflussbare Risikofaktoren aufweisen, die das Langzeitrisiko stark erhöhen können. Hingegen haben Männer über 65 und Frauen über 75 Jahren fast immer ein hohes 10-Jahres-Risiko für CVD. In den Altersbereichen dazwischen kann das Risiko bei beiden Geschlechtern sehr variieren. Neben dem Geschlecht kann auch die geografische Lage unterschiedliche Risikobewertungen zulassen, sodass Einschätzungen flexibel und mit gesundem Menschenverstand erfolgen sollten. Neben scheinbar gesunden Personen kann das Risiko auch für Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 und bestehenden ASCVD geschätzt werden (Visseren, et al., 2021).

In der vergangenen Leitlinie zur Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurde für die Risikoabschätzung der sogenannte Systemic Coronary Risk Estimation (SCORE)-Algorithmus verwendet (Piepoli, et al., 2016). Da dieser jedoch nur die CVD-Sterblichkeit einschloss, wurde mit der aktuellen Leitlinie der SCORE2 eingebracht und damit die Mortalität und die Morbidität kombiniert. Damit kann nun das Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse abgeschätzt werden. Eine weitere Neuerung stellt der SCORE2-OP (older persons) dar, welcher erstmals auch das Risiko für Personen ab 70 bis einschließlich 89 Jahren einbezieht. In der Abbildung 2 sind der SCORE2 und der SCORE2-OP exemplarisch für Bevölkerungen mit einem moderaten kardiovaskulären Risiko zu sehen. Zu diesen Ländern gehören u.a. Deutschland, Italien oder Schweden. Geringere Risiken haben beispielsweise Dänemark, Frankreich und die Schweiz und hohe und sehr hohe Risiken u.a. die Türkei, Ägypten und die Russische Föderation (Visseren, et al., 2021).

Die Risikofaktoren, die für den Algorithmus und damit die Risikoeinschätzung genutzt werden, sind das männliche und das weibliche Geschlecht, der Altersbereich von 40 bis 89 Jahren, die Einteilung in Raucher*innen und Nichtraucher*innen, der systolische Blutdruck sowie das non-HDL-Cholesterin. Mit all diesen Faktoren zusammen lassen sich Zahlenwerte ablesen, welche für das Risiko stehen, innerhalb der nächsten zehn Lebensjahre ein tödliches oder nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleben. Die Zahlenwerte sind farblich in grün, gelb und rot eingeteilt und erlauben so eine schnelle Identifikation in ein niedriges bis moderates CVD-Risiko, ein hohes CVD-Risiko sowie ein sehr hohes CVD-Risiko. Doch auch ohne die farbliche Unterscheidung lassen sich mithilfe der obersten Zeile die Zahlenwerte in die unterschiedlichen Risikoabstufungen, die sich je nach Alter noch einmal unterscheiden, einteilen. Darauf aufbauend ergibt sich für das geringe bis moderate Risiko keine Empfehlung für eine entsprechende Behandlung, für das hohe Risiko, dass eine Behandlung der Risikofaktoren in Betracht gezogen werden sollte und für das sehr hohe Risiko, dass eine Behandlung generell empfohlen wird (Visseren, et al., 2021).

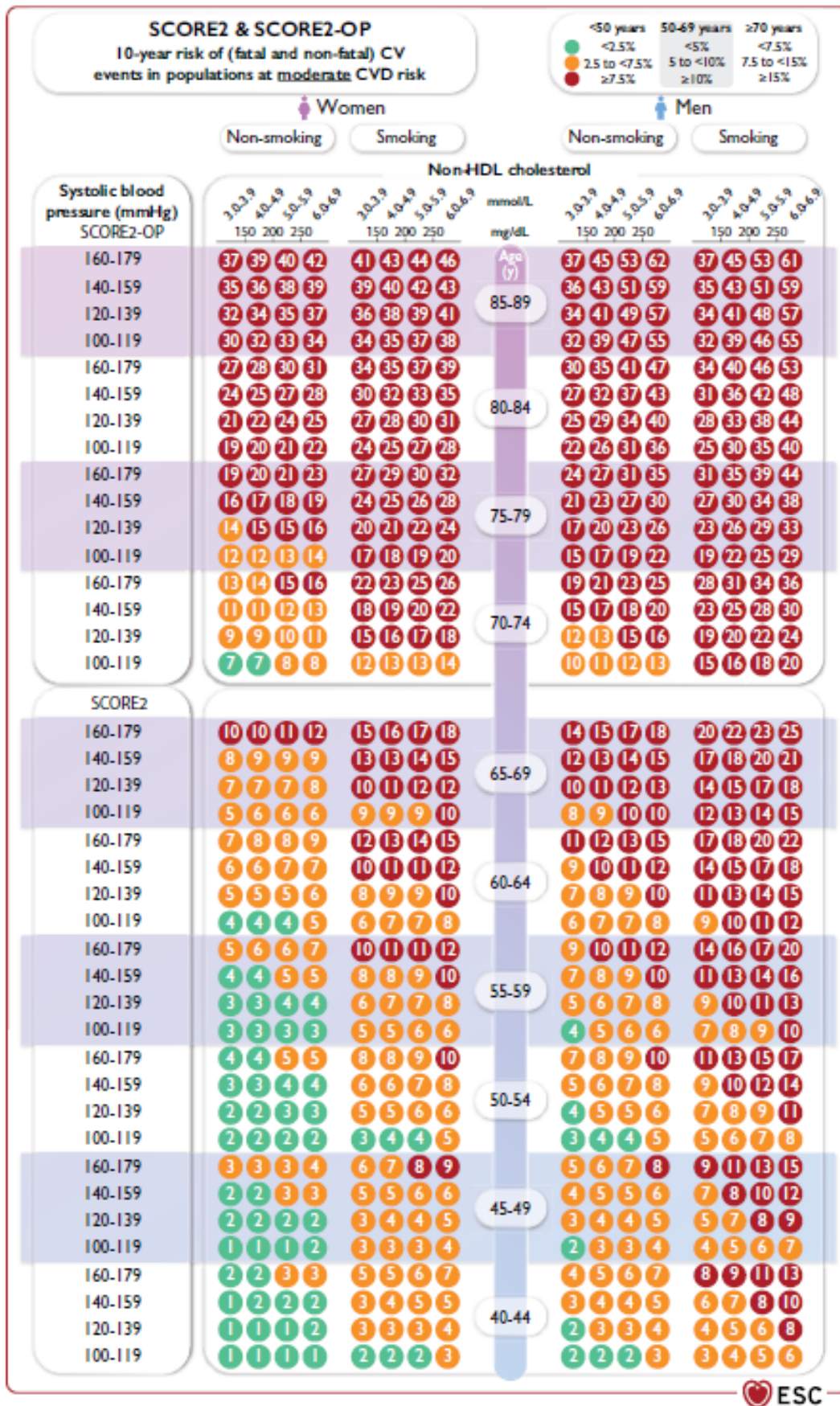


Abbildung 2: Systematic Coronary Risk Estimation 2 und Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons für Bevölkerungen mit einem moderaten CVD-Risiko (Visseren, et al., 2021)

1.2 Die ketogene Diät

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine Ernährungsweise, die sich, entgegen nationaler Ernährungsrichtlinien von maximal 30-35 Prozent Fett bei Erwachsenen (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2000), auf einen hohen Konsum von Nahrungsfetten bezieht und dafür einen sehr geringen Kohlenhydratanteil aufweist. Auf diese Weise wird ein Fastenzustand nachgeahmt, bei welchem der überwiegende Anteil der Energieversorgung für den Körper über die Bildung von Ketonkörpern aus Körper- und Nahrungsfett statt über Glukose gedeckt wird (Klepper & Leindecker, 2011).

1.2.1 Biochemie der Ketogenese

Die Ketogenese, also die körpereigene Bildung von Ketonkörpern, findet in den Mitochondrien der Leberzellen statt (Fukao, Lopaschuk, & Mitchell, 2004). Die am häufigsten vorkommenden Ketonkörper sind das β -Hydroxybutyrat, das Acetoacetat und das Aceton (Grabacka, Pierzchalska, Dean, & Reiss, 2016). Die Ketogenese findet auch beim gesunden Individuum mit einer täglichen Menge bis zu 185 Gramm Ketonkörper statt. Unter besonderen Umständen, wenn eine nur geringe Glukoseverfügbarkeit gegeben ist, wie z.B. beim Fasten, bei hohen körperlichen Belastungen oder bei sehr kohlenhydratarmen Diäten kann die Ketogenese stark zunehmen. In diesem Fall transportieren die Ketonkörper Energie aus Lipiden zu extrahepatischen Organen wie dem Herzen, den Nieren, den Muskeln oder dem zentralen Nervensystem, welche als Ersatz für die Glukose dienen (Laffel, 2000; McPherson & McEneny, 2012). Auf molekularer Ebene ist die Ketogenese von der Anwesenheit von Acetyl-Coenzym A (Acetyl-CoA) abhängig, welches infolge der Glykolyse oder der β -Oxidation der Fettsäuren entsteht. Unter physiologischen Bedingungen kondensiert das Acetyl-CoA mit Oxalacetat, welches ein Zwischenprodukt der Glykolyse ist, und schafft so die Voraussetzung für den Eintritt in den Citratzyklus und damit für die Energiebereitstellung. Wenn der Blutzuckerspiegel jedoch sehr niedrig oder der glykolytische Weg verändert ist, wird das Oxalacetat vorwiegend für die Gluconeogenese genutzt. In dem Fall kann das Acetyl-CoA nicht in den Citratzyklus eintreten und wird zur Ketonkörperbildung herangezogen (Laffel, 2000; McPherson & McEneny, 2012). Im weiteren Verlauf reagieren unter Mitwirkung verschiedenster Enzyme zwei Moleküle Acetyl-CoA zum Acetoacetyl-CoA und dieses unter entgegengesetzter Regulierung durch Insulin und Glukagon zum 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA (HMG-CoA), wobei Insulin diesen Schritt hemmt (Newman & Verdin, 2014). Eine ausreichende Insulinproduktion ist daher für eine physiologische Ketogenese wichtig. Die letzten Schritte sind die Spaltung zum Acetoacetat und die weitere Reduktion zum D-3- β -Hydroxybutyrat (Laffel, 2000; McPherson & McEneny, 2012). Der verbleibende Anteil an Acetoacetat unterliegt einer spontanen nicht-enzymatischen Reaktion und bildet den am wenigsten vorkommenden Ketonkörper Aceton. Das β -Hydroxybutyrat und das Acetoacetat werden anschließend in die Mitochondrien peripherer Gewebe aufgenommen, wo die Ketolyse beginnt. Dabei reagieren diese enzymatisch zu Acetoacetyl-CoA und anschließend zu zwei Molekülen Acetyl-CoA, die

zur Produktion von Adenosintriphosphat (ATP) in den Citratzyklus eingehen können (McPherson & McEneny, 2012; Grabacka, Pierzchalska, Dean, & Reiss, 2016).

1.2.2 Ketonkörperspiegel und Ketosemessungen

Es kann, wie beschrieben, unter bestimmten Umständen zu einer starken Steigerung der Ketogenese kommen. Abhängig ist dies bei Gesunden von einer geringen Glukoseverfügbarkeit im Blut, wie sie u.a. bei sehr kohlenhydratarmen Diäten wie der ketogenen Diät auftreten kann. Um einen Anstieg von Ketonkörpern im Blut zu erreichen, welcher bei bestimmten Indikationen erzielt werden soll (siehe dazu Kapitel 1.2.3), werden tägliche Kohlenhydratmengen um maximal 50 Gramm empfohlen. Dies kann jedoch individuell sehr unterschiedlich sein (Bier, et al., 1999; Cahill Jr, 2006). Die Ketose, also eine bestimmte Menge an Ketonkörpern im Blut, wird je nach Ketonkörper unterschiedlich bestimmt. Das Acetoacetat wird im Urin gemessen, das β -Hydroxybutyrat vorzugsweise im Kapillarblut und das Aceton über die Ausatemluft. Während die Messung des β -Hydroxybutyrat als Goldstandard zählt, hat die Bestimmung des Acetoacetats im Urin bei höheren Ketonkonzentrationen über 0,5 mmol/L keine verlässliche Aussagekraft, da vor allem bei einer steigenden Ketose das β -Hydroxybutyrat den größten Anteil an Ketonkörpern ausmacht und zudem die unterschiedliche renale Rückresorption zu Messfehlern führen kann (Laffel, 2000; Taboulet, et al., 2007). Die Messung von Aceton in der Atemluft wird zunehmend als Indikator akzeptiert, da es eine relativ gute Korrelation zu den Blutketonwerten zulässt und besonders bei niedrigen Ketonkörperspiegeln eine höhere Empfindlichkeit aufweist als das β -Hydroxybutyrat (Laffel, 2000; Anderson, 2015).

In der folgenden Abbildung (siehe Abb. 3) sind verschiedene Ketosespiegel zu sehen, die nach unterschiedlichen Situationen auftreten können. So kann beispielsweise schon das Fasten über Nacht von normalen Werten unter 0,1 mmol/L auf Werte bis etwa 0,4 mmol/L ansteigen. Eine Steigerung der Ketose ist durch längeres Fasten oder ketogene Diäten möglich (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Zielwerte für die ketogene Diät werden zwischen zwei und sieben mmol/L angegeben, können je nach Quelle jedoch innerhalb dieses Bereiches variieren (VanItallie & Nufert, 2003; Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Physiologische Werte von etwa 8 mmol/L stellen das Maximum dar. Grund dafür sind Rückkopplungsmechanismen, die bewirken, dass es bei bestimmten Ketonkörpermengen im Blut zu einer Ausschüttung von Insulin kommt. Dieses reduziert zum einen die Freisetzung von Fettsäuren aus den Adipozyten und somit die Ketogeneserate in der Leber und zum anderen führt es zu einer erhöhten Ausscheidung von Ketonen über den Urin (McDonald, 1998). Auch ein hoher Proteinanteil in der Nahrung kann die Ketogenese hemmen, da glucogene Aminosäuren für die Gluconeogenese und damit zur Glukosebildung eingesetzt werden können, was wiederum eine Insulinausschüttung zur Folge hat (VanItallie & Nufert, 2003). Im Gegensatz dazu kann es bei der lebensgefährlichen diabetischen Ketoazidose aufgrund des Insulinmangels zu Ketonkörperkonzentrationen von zehn bis über 25 mmol/L in Verbindung mit schweren Hyperglykämien und erniedrigten pH-Werten im Blut kommen (Paoli, Rubini, Volek, & Grimaldi, 2013; Och, Fischer, & Marquardt, 2017).

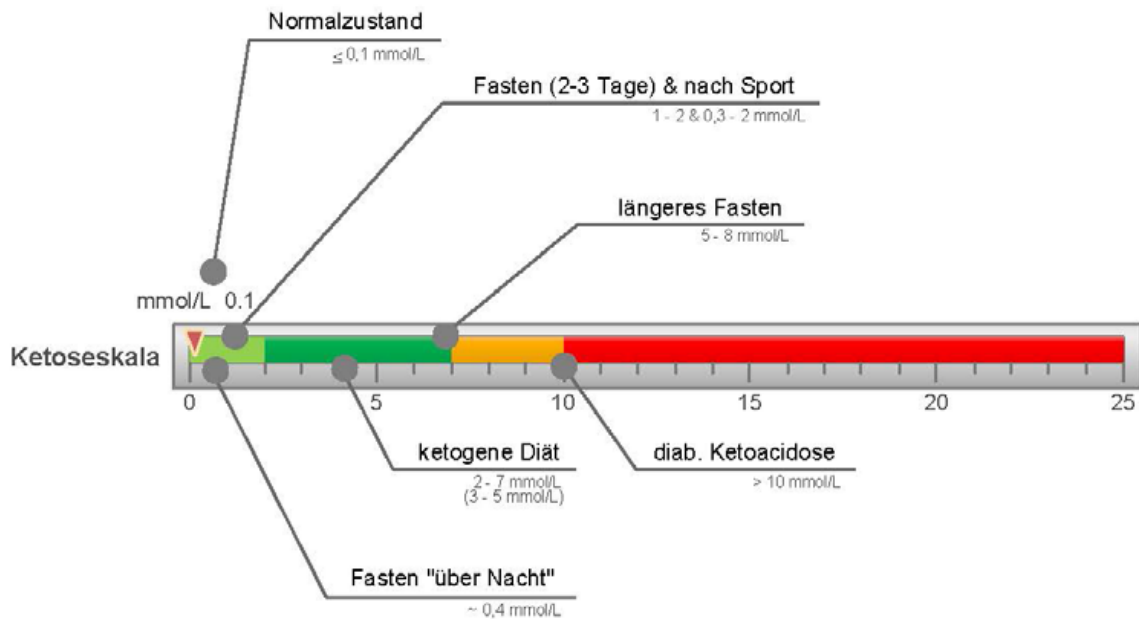


Abbildung 3: Ketoseskala bei verschiedenen β -Hydroxybutyrat-Konzentrationen im Serum (Och, Fischer, & Marquardt, 2017)

1.2.3 Indikationen

Aktuelle Empfehlungen zum Einsatz von ketogenen Diäten werden bei vereinzelt klinischen Indikationen als gesichert angesehen. Zum einen zählt die refraktäre Epilepsie bei Kindern dazu, bei welcher Medikamente nicht die erwünschte Wirkung erzielen. Eine ketogene Diät scheint hier kurz- und mittelfristig vergleichbare Wirkungen wie antikonvulsive, also krampflösende, Medikamente zu haben (Klepper & Leidecker, 2011; Martin, Jackson, Levy, & Cooper, 2016). Studien zeigten nach wenigen Monaten ketogener Diät durchschnittliche Anfallsreduktionen um 50 Prozent und nach einem Jahr bei der Hälfte der untersuchten Kinder eine fast vollständige Anfallsfreiheit. Sogar Jahre nach der Intervention blieben ähnliche Ergebnisse bestehen (Sirven, et al., 1999; Gasior, Rogawski, & Hartman, 2006). Der genaue biochemische Wirkmechanismus ist bislang nicht bekannt (Klepper, et al., 2014).

Beim GLUT1-Defekt, welcher eine angeborene Stoffwechselerkrankung darstellt, kann der Glukosetransporter (GLUT1) die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren und so das Gehirn nicht mit Energie aus Glukose versorgen. Der Effekt ketogener Diäten beruht hier somit auf der alternativen Energiebereitstellung durch die Ketonkörper (Och, Fischer, & Marquardt, 2017).

Beim Pyruvatdehydrogenase-Mangel kann hingegen Glukose im Rahmen der Glykolyse nur unzureichend zum Acetyl-CoA umgewandelt werden, welches für den Citratzyklus benötigt wird. Da in der Folge schwere neurologische Störungen auftreten können, kann mittels ketogener Diät das Acetyl-CoA aus der β -Oxidation der Fettsäuren gewonnen werden (Bhandary & Aguan, 2015; Scholl-Bürgi, et al., 2015; Sofou, et al., 2017).

Neben diesen Erkrankungen gibt es weitere Indikationen, bei denen eine ketogene Diät von Vorteil sein könnte. Bei bestimmten neuronalen Störungen scheinen gewisse Hirnareale unfähig zu sein, Glukose als Energie zu nutzen, so dass es zu Funktionsstörungen im Gehirn kommen kann. Sind jedoch genügend Ketonkörper vorhanden, können diese für die Energieversorgung genutzt werden und neuronale Funktionen verbessern. Ab einer Menge von mehr als vier Millimol β -Hydroxybutyrat können Ketonkörper schätzungsweise mehr als die Hälfte des Energiebedarfs des Gehirns decken (Hashim & VanItallie, 2014). Im Speziellen gehören zu diesen Erkrankungen Alzheimer, Morbus Parkinson und Demenz. Beim Alzheimer scheint eine erhöhte β -Hydroxybutyrat-Konzentration mit einer verbesserten kognitiven Funktion assoziiert zu sein (Reger, et al., 2004; Henderson, et al., 2009). Beim Morbus Parkinson scheinen die gleichen Ketonkörper zu einer erhöhten Energieproduktion beizutragen, die sich in einer verbesserten Symptomatik äußerte (Tieu, et al., 2003; Phillips, Murtagh, Gilbertson, Aszetely, & Lynch, 2018). Auch Personen mit einer leichten kognitiven Beeinträchtigung wie einer Demenz können möglicherweise eine verbesserte verbale Gedächtnisleistung erfahren, die durch eine erhöhte Ketonkörperkonzentration und eine Insulinreduktion induziert ist (Krikorian, et al., 2012). In Studien zeigte sich zudem bei Patient*innen mit einer Migräne, dass diese durch eine ketogene Diät einen durchschnittlichen Rückgang von 76 Prozent an Migräneattacken und 82 Prozent weniger Tage mit Kopfschmerzen aufwies (Di Lorenzo, et al., 2015; Di Lorenzo, et al., 2016).

Krebserkrankungen sind ein weiteres Feld, in welchem Zusammenhänge zu ketogenen Diäten zunehmend erforscht werden. Die sogenannte Warburg-Hypothese besagt, dass sich Krebszellen vorwiegend von Glukose ernähren, so dass eine kohlenhydratarme ketogene Diät zu einem verlangsamten Wachstum und zu einer höheren Anfälligkeit gegenüber Chemotherapeutika führen könnte (Klement & Kämmerer, Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer?, 2011; Hyde, Lustberg, Miller, LaFountain, & Volek, 2017; Seyfried, Yu, Maroon, & D'Agostino, 2017). Zum zweiten soll eine reduzierte Insulinausschüttung das Signal zur Hochregulation von Glukosetransportern und für den Stoffwechsel spezifische Enzyme hemmen. Und zum dritten sollen erhöhte Konzentrationen an β -Hydroxybutyrat Stress und Entzündungen reduzieren, die Apoptose (kontrollierter Zelltod) induzieren und ebenfalls mit einem verminderten Krebswachstum verbunden sein (Shimazu, et al., 2013; Hyde, Lustberg, Miller, LaFountain, & Volek, 2017). Allerdings stehen aussagekräftige Daten noch aus, um ketogene Diäten tatsächlich als ergänzende Therapie zu empfehlen (Klement, Brehm, & Sweeney, 2020).

Es gibt zudem Indikationen in Bezug auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, bei denen Studien und internationale Gesellschaften den Einsatz von ketogenen Diäten als vorteilhaft ansehen. Eine Indikation ist eine schwere Adipositas ab einem BMI von mehr als 35 kg/m^2 , wenn die Patient*innen durch konventionelle Diäten ein Plateau erreicht haben, welches sie mittels einer ketogenen Diät überwinden sollen. Verbunden ist die Diät dabei immer mit einer reduzierten, also hypokalorischen Energiemenge (Densen, et al., 2014; Ryan, 2016). Dabei zeigt sich eine rasche Reduktion von Körpergewicht und viszeralem Fett und eine Verbesserung von metabolischen und inflammatorischen Markern. Ein Effekt scheint

dabei eine durch die Ketose induzierte Hemmung von subjektiv empfundenem Hunger und eine gesteigerte Sättigung zu sein. Langzeitstudien sind jedoch rar und es bedarf weiterer Forschung (Caprio, et al., 2019). Ein möglicher Einsatz von kurzfristigen ketogenen Diäten kann jedoch in Vorbereitung auf eine bariatrische Operation sein. Ein schneller Gewichtsverlust wird mit einem reduzierten Lebervolumen und geringeren perioperativen Komplikationen verbunden (Naseer, et al., 2018). Hier scheint eine kalorienreduzierte ketogene Diät sogar im Vorteil gegenüber anderen hypokalorischen Diäten zu sein und führte bei einem 3-wöchigen Einsatz vor einer Schlauchmagenoperation zu besseren chirurgischen Ergebnissen, einer verringerten Blutdrainage und einem erhöhten postoperativen Hämoglobinlevel (Albanese, et al., 2019). Eine andere Studie zeigte einen verbesserten Blutglukosespiegel und Blutdruck (Schiavo, et al., 2018), so dass eine ketogene Diät mindestens zwei Wochen vor der Operation als empfehlenswert gilt, wenngleich es auch hier weiterer Studien zur optimalen Dauer und Sicherheit bedarf (Caprio, et al., 2019).

Neben dem Gewicht scheint eine hypokalorische ketogene Diät im Vergleich zu anderen hypokalorischen Diäten auch zu einer signifikant größeren Reduktion des Hüftumfangs und der absoluten Fettmasse zu führen. Auch der HOMA-Index, der sich aus dem gemessenen Nüchterninsulin und der Nüchternglukose ergibt und Aufschluss über eine etwaige Insulinresistenz gibt, verbesserte sich signifikant im Vergleich zu anderen hypokalorischen Diäten (Muscogiuri, et al., 2021). Eine Verbesserung des HBA_{1c}-Werts scheint jedoch eher mit dem Gewichtsverlust assoziiert zu sein als mit der veränderten Makronährstoffzusammensetzung (Stocker, Aubry, Bally, Nuoffer, & Stanga, 2019).

Im Rahmen von Lipidmessungen scheint eine hypokalorische ketogene Diät überwiegend zu einer signifikant größeren Reduktion an Triglyzeriden im Vergleich zu anderen hypokalorischen Diäten zu führen, wobei sich in einer Studie keine Veränderung zeigte. Auch das Gesamtcholesterin reduzierte sich in mehreren systematischen Reviews signifikant, in einer Übersichtsarbeit änderte es sich nicht und in einer weiteren erhöhte es sich sogar (Castellana, et al., 2019; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Choi, Jeon, & Shin, 2020; Muscogiuri, et al., 2021; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021). Das HDL-Cholesterin veränderte sich nach einer ketogenen Diät in mehreren Studien nicht (Castellana, et al., 2019), war jedoch im Vergleich zu anderen Diäten signifikant unterschiedlich (Muscogiuri, et al., 2021). Andere Studien zeigten hingegen signifikant erhöhte HDL-Werte (Foster, et al., 2003; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Choi, Jeon, & Shin, 2020; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021). Das LDL-Cholesterin zeigte überwiegend keine Veränderungen im Rahmen einer ketogenen Diät (Castellana, et al., 2019; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Muscogiuri, et al., 2021; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021), in einer Untersuchung erhöhte es sich nach einer ketogenen Diät dafür signifikant (Choi, Jeon, & Shin, 2020).

In Bezug auf Lipoprotein-Untergruppen scheint laut einer kürzlich erschienenen Meta-Analyse eine kohlenhydratarme und fettreiche Diät die LDL-Partikel schrittweise und signifikant zu vergrößern und gleichzeitig die Konzentration an atherogenen kleinen LDL-Partikeln zu senken (Falkenhain, et al.,

2021). Weitere randomisiert kontrollierte Studien zeigten bei einer sehr kohlenhydratarmen Diät die gleichen Resultate und eine Studie beschrieb zusätzlich, dass fast alle Personen zu Beginn dem sogenannten Phänotyp B entsprachen, was einer sehr hohen Menge an kleinen LDL-Partikeln entspricht, und nach der Intervention zu zwei Drittel in den Phänotyp A wechselten, was mit einer höheren Menge an großen LDL-Partikeln gleichzusetzen ist, und das bei gleichbleibendem Gesamt-LDL-Cholesterin (Hyde, et al., 2019; O'Neill, 2020).

1.2.4 Kontraindikationen

Neben den Indikationen gibt es auch absolute Kontraindikationen, die gegen den Einsatz ketogener Diäten sprechen. Zu diesen gehören zum Beispiel Störungen des Fettsäureabbaus, der Ketogenese oder der Ketolyse (Abbau von Ketonkörpern) oder das Risiko lebensbedrohlicher Hypoglykämien durch Störungen der Gluconeogenese oder durch einen Hyperinsulinismus. Ebenso ist der Einsatz unzuverlässig, wenn die nötige Compliance, also die Bereitschaft der Patient*innen zur Durchführung der Diät als nicht gegeben erachtet werden kann, wie beispielsweise bei vorliegenden Sprachbarrieren. Daneben gibt es relative Kontraindikationen, bei denen der Einsatz nicht empfohlen wird oder mit großer Vorsicht agiert werden sollte. Dazu gehören unter anderem bestimmte Erkrankungen der Leber, der Nieren und des Pankreas, manche seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen, Lipidstoffwechselstörungen oder auch eine bestehende Osteoporose oder Osteopenie (Klepper, et al., 2014).

1.2.5 Varianten der ketogenen Diät in der Praxis

Bei der Durchführung der ketogenen Diät gibt es nicht die eine Form, sondern heutzutage werden vier Varianten unterschieden, die vor allem auf die Wirksamkeit bei der refraktären Epilepsie untersucht wurden. Ein wichtiger Unterschied zwischen den vier Typen besteht in der sogenannten ketogenen Ratio. Dabei handelt es sich um das Verhältnis von der Fettmenge in der Nahrung zu der Gesamtmenge aus Kohlenhydraten und Protein (Och, Fischer, & Marquardt, 2017).

Die klassische ketogene Diät (KD) enthält den höchsten Fettanteil und wird mit einer ketogenen Ratio von 4:1 oder unter bestimmten Umständen mit 3:1 angegeben (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Das heißt, dass vier bzw. drei Gramm Nahrungsfett einem Gramm Kohlenhydraten plus Eiweiß gegenüberstehen. Dies entspricht einem Fettanteil von bis zu 90 Prozent. Dieses Verhältnis muss in jeder Mahlzeit eingehalten werden, um einen entsprechenden Effekt, vor allem bei der Behandlung der Epilepsie zu erzielen (Baumeister 2012, zitiert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017; Klepper, et al., 2014). Der Aufwand der Berechnung ist bei dieser Variante sehr hoch und mit steigender ketogener Ratio erhöht sich der prozentuale Energieanteil aus Fett nur noch wenig. Der Unterschied einer 2:1-Ratio im Vergleich zu einer 5:1-Ratio (siehe Abb. 4) beträgt in Bezug auf das Fett nur noch ca. zehn Energieprozent mehr (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Daher kann bei dieser Form vorübergehend auch ein

Verhältnis von 2:1 oder sogar 1:1 empfohlen werden, um die Toleranz zu erhöhen oder Nebenwirkungen zu reduzieren (Lee & Kossoff, 2011; Kossoff & Wang, 2013).

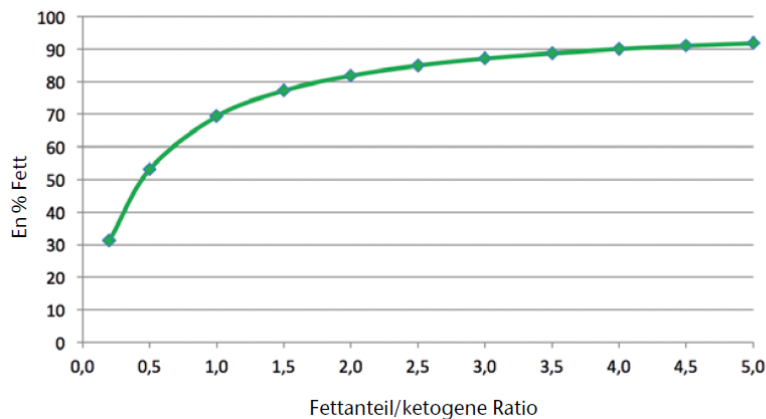


Abbildung 4: Fettanteil in Energieprozent im Vergleich zur ketogenen Ratio (Och, Fischer, & Marquardt, 2017)

Bei der modifizierten Atkins-Diät (MAD) steht die Berechnung der Kohlenhydrate im Vordergrund. Gemäß der ursprünglichen Atkins-Diät nach dem gleichnamigen Arzt waren zu Beginn der Diät nur fünf Gramm Kohlenhydrate erlaubt (Atkins 1972, zitiert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Die modifizierte Variante erlaubt Kindern und Jugendlichen eine Anfangsmenge von zehn bis 15 Gramm und Erwachsenen 20 Gramm Kohlenhydrate. Welche Art Kohlenhydrate ist nicht vorgegeben. Die Menge wird anschließend sukzessive bis auf etwa 60 Gramm erhöht. Die Eiweißzufuhr kann bis zu 30 Energieprozent betragen (Kossoff, Cervenka, Henry, Haney, & Turner, 2013). Die ketogene Ratio besteht hier bei etwa 1:1 bis 1,5:1. Diese Variante soll daher einfach durchzuführen sein und trotz einer geringeren Ketose dennoch gewisse Erfolge verzeichnen können (Kossoff, et al., 2006).

Die dritte Variante ist die Mittelkettige-Triglyzeride-Diät, kurz MCT-Diät (medium chain triglycerides). Bei dieser Form werden vor allem Triglyzeride aufgenommen, welche mittelkettige Fettsäuren enthalten. Diese benötigen im Dünndarm weder Gallensäuren noch Pankreaslipasen und können direkt ins Blut und anschließend in die Leber aufgenommen werden, wo sie bevorzugt oxidiert und für die Ketogenese herangezogen werden (Huttenlocher, Wilbourn, & Signore, 1971; Aoyama, Nosaka, & Kasai, 2007). Da es in der Natur keine Fette mit ausschließlich mittelkettigen Fettsäuren gibt, werden therapeutische MCT-Produkte vorwiegend aus Kokosfett und Palmkernöl hergestellt. Neben der ketogenen Diät sind Fettstoffwechselstörungen unterschiedlichster Ursachen weitere Indikationen, da hier die Absorption von langkettigen Fettsäuren gestört ist (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Aufgrund der schnelleren Ketogenese durch die MCT-Fette müssen Kohlenhydrate bei dieser Variante nicht so stark eingeschränkt werden. Der Gesamtfettanteil liegt bei der MCT-Diät bei 70 bis 80 Prozent und ist damit geringer als bei der klassischen ketogenen Diät (van der Louw 2014, zitiert nach Erickson & Boscheri, 2016). Dennoch soll eine vergleichbare Wirkung wie bei einer klassischen 3:1-Ratio möglich sein (Huttenlocher, Wilbourn, & Signore, 1971).

Die Low-Glycaemic-Index-Therapie, kurz LGIT, stellt mit einer ketogenen Ratio von 1:1, respektive 60 bis 70 Energieprozent Gesamtfettgehalt, und einer erlaubten Kohlenhydratmenge von 40 bis 60 Gramm pro Tag die fettärmste Variante der ketogenen Diäten, knapp hinter der modifizierten Atkins-Diät, dar (Pfeifer & Thiele, 2005). Der Fokus wird hierbei auf einen niedrigen glykämischen Index der Kohlenhydrate gelegt. Dieser gibt die Blutzuckererhöhung nach der Aufnahme von 50 Gramm eines Lebensmittels im Vergleich zur gleichen Menge Haushaltszucker oder Weißbrot an. Bei der LGIT soll der glykämische Index der Lebensmittel unter 50 liegen, was mit einem geringeren Anstieg des Blutzuckers assoziiert ist (Jenkins, et al., 1981; Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Wirkungen dieser Variante bei Epileptiker*innen scheinen schwächer bis gleichwertig zur klassischen ketogenen Diät zu sein, dafür jedoch weniger Nebenwirkungen aufzuweisen (Muzykewicz, et al., 2009; Coppola, et al., 2011).

1.2.6 Schwierigkeiten und Nebenwirkungen

Bei der ketogenen Diät handelt es sich um eine sehr komplexe Ernährungsweise, die eine hohe Planung der Mahlzeiten voraussetzt. Gerade zu Beginn besteht bei einer sehr großen Steigerung der Fettzufuhr und gleichzeitigen Kohlenhydratreduktion das Risiko von Hypoglykämien und gastrointestinalen Beschwerden, sodass vor allem bei Indikationen wie der refraktären Epilepsie die schrittweise Einleitung der Diät unter stationären Bedingungen empfohlen wird (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Ein weiterer wichtiger Aspekt der sehr fettreichen Ernährung ist die Qualität der Fettsäuren. Es besteht zum Beispiel durch eine erhöhte Aufnahme von Omega-6-Fettsäuren, wie der Arachidonsäure, die Gefahr, dass es zu proinflammatorischen Entzündungsprozessen im Körper kommt (Patterson, Wall, Fitzgerald, Ross, & Stanton, 2012; Berg 2014, zitiert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Auf der anderen Seite sollten dennoch ausreichend essenzielle, mehrfach ungesättigte Fettsäuren aufgenommen werden, um ein Gegengewicht für möglicherweise höhere Mengen an tierischen, gesättigten Fetten zu haben (Kossoff & Hartman, 2012). Durch die eingeschränkte Lebensmittelauswahl besteht zudem das Risiko einer Unterversorgung an Vitaminen und Mineralstoffen, so dass ggf. der Einsatz von Nahrungsergänzungsmitteln von Beginn an empfohlen werden sollte (Klepper, et al., 2014; Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Außerdem kann der Umstand dieser sehr starken Lebensmittelumstellung zu einem verminderten Appetit führen, wobei dies auch als unmittelbare Folge der vermehrten Ketonkörperkonzentration diskutiert wird. Daneben kann es durch den reduzierten Verzehr ballaststoffreicher Lebensmittel zu Obstipationen kommen (Baumeister 2012, zitiert nach Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Auch das eigene Sozialleben kann betroffen sein, da eine ketogene Diät einen hohen Aufwand in der individuellen Mahlzeitenplanung im Alltag bedeutet und so zusätzlich zum Beispiel spontane Restaurantbesuche mit Freunden sehr schwierig werden können (Och, Fischer, & Marquardt, 2017). Neben den möglichen Folgen in der Einführungsphase kann es bei einer längeren Durchführung ketogener Diäten u.a. zu Hyperlipidämien durch den hohen Verzehr tierischer Produkte und gesättigter Fettsäuren kommen, aber auch das Risiko für Nierensteine kann erhöht sein (Baumeister 2012, zitiert nach Och, Fischer, &

Marquardt, 2017). Es scheint jedoch, als seien die Komplikationen insgesamt eher mild und individuell unterschiedlich (Lin, Turner, Coerrerr, Stanfield, & Kossoff, 2017) und im Gegensatz zur klassischen ketogenen Diät geben die drei beschriebenen Varianten dazu eine gewisse Flexibilität her, um Nebenwirkungen abzumildern oder gar nicht erst entstehen zu lassen (Lee & Kossoff, 2011; Kossoff & Hartman, 2012).

1.3 Fragestellung

Diverse Arbeiten zeigen Effekte ketogener Diäten zu verschiedenen Indikationen. Es gibt einige klare Empfehlungen, wie z.B. die refraktäre Epilepsie bei Kindern sowie einige angeborene Stoffwechselerkrankungen. Daneben scheinen auch vereinzelte neurologische Störungen gut auf diese Ernährungsform anzusprechen und in einigen Studien zu verbesserten Outcome-Parametern zu führen. Es gibt zudem auch zahlreiche Untersuchungen der ketogenen Diät in Verbindung mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Jedoch traten Verbesserungen meist bei übergewichtigen und adipösen Personen unter einer Gewichtsabnahme auf und es blieb häufig offen, welchen Anteil die ketogene Diät an sich daran hatte. Zusätzlich unterschieden sich die eingeschlossenen Studiendesigns und Interventions- sowie Kontrollgruppen innerhalb von systematischen Reviews und Metaanalysen zum Teil stark, beispielsweise durch eine Vermischung von scheinbar gesunden Personen und solchen mit Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus oder es fanden sich sehr große Unterschiede bei der Menge an verzehrten Kohlenhydraten innerhalb einer Gruppe. Zum anderen gab es in manchen Studien gar keine Kontrollgruppe, sodass eindeutige Schlussfolgerungen zu den beschriebenen Effekten nicht immer ersichtlich sind.

Da es in den Studien unterschiedliche Ergebnisse zu den Lipiden wie dem Gesamtcholesterin, den Triglyzeriden und dem LDL- und HDL-Cholesterin gibt und eine Verbesserung dieser Werte, allen voran des LDL-Cholesterins, mit einem geringeren Risiko für ASCVD wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verbunden ist, untersucht die folgende Arbeit den Effekt ketogener Diäten auf diese Blutwerte bei scheinbar gesunden übergewichtigen und adipösen Erwachsenen, die keine bekannten gewichtsassoziierten Vorerkrankungen aufweisen. Daneben könnte auch der Einfluss auf Lipoprotein-Subklassen eine mögliche Rolle bei kardiovaskulären Erkrankungen spielen, so dass diese als sekundäre Outcome-Parameter untersucht werden. Dabei steht die Hypothese im Vordergrund, dass eine ketogene Ernährungsweise durch die vermehrte Ketonkörperbildung und den geringen Verzehr von Kohlenhydraten unabhängig von einer reinen Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung der Blutlipidwerte und damit zu einem geringeren Risiko für ASCVD führt.

Nach den beschriebenen Inhalten zu kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Einfluss auf die Gesundheit bzw. Sterblichkeit und im zweiten Schritt zur Beschreibung und den Indikationen der ketogenen Diät, folgt anschließend die Methode, auf welche Art und Weise die voranstehende Hypothese untersucht werden soll. Darauf aufbauend werden die recherchierten Ergebnisse zu den angegebenen Outcome-Parametern aufgeschlüsselt und zum Schluss ausführlich diskutiert. Den Abschluss bilden ein Fazit zur untersuchten Hypothese und ein möglicher Ausblick in Bezug auf weitere Forschungen.

2 Methode

Um die Hypothese zu untersuchen, dass ketogene Diäten verschiedene Lipoproteine im Blut von übergewichtigen und adipösen Erwachsenen positiv beeinflussen können, wurde unter Wahrung der entsprechenden Sorgfalt eine systematische Literaturrecherche mit PubMed durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden dabei verwendet, um möglichst viele Treffer im ersten Schritt angezeigt zu bekommen: „ketogenic“, „ketogenic-diet“, „low-carbohydrate“, „low-carb“, „carbohydrate-restricted“ und „Atkins“. Um valide Erkenntnisse zu gewinnen und die Wirkung anderer Faktoren als die der Diät selbst so überschaubar wie möglich zu halten, ist der Vergleich mit Kontrollgruppen sinnvoll, die sich unter möglichst ähnlichen Bedingungen befinden. Daher wurde zusätzlich zu den Suchbegriffen ausschließlich nach randomisiert kontrollierten Studien gesucht. Eine detaillierte Such-Strategie-Tabelle mit den verwendeten Begriffen ist in Tabelle 1 zu sehen.

Für die Untersuchung der Forschungsfrage wurden scheinbar gesunde, erwachsene Personen ab 18 Jahren eingeschlossen, die einen Body Mass Index von 25 oder mehr, aber keine bekannten gewichtsassoziierten Erkrankungen aufwiesen. Eine Intervention in den Studien musste zudem aus einer ketogenen Diät bestehen, die entweder durch eine Messung einer Ketose festgestellt wurde oder anderenfalls, falls die entsprechende Messung nicht stattfand, eine maximale Zufuhr von 50 Gramm Kohlenhydrate pro Tag gewährleistete. Als Vergleichsgruppe kamen jegliche Ernährungsweisen oder Diäten infrage, die nicht ketogen oder sehr kohlenhydratarm waren und die unter möglichst isokalorischen Bedingungen zur Interventionsgruppe stattfanden. Dadurch soll eine Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen ohne den Confounder (Störgröße) unterschiedlicher Energieaufnahmen beibehalten werden. Die Interventionen hatten außerdem eine minimale Dauer von vier Wochen, da kürzere Studiendauern weniger verlässliche und längerfristige Prognosen bedeuten könnten. Zudem wurden als Outcome-Parameter das HDL- und das LDL-Cholesterin, Triglyzeride und das Gesamtcholesterin untersucht. Ausschlusskriterien waren ein Alter unter 18 Jahren und ein BMI unter 25 kg/m², da die Untersuchung zu erwachsenen übergewichtigen oder adipösen Personen stattfinden sollte. Zudem eine bestehende Schwangerschaft, stoffwechselbeeinflussende Erkrankungen wie ein Diabetes mellitus oder eine manifeste Insulinresistenz, eine Fettleber, ob alkoholisch oder nicht-alkoholisch, sowie Leberfunktionsstörungen, Krebserkrankungen, spezielle Stoffwechselerkrankungen wie eine Glykogenose, kritisch kranke oder beatmete Personen, Personen mit akutem Lungenversagen oder einer respiratorischen Insuffizienz, Personen mit einer Nierentransplantation oder nach einer bariatrischen Operation. All diese genannten Faktoren können einen Einfluss auf den Stoffwechsel und die Effekte der geplanten Intervention haben, so dass eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien und eine genaue Aussage zur Wirkung erschwert würde. Ausgeschlossen wurden Studien zudem, wenn keinerlei Diät als Intervention stattfand, wenn sowohl die Interventions- als auch die Kontrollgruppe eine ketogene Diät durchführten, wenn bei einer fehlenden Ketosemessung in der Interventionsgruppe eine Kohlenhydrat-Menge über 50 Gramm am Tag vorlag oder die Menge nicht eindeutig beschrieben wurde und wenn zusätzlich zur Diät Sport oder der Verzehr von Alkohol als Intervention eingeplant war. Studien, in denen Teilnehmer*innen Medikamente oder

Nahrungsergänzungsmittel zum Senken von Lipiden oder zur Gewichtsabnahme einnahmen, wurden ebenso ausgeschlossen, da auch diese Faktoren einen Einfluss auf die Vergleichbarkeit haben könnten und eine Zuschreibung der Effekte auf die eigentliche ketogene Diät gegenüber verschiedenen Confoundern dadurch nicht klar ersichtlich wäre. Dazu kamen Tierstudien, eine Studiendauer von unter vier Wochen, fehlende Outcome-Parameter sowie eine Teilnehmerzahl unter zehn Personen, da eine Ableitung von Ergebnissen auf eine größere Population schwächer wird, je kleiner die Stichprobe in einer Studie war (Cochrane Deutschland Stiftung (CDS), 2020).

Tabelle 1: Such-Strategie-Tabelle

Suchort und Datum	Sucheingabe + ggf. Filter	Treffer	Relevante Ergebnisse	Bemerkungen
PubMed, 12.10.2021	Ketogenic-diet + Filter: Randomized Controlled Trial	3847 124	2	Ergebnisse nach Titel-, Abstract und Volltext-Screening. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Text bzw. Flowchart.
PubMed, 12.10.2021	Ketogenic NOT diet + Filter: Randomized Controlled Trial	702 12	0	Ergebnisse nach Titel-, Abstract und Volltext-Screening. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Text bzw. Flowchart.
PubMed, 12.10.2021	Low-carbohydrate OR low-carb	3474		
PubMed, 12.10.2021	Low-carbohydrate OR low-carb NOT ketogenic + Filter: Randomized Controlled Trial	2767 414	8	Ergebnisse nach Titel-, Abstract und Volltext-Screening. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Text bzw. Flowchart.
PubMed, 12.10.2021	Carbohydrate-restricted	1969		
PubMed, 12.10.2021	Carbohydrate-restricted NOT low-carbohydrate NOT low-carb NOT ketogenic + Filter: Randomized Controlled Trial	908 186	0	Ergebnisse nach Titel-, Abstract und Volltext-Screening. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Text bzw. Flowchart.
PubMed, 12.10.2021	Atkins AND diet OR Atkins-diet	1038		
PubMed, 12.10.2021	Atkins AND diet OR Atkins-diet NOT low-carbohydrate NOT low-carb NOT ketogenic NOT carbohydrate-restricted + Filter: Randomized Controlled Trial	232 18	0	Ergebnisse nach Titel-, Abstract und Volltext-Screening. Ein- und Ausschlusskriterien siehe Text bzw. Flowchart.

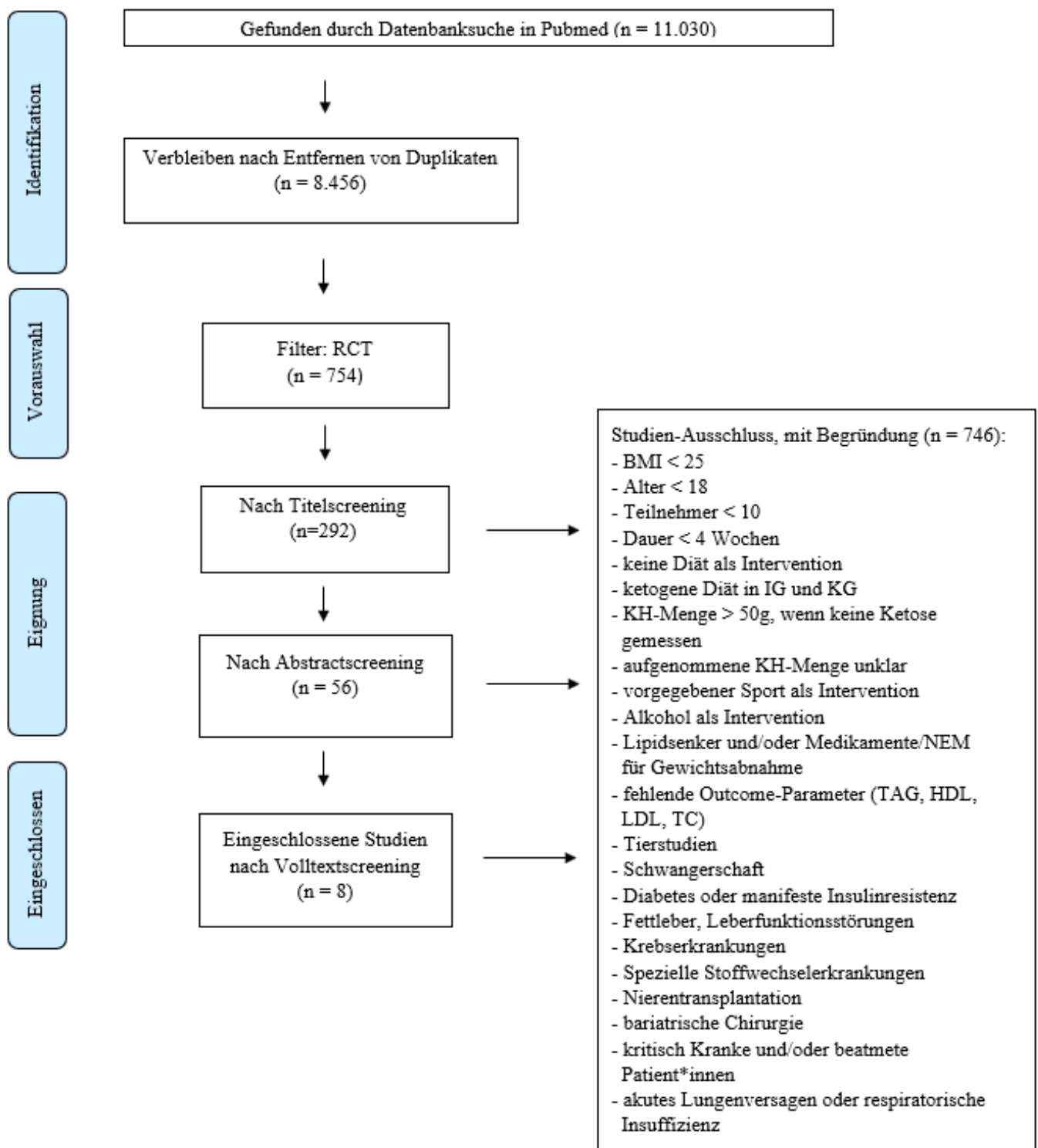


Abbildung 5: Search-Flow-Chart

3 Ergebnisse

Nach der bei der Methode beschriebenen Recherche wurden acht Studien in diese Arbeit eingeschlossen, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen. Diese Studien, die in der PICOR-Tabelle (siehe Tab. 2) zusammengefasst sind, werden im Folgenden mitsamt den Ergebnissen zu den untersuchten Outcome-Parametern detailliert erläutert. Um die Hypothese zu beleuchten, inwiefern eine ketogene Diät Einfluss auf Lipoproteine und damit möglicherweise auf kardiovaskuläre Risikofaktoren hat, die unabhängig von einem reinen Gewichtsverlust auftreten, ist ein Vergleich mit Kontrollgruppen wichtig, die unter möglichst gleichen Bedingungen agierten. Daher werden neben den untersuchten Outcome-Parametern zum einen die Änderung des Gewichtsverlusts sowie die Mengen an aufgenommener Energie beschrieben, um in der anschließenden Diskussion mögliche Confounder besser betrachten zu können.

3.1 Detaillierte Studienergebnisse

Brehm et al. (2003) untersuchten, wie sich eine kohlenhydratarme Diät im Vergleich zu einer kalorienreduzierten fettarmen Diät in Bezug auf das Körpergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei gesunden Frauen auswirken. Dabei schlossen sie 42 Frauen ab 18 Jahren mit einem BMI von 30-35 kg/m² über sechs Monate in die Studie ein. Die Interventionsgruppe, bestehend aus 22 Teilnehmerinnen, durfte in den ersten zwei Wochen maximal 20 g Kohlenhydrate pro Tag verzehren. Nach den zwei Wochen wurde die Kohlenhydratmenge auf 40 bis 60 g pro Tag erhöht, solange weiterhin eine Ketose gemessen werden konnte. Die Kalorienaufnahme erfolgte ohne Einschränkung ad libitum (nach Belieben). Die Vorgaben in der Kontrollgruppe, bestehend aus 20 Teilnehmerinnen, bestanden aus einer täglichen Energieaufnahme von 30% Fett, 55% Kohlenhydrate und 15% Protein. Die vorgegebene reduzierte Kalorienmenge wurde mittels Körpergröße und Harris-Benedict-Gleichung individuell bestimmt. Analysen der Teilnehmerinnen erfolgten vor Beginn der Intervention (= Baseline) und nach drei und sechs Monaten. In der Interventionsgruppe wurden nach den ersten drei Monaten im Durchschnitt 41,13 g Kohlenhydrate verzehrt und nach sechs Monaten 96,98 g. Die weitere Auswertung der Daten wird nur die ersten drei Monate berücksichtigen, da nur diese eine Kohlenhydratzufuhr unter 50 g gewährleistete. Die Energiezufuhr war in beiden Gruppen ähnlich. Nach drei Monaten nahm die Interventionsgruppe im Durchschnitt 1156 Kalorien zu sich und die Kontrollgruppe 1245 Kalorien (p nicht angegeben).

Das Körpergewicht reduzierte sich in der Interventionsgruppe um $7,6 \pm 0,7$ kg (Baseline $91,2 \pm 8,4$ kg; p nicht angegeben) und in der Kontrollgruppe um $4,2 \pm 0,8$ kg (Baseline $92,31 \pm 6$ kg; p nicht angegeben). Die Unterschiede zwischen den Gruppen nach drei Monaten waren signifikant ($p < 0,001$).

In der Interventionsgruppe wurden nach drei Monaten signifikant niedrigeres Gesamtcholesterin ($206,32 \pm 6,63$ vs. $185,68 \pm 5,64$ mg/dL; $p < 0,01$), Triglyzeride ($148,73 \pm 13,41$ vs. $92,41 \pm 8,74$ mg/dL; $p < 0,01$) und LDL-Cholesterin ($124,86 \pm 5,39$ vs. $113 \pm 5,34$ mg/dL; $p < 0,01$) beobachtet, während sich das HDL-Cholesterin nicht signifikant erhöhte ($51,77 \pm 2,82$ vs. $54,09 \pm 2,77$ mg/dL; p nicht angegeben).

In der Kontrollgruppe wurden nach drei Monaten ebenfalls signifikant niedrigeres Gesamtcholesterin ($184,45 \pm 6,07$ vs. $176,25$; $p < 0,01$), Triglyzeride ($109,25 \pm 9,49$ vs. $101,8 \pm 6,71$ mg/dL; $p < 0,01$) und LDL-Cholesterin ($113,8 \pm 6,36$ vs. $104,9 \pm 5,97$ mg/dL; $p < 0,01$) beobachtet, während das HDL-Cholesterin nicht signifikant anstieg ($48,75 \pm 2,23$ vs. $51,05 \pm 3,49$; p nicht angegeben).

Zu Beginn waren die Triglyzeride zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$), nach drei Monaten gab es keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen den Gruppen (p nicht angegeben).

Forsythe et al. (2007) verglichen eine kohlenhydratarme Diät mit einer fettarmen Diät auf die Fettsäurezusammensetzung im Blut und auf die Wirkung auf Entzündungsmarker. Sie schlossen 40 Frauen und Männer im Alter von 18 bis 55 Jahren und mit einem BMI über 25 kg/m^2 in die Studie ein, welche zwölf Wochen dauerte. Die Interventionsgruppe aus 20 Teilnehmer*innen sollte eine so geringe Kohlenhydratmenge einnehmen, dass täglich per Urintest eine schwache Ketose nachweisbar war. Der Kontrollgruppe wurde eine Diät vorgegeben, die eine Energieaufnahme von 25% Fett, 55% Kohlenhydrate und 20% Fett haben sollte. Zusätzlich wurden beiden Gruppen täglich Nahrungsergänzungsmitteln mit Vitaminen und Mineralstoffen zur Deckung des Tagesbedarfs gegeben. Kalorienvorgaben gab es für beide Gruppen nicht.

Analysen erfolgten zu Beginn der Intervention und nach zwölf Wochen. Der Kohlenhydratverzehr während der Intervention betrug in der Interventionsgruppe $44,8 \pm 18,9$ g pro Tag. Die Energiezufuhr betrug nach zwölf Wochen in der Interventionsgruppe 1504 ± 494 Kalorien pro Tag und in der Kontrollgruppe 1478 ± 435 Kalorien pro Tag ($p > 0,05$).

Das Gewicht in der Interventionsgruppe schien sich mehr als in der Kontrollgruppe zu reduzieren, jedoch werden in der Studie keine weiteren Daten dazu angegeben.

In der Interventionsgruppe wurden nach zwölf Wochen signifikant geringeres Gesamtcholesterin (208 ± 26 vs. $196,5 \pm 34,9$ mg/dL; $p < 0,05$) und Triglyzeride ($210,9 \pm 57,9$ vs. $103,7 \pm 44,1$ mg/dL; $p < 0,05$) und signifikant erhöhtes HDL-Cholesterin ($35,8 \pm 6,9$ vs. $40,4 \pm 9,6$ mg/dL; $p < 0,05$) beobachtet, während das LDL-Cholesterin nicht signifikant anstieg ($130,4 \pm 21,8$ vs. $135,4 \pm 31,4$ mg/dL; $p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe wurden nach zwölf Wochen signifikant geringeres Gesamtcholesterin ($204 \pm 31,5$ vs. $194,5 \pm 34$ mg/dL; $p < 0,05$) und Triglyzeride ($187,1 \pm 57,6$ vs. $151,2 \pm 38$ mg/dL; $p < 0,05$) beobachtet, während es keine signifikanten Veränderungen beim LDL-Cholesterin ($127,9 \pm 31,3$ vs. $125,9 \pm 32,1$ mg/dL; $p > 0,05$) und beim HDL-Cholesterin ($38,7 \pm 6,2$ vs. $38,4 \pm 5,5$ mg/dL; $p > 0,05$) gab. Zwischen den Gruppen gab es am Ende signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden ($p = 0,000$) und beim HDL-Cholesterin ($p = 0,000$). Die Unterschiede beim Gesamtcholesterin ($p = 0,816$) und beim LDL-Cholesterin ($p = 0,357$) waren nicht signifikant.

Johnstone et al. (2011) verglichen eine proteinreiche, kohlenhydratarme Diät mit einer proteinreichen, kohlenhydratmoderaten Diät auf den Antioxidantienstatus, auf endotheliale Marker und auf Plasma-

Indizes des kardiometabolischen Profils. Dafür schlossen sie 16 Männer über 50 Jahre mit einem BMI über 30 kg/m² in die Studie ein. Bei dieser handelte es sich um eine Cross-over-Studie, bei welcher alle 16 Teilnehmer zu Beginn eine Woche die gleiche kalorienreduzierte Diät durchführten. Im Anschluss daran absolvierten sie jeweils vier Wochen eine Diät und im Anschluss ohne Zwischenphase die jeweils andere Diät. Die kohlenhydratarme Diät bestand dabei aus 4% Kohlenhydraten, 30% Protein und 66% Fett. Die Vorgaben in der Kontrollgruppe waren 35% Kohlenhydrate, 30% Protein und 35% Fett. In beiden Gruppen sollten die Kalorien auf 70% des Tagesbedarfs reduziert werden. Analysen der Teilnehmer erfolgten zu Beginn der Intervention und jeweils nach beiden Diäten. In der kohlenhydratarmen Diät wurden durchschnittlich 22,3 g Kohlenhydrate verzehrt. Die Energiezufuhr lag bei der kohlenhydratarmen Diät bei 7,98 Kilojoule (entspricht etwa 1907 Kalorien) und bei der kohlenhydratmoderaten Diät 8,31 Kilojoule (entspricht etwa 1986 Kalorien; $p < 0,001$).

Das Körpergewicht reduzierte sich sowohl nach der kohlenhydratarmen Diät (108,8 vs. 102 kg; p nicht angegeben) als auch nach der kohlenhydratmoderaten Diät (108,9 vs. 104,6 kg; p nicht angegeben). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren signifikant ($p < 0,001$).

Nach der kohlenhydratarmen Diät wurden nach vier Wochen signifikant geringere Triglyzeride (1,66 vs. 0,95 mmol/L; $p < 0,05$) und signifikant erhöhtes HDL-Cholesterin (1,04 vs. 1,28 mmol/L; $p < 0,05$) beobachtet, während es keine signifikanten Veränderungen von Gesamtcholesterin (4,81 vs. 4,43; $p > 0,05$) und LDL-Cholesterin (2,89 vs. 2,53 mmol/L; $p > 0,05$) gab.

Nach der kohlenhydratmoderaten Diät wurden nach vier Wochen signifikant niedrigeres Gesamtcholesterin (4,81 vs. 4 mmol/L; $p < 0,05$), Triglyzeride (1,66 vs. 1,01 mmol/L; $p < 0,05$) und LDL-Cholesterin (2,89 vs. 2,45 mmol/L; $p < 0,05$) und signifikant erhöhtes HDL-Cholesterin (1,04 vs. 1,15 mmol/L; $p < 0,05$) beobachtet.

Zwischen den Gruppen gab es am Ende signifikante Unterschiede beim HDL-Cholesterin ($p < 0,05$), während es beim Gesamtcholesterin, bei den Triglyzeriden und beim LDL-Cholesterin nicht signifikant unterschiedlich war ($p > 0,05$).

Phillips et al. (2008) verglichen eine kohlenhydratarme Diät mit einer fettarmen Diät auf die Wirksamkeit bei der endothelialen Gesundheit bei adipösen Erwachsenen. Dafür rekrutierten sie 20 Proband*innen zwischen 18 und 50 Jahren mit einem BMI von 29 bis 39 kg/m². Die Intervention dauerte insgesamt sechs Wochen. Sämtliche Mahlzeiten wurden entsprechend der Intervention kontrolliert an die Proband*innen in einer Klinik ausgegeben. Dabei bekam die Interventionsgruppe aus zehn Personen eine Menge von 20 g Kohlenhydrate pro Tag, die restliche Energie sollte über Protein und Fett aufgenommen werden. Die Kontrollgruppe aus weiteren zehn Personen bekam 30% der Tagesenergie aus Fett. Zusätzlich wurden beiden Gruppen täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen gegeben und in beiden Gruppen sollten täglich Ketonmessungen über den Urin stattfinden. Die ersten vier Wochen sollten die Teilnehmer*innen in beiden Gruppen ihre Bedarfs-Kalorienzufuhr um 750 Kalorien reduzieren, in den letzten beiden Wochen gab es keine Kalorienbeschränkung.

Analysen der Kalorienzufuhr fanden vor Beginn der Intervention, nach vier Wochen sowie nach sechs Wochen statt, Analysen der Lipoproteine vor Beginn und nach sechs Wochen. Die Vorgaben zur Kohlenhydratzufuhr betragen 20 g pro Tag, die tatsächliche Aufnahme ist nicht beschrieben. Die Energiezufuhr war nach vier Wochen in der Interventionsgruppe bzw. in der Kontrollgruppe bei 1855 ± 100 bzw. 1755 ± 202 Kalorien pro Tag ($p > 0,05$). Nach sechs Wochen ohne Kalorienbeschränkungen betrug sie 2522 ± 277 bzw. 2484 ± 275 Kalorien pro Tag ($p > 0,05$).

Das Körpergewicht reduzierte sich sowohl in der Interventionsgruppe ($95,4 \pm 4,1$ vs. $89,9 \pm 3,8$ kg; $p < 0,05$) als auch in der Kontrollgruppe ($100,2 \pm 3,7$ vs. $96,1 \pm 4$ kg; $p < 0,05$) signifikant.

In der Interventionsgruppe wurden nach sechs Wochen signifikant geringere Triglyzeride ($77,9 \pm 14,1$ vs. $57,5 \pm 4,6$ mg/dL; $p < 0,05$) beobachtet, keine signifikanten Veränderungen gab es beim Gesamtcholesterin ($157,9 \pm 4,2$ vs. $163 \pm 6,1$ mg/dL; $p > 0,05$), dem LDL-Cholesterin ($82,4 \pm 14,2$ vs.

$5,4 \pm 13,7$ mg/dL; $p > 0,05$) und dem HDL-Cholesterin ($54,6 \pm 5,3$ vs. $54,5 \pm 5$ mg/dL; $p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe wurden nach sechs Wochen keine signifikanten Änderungen beim Gesamtcholesterin ($152,7 \pm 8,7$ vs. $145,25 \pm 8,7$ mg/dL; $p > 0,05$), bei den Triglyzeriden ($60,6 \pm 6,9$ vs. $69,3 \pm 10,5$ mg/dL; $p > 0,05$), beim LDL-Cholesterin ($93,8 \pm 6,8$ vs. $84,4 \pm 9,2$ mg/dL; $p > 0,05$) und beim HDL-Cholesterin ($49,9 \pm 4,29$ vs. $44,4 \pm 4,71$ mg/dL; $p > 0,05$) beobachtet.

Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden ($p = 0,02$), während sich das Gesamtcholesterin sowie das LDL- und HDL-Cholesterin nicht signifikant unterschieden (p nicht angegeben).

Sharman et al. (2004) untersuchten eine sehr kohlenhydratarme Diät und eine fettarme Diät auf die Wirkung auf Nüchternlipide im Blut sowie auf die postprandiale Lipämie. Dafür schlossen sie 15 männliche übergewichtige Probanden mit einem Körperfettanteil von über 25% in die Studie ein. Bei der Studie handelte es sich um eine Cross-over-Studie mit zwei unterschiedlichen Interventionen, die alle Probanden für jeweils sechs Wochen durchliefen. Die Diäten folgten ohne Zwischenphase direkt aufeinander. In der kohlenhydratarmen Diät lag die vorgegebene Aufteilung der Makronährstoffe bei 10% Kohlenhydraten, 30% Protein und 60% Fett. In der fettarmen Diät lag diese bei 55% Kohlenhydrate, 20% Protein und 25% Fett. Während beider Diäten nahmen die Probanden täglich zusätzlich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen und Mineralstoffen zu sich und maßen ihre Ketonspiegel. Während beider Diäten sollte zudem eine Kalorienrestriktion von 2,1 Megajoule (ca. 500 Kalorien) stattfinden, welche nach erfolgter indirekter Kalorimetrie vom Tagesbedarf abgezogen wurden. Zusätzlich zu den Outcomes Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin wurden in dieser Studie weitere Lipoproteine gemessen. Dazu gehörten sieben verschiedene LDL-Untergruppen (unterschiedliche Durchmesser) sowie die durchschnittliche LDL-Partikelgröße und der LDL-Spitzendurchmesser. Die Analysen fanden vor Beginn der Interventionen und während jeder Diät statt. In der kohlenhydratarmen Diät wurden durchschnittlich 36 ± 18 g Kohlenhydrate verzehrt. Die Energiezufuhr in der kohlenhydratarmen Diät lag bei $7,77 \pm 1,81$ MJ (entspricht etwa 1857 ± 432 Kalorien)

und in der fettarmen Diät bei $6,54 \pm 1,19$ MJ (entspricht etwa 1563 ± 284 Kalorien, $p < 0,05$). Das Körpergewicht reduzierte sich nach der kohlenhydratarmeren Diät um $6,1 \pm 2,9$ kg (Baseline 109,1 kg; p nicht angegeben) und nach der fettarmen Diät um $3,9 \pm 3,4$ kg (Baseline 109,1 kg; p nicht angegeben). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p < 0,05$).

Nach der kohlenhydratarmeren Diät wurden nach sechs Wochen signifikant geringeres Gesamtcholesterin ($4,98 \pm 0,83$ vs. $4,44 \pm 0,95$ mmol/L; $p < 0,05$) und Triglyzeride ($1,55 \pm 0,49$ vs. $0,87 \pm 0,24$ mmol/L; $p < 0,05$) beobachtet, während es keine signifikanten Änderungen beim LDL-Cholesterin ($3,25 \pm 0,73$ vs. $3,05 \pm 0,8$ mmol/L; $p > 0,05$) und HDL-Cholesterin ($1,02 \pm 0,16$ vs. $0,99 \pm 0,2$ mmol/L; $p > 0,05$) gab. Nach der fettarmen Diät wurde nach sechs Wochen signifikant weniger Gesamtcholesterin ($4,98 \pm 0,83$ vs. $4,25 \pm 0,75$ mmol/L; $p < 0,05$) sowie LDL-Cholesterin ($3,25 \pm 0,73$ vs. $2,68 \pm 0,67$ mmol/L; $p < 0,05$) beobachtet, während es keine signifikanten Unterschiede bei den Triglyzeriden ($1,55 \pm 0,49$ vs. $1,32 \pm 0,51$; $p > 0,05$) und beim HDL-Cholesterin ($1,02 \pm 0,16$ vs. $0,95 \pm 0,16$ mmol/L; $p > 0,05$) gab. Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden und beim LDL-Cholesterin ($p < 0,05$), nicht signifikant waren sie beim Gesamtcholesterin und beim HDL-Cholesterin ($p < 0,05$).

Bei den LDL-Subklassen wurde nach der kohlenhydratarmeren Diät signifikant mehr LDL-1-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 27,7 nm; $12,7 \pm 2,9$ vs. $18,1 \pm 5,3$ %; $p < 0,05$), signifikant weniger LDL-3-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 23,4 nm; $6,6 \pm 3$ vs. $3,9 \pm 3$ %; $p < 0,05$) und LDL-4-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 23 nm; $1 \pm 1,1$ vs. $0,5 \pm 0,6$ %; $p < 0,05$) sowie ein signifikant größerer mittlerer LDL-C-Durchmesser ($26,4 \pm 3,2$ vs. $26,7 \pm 3,4$ nm; $p < 0,05$) und LDL-C-Spitzendurchmesser ($26,4 \pm 3,7$ vs. $27 \pm 3,7$ nm; $p < 0,05$) beobachtet, während es keine signifikanten Unterschiede beim LDL-2-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 26,1 nm; $19,5 \pm 3,5$ vs. $17,3 \pm 6,4$ %; $p > 0,05$), LDL-5-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 21,8 nm; $0,1 \pm 0,3$ vs. $0,0 \pm 0$ %; $p > 0,05$), LDL-6-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 20,7 nm; $0,0 \pm 0$ % zu beiden Zeitpunkten; $p > 0,05$) und LDL-7-Cholesterin (mittlere Partikelgröße 18,7 nm; $0,0 \pm 0$ % zu beiden Zeitpunkten; $p > 0,05$) gab.

Nach der fettarmen Diät gab es keine signifikanten Unterschiede beim LDL-1-Cholesterin ($12,7 \pm 2,9$ vs. $13,7 \pm 4,5$ %; $p > 0,05$), LDL-2-Cholesterin ($19,5 \pm 3,5$ vs. $18,4 \pm 4,7$ %; $p > 0,05$), LDL-3-Cholesterin ($6,6 \pm 3$ vs. $5,4 \pm 3,6$ %; $p > 0,05$), LDL-4-Cholesterin ($1 \pm 1,1$ vs. $0,8 \pm 1,2$ %; $p > 0,05$), LDL-5-Cholesterin ($0,1 \pm 0,3$ vs. $0,0 \pm 0$ %; $p > 0,05$), LDL-6-Cholesterin ($0,0 \pm 0$ % zu beiden Zeitpunkten; $p > 0,05$), LDL-7-Cholesterin ($0,0 \pm 0$ vs. $0,1 \pm 0,3$ %; $p > 0,05$), beim mittleren LDL-C-Durchmesser ($26,4 \pm 3,2$ vs. $26,4 \pm 4,2$ nm; $p > 0,05$) und beim LDL-C-Spitzendurchmesser ($26,4 \pm 3,7$ vs. $26,4 \pm 5,3$ nm; $p > 0,05$).

Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede beim LDL-1-Cholesterin, LDL-3-Cholesterin, LDL-4-Cholesterin, dem mittleren LDL-C-Durchmesser und dem LDL-C-Spitzendurchmesser ($p < 0,05$), während es keine signifikanten Unterschiede beim LDL-2-Cholesterin, LDL-5-Cholesterin, LDL-6-Cholesterin und LDL-7-Cholesterin gab ($p > 0,05$).

Volek et al. (2004) untersuchten eine sehr kohlenhydratarme Diät und eine fettarme Diät auf die Wirkung auf Nüchternlipide und LDL-Subklassen im Blut sowie auf die Insulinresistenz und die postprandiale Lipämie bei übergewichtigen Frauen. Dafür schlossen sie 13 weibliche übergewichtige Probandinnen mit einem Körperfettanteil von über 30% in die Studie ein. Bei der Studie handelte es sich um eine Cross-over-Studie mit zwei unterschiedlichen Interventionen, die alle Probandinnen für jeweils vier Wochen durchliefen. Zwischen den Diäten gab es keine Zwischenphase. In der kohlenhydratarmen Diät lag die vorgegebene Aufteilung der Makronährstoffe bei 10% Kohlenhydraten, 30% Protein und 60% Fett. In der fettarmen Diät lag diese bei 55% Kohlenhydrate, 20% Protein und 25% Fett. Während beider Diäten nahmen die Probandinnen zusätzlich täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen und Mineralstoffen zu sich und maßen ihre Ketonspiegel mittels eines Urintests. Während beider Diäten sollte zudem eine Kalorienrestriktion von 500 Kalorien stattfinden, welche nach erfolgter indirekter Kalorimetrie vom Tagesbedarf abgezogen wurden. An dieser Studie wirkten zum großen Teil die gleichen Autor*innen wie in der vorherigen von Sharman et al. mit. So wurden auch hier zusätzlich die bereits genannten LDL-Untergruppen und die LDL-Partikelgrößen gemessen. Allerdings wurden signifikante Unterschiede hierbei nur zwischen beiden Interventionen und nicht im Vergleich zur Baseline angegeben.

Die Analysen fanden vor Beginn der Interventionen und während jeder Diät statt. In der kohlenhydratarmen Diät wurden durchschnittlich $28,7 \pm 8,1$ g Kohlenhydrate verzehrt. Die Energiezufuhr in der kohlenhydratarmen Diät lag bei 1288 ± 281 Kalorien und in der fettarmen Diät bei 1243 ± 291 Kalorien ($p > 0,05$).

Das Körpergewicht reduzierte sich nach der kohlenhydratarmen Diät um $2,96 \pm 1,45$ kg (Baseline $76,2 \pm 12,9$ kg; p nicht angegeben) und nach der fettarmen Diät um $1,06 \pm 2,07$ kg (Baseline $76,2 \pm 12,9$ kg; p nicht angegeben). Der Unterschied zwischen den Gruppen war signifikant ($p < 0,05$).

Nach den Interventionen wurden in der kohlenhydratarmen Diät im Vergleich zur fettarmen Diät nach vier Wochen ein signifikant höheres Gesamtcholesterin (Baseline 183 ± 34 vs. kohlenhydratarme Diät 185 ± 26 vs. fettarme Diät 170 ± 30 mg/dL; $p < 0,05$ zwischen den Gruppen), LDL-Cholesterin (113 ± 30 vs. 119 ± 29 vs. 107 ± 27 mg/dL; $p < 0,05$) und HDL-Cholesterin (52 ± 14 vs. 53 ± 12 vs. 48 ± 10 ; $p < 0,05$) beobachtet, während sich die Triglyzeride nicht signifikant unterschieden (89 ± 34 vs. 69 ± 31 vs. 79 ± 36 ; $p > 0,05$).

Bei den LDL-Subklassen gab es nach den vier Wochen zwischen der kohlenhydratarmen und der fettarmen Diät keine signifikanten Unterschiede beim LDL-1-Cholesterin ($20 \pm 3,2$ vs. $21,1 \pm 4,1$ vs. $21,6$ nm; $p > 0,05$), LDL-2-Cholesterin ($7,7 \pm 5,6$ vs. $8,6 \pm 4,8$ vs. $10,4 \pm 5,5$ nm; $p > 0,05$), LDL-3-Cholesterin ($0,6 \pm 0,8$ vs. $0,9 \pm 1,2$ vs. $1,2 \pm 1,3$ nm; $p > 0,05$), LDL-4-Cholesterin ($0,0 \pm 0,2$ vs. $0,1 \pm 0,3$ vs. $0,2 \pm 0,6$ nm; $p > 0,05$), LDL-5-Cholesterin ($0,0 \pm 0$ vs. $0,0 \pm 0$ vs. $0,1 \pm 0,2$ nm; $p > 0,05$), LDL-6-Cholesterin (zu allen Zeitpunkten $0,0 \pm 0$ nm; $p > 0,05$), LDL-7-Cholesterin (zu allen Zeitpunkten $0,0 \pm 0$ nm; $p > 0,05$), beim mittleren LDL-C-Durchmesser ($27,2 \pm 0,3$ vs. $27,2 \pm 0,3$ vs. $27,1 \pm 0,3$ nm; $p > 0,05$) und beim LDL-C-Spitzendurchmesser ($27,8 \pm 0,5$ vs. $27,7 \pm 0,5$ vs. $27,6 \pm 0,5$ nm; $p > 0,05$).

Yancy et al. (2004) verglichen eine kohlenhydratarme Diät und eine fettarme Diät in Bezug auf die Wirkung auf Adipositas und Hyperlipidämie. Dafür schlossen sie 119 männliche und weibliche Teilnehmer*innen im Alter von 18 bis 65 Jahren und mit einem BMI von 30 bis 60 kg/m² in die Studie ein. Die Studie dauerte insgesamt 24 Wochen. Der kohlenhydratarmen Interventionsgruppe wurden 59 Personen zugeteilt, welche über zehn Wochen maximal 20 g Kohlenhydrate zu sich nehmen sollten. Vorgaben zu Protein und Fett gab es nicht. Nach den zehn Wochen sollten bis zum Ende der 24 Wochen die Kohlenhydrate um fünf Gramm pro Woche erhöht werden, so lange bis das Gewicht stabil blieb. Dazu gab es täglich Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen, essenziellen Fetten und Chrom-Picolinat. Eine Kalorienbeschränkung gab es nicht. Der Kontrollgruppe, die eine fettarme Diät durchführen sollten, wurden 60 Teilnehmer*innen zugeteilt. Die Vorgaben zur täglichen Energiezufuhr bestanden aus weniger als 30% Fett und davon weniger als zehn Prozent gesättigte Fettsäuren und weniger als 300 mg Cholesterin. Nahrungsergänzungsmittel sind nicht beschrieben. Die Kalorienzufuhr sollte um 500 bis 1000 Kalorien reduziert werden.

Die Analysen fanden zu Beginn der Studie und in Woche 24 statt. In der kohlenhydratarmen Diät wurden durchschnittlich $29,5 \pm 11,1$ g Kohlenhydrate verzehrt. Die Energiezufuhr in der kohlenhydratarmen Diät lag bei $1461 \pm 325,7$ Kalorien und in der fettarmen Diät bei $1502 \pm 162,1$ Kalorien (p nicht angegeben).

Das Körpergewicht reduzierte sich signifikant in der Interventionsgruppe um 12 kg (Baseline $97,8 \pm 15$ kg; $p < 0,001$) und in der Kontrollgruppe um 6,5 kg (Baseline $96,8 \pm 19,2$ kg; $p < 0,001$).

In der Interventionsgruppe wurden nach 24 Wochen signifikant weniger Triglyzeride (157,8 vs. 83,6 mg/dL; $p < 0,001$) und signifikant mehr HDL-Cholesterin (55,4 vs. 60,9 mg/dL; $p < 0,001$) beobachtet, während es keine signifikanten Unterschiede beim Gesamtcholesterin (244,5 vs. 236,4 mg/dL; $p = 0,08$) und beim LDL-Cholesterin (157,2 vs. 158,8 mg/dL; $p > 0,2$) gab.

In der Kontrollgruppe wurden zum Ende ein signifikant geringeres Gesamtcholesterin (239,9 vs. 226,2; $p = 0,008$) und Triglyzeride (190,7 vs. 162,7 mg/dL; $p = 0,02$) beobachtet, während es keine signifikanten Unterschiede beim LDL-Cholesterin (148 vs. 140,6 mg/dL; $p > 0,2$) und HDL-Cholesterin (54,1 vs. 52,5 mg/dL; $p > 0,2$) gab.

Zwischen den Gruppen gab es nach den 24 Wochen signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden ($p = 0,004$) und beim HDL-Cholesterin ($p < 0,001$), während sie beim Gesamtcholesterin ($p > 0,2$) und beim LDL-Cholesterin ($p = 0,2$) nicht signifikant waren.

Bei Westman et al. (2005) handelt es sich um nahezu die gleichen Autor*innen wie in der vorherigen Studie um Yancy et al. (2004). In einer weiteren Analyse zur selben Studie untersuchten sie Nüchtern-Lipoprotein-Subklassen in den bereits zuvor beschriebenen Interventions- und Kontrollgruppen. Untersucht wurden dabei die Partikelgrößen des LDL- und HDL-Cholesterins, drei LDL-Untergruppen, die LDL-Partikelkonzentration, sowie zwei HDL-Untergruppen.

Die Analysen fanden zu Beginn der Interventionen sowie in der sechsten, zwölften und der 24. Woche statt. Da die statistische Signifikanz nur zwischen dem Beginn der Interventionen und der letzten Woche beschrieben wird, wird die folgende Ausführung auf diese beiden Zeitpunkte beschränkt. In der Interventionsgruppe wurden nach 24 Wochen signifikant größere LDL-C-Partikelgrößen (21 vs. 21,5 nm; $p < 0,001$), HDL-C-Partikelgrößen (8,6 vs. 9 nm; $p < 0,05$), eine signifikant geringere LDL-C-Partikelkonzentration (1745 vs. 1554 nmol/L; $p < 0,05$), signifikant mehr large LDL-Cholesterin (78,2 vs. 120,1 mg/dL; $p < 0,001$), large HDL-Cholesterin (23,2 vs. 28,1 mg/dL; $p < 0,05$), small HDL-Cholesterin (21,5 vs. 23,3 mg/dL; $p < 0,05$) und signifikant weniger medium LDL-Cholesterin (59,9 vs. 34,9 mg/dL; $p < 0,001$) und small LDL-Cholesterin (22,3 vs. 4,9 mg/dL; $p < 0,05$) beobachtet. In der Kontrollgruppe wurden signifikant größere LDL-C-Partikelgrößen (20,9 vs. 21,2 nm; $p < 0,05$), HDL-C-Partikelgrößen (8,6 vs. 8,8 nm; $p < 0,001$), eine signifikant geringere LDL-C-Partikelkonzentration (1759 vs. 1500 nmol/L; $p < 0,001$), signifikant mehr large HDL-Cholesterin (21,7 vs. 25,8 mg/dL; $p < 0,05$) und signifikant weniger small LDL-Cholesterin (28,9 vs. 9,7 mg/dL; $p < 0,001$) beobachtet, während es keine signifikanten Unterschiede beim large LDL-Cholesterin (79,5 vs. 81,2 mg/dL; $p > 0,05$), medium LDL-Cholesterin (49,4 vs. 49,5 mg/dL; $p > 0,05$) und small HDL-Cholesterin (21,8 vs. 22,7 mg/dL; $p > 0,05$) gab.

Zwischen den Gruppen gab es signifikante Unterschiede beim large LDL-Cholesterin ($p = 0,004$) und medium LDL-Cholesterin ($p = 0,02$). Nicht signifikante Unterschiede wurden bei der LDL-Partikelgröße ($p = 0,1$), der HDL-Partikelgröße ($p = 0,05$), der LDL-Partikelkonzentration ($p = 0,44$), dem small LDL-Cholesterin ($p = 0,8$), dem large HDL-Cholesterin ($p = 0,7$) und dem small HDL-Cholesterin ($p = 0,4$) beobachtet.

3.2 Zusammengefasste Studienergebnisse

Tabelle 2: PICOR-Tabelle

Studie	Problem	Intervention	Control	Outcome	Result
Brehm, B. J. et al. (2003)	Vergleich einer sehr kohlenhydratarmen Diät mit einer kalorienreduzierten fettarmen Diät auf das Körpergewicht und kardiovaskuläre Risikofaktoren bei gesunden Frauen	n = 42 (m = 0 / w = 42) Einschlusskriterien: ≥ 18 Jahre, BMI: 30-35 kg/m ² , stabiles Gewicht in den letzten 6 Monaten Ausschlusskriterien: Kardiovaskuläre Erkrankungen, unbehandelter Bluthochdruck, Diabetes, Hypothyreose, Drogenmissbrauch, Schwangerschaft, Stillzeit IG: n = 22 KH max. 20 g/d, nach 2 Wochen Erhöhung auf 40-60 g/d, so lange Ketose bestehen bleibt Kalorien: ad libitum Ketonmessung im Urin Dauer: 6 Monate	KG: n = 20 55% KH, 15% Protein, 30% Fett Kalorien: reduziert nach Harris-Benedict-Formel Zu Beginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	Gewicht, TC (Gesamtcholesterin), TAG (Triacylglyceride), HDL, LDL	KH-Zufuhr in IG nach 3 Monaten: 41,13 g/d Energiezufuhr nach 3 Monaten: IG: 1156 kcal KG: 1245 kcal (p nicht angegeben) Signifikante Ergebnisse nach 3 Monaten zur Baseline (p < 0,01): IG: Gewicht↓, TC↓, LDL↓, TAG↓ KG: Gewicht ↓, TC↓, LDL↓, TAG↓
Forsythe, C. E. et al. (2007)	Vergleich einer kohlenhydratarmen Diät mit einer fettarmen Diät auf die zirkulierende Fettsäurezusammensetzung und Entzündungsmarker	n = 40 (m/w nicht beschrieben) Einschlusskriterien: 18-55 Jahre, BMI >25 kg/m ² , moderat erhöhte TAG und niedriges LDL Ausschlusskriterien: Metabolische und endokrine Störungen, glukosesenkende-, lipidsenkende oder vasoaktive Medikamente oder NEM, kohlenhydratarmer Diät oder Gewichtsverlust > fünf Kilogramm in den letzten drei Monaten	KG: n = 20 KH 55%, Protein 20%, Fett 25% Tgl. NEM (Vitamine, Mineralien) Kalorien: keine Vorgaben	TC, LDL, HDL, TAG	KH-Zufuhr in IG nach 12 Wochen: 44,8 ± 18,9 g/d Energiezufuhr nach 12 Wochen: IG: 1504 ± 494 kcal/d KG: 1478 ± 435 kcal/d (p > 0,05) Signifikante Ergebnisse zur Baseline (p < 0,05):

		<p>IG: n = 20</p> <p>KH so viel, dass Ketose messbar ist Tgl. NEM (Vitamine, Mineralien) Kalorien: keine Vorgaben Ketonmessung im Urin Dauer: 12 Wochen</p>			<p>IG: TC↓, HDL↑, TAG↓, Gewichtsverlust ja, aber nicht im Detail</p> <p>KG: TC↓, TAG↓, Ge- wichtsverlust ja, aber nicht im Detail</p>
Johnstone, A. M. et al. (2011)	Vergleich einer proteinreichen, kohlenhydratarmen Diät mit einer proteinreichen kohlenhydrat-moderaten Diät auf den Antioxidansstatus, endotheliale Marker und Plasma-Indizes des kardiometabolischen Profils	<p>n = 16 (m = 16 / w = 0)</p> <p>Einschlusskriterien: BMI > 30 kg/m², > 50 Jahre</p> <p>Ausschlusskriterien: Frauen in gebärfähigem Alter</p> <p>Cross-over-Design</p> <p>Diät 1: n = 16</p> <p>KH 4%, Protein 30%, Fett 66%</p> <p>Kalorien: 70% des Leistungsumsatzes</p> <p>Ketonmessung (nicht beschrieben auf welche Weise)</p> <p>Dauer 8 Wochen (4 Wochen/Diät)</p>	<p>Diät 2: n = 16</p> <p>KH 35%, Protein 30%, Fett 35%</p> <p>Kalorien: 70% des Leistungsumsatzes</p> <p>Ketonmessung (nicht beschrieben auf welche Weise)</p>	Gewicht, TC, HDL, LDL, TAG	<p>KH-Zufuhr in Diät 1: 22,3 g/d</p> <p>Energiezufuhr: Diät 1: 7,98 kJ Diät 2: 8,31 kJ (p < 0,001)</p> <p>Signifikante Unterschiede zur Baseline (p < 0,05):</p> <p>Diät 1: HDL↑, TAG↓</p> <p>Diät 2: TC↓, LDL↓, HDL↑, TAG↓</p>
Phillips, S. A. et al. (2008)	Vergleich einer kohlenhydratarmen Diät mit einer fettarmen Diät auf die Wirksamkeit der endothelialen Gesundheit bei adipösen Personen	<p>n = 20 (m = 5/ w = 15)</p> <p>Einschlusskriterien: 18-50 Jahre, BMI 29-39 kg/m², aktuell keine Diät</p> <p>Ausschlusskriterien: Essstörungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes, erhöhter Blutdruck, erhöhtes TC oder TAG, Schwangerschaft/-pläne, Stillzeit, Tabakkonsum innerhalb der letzten 6 Monate, Diätpillen, exzessiver Alkoholkonsum, Einnahme unerlaubter</p>	<p>KG: n = 10</p> <p>Fett 30%</p> <p>Kalorien: um 750 kcal reduziert für 4 Wochen</p> <p>Tgl. NEM (Vitamine)</p> <p>Ketonmessung im Urin</p>	Gewicht, TC, LDL, HDL, TAG	<p>Genaue KH-Zufuhr in IG nicht beschrieben</p> <p>Energiezufuhr in den Wochen 1-4 / 4-6: IG: 1855 ± 100 kcal/d / 2522 ± 277 kcal/d KG: 1755 ± 202 kcal/d / 2484 ± 275 kcal/d (p > 0,05)</p> <p>Signifikante Unterschiede zur Baseline (p < 0,05)</p>

		<p>Drogen, endokrine Erkrankungen, Präferenz für eine der beiden Diäten</p> <p>IG: n = 10</p> <p>KH 20 g/d Kalorien: um 750 kcal reduziert für vier Wochen Tgl. NEM (Vitamine) Ketonmessung im Urin Dauer: 6 Wochen</p>			<p>IG: Gewicht↓, TAG↓, KG: Gewicht↓</p>
Sharman, M. J. et al. (2004)	Vergleich einer sehr kohlenhydratarmen Diät mit einer fettarmen Diät auf die Wirksamkeit von Nüchternlipiden und die postprandiale Lipämie bei Übergewichtigen Männern	<p>n = 15 (m = 15/ w = 0) Einschlusskriterien: Körperfett > 25%, stabiles Gewicht in den letzten Monaten, keine speziellen Diäten, keine Einnahme von NEM (außer Vitamine und Minerale)</p> <p>Cross-over-Design</p> <p>Diät 1: n = 15</p> <p>KH 10%, Protein 30%, Fett 60% Tgl. NEM (Vitamine und Mineralstoffe) Kalorien: um 2,1 kJ/d reduziert, Berechnung mittels indirekter Kalorimetrie Ketonmessung im Urin Dauer: 12 Wochen (6 Wochen/Diät)</p>	<p>Diät 2: n = 15</p> <p>KH 55%, Protein 20%, Fett 25% Tgl. NEM (Vitamine und Mineralstoffe) Kalorien: um 2,1 kJ/d reduziert, Berechnung mittels indirekter Kalorimetrie</p>	<p>Gewicht, TC, LDL, HDL, TAG, sieben verschiedene LDL-Größen (18,7 mm – 27,7 mm), LDL Partikelgröße (mittlerer Durchmesser und Spitzen-Durchmesser)</p>	<p>KH-Zufuhr in Diät 1: 36 ± 18 g/d Energiezufuhr: Diät 1: 7,77 ± 1,81 MJ Diät 2: 6,54 ± 1,19 MJ (p < 0,05)</p> <p>Signifikante Unterschiede zur Baseline (p < 0,05):</p> <p>Diät 1: TC↓, TAG↓, LDL-1↑, LDL-3↓, LDL-4↓ LDL-Partikelgröße Durchmesser↑, Spitzen-Durchmesser↑</p> <p>Diät 2: TC↓, LDL↓</p>
Volek, J. S. et al. (2004)	Vergleich einer sehr kohlenhydratarmen Diät mit einer fettarmen Diät auf die Wirksamkeit von	<p>n = 13 (m = 0 / w = 13) Einschlusskriterien: Körperfett > 30%, stabiles Gewicht in den letzten Monaten, keine</p>	<p>Diät 2: n = 13</p> <p>KH 55%, Protein 20%, Fett 25%</p>	<p>TC, LDL, HDL, TAG, sieben verschiedene LDL-Größen (18,7 mm – 27,7 mm), LDL</p>	<p>KH-Zufuhr in Diät 1: 28,7 ± 8,1 g/d Energiezufuhr: Diät 1: 1288 ± 281 kcal Diät 2: 1243 ± 291 kcal</p>

	Nüchternlipiden, LDL-Subklassen, Insulinresistenz und postprandiale Lipämie-Reaktionen bei übergewichtigen Frauen	speziellen Diäten, keine Einnahme von NEM (außer Vitamine und Minerale) Cross-over-Design Diät 1: n = 13 KH 10%, Protein 30%, Fett 60% Tgl. NEM (Vitamine und Mineralstoffe) Kalorien: um 500 kcal/d reduziert, Berechnung mittels indirekter Kalorimetrie Ketonmessung im Urin (nicht beschrieben auf welche Weise) Dauer: 8 Wochen (4 Wochen/Diät)	Tgl. NEM (Vitamine und Mineralstoffe) Kalorien: um 500 kcal/d reduziert, Berechnung mittels indirekter Kalorimetrie	Partikelgröße (mittlerer Durchmesser und Spitzen-Durchmesser)	(p > 0,05) Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (p < 0,05): Diät 1: Gewicht↓ Diät 2: TC↓, LDL↓, HDL↓
Westman, E. C. et al. (2005)	Vergleich einer ketogenen Diät mit einer fettarmen Diät auf Nüchtern-Lipoprotein-Subklassen (Teilstudie von nachfolgender Studie von Yancy Jr. et al.)	n = 119 (m = 28 / w = 91) Einschlusskriterien: 18-65 Jahre, BMI 30-60 kg/m ² , TC > 200 mg/dL oder LDL > 130 mg/dL oder TAG > 200 mg/dL Ausschlusskriterien: Keine verschriebenen Medikamente in den letzten 2 Monaten (außer orale Kontrazeptiva, Östrogentherapie, Schilddrüsenhormone), Schwangerschaft, Stillen, Diäten oder -pillen in den letzten 6 Monaten, bestehende Ketonurie IG: n = 59 KH < 20 g/d, nach 10 Wochen Erhöhung um 5 g/w bis Gewicht stabil bleibt, tgl. NEM (Vitamine,	KG: n = 60 Fett < 30% Tagesenergiezufuhr, < 10% gesättigte FS, < 300 mg Cholesterin Kalorien: um 500-1000 kcal reduziert Ketonmessung im Urin Zu Beginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	LDL-Partikelgröße, LDL-Partikelkonzentration, large LDL, medium LDL, small LDL, HDL-Partikelgröße, large HDL, small HDL	KH-Zufuhr in IG: 29,5 ± 11.1 g/d Energiezufuhr: IG: 1461 ± 325,7 kcal KG: 1502 ± 162,1 kcal (p nicht angegeben) Signifikante Ergebnisse nach 24 Wochen zur Baseline (p < 0,05): IG: LDL-Partikelgröße↑, LDL-Partikelkonzentration↓, large LDL↑, medium LDL↓, small LDL↓, HDL-Partikelgröße↑, large HDL↑, small HDL↑

		essenzielle Öle, Formula-Produkte, Chrom-Picolinat) Kalorien: ad libitum Ketonmessung im Urin Dauer: 24 Wochen			KG: LDL-Partikelgröße↑, LDL-Partikelkonzentration↓, small LDL↓, HDL-Partikelgröße↑, large HDL↑
Yancy Jr., W. S. et al. (2004)	Vergleich einer ketogenen Diät mit einer fettarmen Diät auf die Wirksamkeit bei Adipositas und Hyperlipidämie	n = 119 (m = 28 / w = 91) Einschlusskriterien: 18-65 Jahre, BMI 30-60 kg/m ² , TC > 200 mg/dL oder LDL > 130 mg/dL oder TAG > 200 mg/dL Ausschlusskriterien: Keine verschriebenen Medikamente in den letzten 2 Monaten (außer orale Kontrazeptiva, Östrogentherapie, Schilddrüsenhormone), Schwangerschaft, Stillen, Diäten oder -pillen in den letzten 6 Monaten, bestehende Ketonurie IG: n = 59 KH < 20 g/d, nach 10 Wochen Erhöhung um 5 g/w bis Gewicht stabil bleibt, tgl. NEM (Vitamine, essenzielle Öle, Formula-Produkte, Chrom-Picolinat) Kalorien: ad libitum Ketonmessung im Urin Dauer: 24 Wochen	KG: n = 60 Fett < 30% Tagesenergiezufuhr, < 10% gesättigte FS, < 300 mg Cholesterin Kalorien: um 500-1000 kcal reduziert Ketonmessung im Urin Zu Beginn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen	Gewicht, TC, TAG, HDL, LDL	KH-Zufuhr in IG: 29,5 ± 11.1 g/d Energiezufuhr: IG: 1461 ± 325,7 kcal KG: 1502 ± 162,1 kcal (p nicht angegeben) Signifikante Ergebnisse nach 24 Wochen zur Baseline (p < 0,05): IG: Gewicht↓, TAG↓, HDL↑ KG: Gewicht↓, TC↓, TAG↓

4 Diskussion

In den bisherigen Abschnitten wurden Inhalte zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen und zu ketogenen Diäten beschrieben, es wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Form der Diät bei scheinbar gesunden, übergewichtigen und adipösen Erwachsenen bestimmte Risikofaktoren für die Atherosklerose und damit in Zusammenhang stehende Ereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall verbessern könnte und anschließend wurde die Methode zur Untersuchung dieser Hypothese erläutert sowie die Ergebnisse aufgezeigt, die sich mittels der durchgeführten Literaturrecherche ergeben haben. Im Folgenden wird nun versucht, die ermittelten Ergebnisse mit der in der Einführung dargestellten aktuellen Forschung zu vergleichen und darauf aufbauend zu diskutieren, ob die vorangestellte Hypothese bestätigt werden kann oder welches andere mögliche Fazit sich aus dieser Arbeit ableiten lässt.

4.1 Outcome-Parameter

Um mögliche Effekte ketogener Diäten im Vergleich zu anderen Diäten aufzuzeigen, sollte immer auch auf einen möglichen Gewichtsverlust geachtet werden, da bereits eine reine Gewichtsabnahme zu verbesserten Blutlipidwerten führen kann, unabhängig von der Art der Diät (Wing, et al., 2016; Zomer, et al., 2016).

Bei den untersuchten Studien kam es in allen Gruppen zu einer Abnahme des Körpergewichts. Bei Brehm et al. (2003) und Yancy et al. (2004) gab es in der Interventionsgruppe keine Vorgabe zur Energiereduktion, es sollte also ad libitum durchgeführt werden, während die Kontrollgruppe eine hypokalorische Diät durchführen sollte. In beiden Studien war die Gesamtenergieaufnahme in der Interventions- und der Kontrollgruppe jedoch ähnlich und in der Interventionsgruppe sogar im Durchschnitt ein wenig geringer. Gründe für die geringere Energieaufnahme trotz fehlender Vorgaben hierzu könnten zum einen aufgrund eines gehemmten Appetits als unmittelbarer Effekt der ketogenen Diät zustande gekommen sein (Caprio, et al., 2019) oder zum anderen an der beschränkten Lebensmittelauswahl liegen, die möglicherweise zu einem geringeren Genuss und damit zu einem reduzierten Essverhalten führte (Lin, Turner, Coerrer, Stanfield, & Kossoff, 2017). In den Studien von Johnstone et al. (2011), Sharman et al. (2004), Phillips et al. (2008) und Volek et al. (2004) sollten beide Gruppen die gleiche hypokalorische Energiemenge aufnehmen. Bei den beiden ersteren unterschied sich die Gesamtenergieaufnahme signifikant zwischen den Gruppen, während sie bei beiden letzteren nicht signifikant war. Und auch in der Studie von Forsythe et al. (2007) unterschied sich die Energieaufnahme nicht signifikant, wobei hier keinerlei Vorgaben gemacht wurden.

Bei den Triglyzeriden zeigte sich in den Studien, dass diese in fast allen Untersuchungen signifikant weniger geworden waren, bezogen auf die Baseline. In den Studien von Brehm et al. (2003), Forsythe et al. (2007) und Johnstone et al. (2011) galt dies sowohl für die Interventions- als auch die Kontrollgruppe, in den Studien von Phillips et al. (2008), Sharman et al. (2004) und Yancy et al. (2004) zeigte

sich dies ausschließlich in der Interventionsgruppe und in der Studie von Volek et al. (2004) wurden nur die Veränderungen zwischen den Gruppen bewertet, wobei sich hier kein signifikanter Unterschied zeigte.

Diese Ergebnisse decken sich überwiegend mit den bisherigen Erkenntnissen aus verschiedenen Übersichtsarbeiten. Ein geringer Teil zeigte keine Veränderungen (Yang, Lang, Li, & Liang, 2021), während in vielen anderen Studien signifikante Reduktionen beobachtet werden konnten (Castellana, et al., 2019; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Choi, Jeon, & Shin, 2020; Muscogiuri, et al., 2021).

Somit scheint eine hypokalorische ketogene Diät eine gute Möglichkeit zu sein, die Triglyzeride zu senken. Auch wenn die Effekte aufgrund der in allen Studien stattgefundenen Gewichtsabnahme beeinflusst sein könnten, zeigte sich dennoch in einigen Studien ein signifikant größerer Effekt durch die Durchführung einer ketogenen Diät als durch eine alternative Diät. Ob die Minderung der Triglyzeride auch ohne eine Gewichtsabnahme beobachtet werden könnte, kann mit den hier untersuchten Arbeiten jedoch nicht gesagt werden.

Beim LDL-Cholesterin gab es bei Johnstone et al. (2011), Phillips et al. (2008) und Yancy et al. (2004) keinerlei signifikante Veränderungen nach den Interventionen. Bei Brehm et al. (2003) reduzierte sich das LDL in beiden Gruppen signifikant, bei Forsythe et al. (2007) und Sharman et al. (2004) war dies nur für die Kontrollgruppe der Fall und bei Volek et al. (2004) lagen keine Bewertungen zur Baseline vor, jedoch war der Wert in der Kontrollgruppe auch hier signifikant niedriger als in der Interventionsgruppe.

Diese Ergebnisse decken sich, bis auf die signifikante Veränderung bei Brehm et al. (2003), mit bisherigen Untersuchungen, bei welchen es unter einer ketogenen Diät ebenfalls zu keinen signifikanten Veränderungen kam (Samaha, et al., 2003; Castellana, et al., 2019; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Muscogiuri, et al., 2021; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021). Die reine Gewichtsabnahme scheint hiermit doch eine geringere Bedeutung für die Verbesserung des LDL-Cholesterins zu haben als andere Faktoren. Eine Begründung für das Ausbleiben signifikanter Effekte könnte neben den teilweise kurzen Studiendauern in der Lebensmittelauswahl liegen. Wie in der Einführung zu den kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben, bestehen Möglichkeiten zur Senkung des LDL-Cholesterins u.a. im Ersatz von rotem Fleisch durch pflanzliche Lebensmittel wie zum Beispiel Nüsse oder Soja, einer Verschiebung des Verhältnisses von gesättigten Fettsäuren hin zu mehrfach ungesättigten Fettsäuren oder einer täglichen Mahlzeit aus Hülsenfrüchten (Afshin, Micha, Khatibzadeh, & Mozaffarian, 2014; Luo, et al., 2014; Guasch-Ferré, et al., 2019; Sundfor, et al., 2019). In den untersuchten Studien von Brehm et al. (2003), Forsythe et al. (2007), Johnstone et al. (2011), Sharman et al. (2004) und Volek et al. (2004) wurden die Mengen an Makronährstoffen gemessen und zwischen den Gruppen verglichen. Dabei zeigte sich, dass aufgrund der sehr fettreichen und sehr kohlenhydratarmen Diät die Aufnahme an Gesamtfett, gesättigten, einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäuren und von Cholesterin

signifikant höher sowie die Ballaststoffzufuhr signifikant niedriger war als in den Kontrollgruppen. In den restlichen Studien gab es keine Daten dazu. Es könnte daher vermutet werden, dass die hohe Fettzufuhr durch einen Großteil tierischer Lebensmittel gedeckt wurde, da es hierzu keinerlei Vorgaben oder Restriktionen gab und weiterhin keine speziellen Empfehlungen beschrieben sind, die eine vorwiegend pflanzliche Ernährung bevorzugen würden. Diese mögliche erhöhte Zufuhr an tierischen Lebensmitteln, welche den Empfehlungen zum Senken des LDL-Cholesterins entgegensteht, könnte zu einem Halten oder sogar zu einem Anstieg des LDL-Cholesterins beigetragen haben. Im Umkehrschluss könnte dabei der Gewichtsverlust den Anstieg des LDL-Cholesterins gehemmt haben. Aus den hier untersuchten Studien lässt sich die Beantwortung dieser Hypothese jedoch nicht ableiten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit lassen keine Empfehlung für eine ketogene Diät zur Senkung des LDL-Cholesterins bei übergewichtigen und adipösen Personen zu. Weitere Studien mit längeren Studiendauern, pflanzenbasierten Vorgaben und ohne eine signifikante Gewichtsabnahme könnten hier eine Lücke schließen.

Das Gesamtcholesterin reduzierte sich bei Brehm et al. (2003), Forsythe et al. (2007) und Sharman et al. (2004) in beiden Gruppen signifikant und bei Johnstone et al. (2011) nur in der Kontrollgruppe. Bei Volek et al. (2004) war das Gesamtcholesterin in der Kontrollgruppe signifikant geringer als in der Interventionsgruppe und bei Phillips et al. (2008) und Yancy et al. (2004) gab es keine signifikanten Veränderungen in beiden Gruppen.

In bisherigen Übersichtsarbeiten reduzierte sich das Gesamtcholesterin überwiegend signifikant (Castellana, et al., 2019; Muscogiuri, et al., 2021; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021), wenngleich auch nicht in allen Untersuchungen (Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020). In einer Arbeit erhöhte es sich im Rahmen einer ketogenen Diät sogar (Choi, Jeon, & Shin, 2020).

Im Vergleich mit Kontrolldiäten zeigt sich ein heterogenes Ergebnis. In einigen der hier untersuchten Studien nahm das Gesamtcholesterin zwar ab, war jedoch nicht vorteilhafter als die Kontrolldiäten, während es in anderen Studien sogar noch geringere bis gar keine Unterschiede gab. Mit der reinen Gewichtsabnahme scheint es nur bedingt erklärbar zu sein, da die hier vorgestellte größte und über sechs Monate andauernde Studie von Yancy et al. (2004) in der ketogenen Interventionsgruppe einen doppelt so großen Gewichtsverlust verzeichnete wie die Kontrollgruppe und dennoch nur in letzterer eine signifikante Reduktion des Gesamtcholesterins vorzuweisen war. Auch die Übersichtsarbeit von Choi et al. (2020) zeigte, dass es trotz einer Gewichtsabnahme bei Personen ohne Diabetes mellitus sogar zu erhöhten Gesamtcholesterinwerten kam. Ein Grund hierfür könnte wie bereits beim LDL-Cholesterin die Lebensmittelauswahl sein. Der hohe Konsum fettreicher Lebensmittel und das Fehlen spezieller Empfehlungen zu pflanzenbasierter Kost könnten zu einer hohen Aufnahme an tierischen Fetten und Cholesterin geführt haben. In diesem Fall sind es besonders die Transfettsäuren, die vor allem in hoch verarbeiteten fettreichen Lebensmitteln zu finden sind und welche zu einer Erhöhung des Gesamtcholesterins beitragen können (Visseren, et al., 2021). Auch hier könnte der Gewichtsverlust der Erhöhung

des Cholesterinspiegels durch die Transfettsäuren entgegengewirkt haben, so dass teilweise keine signifikanten Änderungen beobachtet werden konnten. Jedoch lassen die untersuchten Studien eine klare Aussage dazu nicht zu.

Ob eine ketogene Diät tatsächlich zur Senkung des Gesamtcholesterinspiegels beitragen kann, ist durch diese Arbeit nicht eindeutig zu belegen. Neben dem Gewichtsverlust als möglichen Haupteffektor kann auch die Lebensmittelauswahl eine entscheidende Rolle spielen, wozu es in den untersuchten Studien jedoch nur ungenügende Hinweise gibt. Weitere Studien sind hier erforderlich, die neben längeren Studiendauern einen besonderen Fokus auf die verzehrten Lebensmittel legen.

Das HDL-Cholesterin veränderte sich bei Brehm et al. (2003), Phillips et al. (2008) und Sharman et al. (2004) in beiden Gruppen nicht signifikant. Bei Forsythe et al. (2007), Yancy et al. (2004) und Johnstone et al. (2011) stieg es in der Interventionsgruppe signifikant an, bei letzterem zusätzlich auch in der Kontrollgruppe und bei Volek et al. (2004) war das HDL-Cholesterin in der Interventionsgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe.

Diese Heterogenität der Ergebnisse findet sich auch in mehreren Übersichtsarbeiten wieder. Zum Teil erhöhte sich das HDL-Cholesterin (Foster, et al., 2003; Chawla, Silva, Medeiros, Mekary, & Radenkovic, 2020; Choi, Jeon, & Shin, 2020; Yang, Lang, Li, & Liang, 2021) oder unterschied sich zumindest signifikant zur Kontrollgruppe (Muscogiuri, et al., 2021) und zum Teil zeigte es keinerlei Veränderungen (Castellana, et al., 2019).

In Studien konnte beobachtet werden, dass das HDL-Cholesterin durch eine Gewichtsabnahme, durch die Vermeidung von Transfetten sowie durch die Senkung von Kohlenhydraten und den zusätzlichen Ersatz durch ungesättigte Fette erhöht werden konnte (Kirkpatrick, et al., 2019; Mach, et al., 2020; Visseren, et al., 2021). In den hier untersuchten Studien wurde zum einen ein Gewichtsverlust erreicht und zum anderen eine sehr kohlenhydratarme Diät durchgeführt. Diese Faktoren können möglicherweise die teilweise signifikanten Anstiege des HDL-Cholesterins erklären. Eine Möglichkeit, dass dies nicht in allen Studien auftrat, kann in der Zufuhr der Fette liegen. Es ist nicht bekannt, welche Lebensmittel im Einzelnen verzehrt wurden, jedoch ist die Aufnahme an Fetten insgesamt signifikant erhöht worden. Es besteht daher die Möglichkeit, dass ein Teil dieser Fette aus Transfettsäuren bestand, die Auswirkungen auf den HDL-Gehalt hatten.

In weniger als der Hälfte der hier untersuchten Studien war die ketogene Diät in Bezug auf das HDL-Cholesterin vorteilhafter als die jeweilige Kontrolldiät, in genau so vielen Studien zeigten sich jedoch keine signifikanten Veränderungen. Da in den Untersuchungen, in welchen die vorteilhafteren Ergebnisse beobachtet wurden, auch der Gewichtsverlust nach der ketogenen Diät signifikant größer als in der Kontrollgruppe war, kann hier die Gewichtsabnahme als möglicher Grund für die signifikanten HDL-Cholesterin-Änderungen nicht ausgeschlossen werden. Eine Empfehlung für ketogene Diäten zur Erhöhung des HDL-Cholesterins, unabhängig von einem reinen Gewichtsverlust, lässt sich aus dieser Arbeit nicht ableiten.

Zusätzlich zu den primären Outcome-Parametern wurden in drei Studien Unterklassen zu den Lipiden und die Auswirkungen durch die Interventionen beobachtet. Sharman et al. (2004) und Volek et al. (2004) untersuchten sieben unterschiedlich große LDL-Partikel sowie den durchschnittlichen LDL-Durchmesser und den LDL-Spitzendurchmesser. Volek et al. (2004) bezog die Signifikanz nur auf die Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe und nicht den Unterschied zur Baseline. Dabei zeigte sich in allen Punkten kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Bei Sharman gab es hingegen signifikante Veränderungen in der Interventionsgruppe zur Baseline. Das LDL-1-Cholesterin, welches das größte der untersuchten LDL-Partikel darstellte, sowie der durchschnittliche LDL-Durchmesser und der Spitzendurchmesser erhöhten sich signifikant. Das LDL-3-Cholesterin und das LDL-4-Cholesterin, die die mittleren Größen bei den untersuchten LDL-Partikeln einnahmen, reduzierten sich signifikant. Westman et al. (2005) untersuchte die LDL- und die HDL-Partikelgrößen, die LDL-Partikelkonzentrationen und die Mengen an unterschiedlich großen LDL- und HDL-Partikeln. Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe erhöhten sich die durchschnittlichen LDL- und HDL-Partikelgrößen und die Menge an large HDL-Cholesterin signifikant. Die LDL-Partikelkonzentration und das small LDL-Cholesterin nahmen dafür signifikant ab. Zusätzlich erhöhte sich nur in der Interventionsgruppe das large LDL-Cholesterin und das small HDL-Cholesterin signifikant, während sich das medium LDL-Cholesterin reduzierte.

Die in der Einführung aufgeführten Studien beschrieben ähnliche Effekte, dass sich unter einer fettreichen und kohlenhydratarmen Diät die kleinen LDL-Partikel reduzieren und größere LDL-Partikel erhöhen würden sowie die LDL-Partikelgröße insgesamt zunehmen würde (Hyde, et al., 2019; O'Neill, 2020; Falkenhain, et al., 2021).

Sowohl bei Sharman et al. (2004) als auch bei Westman et al. (2005) bzw. der ursprünglichen Studie von Yancy et al. (2004) veränderte sich das LDL-Cholesterin in den Interventionsgruppen nicht signifikant. Dennoch zeigte sich in den Subklassen-Untersuchungen, dass es zu einer Abnahme von kleinen LDL-Partikeln und einer Zunahme von größeren LDL-Partikeln kam. Verglichen mit bisherigen Erkenntnissen könnte dies mit einem geringeren Risiko für ASCVD verbunden sein, unabhängig davon, dass sich das LDL-Cholesterin insgesamt nicht veränderte. Ob der Effekt jedoch mit der ketogenen Diät an sich verbunden ist oder ob auch hier der Gewichtsverlust eine Rolle spielt, bleibt unklar. Je größer der Gewichtsverlust jedoch war, desto mehr Effekte zeigten sich bei den Cholesterin-Untergruppen in der Interventions- als auch der Kontrollgruppe. Bei Volek et al. (2004) gab es keine signifikanten Unterschiede in diesem Punkt. Ein Grund dafür könnte in der kurzen Dauer von nur vier Wochen liegen. Trotz der geringen Menge von nur drei Studien in dieser Arbeit und heterogenen Ergebnissen scheint im Vergleich mit der bisherigen Forschung eine ketogene Diät zu einer Verschiebung verschiedener LDL-Cholesterin-Unterklassen führen zu können, die möglicherweise vorteilhaft für das ASCVD-Risiko sein könnte. Inwiefern eine ketogene Diät unabhängig von einer Gewichtsabnahme, oder ggf. eine kohlenhydratarme Diät mit einer größeren Menge an erlaubten Kohlenhydraten zu ähnlichen Ergebnissen führen könnte, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

4.2 Risikoklassifizierung

Außer einem Vorher-Nachher-Vergleich von Blutwerten und einer theoretischen Interpretation daraus wurden in den Studien keine harten Endpunkte wie beispielsweise das Auftreten von myokardialen Infarkten oder Schlaganfällen untersucht. Inwiefern eine ketogene Diät daher tatsächlich Einfluss auf die Entstehung von ASCVD hat, ist nicht ersichtlich. Dies hängt mitunter mit vergleichsweise kurzen Studiendauern aber auch mit der Schwierigkeit zusammen, dass Korrelationen nicht gleichzeitig auf kausale Zusammenhänge schließen lassen (Braunecker, 2021). Eine Möglichkeit könnte hier jedoch der Vergleich mit dem SCORE2 bzw. dem SCORE2-OP (siehe auch Abb. 2, Kapitel 1.1.9) darstellen, welche das tödliche und nicht-tödliche 10-Jahresrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufzeigen (Visseren, et al., 2021). Unabhängig von den weiteren dort beschriebenen Risikofaktoren wie dem Geschlecht, dem Raucherstatus, dem Alter und dem systolischen Blutdruck, können dennoch auch für die in dieser Arbeit untersuchten Lipide in Form des non-HDL-Cholesterins mögliche Veränderungen des Risikos beschrieben werden. Ein geringeres oder höheres Risiko ergibt sich hierbei beim Überschreiten von bestimmten Grenzwerten. Im Vergleich mit den hier untersuchten Studien zeigt sich dabei, dass es unter der Berechnung des non-HDL (Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) bei Johnstone et al. (2011), Phillips et al. (2008), Sharman et al. (2004), Volek et al. (2004), Forsythe et al. (2007) und Yancy et al. (2004) zu keinen Änderungen in Bezug auf die Grenzwerte kommt. Die ersten vier weisen vor als auch nach den Interventionen Werte unter 150 Milligramm pro Deziliter auf, die beiden letzteren befinden sich zwischen 150 und 200 Milligramm pro Deziliter. Einzig bei Brehm et al. (2003) ist der non-HDL-Wert vor der ketogenen Diät zwischen 150 und 200 Milligramm pro Deziliter ($206,32 \text{ mg/dL} - 51,77 \text{ mg/dL} = 154,55 \text{ mg/dL}$) und nach drei Monaten Intervention unter 150 Milligramm pro Deziliter ($185,68 \text{ mg/dL} - 54,09 \text{ mg/dL} = 131,59 \text{ mg/dL}$). Unter Einbeziehung weiterer Risikofaktoren in dieser Studie wie dem ausschließlich weiblichen Geschlecht, einem durchschnittlichen Alter von 44 Jahren und einem durchschnittlichen systolischen Blutdruck von 116 bzw. 112 mmHg vor bzw. nach der Intervention zeigt sich jedoch, dass sich das 10-Jahresrisiko in beiden non-HDL-Grenzwertbereichen unabhängig vom Raucherstatus nicht prozentual verändert. Somit ist in keiner der Studien im Vergleich mit dem SCORE2/-OP und den untersuchten Parametern ein Effekt auf das 10-Jahresrisiko erkennbar. Auf der anderen Seite handelt es sich bei den Grenzwerten unter 150 Milligramm pro Deziliter bereits um den geringsten non-HDL-Bereich, so dass eine prozentuale Verbesserung in Bezug auf diesen Wert nicht möglich wäre.

4.3 Methoden-Diskussion

Für die vorliegende Untersuchung wurde einzig die Datenbank PubMed genutzt. Laut eigenen Angaben umfasst PubMed mehr als 33 Millionen Zitate aus biomedizinischer Literatur von diversen Quellenarten (National Library of Medicine, o.J.). Zudem wird die Datenbank immer wieder in zahlreichen Studien als Quelle aufgeführt und scheint damit für das vorliegende Thema geeignet zu sein. Weitere

Datenbanken wurden jedoch nicht verwendet, so dass hierdurch möglicherweise Studien nicht betrachtet werden konnten, die sich nicht auf PubMed finden lassen. Zudem kann auch die Auswahl an Suchbegriffen zu einer limitierten Menge an Studienergebnissen geführt haben. Gesucht wurde mit den englischen Begriffen „ketogenic“, „ketogenic-diet“, „low-carb“, „low-carbohydrate“, „Atkins“ und „carbohydrate-restricted“. Dennoch können Studien die gleiche Thematik untersucht, jedoch keinen dieser Begriffe verwendet haben, was ebenfalls zu einer Ergebnisverzerrung geführt haben könnte.

Für die Studienauswahl wurden diverse Ein- und Ausschlusskriterien verwendet, um eine möglichst große Homogenität mit so wenig Confoundern wie möglich abzubilden. Die Zielgruppe waren hierbei übergewichtige und adipöse Erwachsene ab 18 Jahren, die scheinbar gesund und ohne bekannte Vorerkrankungen waren. Wie im vorherigen Punkt zur Risikoklassifizierung festgestellt wurde, hatten die Teilnehmer*innen in den meisten der untersuchten Studien bereits non-HDL-Plasmaspiegel, die bezogen auf den SCORE2/-OP mit dem niedrigsten 10-Jahres-Risiko in Bezug auf diesen Wert assoziiert sind. Daher stellt sich die Frage, ob die Zielgruppe für die in dieser Arbeit aufgestellten Hypothese überhaupt geeignet war, um signifikante Verbesserungen durch die ketogene Diät aufzuzeigen.

Ein Ausschlusskriterium war die vollständige Angabe aller vier untersuchten Outcome-Parameter in den einzelnen Studien. Dadurch könnten Ergebnisse nicht berücksichtigt worden sein, welche nur einen Teil dieser Werte untersuchten.

Beim Studiendesign wurde nur nach randomisiert kontrollierten Studien recherchiert, bei der die Interventionsgruppe eine ketogene Diät mit einer ungefähren Kohlenhydratmenge von 50 Gramm pro Tag oder weniger durchführte, solange Ketosemessungen die Einhaltung der Ketose bestätigten. Die tatsächlichen Mengen variierten je nach Studie von etwa 22 bis über 40 Gramm pro Tag. Als Vergleich sollten isokalorische Kontrollgruppen dienen, die keine kohlenhydratarme Diät durchführten. Die Heterogenität der Kontrollgruppen (siehe dazu 4.4) kann jedoch die Auswertung beider Gruppen erschweren. Weitere Interventionen wie z.B. Sport oder der geplante Verzehr alkoholischer Getränke sollten nicht stattfinden.

Die teilweise unterschiedlichen Vorgaben zur Energieaufnahme und die tatsächlich aufgenommene Energie wurden bereits beleuchtet. Die in einigen Studien signifikanten Unterschiede können einen Einfluss auf die Aussagekraft der dargestellten Ergebnisse haben.

Daneben unterscheiden sich weiterhin die Studiendauer und die Anzahl an Teilnehmer*innen. Die geringste Studiendauer lag bei insgesamt vier Wochen bei zwei Cross-over-Studien und die längsten Studien dauerten bis zu sechs Monate an. Die Teilnehmerzahl bewegte sich zwischen 13 und 119 Personen. Die Publikation der Studien liegt zwischen 2003 und 2011, was sich ebenfalls auf die Auswertung auswirken könnte.

4.4 Ergebnis-Diskussion

Neben den bisher beschriebenen möglichen Limitationen gibt es weitere Faktoren, die zu einer eingeschränkten Aussagekraft der vorgestellten Ergebnisse führen können. Ein Einschlusskriterium für diese Arbeit war das Vorliegen einer Ketose in den Interventionsgruppen, die eine ketogene Diät durchführten. Die Möglichkeiten der Ketonmessung wurden bereits in der Einführung (siehe Kapitel 1.2.2) beschrieben. Dabei zeigte sich, dass die verlässlichste Methode die Bestimmung des β -Hydroxybutyrats im Kapillarblut darstellt. In den untersuchten Studien wurden jedoch in allen Fällen, in denen die Messungen beschrieben sind, die Ketonkörper über einen Urin test gemessen. Hierbei kann es jedoch z.B. aufgrund von renalen Rückresorptionsmechanismen zu Messfehlern kommen und zum anderen wird hierüber vor allem das Acetoacetat bestimmt, wobei bei steigender Ketose vor allem das β -Hydroxybutyrat stark ansteigt, welches hier vermutlich nur ungenügend dargestellt werden kann (Laffel, 2000; Taboulet, et al., 2007). Die mögliche Schlussfolgerung, dass bei einer gemessenen Urin-Ketose erst recht eine Ketose im Kapillarblut bestimmt würde, ist jedoch ungenau. Zusätzlich ist weder bei Johnstone et al. (2011) noch bei Volek et al. (2004) die Häufigkeit oder die Art der Ketosemessung beschrieben, so dass eine tatsächlich vorliegende Ketose nicht klar ersichtlich ist. Bei Brehm et al. (2003) fand eine Selbstmessung der Probandinnen statt, bei Forsythe et al. (2007), Phillips et al. (2008) und Sharman et al. (2004) eine tägliche Messung im Urin und bei Yancy et al. (2004) fand der gleiche Test ein bis zweimal im Monat statt. In keiner Studie ist die genaue Durchführung und mögliche Ungenauigkeiten durch Messfehler beschrieben. Daneben ist die Ketose auch von der aufgenommenen Proteinmenge abhängig und davon beeinflussbar. Je mehr Proteine verzehrt werden, desto mehr Energie kann hieraus anstatt aus den Fetten gewonnen werden, was in einer geringeren Ketonkörperkonzentration münden könnte (Stocker, Aubry, Bally, Nuoffer, & Stanga, 2019). Wie in Tabelle 2 zu sehen ist, sind Vorgaben zur Proteinaufnahme in den Interventionsgruppen zum Teil nicht beschrieben und in einigen Studien mit 30 Prozent angegeben. Eine mögliche Beeinflussung ist daher nicht auszuschließen.

Auch die Makronährstoffzusammensetzung bei den Kontrollgruppen unterschied sich voneinander. Die Vorgaben bei den Kohlenhydraten lagen bei 35 bis 55 Energieprozent, teilweise gab es gar keine Vorgaben dazu. Beim Fett wurden Zufuhrempfehlungen von 25 bis 35 Energieprozent gegeben und in einer Studie lediglich der Hinweis von weniger als 30 Energieprozent. Beim Protein lagen die Vorgaben zwischen 15 und 30 Energieprozent und zum Teil gab es hier keinerlei Empfehlungen. Zusätzlich dazu wurden in einigen Studien ausschließlich den Teilnehmer*innen der Interventionsgruppe Nahrungsergänzungsmittel mit Vitaminen, Mineralien und teilweise weiteren Inhaltsstoffen verordnet, um eine mögliche Unterversorgung auszuschließen (siehe Tab. 2). Welche Wechselwirkungen dies möglicherweise verursachte und inwieweit die Kontrollgruppen ausreichend versorgt waren, ist nicht bekannt.

Weiterhin ist nicht beschrieben, ob die Teilnehmer*innen sich an alle Empfehlungen hielten, ob ohne Empfehlung Sport betrieben wurde oder welche anderen Nahrungsergänzungsmittel, außer die bei den Ausschlusskriterien in Tabelle 2 beschriebenen, möglicherweise zugeführt wurden. Dies alles kann einen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Daten haben.

5 Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit untersuchte, inwiefern ketogene Diäten bei übergewichtigen und adipösen Erwachsenen zu verbesserten Blutlipiden und damit zu einem geringeren Risiko für atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen führen könnten. Im Gegensatz zu bisherigen Übersichtsarbeiten sollten dabei ausschließlich scheinbar gesunde Personen eingeschlossen werden.

Die hier untersuchten Studien lassen in Bezug auf das Gesamtcholesterin sowie auf das LDL- und HDL-Cholesterin keine klaren Empfehlungen bezüglich einer vorteilhafteren Wirkung ketogener Diäten gegenüber anderen Diäten zu. Einzig die Triglyzeride zeigten in einigen Untersuchungen stärkere Verbesserungen durch eine ketogene Diät, und bei den LDL-Untergruppen schienen ähnliche Effekte wie in bisherigen Forschungen in Bezug auf die Verschiebung von kleineren atherogenen LDL-Partikeln hin zu mehr großen LDL-Partikeln aufgetreten zu sein, was mit einer Verbesserung für das kardiovaskuläre Risiko diskutiert wird.

Dennoch wurde das Ziel dieser Arbeit, Effekte unabhängig von reinen Gewichtsabnahmen aufzuzeigen, nicht erfüllt, da neben sehr heterogenen Ergebnissen weitere Daten, wie zum Beispiel die detaillierte Aufschlüsselung des Lebensmittelverzehrs fehlten und so eine genaue Abschätzung von Ursache-Wirkungs-Beziehungen erschwert wird. Weitere Forschung ist nötig, um die genaue Wirkungsweise von Ketonkörpern und mögliche damit verbundene Effekte auf die Lipide zu verstehen. Ebenso sollte die Durchführung dieser Diät in Studien nationalen und internationalen Empfehlungen in Bezug auf Lebensmittelgruppen näherkommen, so dass beispielsweise ein hoher Konsum tierischer Lebensmittel nicht bereits im Vorfeld im Widerspruch zu den Zielen einer kardiovaskulären Risikoreduktion steht.

Literaturverzeichnis

- Aburto, N., Hanson, S., Gutierrez, H., Hooper, L., Elliott, P., & Cappuccio, F. (2013). Effect of increased potassium intake on cardiovascular risk factors and disease: systematic review and meta-analyses. *BMJ*, *346*(f1378), S. 1-19. doi:10.1136/bmj.f1378
- Afilalo, J., Alexander, K., Mack, M., Maurer, M., Green, P., Allen, L., . . . Forman, D. (2014). Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, *63*(8), S. 747-762. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070
- Afshin, A., Micha, R., Khatibzadeh, S., & Mozaffarian, D. (2014). Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(1), S. 278-288. doi:10.3945/ajcn.113.076901
- Albanese, A., Prevedello, L., Markovich, M., Busetto, L., Vettor, R., & Foletto, M. (2019). Pre-operative Very Low Calorie Ketogenic Diet (VLCKD) vs. Very Low Calorie Diet (VLCD): Surgical Impact. *Obesity Surgery*, *29*(1), S. 292-296. doi:10.1007/s11695-018-3523-2
- AMBOSS GmbH. (2021). *Atherosklerose und kardiovaskuläre Prävention*. Abgerufen am 25. Oktober 2021 von AMBOSS:
https://www.amboss.com/de/wissen/Atherosklerose_und_kardiovaskul%C3%A4re_Pr%C3%A4vention/
- Anderson, J. (2015). Measuring breath acetone for monitoring fat loss: Review. *Obesity*, *23*(12), S. 2327-2334. doi:10.1002/oby.21242
- Anthonisen, N., Skeans, M., Wise, R., Manfreda, J., Kanner, R., & Connett, J. (2005). The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Annals of Internal Medicine*, *142*(4), S. 233-239. doi:10.7326/0003-4819-142-4-200502150-00005
- Aoyama, T., Nosaka, N., & Kasai, M. (2007). Research on the nutritional characteristics of medium-chain fatty acids. *The Journal of Medical Investigation*, *54*(3-4), S. 385-388. doi:10.2152/jmi.54.385
- Aune, D., Sen, A., Prasad, M., Norat, T., Janszky, I., Tonstad, S., . . . Romundstad, P. (2016). BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*, *353*(i2156), S. 1-17. doi:10.1136/bmj.i2156
- Austin, M., King, M., Vranizan, K., & Krauss, R. (1990). Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*, *82*(2), S. 495-506. doi:10.1161/01.cir.82.2.495
- Bachmann, J., Willis, B., Ayers, C., Khera, A., & Berry, J. (2012). Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation*, *125*(25), S. 3092-3098. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.065490
- Baigent, C., Blackwell, L., Emberson, J., Holland, L., Reith, C., Bhala, N., . . . Collins, R. (2010). Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*, *376*(9753), S. 1670-1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- Berneis, K., & Krauss, R. (2002). Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *Journal of Lipid Research*, *43*(9), S. 1363-1379. doi:10.1194/jlr.r200004-jlr200

- Bhandary, S., & Aguan, K. (2015). Pyruvate dehydrogenase complex deficiency and its relationship with epilepsy frequency--An overview. *Epilepsy Research, 116*, S. 40-52. doi:10.1016/j.eplesyres.2015.07.002
- Bier, D., Brosnan, J., Flatt, J., Hanson, R., Heird, W., Hellerstein, M., . . . Uauy, R. (1999). Report of the IDECG Working Group on lower and upper limits of carbohydrate and fat intake. International Dietary Energy Consultative Group. *European Journal of Clinical Nutrition, Supplement 53*, S. 177-178. doi:10.1038/sj.ejcn.1600759
- Bowman, L., Hopewell, J., Chen, F., Wallendszus, K., Stevens, W., Collins, R., . . . Landray, M. (2017). Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. *The New England Journal of Medicine, 377*(13), S. 1217-1227. doi:10.1056/NEJMoa1706444
- Braunecker, C. (2021). *How to do Statistik und SPSS*. Wien: facultas.
- Brehm, B. J., Seeley, R. J., Daniels, S. R., & D'Alessio, D. A. (2003). A Randomized Trial Comparing a Very Low Carbohydrate Diet and a Calorie-Restricted Low Fat Diet on Body Weight and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 88*(4), S. 1617-1623. doi:10.1210/jc.2002-021480
- Buse, J., Wexler, D., Tsapas, A., Rossing, P., Mingrone, G., Mathieu, C., . . . Davies, M. (2020). 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care, 43*(2), S. 487-493. doi:10.2337/dci19-0066
- Cahill Jr, G. (2006). Fuel metabolism in starvation. *Annual Review of Nutrition, 26*, S. 1-22. doi:10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258
- Caprio, M., Infante, M., Moriconi, E., Armani, A., Fabbri, A., Mantovani, G., . . . Lenzi, A. (2019). Very-low-calorie ketogenic diet (VLCKD) in the management of metabolic diseases: systematic review and consensus statement from the Italian Society of Endocrinology (SIE). *Journal of Endocrinological Investigation, 42*, S. 1365-1386. doi:10.1007/s40618-019-01061-2
- Castellana, M., Conte, E., Cignarelli, A., Perrini, S., Giustina, A., Giovanella, L., . . . Trimboli, P. (2019). Efficacy and safety of very low calorie ketogenic diet (VLCKD) in patients with overweight and obesity: A systematic review and meta-analysis. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 21*(1), S. 5-16. doi:10.1007/s11154-019-09514-y
- Chapman, M., Laplaud, P., Luc, G., Forgez, P., Bruckert, E., Goulinet, S., & Lagrange, D. (1988). Further resolution of the low density lipoprotein spectrum in normal human plasma: physicochemical characteristics of discrete subspecies separated by density gradient ultracentrifugation. *Journal of Lipid Research, 29*(4), S. 442-458. doi:10.1016/S0022-2275(20)38518-7
- Chawla, S., Silva, F., Medeiros, S., Mekary, R., & Radenkovic, D. (2020). The Effect of Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets on Weight Loss and Lipid Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients, 12*(12), S. 1-21. doi:10.3390/nu12123774
- Choi, Y., Jeon, S.-M., & Shin, S. (2020). Impact of a Ketogenic Diet on Metabolic Parameters in Patients with Obesity or Overweight and with or without Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients, 12*(7), S. 1-19. doi:10.3390/nu12072005

- Cochrane Deutschland Stiftung (CDS). (2020). *Statistische Vergleiche mit kleinen Stichproben oder wenigen Endpunktereignissen können irreführend sein*. Abgerufen am 18. November 2021 von Wissen was wirkt - Cochrane bloggt auf deutsch: <https://wissenwaswirkt.org/2-15-statistische-vergleiche-mit-kleinen-stichproben-oder-wenigen-endpunktereignissen-koennen-irrefuehrend-sein>
- Cooney, G., Dwan, K., Greig, C., Lawlor, D., Rimer, J., Waugh, F., . . . Mead, G. (2013). Exercise for depression. *Cochrane Library*, 9(CD004366), S. 1-132. doi:10.1002/14651858.CD004366.pub6
- Coppola, G., D'Aniello, A., Messina, T., Di Pasquale, F., della Corte, R., Pascotta, A., & Verrotti, A. (2011). Low glycemic index diet in children and young adults with refractory epilepsy: first Italian experience. *Seizure*, 20(7), S. 526-528. doi:10.1016/j.seizure.2011.03.008
- Critchley, J., & Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*, 290(1), S. 86-97. doi:10.1001/jama.290.1.86
- Densen, M., Ryan, D., Apovian, C., Ard, J., Comuzzie, A., Donato, K., . . . Tomaselli, G. (2014). 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. *Circulation*, 129(25 Supplement 25), S. 102-138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2000). *Fett*. Abgerufen am 16. November 2021 von DGE: <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/fett/?L=0>
- Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K., Thompson, A., . . . Danesh, J. (2009). Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*, 302(18), S. 1993-2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
- Di Lorenzo, C., Coppola, G., Bracaglia, M., Lenola, D., Evangelista, M., Sirianni, G., . . . Pierelli, F. (2016). Cortical functional correlates of responsiveness to short-lasting preventive intervention with ketogenic diet in migraine: a multimodal evoked potentials study. *The Journal of Headache and Pain*, 17(58), S. 1-10. doi:10.1186/s10194-016-0650-9
- Di Lorenzo, C., Coppola, G., Sirianni, G., Di Lorenzo, G., Bracaglia, M., Di Lenola, D., . . . Pierelli, F. (2015). Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *European Journal of Neurology*, 22(1), S. 170-177. doi:10.1111/ene.12550
- Doll, R., Peto, R., Boreham, J., & Sutherland, I. (2004). Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 328(1519), S. 1-9. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE
- Dorresteijn, J., Visseren, F., Ridker, P., Braunwald, E., Wassink, A., Paynter, N., . . . Cook, N. (2011). Estimating treatment effects for individual patients based on the results of randomised clinical trials. *BMJ*, 343(d5888), S. 1-13. doi:10.1136/bmj.d5888
- Eilat-Adar, S., Sinai, T., Yosefy, C., & Henkin, Y. (2013). Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention. *Nutrients*, 5(9), S. 3646-3483. doi:10.3390/nu5093646
- Ekelund, U., Tarp, J., Steene-Johannessen, J., Hansen, B., Jefferis, B., Fagerland, M., . . . Lee, I.-M. (2019). Dose-response associations between accelerometry measured physical activity and sedentary time and all cause mortality: systematic review and harmonised meta-analysis. *BMJ*, 366(14570), S. 1-10. doi:10.1136/bmj.l4570

- Elliott, J., Bodinier, B., Bond, T., Chadeau-Hyam, M., Evangelou, E., Moons, K., . . . Tzoulaki, I. (2020). Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score-Enhanced Prediction Model vs a Clinical Risk Score for Coronary Artery Disease. *JAMA*, 323(7), S. 636-645. doi: 10.1001/jama.2019.22241
- Erickson, N., & Boscheri, A. (2016). Ketogene Diäten. *Aktuelle Ernährungsmedizin*, 41, S. 458-476. doi:10.1055/s-0042-119172
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvado, J., Covas, M.-I., Corella, D., Arós, F., . . . Martínez-González, M. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England Journal of Medicine*, 378(25), S. e34(1)-e34(14). doi:10.1056/NEJMoa1800389
- European Heart Network. (2017). *Transforming European food and drink policies for cardiovascular health*. Abgerufen am 3. November 2021 von European Heart Network: <https://ehnheart.org/publications-and-papers/publications/1093:transforming-european-food-and-drinks-policies-for-cardiovascular-health.html>
- Falkenhain, K., Roach, L., McCreary, S., McArthur, E., Weiss, E., Francois, M., & Little, J. (2021). Effect of carbohydrate-restricted dietary interventions on LDL particle size and number in adults in the context of weight loss or weight maintenance: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 114(4), S. 1455-1466. doi:10.1093/ajcn/nqab212
- Ference, B., Ginsberg, H., Graham, I., Ray, K., Packard, C., Bruckert, E., . . . Catapano, A. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38(32), S. 2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
- Fischer-Rasokat, U., Dill, T., & Hamm, C. W. (2018). Koronare Herzkrankheit. In H.-W. Baenkler, Bieber, C., R. Brandt, T. T. Chatterjee, & K. Arastéh (Hrsg.), *Duale Reihe Innere Medizin* (S. 61-82). Stuttgart: Georg Thieme.
- Forsythe, C. E., Phinney, S. D., Fernandez, M. L., Quann, E. E., Wood, R. J., Bibus, D. M., . . . Volek, J. S. (2007). Comparison of Low Fat and Low Carbohydrate Diets on Circulating Fatty Acid Composition and Markers of Inflammation. *Lipids*, 43(1), S. 65-77. doi:10.1007/s11745-007-3132-7
- Foster, G., Wyatt, H., Hill, J., McGuckin, B., Brill, C., Mohammed, B., . . . Klein, S. (2003). A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *The New England Journal of Medicine*, 348(21), S. 2082-2090. doi:10.1056/NEJMoa022207
- Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B., Stene, M., Sethi, A., Remaley, A., Schnohr, P., . . . Tybjaerg-Hansen, A. (2008). Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA*, 299(21), S. 2524-2532. doi:10.1001/jama.299.21.2524
- Fukao, T., Lopaschuk, G., & Mitchell, G. (2004). Pathways and control of ketone body metabolism: on the fringe of lipid biochemistry. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), S. 243-251. doi:10.1016/j.plefa.2003.11.001
- Gasior, M., Rogawski, M., & Hartman, A. (2006). Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behavioural Pharmacology*, 17(5-6), S. 431-439. doi:10.1097/00008877-200609000-00009

- Ge, L., Sadeghirad, B., Ball, G., da Costa, B., Hitchcock, C., Svendrovski, A., . . . Johnston, B. (2020). Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, *369*(m696), S. 1-12. doi:10.1136/bmj.m696
- Giacco, R., Costabile, G., Pepa, G., Anniballi, G., Griffo, E., Mangione, A., . . . Riccardi, G. (2014). A whole-grain cereal-based diet lowers postprandial plasma insulin and triglyceride levels in individuals with metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, *24*(8), S. 837-844. doi:10.1016/j.numecd.2014.01.007
- Glasziou, P., & Irwig, L. (1995). An evidence based approach to individualising treatment. *BMJ*, *311*(7016), S. 1356-1359. doi:10.1136/bmj.311.7016.1356
- Global BMI Mortality Collaboration. (2016). Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet*, *388*(10046), S. 776-786. doi:10.1016/S0140-6736(16)30175-1
- Grabacka, M., Pierzchalska, M., Dean, M., & Reiss, K. (2016). Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α . *International Journal of Molecular Sciences*, *17*(12), S. 1-24. doi:10.3390/ijms17122093
- Griffin, B. (1999). Lipoprotein atherogenicity: an overview of current mechanisms. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *58*(1), S. 163-169. doi:10.1079/pns19990022
- Guasch-Ferré, M., Satija, A., Blondin, S., Janiszewski, M., Emlen, E., O`Connor, L., . . . Stampfer, M. (2019). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Red Meat Consumption in Comparison With Various Comparison Diets on Cardiovascular Risk Factors. *Circulation*, *139*(15), S. 1828-1845. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035225
- Gupta, R., Gupta, S., Sharma, S., Sinha, D., & Mehrotra, R. (2019). Risk of Coronary Heart Disease Among Smokeless Tobacco Users: Results of Systematic Review and Meta-Analysis of Global Data. *Nicotine & Tobacco Research*, *21*(1), S. 25-31. doi:10.1093/ntr/nty002
- Halle, M., Berg, A., Baumstark, M., & Keul, J. (1998). LDL-Subfraktionen und koronare Herzerkrankung – Eine Übersicht. *Zeitschrift für Kardiologie*, *87*(5), S. 317-330. doi:10.1007/s003920050187
- Harrasser, S. (2020). Der Lipoproteinstoffwechsel. In F. Horn, *Biochemie des Menschen* (S. 190-196). Stuttgart: Georg Thieme.
- Hashim, S., & VanItallie, T. (2014). Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester. *Journal of Lipid Research*, *55*(9), S. 1818-1826. doi:10.1194/jlr.R046599
- Henderson, S., Vogel, J., Barr, L., Garvin, F., Jones, J., & Constantini, L. (2009). Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Nutrition & Metabolism*, *6*(31), S. 1-25. doi:10.1186/1743-7075-6-31
- Hippisley-Cox, J., Coupland, C., & Brindle, P. (2017). Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*, *357*(j2099), S. 1-21. doi:10.1136/bmj.j2099
- Holmes, M., Asselbergs, F., Palmer, T., Drenos, F., Lanktree, M., Nelson, C., . . . Casas, J. (2015). Mendelian randomization of blood lipids for coronary heart disease. *European Heart Journal*, *36*(9), S. 539-550. doi:10.1093/eurheartj/ehf571

- Holmes, M., Dake, C., Zuccolo, L., Silverwood, R., Gup, Y., Ye, Z., . . . Casas, J. (2014). Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ*, *349*(g4164), S. 1-16. doi:10.1136/bmj.g4164
- Howell, S., & Kones, R. (2017). "Calories in, calories out" and macronutrient intake: the hope, hype, and science of calories. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism*, *313*(5), S. 608-612. doi:10.1152/ajpendo.00156.2017
- Huck, K. (2018). Zerebrovaskuläre Erkrankungen. In H.-W. Baenkler, C. Bieber, R. Brandt, T. T. Chatterjee, & K. Arastéh (Hrsg.), *Duale Reihe Innere Medizin* (S. 295-298). Stuttgart: Georg Thieme.
- Huttenlocher, P., Wilbourn, A., & Signore, J. (1971). Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*, *21*(11), S. 1097-1103. doi:10.1212/wnl.21.11.1097
- Hyde, P., Lustberg, M., Miller, V., LaFountain, R., & Volek, J. (2017). Pleiotropic effects of nutritional ketosis: Conceptual framework for keto-adaptation as a breast cancer therapy. *Cancer Treatment and Research Communications*, *12*, S. 32-39. doi:10.1016/j.ctarc.2017.06.001
- Hyde, P., Sapper, T., Crabtree, C., LaFountain, R., Bowling, M., Buga, A., . . . Volek, J. (2019). Dietary carbohydrate restriction improves metabolic syndrome independent of weight loss. *The American Society for Clinical Investigation*, *23*(2), S. 1-16. doi:10.1080/07315724.2004.10719359
- Ioannidis, J., & Tzoulaki, I. (2012). Minimal and null predictive effects for the most popular blood biomarkers of cardiovascular disease. *Circulation Research*, *110*(5), S. 658-662. doi:10.1161/RES.0b013e31824da8ad
- Jenkins, D., Wolever, T., Taylor, R., Barker, H., Fielden, H., Baldwin, J., . . . Goff, D. (1981). Glycemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *34*(3), S. 362-366. doi:10.1093/ajcn/34.3.362
- Johnstone, A. M., Lobley, G. E., Horgan, G. W., Bremner, D. M., Fyfe, C. L., Morrice, P. C., & Duthie, G. G. (2011). Effects of a high-protein, low-carbohydrate v. high-protein, moderate-carbohydrate weight-loss diet on antioxidant status, endothelial markers and plasma indices of the cardiometabolic profile. *British Journal of Nutrition*, *106*(2), S. 282-291. doi:10.1017/S0007114511000092
- Kamigaki, A., Siscovick, D., Schwartz, S., Psaty, B., Edwards, K., Raghunathan, T., & Austin, M. (2001). Low Density Lipoprotein Particle Size and Risk of Early-Onset Myocardial Infarction in Women. *American Journal of Epidemiology*, *153*(10), S. 939-945. doi:10.1093/aje/153.10.939
- Kirkpatrick, C., Bolick, J., Kris-Etherton, P., Sikand, G., Aspary, K., Soffer, D., . . . Maki, K. (2019). Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: A scientific statement from the Nati. *Journal of Clinical Lipidology*, *13*(5), S. 689-711. doi:10.1016/j.jacl.2019.08.003
- Kivimäki, M., & Steptoe, A. (2017). Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*, *15*(4), S. 215-229. doi:10.1038/nrcardio.2017.189

- Klement, R., & Kämmerer, U. (2011). Is there a role for carbohydrate restriction in the treatment and prevention of cancer? *Nutrition & Metabolism*, 8(75), S. 1-16. doi:10.1186/1743-7075-8-75
- Klement, R., Brehm, N., & Sweeney, R. (2020). Ketogenic diets in medical oncology: a systematic review with focus on clinical outcomes. *Medical Oncology*, 37(2), S. 1-12. doi:10.1007/s12032-020-1337-2
- Klepper, J., & Leiendecker, B. (2011). Ketogene Diät bei refraktärer Epilepsie im Kindesalter. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 159(739), S. 739-744. doi:10.1007/s00112-011-2396-4
- Klepper, J., Della Marina, A., Elpers, C., Feucht, M., Leiendecker, B., van Teeffelen-Heithoff, A., . . . Wohlrab, G. (2014). *Leitlinien der Gesellschaft für Neuropädiatrie - Ketogene Diäten*. Abgerufen am 10. November 2021 von AWMF: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/022-021.html>
- Kossoff, E., & Hartman, A. (2012). Ketogenic diets: new advances for metabolism-based therapies. *Current Opinion in Neurology*, 25(2), S. 173-178. doi:10.1097/WCO.0b013e3283515e4a
- Kossoff, E., & Wang, H.-S. (2013). Dietary therapies for epilepsy. *Biomedical Journal*, 36(1), S. 2-8. doi:10.4103/2319-4170.107152
- Kossoff, E., Cervenka, M., Henry, B., Haney, C., & Turner, Z. (2013). A decade of the modified Atkins diet (2003–2013): Results, insights, and future directions. *Epilepsy Behaviour*, 29(3), S. 437-442. doi:10.1016/j.yebeh.2013.09.032
- Kossoff, E., McGrogan, J., Bluml, R., Pillas, D., Rubenstein, J., & Vining, E. (2006). A modified Atkins diet is effective for the treatment of intractable pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 47(2), S. 421-424. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00438.x
- Krikorian, R., Shidler, M., Dangelo, K., Couch, S., Benoit, S., & Clegg, D. (2012). Dietary ketosis enhances memory in mild cognitive impairment. *Neurobiology of Aging*, 33(2), S. 19-27. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.006
- Kristensen, S., Rorth, R., Jhund, P., Docherty, K., Sattar, N., Preiss, D., . . . McMurray, J. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet - Diabetes & Endocrinology*, 7(10), S. 776-785. doi:10.1016/S2213-8587(19)30249-9
- Laffel, L. (2000). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 15(6), S. 412-426. doi:10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8
- Lean, M., Leslie, W., Barnes, A., Brosnahan, N., Thom, G., McCombie, L., . . . Taylor, R. (2019). Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *The Lancet - Diabetes & Endocrinology*, 7(5), S. 344-355. doi:10.1016/S2213-8587(19)30068-3
- Lee, P., & Kossoff, E. (2011). Dietary treatments for epilepsy: management guidelines for the general practitioner. *Epilepsy & Behaviour*, 21(2), S. 115-121. doi:10.1016/j.yebeh.2011.03.008
- Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., & Collins, R. (2002). Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *The Lancet*, 360(9349), S. 1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8

- Lim, S., Vos, T., Flaxman, A., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., . . . Ezzati, M. (2012). A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, *380*(9859), S. 2224-2260. doi:10.1016/S0140-6736(12)61766-8
- Lin, A., Turner, Z., Coerrler, S., Stanfield, A., & Kossoff, E. (2017). Complications during ketogenic diet initiation: prevalence, treatment, and Influence on seizure outcomes. *Pediatric Neurology*, *68*, S. 35-39. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.007
- Luo, C., Zhang, Y., Ding, Y., Shan, Z., Chen, S., Yu, M., . . . Liu, L. (2014). Nut consumption and risk of type 2 diabetes, cardiovascular disease, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *100*(1), S. 256-269. doi:10.3945/ajcn.113.076109
- Lv, X., Sun, J., Bi, Y., Yu, M., Lu, J., Zhao, L., & Xu, Y. (2015). Risk of all-cause mortality and cardiovascular disease associated with secondhand smoke exposure: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*, *199*, S. 106-115. doi:10.1016/j.ijcard.2015.07.011
- Mach, F., Baigent, C., Catapano, A., Koskinas, K., Casula, M., Badimon, L., . . . Wiklund, O. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal*, *41*(1), S. 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- Mann, W., Usadel, K.-H., & Wahl, P. (2018). Diabetologie. In Baenkler, H.-W., C. Bieber, R. Brand, T. Chatterjee, & K. Arastéh (Hrsg.), *Duale Reihe Innerne Medizin* (S. 691-718). Stuttgart: Georg Thieme.
- Martin, K., Jackson, C., Levy, R., & Cooper, P. (2016). Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Library*, *2:CD001903*, S. 1-28. doi:10.1002/14651858.CD001903.pub3
- Marx, N., Davies, M., Grant, P., Mathieu, C., Petrie, J., Cosentino, F., & Buse, J. (2021). Guideline recommendations and the positioning of newer drugs in type 2 diabetes care. *The Lancet - Diabetes & Endocrinology*, *9*(1), S. 46-52. doi:10.1016/S2213-8587(20)30343-0
- McDonald, L. (1998). *The Ketogenic Diet: A complete guide for the Dieter and Practitioner*. Austin, Tx: Morris Publishing.
- McPherson, P., & McEneny, J. (2012). The biochemistry of ketogenesis and its role in weight management, neurological disease and oxidative stress. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *68*(1), S. 141-151. doi:10.1007/s13105-011-0112-4
- Mestral, C. d., & Stringhini, S. (2017). Socioeconomic Status and Cardiovascular Disease: an Update. *Current Cardiology Reports*, *19*(11), S. 1-12. doi:10.1007/s11886-017-0917-z
- Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E., . . . Baigent, C. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*, *380*(9841), S. 581-590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
- Millwood, I., Walters, R., Mei, X., Guo, Y., Yang, L., Bian, Z., . . . Chen, Z. (2019). Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *The Lancet*, *393*(10183), S. 1831-1842. doi:10.1016/S0140-6736(18)31772-0
- Mons, U., Müezzinger, A., Gellert, C., Schöttker, B., Abnet, C., Bobak, M., . . . Brenner, H. (2015). Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and

- mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ*, 350(h1551), S. 1-12. doi:10.1136/bmj.h1551
- Mosley, J., Gupta, D., Tan, J., Yao, J., Wells, Q., Shaffer, C., . . . Wang, T. (2020). Predictive Accuracy of a Polygenic Risk Score Compared With a Clinical Risk Score for Incident Coronary Heart Disease. *JAMA*, 323(7), S. 627-635. doi:10.1001/jama.2019.21782
- Muscogiuri, G., El Ghoch, M., Colao, A., Hassapidou, M., Yumuk, V., & Busetto, L. (2021). European Guidelines for Obesity Management in Adults with a Very Low-Calorie Ketogenic Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity Facts*, 14, S. 222-245. doi:10.1159/000515381
- Muzykewicz, D., Lyczkowski, D., Memon, N., Conant, K., Pfeifer, H., & Thiele, E. (2009). Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 50(5), S. 1118-1126. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01959.x
- Naseer, F., Shabbir, A., Livingstone, B., Price, R., Syn, N., & Flannery, O. (2018). The Efficacy of Energy-Restricted Diets in Achieving Preoperative Weight Loss for Bariatric Patients: a Systematic Review. *Obesity Surgery*, 28(11), S. 3678-3690. doi:10.1007/s11695-018-3451-1
- National Library of Medicine. (o.J.). *PubMed*. Abgerufen am 22. November 2021 von National Library of Medicine: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). (2017). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*, 390(10113), S. 2627-2642. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3
- Newman, J., & Verdin, E. (2014). Ketone bodies as signaling metabolites. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 25(1), S. 42-52. doi:10.1016/j.tem.2013.09.002
- Och, U., Fischer, T., & Marquardt, T. (2017). Ketogene Diät – eine Herausforderung. *Ernährungs Umschau*, 64(8), S. M444-M457. doi:10.4455/eu.2017.031
- O'Neill, B. (2020). Effect of low-carbohydrate diets on cardiometabolic risk, insulin resistance, and metabolic syndrome. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 27(5), S. 301-307. doi:10.1097/MED.0000000000000569
- Opie, R., Itsiopoulos, C., Parletta, N., Sanchez-Villegas, A., Akbaraly, T., Ruusunen, A., & Jacka, F. (2017). Dietary recommendations for the prevention of depression. *Nutritional Neuroscience*, 20(3), S. 161-171. doi:10.1179/1476830515Y.0000000043
- Paoli, A., Rubini, A., Volek, J., & Grimaldi, K. (2013). Beyond weight loss: a review of the therapeutic uses of very-low-carbohydrate (ketogenic) diets. *European Journal of Clinical Nutrition*, 67(8), S. 789-796. doi:10.1038/ejcn.2013.116
- Pencina, K., Thanassoulis, G., Wilkins, J., Vasan, R., Navar, A., Peterson, E., . . . Sniderman, A. (2019). Trajectories of Non-HDL Cholesterol Across Midlife: Implications for Cardiovascular Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(1), S. 70-79. doi:10.1016/j.jacc.2019.04.047
- Peng, D., Fong, A., & van Pelt, A. (2017). Original Research: The Effects of Red Yeast Rice Supplementation on Cholesterol Levels in Adults. *The American Journal of Nursing*, 117(8), S. 46-54. doi:10.1097/01.NAJ.0000521973.38717.2e
- Peters, S., Huxley, R., & Woodward, M. (2014). Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *The Lancet*, 383(9933), S. 1973-80. doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4

- Pfeifer, H., & Thiele, E. (2005). Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*, *65*(11), S. 1810-1812. doi:10.1212/01.wnl.0000187071.24292.9e
- Phillips, M., Murtagh, D., Gilbertson, L., Aszetely, F., & Lynch, C. (2018). Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Movement Disorders*, *33*(8), S. 1306-1314. doi:10.1002/mds.27390
- Phillips, S. A., Jurva, J. W., Syed, A. Q., Syed, A. Q., Kulinski, J. P., Pleuss, J., . . . Gutterman, D. D. (2008). Benefit of Low-Fat Over Low-Carbohydrate Diet on Endothelial Health in Obesity. *Hypertension*, *51*(2), S. 376-382. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.101824
- Piepoli, M., Hoes, A., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A., . . . Binno, S. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, *37*(29), S. 2315-2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106
- Poole, R., Kennedy, O., Roderick, P., Fallowfield, J., Hayes, P., & Parkes, J. (2017). Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *BMJ*, *359*(j5024), S. 1-18. doi:10.1136/bmj.j5024
- Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H., & Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, *316*, S. 1043-1047. doi:10.1136/bmj.316.7137.1043
- Ras, R., Geleijnse, J., & Trautwein, E. (2014). LDL-cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: a meta-analysis of randomised controlled studies. *The British Journal of Nutrition*, *112*(2), S. 214-219. doi:10.1017/S0007114514000750
- Rassow, J., Hauser, K., Netzker, R., & Deutzmann, R. (2016). *Biochemie*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Reger, M., Henderson, S., Hale, C., Cholerton, B., Baker, L., Watson, G., . . . Craft, S. (2004). Effects of beta-hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults. *Neurobiology of Aging*, *25*(3), S. 311-314. doi:10.1016/S0197-4580(03)00087-3
- Rozanski, A. (2014). Behavioral cardiology: current advances and future directions. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(1), S. 100-110. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.047
- Ryan, D. (2016). Guidelines for Obesity Management. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *45*(3), S. 501-510. doi:10.1016/j.ecl.2016.04.003
- Sacks, F., Svetkey, L., Vollmer, W., Appel, L., Bray, G., Harsha, D., . . . Lin, P. (2001). Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *The New England Journal of Medicine*, *344*(1), S. 3-10. doi:10.1056/NEJM200101043440101
- Samaha, F., Iqbal, N., Seshadri, P., Chicano, K., Daily, D., McGrory, J., . . . Stern, L. (2003). A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *The New England Journal of Medicine*, *348*(21), S. 2074-2081. doi:10.1056/NEJMoa022637
- Sarwar, N., Gao, P., Kondapally Seshasai, S., Gobin, R., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., . . . Danesh, J. (2010). Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *The Lancet*, *375*(9733), S. 2215-22. doi:10.1016/S0140-6736(10)60484-9

- Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E., Kohl 3rd, H., Haskell, W., & Lee, I.-M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, *124*(7), S. 789-795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710
- Schiavo, L., Pilone, V., Rossetti, G., Barbarisi, A., Cesaretti, M., & Iannelli, A. (2018). A 4-Week Preoperative Ketogenic Micronutrient-Enriched Diet Is Effective in Reducing Body Weight, Left Hepatic Lobe Volume, and Micronutrient Deficiencies in Patients Undergoing Bariatric Surgery: a Prospective Pilot Study. *Obesity Surgery*, *28*(8), S. 2215-2224. doi:10.1007/s11695-018-3145-8
- Schneider, H., & Nienaber, C. A. (2018). Herzinsuffizienz. In H.-W. Baenkler, C. Bieber, R. Brand, T. T. Chatterjee, & K. Arastéh (Hrsg.), *Duale Reihe Innere Medizin* (S. 99-114). Stuttgart: Georg Thieme.
- Scholl-Bürgi, S., Höller, A., Pichler, K., Michel, M., Haberlandt, E., & Karall, D. (2015). Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *38*(4), S. 765-773. doi:10.1007/s10545-015-9872-2
- Schultz, W., Kelli, H., Lisko, J., Varghese, T., Shen, J., Sandesara, P., . . . Sperling, L. (2018). Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation*, *137*(20), S. 2166-2178. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029652
- Seyfried, T., Yu, G., Maroon, J., & D'Agostino, D. (2017). Press-pulse: a novel therapeutic strategy for the metabolic management of cancer. *Nutrition & Metabolism*, *14*(19), S. 1-17. doi:10.1186/s12986-017-0178-2
- Sharman, M. J., Gómez, A. L., Kraemer, W. J., & Volek, J. S. (2004). Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diets Affect Fasting Lipids and Postprandial Lipemia Differently in Overweight Men. *The Journal of Nutrition*, *134*(4), S. 880-885. doi:10.1093/jn/134.4.880
- Shimazu, T., Hirschey, M., Newman, J., He, W., Shirakawa, K., Le Moan, N., . . . Verdin, E. (2013). Suppression of oxidative stress by β -hydroxybutyrate, an endogenous histone deacetylase inhibitor. *Science*, *339*(6116), S. 211-214. doi:10.1126/science.1227166
- Silbernagl, S., & Lang, F. (2020). *Taschenatlas Pathophysiologie*. Stuttgart: Georg Thieme.
- Singh, M., Stewart, R., & White, H. (2014). Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*, *35*(26), S. 1726-1731. doi:10.1093/eurheartj/ehu197
- Sirven, J., Whedon, B., Caplan, D., Liporace, J., Glosser, D., O'Dwyer, J., & Sperling, M. (1999). The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia*, *40*(12), S. 1721-1726. doi:10.1111/j.1528-1157.1999.tb01589.x
- Sivapalaratnam, S., Boekholdt, S., Trip, M., Sandu, M., Luben, R., Kastelein, J., . . . Khaw, K.-T. (2010). Family history of premature coronary heart disease and risk prediction in the EPIC-Norfolk prospective population study. *Heart*, *96*(24), S. 1985-1989. doi:10.1136/hrt.2010.210740
- Sofou, K., Dahlin, M., Hallböök, T., Lindefeldt, M., Viggedal, G., & Darin, N. (2017). Ketogenic diet in pyruvate dehydrogenase complex deficiency: short- and long-term outcomes. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, *40*(2), S. 237-245. doi:10.1007/s10545-016-0011-5
- Statistisches Bundesamt. (2019). *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998)*. Abgerufen am 25. Oktober 2021 von Gesundheitsberichterstattung des Bundes: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_olap_tables.prc_sort_ind?p_uid=gast&p_aid=59442904&p_sprache

=D&p_help=2&p_indnr=6&p_ansnr=89653467&p_version=15&p_sortorder=d&p_dim_1=D.100&p_dw_1=10101

- Stocker, R., Aubry, E., Bally, L., Nuoffer, J.-M., & Stanga, Z. (2019). Ketogene Diät: evidenzbasierte therapeutische Anwendung bei endokrinologischen Erkrankungen. *Praxis*, 108(8), S. 541-553. doi:10.1024/1661-8157/a003246
- St-Pierre, A., Cantin, B., Dagenais, G., Mauriège, P., Bernard, P.-M., Després, J.-P., & Lamarche, B. (2005). Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men: 13-year follow-up data from the Québec Cardiovascular Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*(25), S. 553-559. doi:10.1161/01.ATV.0000154144.73236.f4
- Sun, Y.-Q., Burgess, S., Staley, J., Wood, A., Bell, S., Kaptoge, S., . . . Mai, X.-M. (2019). Body mass index and all cause mortality in HUNT and UK Biobank studies: linear and non-linear mendelian randomisation analyses. *BMJ*, 364(11042), S. 1-10. doi:10.1136/bmj.11042
- Sundfor, T., Svendsen, M., Heggen, E., Dushanov, S., Klemsdal, T., & Tonstad, S. (2019). BMI modifies the effect of dietary fat on atherogenic lipids: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(4), S. 832-841. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz113
- Taboulet, P., Deconinck, N., Thurel, A., Haas, L., Manamani, J., Porcher, R., . . . Gautier, J.-F. (2007). Correlation between urine ketones (acetoacetate) and capillary blood ketones (3-beta-hydroxybutyrate) in hyperglycaemic patients. *Diabetes & Metabolism*, 33(2), S. 135-139. doi:10.1016/j.diabet.2006.11.006
- Tieu, K., Perier, C., Caspersen, C., Teismann, P., Wu, D.-C., Yan, S.-D., . . . Przedborski, S. (2003). D-beta-hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(6), S. 892-901. doi:10.1172/JCI18797
- Tobias, D., Chen, M., Manson, J., Ludwig, D., Willett, W., & Hu, F. (2015). Effect of low-fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight change in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 3(12), S. 968-979. doi:10.1016/S2213-8587(15)00367-8
- Tverdal, A., Selmer, R., Cohen, J., & Thelle, D. (2020). Coffee consumption and mortality from cardiovascular diseases and total mortality: Does the brewing method matter? *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(18), S. 1986-1993. doi:10.1177/2047487320914443
- Tzoulaki, I., Siontis, K., Evangelou, E., & Ioannidis, J. (2013). Bias in associations of emerging biomarkers with cardiovascular disease. *JAMA Internal Medicine*, 173(8), S. 664-671. doi:10.1001/jamainternmed.2013.3018
- VanItallie, T., & Nufert, T. (2003). Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutrition Reviews*, 61(10), S. 327-341. doi:10.1301/nr.2003.oct.327-341
- Visseren, F. L., Mach, F., Smulders, Y. M., Carballo, D., Koskinas, K., Bäck, M., . . . Williams, B. (2021). 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Europaen Heart Journal*, 42(34), S. 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
- Voight, B., Peloso, G., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M., . . . Kathiresan, S. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *The Lancet*, 380(9841), S. 572-580. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2

- Volek, J. S., Sharman, M. J., Gómez, A. L., DiPasquale, C., Roti, M., Pumerantz, A., & Kraemer, W. J. (2004). Comparison of a Very Low-Carbohydrate and Low-Fat Diet on Fasting Lipids, LDL Subclasses, Insulin Resistance, and Postprandial Lipemic Responses in Overweight Women. *Journal of the American College of Nutrition*, 23(2), S. 177-184. doi:10.1080/07315724.2004.10719359
- Westman, E. C., Yancy Jr., W. S., Olsen, M. K., Dudley, T., & Guyton, J. R. (2005). Effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet program compared to a low-fat diet on fasting lipoprotein subclasses. *International Journal of Cardiology*, 110(2006), S. 212-216. doi:10.1016/j.ijcard.2005.08.034
- Whelton, S., McEvoy, J., Shaw, L., Psaty, B., Lima, J., Budoff, M., . . . Blaha, M. (2020). Association of Normal Systolic Blood Pressure Level With Cardiovascular Disease in the Absence of Risk Factors. *JAMA Cardiology*, 5(9), S. 1011-1018. doi:10.1001/jamacardio.2020.1731
- Wing, R., Espeland, M., Clark, J., Hazuda, H., Knowler, W., Pownall, H., . . . Wagenknecht, L. (2016). Association of Weight Loss Maintenance and Weight Regain on 4-Year Changes in CVD Risk Factors: the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Clinical Trial. *Diabetes Care*, 39(8), S. 1345-1355. doi:10.2337/dc16-0509
- Wormser, D., Kaptoge, S., Di Angelantonio, E., Wood, A., Pennells, L., Thompson, A., . . . Danesh, J. (2011). Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet*, 377(9771), S. 1085-1095. doi:10.1016/S0140-6736(11)60105-0
- Yancy Jr., W. S., Olsen, M. K., Guyton, J. R., Bakst, R. P., & Westman, E. C. (2004). A Low-Carbohydrate, Ketogenic Diet versus a Low-Fat Diet To Treat Obesity and Hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine*, 140(10), S. 769-779. doi:10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00006
- Yang, Q., Lang, X., Li, W., & Liang, Y. (2021). The effects of low-fat, high-carbohydrate diets vs. low-carbohydrate, high-fat diets on weight, blood pressure, serum lipids and blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, S. 1-12. doi:10.1038/s41430-021-00927-0
- Yao, B., Fang, H., Xu, W., Yan, Y., Xu, H., Liu, Y., . . . Zhao, Y. (2014). Dietary fiber intake and risk of type 2 diabetes: a dose-response analysis of prospective studies. *European Journal of Epidemiology*, 29(2), S. 79-88. doi:10.1007/s10654-013-9876-x
- Zeljko, A., Vekic, J., Spasojevic-Kalimanovska, V., Jelic-Ivanovic, Z., Bogavac-Stanojevic, N., Gulan, B., & Spasic, S. (2010). LDL and HDL subclasses in acute ischemic stroke: Prediction of risk and short-term mortality. *Atherosclerosis*, 210(2), S. 548-554. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.040
- Zelniker, T., Wiviott, S., Raz, I., Im, K., Goodrich, E., Bonaca, M., . . . Sabatine, M. (2019). SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet*, 393(10166), S. 31-39. doi:10.1016/S0140-6736(18)32590-X
- Zomer, E., Gurusamy, K., Leach, R., Trimmer, C., Lobstein, T., Morris, S., . . . Finer, N. (2016). Interventions that cause weight loss and the impact on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 17(10), S. 1001-1011. doi:10.1111/obr.12433

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbständig verfasst und nur die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe. Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommene Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Marc Assmann