

Laienzusammenfassung KETO-ADPKD:

Die Arbeiten im Zystennieren-Tiermodell von Thomas Weimbs Gruppe in Santa Barbara, welche 2019 zeigten, dass eine sogenannte ketogene Ernährung äußerst positive Effekte hatte, haben viel Aufmerksamkeit unter Nephrolog*innen, Wissenschaftler*innen und Betroffenen erregt. Die Ernährungsumstellung hemmte sowohl das Zystenwachstum als auch den Verlust der Nierenfunktion, ein toller wissenschaftlicher Erfolg. Schnell wurde die Frage aufgeworfen: Sollten alle Zystennieren-Patienten nun eine ketogene Ernährung zu sich nehmen? Und was heißt das überhaupt? Aber Daten im Menschen bzw. aus klinischen Studien fehlten bislang. Diese sind – ähnlich wie bei der Zulassung von Arzneimitteln – jedoch zwingend notwendig, bevor medizinische Empfehlungen ausgesprochen werden können. Die KETO-ADPKD Studie der Translationalen Nephrologie an der Uniklinik Köln hat sich diesem Thema gewidmet und wurde nun kürzlich im renommierten Journal *Cell Reports Medicine* veröffentlicht¹. Bevor wir für den interessierte/n Leser*in tiefer auf die Details zu den Ergebnissen eingehen: Was bedeutet die Studie aus Sicht der Autoren für die Beantwortung der zentralen Fragen für die Betroffenen? Lassen Sie uns einmal versuchen, dies anhand dieser Fragen in wenigen Sätzen zu beantworten.

Ketogene Ernährung – was heißt das überhaupt?

Durch die ketogene Ernährung erfolgt eine Umstellung des Stoffwechsels, bei der als Stoffwechselprodukt Ketonkörper gebildet werden, daher der Name. Ganz kurzgefasst, um diese Stoffwechselanpassung zu erreichen, die Menge an Kohlenhydraten – also Zucker – deutlich reduziert und die Menge an Fett in der Nahrung stark erhöht werden. Hierzu werden u.a. klassisches Brot oder Süßspeisen vermieden und dafür z.B. mehr Olivenöl oder fettreicher Fisch konsumiert.

Ist eine ketogene Ernährung für ADPKD-Patient*innen im Alltag machbar?

Ernährungsumstellungen sind nicht immer einfach. Daher war dies eine wichtige Frage in der KETO-ADPKD Studie. Gemessen wurde dies mit Fragebögen, außerdem wurden die Ketonkörper im Blut und in der Atemluft bestimmt. Quintessenz: Ja, über den untersuchten Zeitraum von 3 Monaten war dies durchaus machbar. Allerdings mussten hierfür im Alltag teils schon auch Hürden überwunden werden, z.B. ist das Essen im Restaurant mit erhöhtem Planungsaufwand verbunden.

Waren in KETO-ADPKD Effekte auf das Nierenwachstum zu sehen?

Normalerweise wachsen Zystennieren kontinuierlich immer weiter. In der Kontrollgruppe, also bei den Teilnehmer*innen, die sich wie gewohnt weiter ernährten, war dies bei KETO-ADPKD auch der Fall. Unter ketogener Ernährung hat das Nierenvolumen abgenommen. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant, d.h. der Effekt könnte auch Zufall sein, so dass die Frage noch nicht klar beantwortet werden kann.

Was hat sich in KETO-ADPKD bzgl. der Nierenfunktion gezeigt?

Die Nierenfunktion nimmt bei Zystennieren im Verlauf der Zeit kontinuierlich ab. Dies zeigte sich auch in der Kontrollgruppe. Unter ketogener Ernährung nahm die Nierenfunktion im Verlauf der 3 Monate hingegen zu. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant, so dass wir von einem echten Effekt ausgehen. Ob dieser sich jedoch bei längerer Untersuchung (d.h. > 3 Monate) wirklich positiv auf den Erkrankungsverlauf auswirkt, ist noch nicht geklärt.

Welche Nebenwirkungen sind aufgetreten?

Die einzige von Teilnehmer*innen gehäuft berichtete Nebenwirkung waren Symptome der sogenannten Keto-Grippe. Hierbei handelt es sich um ein bekanntes Phänomen. In den ersten Tagen

der Ernährungsumstellung kommt es häufiger auch bei nicht von ADPKD Betroffenen zu einem Infekt ähnelnden Beschwerden wie Kopfschmerzen oder Müdigkeit. Dieser Effekt geht nach wenigen Tagen von alleine vorbei. Außerdem zeigte sich bei manchen Patient*innen ein Anstieg des Cholesterinspiegels, also der Blutfettwerte. Ob dieser unter ketogener Ernährung negative Konsequenzen hat, ist bislang nicht geklärt. Um eine Aussage zu Nierensteinen zu treffen, welche in anderen Studien bei nicht von ADPKD Betroffenen gehäuft aufgetreten waren, war die Behandlungsdauer bei KETO-ADPKD sicherlich noch zu kurz. Bzgl. beider Aspekte werden in zukünftigen Studien noch einmal über einen längeren Zeitraum fokussiert Daten erhoben werden müssen.

Sollten sich alle Zystennieren-Patient*innen nun ketogen ernähren?

Nein. Die Ergebnisse aus KETO-ADPKD sind zwar vielversprechend, genügen aber noch nicht für eine allgemeine Empfehlung zur ketogenen Ernährung bei Zystennieren. Hierzu wird eine Studie mit einer größeren Zahl an Teilnehmern, z.B. 200-300 (aktuell nur 63 Teilnehmer), über 2-3 Jahre (aktuell nur 3 Monate) an mehreren Zentren notwendig sein. Diese wird momentan aktiv geplant, wobei insbesondere die Finanzierung einer solchen Studie gesichert werden muss. Eine derartige multizentrische Studie ist notwendig, um zu klären, ob auf längere Sicht wirklich ein positiver Effekt der ketogenen Ernährung erreicht wird und diese auch bei Zystennieren-Patient*innen über Jahre hinweg sicher ist. Unabhängig davon helfen uns die Daten aus KETO-ADPKD aber jetzt schon in der Beratung und Betreuung von Patienten, die sich aus eigener Motivation für eine Umstellung der Ernährung entscheiden.

1. Cukoski, S., Lindemann, C. H., Arjune, S., Todorova, P., Brecht, T., Kühn, A., Oehm, S., Strubl, S., Becker, I., Kämmerer, U., Torres, J. A., Meyer, F., Schömig, T., Hokamp, N. G., Siedek, F., Gottschalk, I., Benzing, T., Schmidt, J., Antczak, P., Weimbs, T., Grundmann, F. & Müller, R.-U. Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD—a randomized controlled trial. *CR Med* **0**, (2023).
2. Podrini, C., Cassina, L. & Boletta, A. Metabolic reprogramming and the role of mitochondria in polycystic kidney disease. *Cellular Signalling* **67**, 109495 (2020).
3. Torres, J. A., Kruger, S. L., Broderick, C., AmaralKhagva, T., Agrawal, S., Dodam, J. R., Mrug, M., Lyons, L. A. & Weimbs, T. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab.* (2019). doi:10.1016/j.cmet.2019.09.012
4. Oehm, S., Steinke, K., Schmidt, J., Arjune, S., Todorova, P., Lindemann, C., Wöstmann, F., Meyer, F., Siedek, F., Weimbs, T., Müller, R.-U. & Grundmann, F. RESET-PKD: A pilot trial on short-term ketogenic interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* gfac311 (2022). doi:10.1093/ndt/gfac311

Weitere Informationsquellen:

Pressemeldung: <https://portal.uni-koeln.de/universitaet/aktuell/presseinformationen/detail/wenn-ernaehrung-zur-therapie-wird-wenig-zucker-und-viel-fett-gegen-zystennieren>

Wissenschaftsvideo: <https://youtu.be/Ly5qDkvH5yE>

Veröffentlichung bei Cell Reports Medicine: <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2023.101283>

Ausführliche Darstellung der Studiendaten in allgemeinverständlicher Sprache:

Ausführliche Darstellung der Studiendaten in allgemeinverständlicher Sprache

KETO-ADPKD ist eine klinische Studie, in der untersucht wurde, inwieweit Ernährungsänderungen als Therapieoptionen bei einer ADPKD in Frage kommen. Konkret wurden dabei Ernährungsformen getestet, die dazu führen, dass der Körper in eine ketogene Stoffwechsellage kommt. Das bedeutet, dass dem Körper weniger Kohlenhydrate zugeführt werden oder diese für kurze Zeit komplett vorenthalten werden. Der Körper bildet dann spezifische Stoffwechselprodukte, die Ketonkörper. Es konnte bereits in der Vergangenheit gezeigt werden, dass die Zellen, welche für die Bildung der Zysten bei der ADPKD verantwortlich sind, Veränderungen im Stoffwechsel aufweisen, hier insbesondere auf Zucker angewiesen sind und Ketonkörper sowie Fette vermutlich schlecht verwerten können². In Experimenten mit Mäusen konnte dann nachgewiesen werden, dass das Zystenwachstum und die Abnahme der Nierenfunktion durch eine ketogene Diät deutlich verlangsamt werden³.

Welchen Einfluss eine ketogene Stoffwechsellage bei ADPKD Patient*innen hat, war bisher jedoch völlig unklar. Zwar hatten sich eine kleine Pilotstudie schon einmal damit beschäftigt, ob derartige Ernährungsformen für wenige ADPKD Patient*innen über einen kurzen Zeitraum machbar waren⁴. Außerdem haben Kolleg*innen in Italien die Machbarkeit einer Atkins-Diät (welche ebenfalls zur ketogenen Stoffwechsellage führt) in 3 Patient*innen untersucht. Aber diese Studien waren bzgl. Ihres Designs noch nicht dazu geeignet ein tieferes Verständnis zu entwickeln. Dazu war die Teilnehmerzahl zu gering, es fehlte ebenso eine Kontrollgruppe, welche für die Frage nach der Wirkung letztlich zwingend notwendig ist. KETO-ADPKD hat nun genau diese Lücke geschlossen. Dafür wurden 63 ADPKD-Patient*innen in die Studie eingeschlossen. Diese Personen wurden zufällig (randomisiert, d.h. im Losverfahren) einer von drei Gruppen zugeteilt:

- Einer Gruppe, die für 3 Monate einer ketogenen Diät gefolgt ist. Das bedeutet, dass täglich weniger als 30 g Kohlenhydrate gegessen oder getrunken wurden und die fehlenden Kalorien durch Fette ersetzt wurden.
- Einer Gruppe, die einmal im Monat für 3 Tage nur Wasser zu sich genommen hat (3-Tage-Wasserfasten); insgesamt wurde auch dies für 3 Monate durchgeführt.
- Einer Gruppe, die ihre Ernährung nicht umgestellt hat (Kontrollgruppe)

Ob die Patient*innen unter ihrer Diät in eine ketogene Stoffwechsellage kamen, wurde gemessen durch Blutabnahmen, Messung von Ketonkörpern in der Atemluft und im Urin. Weiterhin wurden die Patienten in den Diätgruppen gefragt, ob sie die Diät für machbar hielten.

95% der Patient*innen, die einer ketogenen Diät gefolgt waren, hielten diese für machbar und bei fast 80% konnte auch eine ketogene Stoffwechsellage in den Messungen zu mehreren Zeitpunkten nachgewiesen werden.

85% der Patient*innen, die an dem 3-Tage-Wasserfasten teilgenommen hatten, hielten diese für machbar. Auch hier war bei der großen Mehrheit eine deutliche Umstellung der Stoffwechsellage nachweisbar.

Verglichen mit der Kontrollgruppe, zeigte sich in der Gruppe unter ketogener Diät eine nicht nur durch Zufall erklärbare Gewichtsabnahme während der Studienzeit. Diese war insbesondere auf eine Verminderung von Körperfett zurückzuführen.

Während der Studienphase zeigte sich bei den Patient*innen in der Kontrollgruppe eine durchschnittliche Zunahme des an die Körpergröße angepassten totalen Nierenvolumens (htTKV) von 0,79%, in der 3-Tage-Wasserfasten-Gruppe von 0,80%. In der Gruppe unter ketogener Diät zeigte sich

eine Abnahme des htTKV von 0,55%. Allerdings sind die Veränderungen nicht so groß, als dass sie nicht durch eine zufällige Änderung alleine erklärt werden könnten. Diese Frage untersuchen Wissenschaftler*innen mit der sogenannten Signifikanztestung. Die Unterschiede in der Entwicklung des Nierenvolumens waren also nicht statistisch signifikant.

Im an die Körpergröße angepassten Lebervolumen (htTLV) eine Größenzunahme in der Kontrollgruppe von 2,04% und von 0,15% in der 3-Tage-Wasserfasten-Gruppe. In der Gruppe unter ketogener Diät zeigte sich hingegen eine Abnahme von 4,73% und es ist unwahrscheinlich, dass die Änderung zwischen der Kontroll- und der ketogenen-Diät-Gruppe nur durch Zufall alleine zu erklären ist.

Die Nierenfunktion zeigte über die Studienphase in der Kontrollgruppe vom Zeitpunkt vor Beginn der Ernährungsumstellung bis zum Ende der Ernährungsumstellung (d.h. nach 3 Monaten) eine Abnahme von 1,74% und in der 3-Tage-Wasserfasten-Gruppe von 0,20%. In der ketogenen-Diät-Gruppe hingegen zeigte sich eine Zunahme von 5,51%. Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der ketogenen-Diät-Gruppe lassen sich dabei nicht durch Zufall erklären.

Hinsichtlich Nebenwirkungen war vor allem die für diese Ernährung bekannte vorübergehende Keto-Grippe in der Gruppe unter ketogener Ernährung gehäuft aufgetreten. Da der Körper sich an einer ketogene Diät erst anpassen muss, zeigten sich gerade in der ersten Phase nach Beginn bei 10 Patient*innen Beschwerden, die typisch für diese Anpassung sind und als „Keto-Grippe“ bezeichnet werden. Dazu zählen Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Übelkeit und Schlafbeschwerden. Alle diese Beschwerden hörten im weiteren Verlauf von meist wenigen Tagen alleine wieder auf.

Weiterhin konnten bei 4 Patient*innen in der Gruppe unter ketogener Ernährung erhöhte Cholesterinwerte, also Blutfettwerte, nachgewiesen werden, die zuvor noch nicht bestanden. Ein Patient in der ketogenen-Diät-Gruppe entwickelte einen Harnstein, der in Zusammenhang mit der Diät stehen könnte.

Zusammenfassend erscheinen Diäten, die zu einer ketogenen Stoffwechsellage führen, bei ADPKD-Patient*innen gut umsetzbar zu sein. Lediglich ein Patient aus der 3-Tage-Wasserfasten-Gruppe brach die Diät ab, weil sie für diesen Teilnehmer nicht weiter umsetzbar erschien.

Die deutliche Änderung des Lebervolumens muss auch im Zusammenhang damit gesehen werden, dass durch die ketogene Stoffwechsellage Kohlenhydrat-Reserven (Glykogen) genutzt werden, was zusätzlich zu einer Verminderung des Lebervolumens führt. Weitere Analysen müssen daher zeigen, welcher Anteil des Effekts wirklich auf eine Abnahme der Zysten zurückzuführen ist. Und hinsichtlich des Nierenvolumens werden nun weitere Analysen durchgeführt, um zu untersuchen, ob sich bei Patient*innen, welche höhere Ketonkörper-Werte gezeigt haben, ggf. ein größerer Effekt vorliegt.

Die Verbesserung der Nierenfunktion in der ketogenen Diätgruppe könnte im Prinzip die Folge eines bloßen Effekts von Veränderungen der Muskelmasse oder der Fleischzufuhr und deren Auswirkungen auf den gemessenen Parameter (Kreatinin) sein. Dies erscheint jedoch unwahrscheinlich, da die Messungen der Körperzusammensetzung keine relevante Veränderung der Muskelmasse ergaben und die Ergebnisse anhand eines zweiten Parameters (Cystatin) zur Berechnung der Nierenfunktion bestätigt werden konnten. Nichtsdestotrotz wird es jetzt sehr wichtig sein, Langzeitdaten zu erhalten, um die positiven Auswirkungen auf die Nierenfunktion sowie die Sicherheit des Ansatzes zu bestätigen.

1. Cukoski, S., Lindemann, C. H., Arjune, S., Todorova, P., Brecht, T., Kühn, A., Oehm, S., Strubl, S., Becker, I., Kämmerer, U., Torres, J. A., Meyer, F., Schömig, T., Hokamp, N. G., Siedek, F., Gottschalk, I., Benzing, T., Schmidt, J., Antczak, P., Weimbs, T., Grundmann, F. & Müller, R.-U. Feasibility and impact of ketogenic dietary interventions in polycystic kidney disease: KETO-ADPKD—a randomized controlled trial. *CR Med* **0**, (2023).

2. Podrini, C., Cassina, L. & Boletta, A. Metabolic reprogramming and the role of mitochondria in polycystic kidney disease. *Cellular Signalling* **67**, 109495 (2020).
3. Torres, J. A., Kruger, S. L., Broderick, C., AmaralKhagva, T., Agrawal, S., Dodam, J. R., Mrug, M., Lyons, L. A. & Weimbs, T. Ketosis Ameliorates Renal Cyst Growth in Polycystic Kidney Disease. *Cell Metab.* (2019). doi:10.1016/j.cmet.2019.09.012
4. Oehm, S., Steinke, K., Schmidt, J., Arjune, S., Todorova, P., Lindemann, C., Wöstmann, F., Meyer, F., Siedek, F., Weimbs, T., Müller, R.-U. & Grundmann, F. RESET-PKD: A pilot trial on short-term ketogenic interventions in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* gfac311 (2022). doi:10.1093/ndt/gfac311