

Die Bedeutung des Insulins bei der Energieversorgung durch Glukose und Ketonkörper in Zeiten von Überfluss und Mangel

FH Münster, Sommersemester 2020

J. Gardemann¹

Der immer wieder geäußerte Satz „Insulin wird ausgeschüttet, um den Blutglukosespiegel zu senken“ ist in etwa genauso sinnvoll wie eine Aussage „wir atmen, um den Sauerstoffspiegel in der Raumluft zu senken“. Natürlich gilt der absichtsvoll blutzuckersenkende Effekt für medikamentös zugeführtes Insulin, aber dieses ist erst seit 1922 verfügbar.²

Was war und ist also in der Evolution die zentrale Funktion des Hormons Insulin im Stoffwechsel der Tiere? Im Verlauf der Evolution des Lebendigen und sämtlicher Stoffwechselwege auf dem Planeten Erde, die bereits vor fast vier Milliarden Jahren (!) begann³, waren Herausforderung und Bedrohung immer nur Fressfeinde, Infektionen und Nahrungsmangel. Nahrungsmittelüberschuss und Übergewicht sind ja auch für den Menschen erst seit wenigen Jahrhunderten ein Problem. Warum sollten also Weichtiere und Würmer im Kambrium vor fast 500 Millionen Jahren oder Menschen der Eiszeit denn überhaupt ihren Blutzuckerspiegel senken? Wozu diente das Hormon Insulin in der Evolutionsgeschichte?

Bereits bei wirbellosen Tieren wie Würmern⁴ und Fliegen⁵ ist ein insulinähnliches Hormon vorhanden, das den Ernährungszustand mit Stoffwechselaktivität, Wachstum, Entwicklung, Lebensdauer und Verhalten verknüpft. Diese grundsätzliche Funktion als ernährungsabhängiges Wachstums- und Entwicklungshormon hat Insulin auch beim Menschen, bei dem es die Stoffwechselaktivität und Entwicklung an den Ernährungszustand anpasst. So geht chronische Mangelernährung im Kindesalter

¹ <https://www.fh-muenster.de/humanitaere-hilfe/kontakt/gardemann.php>

² Banting FG, Best CH (1922) The Internal Secretion of the Pancreas. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine Vol. 7, Issue 5, 251–266

³ Knoll AH (2005) Life on a young planet; the first three billion years of evolution on earth. Princeton NJ: Princeton Sciences Library

⁴ Tissenbaum HA, Ruvkun G (1998) An Insulin-like Signaling Pathway Affects Both Longevity and Reproduction in *Caenorhabditis elegans*. Genetics vol. 148 no. 2: 703-717

⁵ Delanoue R, Meschi E et al. (2016) *Drosophila* insulin release is triggered by adipose Stunted ligand to brain Methuselah receptor. Science 30, Vol. 353, Issue 6307, 1553-1556

mit erniedrigten Insulinspiegeln und dann verringertem Längenwachstum (stunting) einher.⁶

Insulin als **Eiweißhormon** (Aminosäurenkette) wird von spezialisierten Zellen des Verdauungstraktes ins Blut ausgeschüttet. Bei Säugetieren sind dies die beta-Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas). Das Insulin wird von dort zunächst in die Pfortader, somit direkt **in die Leber (!)** sezerniert.

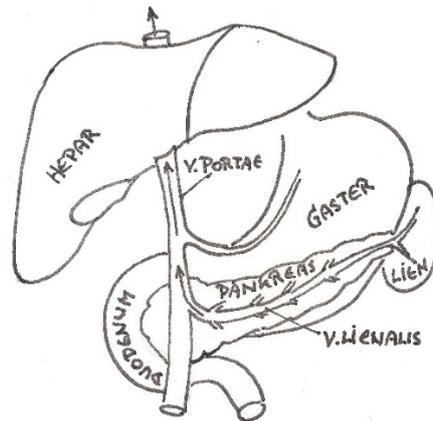


Abb 1: venöser Abfluss des Insulins in die v. lienalis und dann in die v. portae

- Insulin hemmt dort die Glukosesynthese aus Proteinen (Glukoneogenese). (Tierische Zellen können aus Fettsäuren sowieso keine Glukose produzieren).
- Insulin hemmt dort ebenfalls die Freisetzung von Glukose aus Speicherstärke (Glykogen).
- Insulin steigert nach Verlassen der Leber peripher die Glukoseaufnahme besonders in Muskel- und Fettzellen.

Die primäre Wirkung des Insulins auf den menschlichen Leberstoffwechsel erklärt sich aufgrund der Kohlenhydratarmut in der Ernährung früher Hominiden. Blutglukose wurde lange Zeit wie bei carnivoren Tieren überwiegend nur durch Glukoneogenese in der Leber bereitgestellt.⁷

⁶ Martins PA, Sawaya AL (2006) Evidence for impaired insulin production and higher sensitivity in stunted children living in slums. *Br J Nutr.* 95(5):996-1001

⁷ „There Is No Human Requirement for Dietary Fiber or Carbohydrate“ Ludwig DS (2019) The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *The Journal of Nutrition*, nxz308. Online: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz308>; 4 [25.01.2020]

Insgesamt kommt es also unter Insulinwirkung durch vielfältigen Einfluss auf den Stoffwechsel dann im Endresultat tatsächlich zu einer Senkung des Blutglukosespiegels (Ruhe- und Aufbauphase), während die Hormone Glukagon, Adrenalin, Cortisol und das Wachstumshormon Somatotropin den Blutglukosespiegel ansteigen lassen (Aktivität und Energiebedarf).

Hohe Serumglukosespiegel z.B. nach Nahrungsaufnahme führen direkt in den beta-Zellen des Pankreas zur Insulinfreisetzung. Der evolutionär uralte Insulinmechanismus kommt also völlig ohne Nerven oder Gehirn aus, denn er ist wesentlich älter als das Nervensystem! Die beta-Zellen sind also sowohl Messgerät als auch Produktionsort von Insulin. An den insulinabhängigen Geweben wie Muskulatur und Fettgewebe fördert Insulin den **Einbau von Glukosetransportern (GLUT4)** in die Zellmembran und ermöglicht damit den Glukoseeinstrom.

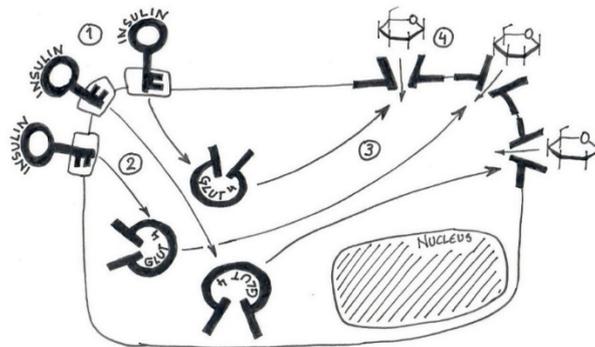


Abb 2: ① Insulin dockt an der Zellmembran an, ② Botenstoffe bewegen GLUT4-Vesikel in Richtung Zellmembran, ③ GLUT4-Vesikel werden in die Zellmembran eingebaut, ④ GLUT4 transportiert Glukose in die Zelle

Dieser Mechanismus des Einbaues von GLUT4-Vesikeln in die Zellmembran erklärt auch den leicht insulinparenden Effekt von Bewegung und Sport durch eine rein mechanische Bewegung der Vesikel in die Zellmembran hinein.

Die vom Insulin unabhängigen Gewebe wie Gehirn und rote Blutkörperchen besitzen dagegen bereits **membranständige Glukosetransporter (GLUT1)**, die auch ohne Insulin einen ständigen Glukoseeinstrom gewährleisten.

Die Verteilung von GLUT1 und GLUT4 sorgt in Verbindung mit der Insulinsekretion somit für eine **bedarfsgerechte Verteilung der Glukose auf die Gewebe** und stellt die bevorzugte Versorgung lebenswichtiger Organe (Gehirn, Blut) im Hungerzustand bei niedrigen Insulinspiegeln sicher, da dann die Muskulatur überhaupt keine Glukose aufnehmen kann.

Ohne Insulinmechanismus würde die Muskulatur bei jeder körperlichen Anstrengung sämtliche im Blut vorhandene Glukose für sich allein verbrauchen und damit zur Bewusstlosigkeit durch Mangelversorgung des Gehirns führen! Ein niedriger Insulinspiegel schützt also das Gehirn und die roten Blutkörperchen durch Ausschluss der Muskulatur vor gefährlichem Glukosemangel. Besonders die Erythrocyten sind ja aufgrund des Fehlens von Mitochondrien auf die anaerobe Glykolyse angewiesen.

Generell kann man sagen, dass hohe Insulinspiegel in Zuständen ausreichender Nahrungsversorgung (Sättigung) mit Gewebeaufbau und Energiespeicherung (**anaboles Wirkprinzip**), niedrige Insulinspiegel bei Hunger oder Stress mit Gewebeabbau und Energiegewinnung (**kataboles Wirkprinzip**) einhergehen. Aus diesem Grunde nehmen unbehandelte Typ-1-Diabetiker (kein Insulin) auch sehr massiv ab. Bei Stress oder schweren Infektionen **führt eine Insulinresistenz in den Zielzellen zum Ausbleiben der GLUT4-Aktivierung** und damit zum Verbleib der Glucose im Blut, wo sie dann als notwendiger Energieträger für Gehirn und besonders für Abwehrzellen zur Verfügung steht. Diese vielfach gescholtene **Insulinresistenz** stellt also prinzipiell keine Krankheit, sondern im Gegenteil ein in der Evolution **erfolgreiches Programm zur Energieverteilung bei Infektionen und Stress** dar.⁸

Ein weiteres Beispiel für ursprünglich evolutionär sinnvolle, heute jedoch fatale Stoffwechselprogramme ist die **nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)**. Ursprünglich ernährten sich frühe Primaten ganzjährig überwiegend fruktosereich. Durch einsetzenden Klimawandel vor rund 15 Millionen Jahren waren Früchte schließlich aber nicht mehr ganzjährig verfügbar; diese Einschränkung des Nahrungsangebotes führte dazu, dass nur die frühen Primaten überlebten und sich fortpflanzen konnten, die aufgrund einer Mutation in der Lage waren, aufgenommene Fruktose als Fett in der Leber zu speichern.⁹

Übermäßiges Fettgewebe im freien Bauchraum des modernen Menschen sezerniert u.a. auch Entzündungsmarker, die dann zu langdauernder und eigentlich völlig unbegründeter Insulinresistenz und damit letztlich zu **Diabetes mellitus Typ 2** führen, da

⁸ Straub R (2014) Insulin resistance, selfish brain, and selfish immune system: an evolutionarily positively selected program used in chronic inflammatory diseases: Arthritis Research & Therapy, 16(Suppl 2): S4

⁹ Johnson RJ, Andrews P (2010) Fructose, uricase, and the Back-to-Africa hypothesis. Evolutionary Anthropology 19 (6): 250-257

bei andauernder Insulinresistenz wegen der hohen Blutglukosespiegel reaktiv immer mehr Insulin produziert wird, bis die beta-Zellen erschöpft sind. Auch andauernder Stress kann über diesen Mechanismus wirken. Die Indikation zur Insulintherapie besteht bei Typ-2-Diabetes nur, wenn durch alleinige Lebensstiländerungen und eine Therapie mit oralen Antidiabetika wie Metformin, das die hepatische Glukoneogenese und die Insulinresistenz hemmt, das individuelle Therapieziel nicht erreicht wird.¹⁰



Abb 3: typischer Aspekt bei Diabetes mellitus Typ 2, verursacht durch Adipositas und Insulinresistenz

Diabetes mellitus Typ 1 hingegen ist eine durch Lebensweise und Ernährungsform **überhaupt nicht vermeidbare (!)**, plötzlich auftretende immunologische Erkrankung, durch die sämtliche insulinproduzierenden Zellen der Bauchspeicheldrüse zerstört werden. Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 sind daher immer auf regelmäßige medikamentöse Insulingabe angewiesen.

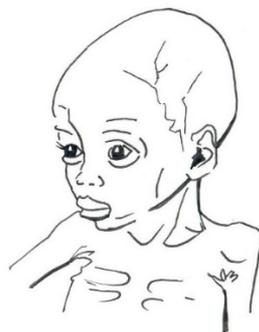


Abb 4: typischer Aspekt bei einem Kind mit (unbehandeltem) Diabetes mellitus Typ 1 mit schwerster Unterernährung (Marasmus) und Flüssigkeitsmangel, verursacht durch vollständigen Insulinmangel

¹⁰ Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 4. 2013, zuletzt geändert: November 2014. AWMF-Registernummer: nvl-001g

Die **mangelnde Insulinwirkung sowohl bei Diabetes Typ 1 als auch Typ 2** hat Energiemangel in den Zellen (Muskelzellen) zur Folge, der durch Fettabbau (Lipolyse), Fettsäureeinstrom und Fettsäureoxidation zunächst kompensiert wird. Vermehrte freie Fettsäuren in der Leber erzeugen vermehrt Acetyl-CoA (C2-Körper) und führen zu einer gesteigerten Ketonkörperbildung als Energiesubstrat, denn die **Ketonkörper** (C4-Körper: Acetazetat, β -Hydroxybutyrat, dagegen nicht Azeton, das nur abgeatmet wird) stellen prinzipiell die Transportform für Acetyl-CoA aus der Leber in die Muskulatur dar, das in den muskulären Mitochondrien der ATP-Produktion durch oxydative Phosphorylierung dient.

Stark erhöhte Glukosespiegel im Serum bei Diabetes verursachen gleichzeitig erhebliche Wasserverluste bei der renalen Ausscheidung, die gemeinsam mit der metabolischen Azidose durch die sauren Ketonkörper zum Vollbild der **diabetischen Ketoazidose** bis hin zum diabetischen Koma führt.

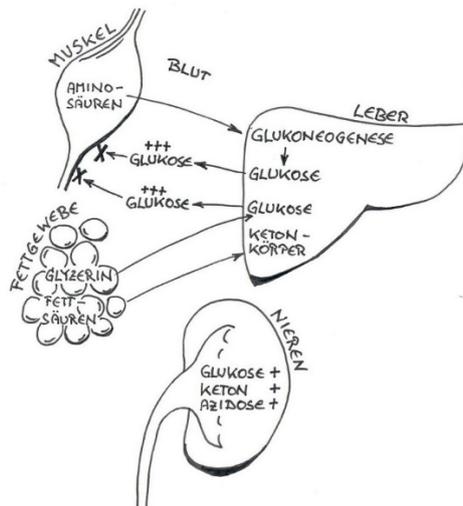


Abb 5: Entstehung der diabetischen Ketoazidose

Die energetische Nutzung der Ketonkörper und somit des Depotfettes in Hungerphasen wird also einerseits durch niedrige Insulinspiegel, andererseits durch hohe Glukagonspiegel im Serum gefördert. **Glukagon** wird aus den alpha-Zellen der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) bei sinkenden Blutglukosespiegeln direkt ausgeschüttet und stimuliert in der Leber sofort die Freisetzung und Neusynthese von Glukose. Aus diesen Gründen dient Glukagon auch als injizierbares Notfallmedikament im hypoglykämischen Schock bei Diabetes mellitus (GlukaGen® HypoKit).

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und 2 gibt es noch den Schwangerschaftsdiabetes sowie den Diabetes mellitus durch Verlust der gesamten Bauchspeicheldrüse (pankreoopriver Diabetes mellitus), der besonders schwer einzustellen ist, da hier nicht nur Insulin, sondern auch das Hormon Glukagon fehlt. Weltweit wird der Blutglukosespiegel in der SI-Einheit mmol/l angegeben, nur in Westdeutschland (alte Bundesländer), Österreich und einigen wenigen weiteren Ländern noch in der veralteten Maßeinheit mg/dl. Normwert für Nüchternblutglukose bei Stoffwechselgesunden¹¹:

3,6–5,6 mmol/l das entspricht **65–100 mg/dl**

Beim Stoffwechselgesunden beträgt die physiologische Insulinantwort auf 10g Glukose etwa 1 IE.

Insulinsubstitution: Insulin ist zwar ein häufig verordnetes, aber ein sehr gefährliches Medikament! Eine viel zu hohe Insulindosis ist tödlich! Zwei Therapieformen werden unterschieden. Die konventionelle Therapie und die heute gebräuchliche intensiviertere Therapie.

Bei der früher üblichen **konventionellen Therapie** wurde „der Patient dem Insulin angepasst“. Das bedeutet, der Patient spritzt sich morgens und abends eine relativ hohe Dosis Langzeitinsulin. Der Nachteil dieser Methode sind die sehr exakt einzuhaltenden Mahlzeiten und der strenge Tagesablauf. Stichwort: Disziplin.

Bei der **intensivierten Therapie** (oder auch der Insulinpumpentherapie) passt man das Insulin dem Patienten an. In diesem Fall bedeutet das, dass sich der Patient eine Basalrate Langzeit- und dazu bei jeder Mahlzeit einen Mahlzeitenbedarf an Kurzzeitinsulin spritzt. Stichwort: Eigenverantwortung.

- Kinder benötigen 0,8 – 1,0 IE / kg KG / Tag (40% Basalinsulin und 60% Kurzzeitinsulin)
- Jugendliche 1,5 – 2,5 IE / kg KG / Tag
- Erwachsene unter 1,0 IE / kg KG / Tag

In Notfällen bei bekanntem Diabetes mellitus **sollte man im Zweifelsfall immer nur Glukose, z.B. in Form von Traubenzucker oder Apfelsaft, zuführen**, solange der Patient bei Bewusstsein ist. Insulin ist kein Medikament der außerklinischen Ersten Hilfe! Bei **hypoglykämischem Schockzustand** kann mit Glukose

¹¹ Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) (2015) Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Kindes- und Jugendalter. S3-Leitlinie der DDG und AGPD 2015. AWMF-Registernummer 057–016

das Leben gerettet werden, wohingegen sich die Situation im **hyperglykämischen Koma** durch Glukosegabe bis zum Eintreffen der Rettungskräfte nicht sehr nachteilig weiter verändert. Erste Hilfe bei jedem bewusstlosem Insulinpumpenträger ist das sofortige Durchtrennen des Insulinschlauches!

Besonders im **Hungerstoffwechsel** spielt Insulin als Hormon, das den Ernährungszustand mit Stoffwechselaktivität, Wachstum, Entwicklung, Lebensdauer und Verhalten verknüpft, eine zentrale Rolle, wobei die genauen Mechanismen des Hungerstoffwechsels wissenschaftlich noch nicht ganz entschlüsselt sind: Durch fallende Blutglukosespiegel sinkt konsekutiv der Insulinspiegel im Serum, so dass die dort noch vorhandene Glukose nur noch in lebenswichtige Organe wie das Gehirn und die Blutkörperchen eintreten kann („selfish brain“)¹². Der niedrige Insulinspiegel induziert dann genauso wie bei Diabetes mellitus die Umstellung der Energiegewinnung auf Ketonkörper, die schließlich auch vom Gehirn genutzt werden können. In den letzten Jahren hat dieser Stoffwechselweg über die ketogene Diät besonders in der pädiatrischen Ernährungsmedizin vermehrte Aufmerksamkeit auf sich gezogen.¹³

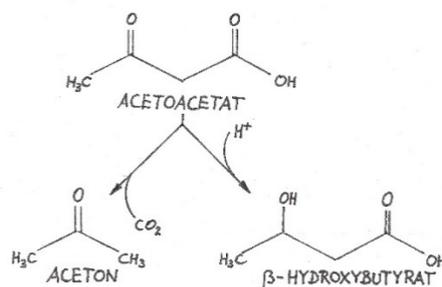


Abb 6: Ketonkörper zur Energieversorgung

Die C4-Ketonkörper (besonders β -Hydroxybutyrat) werden aber nicht nur als Energiesubstrate, sondern in letzter Zeit auch als spezifische Botenstoffe für die Stoffwechselregulation im Hungerstoffwechsel diskutiert.¹⁴ Die Serumketose ermöglicht in Hungerzeiten eine langfristige Nutzung vorhandener Fettdpots, ohne die wertvollen Körpereiwieße aus Blut, Muskeln und Organen zur Glukosesynthese heranziehen zu müssen. Fettsäuren stellen ja stark reduzierte Speicherformen für Elektronen

¹² Fehm HL, Kern W, Peters A (2006) The selfish brain: competition for energy resources. Progress in Brain Research (153): 129-140

¹³ Och U, Fischer T, Marquardt Th (2017) Ketogene Diät - eine Herausforderung für Patienten und Fachkräfte. ErnährungsUmschau; 64(8): M444-M457

¹⁴ Rojas-Morales P, Tapia E, Pedraza-Chaverri J (2016) β -Hydroxybutyrate: A signaling metabolite in starvation response? Cell Signal. 2016;28(8):917-923

dar, die in Form von Triglyzeriden in fast unbeschränkten Mengen auf kleinem Raum langfristig gespeichert werden können. Im Zustand der Ketose kann der Mensch unter dem klinischen Bild des **Marasmus** auch längere Hungerphasen ohne Schaden überstehen und durch Ernährungsaufbau wieder zu völliger Unversehrtheit gelangen.¹⁵ Klinische Zeichen des **Marasmus** (ernste akute Mangelernährung **ohne Komplikationen unter Ketonkörpernutzung und Fettabbau**) besonders bei Kindern sind:

- „little old man“
- massiver Verlust von Unterhautfettgewebe
- Hunger
- keine Ödeme
- normale Haarpigmentierung



Abb 7: ernste akute Mangelernährung ohne Komplikationen (Marasmus) (ICD 10 E41)

Wenn dagegen in Hungerphasen **zusätzliche Beeinträchtigungen der Gesundheit durch Infektionskrankheiten, Verletzungen oder auch durch Stress** bestehen, finden sich wie beim Diabetes mellitus Typ 2 Entzündungsmarker im Blut, die eine Insulinresistenz auslösen. Diese Insulinresistenz verhindert den Glukoseeinstrom in die Muskelzellen¹⁶, sodass der Serumglukosewert nicht wesentlich sinkt und in der Folge der Seruminsulinspiegel ebenfalls nicht abfällt. Normale Seruminsulinspiegel verhindern aber die Umstellung der Energiegewinnung auf Ketonkörper, sodass dauerhaft dann nur noch Glukose als Energielieferant herangezogen werden kann. Da eine Glukosesynthese aus Fetten in der Leber nicht möglich ist, muss der Körper auf Aminosäuren aus Blut, Muskeln und Organen zurückgreifen

¹⁵ Keys A, Brožek J et al. (1950) The Biology of Human Starvation. Minneapolis: University of Minnesota Press

¹⁶ Bandsma RH, Spoelstra MN, et al. (2011) Impaired glucose absorption in children with severe malnutrition. J Pediatr. 2011 Feb;158(2):282-7

und damit lebenswichtige Eiweiße abbauen.¹⁷ Sichtbare Folge dieses rücksichtslosen Eiweißabbaus sind Infektionen (Antikörper fehlen), Depigmentierung von Haaren und Haut (Melanin fehlt), Muskelschwäche, Organversagen und besonders Wassereinlagerungen in Bauch- und Brustraum sowie in das Unterhautgewebe aufgrund von Albuminmangel (Ödeme). Der Eiweißabbau führt im Darm auch zu einer Zottenatrophie, die dann den Zustand durch osmotische Durchfälle noch weiter wesentlich verschlechtert. Diese ernste akute Mangelernährung **mit Komplikationen** wird auch als **Kwashiorkor** (aus dem Ghanaischen) bezeichnet und hat eine sehr schlechte Prognose. Klinische Zeichen des Kwashiorkor (ernste akute Mangelernährung **mit Komplikationen unter Glukosenutzung und Proteinabbau**) besonders bei Kindern sind:

- Ödeme in Gesicht und Unterhaut
- vorstehender Bauch
- Depigmentierung von Haaren und auch Haut
- Lethargie
- meist kein Hunger



Abb 8: ernste akute Mangelernährung mit Komplikationen (Kwashiorkor) (ICD 10 E40)

Bei jeder ersten Nahrungsmittelhilfe in Krisen und Katastrophen sollten daher kohlenhydratarme Nahrungsmittel wie z.B. Erdnusspaste (plumpynut®) bevorzugt zum Einsatz kommen, um keinen unerwünschten Anstieg des Insulinspiegels zu verursachen (**Refeeding-Syndrom**)¹⁸. Nach therapeutischer Glukosegabe stellt der Organismus nämlich die Lipolyse wieder ein und schüttet vermehrt wieder Insulin aus, um die verabreichte

¹⁷ Heimburger DC (2006) Illness-Associated Malnutrition. In: Heimburger DC, Ard JD: Handbook of Clinical Nutrition, 4th ed., Philadelphia: Mosby Elsevier, 229-241

¹⁸ Zauner C, Kneidinger N et al. (2005) Das Refeeding-Syndrom. Journal für gastroenterologische und hepatologische Erkrankungen 3 (4), 7-11

Glukose in die Zellen zu befördern. Der die Glukose begleitende Transport von Kalium, Magnesium und Phosphat in die Zellen erzeugt im Serum eine lebensbedrohliche

- **Hypokaliämie,**
- **Hypomagnesiämie und**
- **Hypophosphatämie.**

Ein erhöhter Insulinspiegel fördert zudem anabole Stoffwechselprozesse wie Glykogensynthese, Proteinsynthese und Lipogenese, wodurch zusätzlich Phosphat, Magnesium sowie als Kofaktor **Thiamin (Vitamin B1)** verbraucht werden. Die Natriumretention durch das Insulin führt schließlich noch zu bedrohlicher **Hypernatriämie**. Kwashiorkor und Refeeding-Syndrom wurden schon um 70 n. Chr. anlässlich der Belagerung Jerusalems von dem römischen Geschichtsschreiber Flavius Josephus genau beschrieben.¹⁹

Die hormonellen Abläufe im Hungerstoffwechsel sind bis heute immer noch nicht restlos aufgeklärt. Neben Insulin und Glukagon spielen auch Cortisol und das hungerregulierende Hormon Leptin eine große Rolle. Niedrige Leptinserumspiegel scheinen mit einer erhöhten Mortalitätsrate korreliert zu sein.²⁰ Die einschlägigen Therapieleitlinien der Weltgesundheitsorganisation empfehlen aber nach wie vor eine kohlenhydrat-betonte Ernährung (F-75) in der Initialphase bei schwerer Mangelernährung.²¹ Diese Therapieempfehlungen stehen mittlerweile in Widerspruch zu den Erkenntnissen über den Hungerstoffwechsel und das Refeeding-Syndrom.²² Die evidenzbasierte Anpassung der Leitlinien zur Mangelernährung und die Bereitstellung von für das Refeeding geeigneten Nahrungsmitteln stellt daher ein weiterhin wichtiges und vordringliches Forschungsfeld nicht nur der pädiatrischen Ernährungsmedizin dar.²³

¹⁹ Flavius Josephus' Jüdischer Krieg. Aus dem Griechischen (75–79 n. Chr.) übersetzt und mit einem Anhang von ausführlichen Anmerkungen versehen von Dr. Philipp Kohout, Linz, Quirin Haslingers Verlag, 1901, Rn.548 f. Online: https://de.wikisource.org/wiki/Juedischer_Krieg/ [25.01.2020]

²⁰ Bartz S et al. (2014) Severe Acute Malnutrition in Childhood: Hormonal and Metabolic Status at Presentation, Response to Treatment, and Predictors of Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(6), 2128-2137

²¹ WHO (2013) Guideline: updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children.

²² Pulcini CD, Zettle S & Srinath A (2016) Refeeding syndrome. *Pediatr. Rev.* 37: 516–523

²³ Ludwig DS (2019) The Ketogenic Diet: Evidence for Optimism but High-Quality Research Needed. *The Journal of Nutrition*, nxz308. Online: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz308> [25.01.2020]