



Hochschule für Angewandte  
Wissenschaften Hamburg  
*Hamburg University of Applied Sciences*

**Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg**  
**Fakultät Life Sciences**

**Zusammenhang zwischen einer Supplementierung von Vitamin D und der  
Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit  
Diabetes mellitus Typ 2: Eine systematische Literaturrecherche**

Bachelorthesis

Im Studiengang  
Ökotrophologie

Vorgelegt von

**Mirah Friederike Kraus**

Tag der Abgabe: 14.08.2021

**Gutachterin:** Prof. Dr. Sibylle Adam (HAW Hamburg)  
**Gutachterin:** Prof. Dr. Katharina Riehn (HAW Hamburg)

# Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	
<i>Abkürzungsverzeichnis</i> .....	
<i>Disclaimer</i> .....	
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Theoretischer Hintergrund</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1 Vitamin D</b> .....	<b>2</b>
2.1.1 Vitamin-D-Synthese und Aktivierung.....	2
2.1.2 Funktionen des Vitamin D im Organismus .....	6
2.1.3 Vitamin-D-Status, Bedarf und Zufuhr .....	7
2.1.4 Darstellung der Versorgungssituation in Deutschland.....	11
<b>2.2 Diabetes mellitus Typ 2</b> .....	<b>13</b>
2.2.1 Begriffserklärung „Diabetes“ und Abgrenzung der verschiedenen Typen.....	13
2.2.2 Darstellung der gegenwärtigen Prävalenz in Deutschland .....	14
2.2.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2 .....	15
2.2.4 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2 .....	17
2.2.5 Darstellung der Spätkomplikationen .....	19
2.2.6 Darstellung der aktuellen Therapieansätze .....	20
2.2.7 Glykämische Kontrolle als Therapieziel .....	23
<b>2.3 Funktionen von Vitamin D im Glukosestoffwechsel</b> .....	<b>25</b>
<b>3 Zielsetzung</b> .....	<b>26</b>
<b>4 Methodik</b> .....	<b>27</b>
<b>5 Ergebnisse</b> .....	<b>29</b>
5.1 Bewertung der Literaturqualität.....	29
5.2 Studiencharakteristika und Ergebnisse .....	30
<b>6 Diskussion</b> .....	<b>40</b>
6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse .....	40
6.2 Ergebnisse .....	40
6.3 Methode .....	42
6.4 Ableitung von Schlussfolgerungen und Anregungen für Künftige Forschung ...	42
<b>7 Fazit</b> .....	<b>44</b>
<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>45</b>
<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>46</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung</b> .....	
<b>Anhang 1: AMSTAR-Checkliste</b> .....	
<b>Anhang 2: Suchstrategie und Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche</b> .....	

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vitamin-D <sub>3</sub> -Synthese in der Haut (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 395) .....	3
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Vitamin-D-Stoffwechsels (Heseker et al. 2012). 4	
Abbildung 3: Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 393) .....	5
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Calciumhomöostase (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396) .....	6
Abbildung 5: Einteilung der 25(OH)D-Serumwerte (Robert Koch-Institut 2019) .....	8
Abbildung 6: 25(OH)D-Serumkonzentrationen nach Einteilung des Institute of Medicine bei 18- bis 79-jährigen, nach Jahreszeit (n=6.995) DEGS1 2008-2011 (Rabenberg und Mensink 2016).....	12
Abbildung 7: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der diabetischen Azidose und des hyperosmolaren Kommas (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 299) .....	19
Abbildung 8: Hauptlokalisationen diabetischer Gefäßschäden und ihre klinischen Folgen (Häring et al. 2011, S. 41) .....	20
Abbildung 9:Fließschema der Recherche in Anlehnung an PRISMA (eigene Darstellung) ...	27

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese, eigene Darstellung nach (German Nutrition Society 2012).....	9
Tabelle 2: Klassifikation des Diabetes mellitus, eigene Darstellung nach (van de Loo und Harbeck 2020, S. 212) .....	14
Tabelle 3: Übersicht über die Risikofaktoren für die Entstehung von DMT2, eigene Darstellung nach (Häring et al. 2011, S. 50–95; Schatz und Pfeiffer 2014, S. 109–111; Landgraf et al. 2020, 65-66).....	16
Tabelle 4: Akute mit der Hyperglykämie zusammenhängende Komplikationen, eigene Darstellung nach (Häring et al. 2011, S. 87)).....	18
Tabelle 5: Kategorien der Literaturqualität in Anlehnung an Fragen der AMSTAR-Checkliste (Schmucker et al. 2017) (eigene Darstellung).....	28
Tabelle 6: Bewertung der Literaturqualität in Anlehnung an die AMSTAR-Checkliste (Schmucker et al. 2017) (eigene Darstellung).....	29
Tabelle 7: Ergebnisse der Systematischen Reviews und Meta-Analysen in Bezug auf den Zusammenhang einer Vitamin-D-Supplementierung und der Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit DMT2 (eigene Darstellung) .....	30
Tabelle 8: Übersicht über die Diversität ausgewählter Merkmale der untersuchten Publikationen (eigene Darstellung) .....	36
Tabelle 9: Übersicht über die Effekte einer Supplementierung von Vitamin D in Bezug auf ausgewählte Parameter der glykämischen Kontrolle (eigene Darstellung) .....	37
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Publikationen und der Qualität der Publikationen .....	39

## Abkürzungsverzeichnis

25-OH-D <sub>3</sub>	25-Hydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>
AMSTAR	Assessment of Multiple Systematic Reviews
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BGS98	Bundesgesundheitsurvey 1998
BZ	Blutzucker
Clamp	Hyperinsulinämischer euglykämischer Glukose-Clamp Test
DBP	Vitamin D bindendes Protein
DEGS1	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DM	Diabetes mellitus
DMT1	Diabetes mellitus Typ 1
DMT2	Diabetes mellitus Typ 2
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
ER	Endoplasmatisches Retikulum
FBG	Fastenblutglukose
FPG	Fastenplasmaglukose
FPI	Fastenplasmainsulin
GDM	Gestationsdiabetes
GLUT-1/GLUT-4	Glukosetransporter 1/Glukosetransporter 4
HbA1c	Glykiertes Hämoglobin A1c
HOMA-IR/HOMA-B	Homeostasis Model Assessment Index-Rechner/der Beta-Zellenfunktion
IE	Internationale Einheit
KHK	Koronare Herzkrankheit
RKI	Robert Koch Institut
OAD	Orales Antidiabetikum
oGTT	Oraler Glukosetoleranztest
paVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PPAR $\gamma$	Peroxisomen-Proliferator-aktivierter Rezeptor
PTH	Parathormon
QUICKI	Quantitative Insulin-Sensitivitäts-Check-Index
RCT	Randomized controlled Trail
UL	Tolerable Upper Intake Level
UV-B	Ultraviolette B-Strahlen

## Disclaimer

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

## 1 Einleitung

Der Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) zählt zu den am meisten verbreiteten Volkskrankheiten in den Industrieländern. Hochrechnungen haben ergeben, dass es im Jahr 2040 10,7-12,3 Millionen Erkrankte geben wird (Tönnies et al. 2019). Daher stellt sich die Frage, wie der Problematik des DMT2 adäquat zu begegnen ist. Denn das Risiko lebensbedrohliche Spätfolgen zu entwickeln ist hoch und die Lebensqualität wird eingeschränkt. Gleichzeitig steigt der medizinische Versorgungsbedarf immens.

Ein schlecht eingestellter Diabetes und seine Komplikationen potenzieren dieses Risiko. Deshalb ist die glykämische Kontrolle in der Therapie des Diabetes von besonderer Bedeutung (Häring et al. 2011, S. 75–83). Die Therapieoptionen für Patienten mit DMT2 sind vielfältig und häufig sehr effektiv. Doch viele davon sind mit möglichen Nebenwirkungen verbunden (z.B. Hypoglykämien, Genitalinfekte, Gewichtszunahme, Verdauungsbeschwerden) (Cotney und Lorenz 2020) und kostenintensiv (Kellerer et al. 2021, 265-264). Gleichzeitig werden alternative Therapieansätze immer populärer in der Bevölkerung. Es gibt viele Nahrungsergänzungsmittel und Naturheilprodukte, die im Zusammenhang mit einem DM beworben werden, doch die wissenschaftliche Evidenz ist häufig nicht gegeben. Aufgrund seiner Funktionen im Glukosestoffwechsel und zahlreicher weiterer Funktionen im Organismus wie zum Beispiel antiinflammatorische und auch leicht blutdrucksenkenden Wirkung (Behrouz et al. 2020) liegt allerdings die Vermutung nahe, dass Vitamin D im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle stehen könnte und als mögliche Ergänzung in der Therapie des DMT2 eingesetzt werden könnte.

## 2 Theoretischer Hintergrund

### 2.1 Vitamin D

Vitamin D (Calciferole) ist ein Oberbegriff für eine Gruppe von Secosteroidhormonen mit Vitamin-D-Aktivität (Gröber 2011, S. 134). Es stellt im eigentlichen Sinne kein Vitamin dar, sondern weist auch hormonalen Charakter auf. Die beiden wichtigsten Moleküle in der menschlichen Ernährung sind dabei Vitamin D<sub>2</sub> (Ergocalciferol), welches synthetisch durch die Bestrahlung des Pflanzensterols Ergosterol in Pilzen gebildet wird und Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol), welches unter ultravioletter Bestrahlung in der Haut entsteht und in bestimmten Nahrungsmitteln vorkommt, siehe Abbildung 3. Letzteres wird heutzutage bevorzugt als Supplement eingesetzt, denn es erhöht den Blutspiegel an 25-OH D stärker und über einen längeren Zeitraum als Ergocalciferol. Eine Internationale Einheit (IE) Vitamin D entspricht 0,025 µg Vitamin D<sub>3</sub>. 1 µg Vitamin D<sub>3</sub> entspricht 40 IE (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 389–390).

#### 2.1.1 Vitamin-D-Synthese und Aktivierung

Der Körper bildet 80-90% des Vitamins selbst mithilfe von Sonnenlicht (Robert Koch-Institut 2019). Die Vorstufe des Vitamin D<sub>3</sub> (7-Dehydrocholesterol/-cholesterin) wird sowohl in der Leber als auch in der Darmschleimhaut des Menschen aus Cholesterin synthetisiert und in die Haut transportiert. Die UV-B-Strahlung des Sonnenlichts (290-315 nm) sorgt dann in der Epidermis und Dermis der Haut für eine Spaltung des B-Rings des 7-Dehydrocholesterol. Dieser Vorgang wird als Fotolyse bezeichnet (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 391–393). Es entsteht Provitamin D<sub>3</sub>, welches sich in einem thermischen Gleichgewicht mit Vitamin D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) befindet und zu diesem isomerisiert. Bei längerer UV-Exposition kann Cholecalciferol zu den biologisch inaktiven Formen Lumisterol und Tachysterol isomerisieren, welche bei entleerten Provitamin-D<sub>3</sub>-Speichern unter UV-Bestrahlung wieder zu Vitamin D<sub>3</sub> isomerisieren können, siehe Abbildung 1.

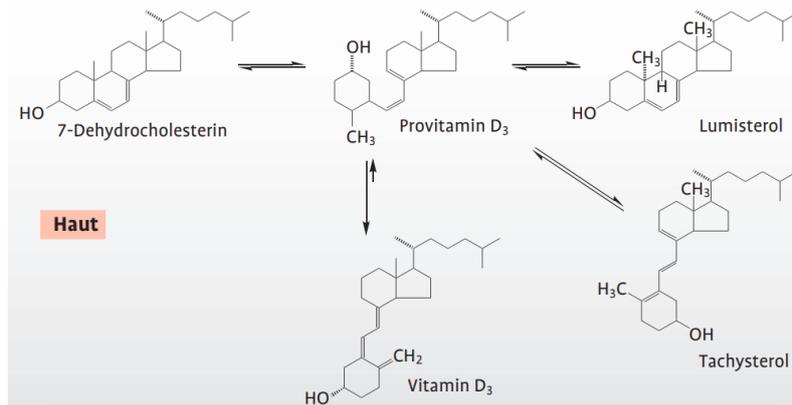


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Vitamin-D<sub>3</sub>-Synthese in der Haut (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 395)

Gelangt Vitamin D in die Blutbahn, wird es, aufgrund seiner hydrophoben Eigenschaften, an ein Vitamin-D-bindendes Protein (DBP) gebunden und in die Leber transportiert. Dort kommt es zur ersten von zwei Hydroxylierungen. Es entsteht 25-Hydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>) auch Calcidiol genannt, siehe Abbildung 2 (Ramos-Lopez und Badenhoop). Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin D<sub>3</sub> wird in die Chylomikronen eingebaut und über das lymphatische System zur Leber transportiert und ebenso wie das von der Haut synthetisierte Vitamin D<sub>3</sub> zu 25-OH-D<sub>3</sub> hydroxyliert. In der Niere und geringfügig auch in Prostata, Kolon und Osteoblasten wird das 25-OH-D durch eine weitere Hydroxylierung in seine biologisch aktivste Form 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Calcitriol) und weitere aktive Formen überführt (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 391–393; Ramos-Lopez und Badenhoop). Die Anwesenheit des Parathormons und ein niedriger Phosphatspiegel sind die wichtigsten aktivierenden Faktoren für diese zweite Hydroxylierung, während das Produkt selbst hemmend wirkt. Die Biosynthese wird von verschiedenen Faktoren wie zum Beispiel Alter und Sonnenschutz beeinflusst. Ältere Menschen scheinen eine geringere Kapazität zur Vitamin-D-Synthese zu haben. Außerdem kann eine erhöhte Hautpigmentierung die Produktion von Vitamin D zur Hälfte hemmen. Aber auch die Jahres- und Tageszeit, sowie Breitengrad und Höhe beeinflussen die Vitamin-D-Synthese in der Haut erheblich (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 391–393).

Für eine bessere Lesbarkeit wird in dieser Arbeit statt von den verschiedenen Formen des Vitamin D vereinfacht von „Vitamin D“ berichtet.

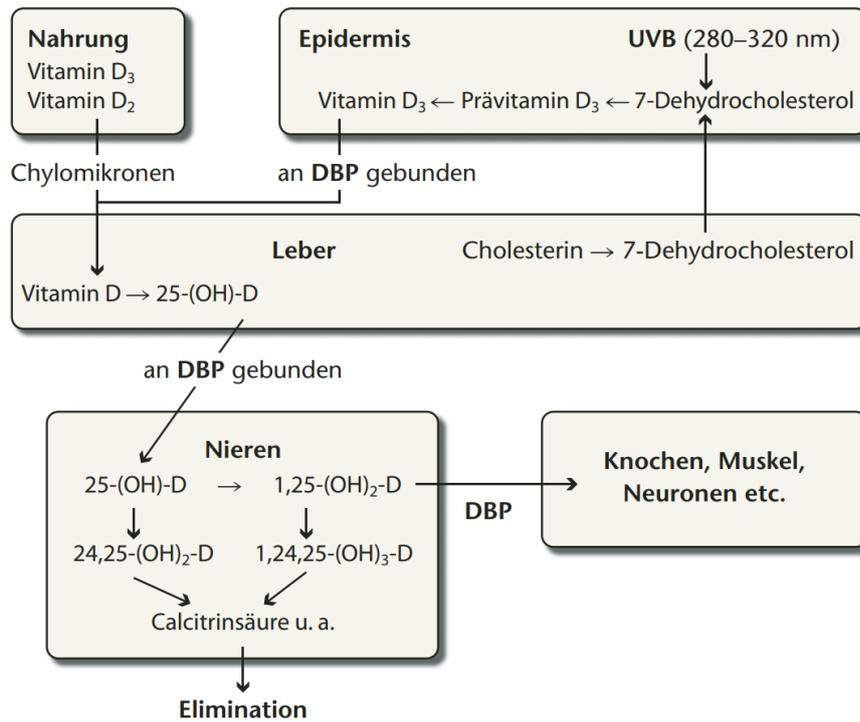


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Vitamin-D-Stoffwechsels (Heseker et al. 2012)

Der Abbau von Vitamin D findet über weitere Hydroxylierungen der Substrate 25-OH-D<sub>3</sub> und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in der Niere statt. Es entstehen unter anderem Calcitrinsäure, 1-Desoxycalcitrinsäure und 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-26,23-Lacton, welche als Hauptausscheidungsprodukte größtenteils über den Fäzes ausgeschieden werden. Nur 2-4% werden über den Urin ausgeschieden (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 393–394).

Die Nahrung trägt mit ca. 10-20% zur Versorgung mit Vitamin D bei (Robert Koch-Institut 2019). Dabei enthalten nur wenige Lebensmittel Vitamin D. Dazu gehören Eigelb, Fischleber, Fischöle und fettreiche Fische sowie Pilze. Den Vitamin-D-Gehalt weiterer ausgewählter Lebensmittel zeigt die Abbildung 3 (Scheck 2017, S. 114–118). In einigen Ländern werden bestimmte Lebensmittel wie Margarine oder Milch zusätzlich mit Vitamin D angereichert. Die Verfügbarkeit von Vitamin D<sub>3</sub> wird durch Lagerung und Zubereitung nicht beeinflusst, es ist bei den üblichen Garzeiten hitzestabil bis 180°C. Es ist empfindlich gegenüber Licht und Sauerstoff (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 393). Die Hauptspeicher von Vitamin D sind Fettgewebe und Skelettmuskulatur, eine geringe Speicherkapazität findet sich aber auch in der Leber. Diese Speicherkapazität kann die Versorgung für 2-4 Monate sichern (Scheck 2017, S. 115; Heseker et al. 2012).

Lebensmittel	µg/100 g
<b>Fisch</b>	
Lebertran	25500,0
Hering (Atlantik)	25,0
Lachs	7,5
Sardine	11,0
Thunfisch	4,5
Makrele	4,0
Kabeljau	1,3
<b>Innereien, Fleisch</b>	
Hühnerleber	1,3
Kalbsleber	0,3
<b>Eier</b>	
Hühnereigelb	5,6
Hühnerei, gesamt	2,9
<b>Pflanzen</b>	
Steinpilze	3,1
Pfifferlinge	2,1
Champignons	1,9

Abbildung 3: Vitamin-D-Gehalt ausgewählter Lebensmittel (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 393)

## 2.1.2 Funktionen des Vitamin D im Organismus

Die wohl bekannteste Funktion von Vitamin D ist die Beteiligung am Knochenstoffwechsel. Es fördert einerseits den Abbau des Knochens, indem es indirekt die Differenzierung der Osteoklasten stimuliert, welche die Knochenmatrix abbauen (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 394–397). Dadurch wird gebundenes Calcium mobilisiert, um dessen physiologischen Funktionen bei einem absinkenden Plasmaspiegel aufrecht zu erhalten, siehe Abbildung 4. Die Aufrechterhaltung eines konstanten Plasma-Calciumspiegels ist lebensnotwendig (Heseker et al. 2012). Andererseits stimuliert es auch den Aufbau des Knochens, indem es die Produktion von Osteocalcin durch die Osteoblasten stimuliert, aber auch die Calcium- und Phosphatabsorption im Intestinum, sowie die renale Rückresorption von Calcium fördert (Scheck 2017, S. 116–1118; Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 394–397). Darüber hinaus beeinflusst es die Aktivität der alkalischen Phosphatase bzw. Kollagensynthese und es scheint die Differenzierung der Chondrozyten zu beeinflussen, welche proliferieren, differenzieren und calcifizieren, was zur Knochenbildung führt und das Längenwachstum fördert (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 394–397).

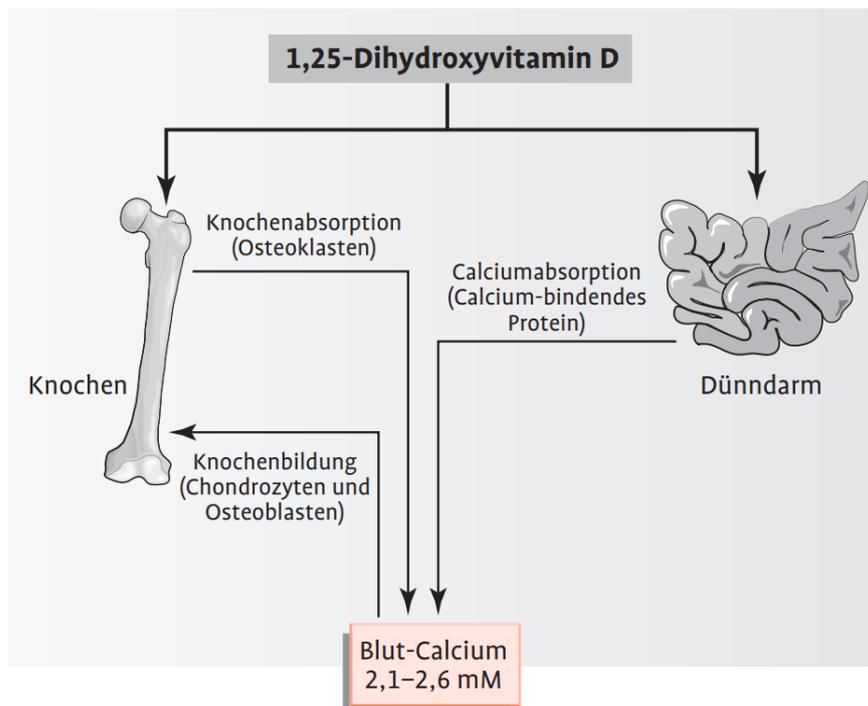


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Calciumhomöostase (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396)

Vitamin D beeinflusst darüber hinaus die Transkription spezifischer Gene, welche die Synthese regulatorischer Proteine induzieren. Hierzu zählt unter anderem das Calcium-bindende Protein, welches wiederum die intestinale Calciumabsorption steigert. Bisher sind über 6000 Gene bekannt, deren Expression von Vitamin D beeinflusst wird (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 394; Heseker et al. 2012).

Vitamin D ist auch an der Entwicklung von Muskeln und an deren Funktion beteiligt, indem es den Calciumeinstrom in die Muskelfasern stimuliert und die Differenzierung der Muskelzellen anregt (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 395; Hesecker et al. 2012). Vitamin D hat eine schützende Wirkung gegenüber Infektionen. Es induziert unter anderem die Produktion von antimikrobiellen Peptiden und regt die Proliferation und Differenzierung von Makrophagen und die Phagozytose an. Dadurch kommt es zu einer Bevorzugung humoraler Antwortmechanismen und geringeren Entzündungsneigung. Gleichzeitig wird die Entstehung von regulatorischen T-Lymphozyten gefördert. Ein niedriger Vitamin-D-Status ist mit einem erhöhten Risiko für Autoimmunerkrankungen wie DMT1, Multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis assoziiert. Dieser Einfluss besteht bereits pränatal (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396). Ein hoher Vitamin-D-Status hingegen scheint das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu verringern. Als Ursache hierfür wird die antiinflammatorische Wirkung vermutet. Außerdem hat es eine schwach blutdrucksenkende Wirkung. Einige Studien zeigen außerdem einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und manchen Krebserkrankungen. Ein niedrigerer Vitamin-D-Status ist hier mit einer schlechteren Prognose für Krebspatienten assoziiert. Mögliche Ursachen sind die Hemmung der Proliferation und Förderung der Apoptose der Krebszellen durch Vitamin D. Die antiproliferative Wirkung kann auch in der Therapie von Leukämie, Lungen- und Dickdarmkrebs zum Einsatz kommen. Vitamin D wird in der Behandlung von hyperproliferativen, epidermalen Störungen wie zum Beispiel Psoriasis eingesetzt, da es die Proliferation bzw. Differenzierung von Kreatinozyten in der Haut hemmen kann (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 397). Des Weiteren hat Vitamin D einen Einfluss auf verschiedene Aspekte des Glukosestoffwechsels (siehe Abschnitt „Funktionen von Vitamin D im Glukosestoffwechsel“) (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396–397).

### 2.1.3 Vitamin-D-Status, Bedarf und Zufuhr

Für die Abschätzung des Vitamin-D-Status können verschiedene Konzentrationen (z.B. Calcium, alkalischer Phosphatase oder  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  im Serum bestimmt werden. Wesentlich aussagekräftiger ist allerdings die Bestimmung des  $25(\text{OH})\text{D}$  (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 398). Zur Beurteilung der Serumwerte können verschiedene Referenzwerte herangezogen werden. Die in Deutschland am häufigsten verwendeten Referenzwerte sind die des Institute of Medicine, welches die Konzentrationen auf die Knochengesundheit bezieht. Für die Ausreichende Versorgung an Vitamin D in Bezug auf die Knochengesundheit sollte der  $25(\text{OH})\text{D}$  Spiegel im Serum bei mindestens 50 nmol/l liegen, siehe Abbildung 5 (Robert Koch-Institut 2019).

25(OH)D in nmol/l	25(OH)D in ng/ml	Interpretation
<30	<12	Mangelhafte Versorgung mit einem erhöhten Risiko für Krankheiten wie Rachitis, Osteomalazie und Osteoporose.
30-<50	12-<20	Suboptimale Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit.
50 -<75	20-<30	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit.
75-<125	30-<50	Ausreichende Versorgung in Bezug auf die Knochengesundheit ohne weiteren Zusatznutzen für die Gesundheit.
≥125	≥50	Mögliche Überversorgung, die für den Körper negative gesundheitliche Folgen haben kann, zum Beispiel Hyperkalzämien, die zu Herzrhythmusstörungen oder Nierensteinen führen können.

Abbildung 5: Einteilung der 25(OH)D-Serumwerte (Robert Koch-Institut 2019)

Bei regelmäßiger Sonnenbestrahlung in ausreichender Intensität deckt die endogene Synthese über die Haut den Bedarf des Körpers an Vitamin D vollständig. In mitteleuropäischen Breitengraden reicht die Sonneneinstrahlung allerdings nur im Schnitt zwischen April und September aus, um dadurch eine adäquate Versorgung zu ermöglichen (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 398–399). Außerdem können verschiedene Faktoren dafür sorgen, dass eine adäquate Versorgung über die endogene Synthese nicht erreicht wird. Deshalb gibt es Referenzwerte für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr. Der Referenzwert um eine Serumkonzentration von >50nmol/l bei fehlender endogener Synthese zu erreichen beträgt für Menschen ab dem zweiten Lebensjahr 20 µg/Tag, siehe Tabelle 1. Die Vitamin-D-Zufuhr über die Ernährung mit den üblichen Lebensmitteln trägt nur einen unwesentlich kleinen Teil zur Versorgung bei. Bei Kindern sind es 1-2 µg/Tag, bei Jugendlichen und Erwachsenen 2-4 µg/Tag. Die Differenz sollte über die Einnahme eines Supplementes sichergestellt werden. Da der Beitrag der körpereigenen Synthese von vielen verschiedenen Faktoren abhängt und nicht genau bestimmt werden kann, handelt es sich bei den Referenzwerten für die Vitamin-D-Zufuhr nur um Schätzwerte (Heseker et al. 2012).

Tabelle 1: Schätzwerte für eine angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese, eigene Darstellung nach (German Nutrition Society 2012)

Alter	Angemessene Vitamin-D-Zufuhr bei fehlender endogener Synthese in µg/Tag
Säuglinge (0 bis unter 12 Monate)	10
Kinder (1 bis unter 15 Jahre)	20
Jugendliche und Erwachsene (15 bis unter 65 Jahre)	20
Erwachsene (ab 65 Jahre)	20
Schwangere und Stillende	20

In der Therapie von Vitamin-D-Stoffwechselstörungen werden meist höhere Dosen an Vitamin-D-Supplementen, meist Cholecalciferol oder Vitamin-D-Analoga, eingesetzt. Dabei variieren die Empfehlungen zwischen Kontinenten, Ländern und Fachgesellschaften (Ramos-Lopez und Badenhop). Bei Osteomalazie werden 2,5-7,5 mg Vitamin D/Tag eingesetzt. Bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus und in der Rachitisprophylaxe werden bis zu 2,5 mg/Tag eingesetzt. Die Gefahr von Hypervitaminosen ist aufgrund der schmalen Dosis-Wirkungsbeziehung groß. Die Kontrolle der Calciumwerte im Blut und Urin sind dabei von großer Bedeutung (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 399). Viele wissenschaftliche Studien betonen die unterschätzte Bedeutung des Vitamin-D-Stoffwechsels zur Prävention und Therapie verschiedener Erkrankungen (Ramos-Lopez und Badenhop). Gröber (2011) empfiehlt die Einnahme höherer Dosierungen von Vitamin D bei verschiedenen Erkrankungen wie zum Beispiel HIV-Infektionen, Psoriasis vulgaris oder Krebserkrankungen (Gröber 2011). Die wissenschaftliche Evidenz für den Einsatz von Vitamin D bei anderen Erkrankungen ist häufig jedoch nicht gegeben (Heseker et al. 2012).

Ein Vitamin-D-Mangel liegt bei 25(OH)D-Serumkonzentrationen vom <30 nmol/l vor. Bei einer Konzentration von 30-<50 nmol/l handelt es sich um eine suboptimale Versorgung mit möglichen Folgen für die Knochengesundheit, siehe Abbildung 5 (Robert Koch-Institut 2019). Risikogruppen für einen Vitamin-D-Mangel sind vor allem ältere und immobile Menschen, Menschen die sich kaum oder nicht im Freien aufhalten, oder den Körper zu großen Teilen oder gänzlich bedecken, Menschen mit dunkler Hautfarbe, sowie Säuglinge (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) und Max Rubner-Institut (MRI) 2014). Auch die Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Antiepileptika oder Zytostatika begünstigen das Risiko für einen Vitamin-D-Mangel (Robert Koch-Institut 2019).

Eine verminderte Vitamin-D-Verfügbarkeit durch z.B. Malabsorptionssyndrome, chronische Leber- oder Nierenschäden sowie eine verringerte Reaktion der Zielorgane auf die aktiven Vitamin-D-Metaboliten können neben den genannten Risikofaktoren auch ursächlich für einen Mangel sein (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 397–398). Ein schwerer und anhaltender Mangel an Vitamin D führt zu Störungen der Calciumhomöostase und des Phosphatstoffwechsels mit einer Erweichung der Knochen (Heseker et al. 2012). Im Kindesalter führt dieser Mangel zu einer unzureichenden Mineralisation der Knochen (Rachitis). Im Erwachsenenalter kommt es zu einer übermäßigen Demineralisation (Osteomalazie) (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) und Max Rubner-Institut (MRI) 2014). Symptome sind vor allem Schmerzen des gesamten Skelettes, Myopathien und Spontanfrakturen. Eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung trägt außerdem zu der Entstehung einer altersassoziierten Osteoporose bei (Heseker et al. 2012). Im Zusammenhang mit dem Knochenstoffwechsel und der Muskelfunktion ist das Risiko für Stürze und Frakturen deutlich erhöht. Weitere mögliche Symptome und Zeichen eines Vitamin D Mangels sind unter anderem eine erhöhte Infektanfälligkeit, depressive Verstimmungen, erhöhte allgemeine kardiovaskuläre Mortalität, Fertilitätsstörungen, Müdigkeit, Schwäche, Schlafstörungen, Anstieg der alkalischen Phosphatase, Herzmuskelschwäche, Calcifizierung der Gefäße, erhöhte Inzidenz und Mortalität bei Krebs und verminderte Insulinsekretion (Gröber 2011). Ein unzureichender Vitamin-D-Status steht darüber hinaus im Zusammenhang mit einer schlechteren geistigen Leistung und einer verlängerten Reaktionszeit und einem häufigeren Auftreten von Demenzerkrankungen und Morbus Alzheimer (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 397–398). In den vergangenen Jahren konnten außerdem Zusammenhänge zwischen niedrigen Vitamin-D-Spiegeln und chronischen Krankheiten wie DMT2, Herz-Kreislaufkrankungen oder Krebserkrankungen in Beobachtungsstudien gezeigt werden (Rabenberg und Mensink 2016; Robert Koch-Institut 2019).

Eine Überdosierung an Vitamin D ist durch die Nahrung kaum möglich. Und auch bei chronisch hoher Sonnenbestrahlung ergibt sich ein gewisser Schutz vor einer Vitamin-D-Intoxikation durch die vermehrte Melaninbildung, wodurch die UV-B-Strahlung absorbiert wird (Heseker et al. 2012). Außerdem kann Cholecalciferol bei längerer Sonnenexposition zu den biologisch inaktiven Formen Lumisterol und Tachysterol isomerisieren (Ramos-Lopez und Badenhop). Intoxikationen oder Hypervitaminosen entstehen eher durch die übermäßige Einnahme von Supplementen. Eine Hypervitaminose tritt aber erst bei einer Serumkonzentration von  $>400$  nmol/l 25(OH)D auf. Dies kann nur mit einer täglichen Zufuhr von  $>100$  µg/d erreicht werden. Bei einer Überversorgung kann es ebenfalls zu Störungen in der Calciumhomöostase kommen (Heseker et al. 2012).

Die intestinale Calciumabsorption und Calciumfreisetzung aus den Knochen sind dadurch massiv gesteigert. Es kann zu Hypercalcämie und Hypercalciurie kommen, was zu Nephrocalcinose und Nierensteinbildung führen kann (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 400; Heseke et al. 2012). Klinische Zeichen einer Hypervitaminose sind unter anderem Polydipsie, Polyurie, Calcifizierungen verschiedener Organe vor allem der Niere mit Steinbildung, Blutgefäße, Herz, Lunge, Pankreas, Haut, Knochen und Zähne. Des Weiteren kann es zu Symptomen wie Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Bewusstseinsstörungen, Obstipation, Kopf- und Gelenkschmerzen, Gewichtsverlust, Muskelschwäche oder Herzrhythmusstörungen kommen (Gröber 2011, S. 134–147). Der Tolerable Upper Intake Level (UL) der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) liegt für Menschen ab 11 Jahren daher bei 100 µg/Tag (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 400).

#### 2.1.4 Darstellung der Versorgungssituation in Deutschland

Laut BfR erreichen 60% der Bundesbürger eine wünschenswerte Blutserumkonzentration von 50 nmol/l nicht. Ein Großteil der Bevölkerung ist damit nicht ausreichend versorgt (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) und Max Rubner-Institut (MRI) 2014). In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) mit einem Erhebungszeitraum von 2008-2011 vom RKI konnte gezeigt werden, dass 30,2% der Erwachsenen (29,7% der Frauen und 30,8% der Männer) zwischen 18 und 79 Jahren einen Vitamin-D-Mangel aufweisen. Eine ausreichende Versorgung zeigte sich bei 38,3% der Erwachsenen (38,6% der Frauen und 38,3% der Männer). Der Anteil der ausreichend versorgten Frauen nimmt mit dem Alter deutlich ab und der Anteil an mangelhaft versorgten Frauen nimmt leicht zu. Der Anteil an mangelhaft versorgten Männern nimmt mit dem Alter leicht ab, der Anteil an ausreichend versorgten Männern bleibt weitestgehend konstant. Die Daten des DEGS1 zeigen außerdem, dass Menschen mit einem niedrigerem sozioökonomischen Status signifikant häufiger einen mangelhaften Vitamin-D-Status aufweisen, als Männer und Frauen mit einem hohen sozioökonomischen Status (Rabenberg und Mensink 2016). Im Vergleich zum Bundesgesundheitsurvey 1998 (BGS98) stellte sich heraus, dass zum Erhebungszeitraum des DEGS1 weniger Bürger ausreichend mit Vitamin D versorgt sind (1998 waren 23,6% der Frauen und 23,7% der Männer mangelhaft versorgt. 43,2% der Frauen und 42,7% der Männer waren ausreichend versorgt). Der Vergleich wird allerdings auf verschiedene Weise beeinflusst bzw. erschwert zum Beispiel durch den Einsatz verschiedener Bestimmungsmethoden von 25(OH)D. Der Vitamin-D-Status unterliegt außerdem saisonalen Schwankungen: Im Sommer wiesen nur 8,3% der Erwachsenen einen mangelhaften Vitamin-D-Status auf, im Herbst waren es dagegen 19,3%, im Winter 52,0% und im Frühling 38,4%, siehe Abbildung 6. Im europäischen Vergleich ist die Versorgung mit Vitamin D in Deutschland ungünstiger als im Durchschnitt aller Länder (Rabenberg und Mensink 2016).

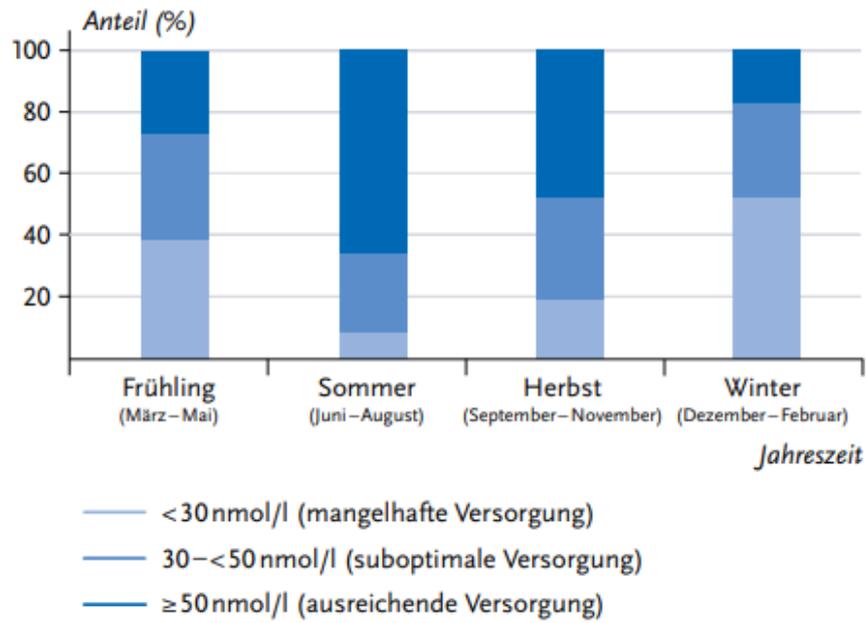


Abbildung 6: 25(OH)D-Serumkonzentrationen nach Einteilung des Institute of Medicine bei 18- bis 79-jährigen, nach Jahreszeit (n=6.995) DEGS1 2008-2011 (Rabenberg und Mensink 2016)

## 2.2 Diabetes mellitus Typ 2

### 2.2.1 Begriffserklärung „Diabetes“ und Abgrenzung der verschiedenen Typen

Diabetes mellitus auch Zuckerkrankheit genannt ist der Sammelbegriff für eine heterogene Gruppe von Stoffwechselstörungen, die alle durch eine chronische Hyperglykämie und Glukosurie gekennzeichnet sind. Es liegen entweder ein Insulinmangel oder eine verminderte Insulinwirkung (Insulinresistenz) oder eine Kombination aus beidem vor (Häring et al. 2011, S. 51). Doch die Pathogenese ist sehr unterschiedlich. Grundsätzlich wird zwischen 4 Typen, mit weiteren Unterkategorien entschieden, siehe Tabelle 2 (van de Loo und Harbeck 2020, S. 212).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 (DMT1) kommt es zu einem absoluten Insulinmangel aufgrund eines polygenetisch vererbten Autoimmungeschehens, welches sich gegen  $\beta$ -Zellen, Insulinmoleküle oder Glutamatdecarboxylase richtet. DMT1 tritt vor allem in jüngeren Jahren auf und kann zu einer ketoazidotischen Stoffwechselentgleisung führen (Haak et al. 2020, S40-41). Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) ist eine chronische, heterogene, multifaktorielle und progrediente Erkrankung, die sowohl durch vererbte und erworbene Insulinresistenz, als auch durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörung charakterisiert ist (Landgraf et al. 2019, S65). Hier kommt es vor allem zu einem relativen Insulinmangel (van de Loo und Harbeck 2020, S. 212). Diabetes mellitus Typ 3 werden eine Reihe von verschiedenen Formen des Diabetes zusammengefasst, die sich weder DMT1 noch DMT2 zuordnen lassen. Die Epidemiologie, Pathophysiologie, Klinik, Therapie, Verlauf und mögliche Komplikationen sind sehr heterogen und hängen von der Art der Grunderkrankung ab (van de Loo und Harbeck 2020, S. 224). Der Gestationsdiabetes (GDM) oder auch Diabetes mellitus Typ 4 ist eine Glukosetoleranzstörung dessen Pathophysiologie ähnlich der des DMT2 ist. Der GDM tritt jedoch in der Schwangerschaft auf. Auch hier besteht ein Zusammenhang mit genetischer Disposition und Lebensstilfaktoren (Schäfer-Graf et al. 2018, S. 7–8).

Prädiabetes ist ein Sammelbegriff für die Vorstadien des DMT2, die durch eine erhöhte Nüchternplasmaglukose oder erhöhten postprandialen Blutzuckerwerten gekennzeichnet sind. Diese Phase kann viele Jahre andauern, doch die Wahrscheinlichkeit einen DMT2 zu entwickeln liegt bei 70%. Das Risiko für Langzeitfolgen sind bereits gegeben, steigt aber deutlich mit dem Übergang zum manifesten DMT2 (Häring et al. 2011, S. 125–126).

Tabelle 2: Klassifikation des Diabetes mellitus, eigene Darstellung nach (van de Loo und Harbeck 2020, S. 212)

Typ	Unter- kategorie	Ursache
Typ 1		Zerstörung der $\beta$ -Zellen und absoluter Insulinmangel
	A	Durch einen Autoimmunprozess ausgelöst
	B	Idiopathisch
Typ 2		Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel und/oder einem Sekretionsdefekt
Typ 3		Andere Formen des Diabetes mellitus
	A	Genetische Defekte (MODY, mitochondrialer Diabetes)
	B	Genetische Defekte der Insulinwirkung (z.B. Leprechaunismus)
	C	Erkrankung der exokrinen Pankreas (z.B. Hämochromatose, Pankreatitis)
	D	Endokrinopathien (z.B. Akromegalie, Hypercortisolismus)
	E	Medikamenteninduziert (z.B. Glucocorticoide, Interferon)
	F	Infektionskrankheiten (z. B. kongenitale Zytomegalieinfektion)
	G	Seltene, autoimmun vermittelte Formen (Antiinsulinrezeptor-Syndrom, Stiff-man-Syndrom)
	H	Andere genetische Syndrome, die auch mit Diabetes mellitus assoziiert sind
Typ 4		Gestationsdiabetes

### 2.2.2 Darstellung der gegenwärtigen Prävalenz in Deutschland

Laut Schätzungen, veröffentlicht im deutschen Gesundheitsbericht Diabetes 2021 liegt die Prävalenz von DMT2 in Deutschland bei mindestens 8 Millionen Erkrankten. Im Jahr 2015 waren es bereits mindestens 7 Millionen. Die Prävalenz ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Dabei gibt es innerhalb Deutschlands regionale Unterschiede: Im Osten ist die Prävalenz höher als im Westen und in städtischen Regionen ist das Risiko an DMT2 zu erkranken um 40% höher als in ländlichen. Die Erkrankungsinzidenz liegt bei ca. 600.000 Personen pro Jahr und das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei Männern bei 61 Jahren und bei Frauen bei 63 Jahren. Doch es treten auch noch viele Neuerkrankungen bei über 80 jährigen auf (Kellerer et al. 2021, S. 9–13). Auch bei Kindern und Jugendlichen tritt die Erkrankung in Kombination mit Adipositas in Deutschland immer häufiger auf (Häring et al. 2011, S. 74). Die diabetesassoziierte Sterberate in Deutschland ist höher als bisher vermutet, sinkt jedoch allgemein weltweit seit 20 Jahren stetig.

Dies liegt zum einen an der kontinuierlichen Verbesserung der Versorgungsqualität zum anderen an vermehrter Prävention und verbesserter Behandlung diabetesbedingter Komplikationen. Die Dunkelziffer in Deutschland wird auf 1,6-2 Millionen Betroffene geschätzt, scheint aber rückläufig zu sein. Auch Die Prävalenz des „Prädiabetes“ ist gesunken (Kellerer et al. 2021, S. 9–13). Hochrechnungen ergeben allerdings, dass im Jahr 2040 die Prävalenz für DMT2 zwischen 10,7 und 12,3 Millionen Fällen liegen wird (Tönnies et al. 2019). Daraus und aus der steigenden Lebenserwartung bei Vorliegen eines Diabetes ergibt sich ein erhöhter Versorgungsbedarf, vor allem in der älteren Bevölkerung (Kellerer et al. 2021, S. 11).

### 2.2.3 Risikofaktoren für die Entstehung des Diabetes mellitus Typ 2

DMT2 wird als eine polygenetische Erkrankung mit sehr heterogenem Phänotyp angesehen. Monogenetische Ursachen werden nur bei 1-2% aller Diabetes-Patienten festgestellt (Häring et al. 2011, S. 56–60). Doch der starke genetische Einfluss auf die Erkrankung ist gut belegt. Es wurden mehr als 65 Genvarianten identifiziert, die das Risiko an DMT2 zu erkranken um 10-30% erhöhen können. Dies zeigt sich vor allem an der familiären Häufung. Das Risiko einen DMT2 zu entwickeln ist 5- bis 10-mal größer, wenn dieser schon bei einem Verwandten ersten Grades vorliegt, als bei einer Kontrollperson ohne familiäre Vorbelastung (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 109–111). Bei monozygoten Zwillingspaaren liegt die Konkordanzrate sogar bei 92%. Für DMT1 liegt diese nur bei 37%. Auch epigenetische Faktoren spielen eine Rolle für das Erkrankungsrisiko. Daher ist es sehr schwierig die Effektgröße eines bestimmten Risikoallels zu bestimmen (Häring et al. 2011, S. 56–60). Eine Mangelernährung in der Fetalzeit sowie frühen Kindheit und damit verbundenes sehr geringes Geburtsgewicht, aber auch ein sehr hohes Geburtsgewicht führen eher zu einer Insulinresistenz im Erwachsenenalter als Normalgewicht bei der Geburt (Landgraf et al. 2020, S65-S66). Weitere nicht beeinflussbare Risikofaktoren für DMT2 sind in der Tabelle 3 dargestellt.

Zu den beeinflussbaren Faktoren zählen vor allem körperliche Inaktivität aber auch eine Steigerung der Energieaufnahme und somit auch erhöhte durchschnittliche Gewichtszunahme. Diese werden als Hauptursache für die steigende Erkrankungshäufigkeit in den letzten Jahren angesehen (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 109–111; Häring et al. 2011, S. 73–76). Auch eine Fettleber gilt als Risikofaktor für Insulinresistenz und DMT2. Des Weiteren gelten erhöhte Fettmasse in Pankreas und Muskel als Risikofaktoren für Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörungen, hierfür kann es neben Lebensstilfaktoren auch genetische Ursachen geben, sie Tabelle 3 (Häring et al. 2011, S. 78–80).

Adipositas sowie Übergewicht stellen jedoch kein Risiko für DMT2 dar, es gibt aber einen deutlichen Zusammenhang und gemeinsame Ursachen (Häring et al. 2011, S. 73–76). Weitere beeinflussbare Risikofaktoren für DMT2 sind in der Tabelle 3 dargestellt.

*Tabelle 3: Übersicht über die Risikofaktoren für die Entstehung von DMT2, eigene Darstellung nach (Häring et al. 2011, S. 50–95; Schatz und Pfeiffer 2014, S. 109–111; Landgraf et al. 2020, 65-66)*

Nicht beeinflussbare Risikofaktoren	Beeinflussbare Risikofaktoren
höheres Lebensalter	Erhöhte viszerale Fettmasse
Geschlecht (Männer > Frauen),	Fettleber
Ethnizität	Depressionen
familiäre Vorbelastung	Schlechter Schlaf (z.B. Schlafapnoe)
Gestationsdiabetes (in der Anamnese)	Körperliche Inaktivität
intrauterine Entwicklung (fetale Programmierung)	Energiereiche, ballaststoffarme Kost
Epigenetische Faktoren	Diabetogene Umwelt (v.a. Lärm und Luftverschmutzung)
Hormonelle Erkrankungen (z.B. Morbus Cushing, Polyzystisches Ovar-Syndrom)	Diabetogene Medikamente (z.B. Schilddrüsenhormone, Furosemid, Lithiumcarbonat oder Nicotinsäure)
	Rauchen
	anhaltende Erhöhung der Plasmaglukose

#### 2.2.4 Pathogenese des Diabetes mellitus Typ 2

Insulin ist das wichtigste anabole Hormon des Menschlichen Körpers, es fördert die Glykogensynthese, Lipogenese und Proteinbiosynthese der insulinsensitiven Organe und Gewebe (v.a. Leber-, Herz-, Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Gehirn). Es wird von den  $\beta$ -Zellen der pankreatischen Langerhans-Inseln gebildet und zirkuliert als freies Monomer im Blut. Sekretionsstimuli sind Glukose aber auch erhöhte Fettsäure-Spiegel im Blut. In Fettgewebe und Muskeln stimuliert Insulin die Aufnahme von Glukose in die Zellen, denn Glukose kann als hydrophiles Molekül die Biomembran nicht frei permeieren, sondern wird mithilfe von Transportproteinen unter Ausnutzung des Glukosegradienten in die Zellen aufgenommen. Dabei steht der Glukosetransporter 4 (GLUT-4), welcher von Fettgewebe und Skelettmuskel exprimiert wird, unter der hormonellen Kontrolle von Insulin. Es stimuliert die Translokation von GLUT-4-haltigen intrazellulären Vesikeln an die Membran der Zelle. Die Anzahl an zellmembranständigen GLUT-4-Molekülen wird erhöht und die Glukoseaufnahme gesteigert (Häring et al. 2011, S. 25–50). Bei einem DMT2 ist eines der frühesten Kennzeichen eine Insulinresistenz der peripheren Gewebe, sowie Skelettmuskel, Leber und des Gehirns. Diese nimmt mit dem Lebensalter zu. Glukose kann nur eingeschränkt über den GLUT-4-Transporter in die Zellen transportiert werden. Die Ursachen für die Insulinresistenzentstehung sind noch nicht abschließend geklärt, aber heutzutage wird angenommen, dass Fettzellprodukte wie Fettsäuren, Zytokine und Adipokine die Insulinsensitivität der Peripherie und des Gehirns herabsetzen. Daraufhin wird eine kompensatorische Insulinausschüttung hervorgerufen, was zu einer Vergrößerung der Langerhans-Inseln und Vermehrung der  $\beta$ -Zellen führt. Die daraus entstehende Hyperinsulinämie verstärkt wiederum wieder die Insulinresistenz der peripheren Gewebe. Die Insulinresistenz des Fettgewebes führt zu einer vermehrten Lipolyse und somit Freisetzung von FS in die Blutbahn. Das verstärkt die metabolische Inflexibilität und beeinträchtigt die Funktion vieler Gewebe. Der später auftretende relative Insulinmangel mit Hyperglykämie entsteht aufgrund der Apoptose der  $\beta$ -Zellen. Hohe Glukose- und Fettsäurespiegel leiten die Apoptose ein. Es werden verschiedene Auslöser wie die Aktivierung der Proteinkinase C, die Bildung reaktiver Sauerstoffpezies und ER-Stress-vermittelte Signalwege diskutiert. Außerdem führt die hepatische Insulinresistenz zu einer gesteigerten Glukoseproduktion, gesteigerte Glukoneogenese und Glykogenolyse, was bei chronischer nicht mehr kompensierbarer Insulinresistenz außerdem noch zu der Hyperglykämie beiträgt. Diese führen zu einer Reihe von mehr oder minder spezifischen Symptomen, die in Tabelle 4 dargestellt sind (Häring et al. 2011, S. 75–83).

Tabelle 4: Akute mit der Hyperglykämie zusammenhängende Komplikationen, eigene Darstellung nach (Häring et al. 2011, S. 87))

akute mit der Hyperglykämie zusammenhängende Probleme		
Müdigkeit, Leistungsschwäche	Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen	Hunger, Polyphagie
Depressive Verstimmungen	Allgemeine Abgeschlagenheit	Antriebsarmut
Nykturie, Polyurie, Polydipsie, Enuresis nocturna	Gewichtsabnahme	Allgemeine Infektanfälligkeit
Pruritus	Transitorische Refraktionsanomalien	Übelkeit, Erbrechen, andere gastrointestinale Beschwerden
Muskelkrämpfe	Bewusstseinsstörungen	

Insulinmangel, relativ und absolut, kann zu erheblichen Veränderungen im Energie- und Mineralhaushalt, im Kohlenhydrat-, Lipid-, und Proteinstoffwechsel führen und die Zellproliferation, Zelldifferenzierung und das Zellüberleben beeinflussen (Häring et al. 2011, S. 38–40). Als potenziell letale Komplikation einer Hyperglykämie kann es zu einem ketoazidotischen oder einem hyperosmolaren nicht ketoazidotischen Koma, oder Mischformen aus beiden, kommen. Das ketoazidotische Koma betrifft jedoch eher Patienten mit DMT1, die einen absoluten Insulinmangel haben. Ein hyperosmolares Koma kann bei Patienten mit DMT2 auftreten. Hierfür sind häufig eine inadäquate Insulintherapie und/oder Infektionen ursächlich. Durch den relativen Insulinmangel kommt es zu einer verminderten peripheren Glukoseverwertung. Die noch vorhandene Insulinrestsekretion verhindert dabei die Ketose durch Hemmung der Lipolyse. Die Blutglukosewerte liegen dann typischerweise über 600 mg/dl, wodurch verstärkt Glukose über die Niere ausgeschieden wird. Als Folge dieser ausgeprägten Glukosurie kommt es zu einer progredienten Dehydratation mit Elektrolytstörungen, Bewusstseinsstörungen und teilweise Koma mit Volumenmangelschock und akutem Nierenversagen, siehe Abbildung 7 (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 298–301). Neben den akuten Komplikationen kann es durch die erheblichen Veränderungen im Stoffwechsel auch zu Spätschäden kommen.

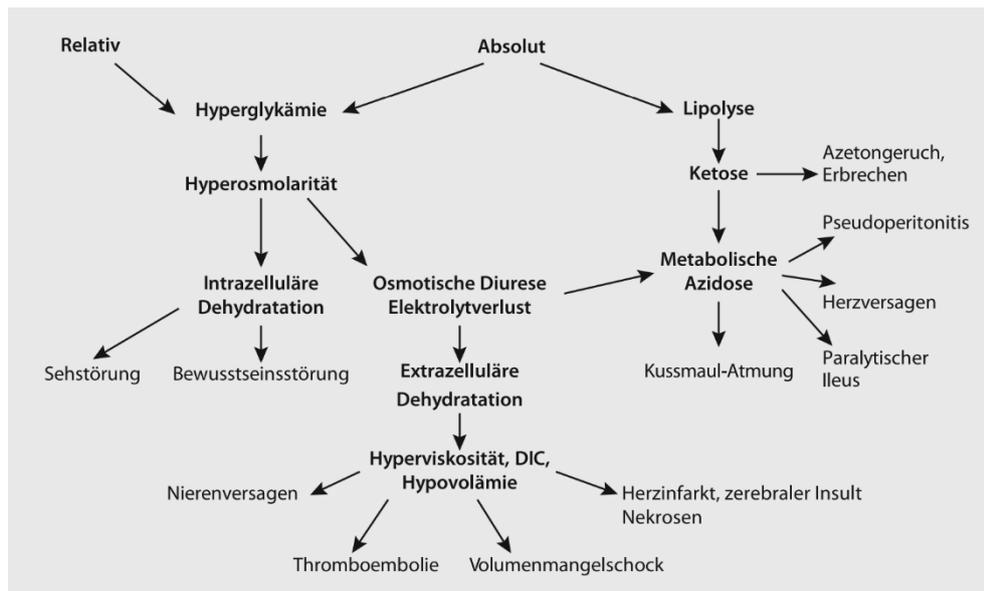


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Pathophysiologie der diabetischen Azidose und des hyperosmolaren Komas (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 299)

## 2.2.5 Darstellung der Spätkomplikationen

Die diabetischen Spätkomplikationen sind die Hauptursache für die gesteigerte Morbidität von Patienten mit DM. Außerdem ist die Lebenserwartung aufgrund dieser mit dem DM assoziierten Komplikationen vermindert. Die Vermeidung oder zumindest hinauszögern der Spätkomplikationen ist daher ein wichtiges Ziel in der Diabetestherapie. Die Spätkomplikationen lassen sich in mikrovaskuläre und makrovaskuläre Angiopathien einteilen. Das Risiko diese Spätkomplikationen zu entwickeln ist bei Diabetes-Patienten im Vergleich zu Personen ohne Diabetes deutlich erhöht (Hien et al. 2013, S. 100). Klinisch relevante mikrovaskuläre Schäden sind dabei vor allem solche, die an Auge (Retinopathie), Niere (Nephropathie), Nerven (Neuropathie) sowie am Herz und den großen Gefäßen auftreten, siehe Abbildung 8. Die Schäden an Augen, Niere und teilweise auch der Nerven gehen dabei auf diabetes-typische mikrovaskuläre Veränderungen zurück, bei denen vor allem die Kapillaren geschädigt werden (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 240–241; Häring et al. 2011, S. 41–50). Als Hauptursache hierfür wird die Hyperglykämie angesehen, aber es wird vermutet, dass aufgrund der unterschiedlichen Anfälligkeit der Patienten aber auch der Gewebe noch weitere Faktoren wie Hypertonie, Lipotoxizität oder die genetische Disposition eine Rolle spielen (Häring et al. 2011, S. 41–50). Die Schäden am Herzen und den großen Gefäßen gehen auf nicht diabetesspezifische, vorwiegend atherosklerotische Gefäßkomplikationen zurück. Aber Patienten mit Diabetes entwickeln früher arteriosklerotische Gefäßveränderungen als Stoffwechselgesunde und zeigen eine raschere Progredienz und häufiger fatale Komplikationen wie Myokardinfarkt, Apoplex oder ischämische Fußgangrän.

Diabetes ist außerdem die häufigste Ursache für nicht traumatische Unterschenkelamputationen.

Auch die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) tritt bei Diabetes Patienten deutlich häufiger auf als bei Gesunden. Bei den meisten Patienten mit Makroangiopathie lässt sich neben der Hyperglykämie allerdings auch in den meisten Fällen ein weiterer klassischer kardiovaskulärer Risikofaktor wie Hypertonie, Zigarettenrauchen oder Fettstoffwechselstörung feststellen (Häring et al. 2011, S. 354–358).

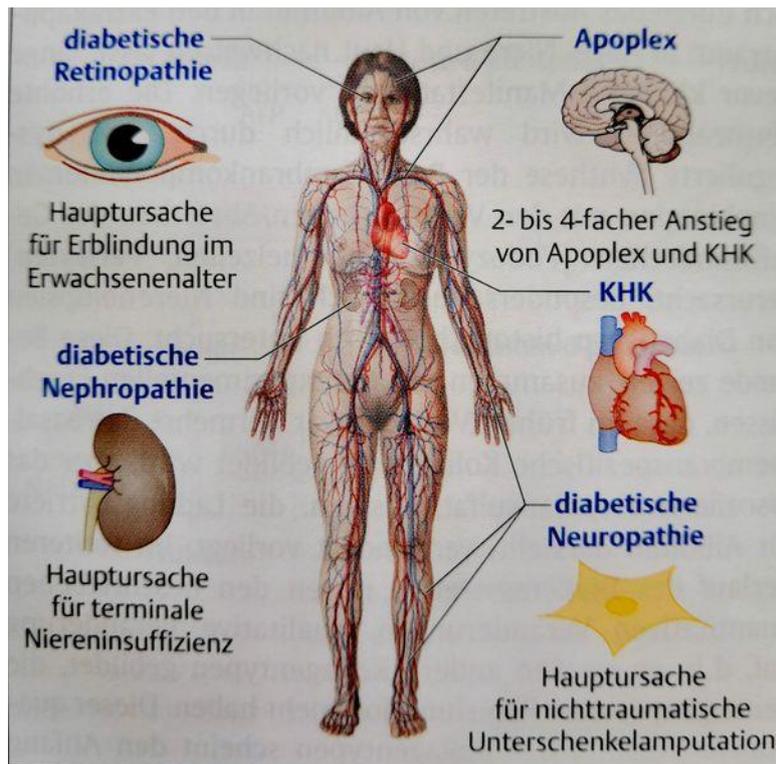


Abbildung 8: Hauptlokalisationen diabetischer Gefäßschäden und ihre klinischen Folgen (Häring et al. 2011, S. 41)

### 2.2.6 Darstellung der aktuellen Therapieansätze

Anders als Patienten mit DMT1 müssen Patienten mit DMT2 nicht immer zwingend mit Insulin behandelt werden, da ein Krankheitsbild mit Insulinresistenz und Insulinsekretionsstörung häufig als Teil des metabolischen Syndroms vorliegt (Cotney und Lorenz 2020). Die Ziele der Therapie des DMT2 hängen von vielen Faktoren wie zum Beispiel Komorbiditäten, Patientenpräferenzen, Alter, Lebenserwartung, Lebensqualität, kulturelle Voraussetzungen, psychosoziale Verhältnisse sowie Möglichkeiten und Fähigkeiten des Patienten ab und müssen in der Behandlung berücksichtigt werden (Landgraf et al. 2020, 66). Die allgemeinen Behandlungs- und Betreuungsziele können der Abbildung 12 entnommen werden.

## ALLGEMEINE BEHANDLUNGS- UND BETREUUNGSZIELE

- Erhaltung bzw. Wiederherstellung der Lebensqualität
- Kompetenzsteigerung (Empowerment) der Betroffenen im Umgang mit der Erkrankung und ihren Komplikationen
- Verminderung eines Krankheitsstigmas
- Behandlungszufriedenheit
- Förderung der Therapieadhärenz
- Reduktion des Risikos für kardiale, renale und zerebrovaskuläre und weitere makrovaskuläre Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung der mikrovaskulären und neurologischen Folgekomplikationen
- Vermeidung und Behandlung des diabetischen Fußsyndroms
- Behandlung und Besserung von Begleitkrankheiten
- Minimierung der Nebenwirkungen der Therapie (z. B. schwere Hypoglykämien, Gewichtszunahme)
- Minimierung der Belastungen durch komplexe Therapien (Polypharmazie, Medikamenteninteraktionen)
- Reduktion von Morbidität
- Normalisierung der verkürzten Lebenserwartung bei guter Lebensqualität

Abbildung 12: Allgemeine Behandlungs- und Betreuungsziele in der Therapie des DMT2 (Landgraf et al. 2020)

Das Vorgehen zur optimalen Therapiewahl ist individuell und erfordert aufgrund der fortschreitenden Progredienz der Erkrankung eine häufige Anpassung oder Intensivierung der therapeutischen Maßnahmen. Allgemein basiert der Therapieablauf auf einem Stufenkonzept, siehe Abbildung 13. Auf der ersten Stufe stehen die Basistherapiemaßnahmen. Diese umfassen eine strukturierte Schulung, Ernährungstherapie, Steigerung der körperlichen Aktivität, Stressbewältigung und Tabakentwöhnung. Bei manchen Patienten reichen diese Maßnahmen bereits aus, um die festgelegten Therapieziele zu erreichen. Kommt es allerdings zu Stoffwechsellentgleisungen, sollte nicht mit der Einleitung einer (medikamentösen) Therapie gewartet werden. Reicht die Basistherapie nicht aus, um die individuellen Therapieziele des Patienten zu erreichen, kann die Therapie um sogenannte orale Antidiabetika (OAD's) erweitert werden (zweite Stufe). Das erste Mittel der Wahl ist häufig Metformin hydrochlorid. Liegen Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten vor, kann ein anderes Antidiabetikum oder Insulin zum Einsatz kommen. Werden auch unter Pharmaka-Monotherapie die Therapieziele nach 3-6 Monaten nicht erreicht, kann ein weiteres Medikament hinzugenommen oder eine alleinige Insulintherapie gestartet werden (dritte Stufe). Bleibt dieser Therapieschritt ebenfalls erfolglos kann die Insulintherapie intensiviert werden und mit OAD's und/oder plasmaglukosesenkenden Pharma kombiniert werden (vierte Stufe). Es wird allerdings

versucht den Einsatz von Insulin so lange wie möglich heraus zu zögern (Cotney und Lorenz 2020). Ist eine Insulingabe allerdings notwendig, zum Beispiel bei einer entgleisten Stoffwechsellage, sollte damit nicht gewartet werden, vor allem um das Risiko für Folgeschäden gering zu halten. Es gibt verschiedene Insuline, die zur Individualisierung der Therapie beitragen (Landgraf et al. 2020). Bei adipösen Patienten kann ergänzend die bariatrische Chirurgie zu einer Verbesserung der Stoffwechsellage und einer Reduktion oder Beendigung der antihyperglykämischen Therapie führen, was allerdings mit Nebenwirkungen und Komplikationen, sowie einer intensiven Betreuung verbunden ist (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 189–194).



Abbildung 13: Stufen der Therapie des DMT2 (Cotney und Lorenz 2020)

### 2.2.7 Glykämische Kontrolle als Therapieziel

Eine gute glykämische Kontrolle ist in der Therapie des Diabetes von entscheidender Bedeutung, um das Risiko für Spätkomplikationen möglichst gering zu halten und die Therapieziele zu erreichen siehe Abbildung 12 (Häring et al. 2011, S. 41–50). Die Insulinresistenz spielt in der Diagnostik und Therapie des DMT2 ebenfalls eine bedeutende Rolle und ist ein Kennzeichen von Adipositas, metabolischem Syndrom und auch kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Quantifizierung ist ein wichtiger Parameter in der klinischen Forschung und in epidemiologischen Studien (Häring et al. 2011, S. 99). Verschiedene Parameter dienen als Orientierungsgrößen für die glykämische Kontrolle und Insulinresistenz. Im Folgenden sollten in Kürze die für diese Arbeit wichtigsten Parameter vorgestellt werden.

Glykiertes Hämoglobin A1c (HbA1c) zeigt den Anteil an Glukose, welcher an Hämoglobinmoleküle gebunden ist. Dieser Vorgang ist irreversibel. Aufgrund der Lebensdauer der Erythrozyten von 110-120 Tagen ermöglicht es die Abschätzung der BZ-Werte der letzten 2-3 Monate. Der HbA1c ist heute das wichtigste Maß für die Qualitätsbeurteilung der Blutzuckereinstellung. Der Referenzbereich für Stoffwechselgesunde liegt zwischen 4-6%. Ab einem HbA1c von 6,5% kann die Diagnose Diabetes gestellt werden (Hien et al. 2013, S. 9–11). Eine Erhöhung des Hba1c um 1% entspricht einer durchschnittlichen BZ-Erhöhung um 30-40 mg/dl (van de Loo und Harbeck 2020, S. 212–214).

Bei der Bestimmung des Fructosamin wird die Glykierung verschiedener Serumproteine vor allem von Albumin erfasst. Fructosamin hat eine Halbwertszeit von 14 Tagen. Deshalb können durch diesen Parameter Rückschlüsse auf die Qualität der BZ-Einstellung der letzten zwei Wochen gezogen werden. Die Bestimmung des Fructosamin wird in der klinischen Praxis eher selten angewandt (Hien et al. 2013, S. 11). Es eignet sich eher für die Überprüfung der Stoffwechselkontrolle in der Schwangerschaft, bei Therapieänderung oder wenn der HbA1c als Parameter nicht verwendbar ist (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 10–16). Der Normwert liegt zwischen 200-285  $\mu\text{mol/l}$ . Aber es gibt keine Informationen welches Fructosaminniveau mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit für diabetische Folgeerkrankungen assoziiert ist (Hien et al. 2013, S. 11).

Der orale Glucosetoleranztest (oGTT) ist ein wichtiges diagnostisches Mittel in der klinischen Praxis und gibt Auskunft über die Glukosetoleranz. Es werden nach einer Nahrungskarenz von 8-12 Stunden 75g Glukose (mit 300 mL Wasser) über 5 Minuten getrunken. Vorher wird die Nüchtern-Plasmaglukose bestimmt, dann nach 1 und 2 Stunden wird die 1-h-beziehungsweise 2-h-Plasmaglukose bestimmt. Liegt die Nüchtern-Plasmaglukose bereits  $\geq 126$  mg/dl wird der oGTT nicht durchgeführt und die Diagnose Diabetes kann sofort gestellt werden.

Liegt die 2-h-Plasmaglukose  $\geq 200$  mg/dl kann die Diagnose ebenfalls gestellt werden. Der oGTT kommt vor allem bei Schwangeren, aber auch bei grenzwertig hohen Plasmaglukosekonzentrationen oder Glukosurie zum Einsatz (Schatz und Pfeiffer 2014, S. 9–10).

Der hyperinsulinämische euglykämische Glukose-Clamp Test (clamp) ist der Goldstandard zur Bestimmung der Insulinsensitivität, wird aber fast nur in der Forschung verwendet. Unter Fastenbedingungen erhält eine Testperson in einer konstanten Rate Insulin, was zu einem Steady-State oberhalb des Niveaus unter Fastenbedingungen liegt (Hyperinsulinämie) führt. Die hepatische Glukoseproduktion wird dadurch nahezu vollständig unterdrückt und Glukose wird in Fettgewebe und Muskelzellen aufgenommen. Die Blutglukose wird ständig überwacht und so viel Glukose zugeführt, um über Stunden einen euglykämischen Zustand zu erreichen. Die Glukoseinfusionsrate entspricht nun der peripheren Glukoseaufnahme. Daraus lässt sich ein Insulinsensitivitätsindex mit Hilfe einer Formel berechnen (Häring et al. 2011, S. 100).

Der HOMA-IR (Homeostasis Model assessment Index-Rechner) ist ein Surrogatparameter für Insulinsensitivität/-resistenz unter Fastenbedingungen. Die Insulinresistenz lässt sich anhand einer Formel, mithilfe der Fastenplasmaglukose (FPG) und Fastenplasmainsulin (FPI) abschätzen. Der HOMA-B beschreibt über eine separate Formel die Beta-Zellaktivität (Häring et al. 2011, S. 101).

Der Quantitative Insulin-Sensitivitäts-Check-Index (QUICKI) liefert ebenfalls Daten über die Insulinsensitivität. Er wird aus einer log-Transformation aus FPI und FPG berechnet und ist im Gegensatz zum clamp zeit- und kostengünstig (Häring et al. 2011, S. 101).

Die Beta-Zellreserve kann mittels eines Glukagontests bestimmt werden. Basal sowie 6 Minuten nach intravenöser Gabe von 1 mg Glukagon wird Blut abgenommen und C-Peptid bestimmt. Steigt der Serum-C-Peptid um ca. 50% im Vergleich zum Basalwert an, ist dies als Normal anzusehen. Ausgangswerte  $>0,2\mu\text{g/l}$  und kein Anstieg nach Glukagongabe bedeuten keine Restfunktion, der Patient ist insulinpflichtig. Steigt der glukagonstimulierte Wert  $<0,6\text{nmol/l}$  deutet dies ebenfalls auf die Notwendigkeit einer Insulintherapie hin (Häring et al. 2011, S. 99).

### 2.3 Funktionen von Vitamin D im Glukosestoffwechsel

Vitamin D zeigt sowohl direkten als auch indirekten Einfluss auf die Insulinsekretion und -sensitivität und damit auf die Glukoseverwertung. Es stimuliert direkt die Transkription des humanen Insulingens, was zu einer vermehrten Produktion und Ausschüttung von Insulin führt (Behrouz et al. 2020; Greco et al. 2019; Gröber und Holick 2019). Darüber hinaus induziert es die Genexpression von Insulinrezeptorgenen (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396–397).

Es reguliert den Calcium-Fluss und die extrazelluläre und intrazelluläre Calcium-Konzentration in den  $\beta$ -Zellen, was die Insulinsekretion auch indirekt stimuliert. Außerdem kann Vitamin D die Expression von Calbindin fördern, einem Calcium-bindenden Protein, welches die  $\beta$ -Zellen vor einem Zytokin-induzierten Zelltod schützt (Behrouz et al. 2020). Des Weiteren hat Vitamin D auch eine entzündungshemmende Wirkung (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396–397; Greco et al. 2019; Gröber und Holick 2019), denn es senkt unter anderem die Produktion von inflammatorischen Zytokinen, welche mit einer Insulinresistenz assoziiert sind (Behrouz et al. 2020; Gröber und Holick 2019). Es kann die Insulinsensitivität erhöhen, indem es den Muskelaufbau fördert und die Konzentration an Parathormon (PTH) senkt. PTH verringert die Anzahl an GLUT-1 und GLUT-4 (Elmadfa und Leitzmann 2019, S. 396–397). Vitamin D kann die Ansammlung von Advanced Glycation Endproducts verringern und das Renin-Angiotensin-Aldosteron System supressieren, was zu einer Verbesserung der Glukoseaufnahme und Absenkung des Blutdrucks führt. Außerdem aktiviert Vitamin D die PPAR $\gamma$ -Genexpression, was neben der Insulinsensitivität auch die  $\beta$ -Oxidation von Fettsäuren fördert (Behrouz et al. 2020).

### 3 Zielsetzung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen einer Supplementation von Vitamin D und der Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand einer systematischen Literaturrecherche zu untersuchen. Zusätzlich soll der mögliche Nutzen einer Supplementierung von Vitamin D als Ergänzung der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 erörtert werden. Aufgrund der hohen Evidenz werden im Zuge dieser Arbeit Meta-Analysen und systematische Reviews ausgewertet. Die Ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen werden im Ergebnisteil zusammengetragen und im Anschluss diskutiert.

## 4 Methodik

Im März 2021 wurde eine Suche nach Publikationen in den Datenbanken „PubMed“, „Cochrane library“, „ScienceDirect“ und „LIVIVO“ durchgeführt. Aufgrund der hohen Evidenz wurden in dieser Arbeit nur Meta-Analysen und Systematische Reviews inkludiert. Die Suchbegriffe wurden sorgfältig ausgewählt und vorher auf ihre Ergebnisse überprüft, um eine möglichst umfangreiche Anzahl an relevanten Publikationen zu identifizieren (siehe Anhang 2). Es gab keine Einschränkung in Bezug auf bestimmte Bevölkerungsgruppen, Ethnien, oder Länder. Es wurden Publikationen ab dem Jahr 2011 berücksichtigt. Dabei wurde in den Datenbanken PubMed und Cochrane library im Abstrakt/Titel nach folgenden Suchbegriffen gesucht: („vitamin d“) AND („diabetes type 2“ OR „type 2 diabetes“ OR „sugar disease“) AND (glycaemic OR glyceimic OR „glucose metabolism“ OR „Insulin sensitivity“ OR „HbA1c“ OR „fasting insulin“ OR „sugar levels“) beziehungsweise („diabetes type 2“ OR „type 2 diabetes“ OR DMT2 OR T2DM) AND „vitamin D\*“ AND (glycaemic OR glyceimic OR „glucose metabolism“ OR „sugar levels“) für die Datenbank LIVIVO und („vitamin d“) AND („diabetes type 2“ OR „type 2 diabetes“ OR „sugar disease“) AND (glycaemic OR glyceimic OR „glucose metabolism“ OR „Insulin sensitivity“ OR „sugar levels“) in der Datenbank ScienceDirect. Es wurde nach Literatur in englischer Sprache gesucht.

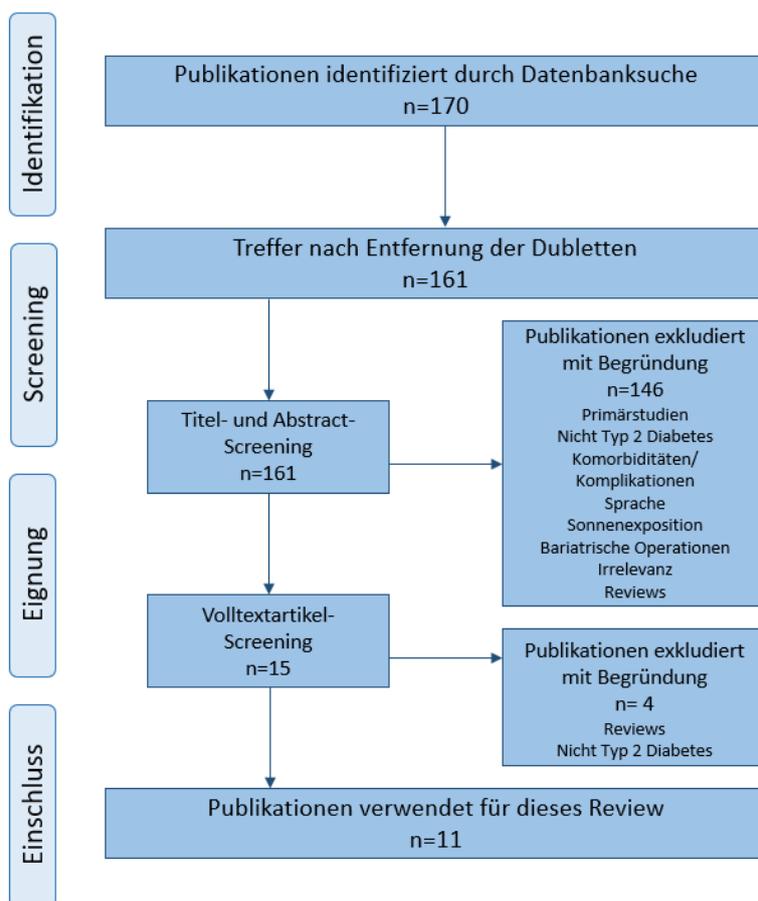


Abbildung 9: Fließschema der Recherche in Anlehnung an PRISMA (eigene Darstellung)

Ausschlusskriterien waren: Primärstudien, nur Probanden mit Typ 1 Diabetes, nur Probandinnen mit Gestationsdiabetes, Prädiabetes, nur gesunde Probanden, Skeletterkrankungen, Gesundheitsstatus, Einfluss von physischer Aktivität und diätische Maßnahmen auf biochemische Parameter in Patienten mit DMT2, Interventionen für LADA-Diabetes, chronische Nierenerkrankungen, Einfluss des Ernährungsverhalten auf DMT2, Mikrovaskuläre Komplikationen, bariatrische Operationen, Polyzystisches Ovar-Syndrom, Adipozytenbiologie und durch Fettleibigkeit vermittelter Umbau des Fettgewebes, Einfluss von Sonnenexposition auf DMT2, Einfluss von Milchprodukten, Reviews, Französische Sprache, chinesische Sprache, Arabische Sprache. Nach Ausschluss der Doubletten, sowie Titel- und Abstractscreening wurden 15 Publikationen für weiteres Assessment eingeschlossen. Nach Volltextscreening wurden weitere 4 Publikationen ausgeschlossen, da es sich um Reviews (n=3) oder ausschließlich um Probanden ohne DMT2 (n=1) handelte. 11 Studien wurden für die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Die angewendete Methode in Anlehnung an PRISMA ist als Fließschema in der Abbildung 9 dargestellt. Die Literaturqualität der eingeschlossenen Publikationen wurde im Anschluss unter Verwendung der „Assessment of Multiple Systematic Reviews“ (AMSTAR-Checkliste) in deutscher Sprache evaluiert, siehe Anhang 1 (Schmucker et al. 2017). Es wurden Kategorien für eine hohe Qualität, moderate Qualität und unzureichende Qualität festgelegt, siehe Tabelle 5.

*Tabelle 5: Kategorien der Literaturqualität in Anlehnung an Fragen der AMSTAR-Checkliste (Schmucker et al. 2017) (eigene Darstellung)*

Qualität	Fragen mit JA beantwortet
Hoch	≥9/11
Moderat	5-8/11
Unzureichend	0-4/11

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Bewertung der Literaturqualität

5 von 11 eingeschlossenen Publikationen hatten eine hohe Qualität (George et al. 2012; Lee et al. 2017; Li et al. 2018; Mirhosseini et al. 2017; Seida et al. 2014), 6 Publikationen hatten eine moderate Qualität (Krul-Poel et al. 2017; Nigil Haroon et al. 2015; Wu et al. 2017; Sahebi et al. 2019; Hu et al. 2019). Keine der Publikationen hatte eine unzureichende Qualität. Keine der eingeschlossenen Publikationen wurde aufgrund der Literaturbewertung ausgeschlossen. Eine Übersicht über die Ergebnisse der Bewertung der Literaturqualität ist in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Bewertung der Literaturqualität in Anlehnung an die AMSTAR-Checkliste (Schmucker et al. 2017) (eigene Darstellung)

Studie	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8	Frage 9	Frage 10	Frage 11	Gesamt
George2012	JA	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	JA	(JA)	NEIN	JA	JA	JA	9/11
Hu2019	Unklar	JA	NEIN	NEIN	NEIN <sup>*1</sup>	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	5/11
Krul-poel2016	Unklar	NEIN	JA	unklar	NEIN <sup>*1</sup>	JA	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	5/11
Lee2017	JA	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	10/11
Li2018	Unklar	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	9/11
Mirhosseini2017	JA	Unklar <sup>*2</sup>	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	JA	9/11
Nigilharoon2015	Unklar	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	JA	NEIN	NEIN	NEIN	NEIN	JA	5/11
Santos2017	Unklar	JA	NEIN	NEIN	NEIN <sup>*1</sup>	JA	JA	JA	NEIN	NEIN	JA	5/11
Seida2014	JA	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	(NEIN) <sup>*3</sup>	JA	JA	JA	JA	JA	9/11
Wu2017	Unklar	Unklar <sup>*2</sup>	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	(NEIN) <sup>*3</sup>	NEIN	NEIN	JA	JA	JA	5/11
Sahebi2019	Unklar	JA	JA	JA	NEIN <sup>*1</sup>	(NEIN) <sup>*3</sup>	NEIN	NEIN	JA	NEIN	JA	5/11

<sup>\*1</sup> von ausgeschlossenen Studien wurden keine Referenzen angegeben

<sup>\*2</sup> unklar, ob unabhängig voneinander durchgeführt

<sup>\*3</sup> Endpunkte fehlen

## 5.2 Studiencharakteristika und Ergebnisse

Die Tabelle 7 zeigt die wichtigsten Charakteristika und Ergebnisse der eingeschlossenen Publikationen, in Anlehnung an das PICOR-Schema.

Tabelle 7: Ergebnisse der Systematischen Reviews und Meta-Analysen in Bezug auf den Zusammenhang einer Vitamin-D-Supplementierung und der Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit DMT2 (eigene Darstellung)

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
George et. al. 2012 (UK), Systematischer Review und Meta-Analyse	Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf Glykämie, Insulinresistenz, Progression zu Diabetes und Komplikationen des Diabetes untersuchen	Vitamin-D-Supplementierung mit Cholecalciferol, Ergocalciferol, Calcitriol, Alpha-Calcidol oder Paricalcitol  3,33 IE (Orwoll et al. 1994) - 200 000 IE (Zeeuw et al. 2010)  Dauer der Verabreichung: 7 Tage (Fliser et al. 1997)- 62 Monate (Avenell et al. 2009)  Untersuchte RCT's n= 15  Probanden mit DMT2 n= 469	Placebo (+Calcium)	Insulinlevel, C-Peptid-level, HOMA-IR, HbA1c, Fastenglukose, Entwicklung m kro- und makro-vaskulärer Kompl kationen	Schwache, nicht signifikante Verbesserung der Insulinresistenz, geringe Wirkung auf Fastenglukose, keine Wirkung auf HbA1c  Schlussfolgerung: Unzureichende Beweislage für die vorteilhaften Wirkungen einer Vitamin D Supplementierung, um diese für die Verbesserung des Blutzuckers zu empfehlen
Hu et. al. 2013 (China), Meta-Analyse	Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf FBG, Insulin, HbA1c, und HOMA-IR bei DMT2-Patienten untersuchen	Vitamin-D-Supplementierung  1000 IE/d (Breslavsky et al. 2013) -300 000 IE (Einmalgabe) (Heshmat et al. 2012)  Studiendauer: 4 Wochen (Parekh et al. 2010)-12 Monate (Breslavsky et al. 2013)  Untersuchte RCT's n= 19  Probanden n=1374	Placebo	FBG, HbA1c, HOMA-IR, Insulin	In der Gruppe der kurzzeitigen Supplementierung zeigte sich eine Verringerung des HbA1c, Insulinresistenz und Insulin. Aber es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Langzeit-follow-up. Keine signifikante Änderung des FBG.  Schlussfolgerung: Eine Vitamin-D-Supplementierung bei DMT2-Patienten kann, bei einer kurzfristigen Intervention, zu einer Verbesserung des HbA1c, Insulinresistenz und Insulin führen. Dies lässt vermuten, dass Vitamin D als therapeutisches Mittel zusammen mit anderen Therapien des DMT2 angesehen werden kann.

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
Krul-Poel et. al. 2017 (Niederlande) Systematischer Review and Meta-Analyse	Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf die glykämische Kontrolle in Patienten mit DMT2 ermitteln	Vitamin-D-Supplementierung oder Anreicherung mit Ergocalciferol (+Calcium)  400 IE/d (Ghavamzadeh et al. 2014)- 300 000 IE (Einmalgabe) (Jehle et al. 2014)  Studiendauer: 4 Wochen (Parekh et al. 2010)-12 Monate (Breslavsky et al. 2013)  Untersuchte RCT's n= 23  Probanden n= 1797	Placebo, normaler Joghurt, Calcium, Joghurtgetränk, Vitamin D	HbA1c, Fasten-glukose, HOMA-IR	Ein Effekt Vitamin-D-Supplementierung auf Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes (HbA1c ≥8%) konnte nicht beobachtet werden. Es wurde ein vorteilhafter Effekt auf die Fastenglukose beobachtet. Auch bei Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel wurde keine signifikante Veränderung in Bezug auf die Parameter der glykämischen Kontrolle festgestellt.  Schlussfolgerung: Die Beweislage unterstützt die kurzzeitige Supplementierung Von Vitamin D in einer heterogenen Population mit DMT2 nicht.
Lee et. al. 2017 (USA) Systematischer Review und Meta-Analyse	Positive Effekte einer Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf den Glukose-metabolismus bei Patienten mit DMT2 untersuchen	Vitamin-D-Supplementierung oder Anreicherung mit Cholecalciferol oder Ergocalciferol (+Calcium)  400IE/d (Ghavamzadeh et al. 2014)-450 000IE (Einmalgabe) (Ayesha et al. 1998)  Dauer der Beobachtung: 8 Wochen (Sugden et al. 2008) -104 Wochen (Krul-Poel et al. 2015)  Untersuchte RCT's n= 25  Probanden n= 3324	Placebo, Calcium	FBG, HbA1c	Moderate Reduktion des HbA1c im Vergleich zur Kontrollgruppe, kein Effekt in Bezug auf FBG. Stärkere Reduktion des HbA1c bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel.  Schlussfolgerung: Moderate Reduktion des HbA1c; Eine Normalisierung des Vitamin-D-Spiegels könnte nötig sein, um vorteilhafte Effekte einer Supplementierung zu beobachten.

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
Li et. al. 2018 (China)  Systematischer Review und Meta-Analyse	Effekte oraler Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf die glykämische Kontrolle bei Patienten mit DMT2 im Vergleich mit einem Placebo und verschiedene Einflussfaktoren auf die Effekte der Supplementierung untersuchen	Vitamin-D-Supplementierung mit Cholecalciferol oder Ergocalciferol (+Calcium)  20 IE/d (Eftekhari et al. 2011)-300 000 IE (Einmalgabe) (Maggi et al. 2014)  Studiendauer: 8 Wochen (Baziar et al. 2014)-6 Monate (Krul-Poel et al. 2015)  Untersuchte RCT's n= 20  Probanden n= 2703	Placebo, Calcium	FBG, HbA1c, Fasteninsulin, HOMA-IR	Eine Vitamin-D-Supplementierung resultierte in einer signifikanten Verbesserung des Serum 25(OH)D Spiegels und HOMA-IR aber nicht in anderen Outcomes. Signifikante Reduktion von FBG und HOMA-IR wurden bei Patienten mit Vitamin D Mangel beobachtet.  Schlussfolgerung: Eine hochdosierte und kurzzeitige Vitamin-D-Supplementierung konnte am ehesten vorteilhafte Änderungen bei nicht-übergewichtigen, nicht asiatischen (besonders Menschen aus dem mittleren Osten) und Gruppen mit Vitamin-D-Mangel und optimaler glykämischer Kontrolle zu Beginn hervorrufen.
Mirhosseini et. al. 2017 (Kanada)  Systematischer Review und Meta-Analyse	Effekte von Vitamin-D-Supplementierung und verbessertem 25(OH)D Status in Bezug auf Glykämie und Insulinresistenz bei Patienten mit DMT2 ermitteln	Vitamin-D-Supplementierung, oder Anreicherung mit Cholecalciferol (+Calcium)  400 IE/d (Tabesh et al. 2014)- 45 000 IE (Yousefi Rad et al. 2020)  Studiendauer: 2 Monate (Kota et al. 2011) -1 Jahr (Jorde und Figenschau 2009)  Untersuchte RCT's n= 24  Probanden n= 1528	Placebo, Calcium, Joghurtgetränk, geringere Vitamin D-Dosen (Patel et al. 2010)	HbA1c, FPG, HOMA-IR	Eine Vitamin-D-Supplementierung resultierte in einer signifikanten Reduktion von HbA1c, FPG, HOMA-IR und signifikanten Erhöhung des 25(OH)D Spiegels.  Schlussfolgerung: Vitamin D in einer Mindestdosis von 100 µg/d (4000 IE/d) könnte signifikant FPG, HbA1c und HOMA-IR reduzieren und dabei helfen die glykämische Antwort zu kontrollieren und die Insulinsensitivität bei Patienten mit DMT2 verbessern. Vitamin-D-Supplementierung könnte als zusätzliche Therapie bei Patienten mit DMT2 eingesetzt werden.

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
Nigil Haroon et. al. 2015 (Kanada) Systematischer Review	Die Rolle von Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf glykämische Parameter im Zusammenhang mit DMT2 beurteilen	Vitamin-D-Supplementierung mit Cholecalciferol, Ergocalciferol oder Calcitriol  400 IE/d (Sabherwal et al. 2010)- 300 000 IE (Einmalgabe) (Heshmat et al. 2012)  Studiendauer: 4 Wochen (Parekh et al. 2010)-18 Monate (Al-Daghri et al. 2012)  untersuchte RCT's n=17  Probanden n= 1594	(Placebo)	HOMA-IR, QUICKI, HOMA-B, HbA1c,	Vitamin-D-Supplementierung hatte einen positiven Einfluss auf die glykämische Kontrolle und die metabolischen Parameter wie Insulinresistenz und Beta-Zellen Funktion. Aber die Beweislage ist gering aufgrund von geringer methodischer Qualität der Studien. Kein signifikanter Effekt in Bezug auf HbA1c, Beta Zellen Funktion und Insulinresistenz in den Langzeitstudien (Interventionszeit >3 Monate)  Schlussfolgerung: Die Aktuelle Evidenzlage kann die Hinweise, dass eine Vitamin-D-Supplementierung eine Hyperglykämie, Beta Zellen Funktion oder Insulinsensitivität bei Patienten mit DMT2 verbessern kann, nicht unterstützen.
Santos et. al. 2018 (Brasilien) Systematischer Review	Die Rolle des Vitamin D und die Effekte der Supplementation in Bezug auf die glykämische Kontrolle bei Individuen mit DMT2 untersuchen	Vitamin-D-Supplementierung (+Calcium)  20 IE/d (Nikooyeh et al. 2011)-300 000 IE (Parekh et al. 2010)  Dauer der Intervention: Einmalgabe (Parekh et al. 2010)-6 Monate (Strobel et al. 2014)  Untersuchte Interventionsstudien n=12  Probanden mit n= 538	(Placebo)	Fasten-glukose, postprandiale Glukose, HbA1c, Serum Insulin level, oGTT, QUICKI, C-Pepdid, HOMA-IR, HOMA-B, PPG, Fructosamin, Clamp	Eine Vitamin-D-Supplementierung konnte die Parameter der glykämischen Kontrolle in den meisten Studien nicht verändern. In einigen wenigen Studien konnten positive Effekte mit einer signifikanten Reduktion von HbA1c, Insulin- und Glukosekonzentrationen und Veränderungen des HOMA-IR, HOMA-B und QUICKI gezeigt werden.  Schlussfolgerung: Obwohl Vitamin D mit dem Glukosemetabolismus in Verbindung steht, gibt es nur unzureichende Evidenz für die vorteilhaften Effekte der Supplementation in Bezug auf die metabolische Kontrolle des DMT2.

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
Seida et. al. 2014 (USA)  Systematischer Review und Meta-Analyse	Systematische Überprüfung von RCT's, welche über die Effekte von Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf die Glukose-homöostase oder Prävention von Diabetes berichten	Vitamin-D-Supplementierung mit Cholecalciferol (+Calcium)  125 IE/d (Zhu et al. 2013)-300 000 IE (Einmalgabe) (Heshmat et al. 2012)  Follow up Dauer: 4 Wochen (Parekh et al. 2010)-7 Jahre (Boer et al. 2008)  Untersuchte RCT's n=35  Probanden mit DMT2 n= 695	Placebo, nicht-Vitamin-D-Supplement z.B. Calcium oder beide	HOMA-IR, HOMA-B, HbA1c, FBG, nachteilige Ereignisse, Inzidenz Diabetes	Vitamin D hatte keine signifikanten Effekte in Bezug auf die Insulinresistenz oder HbA1c  Kein Effekt von Vitamin-D-Supplementierung auf die Glukosehomöostase oder Prävention von Diabetes  Schlussfolgerung: Die aktuelle Evidenzlage unterstützt nicht die kurzzeitige Anwendung einer Vitamin-D-Supplementierung zur Verbesserung der Glukosehomöostase oder Insulinresistenz
Wu et. al. 2017 (China)  Systematischer Review und Meta-Analyse	Evidenz von RCT's zusammenfassen, um die die Effektivität von Vitamin-D-Supplementierung in Bezug auf die Reduktion von HbA1c und FBG bei Patienten mit DMT2 zu ermitteln	Vitamin-D-Supplementierung mit Cholecalciferol, Ergocalciferol oder Calcitriol (+Calcium)  20 IE (Zhou et al. 2014) - 300 000 IE (Einmalgabe) (Shaseb et al. 2016)  Interventionsdauer: 4 (Parekh et al. 2010) - 48 Wochen (Breslavsky et al. 2013)  Untersuchte RCT's n=26  Proabenden n=1874	Placebo, Calcium	HbA1c, FBG	Eine Supplementierung von Vitamin D war mit einem verringerten HbA1c assoziiert, hatte aber keinen Einfluss auf FBG. Subgruppenanalysen konnten eine signifikante Reduktion des HbA1c bei normalgewichtigen Patienten oder Patienten mit Vitamin-D-Mangel mit DMT2 zeigen.  Schlussfolgerung: Eine Vitamin-D-Supplementierung könnte effektiv sein, um die glykämische Kontrolle von Patienten mit Vitamin-D-Mangel oder Normalgewicht mit DMT2 zu verbessern. Die Prävention eines Vitamin-D-Mangels könnte in der Prävention der Störung der normalen Glukosehomöostase nützlich sein.

Autor, (Jahr) Land, Studienart	Problem/ Zielsetzung	Intervention	Kontrolle	Parameter	Ergebnisse
Sahebi et. al. 2019 (Iran) Systematischer Review und Meta-Analyse	Effekte der Vitamin-D- Supplementierung auf die Marker der glykämischen Kontrolle und Fettwertprofil bei diabetischen Patienten ermitteln	Vitamin-D- Supplementierung, Anreicherung  Untersuchte RCT´s n=19  Probanden mit DMT2 n= 2950	Placebo, Calcium, nicht angereicherte Lebensmittel	HOMA-IR, HbA1c, FBG, QUICKI	Eine Supplementierung von Vitamin D war mit einer signifikanten Verbesserung von FBG und HOMA-IR bei diabetischen Patienten assoziiert. Es wurden signifikante Effekte in Bezug auf den HbA1c bei Patienten mit DMT2 beobachtet.  Schlussfolgerung: Eine Vitamin-D- Supplementierung verbessert die Marker der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit DM. Daher könnte eine Supplementierung von Vitamin D von potenziellem therapeutischem Wert als ergänzende Therapie für DM- Patienten sein.

Die täglich verabreichte Dosis Vitamin D reichte von 3,33 IE (George et al. 2012) bis 450 000 IE (Einmalgabe) (Lee et al. 2017). Die Studiendauer variierte von 7 Tagen (Interventionsdauer) (George et al. 2012) - 7 Jahren (Follow-up-Dauer) (Seida et al. 2014). Die Probandenanzahl reichte von n= 469 (George et al. 2012) bis n =3324 (Lee et al. 2017) In einigen Publikationen wurde zusätzlich Calcium als Co-Supplement und/oder Kontrolle verabreicht, siehe Tabelle 7 (Sahebi et al. 2019; Wu et al. 2017; Seida et al. 2014; Santos et al. 2018; Mirhosseini et al. 2017; Li et al. 2018; Lee et al. 2017; George et al. 2012; Krul-Poel et al. 2017).

Tabelle 8: Übersicht über die Diversität ausgewählter Merkmale der untersuchten Publikationen (eigene Darstellung)

Merkmals	Eher homogen	Heterogen
Studienqualität		X
Vorkommen von DMT2 unter den Probanden	X	
Untersuchte Parameter	X	
Kontrollgruppe	X	
Vitamin D Form		X
Dosierung		X
Dauer der Intervention		X
Follow-up Dauer		X
Vitamin D Status (Zu Beginn)		X
Glykämische Kontrolle (zu Beginn)		X
Ethnie der Probanden		X
Gewicht der Probanden		X
Verabreichung von Vitamin D		X
Studiendesign	X	
Probandenanzahl		X
Ausschlusskriterien		X
Zielsetzung	X	

Anhand der Tabelle 8 wird gezeigt, dass die verschiedenen Merkmale der Publikationen eher heterogen sind. Bereits die ausgewerteten Primärstudien weisen teilweise deutliche Unterschiede auf. Homogenität gibt es am ehesten bei den Merkmalen „Studiendesign“ „Zielsetzung“ und „untersuchte Parameter“. Bei 8 von 11 Publikationen handelt es sich um einen systematischen Review mit Meta-Analyse. Bei einer Publikation handelt es sich um eine Metaanalyse (Hu et al. 2019) und bei 2 von 11 Publikationen handelt es sich um systematische Reviews (Nigil Haroon et al. 2015; Santos et al. 2018). In allen Publikationen wurde der HbA1c untersucht, FBG und HOMA-IR wurden in 10 von 11 bzw. 9 von 11 Publikationen untersucht, siehe Tabelle 10. Auch das Merkmal „Kontrolle“ war eher homogen. Bei allen untersuchten Publikationen gab es bei den Primärstudien Kontrollgruppen.

Als Kontrolle wurde am häufigsten ein Placebo verwendet. Am zweithäufigsten wurde Calcium verwendet. In 8 von 11 Publikationen wurden nur Primärstudien inkludiert, bei denen alle Probanden einen DMT2 haben. Bei 3 von 11 Publikationen war die Gruppe heterogener (George et al. 2012; Sahebi et al. 2019; Seida et al. 2014). Bei den anderen Merkmalen war die Heterogenität deutlich größer. Beispielsweise wurde als Darreichungsform des Vitamin D zwar am häufigsten Cholecalciferol verwendet, jedoch waren bei den meisten Publikationen auch andere Formen wie Ergocalciferol oder Calcitriol zugelassen. In 3 von 11 Publikationen fanden sich keine Angaben über die Form des Vitamin D (Hu et al. 2019; Sahebi et al. 2019; Santos et al. 2018). Es wurden verschiedene Verabreichungsmethoden von Vitamin D benutzt, wie die orale Einnahme, Anreicherung von Lebensmitteln und Injektionen. Die am häufigsten benutzte Verabreichungsform war die tägliche orale Einnahme.

Einige Publikationen konnten eine Besserung verschiedener Parameter der glykämischen Kontrolle zeigen. Die Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die am häufigsten untersuchten Parameter der glykämischen Kontrolle und die beobachteten Effekte einer Supplementierung von Vitamin D in Bezug auf diese Parameter.

*Tabelle 9: Übersicht über die Effekte einer Supplementierung von Vitamin D in Bezug auf ausgewählte Parameter der glykämischen Kontrolle (eigene Darstellung)*

Publikation	HbA1c	FPG/FBG/ Fastenglukose	HOMA-IR/ Insulinresistenz	Insulin (Level)	weitere
George et. al.	-	(+)	(+)	-	C-Pepdid -
Hu et. al.	(+)	-	(+)	(+)	/
Krul-Poel et. a.	-	(+)	-	/	/
Lee. et. al.	+	-	/	/	/
Li et. al.	-	(+)	+	/	/
Mirhosseini et. al.	+	+	+	/	/
Nigil-Haroon et. al	-	/	(+)	/	HOMA-B (+)
Sahebi et. al.	+	+	+	/	
Santos et. al.	-	-	-	-	QUICKI (+)
Seida et. al.	-	-	-	/	HOMA-B -
Wu et. al.	(+)	(+)	/	/	/

+ = signifikante Verbesserung des Parameters

(+) = signifikante Verbesserung in großen Subgruppen/ moderate (nicht signifikante) Verbesserung in der gesamten Population

- = keine/geringfügige nicht signifikante Verbesserung/signifikante Verbesserung nur in einzelnen Primärstudien

/ = nicht untersucht

Bei Mirhosseini et. al. und Sahebi et. al. konnten alle untersuchten Parameter der glykämischen Kontrolle im Gegensatz zur Kontrolle signifikant gesenkt werden. Bei Mirhosseini et. al. werden darüber hinaus Mindestdosierungsempfehlungen von mindestens 100 µg/d (4000 IE/d) gegeben, um die glykämische Antwort zu kontrollieren und die Insulinsensitivität bei Probanden mit DMT2 verbessern (Mirhosseini et al. 2017). Bei Seida et. al. und Santos et. al. zeigte sich keine Verbesserung der drei Hauptparameter. Bei Hu et. al. konnte eine Verbesserung des HbA1c und HOMA-IR gezeigt werden, allerdings ohne signifikanten Unterschied der Gruppen im Langzeit-follow-up und keine Änderung des FBG (Hu et al. 2019). George et. al. konnte eine schwache, nicht signifikante Wirkung auf verschiedene Parameter (Insulinresistenz und Fastenglukose) nachweisen und sieht die Beweislage für die vorteilhaften Wirkungen einer Supplementation von Vitamin D als unzureichend (George et al. 2012). Lee. et. al. haben eine moderate Reduktion des HbA1c beobachtet mit einer stärkeren Ausprägung bei Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel (Lee et al. 2017). Ähnliche Ergebnisse erzielten Wu et. al. Hier wurden ebenfalls reduzierte HbA1c Level beobachtet, mit einer signifikanten Reduktion bei Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel ohne Übergewicht. Auch die FBG konnte in dieser Subgruppe signifikant gesenkt werden (Wu et al. 2017). Bei Li et. al. wurde eine signifikante Verbesserung des HOMA-IR festgestellt. Besonders prominent war diese Ausprägung, wenn Vitamin D in hohen Dosierungen über einen kurzen Zeitraum gegeben wurde und bei Probanden aus dem mittleren Osten, ohne Übergewicht, mit optimaler glykämischer Kontrolle zu Beginn oder einem Vitamin-D-Mangel (Li et al. 2018). Bei Nigil Haroon et. al. und Krul-Poel et. al. konnten nur geringe Verbesserungen einzelner Parameter gezeigt werden (Nigil Haroon et al. 2015; Krul-Poel et al. 2017).

Die Tabelle 10 zeigt die Beziehung zwischen der ermittelten Qualität der Publikationen und dem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der Publikationen und der Qualität der Publikationen

Signifikante Verbesserung aller Parameter		Verbesserung bei bestimmten Subgruppen/ bestimmten Parametern		Keine/ nicht signifikante Verbesserung der Parameter	
Publikation	Qualität	Publikation	Qualität	Publikation	Qualität
Mirhosseini et. al. 2017	9/11 -> hoch	George et. al. 2012	9/11 -> hoch	Nigil Haroon et. al. 2015	5/11 -> moderat
Sahebi et. al. 2019	5/11 -> moderat	Lee et. al. 2017	10/11 -> hoch	Santos et. al. 2018	5/11 -> moderat
		Li et. al. 2018	9/11 -> hoch	Seida et. al. 2014	9/11 -> hoch
		Hu et. al. 2013	5/11 -> moderat	Krul-Poel et. al. 2017	5/11 -> moderat
		Wu et. al. 2017	5/11 -> moderat		

Die Tabelle 10 zeigt, dass die Qualität der Publikationen gemischt ist. Es findet sich eine hohe Qualität und moderate Qualität in allen drei Kategorien.

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In diesem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass eine Supplementierung von Vitamin D im Vergleich mit einer Kontrollgruppe in 2 von 11 Publikationen signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf die Parameter der glykämischen Kontrolle erzielen konnte. Bei 4 von 11 Publikationen ergab sich keine beziehungsweise nur eine geringe, nicht signifikante Verbesserung und in 5 von 11 Publikationen konnte eine Verbesserung in bestimmten Subgruppen oder bei bestimmten Parametern gezeigt werden oder die Studienergebnisse waren nicht eindeutig. Die Ergebnisse sowie die Qualität und Studiencharakteristika der untersuchten Publikationen sind sehr heterogen.

### 6.2 Ergebnisse

Die Ergebnisse der Publikationen sind unterschiedlich und teilweise widersprüchlich. Mirhosseini et. al., Hu et. al., Sahebi et. al., Wu et. al., und Li et. al. haben gezeigt, dass Vitamin D die Parameter der glykämischen Kontrolle positiv beeinflussen kann, wohingegen Santos et. al., Seida et. al., Nigil Haroon et. al. und Krul-Poel et. al. keine Verbesserung oder nur geringe, nicht signifikante Verbesserungen einzelner Parameter in Subgruppenanalysen oder einzelnen Studien feststellen konnten. Bei George et. al. und Lee et. al. wurden zwar Einflüsse auf die Parameter der glykämischen Kontrolle gefunden, jedoch waren die Ergebnisse aufgrund verschiedener Faktoren, wie der geringen Probandenanzahl, des Alters der Primärstudien und oft nur moderaten Qualität nicht aussagekräftig. Auch bei Santos et. al. und Seida et. al. ist die Anzahl an Probanden bzw. Primärstudien, die Probanden mit einem DMT2 nur gering, was die Aussagekraft verringert. Zudem gibt es häufig Überschneidungen der untersuchten Primärstudien. So sind zum Beispiel Primärstudien von Eftekhari et. al. oder Breslavsky et. al. häufig untersucht worden (in 6 von 11 Publikationen). Trotzdem ist die Heterogenität hoch, vor allem aufgrund verschiedener Ein- und Ausschlusskriterien der Publikationen, Interventionsdauer, follow-up Dauer, Dosierung und Probandengruppen. So gab es zum Beispiel bei Mirhosseini et. al. eine hohe Prävalenz an Patienten mit einem schlecht eingestellten Diabetes und einem Vitamin-D-Mangel. Auch bei Wu et. al. hatten die meisten der untersuchten Probanden der Primärstudien einen Vitamin-D-Mangel vor der Intervention. Bei Seida et. al. waren die meisten Probanden der Primärstudien suboptimal versorgt, allerdings nicht im Mangel. Bei Santos et. al. waren die meisten Probanden übergewichtig. Sahebi et. al. haben nur Primärstudien untersucht, welche im Iran durchgeführt worden sind. Des Weiteren erschwert eine unvollständige Berichterstattung der Primärstudien in Bezug auf Charakteristika der Probanden oder Baseline-Informationen die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse. So fehlen häufig Informationen zur Vitamin-D-Aufnahme über die Nahrung und Sonnenexposition bereits in den Primärstudien.

Bei George et. al., Seida et. al. und Sahebi et. al. wurden darüber hinaus auch Probanden untersucht, die keinen DMT2 hatten. Durch die Aussonderung dieser Probandengruppen ergab sich bei George et. al. und Seida et. al. nur noch eine Studienpopulation von (n= 469 und n=695), wodurch die Aussagekraft eingeschränkt ist. Bei Sahebi et. al. ist die Population an Probanden mit DMT2 mit n=2950 dagegen hoch.

Eine stärkere Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle durch eine Vitamin-D-Supplementierung scheint bei DMT2 Probanden mit einem Mangel an Vitamin D vorzuliegen. Ein Vitamin-D-Mangel ist weit verbreitet bei Probanden mit DMT2 (Di Cesar et al. 2006). Bei Lee et. al. wurde eine stärkere Reduktion des HbA1c bei Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel als bei normalversorgten oder unterversorgten Patienten festgestellt. Bei Li et. al. konnte gezeigt werden, dass durch die Supplementierung von Vitamin D bei Probanden mit einem Mangel nicht nur der HOMA-IR, sondern auch der FBG signifikant gesenkt werden konnte. Auch bei Wu et. al. konnte durch Subgruppenanalysen eine signifikante Verbesserung des HbA1c gezeigt werden, wohingegen in der gesamten Population die Reduktion nicht signifikant war. Mirhosseini et. al., die signifikante Reduktionen von HbA1c, FPG und HOMA-IR feststellen konnten, hatten eine hohe Prävalenz an Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel. Diese gravierenderen Verbesserungen könnten daher kommen, dass die Glukosehomöostase durch den Mangel an Vitamin D beeinträchtigt ist (Behrouz et al. 2020), was durch die Supplementierung ausgeglichen wird.

In den Subgruppen der nicht-übergewichtigen Probanden mit DMT2 ist ebenfalls häufiger eine Verbesserung verschiedener Parameter gezeigt worden, als in der Gesamtpopulation. Dies könnte daran liegen, dass Vitamin D hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert wird. Ein höherer BMI führt somit zu niedrigeren 25(OH)D-Spiegeln und vermutlich ist der Bedarf an Vitamin D bei übergewichtigen Personen größer als bei normalgewichtigen (Vimalleswaran et al. 2013). Bei Santos et. al., welche keine vorteilhaften Effekte einer Supplementierung von Vitamin D feststellen konnten, wurden nur übergewichtige oder adipöse Probanden untersucht, bei denen eventuell höhere Dosen Vitamin D nötig gewesen wären, um eine Verbesserung der glykämischen Kontrolle beobachten zu können.

Krul-Poel et. al und Hu et. al. gezeigt haben, dass eine Supplementierung mit Vitamin D eher im Kurzzeit-follow-up erfolgreich ist und im Langzeit-follow-up keine positiven Effekte mehr zu beobachten sind. Ursächlich hierfür könnte sein, dass DMT2 eine progrediente Erkrankung ist. Somit können sich die Parameter der glykämischen Kontrolle mit der Zeit eher verschlechtern (Landgraf et al. 2019, S65), was einen potenziellen therapeutischen Nutzen von Vitamin D verdecken könnte. Außerdem könnten die 25(OH)D-Spiegel bei den Probanden nach einem längeren Zeitraum ohne Supplementierung wieder gesunken sein.

Eine neue weitere Meta-Analyse, welche den Effekt einer Anreicherung von Lebensmitteln mit Vitamin D untersucht hat, konnte ebenfalls einen positiven Zusammenhang zeigen. Hier konnte die Fastenserumglukose, Fastenseruminsulin und HOMA-IR, nicht aber der HbA1c, signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (nicht angereichertes Essen) bei Patienten mit DMT2 gesenkt werden (Emadzadeh et al. 2020).

### 6.3 Methode

Die gewählte Methode unterliegt verschiedener Limitationen. Aufgrund mangelnder Sprachkenntnisse des Autors wurde nur Literatur in englischer und deutscher Sprache für diese Arbeit gesucht. Darüber hinaus war der Suchzeitraum verhältnismäßig kurz. Es wurden mehrere Datenbanken durchsucht und die verwendeten Suchbegriffe und Bool'schen Operatoren vorher auf ihre Effektivität in Bezug auf die Identifikation relevanter Ergebnisse für jede Datenbank einzeln überprüft (siehe Anhang 2), jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass weitere relevante Publikationen nicht identifiziert werden konnten. Eine zusätzliche Suche nach grauer Literatur und aktuellen Primärstudien, welche noch nicht durch Meta-Analysen oder systematische Reviews ausgewertet wurden, konnten aufgrund des Umfangs dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. So könnten eventuell neu gewonnene Erkenntnisse aus solchen Publikationen nicht berücksichtigt worden sein. Es wurden auch Publikationen berücksichtigt, bei denen die Probanden nicht ausschließlich an einem DMT2 erkrankt sind. Daher ist bereits durch die Auswahl eine gewisse Heterogenität gegeben und die Aussagekraft der entsprechenden Publikationen eingeschränkt. Des Weiteren könnte es zu einer Publikationsverzerrung kommen, da unpublizierte Studien tendenziell nicht wünschenswerte oder negative Ergebnisse zeigen. Es wurden auch Publikationen mit einer moderaten Qualität eingeschlossen, was das Risiko erhöht, dass Verzerrungen, die bereits auf der Ebene der Primärstudien bestehen, auch in die Übersichtsarbeit übernommen worden sind.

### 6.4 Ableitung von Schlussfolgerungen und Anregungen für Künftige Forschung

Der derzeitige Kenntnisstand zeigt, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Supplementierung von Vitamin D und einer Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit DMT2 gibt, doch aufgrund der deutlichen Heterogenität, Negativergebnisse und geringen Aussagekraft der Ergebnisse, ist es aktuell nicht möglich eine konkrete Empfehlung zur Supplementierung für Patienten mit einem Diabetes Typ 2 abzuleiten. Bei bestimmten Subgruppen v.a. in der Subgruppe der Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel scheint der Zusammenhang prägnanter zu sein. Ein ausreichender 25(OH)D Spiegel scheint gegenüber einem Mangel vorteilhafte Effekte zu haben.

Studien mit einer großen Anzahl an Probanden und dem Ziel bestimmte Merkmale wie zum Beispiel Probanden mit einem Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu ausreichend versorgten oder

übergewichtige im Vergleich zu normalgewichtigen Probanden zu untersuchen, könnten nötig sein, um die in dieser Arbeit gefundenen Effekte von Vitamin D in Bezug auf die glykämische Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zu konkretisieren und Empfehlungen für eine therapeutische Anwendung geben zu können.

## 7 Fazit

Dieser systematische Review konnte zeigen, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Supplementierung und der Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 gibt. Doch durch die deutliche Heterogenität der gefundenen Ergebnisse und teils geringen Aussagekraft einzelner Publikationen kann keine konkrete Empfehlung zur Supplementierung von Vitamin D für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 abgeleitet werden. Bei bestimmten Subgruppen vor allem in der Subgruppe der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel scheint der Zusammenhang stärker zu sein. Künftige Forschung auf diesem Gebiet mit verschiedenen Probandengruppen zum Beispiel Vitamin-D-Mangel im Vergleich zu ausreichend versorgten Patienten und genaueren Informationen über Ethnien, Gewicht, Sonnenexposition und Ernährungsverhalten, könnten genauere Ergebnisse liefern, unter welchen Umständen die Supplementation von Vitamin D nützlich für die Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit einem DMT2 ist.

**Interessenskonflikt:** Der Autor erklärt keine Interessenkonflikte.

## Zusammenfassung

Der Diabetes mellitus Typ 2 (DMT2) zählt zu den am meisten verbreiteten Volkskrankheiten in den Industrieländern. Hochrechnungen haben ergeben, dass es im Jahr 2040 10,7-12,3 Millionen Erkrankte in Deutschland geben wird (Tönnies et al. 2019). Die Therapieoptionen für Patienten mit DMT2 sind vielfältig und häufig sehr effektiv, jedoch auch oft mit hohen Kosten (Kellerer et al. 2021, 265-264) und vielen Nebenwirkungen verbunden (Cotney und Lorenz 2020). Vor allem aufgrund seiner Funktionen im Glukosestoffwechsel (Behrouz et al. 2020) liegt allerdings die Vermutung nahe, dass Vitamin D im Zusammenhang mit einer Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle stehen könnte und als mögliche Ergänzung in der Therapie des DMT2 eingesetzt werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist es daher, den Zusammenhang zwischen einer Supplementation von Vitamin D und der Verbesserung der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 anhand einer systematischen Literaturrecherche zu untersuchen. Zusätzlich soll der mögliche Nutzen einer Supplementierung von Vitamin D als Ergänzung der Therapie des Diabetes mellitus Typ 2 erörtert werden.

Dafür wurde im März 2021 eine Suche nach Meta-Analysen und systematischen Reviews in den Datenbanken „PubMed“, „Cochrane library“, „ScienceDirect“ und „LIVIVO“ durchgeführt. Die Literaturqualität der eingeschlossenen Publikationen wurde im Anschluss unter Verwendung der „Assessment of Multiple Systematic Reviews“ (AMSTAR-Checkliste) in deutscher Sprache evaluiert (Schmucker et al. 2017).

In diesem systematischen Review konnte gezeigt werden, dass es einen Zusammenhang zwischen einer Supplementierung von Vitamin D und der Verbesserung der Parameter der glykämischen Kontrolle gibt. Doch durch die deutliche Heterogenität der gefundenen Ergebnisse und teils geringen Aussagekraft einzelner Publikationen kann keine konkrete Empfehlung zur Supplementierung von Vitamin D für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 abgeleitet werden. Die Ergebnisse sowie die Qualität und Studiencharakteristika der untersuchten Publikationen sind sehr heterogen. Bei bestimmten Subgruppen vor allem in der Subgruppe der Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel scheint der Zusammenhang allerdings stärker zu sein.

## Literaturverzeichnis

- Al-Daghri, Nasser M.; Alkharfy, Khalid M.; Al-Othman, Abdulaziz; El-Kholie, Emad; Moharram, Osama; Alokail, Majed S. et al. (2012): Vitamin D supplementation as an adjuvant therapy for patients with T2DM: an 18-month prospective interventional study. In: *Cardiovascular diabetology* 11, S. 85. DOI: 10.1186/1475-2840-11-85.
- Avenell, Alison; Cook, Jonathan A.; MacLennan, Graeme S.; McPherson, Gladys C. (2009): Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). In: *Age and ageing* 38 (5), S. 606–609. DOI: 10.1093/ageing/afp109.
- Ayesha, I.; Raghunath, M.; Sesikeran, B.; Raghuramulu, N. (1998): Effect of oral administration of vitamin D on glucose tolerance and insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. In: *Diabetes, Nutrition & Metabolism*, S. 261–265.
- Baziar, Nima; Jafarian, Kurosh; Shadman, Zhaleh; Qorbani, Mostafa; Khoshniat Nikoo, Mohsen; Abd Mishani, Mahshid (2014): Effect of therapeutic dose of vitamin d on serum adiponectin and glycemia in vitamin d-insufficient or deficient type 2 diabetic patients. In: *Iranian Red Crescent medical journal* 16 (9), e21458. DOI: 10.5812/ircmj.21458.
- Behrouz, Vahideh; Dastkhosh, Ali; Sohrab, Golbon (2020): Overview of dietary supplements on patients with type 2 diabetes. In: *Diabetes & metabolic syndrome* 14 (4), S. 325–334. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.03.019.
- Boer, Ian H. de; Tinker, Lesley F.; Connelly, Stephanie; Curb, J. David; Howard, Barbara V.; Kestenbaum, Bryan et al. (2008): Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. In: *Diabetes care* 31 (4), S. 701–707. DOI: 10.2337/dc07-1829.
- Breslavsky, A.; Frand, J.; Matas, Z.; Boaz, M.; Barnea, Z.; Shargorodsky, M. (2013): Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients. In: *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 32 (6), S. 970–975. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.01.020.
- Cotney, Sophia; Lorenz, Corinna (2020): Medikation und Insulintherapieschemata bei Diabetes mellitus. Teil 1: Therapiealgorithmen und Medikamente bei Typ-2-Diabetes (03), S13-S18.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE); Max Rubner-Institut (MRI) (2014): Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D. Online verfügbar unter <https://www.bfr.bund.de/cm/343/ausgewaehlte-fragen-und-antworten-zu-vitamin-d.pdf>.
- Di Cesar, David J.; Ploutz-Snyder, Robert; Weinstock, Ruth S.; Moses, Arnold M. (2006): Vitamin D deficiency is more common in type 2 than in type 1 diabetes. In: *Diabetes care* 29 (1), S. 174. DOI: 10.2337/diacare.29.1.174.
- Eftekhari, Mohammad Hassan; Akbarzadeh, Marzieh; Dabbaghmanesh, Mohammad Hossein; Hasanzadeh, Jafar (2011): Impact of treatment with oral calcitriol on glucose indices in type 2 diabetes mellitus patients. In: *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 20 (4), S. 521–526.

Elmadfa, Ibrahim; Leitzmann, Claus (2019): Ernährung des Menschen. 6., überarbeitete und aktualisierte Auflage. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer (utb, 8036). Online verfügbar unter <https://www.utb-studi-e-book.de/9783838587486>.

Emadzadeh, Maryam; Sahebi, Reza; Khedmatgozar, Hamed; Sadeghi, Ramin; Farjami, Mahsa; Sharifan, Payam et al. (2020): A systematic review and meta-analysis of the effect of Vitamin D-fortified food on glycemic indices. In: *BioFactors (Oxford, England)* 46 (4), S. 502–513. DOI: 10.1002/biof.1632.

Fliser, D.; Stefanski, A.; Franek, E.; Fode, P.; Gudarzi, A.; Ritz, E. (1997): No effect of calcitriol on insulin-mediated glucose uptake in healthy subjects. In: *European journal of clinical investigation* 27 (7), S. 629–633. DOI: 10.1046/j.1365-2362.1997.1520699.x.

George, P. S.; Pearson, E. R.; Witham, M. D. (2012): Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and meta-analysis. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 29 (8), e142-50. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2012.03672.x.

German Nutrition Society (2012): New reference values for vitamin D. In: *Annals of nutrition & metabolism* 60 (4), S. 241–246. DOI: 10.1159/000337547.

Ghavamzadeh, Saeid; Mobasser, Majid; Mahdavi, Reza (2014): The Effect of Vitamin D Supplementation on Adiposity, Blood Glycated Hemoglobin, Serum Leptin and Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in Type 2 Diabetic Patients. In: *International Journal of Preventive Medicine* 5 (9), S. 1091–1098.

Greco, Emanuela A.; Lenzi, Andrea; Migliaccio, Silvia (2019): Role of Hypovitaminosis D in the Pathogenesis of Obesity-Induced Insulin Resistance. In: *Nutrients* 11 (7). DOI: 10.3390/nu11071506.

Gröber, Uwe (2011): Mikronährstoffe. Metabolic Tuning, Prävention, Therapie. 3., völlig überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: WVG Wiss. Verl.-Ges.

Gröber, Uwe; Holick, Michael F. (2019): Diabetes Prevention: Vitamin D Supplementation May Not Provide Any Protection If There Is No Evidence of Deficiency! In: *Nutrients* 11 (11). DOI: 10.3390/nu11112651.

Haak, Thomas; Götz, Stefan; Fritsche, Andreas; Fuchtenbusch, Martin; Siegmund, Thorsten; Schnellbacher, Elisabeth et al. (2020): Therapie des Typ-1-Diabetes – Kurzfassung der S3-Leitlinie (AWMF-Registernummer: 057-013; 2. Auflage). In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 15 (S 01), S40-S50. DOI: 10.1055/a-1193-3724.

Häring, Hans-Ulrich; Gallwitz, Baptist; Müller-Wieland, Dirk; Usadel, Klaus-Henning (2011): Diabetologie in Klinik und Praxis. 6. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-25601>.

Heseker, Helmut; Stahl, Anna; Strohm, Daniel (2012): Vitamin D. Physiologie, Funktionen, Vorkommen, Referenzwerte und Versorgung in Deutschland. In: *Ernährungs Umschau* (04/12), S. 232–239. Online verfügbar unter <https://www.ernaehrungs-umschau.de/print-artikel/16-04-2012-vitamin-d/>.

Heshmat, Ramin; Tabatabaei-Malazy, Ozra; Abbaszadeh-Ahranjani, Shabnam; Shahbazi, Samimeh; Khooshehchin, Ghazal; Bandarian, Fathemeh; Larijani, Bagher (2012): Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in Type 2 diabetes; a randomized double-blind clinical trial. In: *Daru : journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences* 20 (1), S. 10. DOI: 10.1186/2008-2231-20-10.

- Hien, Peter; Böhm, Bernhard O.; Claudi-Böhm, Simone; Krämer, Christoph; Kohlhas, Klaus (2013): Diabetes-Handbuch. 7., vollst. überarb. und aktual. Aufl. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-34944-7>.
- Hu, Zhiwei; Chen, Jin'an; Sun, Xinjuan; Wang, Lei; Wang, Aiping (2019): Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. In: *Medicine* 98 (14), e14970. DOI: 10.1097/MD.00000000000014970.
- Jehle, Sigrid; Lardi, Alessia; Felix, Barbara; Hulter, Henry N.; Stettler, Christoph; Krapf, Reto (2014): Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled, prospective pilot study. In: *Swiss medical weekly* 144, w13942. DOI: 10.4414/smw.2014.13942.
- Jorde, Rolf; Figenschau, Yngve (2009): Supplementation with cholecalciferol does not improve glycaemic control in diabetic subjects with normal serum 25-hydroxyvitamin D levels. In: *European journal of nutrition* 48 (6), S. 349–354. DOI: 10.1007/s00394-009-0020-3.
- Kellerer, Monika; Kröger, Jens; Tönnies, Thaddäus; Rathmann, Wolfgang; Fritsche; et. al. (2021): Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2021. Die Bestandsaufnahme. Hg. v. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE - Deutsche Diabetes-Hilfe. Online verfügbar unter [https://www.diabetesde.org/system/files/documents/20201107\\_gesundheitsbericht2021.pdf](https://www.diabetesde.org/system/files/documents/20201107_gesundheitsbericht2021.pdf).
- Kota, Sunil Kumar; Jammula, Sruti; Kota, Siva Krishna; Tripathy, Prabhas Ranjan; Panda, Sandip; Modi, Kirtikumar D. (2011): Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis. In: *Diabetes & metabolic syndrome* 5 (2), S. 85–89. DOI: 10.1016/j.dsx.2012.02.021.
- Krul-Poel, Yvonne H. M.; Ter Wee, Marieke M.; Lips, Paul; Simsek, Suat (2017): MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. In: *European journal of endocrinology* 176 (1), R1-R14. DOI: 10.1530/EJE-16-0391.
- Krul-Poel, Yvonne H. M.; Westra, Sanne; Boekel, Edwin ten; Ter Wee, Marieke M.; van Schoor, Natasja M.; van Wijland, Hans et al. (2015): Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. In: *Diabetes care* 38 (8), S. 1420–1426. DOI: 10.2337/dc15-0323.
- Landgraf, Rüdiger; Aberle, Jens; Birkenfeld, Andreas L.; Gallwitz, Baptist; Kellerer, Monika; Klein, Harald et al. (2019): Therapie des Typ-2-Diabetes. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 14 (S 02), S167-S187. DOI: 10.1055/a-0898-9617.
- Landgraf, Rüdiger; Aberle, Jens; Birkenfeld, Andreas L.; Gallwitz, Baptist; Kellerer, Monika; Klein, Harald H. et al. (2020): Therapie des Typ-2-Diabetes. In: *Diabetologie und Stoffwechsel* 15 (S 01), S65-S92. DOI: 10.1055/a-1193-3793.
- Lee, Clare J.; Iyer, Geetha; Liu, Yang; Kalyani, Rita R.; Bamba, N'Dama; Ligon, Colin B. et al. (2017): The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. In: *Journal of diabetes and its complications* 31 (7), S. 1115–1126. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.04.019.
- Li, Xinyi; Liu, Yan; Zheng, Yingdong; Wang, Peiyu; Zhang, Yumei (2018): The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Nutrients* 10 (3). DOI: 10.3390/nu10030375.

Maggi, Stefania; Siviero, Paola; Brocco, Enrico; Albertin, Massimo; Romanato, Giovanna; Crepaldi, Gaetano (2014): Vitamin D deficiency, serum leptin and osteoprotegerin levels in older diabetic patients: an input to new research avenues. In: *Acta diabetologica* 51 (3), S. 461–469. DOI: 10.1007/s00592-013-0540-4.

Mirhosseini, Naghmeh; Vatanparast, Hassanali; Mazidi, Mohsen; Kimball, Samantha M. (2017): The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 102 (9), S. 3097–3110. DOI: 10.1210/jc.2017-01024.

Nigil Haroon, Nisha; Anton, Ammepa; John, Jisha; Mittal, Madhukar (2015): Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. In: *Journal of diabetes and metabolic disorders* 14, S. 3. DOI: 10.1186/s40200-015-0130-9.

Nikooyeh, Bahareh; Neyestani, Tirang R.; Farvid, Maryamosadat; Alavi-Majd, Hamid; Houshiarrad, Anahita; Kalayi, Ali et al. (2011): Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. In: *The American journal of clinical nutrition* 93 (4), S. 764–771. DOI: 10.3945/ajcn.110.007336.

Orwoll, E.; Riddle, M.; Prince, M. (1994): Effects of vitamin D on insulin and glucagon secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. In: *The American journal of clinical nutrition* 59 (5), S. 1083–1087. DOI: 10.1093/ajcn/59.5.1083.

Parekh, Deepal; Sarathi, Vijaya; Shivane, Vyankatesh K.; Bandgar, Tushar R.; Menon, Padma S.; Shah, Nalini S. (2010): Pilot study to evaluate the effect of short-term improvement in vitamin D status on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 16 (4), S. 600–608. DOI: 10.4158/EP09300.OR.

Patel, Parini; Poretsky, Leonid; Liao, Emilia (2010): Lack of effect of subtherapeutic vitamin D treatment on glycemic and lipid parameters in Type 2 diabetes: A pilot prospective randomized trial. In: *Journal of diabetes* 2 (1), S. 36–40. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2009.00057.x.

Rabenberg, Martina; Mensink, Gert B.M. (2016): Vitamin-D-Status von Erwachsenen in Deutschland. In: *Journal of Health Monitoring*, S. 36–42. DOI: 10.17886/RKI-GBE-2016-036.

Ramos-Lopez, E.; Badenhoop, K.: Vitamin D-Stoffwechsel, Störungen. In: Lehnert H. et al. DGIM Innere Medizin.

Robert Koch-Institut (2019): Antworten des Robert Koch-Instituts auf häufig gestellte Fragen zu Vitamin D. Robert Koch-Institut. Online verfügbar unter [https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin\\_D/Vitamin\\_D\\_FAQ-Liste.html](https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Vitamin_D/Vitamin_D_FAQ-Liste.html), zuletzt aktualisiert am 25.01.2019.

Sabherwal, S.; Bravis, V.; Devendra, D. (2010): Effect of oral vitamin D and calcium replacement on glycaemic control in South Asian patients with type 2 diabetes. In: *International journal of clinical practice* 64 (8), S. 1084–1089. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02372.x.

Sahebi, Reza; Rezayi, Majid; Emadzadeh, Maryam; Salehi, Maryam; Tayefi, Maryam; Parizadeh, Seyed Mostafa et al. (2019): The effects of vitamin D supplementation on indices of glycemic control in Iranian diabetics: A systematic review and meta-analysis. In:

*Complementary therapies in clinical practice* 34, S. 294–304. DOI: 10.1016/j.ctcp.2018.12.009.

Santos, Ramara Kadija Fonseca; Brandão-Lima, Paula Nascimento; Tete, Raissa Maria Dumas Delatore; Freire, Analícia Rocha Santos; Pires, Liliane Viana (2018): Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. In: *Diabetes/metabolism research and reviews* 34 (3). DOI: 10.1002/dmrr.2969.

Schäfer-Graf, Ute; Laubner, Katharina; Hummel, Sandra; Gembruch, Ulrich; Groten, Tanja; Kainer, Franz et al. (2018): S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge. 2. Auflage. DDG, AWMF, DGGG, GG. Online verfügbar unter [https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user\\_upload/05\\_Behandlung/01\\_Leitlinien/Evidenzbasierte\\_Leitlinien/2018/057-008I\\_S3\\_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-03.pdf](https://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/user_upload/05_Behandlung/01_Leitlinien/Evidenzbasierte_Leitlinien/2018/057-008I_S3_Gestationsdiabetes-mellitus-GDM-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-03.pdf).

Schatz, Helmut; Pfeiffer, Andreas F. H. (2014): *Diabetologie kompakt*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Scheck, Alexandra (2017): *Ernährungslehre kompakt*. 6. aktualisierte und ergänzte Auflage. Wiesbaden: Umschau Zeitschriftenverlag GmbH.

Schmucker, Christine; Nothacker, Monika; Möhler, Ralph; Kopp, Ina; Meerpohl, Jörg J. (2017): Bewertung des Verzerrungsrisikos von systematischen Übersichtsarbeiten: ein Manual für die Leitlinienerstellung.

Seida, Jennifer C.; Mitri, Joanna; Colmers, Isabelle N.; Majumdar, Sumit R.; Davidson, Mayer B.; Edwards, Alun L. et al. (2014): Clinical review: Effect of vitamin D3 supplementation on improving glucose homeostasis and preventing diabetes: a systematic review and meta-analysis. In: *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 99 (10), S. 3551–3560. DOI: 10.1210/jc.2014-2136.

Shaseb, E.; Tohidi, M.; Abbasinazari, M.; Khalili, D.; Talasaz, A. H.; Omrani, H.; Hadaegh, F. (2016): The effect of a single dose of vitamin D on glycemic status and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients with ischemic heart disease: a randomized clinical trial. In: *Acta diabetologica* 53 (4), S. 575–582. DOI: 10.1007/s00592-016-0843-3.

Strobel, F.; Reusch, J.; Penna-Martinez, M.; Ramos-Lopez, E.; Klahold, E.; Klepzig, C. et al. (2014): Effect of a randomised controlled vitamin D trial on insulin resistance and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 46 (1), S. 54–58. DOI: 10.1055/s-0033-1358453.

Sugden, J. A.; Davies, J. I.; Witham, M. D.; Morris, A. D.; Struthers, A. D. (2008): Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. In: *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 25 (3), S. 320–325. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02360.x.

Tabesh, Marjan; Azadbakht, Leila; Faghihimani, Elham; Tabesh, Maryam; Esmailzadeh, Ahmad (2014): Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on metabolic profiles in vitamin D insufficient people with type 2 diabetes: a randomised controlled clinical trial. In: *Diabetologia* 57 (10), S. 2038–2047. DOI: 10.1007/s00125-014-3313-x.

Tönnies, T.; Röckl, S.; Hoyer, A.; Heidemann, C.; Baumert, J.; Du, Y. et al. (2019): Projected number of people with diagnosed Type 2 diabetes in Germany in 2040. In: *Diabetic medicine*

: a journal of the British Diabetic Association 36 (10), S. 1217–1225. DOI: 10.1111/dme.13902.

van de Loo, Iris; Harbeck, Birgit (2020): Facharztwissen Endokrinologie und Diabetologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

Vimaleswaran, Karani S.; Berry, Diane J.; Lu, Chen; Tikkanen, Emmi; Pilz, Stefan; Hiraki, Linda T. et al. (2013): Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. In: *PLoS medicine* 10 (2), e1001383. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001383#.

Wu, Chunhua; Qiu, Shanhu; Zhu, Xiangyun; Li, Ling (2017): Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. In: *Metabolism: clinical and experimental* 73, S. 67–76. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.05.006.

Yousefi Rad, Esmaeil; Djalali, Mahmoud; Koohdani, Fariba; Saboor-Yaraghi, Ali Akbar; Eshraghian, Mohammad Reza; Javanbakht, Mohammad Hassan et al. (2020): The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Control and Insulin Resistance in Patients with Diabetes Type 2: A Randomized Clinical Trial Study. In: *Iranian Journal of Public Health* 43 (12), S. 1651–1656.

Zeeuw, Dick de; Agarwal, Rajiv; Amdahl, Michael; Audhya, Paul; Coyne, Daniel; Garimella, Tushar et al. (2010): Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. In: *The Lancet* 376 (9752), S. 1543–1551. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61032-X.

Zhou, Jie; Chen, Haiyan; Wang, Zhe; Li, Yinyin; Li, Minlong; Xiang, Hongding (2014): Effects of vitamin D supplementation on insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. In: *Zhonghua yi xue za zhi* 94 (43), S. 3407–3410.

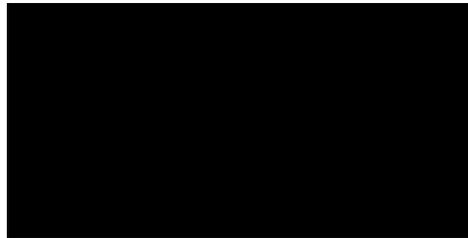
Zhu, Wei; Cai, Donglian; Wang, Ying; Lin, Ning; Hu, Qingqing; Qi, Yang et al. (2013): Calcium plus vitamin D3 supplementation facilitated fat loss in overweight and obese college students with very-low calcium consumption: a randomized controlled trial. In: *Nutrition journal* 12, S. 8. DOI: 10.1186/1475-2891-12-8.

## 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.

Ort, Datum

██████████, den 07.08.2021



# Anhang 1: AMSTAR-Checkliste

## 3.2.1. AMSTAR Checkliste

Deutsche (leicht modifizierte) Übersetzung der AMSTAR Checkliste unter Berücksichtigung gegenwärtiger Standards:

### 1. Wurde die Übersichtsarbeit *a priori* geplant/definiert?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA ist es erforderlich, dass sich die Autoren der Übersichtsarbeit auf ein Protokoll oder auf vorabdefinierte/*a priori* veröffentlichte Forschungsziele beziehen.\*

### 2. Wurde die Studienauswahl und Datenextraktion von 2 Personen unabhängig von einander ausgeführt?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA ist es erforderlich, dass 2 Personen die Studienauswahlen und Datenextraktion unabhängig voneinander ausführen. Im Anschluss müssen die Ergebnisse konsentiert werden.\*

### 3. Wurde eine umfassende und systematische Literatursuche durchgeführt?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA müssen mindestens 2 elektronische Datenbanken durchsucht und die elektronische Suche muss mindestens durch eine zusätzliche Suchmaßnahme, wie z.B. einer Suche nach grauer Literatur oder Kontaktaufnahme mit dem Hersteller, ergänzt worden sein. Weiterführende Informationen zur systematischen Literatursuche finden sich auch im Manual 'Systematische Literaturrecherche'.<sup>1\*</sup>

### 4. Wurden unpublizierte Studiendaten und graue Literatur in der Übersichtsarbeit berücksichtigt?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA muss nach unpublizierten Daten oder grauer Literatur gesucht worden sein.\*

### 5. Wurden die Referenzen der ein- und ausgeschlossenen Studien in der Übersichtsarbeit angegeben?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA müssen die Referenzangaben vollständig gelistet sein und elektronische LINKS abrufbar.\*

### 6. Wurden die Studiencharakteristika (Charakteristika der Patienten, Intervention(en) und Endpunkte) der eingeschlossenen Studien in Tabellenform oder ausführlich in Textform angegeben?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA müssen für die Fragestellung der Übersichtsarbeit alle als wichtig erachteten Studiencharakteristika im Hinblick auf die Patienten, Intervention, Vergleichsbehandlung und Endpunkte entweder in Tabellenform oder deskriptiv in Textform, für jede der eingeschlossenen Studien, vorliegen\*

### 7. Wurde das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Primärstudien nach etablierten Methoden bewertet?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA sollte das Verzerrungsrisiko idealerweise nach einem Komponentensystem (z.B. mit dem

## Bewertung von systematischen Übersichtsarbeiten Version 1.0

„Cochrane Risk of Bias“ Instrument) bewertet worden sein. Jedoch kann lt. AMSTAR Autoren auch eine Checkliste oder Skala dafür herangezogen werden. Bei Verwendung solcher Instrumente muss jedoch ersichtlich sein, für welche Studien ein ‚hohes‘ beziehungsweise ‚niedriges‘ Biasrisiko vorliegt. Weiterführende Informationen zur Biasbewertung von klinischen Studien finden sich auch im Manual ‚Bewertung des Biasrisikos in klinischen Studien‘.<sup>2\*</sup>

### 8. Wurde das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Studien in der Ergebnisinterpretation der Übersichtsarbeit berücksichtigt?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA ist es erforderlich, dass das Biasrisiko endpunktabhängig bei der Ergebnisinterpretation berücksichtigt wurde. Falls das Verzerrungsrisiko der eingeschlossenen Primärstudien nicht nach etablierten Methoden bewertet wurde (Frage 7), kann hier grundsätzlich keine JA Einstufung erfolgen.\*

### 9. Wurden die Studienergebnisse statistisch adäquat ausgewertet?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*An dieser Stelle müssen statistische Aspekte in Betracht gezogen werden. D.h., liegen gepoolte Ergebnisse vor, dann muss ein Heterogenitätstest eingesetzt worden sein. Heterogene Ergebnisse müssen zudem weiter untersucht werden. Ausführliche Details zu den statistischen Aspekten von Metaanalysen finden sich unter *Kapitel 5.1 Erläuterungen zu den statistischen Verfahren von Metaanalysen, Absatz: Wie teste ich meine Ergebnisse auf statistische Heterogenität? und Absatz: Was mache ich bei heterogenen Ergebnissen?*\*

### 10. Wurde potentieller Publikationsbias adressiert?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA müssen graphische oder statische Methoden zur Untersuchung von Publikationsbias eingesetzt worden sein. Um Publikationsbias (Disseminationsbias) jedoch annäherungsweise (adäquat) zu bewerten, müssen mindesten 10 Primärstudien vorliegen, denn dann erst machen graphische oder statistische Untersuchungen überhaupt Sinn. Weitere Informationen zur Untersuchung von Disseminationsbias finden sich unter *Kapitel 5.2 Erläuterungen zum Disseminationsbias.*\*

### 11. Wurden potentielle Interessenkonflikte adressiert?

JA  NEIN  UNKLAR  NICHT ANWENDBAR

\*Für ein JA müssen potentielle Interessenkonflikte und Angaben zur Finanzierung sowohl für die systematische Übersichtsarbeit selbst als auch für jede der eingeschlossenen Primärstudien nachvollziehbar berichtet worden sein.\*

UNKLAR: wenn aufgrund mangelnder Berichtsqualität keine Aussage möglich ist

NICHT ANWENDBAR: wenn für die systematische Übersichtsarbeit nicht zutreffend.

Gesamteinschätzung:

Im welchen Rahmen eine Gesamteinschätzung der systematischen Übersichtsarbeit erfolgen soll, wird von den Autoren des AMSTAR Instruments nicht adressiert.

### 3.2.2. Dokumentation der AMSTAR Bewertung

Die AMSTAR Bewertungen können auf der Webseite der Entwickler online vorgenommen und als PDF Dokument abgespeichert werden ([https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php)).

## Anhang 2: Suchstrategie und Suchbegriffe der systematischen Literaturrecherche

### Datenbank 1 (Pubmed)

#### Suchbegriffe

Aspekt 1	Aspekt 2	Aspekt 3
Vitamin D	Diabetes type 2	Glycaemic
<del>Calciferol</del>	Type 2 diabetes	Glycemic
<del>Colecalciferol</del>	Sugar disease	HbA1c
<del>Vitamin D2</del>	<del>DMT2</del>	Glucose metabolism
<del>Vitamin D3</del>	<del>T2DM</del>	Insulin sensitivity
		<del>control</del>
		HOMA-IR
		Fasting insulin
		Sugar levels

#### Suchtext

("vitamin d") AND ("diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "sugar disease") AND (glycaemic OR glycemic OR "glucose metabolism" OR "Insulin sensitivity" OR "HbA1c" OR "fasting insulin" OR "sugar levels")

Am 12.03. mit den Filtern "systematic review" und „meta-analysis“ und „10 years“ -> 26 Ergebnisse Nach Titel-Abstractscreen: 18

### Datenbank 2 (LIVIVO)

#### Suchbegriffe

Aspekt 1	Aspekt 2	Aspekt 3
Vitamin D	Diabetes type 2	Glycaemic
<del>Calciferol</del>	Type 2 diabetes	Glycemic
<del>Colecalciferol</del>	<del>Sugar disease</del>	HbA1c
<del>Vitamin D2</del>	DMT2	Glucose metabolism
<del>Vitamin D3</del>	T2DM	Insulin sensitivity
		<del>control</del>
		HOMA-IR
		Fasting insulin
		Sugar levels

#### Suchtext

("diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR DMT2 OR T2DM) AND "vitamin D\*" AND (glycaemic OR glycemic OR "glucose metabolism" OR "sugar levels")

Am 15.03. Mit Ausschluss der Datenbank MEDILINE -> 85 Ergebnisse  
Titel- und Abstractscreen/Ausschluss von Dubletten -> 0 Ergebnisse

### Datenbank 3 (Science Direct)

#### Suchbegriffe

Aspekt 1	Aspekt 2	Aspekt 3
Vitamin D	Diabetes type 2	Glycaemic
<del>Calciferol</del>	Type 2 diabetes	Glycemic
<del>Colecalciferol</del>	Sugar disease	HbA1c
<del>Vitamin D2</del>	<del>DMT2</del>	Glucose metabolism
<del>Vitamin D3</del>	<del>T2DM</del>	Insulin sensitivity
		control
		HOMA-IR
		Fasting insulin
		Sugar levels

#### Suchtext

Title, abstract, keywords: ("vitamin d") AND ("diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "sugar disease") AND (glycaemic OR glycemic OR "glucose metabolism" OR "Insulin sensitivity" OR "sugar levels")

Am 23.03. mit den Filtern „Review articles“, „research articles“ und „practise guidelines“ und „2011-2021“ -> 57 Ergebnisse

Nach Titel-Abstractscreen/Ausschluss von Dubletten -> 0 Ergebnisse

### Datenbank 4

#### Suchbegriffe (Cochrane library)

Aspekt 1	Aspekt 2	Aspekt 3
Vitamin D	Diabetes type 2	Glycaemic
<del>Calciferol</del>	Type 2 diabetes	Glycemic
<del>Colecalciferol</del>	Sugar disease	HbA1c
<del>Vitamin D2</del>	<del>DMT2</del>	Glucose metabolism
<del>Vitamin D3</del>	<del>T2DM</del>	Insulin sensitivity
		control
		HOMA-IR
		Fasting insulin
		Sugar levels

#### Suchtext

("vitamin d") AND ("diabetes type 2" OR "type 2 diabetes" OR "sugar disease") AND (glycaemic OR glycemic OR "glucose metabolism" OR "Insulin sensitivity" OR "HbA1c" OR "fasting insulin" OR "sugar levels")

Am 23. 03. -> 2 Ergebnisse

Nach Titel- Abstractscreen/Ausschluss von Dubletten -> 0 Ergebnisse