



Hochschule für angewandte Wissenschaften Hamburg
Fakultät Life Sciences
Studiengang Ökotröphologie

Bachelorarbeit

Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementation bei Insulinresistenz

– Eine systematische Literaturrecherche –

vorgelegt von

Lisa Marie Hoegl

am 28.03.2022

Prüfer*in: Prof. Dr. Anja Carlsohn (HAW Hamburg)

Zweitprüfer*in: Prof. Dr. Nina Riedel (HAW Hamburg)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung	3
2 Theoretischer Hintergrund	4
2.1 Kohlenhydratverdauung und - absorption.....	4
2.2 Regulation des Blutglukosespiegels	4
2.3 Prädiabetes	5
2.3.1 Definition und Pathophysiologie Insulinresistenz.....	6
2.3.2 Diagnose Insulinresistenz.....	6
2.4 Diabetes mellitus Typ 2.....	7
2.4.1 Definition und Epidemiologie	7
2.4.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren	8
2.4.3 Symptome und Diagnose.....	8
2.4.4 Therapie.....	10
2.5 Vitamin D	11
2.5.1 Vorkommen, Metabolismus, Versorgung	11
2.5.2 Regulation Calciumstoffwechsel.....	13
2.5.3 potentielle Wirkmechanismen.....	14
2.6 Zusammenfassung und Forschungsfrage.....	15
3 Methodik	16
3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	16
3.2 Suchstrategie und Vorgehen	17
4 Ergebnisse	18
4.1 Studie 1: Davidson et al., 2013	23
4.2 Studie 2: Tuomainen et al., 2015	24
4.3 Studie 3: Cojic et al., 2021.....	25
4.4 Studie 4: Wallace et al., 2019	26
4.5 Studie 5: Jehle et al., 2014.....	27
4.6 Studie 6: Al Thani et al., 2019.....	28
4.7 Studie 7: von Hurst et al., 2010.....	29
4.8 Studie 8: Ahmed et al., 2020	30
5 Diskussion	31
5.1 Ergebnisdiskussion.....	31
5.2 Methodendiskussion.....	36
6 Fazit	37
Literaturverzeichnis	39
Eidesstattliche Erklärung	45

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose, Quelle: (Nauck et al., 2020)</i>	9
<i>Abbildung 2: Differentialdiagnostische Kriterien Diabetestypen, modifiziert aus: (Schleicher et al., 2021)</i>	10
<i>Abbildung 3: Grundzüge Behandlung Typ-2-Diabetes, Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)</i>	11
<i>Abbildung 4: Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche in Pubmed, eigene Darstellung</i>	18

Abkürzungsverzeichnis

AOPP	fortgeschrittene Proteinoxidationsprodukte, engl. Advanced oxidation protein products
FPI/FI	Nüchternplasmainsulin, engl. Fasting Plasma Insulin
FPG/FBG	Nüchternplasmaglukose, engl. Fasting Plasma Glucose
FSG	Nüchternserumglukose, engl. Fasting Serum Glucose
FSI	Nüchternseruminsulin, engl. Fasting Serum Insulin
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HOMA- β	Bewertung des homöostatischen Modells für β -Zellfunktion, engl. Homeostatic Model Assesment for β -cell function
HOMA2%-beta	vgl. HOMA- β
HOMA-IR	Bewertung des homöostatischen Modells für Insulinresistenz, engl. Homeostatic Model Assesment for Insulin Resistance
HOMA2%-S	Bewertung des homöostatischen Modells für Insulinsensitivität, engl. Homeostatic Model Assesment for Insulin Sensitivity
HOMA2%-IS	vgl. HOMA2%-S
hsCRP	hochempfindliches C-reaktives Protein, engl. High-sensitivity C-reactive protein
IGT	gestörte Glukosetoleranz, engl. Impaired Glucose Tolerance
IL-1RA	Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, engl. Interleukin-1 receptor antagonist
ISI	Insulinempfindlichkeitsindex, engl. Insulin Sensitivity Index
NCD	Nicht-übertragbare Krankheiten, engl. non-communicable diseases
OGIS-Index	oraler Glukose-Insulinempfindlichkeits-Index, engl. Oral glucose insulin sensitivity-Index
QUICKI	Index zur quantitativen Überprüfung der Insulinempfindlichkeit, engl. quantitative insulin sensitivity check index
RCT	randomised controlled trial
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
TG	Triglyceride
VDR	Vitamin D-Rezeptor
VDRE	Vitamin D-Reaktionselement
2hPCG	2-Stunden-Plasmaglukosekonzentration, engl. 2-hour plasma glucose concentration

Zusammenfassung

Die Insulinresistenz stellt einen der wesentlichen bedingenden Faktoren in der Entstehung eines Prädiabetes bzw. eines Diabetes mellitus Typ 2 dar. Durch die steigende Prävalenz der Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem Prädiabetes oder einem Typ-2-Diabetes, gewinnen potentielle präventive bzw. therapeutische Ansätze als Gegenstand der aktuellen Forschung an Bedeutung. Die Relevanz der Erkrankung des Typ-2-Diabetes wiederum zeigt sich besonders in der Problematik der Entwicklung von Folgeerkrankungen und als einer der Risikofaktoren des metabolischen Syndroms. Viele Beobachtungsstudien haben derweil eine inverse Beziehung zwischen dem Vorliegen einer Insulinresistenz und einem bestehenden Vitamin D-Mangel erkannt. Aufgrund der nachgewiesenen Anwesenheit von Vitamin D-Rezeptoren im gesamten Körper, wird vermutet, dass Vitamin D einen Einfluss auf viele verschiedene Vorgänge im menschlichen Organismus haben könnte, unter anderem auch auf eine bestehende Insulinresistenz. Dementsprechend befasst sich die vorliegende Arbeit mit der Fragestellung, ob eine Vitamin D-Supplementation einen Ausgleich eines bestehenden diagnostizierten Vitamin D-Mangels bewirkend, einen Einfluss auf die Parameter einer Insulinresistenz nehmen könnte und infolgedessen einen potentiellen präventiven bzw. therapeutischen Ansatz hinsichtlich einer Insulinresistenz darstellen könnte. Um die Fragestellung beantworten zu können, wurden acht Studien, die zuvor über eine systematische Literaturrecherche in der Datenbank „Pubmed“ ermittelt wurden, untersucht. Obgleich die Ergebnisse, kongruent zur Forschungslandschaft, ein heterogenes Gesamtbild ergaben und die Forschungsfrage infolgedessen nicht abschließend beantwortet werden konnte, lassen sich einige hilfreiche Hinweise für die zukünftige Forschung ableiten. Beispielsweise sollten zukünftig ähnliche Studienkonzepte erarbeitet werden, die eine potentielle multifaktorielle Abhängigkeit der Faktoren Dosis, Zeit und 25(OH)D-Ausgangswert berücksichtigen. Darüber hinaus sollten zukünftige Forschungen im Rahmen der Gendermedizin einen möglichen geschlechterspezifischen Einfluss auf die Wirksamkeit eingehender untersuchen. Ebenso sollten potentielle Wirkmechanismen näher ergründet werden, um eine Basis für die weitere Forschung zu schaffen.

Abstract

Insulin resistance is one of the major determining factors in the development of prediabetes or type 2 diabetes mellitus. The increasing prevalence of insulin resistance in the context of prediabetes or type 2 diabetes explains why potential preventive or therapeutic approaches are the subject of current research. The relevance of type 2 diabetes is particularly evident in the problem of the development of secondary diseases and as one of the risk factors of the metabolic syndrome. Meanwhile, many observational studies have been able to identify an inverse relationship between the presence of insulin resistance and an existing vitamin D deficiency. Based on the demonstrated presence of vitamin D receptors throughout the body, it is hypothesized that vitamin D may have an impact on, among other things, existing insulin resistance. Accordingly, this thesis addresses the question of whether vitamin D supplementation could have an influence on the parameters of insulin resistance by compensating for an existing diagnosed vitamin D deficiency and, as a result, could represent a potential preventive or therapeutic approach with regard to insulin resistance. In order to answer the question, eight studies, which were previously identified via a systematic literature search in the "Pubmed" database, were examined. Although the results, congruent with the research landscape, gave a heterogeneous overall picture and the research question could consequently not be answered conclusively, some helpful hints for future research can be derived. For example, similar study designs should be developed in the future that take into account a potential multifactorial dependence of the factors dose, time, and baseline 25(OH)D level. In addition, future research in the context of gender medicine should more thoroughly investigate a potential gender-specific influence on efficacy. Likewise, potential mechanisms of action should be explored in more detail to provide a basis for further research.

1 Einleitung

Die Erkrankung Diabetes mellitus Typ 2 ist durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet. Bestimmte Risikofaktoren wie eine genetische Prädisposition und/oder (abdominales) Übergewicht bzw. Adipositas führen zu einer gestörten Insulinwirkung bzw. einer Insulinresistenz und/oder einer gestörten Insulinsekretion. Infolgedessen entsteht die chronische Hyperglykämie (Schleicher et al., 2021). Die Insulinresistenz stellt folglich eine der zwei wesentlichen Einflussfaktoren in der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 dar. Ebenso ist die chronische Stoffwechsellage Prädiabetes, die als Vorstufe des Typ-2-Diabetes anzusehen ist, durch das Vorliegen einer Insulinresistenz gekennzeichnet (Luc et al., 2019). Die hohen Prävalenzen der Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem Prädiabetes und einem Typ-2-Diabetes, begründen das ausgeprägte Interesse der aktuellen Forschung an dieser Thematik (Hostalek, 2019); (Ogurtsova et al., 2017). Entwickelt sich beispielsweise aus einer manifesten Insulinresistenz ein Typ-2-Diabetes, können Folgeerkrankungen entstehen. Außerdem begünstigt ein Typ-2-Diabetes die Entstehung des metabolischen Syndroms, woraus sich wiederum eine Atherosklerose mit lebensbedrohlichen Konsequenzen entwickeln kann (Dziegielewska-Gesiak, 2021). Aufgrund dieser Risikofaktoren sind potentielle präventive und therapeutische Ansätze Gegenstand der aktuellen Forschung. Es stellt sich zum einen die Frage, inwiefern im Falle eines Prädiabetes über die Insulinresistenz präventiv eingewirkt werden könnte, sodass die Entstehung eines Typ-2-Diabetes vermieden wird. Und zum anderen, inwieweit die Progression eines Typ-2-Diabetes durch neue therapeutische Ansätze, die über die Verbesserung der Insulinwirkung wirken, gehemmt werden könnte.

Viele Beobachtungsstudien konnten eine inverse Beziehung zwischen einem Vitamin D-Mangel und einer Insulinresistenz feststellen (Ahmed et al., 2020). Die Forschung konnte die Existenz von Vitamin D-Rezeptoren in Zelltypen des gesamten Körpers nachweisen, was die Beobachtung der inversen Beziehung erklären könnte (Wallace et al., 2019). Demzufolge beschäftigt sich die vorliegende Arbeit mit der Thematik, ob der Ausgleich eines diagnostizierten Vitamin D-Mangels mithilfe einer entsprechenden Vitamin D-Supplementation die Parameter einer Insulinresistenz beeinflussen kann und infolgedessen einen potentiellen präventiven bzw. therapeutischen Ansatz darstellen könnte.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Kohlenhydratverdauung und -absorption

Das Kohlenhydrat Glukose ist ein Monosaccharid und gehört zu der Gruppe der Aldohexosen, da es eine Aldehyd-Gruppe besitzt (Horn et al., 2002a). Es versorgt als Hauptenergielieferant den menschlichen Organismus mit Energie, insbesondere das Gehirn und die Erythrozyten (Haverkamp et al., 2009). Bei Nahrungsaufnahme liegt ein großer Anteil der Kohlenhydrate in Form von Poly- und Oligosacchariden vor. Da ausschließlich Monosaccharide, wie Glukose, Fruktose und Galaktose absorbiert werden können, unterliegen Poly- und Oligosaccharide zunächst einer Aufspaltung in Monosaccharide. Die Verdauung beginnt durch die Anwesenheit des Enzyms α -Amylase bereits im Mund. Da diese aufgrund des sauren Milieus im Magen inaktiviert wird, ist dieser Verdauungsvorgang quantitativ von geringerer Bedeutung. Nachdem die Polysaccharide das Duodenum erreicht haben, sezerniert das Pankreas die α -Amylase und gibt diese in das Duodenum ab. Die α -Amylase spaltet die Polysaccharide im nächsten Schritt in Maltose, Maltotriose und α -Grenzextrin auf. Diese werden, ebenso wie aus der Nahrung stammende Di- und Trisaccharide, an der apikalen Enterozytenmembran durch die dort befindlichen Oligosaccharidasen (Laktase, Maltase, Saccharase, Isomaltase) in Monosaccharide aufgespalten. Die Aufnahme der Monosaccharide in die Zelle findet durch Transporter an der apikalen (äußeren) Membran statt. Glukose und Galaktose werden sekundär-aktiv mit einem Na^+ -Symporter in die Zelle transportiert, die Fruktose passiv. Im Anschluss verlassen die Monosaccharide die Dünndarmzelle basolateral (unterer und seitlicher Bereich der Zelle), über den GLUT2-Transporter durch erleichterte Diffusion und gelangen ins Blut (Klinke et al., 2010a).

2.2 Regulation des Blutglukosespiegels

Sobald die Glukosekonzentration nach der Nahrungsaufnahme im Blut ansteigt, wird die Sekretion des Peptidhormons Insulin in den β -Zellen des Pankreas angeregt. Die Stimulation der Insulinsekretion hängt hierbei aber nicht ausschließlich von der Glukosekonzentration im Blut ab, sondern auch von gastrointestinalen Hormonen, die während der Nahrungsaufnahme ausgeschüttet werden. Beispielsweise stimuliert das Hormon GLP 1 (Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide) die Insulinsekretion, wohingegen Hormone wie Somatostatin und Galanin diese hemmen. Der zugrunde liegende Mechanismus hängt mit der Oxidation von Glukose und der daraus resultierenden vermehrten Bildung von ATP zusammen. Der ATP-abhängige K^+ -Kanal wird geschlossen, in Folge findet eine Depolarisation statt und spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle öffnen sich. Durch das

daraufhin einströmende Ca^{2+} wird die Exozytose des Insulins ausgelöst, was zur Ausschüttung des Insulins führt.

Besonders für die Glukoseaufnahme in der Skelettmuskulatur, der Leber und dem Fettgewebe ist Insulin essentiell, da die Aktivierung des Carriers GLUT-4, wodurch die Glukose in die Zelle gelangt, insulinabhängig ist. In den Muskelzellen wird die durch Insulin in die Zelle transportierte Glukose in Muskelglykogen umgebaut und eingespeichert. Lediglich ein geringer Anteil der Glukose wird unmittelbar verbraucht. In den Fettzellen wird die Glukose in Triacylglycerine umgewandelt. Auch die hepatische Glykogensynthese der Leber wird angeregt, wodurch Glukose in die Speicherform Glykogen umgebaut wird. Diese genannten Vorgänge bewirken eine Verringerung der Blutglukosekonzentration. Sinkt die Glukosekonzentration im Blut, wird das antagonistisch wirkende Peptidhormon Glukagon in den α -Zellen des Pankreas sezerniert, um die Versorgung des Körpers mit Glukose zu gewährleisten. Auch wenn es durch Glykogenolyse hauptsächlich den Abbau des in der Leber gespeicherten Glykogens zu Glukose bewirkt, so aktiviert es auch die Glukoneogenese und die β -Oxidation der freien Fettsäuren in der Leber. Durch die β -Oxidation der freien Fettsäuren werden die Triacylglycerine reduziert und Ketonkörper entstehen. Diese können wiederum ebenfalls für die Versorgung des menschlichen Organismus genutzt werden (Klinke et al., 2010b).

2.3 Prädiabetes

Prädiabetes, als Vorstufe des Typ-2-Diabetes, kennzeichnet sich durch glykämische Parameter, die über dem Normalwert liegen, aber sich unter den Schwellenwerten, die einen Typ-2-Diabetes definieren, befinden (Bansal, 2015). Es liegt meist eine Insulinresistenz und eine gestörte Betazellfunktion vor (Luc et al., 2019).

Wenn sich, laut American Diabetes Association (ADA), die Nüchternglukosekonzentration in einem Bereich von 100 bis 125 mg/dL (5,6-6,9 mmol/L), die 2-h-Glukosekonzentration nach Durchführung eines oralen Glukosetoleranztest (oGTT) zwischen 140-199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L) und/oder der HbA_{1c} -Wert, welcher den Langzeitblutzucker abbildet, zwischen 5,7% - 6,4%, kann dies die Existenz eines Prädiabetes anzeigen (Ahmed et al., 2020). Bei der Durchführung eines oGTT trinkt der/die Patient*in innerhalb von fünf Minuten nach acht-zwölf stündiger Nahrungs-, Nikotin- und Alkoholkarenz eine Glukoselösung, die aus 75g Glukose gelöst in 250-300 mL Wasser besteht. Glukose- und Insulinkonzentrationen werden zum Zeitpunkt der Einnahme der Glukoselösung, nach 90 Minuten und nach 120 Minuten bestimmt (Schleicher et al., 2021). Die Zahlen für diese chronische Stoffwechsellage steigen im Zeitverlauf immer weiter an. So lag die Prävalenz 2017 bei 352,1 Mio. Menschen bzw. 7,3% der erwachsenen Weltbevölkerung. Bis 2045 wird erwartet, dass

587 Mio. Menschen bzw. 8,7% der Weltbevölkerung einen Prädiabetes entwickeln. Während 25% aller Erwachsenen, die einen Prädiabetes aufweisen, in den folgenden zwei-drei Jahren einen Typ-2-Diabetes entwickeln, erkranken prospektiv 70% im Laufe ihres Lebens daran (Hostalek, 2019). Da die Insulinresistenz einen entscheidenden Faktor in der Entstehung bzw. Entwicklung des Prädiabetes als auch des Diabetes mellitus Typ 2 darstellt, wird diese im Folgenden genauer betrachtet.

2.3.1 Definition und Pathophysiologie Insulinresistenz

Die Insulinresistenz ist einer der zwei wesentlichen Faktoren bei der Entstehung eines Prädiabetes und infolgedessen eines Diabetes mellitus Typ 2. Mit einer Insulinresistenz ist eine abnehmende Reaktion der insulin-spezifischen Zellen gemeint. Die Entfaltung der vollen Wirkung des Insulins auf den Blutglukosespiegel ist demnach beeinträchtigt (Czech, 2017). Zum einen kann die Wirkung des Insulins durch Insulinantagonisten, wie beispielweise gegenregulierende Hormone, welche die Insulinrezeptoren oder die Signalübermittlung behindern, beeinträchtigt sein. Zum anderen kann eine gestörte Insulinreaktion in den Zielgeweben, beispielsweise verursacht durch Defekte an den Insulinrezeptoren, die Wirkung des Insulins beeinträchtigen (Pearson et al., 2016).

2.3.2 Diagnose Insulinresistenz

Der Goldstandard zur Bestimmung einer Insulinresistenz ist der hyperinsulinämische euglykämische Glukose-Clamp. Allerdings ist die Durchführung arbeitsintensiv, teuer und zeitaufwändig, sodass diese Methode in der Praxis selten Anwendung findet. Stattdessen wird die Insulinempfindlichkeit anhand des praktikableren, wenn auch weniger präzisen HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance) bestimmt (Polak et al., 2017). Es gibt zwei leicht voneinander abweichende Formeln zur Berechnung des HOMA-IR. Diese setzen sich wie folgt zusammen: $\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/L}) \times \text{Nüchternglukose } (\text{nmol/L})/22.5$ oder $\text{HOMA-IR} = \text{Nüchterninsulin } (\mu\text{U/L}) \times \text{Nüchternglukose } (\text{mg/dL})/405$ (Salgado et al., 2010); (Edimiris et al., 2015). Ergibt sich ein Wert von ≥ 2 , kann dies auf das Vorliegen einer Insulinresistenz hinweisen (Edimiris et al., 2015). Weitere Surrogatmarker, aus denen sich direkt oder indirekt eine Aussage über eine Insulinresistenz bzw. die Insulinsensitivität ableiten lässt, werden im Folgenden erläutert.

Der HOMA- β bzw. HOMA2%-beta gibt Aufschluss darüber, wie ausgeprägt die β -Zellfunktion des Pankreas ist. Zusammen mit dem HOMA-IR lässt sich prognostizieren, wie hoch das Risiko für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes ist (Song et al., 2007). Das Nüchternplasmainsulin (FPI) wird nach einer zwölf-stündigen Nahrungskarenz gemessen. Hohe Werte des FPI sprechen für eine

Insulinresistenz, da das Pankreas durch eine vermehrte Insulinproduktion zunächst versucht, die Insulinresistenz der Zielzellen zu kompensieren (Galicia-Garcia et al., 2020). Der HbA_{1c}-Wert gibt an, wie viel Prozent des Hämoglobins glykiert sind. Dieser Wert eignet sich für die Diagnose eines Diabetes bzw. für das Screening der durchschnittlichen Blutglukosekonzentration der zurückliegenden acht-zwölf Wochen (Deutsche Diabetes Stiftung, 2022). Liegt der Wert in einem Bereich von 5,7 – 6,4%, kann dies ein Hinweis für einen Prädiabetes sein. Ein Wert größer als 6,5% wiederum kann einen bestehenden Diabetes anzeigen (American Diabetes Association, 2022). Der ISI ist ein Index, welcher die Insulinsensitivität über die normale Blutglukosekonzentration misst. Hierfür wird die Blutglukosekonzentration mit der Differenz aus der Nüchterninsulinkonzentration und der normalen Insulinkonzentration multipliziert (Patarrão et al., 2014). Der hsCRP ist ein Entzündungsmarker, welcher bei Erhöhung häufig mit einer Insulinresistenz assoziiert wird (Yan et al., 2019). Ebenfalls relevant ist der OGIS-Index, der einen weiteren Index zur Bewertung der Insulinsensitivität darstellt. Zur Ermittlung des Indexes wird ein oGTT durchgeführt (Schleicher et al., 2021). Die Formel zur Berechnung des OGIS-Index lautet:

$$\text{OGIS} = f(G_0, G_{90}, G_{120}, I_0, I_{90}, I_{120}, D_0) \text{ (Patarrão et al., 2014)}$$

*G = Glucose, *I = Insulin, *D = oral glucose dose

Der QUICKI ist ein zusätzlicher Index, mit dessen Hilfe die Insulinsensitivität ermittelt werden kann. Je kleiner das Ergebnis ist, desto wahrscheinlicher ist das Vorliegen einer Insulinresistenz. Die folgende Formel findet hierfür Anwendung:

$$\text{QUICKI} = \frac{1}{\log(\text{fasting insulin, } \frac{\mu\text{U}}{\text{mL}}) + \log(\text{fasting glucose, } \frac{\text{mg}}{\text{dL}})} \text{ (Patarrão et al., 2014)}$$

2.4 Diabetes mellitus Typ 2

2.4.1 Definition und Epidemiologie

Diabetes mellitus Typ 2 ist eine heterogene Stoffwechselstörung, die durch eine chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist, welche durch eine gestörte Insulinwirkung und/oder gestörte Insulinsekretion entsteht. Hierbei gibt es unterschiedliche Ausprägungen. Diabetes mellitus Typ 2 kann sich in einer Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis hin zu einem Sekretionsdefekt mit Insulinresistenz zeigen. Außerdem tritt der Diabetes mellitus Typ 2 häufig im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen wie z.B. Adipositas oder Hypertonie auf (Schleicher et al., 2021).

Diabetes, worunter die einzelnen Diabetestypen zusammengefasst sind, gehört zu den vier NCD's weltweit, aus welchen jährlich 32,8 Mio. Todesfälle resultieren. Mit einer jährlichen Mortalitätsrate von 1,5 Mio., trägt Diabetes einen wesentlichen Anteil dazu bei (WHO, 2021). 2015 waren weltweit 415 Mio. Menschen in einem Alter zwischen 20-79 Jahren an Typ-2-Diabetes erkrankt. Bis 2040

werden schätzungsweise 642 Mio. Menschen an einem Typ-2-Diabetes erkranken (Ogurtsova et al., 2017).

2.4.2 Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus Typ 2 ist durch eine unzureichende Insulinsekretion der β -Zellen des Pankreas und die Unfähigkeit der insulinempfindlichen Gewebe, angemessen auf Insulin zu reagieren, gekennzeichnet (Roden & Shulman, 2019). Eine Kombination aus nicht veränderbaren Risikofaktoren (z.B. genetische Prädisposition, die Krankheitsgeschichte der Familie) und veränderbaren Risikofaktoren (Übergewicht/Adipositas, wenig körperliche Aktivität, ungesunde Ernährung) kann zu der Entstehung der genannten Mechanismen und folglich zu der Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 führen (Galicía-García et al., 2020). Leidet ein Elternteil an einem Typ-2-Diabetes, liegt die Wahrscheinlichkeit des Kindes einen Typ-2-Diabetes zu entwickeln bei 40%. Die Wahrscheinlichkeit verdoppelt sich, wenn beide Elternteile an der Krankheit leiden (Hien et al., 2013).

Treffen mehrere Risikofaktoren aufeinander, wie z.B. eine genetische Prädisposition und Adipositas, resultiert daraus unter Umständen eine Insulinresistenz, welche anfänglich durch eine erhöhte Insulinsekretion kompensiert wird. Zum Zeitpunkt des Auftretens der Fehlregulation der β -Zellen, reduziert sich die Insulinsekretion. In der Konsequenz manifestiert sich die Insulinresistenz und die Glukoseaufnahme in die Fett-, Leber- und Muskelzellen verringert sich. Zusätzlich wird die Glykogenolyse in der Leber gefördert. Eine Hyperglykämie entsteht bzw. verstärkt sich und fördert die Entstehung eines Typ-2-Diabetes (Galicía-García et al., 2020). Ein Typ-2-Diabetes stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung des metabolischen Syndroms dar. Das metabolische Syndrom wiederum verdreifacht das Risiko eine Atherosklerose zu entwickeln. Eine Atherosklerose kann in der Konsequenz zu der Entstehung eines lebensbedrohlichen Herzinfarktes oder Schlaganfalls führen (Dziegielewska-Gesiak, 2021).

2.4.3 Symptome und Diagnose

Infolge einer chronischen Hyperglykämie, können bei einem Typ-2-Diabetes einige Symptomen auftreten. Typische Symptome sind Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, Leistungsschwäche, Antriebslosigkeit oder auch depressive Verstimmungen. Allerdings kann die Erkrankung zunächst auch ohne jegliche Symptome verlaufen, sodass sie erst aufgrund von sich manifestierenden Folgeerkrankungen wie Nervenschädigungen oder Nierenerkrankungen diagnostiziert wird (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2015).

Das diagnostische Vorgehen eines Typ-2-Diabetes, welches in Abbildung 1 dargestellt ist, sieht zunächst eine Anamnese durch den behandelnden Arzt vor. Sprechen die vorhandenen Symptome für eine Diabetes-Erkrankung, werden weitere Schritte im Rahmen der Labordiagnostik eingeleitet. Im Detail bedeutet dies, dass die Labormarker venöse Gelegenheits-Plasma-Glukose (GPG), Nüchtern-Plasmaglukose (NPG) und der HbA_{1c}-Wert ermittelt werden. Liegt der NPG bei $\geq 7,0$ mmol/L (≥ 126 mg/dL), der GPG bei $\geq 11,1$ mmol/mol (≥ 200 mg/dl) und der HbA_{1c}-Wert bei $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol), deutet dies auf das Vorliegen eines Diabetes hin. Sind alle drei Werte pathologisch erhöht, bedarf es keiner weiteren labordiagnostischen Abklärung. Ist dies nicht gegeben, kann zunächst eine erneute Messung des entsprechenden Labormarkers erfolgen. Besteht weiterhin eine Diskrepanz der Werte, wird zur Diagnosesicherung ein oGTT durchgeführt. Liegen die Werte der 2-h-Plasmaglukose nach oGTT bei $\geq 11,1$ mmol/L (≥ 200 mg/dL), liegt ein Diabetes vor (Schleicher et al., 2021).

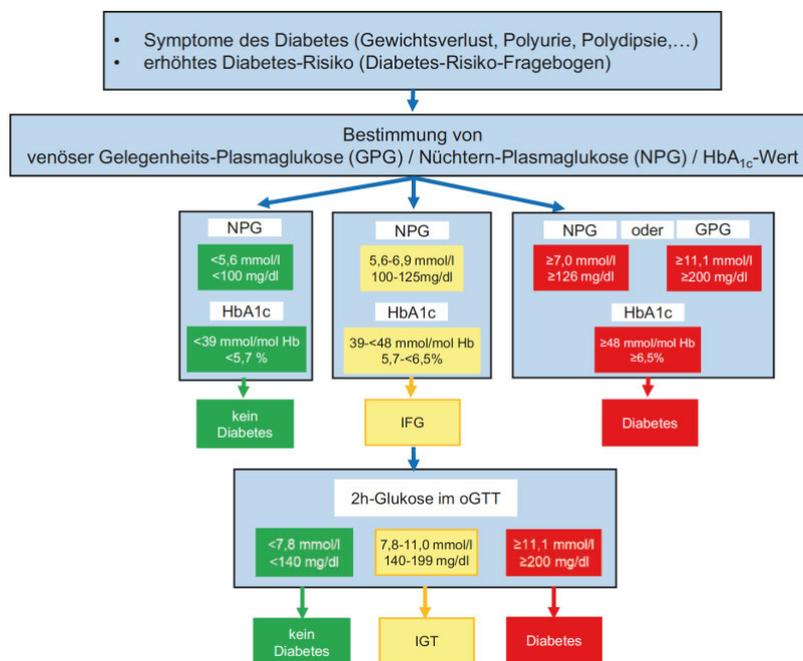


Abbildung 1: Vorgehen bei der Diabetes-Diagnose, Quelle: (Nauck et al., 2020)

Die Abbildung 2 zeigt differentialdiagnostische Kriterien, die Aufschluss darüber geben, um welche Diabetesform es sich handeln könnte. Wichtige Anhaltspunkte hierfür können beispielweise die Pathogenese, das typische Manifestationsalter, Begleiterkrankungen oder die Autoantikörper sein und zur Diagnosestellung beitragen (Schleicher et al., 2021).

	Typ-1-Diabetes ¹	Typ-2-Diabetes
Ätiologie	autoimmun, genetische Prädisposition	genetische Prädisposition, multifaktoriell
Vererbung	variabel	variabel
Häufigkeit unter allen Diabetestypen	5–10 %	90–95 %
Pathogenese	Autoantikörper, absoluter Insulinmangel	Insulinresistenz und -sekretionsstörung bis zum Insulinmangel
Typisches Manifestationsalter	Kindes- bis Erwachsenenalter	Erwachsenenalter
Klinische Manifestation	akut. Polyurie, Polydipsie, schwere Hyperglykämie, Ketoazidose	langsamer Beginn, oft Folgeerkrankungen, moderate Hyperglykämie
Begleiterkrankungen	Autoimmunthyreoiditis, Zöliakie	viszerale Adipositas, Bluthochdruck, Diabetes (auch Metabolisches Syndrom genannt)
Neigung zur Ketose	ja	nein
Gewicht	Normalgewicht	Übergewicht
Plasmainsulin/C-Peptid HOMA-B ²	vermindert bis fehlend	zu Beginn oft erhöht, dann vermindert
Autoantikörper	ja	nein
Insulinresistenz HOMA-R ³	nein	ja
Therapie	Insulin	lebensstilmodifizierende Maßnahmen, orale Antidiabetika, Insulin

Abbildung 2: Differentialdiagnostische Kriterien Diabetestypen, modifiziert aus: (Schleicher et al., 2021)

2.4.4 Therapie

Ist eine Therapie aufgrund eines existenten Diabetes mellitus Typ 2 indiziert, ist die Betrachtung der individuellen Situation der erkrankten Person von Relevanz. Im Zuge dessen orientiert sich die individuelle Therapie und die entsprechenden Therapieziele an den Symptomen, am individuellen Risiko für die Entwicklung von Komplikationen, an dem Risiko, Folgeerkrankungen zu entwickeln, am Alter- und der Lebenserwartung, an Patientenpräferenz und am sozialen Umfeld der erkrankten Person. Eine Orientierung zur individuellen Behandlung des Typ-2-Diabetes ist durch einen Algorithmus, der in Abbildung 3 dargestellt ist, gegeben. Ziel ist es, eine Senkung des HbA_{1c}-Wertes durch entsprechende Maßnahmen zu erreichen. Hierbei liegt der angestrebte Bereich zwischen 6,5 und 7,5%. Im ersten Schritt wird mit der Basistherapie begonnen, die sich aus einer Schulung, einer Ernährungstherapie, einer Steigerung der körperlichen Aktivität und ggf. einer Raucherentwöhnung zusammensetzt. Allerdings wird im Fall von Adhärenzproblemen, dem Vorliegen einer schweren Hyperglykämie und/oder dem Bestehen von weiteren Erkrankungen unmittelbar zusätzlich zur Basistherapie eine Pharmakotherapie mit Metformin veranlasst. Wird das Therapieziel nach drei-sechs Monaten nicht erreicht, wird eine Pharmaka-Monotherapie ergänzt. Erzielt diese Kombinationstherapie nach weiteren drei-sechs Monaten ebenfalls keinen Erfolg, wird zusätzlich zur Basistherapie eine Insulintherapie oder eine Pharmaka-Zweifachkombination veranlasst. Als letzte Maßnahme zur Zielerreichung ist eine intensivierete Insulintherapie und eine Kombinationstherapie angezeigt (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013).

Algorithmus A. 2: Grundzüge der Behandlung des Typ-2-Diabetes

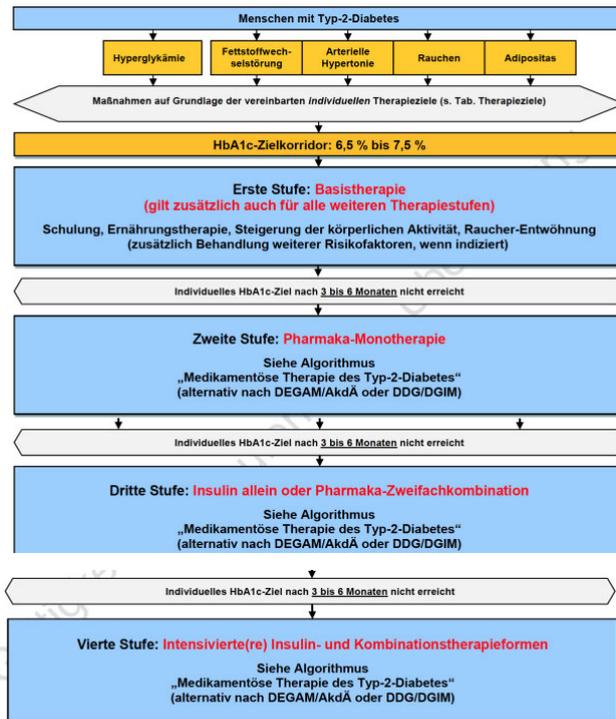


Abbildung 3: Grundzüge Behandlung Typ-2-Diabetes, Quelle: (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2013)

2.5 Vitamin D

2.5.1 Vorkommen, Metabolismus, Versorgung

Vitamin D, oder Cholecalciferol, ist ein fettlösliches Steroidhormon. Es wird hauptsächlich über die die Haut aufgenommene UVB-Strahlung synthetisiert (Dankers et al., 2017). Der aus der Nahrung stammende Anteil trägt quantitativ lediglich zu einem kleinen Anteil der Bedarfsdeckung mit Vitamin D bei, denn nur wenige Lebensmittel enthalten Vitamin D. Hierzu gehören beispielsweise Sardinen, Hering, Thunfisch, Makrele, Lachs, Eigelb, Shiitake-Pilze und Leber (Chang & Lee, 2019). Diese Lebensmittel sind allerdings selten in der alltäglichen Ernährung zu finden und der Vitamin

D-Gehalt pro 100g der meisten genannten Lebensmittel fällt eher gering aus. (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2012) Das über die Nahrung aufgenommene Vitamin D wird zusammen mit Lipiden aus der Nahrung absorbiert. Anschließend wird es mithilfe der Chylomikronen aus dem Darm über das Lymphsystem befördert (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2016). Der wesentliche Anteil des Vitamin D wird über die Synthese der Haut nach Sonnenexposition gewonnen (Chang & Lee, 2019).

Die 25(OH)D-Konzentration stellt einen verlässlichen Indikator im Hinblick auf die Vitamin D-Aufnahme dar (Adams & Hewison, 2010). Die Werte einer ausreichenden Vitamin D-Konzentration im Blut sind von dem Institute of Medicine (IOM) und der Endocrine Society unterschiedlich definiert. Während das IOM einen 25(OH)D-Wert von < 12 ng/mL (30 nmol/L) als mangelhaft, einen Wert zwischen 12 - 20 ng/mL (30 – 50 nmol/L) als unzureichend und einen Wert von ≥ 20 ng/mL (≥ 50 nmol/L) als ausreichend festlegt, definiert die Endocrine Society einen 25(OH)D-Wert von < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) als mangelhaft, einen Wert zwischen 21–29 ng/mL (52,5–72,5 nmol/L) als unzureichend und einen Wert von ≥ 30 ng/mL (> 75 nmol/L) als ausreichend (el Hajj et al., 2020); (Holick et al., 2011).

Die Vitamin D-Synthese, welche in Abbildung 4 zu sehen ist, erfolgt im ersten Schritt durch UVB-Strahlung und Cholesterin, wodurch 7-Dehydroxycholesterol in der Haut entsteht (Dankers et al., 2017). Anschließend wird aus 7-Dehydrocholesterol durch eine dermale UVB-vermittelte, photolytische, nicht-enzymatische Reaktion das Prävitamin D₃ gebildet. Mittels nicht-enzymatischer, thermischer Isomerisierung erfolgt die Umwandlung des Prävitamin D₃ zu Vitamin D₃. Dieser Prozess findet ebenfalls dermal statt (Chang & Lee, 2019). Für den Transport über das Blut zur Leber bindet Vitamin D₃ an das Vitamin D-bindende-Protein (DBP), welches zur Familie der Albumine gehört. In der Leber findet anschließend die Umwandlung des Vitamin D₃, auch Cholecalciferol, mithilfe von Cytochrom (Cyp) p450 Vitamin D-Hydroxylasen in das inaktive 25-Hydroxyvitamin D₃ (25(OH)D₃) statt. Nachdem das 25(OH)D₃, auch Calcidiol, über Kopplung an das DBP zur Niere gelangt ist, wird es mittels der 1 α -Hydroxylase Cyp27B1 in den aktiven Vitamin D-Metaboliten 1,25(OH)2D₃, auch Calcitriol, umgewandelt. Das Parathormon ist ebenfalls an der Aktivierung des Calcitriols beteiligt. Phosphat, Kalzium und Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) besitzen die Fähigkeit die Produktion des Calcitriols zu verringern (Holick, 2007). Calcitriol als hochaffiner Ligand für Vitamin D-Rezeptoren in Zielgeweben, besitzt unter anderem die Aufgabe, die Expression von Vitamin D-gesteuerten Genen zu modifizieren (Adams & Hewison, 2010). Die 1 α -Hydroxylase Cyp27B1 ist nicht ausschließlich in der Niere zu finden, sondern auch in vielen anderen Geweben außerhalb der Niere, wo ebenfalls das inaktive Calcidiol in das aktive Calcitriol umgewandelt wird. Dies deutet darauf hin, dass Calcitriol, abgesehen von der Regulierung des Calcium-Phosphat-Haushaltes, in einige andere Prozesse im Körper involviert ist (Colotta et al., 2017). Der Abbau des Calcitriols findet über die 24-Hydroxylase in der Niere statt. Dieses baut Calcitriol zur wasserlöslichen Calcitrinsäure ab. In dieser Form kann sie über den Urin ausgeschieden werden (Holick, 2007).

Die Syntheserate des Vitamin D hängt von einigen Faktoren ab und ist folglich individuell verschieden. Die Aufnahme kann maßgeblich durch Schwankungen der Sonnenexposition bedingt durch Breitengrad, Jahreszeit, Tageszeit, der Verwendung von Sonnenschutzmitteln oder auch der

Kleidung beeinflusst werden. Aufgrund des Einfallswinkels der Sonne kann im Winter in Breitengraden, die über 35° Nord liegen, kaum bzw. kein Vitamin D synthetisiert werden. Demnach kann beispielsweise in Italien von November bis Februar kein Vitamin D über die Haut aufgenommen werden wohingegen die dermale Synthese in Deutschland von Oktober bis April fehlt. Ein weiterer Aspekt, der die Vitamin D-Synthese beeinflusst, ist die Pigmentierung der Haut. Bei starker Pigmentierung ist ein höherer Anteil an Melanin in der Haut vorhanden. Die absorbierende Eigenschaft des Melanins führt dazu, dass sich stärker pigmentierte Menschen der UVB-Strahlung über einen längeren Zeitraum aussetzen müssen als weniger pigmentierte Menschen, um die gleiche Menge an Vitamin D synthetisieren zu können. Außerdem kann auch das Alter, das Gewicht oder das Vorliegen von chronischen Erkrankungen Einfluss auf die Vitamin D-Synthese nehmen (Tsiaras & Weinstock, 2011). All diese Faktoren bedingen, dass weltweit 1 Mrd. Menschen von einem Vitamin D-Mangel betroffen sind und 50% der Weltbevölkerung einen insuffizienten Vitamin D-Spiegel aufweisen (Siddiquee et al., 2021). Beispielsweise leiden in Europa etwa 13% an einem Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 12 \text{ ng/mL}$) und 40% sind nicht ausreichend mit Vitamin D versorgt ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$). Hingegen sind 6% der US amerikanischen Bevölkerung von einem Vitamin D-Mangel betroffen, während 24% eine unzureichende Versorgung aufweisen (Amrein et al., 2020). Laut der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) beträgt der Schätzwert einer angemessenen Vitamin D-Tageszufuhr im Fall fehlender endogener Synthese für Menschen im Alter von 15 – 65 Jahren $20 \mu\text{g}$ (800 IU) (Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2016).

2.5.2 Regulation Calciumstoffwechsel

Die klassische Funktion des Vitamin D liegt in der Beteiligung an der Regulation des Calciumstoffwechsels. Für die Homöostase des Calciums sind hauptsächlich das Calcitonin, welches in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird, das Parathormon, welches in den Nebenschilddrüsen sezerniert wird und das aktivierte Vitamin D (Calcitriol) zuständig. Bei einem Anstieg des Calciumspiegels im Blut wird Calcitonin ausgeschüttet, um den Calciumspiegel zu senken. Es bewirkt die vermehrte Ausscheidung von Calcium und Phosphat über die Nieren und blockiert die Osteoklasten und somit den Calciumabbau aus den Knochen. Gleichzeitig stimuliert es die Osteoblasten, was wiederum den Einbau von Calcium und Phosphat in die Knochen bewirkt. Allerdings spielt das Calcitonin eine eher untergeordnete Rolle. Calcitriol ist dafür verantwortlich, die Aufnahme von Calcium und Phosphat zu erhöhen. Dies geschieht zum einen über die gesteigerte Resorption von Calcium und Phosphat im Darm und zum anderen durch die Hemmung der Ausscheidung über die Niere und entsprechender Rückresorption von Calcium und Phosphat in den Kreislauf. Überdies begünstigt Calcitriol die Knochenmineralisation durch Anregung der Osteoblasten. Hierbei entfaltet es seine Wirkung über intrazelluläre Rezeptoren im Darm, in den

Knochen und in den Nieren. Seinen Sekretionsreiz für die vermehrte Aktivierung des Calcitriols, erhält die 1α -Hydroxylase in der Niere durch eine zu geringe Konzentration von Calcium und/oder Phosphat und durch das Parathormon. Liegt allerdings eine zu hohe Konzentration an Calcium und/oder Phosphat vor, wird die Aktivierung des Calcitriols gehemmt. Das Parathormon, welches in der Nebenschilddrüse gebildet wird, bewirkt, dass der Calciumspiegel nicht abfällt. Es erhält seinen Sekretionsreiz, sobald zu wenig Calcium im Plasma vorhanden ist. Zur Regulation bindet das Parathormon an die Rezeptoren auf den Osteoblasten, wodurch Zytokine sezerniert werden. Diese aktivieren im nächsten Schritt die Osteoklasten, wodurch Hydrolasen Kollagenasen ausschütten. Die Kollagenasen bewirken den Abbau der Knochensubstanz, infolgedessen steigt die Calcium- und Phosphatkonzentration im Blut an. Außerdem besitzt das Parathormon die Aufgabe vermehrt Phosphat über die Nieren auszuscheiden, damit das Calcium, wenn es aus der Niere zurückresorbiert wird, löslich und nicht an Phosphat gebunden ist.

Ist zu wenig Calcitriol vorhanden bzw. besteht ein Vitamin D-Mangel, fehlt die Gegenregulation des Parathormons. Infolgedessen erhöht sich die Konzentration des Parathormons im Blut, wodurch vermehrt Knochensubstanz abgebaut wird. In Konsequenz kann dies die Entwicklung einer Osteomalazie, einer Osteoporose oder bei Kindern eine Rachitis verursachen (Horn et al., 2002b).

2.5.3 potentielle Wirkmechanismen

In den vergangenen Jahren konnten immer mehr Studien, den Einfluss von Vitamin D auf viele verschiedene Mechanismen im Körper nachweisen. Maßgeblich hierfür könnte die nachgewiesene Expression von Vitamin D-Rezeptoren (VDR) in den unterschiedlichsten Geweben sein (Wallace et al., 2019). Im Folgenden werden ausschließlich einige ausgewählte relevante Wirkmechanismen des Vitamin D im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz beleuchtet.

Einfluss auf die Insulinsignal-Übertragung und Insulinsensitivität

Calcitriol scheint über mehrere Wege auf die Insulinsignal-Übertragung und auf die Insulinsensitivität zu wirken und kann so unter Umständen einen Einfluss auf eine Insulinresistenz nehmen. Unter anderem stimuliert es das Insulinrezeptor (IR)-Gen durch Kopplung an den VDR in den Zielgeweben, welcher infolgedessen an den Retinoid-X-Rezeptor (RXR) bindet und schließlich als Komplex eine Bindung mit dem Vitamin D-Reaktionselement (VDRE) eingeht. Dadurch wird die Transkription des IR-Gens angeregt, was eine Vermehrung der Insulinrezeptoren zur Folge hat. Infolgedessen könnte dieser Mechanismus eine Verbesserung der Insulinsensitivität erzeugen (Szymczak-Pajor & Śliwińska, 2019).

Ein weiterer Wirkmechanismus, über den Calcitriol auf die Insulinresistenz Einfluss nehmen könnte, ist mit dem intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel verbunden. Calcitriol bewirkt über die Resorption des Calciums aus dem Darm und die Hemmung der Ausscheidung über die Niere bzw. die Förderung der sich anschließenden Rückresorption des Calciums aus den Nieren, eine Erhöhung des Calciums im Blut. (vgl. 2.5.2) Durch eine erhöhte Ca^{2+} -Konzentration wird die Translokation des GLUT4 von der intrazellulären Seite zur Zelloberfläche erreicht, was in der Konsequenz eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Zellen auslöst (Wright et al., 2004).

Eine weitere Möglichkeit könnte die Erhöhung des Parathormons (PTH) verursacht durch einen Vitamin D-Mangel darstellen. In der Konsequenz der zu geringen Calcitriol-Konzentration erhöht PTH das intrazelluläre Calcium. Ist diese erhöhte Konzentration von Dauer, kann die Reaktion auf akute intrazelluläre Calciumflüsse, die beispielsweise für den Glukosetransport unerlässlich sind, beeinträchtigt sein (Alvarez & Ashraf, 2010). Außerdem wird vermutet, dass PTH eine Verringerung von GLUT1 und GLUT4 in den Zellmembranen verursacht und dies dementsprechend zu einer Verminderung der Glukoseaufnahme bzw. in der Folge zu einer Insulinresistenz führt (Teegarden & Donkin, 2009).

2.6 Zusammenfassung und Forschungsfrage

Die Prävalenz des Prädiabetes bzw. des unter Umständen daraus resultierenden Diabetes mellitus Typ 2 weist in den letzten Jahrzehnten eine stetig steigende Tendenz auf. Als eine der vier großen nicht-übertragbaren Krankheiten (NCD) – Herz-Kreislaufkrankungen, Atemwegserkrankungen, Krebs, Diabetes – ist Diabetes weltweit eine der häufigsten Todesursachen. Insgesamt sterben jährlich 32,8 Mio. Menschen an den Folgen der nicht-übertragbaren Krankheiten, was 77% aller jährlichen Todesfälle entspricht. Hiervon verursacht Diabetes 1,5 Mio. Todesfälle jährlich (WHO, 2021). Nicht zuletzt gehört eine erhöhte Nüchternglukosekonzentration bzw. ein bereits bestehender Typ-2-Diabetes zu den Risikofaktoren des metabolischen Syndroms. Insbesondere eine Insulinresistenz und (abdominales) Übergewicht sind der Entwicklung des metabolischen Syndroms zuträglich (Brönstrup & Hauner, 2009). Das metabolische Syndrom verdreifacht das Risiko der Entstehung einer Atherosklerose, welche wiederum lebensbedrohliche Konsequenzen in Form eines Herzinfarktes oder eines Schlaganfalls nach sich ziehen kann (Dziegielewska-Gesiak, 2021).

Einen entscheidenden Faktor in der Entwicklung eines Prädiabetes und eines Typ-2-Diabetes stellt die Insulinresistenz dar. Viele Beobachtungsstudien konnten derweil eine inverse Beziehung zwischen einer Insulinresistenz und einem Vitamin D-Mangel, welcher 1 Mrd. Menschen weltweit betrifft, feststellen (Ahmed et al., 2020). Die Anwesenheit von Vitamin D-Rezeptoren in vielen unterschiedlichen Zelltypen, wie z.B. in den pankreatischen β -Zellen, spricht für eine Beteiligung

des Vitamin D an vielen verschiedenen Prozessen im menschlichen Körper, jenseits der Calciumhomöostase (Cojic et al., 2021). Im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz könnten hypothetische Wirkmechanismen, wie beispielsweise die Stimulation des Insulinrezeptor-Gens durch Kopplung des Calcitriols an den VDR, wodurch schließlich eine erhöhte Transkriptionsaktivität des Insulinrezeptor-Gens erzeugt wird und folglich eine höhere Anzahl an Insulinrezeptoren zur Verfügung stehen, einen Einfluss des Vitamin D erklären (Szymczak-Pajor & Śliwińska, 2019). Aufgrund der hohen Prävalenzen und der zu erwartenden Folgen eines Diabetes mellitus Typ 2, unter anderem verursacht durch den entscheidenden Faktor Insulinresistenz, sind neue Ansätze zur Prävention und Therapie dieser Erkrankung Gegenstand der aktuellen Forschung. Der Ausgleich eines bestehenden Vitamin D-Mangels durch eine entsprechende Vitamin D-Supplementation könnte hinsichtlich der eingangs beschriebenen Sachverhalte einen validen Ansatz zur Prävention bzw. Therapie darstellen. Daher wird im Rahmen dieser Arbeit die folgende Forschungsfrage untersucht.

Beeinflusst eine Vitamin D-Supplementation bei Menschen mit diagnostiziertem Vitamin D-Mangel oder insuffizienten Vitamin D-Spiegel Parameter einer bestehenden Insulinresistenz?

3 Methodik

Im Folgenden wird das Vorgehen der systematischen Literaturrecherche zur Beantwortung der Forschungsfrage in der Datenbank „Pubmed“ am 14.02.2022 erläutert.

3.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien

Im ersten Schritt werden die Ein- und Ausschlusskriterien, die der Fragestellung dienlich sind, festgelegt. Es werden nur Humanstudien eingeschlossen, deren Studienteilnehmer*innen über 18 Jahre alt sind. Weiterhin werden sowohl Meta-Analysen als auch randomisierte Kontrollstudien (RCT) einbezogen, um ein Ergebnis mit möglichst hohem Evidenzgrad unter Berücksichtigung der Forschungsfrage (vgl. 2.6) zu erzielen. Entsprechend werden alle anderen Studienarten ausgeschlossen. Eingeschlossen werden außerdem nur Studien, die in den letzten 13 Jahren veröffentlicht wurden und englisch- oder deutschsprachig sind. Außerdem werden ausschließlich Studien inkludiert, die in Form eines frei verfügbaren Volltextes vorliegen.

Darüber hinaus werden Studien einbezogen, die sich explizit mit der potentiellen Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementation im Zusammenhang mit einer bestehenden Insulinresistenz

auseinandersetzen. Vor diesem Hintergrund werden Studien, deren Teilnehmer*innen einen Vitamin D-Mangel ($< 20 \text{ ng/ml}$ ($< 50 \text{ nmol/L}$)) oder einen unzureichenden Vitamin D-Spiegel ($21\text{-}29 \text{ ng/mL}$ ($52,5 - 72,5 \text{ nmol/L}$)) aufweisen, inkludiert (Holick et al., 2011). Jene, die einen suffizienten Vitamin D-Spiegel ($30 - 100 \text{ ng/mL}$ ($75 - 250 \text{ nmol/L}$)) besitzen, werden ausgeschlossen. Zusätzlich werden alle Erkrankungen bis auf Prädiabetes und Diabetes mellitus Typ 2 ausgeschlossen, um potentielle Confounder zu eliminieren. Folglich werden Studien mit Teilnehmenden, bei welchen zum Zeitpunkt der Studie eine Insulinresistenz sowohl im Zuge des Typ-2-Diabetes als auch im Zusammenhang mit einem Prädiabetes nachzuweisen ist, inkludiert. Zur Operationalisierung der Insulinresistenz werden Studien inkludiert, die mindestens die Surrogatmarker HOMA-IR, Nüchtern glukose, Nüchterninsulin, und HbA1c messen.

Um potentiell gemessene Effekte auf das Vitamin D zurückführen zu können, werden Studien, die mit kombinierten Supplementationen arbeiten, eliminiert und Studien berücksichtigt, die ausschließlich Vitamin D in der Interventionsgruppe verabreichen.

3.2 Suchstrategie und Vorgehen

Nach Bestimmung der Ein- und Ausschlusskriterien, wurde der Suchbegriff „(*vitamin d OR cholecalciferol*) AND (*insulin resistance OR ir*)“ festgelegt. Der Boolesche Operator „AND“ wurde gewählt, um einen Zusammenhang zwischen Vitamin D und Insulinresistenz herzustellen, wodurch Studien gefunden werden konnten, die den Zusammenhang aus der Fragestellung untersuchten. Der Boolesche Operator „OR“ wurde angewendet, um Studien zu finden, die eines der Schlagwörter oder auch mehrere enthielten. Zusammenfassend konnte mittels der Anwendung der Booleschen Operatoren der Erhalt einer Vielzahl an relevanten Treffern und der gleichzeitige Ausschluss irrelevanter Studien erzielt werden. Im Anschluss wurden die im Folgenden aufgeführten Filter in „Pubmed“ gesetzt:

- Publication date: 01.01.2009 - 14.02.2022
- Text availability: Free full text
- Article type: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial
- Language: English, German
- Species: Human

Die Suche ergab 129 Treffer. In Berücksichtigung der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien, erfolgte zunächst ein systematisches Screening der Titel, daran anschließend ein Screening der Abstracts und im letzten Schritt ein Screening der Volltexte. Das Titelscreening

ergab einen Ausschluss von 87 Titeln. Weitere 22 Abstracts konnten im Zuge des Abstractscreenings ausgeschlossen werden. Letztendlich konnten fünf Studien identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Unter diesen fünf Studien befanden sich zwei Meta-Analysen, bei welchen ein „reference tracking“ angewendet wurde, um weitere geeignete RCT’s herauszufiltern. Hieraus ergaben sich weitere fünf RCT’s. Insgesamt wurden acht Studien identifiziert, die zur Beantwortung der Forschungsfrage im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet wurden. Die detaillierte Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche in der Datenbank „Pubmed“ ist der Abbildung 5 zu entnehmen.

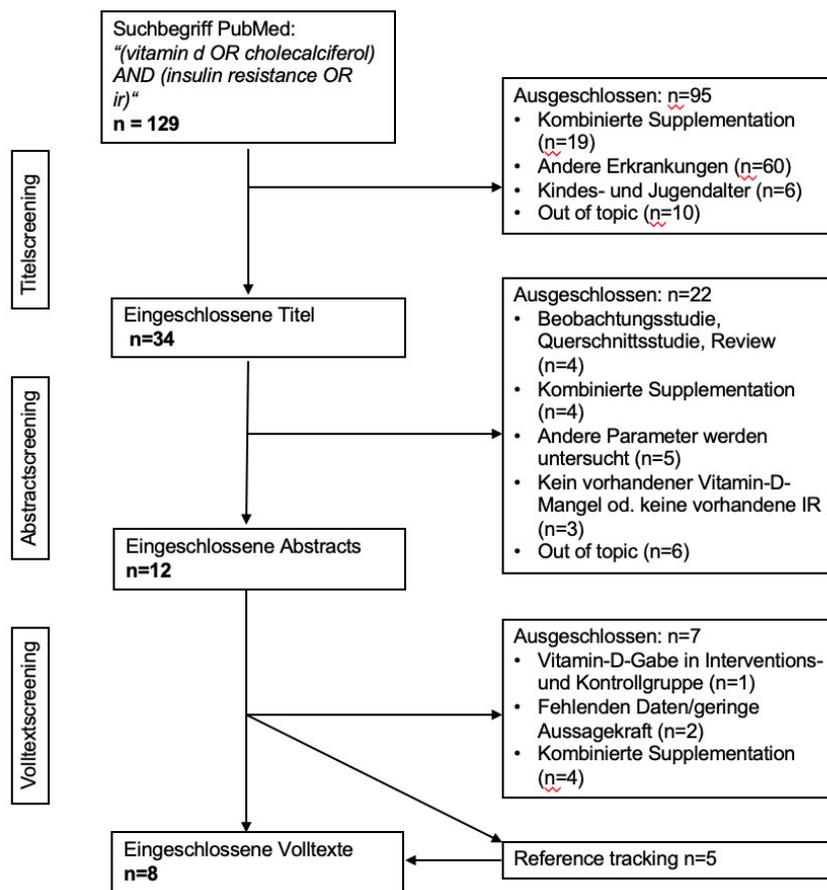


Abbildung 4: Flow-Chart der systematischen Literaturrecherche in Pubmed, eigene Darstellung

4 Ergebnisse

Nachfolgend werden relevante Aspekte der acht eingeschlossenen Studien in Form des PICOR-Schemas abgebildet. Anschließend folgt eine Zusammenfassung der einzelnen Studien.

Tabelle 1: Übersicht der Studien im PICOR-Format, eigene Darstellung

Participants	Intervention	Control	Outcome	Results
Davidson et al.: High-Dose Vitamin D Supplementation in People With Prediabetes and Hypovitaminosis D (randomized controlled trial)				
n=109 Dauer: 1 Jahr (Follow-up 3, 6, 9, 12 Monate)	n=56 Dosis je nach Vitamin D-Spiegel von 64.731–134.446 IU/D ₃ wöchentlich	n=53 Placebo	HOMA-IR, ISI, HOMA-B, FPG, 2-h glucose, A1C level (%)	Keine signifikanten Veränderungen der Outcome-Parameter bis auf A1C-Wert Signifikante Verbesserung A1C-Wert gegenüber der Kontrollgruppe (p = 0,004)
Tuomainen et al.: Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study				
n=66 Dauer: 5 Monate (Follow-up 1, 3, 5 Monate)	Gruppe 1: n=24 40 µg/ D ₃ täglich Gruppe 2: n=21 80 µg/ D ₃ täglich	n=21 Placebo täglich	HbA1c, Fasting glucose, 120 min glucose, fasting insulin, 120 min insulin, HOMA2 % beta, HOMA2 % IS, HOMA2 % IR, TG, pIL-1RA, hsCRP	Signifikante Veränderung 120 min plasma glucose zw. den Gruppen (p = 0,011, 0,021) und zur Baseline (p = 0,021) Signifikante Veränderung 30 min insulin zur Baseline (p = 0,030) Signifikante Veränderung HbA1c(%) zur Baseline (p = 0,061) Signifikante Veränderung pIL-1RA zur Baseline (p = 0,070)

Cojic et al.: The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study				
n=130 Dauer: 6 Monate (Follow-up 3, 6 Monate)	Gruppe 1: n=39 50.000 IU/ vitamin D3 wöchentlich + Metformin, nach 3 Monaten 14.000 IU/ D3 wöchentlich + Metformin Gruppe 2: n=26 14.000 IU/ D3 wöchentlich + Metformin	n=65 Metformin	HOMA-IR, FBG, FI, HbA1c, AOPP	Signifikante Verbesserung des HbA _{1c} -Wertes gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,037) und zur Baseline (p<0,001) Signifikante Verbesserung des AOPP-Wertes gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,047) und zur Baseline (p<0,001)
Wallace et al.: Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and β-cell function in prediabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trail				
n=66 Dauer: 26 Wochen	n=35 3000 IU/ D3 täglich	n=31 Placebo täglich	FPG, 2-h-Plasmaglukose, HbA1c, IGT, HOMA-IR	Keine signifikanten Veränderungen der Outcome-Parameter
Jehle et al.: Effect of large doses of parenteral vitamin D on glycaemic control and calcium/phosphate metabolism in patients with stable type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, prospective pilot study				
n=55 Dauer: 6 Monate	n=29	n=26	HbA _{1c} , HOMA-IR, C-peptide, hsCRP	Signifikante Verbesserung HbA _{1c} gegenüber der Kontrollgruppe

	300.000 IU/D ₃ monatlich (intramuskulär)	Placebo montalich (intramuskulär)		(p = 0,041) Signifikante Verbesserung HOMA-IR gegenüber der Kontrollgruppe (p = 0,032) Signifikante Verbesserung C-peptide gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,045)
Thani et al.: The effect of vitamin D supplementation on the glyceimic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial				
n=209 Dauer: 6 Monate (Follow-up 3, 6 Monate)	n=110 30.000 IU/D ₃ wöchentlich	n=99 Placebo wöchentlich	2hPCG, HbA _{1c} , FPG, FPI, HOMA-IR, HOMA-β, C- peptide, TG	Keine signifikanten Veränderungen der Outcome- Parameter bis auf HOMA-β (2hPCG und FPI nur zur Baseline) Signifikante Verbesserung HOMA-β gegenüber der Kontrollgruppe (p = 0,027) Signifikante Veränderung 2hPCG zur Baseline (p=0,002) Signifikante Veränderung FPI zur Baseline (p=0,024)
Hurst et al.: Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomized, placebo-controlled trial				
n=81 Dauer: 6 Monate	n=42 100 µg/D ₃ täglich	n=39 Placebo täglich	HOMA%S, HOMA%B, HOMA2-IR, FSI, FSG, hsCRP, C-peptide	Signifikante Verbesserung der Outcome-Parameter HOMA%S (p=0,003), HOMA%B (p=0,09),

(Follow-up 3, 6 Monate)				HOMA2-IR (p=0,02), FSI (p=0,02) und hs-CRP (p=0,05) gegenüber der Kontrollgruppe Signifikante Verbesserung der Outcome-Parameter HOMA2%S (p=0,01), HOMA2-IR (p=0,03), FSI (p=0,02) zur Baseline
Ahmed et al.: Effect of Vitamin D3 Supplementation on Insulin Sensitivity in Prediabetes With Hypovitaminosis D: A Randomized Placebo-Controlled Trial				
n=120 Dauer: 12 Wochen	n=60 60.000 IU/ D ₃ wöchentlich	n=60 Placebo wöchentlich	OGIS-Index, FBG, post-prandial blood glucose, HbA _{1c} , HOMA-IR, QUICKI	Signifikante Verbesserung OGIS-Index gegenüber der Kontrollgruppe (p = 0,002) und zur Baseline (p = 0,011) Keine signifikanten Veränderungen bzgl. der anderen Outcome-Parameter

n= Größe der Stichprobe, p= Signifikanzniveau, HOMA-IR, HOMA2 % IR, ISI, HOMA-B, HOMA-β, HOMA%B, HbA_{1c}, HOMA2 % beta, HOMA2 % IS, HOMA%S, TG, pIL-1RA, FBG, FSG, FSI, FI, FPI, AOPP, hsCRP, OGIS-Index, QUICKI (vgl. Abkürzungsverzeichnis)

4.1 Studie 1: Davidson et al., 2013

Davidson et al. untersuchten in ihrer doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Studie, ob und inwiefern eine Vitamin D-Supplementation die Parameter eines Prädiabetes bei Menschen mit einer 25(OH)D-Konzentration von $< 30\text{ng/mL}$ ($< 75\text{ nmol/L}$) und gleichzeitigem Vorliegen eines Prädiabetes beeinflussen und ob in diesem Zusammenhang eine Relevanz für die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes besteht.

Um festzustellen, ob ein Prädiabetes bestand, wurde im ersten Schritt der A1C Wert, der über die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der zurückliegenden acht-zwölf Wochen Aufschluss gibt (vgl. Abschnitt 2.3.2), bestimmt. Wiesen die Teilnehmenden einen Wert zwischen 5,8 – 6,9% auf, wurde im nächsten Schritt ein oGTT zur näheren Bestimmung eines Prädiabetes durchgeführt. Anschließend untersuchten Davidson et al., ob die Konzentration der 2-h-Glukose-Werte im Bereich von 140-199 mg/dL lag. War dies gegeben, wurde die 25(OH)D-Konzentration untersucht. Mit einem Wert von $< 30\text{ ng/mL}$ ($< 75\text{ nmol/L}$) eigneten sich die Teilnehmenden für die Durchführung der Studie. Insgesamt ergaben sich aus dem Screening 117 Teilnehmende, die unter Randomisierung auf eine Interventions- und eine Kontrollgruppe verteilt wurden. In den ersten drei Monaten wurden 8 Teilnehmende aus der Studie ausgeschlossen. Hieraus ergaben sich 56 Teilnehmende in der Interventionsgruppe und 53 in der Placebogruppe. Nach einem Jahr beendeten noch 99 Teilnehmende die Studie, davon 52 in der Interventionsgruppe und 47 in der Placebogruppe.

Ein Jahr lang nahm die Interventionsgruppe wöchentlich ein Vitamin D₃-Supplement ein, die Kontrollgruppe bekam ein Placebo bestehend aus mittelkettigen Triglyceriden. Die Dosis des Vitamin D-Supplements wurde anhand einer Formel berechnet, die unter anderem den Ausgangswert der individuellen 25(OH)D-Konzentration sowie das Gewicht des jeweiligen Teilnehmenden berücksichtigte. Daraus ergab sich ein Bereich der individuellen Vitamin D-Dosierung von 64.731 – 134.446 IU (mean SD 88.865 ± 16.154 IU). Obgleich die 25(OH)D-Konzentration durch die Supplementation erwartungsgemäß anstieg (65 – 90 ng/mL), konnten die Messungen der Parameter FPG, 2-h-Glukose, HOMA-B, Insulin AUC/glucose AUC, HOMA-IR, ISI, ISSI-2, IGI x 1/FPI nach drei, sechs, neun und zwölf Monaten keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe zeigen. Einzig der A1C-Wert wies nach einem Jahr eine signifikante Verbesserung ($p=0,004$) gegenüber der Kontrollgruppe auf (Davidson et al., 2013).

4.2 Studie 2: Tuomainen et al., 2015

In der Studie von Tuomainen et al. wurde anhand zweier Interventionsgruppen und einer placebokontrollierten Gruppe untersucht, ob eine Vitamin D-Gabe eine Auswirkung auf die Parameter eines bestehenden Prädiabetes erzielen konnte.

Für diese randomisierte, placebokontrollierte Studie wurden Menschen rekrutiert, die ≥ 60 Jahre alt waren, die einen gestörten Glukosestoffwechsel aufwiesen (IFG 5,6 – 6,9 mmol/L oder IGT \rightarrow 120 min Plasmaglukose 7,8 – 11,1 mmol/L (140 – 200 mg/dL)), wiederrum aber die Kriterien eines Typ-2-Diabetes nicht erfüllten. Außerdem wurden Menschen inkludiert, die übergewichtig (BMI > 25), aber nicht schwer adipös (BMI > 35) waren. Zudem erfolgte eine Untersuchung der Vitamin D-Konzentration im Blut der Teilnehmenden. Lag die Konzentration des 25(OH)D unter 75 nmol/L (30 ng/mL) und konnten weitere, das Studienergebnis potentiell beeinflussende Erkrankungen ausgeschlossen werden, wurden die Teilnehmenden randomisiert auf drei Gruppen verteilt. Jede Gruppe wurde gebeten je zwei Tabletten morgens und abends über einen Zeitraum von 5 Monaten einzunehmen. Die erste Interventionsgruppe (n=24) erhielt insgesamt 40 μg Vitamin D₃ täglich, die zweite Gruppe (n=21) 80 μg Vitamin D₃ täglich und die Placebogruppe (n=21) erhielt Placebotabletten. Die Follow-ups nach einem, drei und fünf Monaten schlossen die Entnahme von Blutproben, die Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes, des Blutdrucks und des Gewichtes ein.

Zur Ermittlung potentiell signifikanter Effekte in Hinblick auf den Glukosestoffwechsel, wurden unter anderem die Parameter HbA_{1c}, Nüchternglukose, 120-min-Glukose, Nüchterninsulin, 120-min-Insulin, HOMA2 %beta, HOMA2 %IS, HOMA2 %IR und Triglyceride untersucht. Um parallel eine vermutete entzündungshemmende Wirkung des Vitamin D's untersuchen zu können, wurden zusätzlich Entzündungsmarker wie pIL-6, pIL-1 β , pIL-1RA, hsCRP ermittelt.

Während sich die 25(OH)D₃ Serumkonzentrationen durch die Vitamin D-Supplementation in der 40 μg -Gruppe von 57,7 auf 85,4 nmol/L und in der 80 μg -Gruppe von 58,1 auf 103,1 nmol/L erhöhten, konnte lediglich für die 120-min-Plasmaglukosekonzentration eine signifikante Veränderung (p=0,022) zwischen der 40 μg -Gruppe und der Placebogruppe festgestellt werden. Obgleich signifikante Veränderungen zur Baseline (aber nicht gegenüber der Kontrollgruppe) bezüglich des HbA_{1c}-Wertes und des 30-min-Insulinwertes ermittelt werden konnten, begründete der Autor dieses Ergebnis mit Zufallsschwankungen bei Menschen mit gestörtem Glukosestoffwechsel. Bezugnehmend auf die mögliche entzündungshemmende Wirkung des Vitamin D, zeigte sich eine signifikante Veränderung des pIL-1RA gegenüber der Baseline (p=0,070) (Tuomainen et al., 2015).

4.3 Studie 3: Cojic et al., 2021

Cojic et al. untersuchten in ihrer Studie die Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementation auf die Parameter einer Insulinresistenz bei Patienten/Patientinnen mit Typ-2-Diabetes. Außerdem wurde beleuchtet, wie sich das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung und die Parameter für oxidativen Stress unter Vitamin D-Gabe entwickelten.

Die Studie fand über einen Zeitraum von sechs Monaten statt und beinhaltete Follow-ups nach drei und sechs Monaten. Die Studienpopulation bestehend aus 114 Teilnehmenden erfüllte die Kriterien, die im Vorwege anhand eines entsprechende Screenings geprüft wurden. Die Teilnehmenden waren ≥ 30 Jahre alt, litten an Typ-2-Diabetes und nahmen ausschließlich das Medikament Metformin ein. Sie sollten in den letzten sechs Monaten keine weiteren Medikamente oder Vitamin D-Supplemente eingenommen haben und dies ebenso für den Zeitraum der Studie unterlassen. Weitere Ausschlusskriterien stellten eine Alkoholabhängigkeit, eine Schwangerschaft, eine schwere Anämie, ein chronischer Nieren- oder Leberschaden, eine Malabsorption, eine Urolithiasis, eine Hyperkalzämie, ein BMI von $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ und ein akut oder chronisch entzündlicher Zustand dar. Mussten Teilnehmende im Verlauf der Studie aufgrund einer Verschlechterung ihrer Diabetes-Erkrankung auf andere Medikamente außer Metformin zurückgreifen, so wurden diese nachträglich von der Studie ausgeschlossen.

Jeweils 65 Teilnehmende wurden unter Randomisierung der Interventionsgruppe, die ein Vitamin D-Supplement und weiterhin das Metformin einnehmen sollte, und der Kontrollgruppe, die ausschließlich die Einnahme des Metformins fortführte, zugeteilt. Zu Beginn wies die Interventionsgruppe eine 25(OH)D-Konzentration von durchschnittlich 48,79 nmol/L (19,52 ng/mL) auf, wohingegen bei der Kontrollgruppe ein Mittelwert von 58,02 nmol/L (23,21 ng/mL) festgestellt wurde. Mit einem Wert von $< 50 \text{ nmol/L}$ (20 ng/mL) nahmen die Teilnehmenden für die ersten drei Monate 50.000 IU Vitamin D₃ pro Woche ein, für die letzten drei Monate wurde die Dosierung auf 14.000 IU pro Woche reduziert (n=39). Teilnehmende, bei welchen der Wert hingegen über 50 nmol/L ($> 20 \text{ ng/mL}$) lag, nahmen über den gesamten Studienzeitraum 14.000 IU/D₃ wöchentlich ein (n=26).

Zur Betrachtung der Insulinresistenz wurden unter anderem die Surrogatmarker HOMA-IR, FBG, FI und HbA_{1c} zum Zeitpunkt des Studienstarts, nach drei sowie nach sechs Monaten gemessen. Auch mehrere Marker, die über den oxidativen Stress, wie z.B. der AOPP-Wert, Auskunft geben sollten, wurden zu diesen drei Zeitpunkten bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass sich der HbA_{1c} -Wert sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch zur Baseline signifikant verbesserte (p=0,037),

($p < 0,001$). Außerdem wurde eine signifikante Veränderung des AOPP-Wertes sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch zur Baseline nachgewiesen ($p = 0,047$), ($p < 0,001$). Bei anderen für die Forschungsfrage relevanten Werten, gab es zwar eine signifikante Veränderung über die Zeit, aber nicht gegenüber der Kontrollgruppe (Cojic et al., 2021).

4.4 Studie 4: Wallace et al., 2019

In der Studie von Wallace et al. wurden die Effekte einer Vitamin D-Supplementation bei insuffizientem Vitamin D-Spiegel ($< 50 \text{ nmol/L}$) in Hinblick auf eine Insulinresistenz und die β -Zellfunktion untersucht. Diese Studie fand über einen Zeitraum von 26 Wochen statt.

308 potentielle Teilnehmende wurden zunächst für die Studie rekrutiert. Anhand der für die Studie obligatorischen Ein- und Ausschlusskriterien, wurden passenden Teilnehmende herausgefiltert. Die ausgewählten Teilnehmenden waren > 18 Jahre alt, übergewichtig oder adipös ($\emptyset \text{ BMI} = 34,3 \text{ kg/m}^2$) und wiesen eine 25(OH)D-Konzentration von $< 50 \text{ nmol/L}$ ($< 20 \text{ ng/mL}$) auf. Anhand der Kriterien der ADA (vgl. 2.3) wurde festgestellt, ob ein Prädiabetes vorlag. Besaßen die Teilnehmenden einen gestörten Nüchternblutzuckerspiegel im Bereich von $5,6\text{-}6,9 \text{ mmol/L}$ und/oder eine gestörte Glukosetoleranz von $< 7,0 \text{ mmol/L}$ und einen 2-h-Glukose-Wert von $7,8\text{-}11,0 \text{ mmol/L}$, welcher mittels des OGTT gemessen wurde, schloss man diese in die Studie ein. Zum Ausschluss führte unter anderem das Vorliegen eines Diabetes mellitus, eine in den letzten drei Monaten vorausgegangene Operation, psychische Probleme, Medikamente oder Gesundheitsbeeinträchtigungen, die den Vitamin D-Stoffwechsel beeinflussen könnten, Alkoholabusus, Schwangerschaft und Stillzeit.

Insgesamt 66 Teilnehmende wurden unter Randomisierung auf eine Interventions- und eine Placebogruppe verteilt. Die Gabe von 3000 IU Vitamin D₃ bzw. der Placebotablette geschah verblindet. Die Teilnehmenden sollten jeweils eine Tablette täglich für 26 Wochen einnehmen. Um die Compliance zu fördern, telefonierten die Wissenschaftler alle sechs Wochen mit den Teilnehmenden. Außerdem wurde die Compliance durch Zählen der verbliebenen Tabletten in bestimmten Abständen und Messen des Anstiegs der 25(OH)D-Konzentration ermittelt. Im Studienverlauf wurden zwei weitere Teilnehmende aufgrund von persönlichen Gründen exkludiert.

Um eine potentielle Wirkung des Vitamin D auf die Insulinresistenz und die β -Zellfunktion operationalisieren zu können, bestimmte man unter anderem Labormarker wie FPG, 2-h-Plasmaglukose, HbA_{1c}, IGF, IGT und HOMA-IR. Die 25(OH)D-Konzentration verzeichnete einen signifikanten Anstieg von $30,7 \pm 14,3 \text{ nmol/L}$ zu $101,3 \pm 27,4 \text{ nmol/L}$ über den Studienzeitraum von

26 Wochen ($p < 0,01$). Bei keinem der gemessenen Labormarker in Bezug auf Insulinresistenz und β -Zellfunktion konnte eine signifikante Veränderung festgestellt werden (Wallace et al., 2019).

4.5 Studie 5: Jehle et al., 2014

Jehle et al. untersuchten die Wirkung einer parenteralen Vitamin D-Gabe bei Typ-2-Diabetikern mit einem defizitären Vitamin D-Spiegel (< 50 nmol/L) auf die Blutzuckerkontrolle und den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel. Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde an einer Schweizer Universitätsklinik durchgeführt. Die Rekrutierung der Teilnehmenden fand ausschließlich in den ambulanten Einrichtungen der Universitätsklinik statt.

Im ersten Schritt wurden die Teilnehmenden hinsichtlich der zuvor festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Es wurden Teilnehmende inkludiert, die über 18 Jahre alt, nicht an Typ-2-Diabetes erkrankt und nicht schwanger waren. Außerdem sollte sich die Dosis ihrer antihyperglykämischen Medikamente während der vorangegangenen zwei Monate nicht verändert haben, der HbA_{1c}-Wert sollte während der letzten sechs Monate stabil gewesen sein und der Blutdruck sollte einen Wert von 145/85 mm Hg nicht überschritten haben. Im Falle einer Medikationsänderung im Verlauf der Studie, wurden diese Teilnehmenden nachträglich ausgeschlossen. Exkludiert wurden unter anderem Teilnehmende, die unter einem Typ-1-Diabetes oder Erkrankungen wie beispielsweise Krebs, einer Schilddrüsenüberfunktion oder einer Leber – und Niereninsuffizienz litten. Darüber hinaus sollten sie kein Calcium, keine Medikamente, die den Vitamin D-Stoffwechsel beeinflussen könnten und keine Gerinnungshemmer einnehmen.

Insgesamt konnten 55 Teilnehmende in die Studien aufgenommen werden. Unter Randomisierung wurden 29 Teilnehmende der Interventionsgruppe und 26 Teilnehmende der Kontrollgruppe zugeordnet. Eine unbeteiligte Krankenschwester injizierte der Interventionsgruppe intramuskulär 300.000 IU/D₃, wohingegen die Kontrollgruppe auf gleiche Weise eine Lösung mit 0,9% NaCl erhielt. Nach drei Monaten erhielten die Teilnehmenden, bei denen die 25(OH)D-Konzentration noch unter 80 nmol/L (< 32 ng/mL) lag, eine weitere Injektion mit 150.000 IU/D₃. Den restlichen Teilnehmenden aus der Interventionsgruppe, die bereits einen Wert von > 80 nmol/L (> 32 ng/mL) aufwiesen, und der Kontrollgruppe injizierte man eine 0,9% NaCl-Lösung. Untersucht wurden unter anderem die Surrogatmarker HbA_{1c}, HOMA-IR, C-peptide, hsCRP zum Studienbeginn, nach drei Monaten und zum Studienende nach sechs Monaten. Die 25(OH)D-Konzentration der Interventionsgruppe lag zum Ende der Studie im Mittel bei $84,9 \pm 16,0$, aber auch die 25(OH)D-Konzentration der Kontrollgruppe verbesserte sich. Nach sechs Monaten lag dieser bei $61,7 \pm 16,0$, vermutlich bedingt durch saisonale Veränderungen und einer damit einhergehenden stärkeren Sonnenexposition. Es konnten signifikante Veränderungen im Hinblick auf die Parameter HbA_{1c},

HOMA-IR und C-Peptide festgestellt werden. Die Messungen des HbA_{1c} ergaben eine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,041). Zusätzlich sank der HOMA-IR-Wert signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,032). Der Wert der C-Peptide verzeichnete ebenfalls eine signifikante Veränderung gegenüber der Kontrollgruppe (p=0,045) (Jehle et al., 2014).

4.6 Studie 6: Al Thani et al., 2019

Die Studie von Al Thani et al. untersuchte die Auswirkungen einer Vitamin D-Supplementation bei Menschen, die sowohl einen defizitären Vitamin D-Spiegel als auch Anzeichen eines Prädiabetes aufwiesen.

Um geeignete Teilnehmende zu finden, wurde im ersten Schritt ein Screening, welches festgelegte Ein- und Ausschlusskriterien überprüfte, durchgeführt. Zu den Einschlusskriterien gehörte beispielsweise, dass die Teilnehmenden zwischen 18 und 75 Jahren alt waren, nicht stillten, nicht schwanger waren, eine 25(OH)D-Konzentration von < 30 ng/mL (< 75nmol/L) aufwiesen, einen Nüchternblutzucker-Wert < 7 nmol/L und einen HbA_{1c}-Wert zwischen 5,6 – 6,4 % besaßen. Der HbA_{1c}-Wert wurde während des ersten Screenings durch einen Finger-Prick-Test ermittelt und als ein Indikator für Prädiabetes gewertet (HbA_{1c}: 5,6 – 6,4 %). Teilnehmende, die unter einer Nieren- oder Lebererkrankung litten, die einen 1,8 mal größeren Harnstoff – oder Kreatininwert im Vergleich zum Normalwert aufwiesen, die den Glukosestoffwechsel beeinflussende Medikamente einnahmen und die eine Resorptionsstörung besaßen, wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren beantworteten die potentiellen Teilnehmenden den Finnish Diabetes Risk Score und den 24-h recall food questionnaire, um das Risiko für das Auftreten eines Typ-2-Diabetes näher bestimmen zu können. Es ergab sich eine Studienpopulation von 209 Teilnehmenden. 110 Teilnehmende wurden der Interventionsgruppe und 99 Teilnehmende wurden der Placebogruppe zugeteilt. Dieser Prozess geschah doppelt verblindet und randomisiert. Die Interventionsgruppe nahm 30.000 IU/D₃ einmal wöchentlich über einen Zeitraum von insgesamt sechs Monaten ein. Aus verschiedenen Gründen wurden während des Studienverlaufs 77 Teilnehmende von der Studie ausgeschlossen. Es beendeten insgesamt 132 Teilnehmende die Studie (Interventionsgruppe n=57; Placebogruppe n=75).

Im Rahmen der Fragestellung der Studie, wurden zu Studienbeginn, nach drei Monaten und nach sechs Monaten Laborparameter wie HbA_{1c}, FPG, FPI, C-Peptide, HOMA-IR, HOMA-β und TG ermittelt. Nach drei und nach sechs Monaten wurde außerdem ein oGTT durchgeführt, um die Veränderung der Plasmaglukosekonzentration nach Glukosebelastung bewerten zu können.

Die Messungen ergaben einen signifikanten Anstieg der 25(OH)D-Konzentration (p<0,001) in der Interventionsgruppe, der mittlere Wert lag bei 35 ng/mL (87,5 nmol/L). Der 2hPCG-Wert zeigte eine

signifikante Veränderung zur Baseline ($p=0,002$). Eine signifikante Veränderung des FPI ($p=0,024$) zur Baseline konnte ebenfalls festgestellt werden. Außerdem ergab sich bezüglich des HOMA- β -Wertes eine signifikante Veränderung sowohl gegenüber der Placebogruppe ($p=0,027$) als auch zur Baseline ($p=0,003$). Auch wenn der HOMA- β zunächst innerhalb der Interventionsgruppe und gegenüber der Placebogruppe eine signifikante Reduktion aufwies, konnten weitere studieninterne Analysen diesen Effekt nicht bestätigen (al Thani et al., 2019).

4.7 Studie 7: von Hurst et al., 2010

Hurst et al. untersuchten in ihrer Studie, ob eine Vitamin D-Supplementation bei südasiatischen, in Neuseeland lebenden Frauen Effekte auf eine bestehende Insulinresistenz erzielte. Die Dauer der Studie betrug sechs Monate. Die Messungen festgelegter Laborparameter wurden zum Studienstart, nach drei Monaten und nach sechs Monaten durchgeführt.

Es wurden zunächst 235 Frauen rekrutiert und sowohl auf einen Vitamin D-Mangel als auch auf eine Insulinresistenz untersucht. Wies die 25(OH)D-Konzentration einen Wert von < 50 nmol/L (< 20 ng/mL) und der HOMA-IR, der zur Identifizierung einer Insulinresistenz diente, einen Wert von $\geq 1,93$ auf, so wurden die Teilnehmerinnen in die Studie eingeschlossen. Nahmen die Teilnehmerinnen allerdings Diabetesmedikamente oder Vitamin D-Supplemente mit einer Dosis von $\geq 25\mu\text{g}$ (≥ 1000 IU) pro Tag ein, wurden diese aus der Studie ausgeschlossen. Falls ein Nüchternblutglukose-Wert von $\geq 7,2$ mmol/L bestimmt wurde, konnten die Teilnehmerinnen ebenfalls nicht für die Studienteilnahme berücksichtigt werden. Insgesamt wurden 106 Teilnehmerinnen in die Studie inkludiert. Diese wurden doppelt verblindet und randomisiert auf eine Interventionsgruppe und eine Placebogruppe verteilt. Die Interventionsgruppe nahm $100\ \mu\text{g}$ (4000 IU) Vitamin D₃ pro Tag auf vier Kapseln verteilt ein und die Placebogruppe vier Placebokapseln täglich. Während des Studienverlaufs wurden aus unterschiedlichen Gründen, wie z.B. dem Vorliegen einer Schwangerschaft, 25 weitere Teilnehmerinnen von der Studie ausgeschlossen.

Die nachfolgend dargestellten Laborparameter wurden untersucht, um potentielle Auswirkungen der Vitamin D-Supplementation auf eine Insulinresistenz sichtbar zu machen. Zunächst wurde die 25(OH)D-Konzentration bestimmt. Diese stieg in der Interventionsgruppe signifikant an ($p<0,001$). Der HOMA-IR-Wert reduzierte sich gegenüber der Placebogruppe signifikant ($p=0,02$). Auch innerhalb der Interventionsgruppe gemessen zur Baseline ließ sich eine signifikante Reduzierung des Wertes erkennen ($p=0,03$). Außerdem konnte eine signifikante Veränderung des HOMA2 %S ($p=0,01$) und des FSI-Wertes ($p=0,02$) innerhalb der Interventionsgruppe gemessen zur Baseline festgestellt werden. Hinsichtlich des HOMA2 %S konnte ebenfalls eine signifikante Veränderung

gegenüber der Placebogruppe ermittelt werden ($p=0,003$). Alle anderen untersuchten Laborparameter, wie FSI, FSG, HOMA %B, C-peptide und hsCRP ergaben keine signifikanten Veränderungen gegenüber der Kontrollgruppe (von Hurst et al., 2010).

4.8 Studie 8: Ahmed et al., 2020

Die doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie von Ahmed et al. untersuchte die Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementierung bei Personen mit diagnostiziertem Vitamin D-Mangel und Prädiabetes auf die Insulinsensitivität. Die Studiendauer betrug zwölf Wochen. Die Teilnehmenden wurden hauptsächlich über medizinische Einrichtungen rekrutiert.

120 Personen entsprachen den Kriterien, die Voraussetzung waren, um an der Studie teilnehmen zu können. Basierend darauf waren sie ≥ 25 Jahre alt, wiesen einen Prädiabetes und einen Vitamin D-Mangel ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ ng/mL}$ ($< 75 \text{ nmol/L}$) auf. Ein Prädiabetes wurde anhand von Kriterien wie z.B. einer Nüchtern glukosekonzentration von $100 - 125 \text{ mg/dL}$, einer 2-h-Glukosekonzentration von $140 - 199 \text{ mg/dL}$ nach einem oGTT oder einem HbA_{1c} -Wert von $5,7 - 6,4\%$ diagnostiziert.

Ausgeschlossen wurden jene, die an einem Diabetes mellitus litten oder die Medikamente aufgrund ihres Prädiabetes einnahmen. Darüber hinaus führte auch die Einnahme von Supplementen, die Vitamin D enthielten, zum Ausschluss. Weitere Ausschlusskriterien stellten verschiedenen Erkrankungen wie beispielsweise eine Schilddrüsenüberfunktion oder eine chronischen Nierenerkrankung dar. Insgesamt wurden je 60 Teilnehmende der Interventions- und Placebogruppe zugeteilt. Die Interventionsgruppe nahm $60.000 \text{ IU Cholecalciferol}$ einmal wöchentlich ein. Die Placebogruppe erhielt eine Placebotablette, die ebenfalls einmal wöchentlich eingenommen wurde. 19 Teilnehmende wurden im Verlauf der Studie ausgeschlossen, infolgedessen beendeten 101 Teilnehmende die Studie. In der Interventionsgruppe verblieben 52 Teilnehmende und in der Placebogruppe 49 Teilnehmende. Verschiedene Labormarker wurden über die Studiendauer untersucht, um eine Aussage bezüglich des Einflusses einer Vitamin D-Supplementation auf die Insulinsensitivität bei Menschen mit einem Prädiabetes treffen zu können. Der OGIS-Index wurde zum Zeitpunkt 120 Minuten nach einem oGTT gemessen. Dieser Index wurde in erster Linie zur Bewertung der Insulinsensitivität eingesetzt. Nichtsdestotrotz wurde zusätzlich der HOMA-IR und der QUICKI-Wert bestimmt, da diese ebenfalls Aufschluss über die Entwicklung einer Insulinsensitivität bzw. einer Insulinresistenz geben können. Des Weiteren wurde unter anderem der FBG-Wert, der HbA_{1c} -Wert und der postprandiale Blutzucker-Wert gemessen. In der Interventionsgruppe verbesserte sich die $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration signifikant ($p < 0,001$), während in der Placebogruppe kein Unterschied zu sehen war. Daraus folgte eine $25(\text{OH})\text{D}$ -Konzentration von

> 30 ng/mL (> 75 nmol/L). Der OGIS-Index verzeichnete eine signifikante Verbesserung gegenüber der Placebogruppe ($p=0,0029$) (Ahmed et al., 2020).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisdiskussion

Bezugnehmend auf die Ergebnisse der im Zuge dieser Arbeit untersuchten Studien, zeigt sich ein heterogenes Gesamtbild. Während drei der acht Studien einen signifikanten Effekt auf die direkten Surrogatmarker einer Insulinresistenz HOMA-IR, OGIS-Index oder ISI feststellen konnten, wiesen die übrigen fünf Studien keinen signifikanten Effekt auf diese direkten Surrogatmarker nach. Diese Heterogenität zeigt sich gleichermaßen in der aktuellen Forschungslandschaft. Beispielsweise konnte eine Meta-Analyse von Hu et al. ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Insulinresistenz über den HOMA-IR belegen, wohingegen eine Meta-Analyse von Krul-Poel et al. Gegenteiliges nachwies (Hu et al., 2019); (Krul-Poel et al., 2017).

Die Studie 1 von Davidson et al. konnte keine Wirkung einer Vitamin D-Supplementation auf die gemessenen glykämischen Parameter nachweisen. Lediglich der A1C-Wert, welcher die durchschnittliche Blutglukosekonzentration der zurückliegenden acht bis zwölf Wochen angibt, verzeichnete eine signifikante Verbesserung gegenüber der Kontrollgruppe. Daraus ließe sich schlussfolgern, dass sich die Insulinresistenz oder ggf. die Insulinsekretion der β -Zellen verbessert haben müsste. Allerdings steht dies im Widerspruch zu den fehlenden signifikanten Effekten des HOMA-IR, des HOMA- β , des FPG oder auch des ISI. Es lässt sich vermuten, dass sich die Ursache der positiven Auswirkung hinsichtlich des A1C-Wert auf einen anderen Ursprung zurückgeht. Eine saisonal bedingte Lebensstiländerung, die erst durch die zwölf-monatige Studiendauer erkennbar wird, besitzt das Potential, die Veränderung des A1C-Wertes bewirkt zu haben. Die Ergebnisse implizieren, dass eine Vitamin D-Supplementation die Parameter einer Insulinresistenz nicht beeinflussen. Allerdings ist dieses Ergebnis differenziert zu betrachten. Denn die Autoren selbst merken an, dass die HbA_{1c}-Werte, anhand derer festgestellt wurde, ob potentielle Teilnehmende einen Prädiabetes aufwiesen und folglich in die Studienpopulation passten, von den ADA Kriterien abwichen (vgl. 2.3). Laut ADA deutet ein HbA_{1c}-Wert von 5,4%-6,4% auf einen Prädiabetes hin, wohingegen Davidson et al. einen Wert von 5,7%-6,9% als Indikator für einen Prädiabetes definierten. Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass potentielle Teilnehmende, die nach ADA Kriterien einen Prädiabetes aufwiesen, keine Berücksichtigung fanden, während Teilnehmende, die per ADA-Definition bereits als an Typ-2- Diabetes erkrankt galten, in die Studie inkludiert wurden.

Eine Studie von Talaei et al. konnte eine Wirkung auf die Parameter einer Insulinresistenz erst ab einer 25(OH)D-Konzentration von 100-150 nmol/L (40-60 ng/mL) zeigen (Talaei et al., 2013). Der Zielwert von 65-90 nmol/L (26-36 ng/mL) dieser Studie könnte folglich die fehlende Wirkung hinsichtlich der Insulinresistenz erklären. Daraus ableitend könnte eine entsprechend höhere Dosierung einen Effekt auf eine Insulinresistenz bewirken.

Die Studie 2 von Tuomainen et al. konnte ebenfalls keine signifikante Veränderung bezüglich der Parameter einer Insulinresistenz feststellen. Lediglich die 120-min Plasmaglukose veränderte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Andere Parameter wiesen zwar eine signifikante Veränderung zur Baseline auf, jedoch blieb ein signifikanter Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe aus. Folglich könnte sich daraus eine Wirkungslosigkeit des Vitamin D in Bezug auf eine Insulinresistenz ableiten lassen. Allerdings ist die Aussagekraft des Ergebnisses aufgrund mehrerer Faktoren als eingeschränkt zu betrachten. Zum einen besteht die Möglichkeit einer Verzerrung aufgrund der kleinen Stichprobengröße mit $n < 25$ pro Gruppe, zum anderen merken Tuomainen et al. die Gruppenzusammensetzung aus überwiegend männlichen Teilnehmenden an, was eine Einschränkung der Studienrepräsentativität erzeugt.

Die unterschiedlichen Dosierungen der zwei Interventionsgruppen führten zwar zu einem proportionalen Anstieg der 25(OH)D-Konzentration, verursachten jedoch keine dosisabhängigen signifikanten Ergebnisse. Da einige Studien mit wesentlich höheren Dosierungen eine Wirkung erzielen konnten, lässt dies die Vermutung zu, dass die Vitamin D-Dosierungen von 40 µg bzw. 80 µg, die in dieser Studie verabreicht wurden, zu gering waren (Nazarian et al., 2011); (Harris et al., 2012). Andererseits konnte eine Studie von Pittas et al. mit einer täglichen Vitamin D-Dosierung von lediglich 17,5 µg über drei Jahre einen geringeren Anstieg der Nüchternplasmaglukose und des HOMA-IR im Vergleich zur Kontrollgruppe verzeichnen. Einschränkend zu betrachten ist jedoch die parallele Einnahme von 500 mg Calciumcitrat täglich und die langfristige Einnahme über drei Jahre (Pittas et al., 2007). Diese Faktoren könnten einen entscheidenden Einfluss auf die Wirksamkeit des Vitamin D nehmen. Der Effekt einer kombinierten Supplementation von Vitamin D und Calcium auf eine bestehende Insulinresistenz ließ sich ebenso in weiteren Studien darlegen (Dutta et al., 2014; Gagnon et al., 2014). Dies könnte implizieren, dass Vitamin D bzw. Calcitriol nur im Zusammenhang mit einer bestimmten Calcium-Konzentration im Blut wirksam werden kann. Diese Schlussfolgerung könnte sich über den hypothetischen Wirkmechanismus des intrazellulären Ca^{2+} -Spiegel erklären lassen. Eine erhöhte Ca^{2+} -Konzentration könnte demnach die Translokation des insulinabhängigen GLUT 4 an die Zelloberfläche der Zielzelle auslösen, was in der Konsequenz eine erhöhte Glukoseaufnahme in die Zellen bewirkt. Genügt die Resorption des Calciums aus dem Darm bzw. die Rückresorption aus der Niere allerdings nicht, um vermehrt GLUT 4 an die

Zelloberfläche zu transportieren, da die Calciumaufnahme des Individuums generell nicht ausreichend ist, kann eine Erhöhung des Vitamin D allein keine wirksame Calciumkonzentration für den beschriebenen Mechanismus zur Verfügung stellen. Zur Erforschung dieser Hypothese müssten sowohl der Ausgangswert der Vitamin D-Konzentration als auch der Calcium-Konzentration ermittelt werden.

Zusätzlich zu den glykämischen Surrogatmarkern untersuchten Tuomainen et al. die Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementation hinsichtlich der Entzündungsprozesse im Körper, da diese mit der Entwicklung eines Diabetes assoziiert werden. Aufgrund der signifikanten Verringerung des Entzündungsmarkers IL-1RA, ließ sich die entzündungshemmende Wirkung des Vitamin D in dieser Studie belegen. Folglich könnte Vitamin D indirekt über den Weg der Entzündungshemmung wirksam sein, was letztlich die Progression eines Diabetes hemmen bzw. verhindern könnte.

Cojic et al. konnten in ihrer Studie eine signifikante Veränderung sowohl des HbA_{1c}-Wertes als auch des AOPP feststellen. Allerdings blieben alle anderen Surrogatmarker, die für Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit relevant sind, ohne Veränderung. Obgleich die Veränderung des HbA_{1c}-Wertes die Vermutung zulässt, dass eine Verbesserung der Insulinresistenz oder der Insulinsekretion hierfür ursächlich sein könnten, steht die fehlende signifikante Veränderung der Surrogatmarker HOMA-IR, FBG oder FI im Widerspruch dazu. Wie bereits erläutert, könnte eine saisonal bedingte Lebensstiländerung eine Erklärung für die Verbesserung des HbA_{1c}-Wertes darstellen. Folglich wäre es hinsichtlich zukünftiger Studien interessant, die saisonalen Einflussfaktoren eingehender zu betrachten. Da diese Studie die Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem manifesten Typ-2-Diabetes untersuchte, nahmen die Teilnehmenden aus therapeutischen Gründen das orale Antidiabetikum Metformin ein. Angesichts der glukosesenkenden Wirkung durch Unterdrückung der hepatischen Glukoneogenese und der Verbesserung der Insulinsensitivität des Metformins, stellt sich die Frage, inwiefern dies unter Umständen einen Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben könnte (Li et al., 2018). Diesbezüglich konnten Krul-Poel et al. herausfinden, dass eine Vitamin D-Supplementation bei Patienten/Patientinnen mit gut eingestelltem Typ-2-Diabetes keine Verbesserung der glykämischen Parameter erzielen konnte (Krul-Poel et al., 2015). Bei Patienten/Patientinnen mit schlechter Blutzuckerkontrolle hingegen scheint eine Vitamin D-Supplementation eine positive Wirkung zu entfalten (SORIC et al., 2012). Zusätzlich stellt das Ausbleiben einer Placeboeinnahme in der Kontrollgruppe einen limitierenden Faktor dar, welcher folglich für eine Verzerrung verantwortlich sein könnte. Aufgrund der Assoziation des oxidativen Stress mit einem Typ-2-Diabetes, ist der AOPP-Wert als Marker für oxidativen Stress in diesem Zusammenhang relevant. Dieser veränderte sich nach drei Monaten signifikant, allerdings war diese Entwicklung nach weiteren drei Monaten rückläufig. Diese Entwicklung korrelierte mit der Reduzierung der Vitamin D-Dosis, was in der Schlussfolgerung ein Indiz für die dosisabhängige Wirkung des Vitamin D im Zusammenhang mit oxidativem Stress darstellen könnte.

Wallace et al. konnten keine signifikanten Veränderungen der Surrogatmarker einer Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem Prädiabetes durch den Ausgleich eines insuffizienten Vitamin D-Spiegels beobachten. Es wurden allerdings ausschließlich übergewichtige und adipöse Menschen inkludiert, sodass dieses Merkmal einen Confounder, der Einfluss auf das Ergebnis genommen haben könnte, darstellt. Außerdem ist anzumerken, dass 98% der Studienpopulation der kaukasischen Bevölkerung entstammten, wodurch die Abbildung einer diversen Bevölkerung und folglich die Repräsentativität der Studie nicht vollumfänglich gewährleistet werden konnte. Da detailliertere Angaben bezüglich der Studienpopulation fehlten, kann außerdem nicht ausgeschlossen werden, dass eine Verzerrung aufgrund einer ungleichen Geschlechterverteilung, vorliegt. Die relativ kleine Stichprobengröße von $n=66$ könnte ebenfalls einen Verzerrungsgrund darstellen. Die Dosierung bzw. der damit erreichte Vitamin D-Spiegel scheint hier keinen Anhaltspunkt für das Ausbleiben einer signifikanten Wirkung zu liefern. Denn mit einer Dosis von 3000 IU/D₃ täglich, konnte nach 26 Wochen eine 25(OH)D-Serumkonzentration von durchschnittlich > 100 nmol/L (> 40 ng/mL) erreicht werden, welche laut Talaei et al. mindestens bestehen sollte, um eine Verbesserung der Insulinresistenz erwarten zu können.

Im Gegensatz zu den Studien 1-4, konnte die Studie 5 von Jehle et al. signifikante Veränderungen auf die Surrogatmarker einer Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem Typ-2-Diabetes nachweisen. Die Vorgehensweise dieser Studie unterschied sich allerdings dahingehend von den anderen Studien, als dass das Vitamin D intramuskulär injiziert wurde. Der parenterale Weg könnte demzufolge einen Anhaltspunkt für die signifikanten Verbesserungen des HOMA-IR bzw. des HbA_{1c} liefern. Die erreichte 25(OH)D-Serumkonzentration von $84,9 \pm 16,0$ nmol/L ($33,96 \pm 6,40$ ng/mL) in der Interventionsgruppe, die im Vergleich zu den anderen Studien nicht höher bzw. unwesentlich höher anzusiedeln ist, lässt die Vermutung zu, dass dieser positive Effekt nicht allein auf die Ziel-Serumkonzentration zurückzuführen ist. Allerdings könnte die einzelne hohe Dosis von 300.000 IU/D₃ darauf hindeuten, dass einmalige sehr hohe Dosen effizienter sein könnten, als eine tägliche wesentlich geringer dosierte langfristige Einnahme. Eine Studie von Whitham et al. hingegen, die ebenfalls eine hohe Einzeldosis Vitamin D (100.000 IU/D₃, 200.000 IU/D₃) je Interventionsgruppe verabreichte, konnte keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich des HOMA-IR oder anderer glykämischer Parameter feststellen (Whitham et al., 2010). Dies könnte wiederum die Annahme der Wirksamkeit einer hohen Einzeldosis auf glykämische Parameter insbesondere hinsichtlich einer Insulinresistenz entkräften. Allerdings ist einschränkend anzumerken, dass diese Studien aufgrund mehrerer Aspekte nicht vollumfänglich mit der Studie von Jehle et al. zu vergleichen ist.

Die Teilnehmenden der Studie von Jehle et al. unterlagen aufgrund ihrer Diabetes-Erkrankung einer Therapie mit blutzuckersenkenden Medikamenten wie z.B. Metformin oder Insulin. Dies könnte

folglich zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben. Jedoch blieb die medikamentöse Therapie laut Jehle et al. über den Studienzeitraum unverändert, wodurch dies als unwahrscheinlich erachtet werden kann. Zusätzlich zu der Verbesserung des HOMA-IR und des HbA_{1c}, wies der Parameter C-Peptide ebenso eine signifikante Veränderung auf. C-Peptide werden bei der Aktivierung von Proinsulin zu Insulin abgespalten und aufgrund ihrer höheren Halbwertszeit im Vergleich zu Insulin als diagnostische Marker für die Insulinsekretion in den β -Zellen des Pankreas verwendet (Jones & Hattersley, 2013). Die signifikante Verbesserung der C-Peptide gegenüber der Kontrollgruppe spricht für eine Erhöhung der Insulinsekretion ausgelöst durch die Vitamin D-Supplementation.

Die Studie 5 von Al Thani et al. konnte keine signifikanten Veränderungen der Surrogatmarker einer Insulinresistenz im Zusammenhang mit einem Prädiabetes durch Ausgleich eines Vitamin D-Mangels nachweisen. Über 80% der Teilnehmenden dieser Studie wiesen eine 25(OH)D-Serumkonzentration von < 20 ng/mL (< 50 nmol/L) auf. Die übrigen Teilnehmenden wiesen Werte zwischen 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) auf, was zwar laut Endocrine Society noch als unzureichend gilt, dennoch einen Einfluss auf das Ergebnis genommen haben könnte. Verursacht durch die hohe Anzahl von insgesamt 53 Dropouts in der Interventionsgruppe und 24 Dropouts in der Placebogruppe innerhalb des Studienzeitraums, könnte diese unvorhergesehene ungleiche Verteilung eine Verzerrung des Ergebnisses zur Folge gehabt haben. Darüber hinaus könnte eine Einschränkung der Repräsentativität der Studie vorliegen, da ein unausgewogenes Geschlechterverhältnis innerhalb der Gruppen von ca. 80% männlichen Teilnehmern und 20% weiblichen Teilnehmerinnen bestand. Obgleich sich keine Signifikanz bezüglich der Surrogatmarker einer Insulinresistenz ergab, verringerte sich der HOMA- β -Wert signifikant, sodass von einer Verbesserung der Insulinsekretion ausgegangen werden könnte. Allerdings relativierten Al Thani et al. dieses Ergebnis durch zusätzliche Untersuchungen, die dieses Ergebnis nicht nachhaltig bestätigen konnten.

Die Studie 7 von Von Hurst et al. konnte hingegen signifikante Verbesserungen des HOMA-IR und des HOMA% S feststellen. Die Studienpopulation bestand ausschließlich aus weiblichen Teilnehmerinnen, die sowohl eine Insulinresistenz als auch eine defizitäre 25(OH)D-Serumkonzentration aufwiesen. Obgleich die rein weibliche Studienpopulation einen einschränkenden Faktor hinsichtlich der Repräsentativität dieser Studie darstellt, könnte sie zugleich einen wichtigen Anhaltspunkt für das positive Ergebnis liefern. Denn Studienpopulationen anderer Studien, die keine Signifikanz bezüglich glykämischer Parameter nachweisen konnten, setzen sich entweder vermehrt aus männlichen Teilnehmern zusammen oder wiesen ein relativ ausgeglichenes Geschlechterverhältnis auf (al Thani et al., 2019; Tuomainen et al., 2015). Infolgedessen könnte es angesichts zukünftiger Forschung interessant sein, einen denkbaren geschlechterspezifischen Aspekt zu berücksichtigen.

Da die Studienpopulation zu über 90% aus indischen Frauen bestand, stellt die Ethnie ebenfalls einen beeinflussenden Faktor der Repräsentativität dar. Es kam nach drei Monaten erwartungsgemäß zu einem Anstieg der 25(OH)D-Serumkonzentration, wohingegen es in den darauffolgenden drei Monaten untypischerweise zu einem Rückgang kam. Von Hurst et. al ziehen zwei Erklärungen für diesen Verlauf in Betracht. Zum einen könnte der Rückgang der Serumkonzentration mit einer nachlassenden Compliance zusammenhängen, zum anderen könnte die saisonal bedingte vermehrte Sonnenexposition während der ersten drei Monate der Studie dem Anstieg zuträglich gewesen sein. Im Widerspruch zu einigen anderen Studien, zeichnete sich eine signifikante Entwicklung erst nach Erreichen einer 25(OH)D-Serumkonzentration von $> 80 \text{ nmol/L}$ ($> 32 \text{ ng/mL}$) ab. Diese Beobachtung könnte wiederum den Aspekt einer Dosisabhängigkeit bestärken.

Die Studie 8 von Ahmed et al. konnte über die signifikante Veränderung des OGIS-Index eine Verbesserung der Insulinsensitivität bzw. eine Verminderung der Insulinresistenz bei Teilnehmenden mit Prädiabetes und defizitärem Vitamin D-Spiegel feststellen. Die Teilnehmenden dieser Studie besaßen zu Beginn der Studie im Durchschnitt eine 25(OH)D-Serumkonzentration von $10,1 \text{ ng/mL}$ ($25,5 \text{ nmol/L}$), was den geringsten Ausgangswert unter den Studien, die im Zusammenhang mit dieser Arbeit betrachtet wurden, darstellt. Dieser konnte während einer zwölfwöchigen Intervention mit 60.000 IU/D_3 täglich auf $\bar{\text{Ø}} 52,2 \text{ ng/mL}$ ($130,5 \text{ nmol/L}$) gesteigert werden, was im Vergleich zu den anderen untersuchten Studien den größten Anstieg abbildet. Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass bei einem sehr niedrigen Ausgangswert der 25(OH)D-Serumkonzentration und entsprechendem Ausgleich des Defizits, welcher in einer hohen Serumkonzentration resultiert, ein Effekt auf die Parameter einer Insulinresistenz erzielt werden kann. Allerdings verzeichnete lediglich der OGIS-Index eine signifikante Verbesserung, vergleichbare Surrogatmarker wie der HOMA-IR und der QUICKI hingegen blieben ergebnislos. Auch in dieser Studie von Ahmed et al. muss, angesichts der fehlenden Informationen bezüglich der Geschlechterverteilung der Studienpopulation, von einer eingeschränkten Repräsentativität ausgegangen werden.

5.2 Methodendiskussion

Unter dem methodischen Gesichtspunkt dieser Arbeit, lassen sich einige Limitationen anmerken. Die Suche nach geeigneten Studien zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit begrenzte sich auf die Datenbank „Pubmed“. Es ist daher nicht auszuschließen, dass eine erweiterte Suche in zusätzlichen Datenbanken wie beispielsweise „Web of science“ weitere für die Beantwortung der Forschungsfrage relevante Studien ergeben hätte. Auch die Erweiterung des Suchbegriffs hätte potentiell zu zusätzlichen aussagekräftigen Studien führen können. Außerdem wurden einzig

Studien, die als frei verfügbare Volltexte vorlagen, herausgefiltert, sodass das Vorliegen eines Auswahlbias anzunehmen ist. Darüber hinaus wurden kombinierte Supplementationen als ein Ausschlusskriterium festgelegt, um potentielle Effekte hinsichtlich einer Insulinresistenz auf das Vitamin D zurückführen zu können. Allerdings fielen während der Recherche Studien auf, die durch eine kombinierte Supplementation bestehend aus Vitamin D und Calcium eine Wirkung auf die Parameter einer Insulinresistenz zeigen konnten. Aufgrund dieser Limitationen lässt sich darauf schließen, dass eine Abbildung der gesamten Studienlage nicht vollumfänglich möglich war.

Auf Ebene der einzelnen für diese Arbeit untersuchten Studien, lassen sich ebenfalls einige limitierende Faktoren erkennen. Einige Studien gaben bestimmte Daten wie die Geschlechterverteilung oder die Grenzwerte zur Bestimmung einer Insulinresistenz nicht an. Allerdings stellt sich diesbezüglich die Frage, ob dies tatsächlich aufgrund fehlender Daten erfolgte und demnach eine einschränkende Wirkung auf die Studienqualität darstellte oder ob es sich um nicht frei zur Verfügung stehende Daten handelte. Darüber hinaus ließen sich ausschließlich geeignete Studien mit relativ kleinen Stichprobengrößen identifizieren, was die Aussagekraft der Studien einschränkt. Nichtsdestotrotz waren unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien keine Studien mit größeren Stichproben vorhanden. Insgesamt bezugnehmend auf die Studienqualität der ausgewählten Studien, lässt sich feststellen, dass die Objektivität und die Validität als Gütekriterien der quantitativen Forschung gegeben sind. Aufgrund einzelner fehlender bzw. nicht frei verfügbarer Daten kann der Aspekt der Reliabilität nicht abschließend bewertet werden.

Die Bearbeitungszeit von acht Wochen, die für diese Ausarbeitung vorgesehen ist, stellt einen zusätzlichen limitierenden Faktor dar. Hochaktuelle Studien, die nach dem 14.02.2022 veröffentlicht wurden, konnten im Zuge dieser Arbeit nicht berücksichtigt werden. Folglich könnten neueste Forschungserkenntnisse nicht inkludiert sein.

6 Fazit

Zusammenfassend ergeben die Ergebnisse der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Studien ein heterogenes Gesamtbild, welches sich ebenso in der aktuellen Forschungslandschaft wiederfinden lässt. Drei der acht untersuchten Studien konnten eine Wirksamkeit durch den Ausgleich einer bestehenden defizitären bzw. insuffizienten 25(OH)D-Konzentration mit entsprechender Vitamin D-Supplementierung hinsichtlich der Parameter einer Insulinresistenz bewirken. Fünf Studien konnten jedoch keine relevanten Ergebnisse erzielen. Es scheint, dass die Wirksamkeit des Vitamin D an bestimmte Bedingungen geknüpft sein könnte. Dies lässt sich aus den unterschiedlichen

Eigenschaften der Studien ablesen. Zusätzlich erwecken die Studienergebnisse den Eindruck, dass ein multifaktorielles Zusammenspiel bestimmter Bedingungen der Wirkung des Vitamin D hinsichtlich der Parameter einer Insulinresistenz zuträglich sein könnte. Einerseits konnten in manchen Studien hohe Dosen, die einen großen Anstieg der 25(OH)D-Konzentration von ≥ 80 nmol/L (≥ 32 ng/mL) bewirkten, einen Effekt erzeugen, andererseits konnten ebenso Studien, die einen geringeren Anstieg verzeichneten, eine Wirkung nachweisen. Im Gegensatz dazu konnten andere Studien, deren Vitamin D-Gabe ebenso 25(OH)D-Konzentrationen von ≥ 80 nmol/L (≥ 32 ng/mL) erzielten, keine signifikanten Veränderungen nachweisen. Ein multifaktorielles Zusammenwirken der Dosis, der Zeit und des 25(OH)D-Ausgangswertes könnte für diese Widersprüchlichkeit in den Ergebnissen verantwortlich sein. Demzufolge sollte die zukünftige Forschung einheitliche Studieneigenschaften berücksichtigen, um eine gute Vergleichbarkeit der Studien zu erzielen. Beispielsweise könnten Studien nur über die Wintermonate durchgeführt werden, um eine saisonal bedingte Sonnenexposition bzw. eine saisonal bedingte Lebensstiländerung auszuschließen. Zusätzlich könnte eine geringe 25(OH)D-Konzentration von < 12 ng/mL (< 30 nmol/L) und Dosen, die einen Zielwert von ca. 40 ng/mL (100 nmol/L) erreichen, helfen eine Vergleichbarkeit zu schaffen, um folglich konkrete Aussagen ableiten zu können. Die Stichprobengröße stellt ebenfalls einen zu berücksichtigenden Faktor im Hinblick auf zukünftige Forschung dar. Da die Stichprobengrößen eher klein ausfielen, empfiehlt es sich zukünftig mit größeren Stichproben zu arbeiten.

Hinsichtlich der signifikanten Ergebnisse der Studie 5 von Jehle et al. ist der Aspekt einer möglichen geschlechterspezifischen Wirksamkeit einer Vitamin D-Supplementation ebenfalls zu beachten. Dies könnte im Zuge der Gendermedizin zukünftig näher untersucht werden. Ein weiterer Aspekt, der sich von den anderen Studien unterschied und in der Konsequenz zu dem positiven Ergebnis geführt haben könnte, ist die Vitamin D-Verabreichung über den parenteralen Weg. Auch dieser Aspekt sollte in zukünftigen Studien eingehender betrachtet werden.

Es lässt sich nicht abschließend ermitteln, ob eine Vitamin D-Supplementation bei diagnostiziertem Vitamin D-Mangel oder insuffizienten Vitamin D-Spiegel die Parameter einer Insulinresistenz beeinflussen kann. Folglich bedarf es weiterer intensiver Forschung, um eventuell zusätzlich zu den bereits bestehenden Maßnahmen präventiv oder therapeutisch über die Verbesserung der Insulinresistenz einen Einfluss auf den Prädiabetes und den Diabetes mellitus Typ 2 nehmen zu können. Unabhängig davon sollte ein bestehender Vitamin D-Mangel ohnehin ausgeglichen werden, um Erkrankungen wie Osteomalazie, Osteoporose und bei Kindern Rachitis zu vermeiden. Sinnvollerweise könnte zu diesem Zweck die Bestimmung der 25(OH)D-Konzentration in entsprechende Vorsorgeuntersuchungen integriert werden.

Literaturverzeichnis

- Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(2), 471–478. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1773>
- Ahmed, M. M., Zingade, U. S., & Badaam, K. M. (2020). Effect of Vitamin D3 Supplementation on Insulin Sensitivity in Prediabetes With Hypovitaminosis D: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.12009>
- al Thani, M., Sadoun, E., Sofroniou, A., Jayyousi, A., Baagar, K. A. M., al Hammaq, A., Vinodson, B., Akram, H., Bhatti, Z. S., Nasser, H. S., & Leventakou, V. (2019). The effect of vitamin D supplementation on the glycemic control of pre-diabetic Qatari patients in a randomized control trial. *BMC Nutrition*, 5(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s40795-019-0311-x>
- Alvarez, J. A., & Ashraf, A. (2010). Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2010/351385>
- American Diabetes Association. (2022). *Understanding A1c - Diagnosis*. <https://www.diabetes.org/diabetes/a1c/diagnosis>, abgerufen am 09.03.2022
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498–1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Bansal, N. (2015). Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World Journal of Diabetes*, 6(2), 296. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.296>
- Brönstrup, A., & Hauner, H. (2009). *Kapitel 7: Kohlenhydratzufuhr und Prävention des Metablen Syndroms*. 116–124. 7_Metabolisches Syndrom - Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., <https://www.dge.de/public/doc/ll-kh/07-M...>, abgerufen am 10.03.2022
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2013). *Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung. 1.*, abgerufen am 03.03.2022
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2015). *PatientenLeitlinie zur Nationalen VersorgungsLeitlinie „Therapie des Typ-2-Diabetes“*. 1., abgerufen am 03.03.2022
- Chang, S.-W., & Lee, H.-C. (2019). Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, 60(3), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.04.007>

- Cojic, M., Kocic, R., Klisic, A., & Kocic, G. (2021). The Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic and Oxidative Stress Markers in Patients With Type 2 Diabetes: A 6-Month Follow Up Randomized Controlled Study. *Frontiers in Endocrinology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.610893>
- Colotta, F., Jansson, B., & Bonelli, F. (2017). Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of Autoimmunity*, 85, 78–97. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>
- Czech, M. P. (2017). Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature Medicine*, 23(7), 804–814. <https://doi.org/10.1038/nm.4350>
- Dankers, W., Colin, E. M., van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- Davidson, M. B., Duran, P., Lee, M. L., & Friedman, T. C. (2013). High-Dose Vitamin D Supplementation in People With Prediabetes and Hypovitaminosis D. *Diabetes Care*, 36(2), 260–266. <https://doi.org/10.2337/dc12-1204>
- Deutsche Diabetes Stiftung. (2022). *Diabetes-Lexikon*. <https://www.diabetesstiftung.de/diabetes-lexikon>, abgerufen am 09.03.2022
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2012). *Ausgewählte Fragen und Antworten zu Vitamin D*. <https://www.dge.de/wissenschaft/faqs/vitamin-d/>, abgerufen am 06.03.2022
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2016, August). *Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Korrekturen für die 2.Auflage der Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Vitamin D*. <https://www.dge.de/wissenschaft/referenzwerte/?L=0>, abgerufen am 21.03.2022
- Dutta, D., Mondal, S. A., Choudhuri, S., Maisnam, I., Hasanoor Reza, A. H., Bhattacharya, B., Chowdhury, S., & Mukhopadhyay, S. (2014). Vitamin-D supplementation in prediabetes reduced progression to type 2 diabetes and was associated with decreased insulin resistance and systemic inflammation: An open label randomized prospective study from Eastern India. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(3), e18–e23. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.12.044>
- Dziegielewska-Gesiak, S. (2021). Metabolic Syndrome in an Aging Society – Role of Oxidant-Antioxidant Imbalance and Inflammation Markers in Disentangling Atherosclerosis. *Clinical Interventions in Aging, Volume 16*, 1057–1070. <https://doi.org/10.2147/CIA.S306982>
- Edimiris, P., Kimmig, R., & Königer, A. (2015). Bedeutung der Insulinresistenz beim polyzystischen Ovarsyndrom – prä- und postkonzeptionell. *Der Gynäkologe*, 48(12), 903–908. <https://doi.org/10.1007/s00129-015-3788-7>
- el Hajj, C., Walrand, S., Helou, M., & Yammine, K. (2020). Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory Markers in Non-Obese Lebanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 12(7), 2033. <https://doi.org/10.3390/nu12072033>

- Gagnon, C., Daly, R. M., Carpentier, A., Lu, Z. X., Shore-Lorenti, C., Sikaris, K., Jean, S., & Ebeling, P. R. (2014). Effects of Combined Calcium and Vitamin D Supplementation on Insulin Secretion, Insulin Sensitivity and β -Cell Function in Multi-Ethnic Vitamin D-Deficient Adults at Risk for Type 2 Diabetes: A Pilot Randomized, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, *9*(10), e109607. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109607>
- Galicía-García, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(17), 6275. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Harris, S. S., Pittas, A. G., & Palermo, N. J. (2012). A randomized, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation to improve glycaemia in overweight and obese African Americans. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, *14*(9), 789–794. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01605.x>
- Haverkamp, W., Herth, F., & Messmann, H. (2009). *Internistische Intensivmedizin* (W. Haverkamp, F. Herth, & H. Messmann, Eds.). Georg Thieme Verlag. <https://doi.org/10.1055/b-002-26611>
- Hien, P., Böhm, B., Böhm, B., Claudi-Böhm, S., Krämer, C., & Kohlhas, K. (2013). *Diabetes-Handbuch*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-34944-7>
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, *357*(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N., & Münster, B. (2002a). *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (2nd ed.). Georg Thieme Verlag.
- Horn, F., Lindenmeier, G., Moc, I., Grillhösl, C., Berghold, S., Schneider, N., & Münster, B. (2002b). *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium* (2nd ed.). Georg Thieme Verlag.
- Hostalek, U. (2019). Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology*, *5*(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>
- Hu, Z., Chen, J., Sun, X., Wang, L., & Wang, A. (2019). Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Medicine*, *98*(14), e14970. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014970>
- Jehle, S., Lardi, A., Felix, B., Hulter, H., Stettler, C., & Krapf, R. (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. *Swiss Medical Weekly*. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13942>

- Jones, A. G., & Hattersley, A. T. (2013). The clinical utility of C-peptide measurement in the care of patients with diabetes. *Diabetic Medicine*, 30(7), 803–817. <https://doi.org/10.1111/dme.12159>
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagel, S. (2010a). *Physiologie* (6th ed.). Georg Thieme Verlag., 454–457
- Klinke, R., Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagel, S. (2010b). *Physiologie* (6th ed.). Georg Thieme Verlag., 554–559
- Krul-Poel, Y. H. M., ter Wee, M. M., Lips, P., & Simsek, S. (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. *European Journal of Endocrinology*, 176(1), R1–R14. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0391>
- Krul-Poel, Y. H. M., Westra, S., ten Boekel, E., ter Wee, M. M., van Schoor, N. M., van Wijland, H., Stam, F., Lips, P. T. A. M., & Simsek, S. (2015). Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*, 38(8), 1420–1426. <https://doi.org/10.2337/dc15-0323>
- Li, M., Li, X., Zhang, H., & Lu, Y. (2018). Molecular Mechanisms of Metformin for Diabetes and Cancer Treatment. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01039>
- Luc, K., Schramm-Luc, A., Guzik, T. J., & Mikolajczyk, T. P. (2019). Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *Journal of Physiology and Pharmacology : An Official Journal of the Polish Physiological Society*, 70(6). <https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01>
- Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E., & Landgraf, R. (2020). *Diabetologie und Stoffwechsel - Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft - Definition, Klassifikation und Therapie des Diabetes mellitus*. 11.
- Nazarian, S., St. Peter, J. v., Boston, R. C., Jones, S. A., & Mariash, C. N. (2011). Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose. *Translational Research*, 158(5), 276–281. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2011.05.002>
- Ogurtsova, K., da Rocha Fernandes, J. D., Huang, Y., Linnenkamp, U., Guariguata, L., Cho, N. H., Cavan, D., Shaw, J. E., & Makaroff, L. E. (2017). IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 128, 40–50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
- Patarrão, R. S., Wayne Lutt, W., & Paula Macedo, M. (2014). Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 9(1), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2013.10.004>
- Pearson, T., Wattis, J. A. D., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of

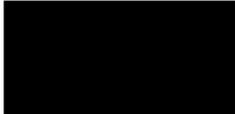
- Metabolism in Humans. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(6), 1189–1217. <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0181-1>
- Pittas, A. G., Harris, S. S., Stark, P. C., & Dawson-Hughes, B. (2007). The Effects of Calcium and Vitamin D Supplementation on Blood Glucose and Markers of Inflammation in Nondiabetic Adults. *Diabetes Care*, 30(4), 980–986. <https://doi.org/10.2337/dc06-1994>
- Polak, K., Czyzyk, A., Simoncini, T., & Meczekalski, B. (2017). New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 40(1), 1–8. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0523-8>
- Roden, M., & Shulman, G. I. (2019). The integrative biology of type 2 diabetes. *Nature*, 576(7785), 51–60. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1797-8>
- Salgado, A. L. F. de A., Carvalho, L. de, Oliveira, A. C., Santos, V. N. dos, Vieira, J. G., & Parise, E. R. (2010). Insulin resistance index (HOMA-IR) in the differentiation of patients with non-alcoholic fatty liver disease and healthy individuals. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47(2), 165–169. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032010000200009>
- Schleicher, E., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Nauck, M., & Landgraf, R. (2021). *Diabetologie und Stoffwechsel - Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft - Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus: Update 2021*. 111., abgerufen am 02.03.2022
- Siddique, M. H., Bhattacharjee, B., Siddiqi, U. R., & MeshbahurRahman, M. (2021). High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, 21(1), 1823. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11888-1>
- Song, Y., Manson, J. E., Tinker, L., Howard, B. v., Kuller, L. H., Nathan, L., Rifai, N., & Liu, S. (2007). Insulin Sensitivity and Insulin Secretion Determined by Homeostasis Model Assessment and Risk of Diabetes in a Multiethnic Cohort of Women. *Diabetes Care*, 30(7), 1747–1752. <https://doi.org/10.2337/dc07-0358>
- SORIC, M. M., RENNER, E. T., & SMITH, S. R. (2012). Effect of daily vitamin D supplementation on HbA1c in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A pilot study*. *Journal of Diabetes*, 4(1), 104–105. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00164.x>
- Szymczak-Pajor, I., & Śliwińska, A. (2019). Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, 11(4), 794. <https://doi.org/10.3390/nu11040794>
- Talaei, A., Mohamadi, M., & Adgi, Z. (2013). The effect of vitamin D on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 5(1), 8. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-5-8>
- Teegarden, D., & Donkin, S. S. (2009). Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition Research Reviews*, 22(1), 82–92. <https://doi.org/10.1017/S0954422409389301>
- Tsiaras, W., & Weinstock, M. (2011). Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Dermato Venereologica*, 91(2), 115–124. <https://doi.org/10.2340/00015555-0980>

- Tuomainen, T.-P., Virtanen, J. K., Voutilainen, S., Nurmi, T., Mursu, J., de Mello, V. D. F., Schwab, U., Hakumäki, M., Pulkki, K., & Uusitupa, M. (2015). Glucose Metabolism Effects of Vitamin D in Prediabetes: The VitDmet Randomized Placebo-Controlled Supplementation Study. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2015/672653>
- von Hurst, P. R., Stonehouse, W., & Coad, J. (2010). Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 103(4), 549–555. <https://doi.org/10.1017/S0007114509992017>
- Wallace, H. J., Holmes, L., Ennis, C. N., Cardwell, C. R., Woodside, J. v, Young, I. S., Bell, P. M., Hunter, S. J., & McKinley, M. C. (2019). Effect of vitamin D3 supplementation on insulin resistance and β -cell function in prediabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(5), 1138–1147. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz171>
- WHO. (2021, April 13). *Noncommunicable diseases - Key facts*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>, abgerufen am 10.03.2022
- Witham, M. D., Dove, F. J., Dryburgh, M., Sugden, J. A., Morris, A. D., & Struthers, A. D. (2010). The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*, 53(10), 2112–2119. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1838-1>
- Wright, D. C., Hucker, K. A., Holloszy, J. O., & Han, D. H. (2004). Ca²⁺ and AMPK Both Mediate Stimulation of Glucose Transport by Muscle Contractions. *Diabetes*, 53(2), 330–335. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.330>
- Yan, Y., Li, S., Liu, Y., Bazzano, L., He, J., Mi, J., & Chen, W. (2019). Temporal relationship between inflammation and insulin resistance and their joint effect on hyperglycemia: the Bogalusa Heart Study. *Cardiovascular Diabetology*, 18(1), 109. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0913-2>

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe selbstständig 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.



Hamburg, den 28.03.2022