

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract	6
Zusammenfassung.....	6
1. Einführung.....	7
1.1 Diabetes mellitus Typ 2	7
1.1.1 Pathogenese und Pathophysiologie	7
1.1.2 Ursachen.....	8
1.1.3 Symptome und Folgen.....	9
1.1.4 Laborparameter zur Diagnose eines Diabetes Typ 2.....	9
1.1.5 Aktuelle Behandlungsmethoden, Kritik und Alternativen	11
1.2 Die Bedeutung von Pilzen in der TCM und modernen Medizin	13
1.3 Cordyceps	14
1.3.1 Klassifizierung Cordyceps.....	14
1.3.2 Cordyceps sinensis	14
1.3.3 Cordyceps militaris.....	16
1.3.4 Bioaktive Inhaltsstoffe von CS und CM und ihre Bedeutung für T2DM.....	17
1.4 Fragestellung.....	18
2. Methodik	18
2.1. Suchstrategie der Literaturrecherche	18
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.3. Search Flowchart	21
3. Ergebnisse.....	22
3.1. Methodische Rahmenbedingungen der Studien.....	22
3.2. Übersicht der Studien.....	24
3.2. Ergebnisse der Studien.....	30
4. Diskussion	39
4.1. Ergebnisdiskussion	39
4.1.1. Überblick der Studienergebnisse.....	39
4.1.2 Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse.....	41
4.2 Methodendiskussion	45

5. Fazit.....	46
Literaturverzeichnis.....	XLIX
Eidesstaatliche Erklärung.....	LVI

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Morphologie von natürlich wachsendem <i>Cordyceps sinensis</i>	15
Abbildung 2: Kultivierter <i>Cordyceps militaris</i>	16
Abbildung 3: Morphologie von natürlich wachsendem <i>Cordyceps militaris</i>	17
Abbildung 4: Search Flowchart.....	21

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PICOR-Tabelle.....	29
-------------------------------	----

Abkürzungsverzeichnis

AE	Alkoholextrakt
AE-PS	acid extracted polysaccharide
AkdÄ	Arzneimittelkammer der deutschen Ärzteschaft
AUC	Area Under the Curve
BÄK	Bundesärztekammer
CM	Cordyceps militaris
CS	Cordyceps sinensis
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DGfW	Deutsche Gesellschaft für Wundheilung und Wundbehandlung
DGIM	Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin
DM	Diabetes mellitus
GIP	gastric inhibitory peptide
GLP	glukagon-like-peptide
GPG	Gelegenheitsplasmaglukose
FMCS	fermentierter Cordyceps sinensis
HAE-PS	high acid extracted polysaccharides
HFD	High-Fat Diet
HFHSD	High-Fat-High-Saccharose Diet
IDF	International Diabetes Federation
KG	Körpergewicht
LAE-PS	low acid extracted polysaccharides
MALA	Metformin-assoziierte Laktatazidose
MC	Modellkontrollgruppe
MET	Metformin
NaCl	Kochsalz(-lösung)
NC	Normale Kontrollgruppe
NPG	Nüchternplasmaglukose

NVL	Nationale Versorgungs-Leitlinie
oGTT	oraler Glukose-Toleranz-Test
PH	Phenforminhydrochlorid
RS	Rosiglitazon
STZ	Streptozotocin
TCM	Traditionelle Chinesische Medizin
T1DM	Typ 1 Diabetes mellitus
T2DM	Typ 2 Diabetes mellitus
VECS	Vanadium enriched Cordyceps sinensis
WE	Wasserextrakt
WHO	World Health Organization

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common diseases in the world today. Over 90% of those affected have type 2 diabetes mellitus. This metabolic disease leads to a greatly increased blood sugar concentration due to insulin resistance. The consequences are an increased morbidity and mortality rate. Current antidiabetic drugs harbour many risk factors for certain groups of people. At the same time, there is growing interest in alternative medicines, such as so-called 'medicinal mushrooms'. The mushrooms *Cordyceps sinensis* and *Cordyceps militaris* are increasingly associated with anti-diabetic properties in Traditional Chinese Medicine due to their bioactive compounds. The aim of this scientific paper is to present an overview of the current state of research on the blood glucose-influencing properties of the two mushrooms in diabetic rodents with the help of a systematic literature search. A total of seven studies were identified in the PubMed scientific database that dealt with the answer to this question. The results indicate that *Cordyceps militaris* in various forms has a blood glucose-lowering effect in diabetic rodents, at least short term, while no significant effect on blood glucose levels was observed with *Cordyceps sinensis*. These study results are subject to various influencing factors, which are based on the methodological framework of this literature research and the individual studies.

Overall, the studies were unable to demonstrate any influence of *Cordyceps sinensis* on blood glucose levels. In contrast, *Cordyceps militaris* offers cause for further research due to its blood glucose-lowering properties in rodents with type 2 diabetes mellitus.

Zusammenfassung

Diabetes mellitus ist heutzutage eine der weltweit am häufigsten verbreiteten Krankheiten. Über 90% der Betroffenen haben Typ 2 Diabetes mellitus. Diese Stoffwechselerkrankung führt aufgrund einer Insulinresistenz zu einer stark erhöhten Blutzuckerkonzentration. Die Folgen sind eine erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrate. Aktuelle Antidiabetika bergen für bestimmte Personengruppen einige Risikofaktoren. Gleichzeitig wächst das Interesse an alternativen Medikamenten, wie beispielsweise sogenannten 'Heilpilzen'. Die Pilze *Cordyceps sinensis* und *Cordyceps militaris* werden in der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM) aufgrund ihrer bioaktiven Verbindungen zunehmend mit antidiabetischen Eigenschaften in Verbindung gebracht. Einige Studien haben sich mit der Untersuchung dieser Eigenschaften beschäftigt. Das Ziel dieser wissenschaftlichen Arbeit ist es, mithilfe einer systematischen Literaturrecherche eine Übersicht des aktuellen Forschungsstands über die blutzuckerbeeinflussenden Eigenschaften der beiden Pilze bei diabetischen Nagetieren darzustellen. Außerdem soll im Anschluss ein Fazit gezogen werden, ob die Pilze für eine Diabetestherapie relevant sind, basierend auf den dargestellten Ergebnissen. Insgesamt konnten mit der wissenschaftlichen Datenbank PubMed sieben Studien identifiziert werden, die sich mit der

Beantwortung dieser Fragestellung beschäftigen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass *Cordyceps militaris* in verschiedenen Formen zumindest kurzfristig eine blutzuckersenkende Wirkung bei diabetischen Nagetieren hat, während bei *Cordyceps sinensis* kein signifikanter Einfluss auf den Blutzuckerspiegel beobachtet wurde.

Insgesamt konnte die Studie keinen Einfluss von *Cordyceps sinensis* auf den Blutzuckerspiegel nachweisen. Im Gegensatz dazu bietet *Cordyceps militaris* aufgrund seiner blutzuckersenkenden Eigenschaften bei Nagetieren mit Diabetes mellitus Typ 2 Anlass für weitere Forschungen. Weitere Studien, insbesondere Humanstudien, sind erforderlich, um die Verwendung von Pilzen als pharmazeutisches Mittel bei der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 zu bewerten.

1. Einführung

Diabetes mellitus ist eine der größten Volkskrankheiten der Welt. Im Jahr 2021 litten nach Angaben der International Diabetes Federation (IDF) weltweit etwa 10,5 % der Erwachsenen zwischen 20 und 70 Jahren an dieser Krankheit. Die IDF prognostiziert aufgrund der aktuellen Entwicklungen einen Anstieg um 46% bis 2045. Dies würde bedeuten, dass 1/8 aller Erwachsenen von der Krankheit betroffen wären. Mehr als 90% der Menschen mit Diabetes mellitus leiden an Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) (IDF, o. J.). Allein in Deutschland waren im Jahr 2022 etwa 8,7 Millionen Menschen an T2DM erkrankt. Hinzu kam eine Dunkelziffer von mindestens 2 Millionen Menschen (DDG & diabetesDE, 2022, S. 10). Dieser Anstieg der Prävalenz macht die Erkrankung nicht nur zu einem nationalen, sondern auch zu einem globalen Problem.

1.1 Diabetes mellitus Typ 2

Im folgenden Kapitel wird der theoretische Hintergrund der Diabetes mellitus Typ 2-Erkrankung erläutert. Zunächst werden die Pathogenese und Pathophysiologie der Krankheit erklärt. Anschließend werden die Ursachen und möglichen Folgen eines T2DM aufgeführt. Zum Schluss werden die aktuellen Therapieformen genannt. Es wird erläutert, warum einige Methoden der Diabetestherapie derzeit in der Kritik stehen und warum es wichtig ist, nach alternativen Therapieformen zu forschen.

1.1.1 Pathogenese und Pathophysiologie

Während Typ-1-Diabetes mellitus (T1DM) eine Autoimmunerkrankung ist, bei der die insulinproduzierenden Beta-Zellen zerstört werden, weisen Menschen mit T2DM eine Insulinresistenz aufgrund einer Stoffwechselstörung auf (Hien et al., 2013, S. 18). Insulin ist das

wichtigste Stoffwechselformon und hat einen großen Einfluss auf den Glukose-, Protein- und Fettstoffwechsel. Der Auf- und Abbau von Fettreserven und körpereigenen Proteinen wird durch Insulin anabol reguliert (Hien et al., 2013, S. 32). Aufgrund der verminderten Freisetzung von Insulin bei T2DM wird der Antagonist des Insulins, das Stoffwechselformon Glukagon, vermehrt ins Blut freigesetzt. Dies führt zu einer Gluconeogenese, bei der in der Leber ständig neue Glukose produziert wird. Dadurch werden auch die Freisetzung und Wirkung der Inkretinhormone gestört. Die Inkretinhormone GIP (gastric inhibitory peptide) und GLP-1 (glukagon-like-peptide-1) spielen eine wichtige Rolle in der Glukosehomöostase (Hien et al., 2013, S. 40). Sie stimulieren nach Nahrungsaufnahme die Insulinsekretion aus den Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse (Hien et al., 2013, S. 33). Durch die verminderte Insulinkonzentration kann die Glukose nicht mehr in Muskel, Leber oder Fettgewebe transportiert werden (Galicja-Garcia et al., 2020). Das Zusammenspiel aus diesen Faktoren hält den Blutzuckerspiegel auf einem gefährlich hohen Niveau.

1.1.2 Ursachen

Ein T2DM wird durch einen relativen Insulinmangel verursacht (Schatz, 2013, S. 14). Vererbung spielt dabei eine große Rolle. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Krankheit von T2DM betroffenen Eltern an ihr Kind weitervererbt wird, liegt bei 40%. Zugleich ist Adipositas ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung der Krankheit (Hien et al., 2013, S. 28). Die IDF nennt die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas sogar als eine der Hauptursachen für die Erkrankung (IDF, o. J.).

Eine weitere Ursache des T2DM ist das metabolische Syndrom. Dies liegt vor, wenn Glukosetoleranzstörung bzw. T2DM, arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und stammbetonte Adipositas gemeinsam auftreten (Hien et al., 2013, S. 3).

Es entsteht als Folge einer zu kalorienreichen Ernährung bei gleichzeitigem Bewegungsmangel und steht in Wechselwirkung mit seinen Begleiterkrankungen (Hien et al., 2013, S. 29). Eine übermäßige Zufuhr von Glukose und Fett führt zu einer erhöhten Insulinausschüttung. Das Insulin baut die Glukose ab und speichert überschüssige Fettsäuren als Energie in den Fettzellen. Langfristig begünstigt diese übermäßige Fettspeicherung die Entwicklung von Adipositas (Hien et al., 2013, S. 41). Außerdem kommt es in diesem Zuge zu einem Anstieg des Blutzuckerspiegels, wodurch sich die pathologische Glukosetoleranz entwickelt. Sobald die Insulinproduktion nicht mehr ausreicht, um den Blutzuckerspiegel zu senken, spricht man von einem T2DM (Hien et al., 2013, S. 29).

Das metabolische Syndrom wird somit nicht nur als Vorstufe, sondern auch als fester Bestandteil von bereits manifestem T2DM angesehen (Hien et al., 2013, S. 40).

1.1.3 Symptome und Folgen

Ein T2DM im Rahmen eines metabolischen Syndroms kann sich besonders schädlich auf Stoffwechselprozesse des Körpers auswirken. Insbesondere Muskulatur, Leber und Fettzellen sind von der verminderten Insulinwirksamkeit betroffen. So kann als Folge zum Beispiel eine Fettleber entstehen, die wiederum zu der Verstärkung der Hyperglykämie und Hyperinsulinämie beiträgt (Hien et al., 2013, S. 40-41). Als häufige Begleiterscheinungen treten Sehverschlechterungen und psychische Veränderungen auf. Neben einer höheren Infektionsneigung wird zudem eine Dyslipidämie als weiteres Symptom bei T2DM beobachtet (Hien et al., 2013, S. 42). Harnflut bzw. erhöhtes Wasserlassen, was häufig in Folge der osmotisch bedingten Glukoseausscheidung auftritt, führt bei vielen Betroffenen von einer Polyurie zu einer Polydipsie, die durch ein gesteigertes Durstempfinden und vermehrte Flüssigkeitsaufnahme gekennzeichnet ist (Schatz, 2013, S. 14; Weber, 2014, S. 145-149).

Zu den primären Folgeerkrankungen von Diabetes mellitus gehört zum einen die Makroangiopathie, welche durch koronare Herzerkrankung, Herzinfarkt und Herzinsuffizienz, zerebrovaskuläre Sklerose und zerebrale Insulte sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit gekennzeichnet ist. Diese Krankheiten treten u.a. bereits im Rahmen des metabolischen Syndroms auf. Zum anderen gehört die Mikroangiopathie zu den häufigen Folgeerkrankungen des chronischen Diabetes mellitus. Hierzu zählen die diabetische Retinopathie und Makulopathie sowie die diabetische Nephropathie. Eine weitere Folgeerkrankung ist die diabetische Neuropathie, bei der Betroffene das diabetische Fußsyndrom, eine arterielle Hypertonie oder Dyslipidämie entwickeln können. Diese drei übergeordneten Krankheiten tragen zu einer reduzierten Lebenserwartung bei (Hien et al., 2013, S. 2-3). In vielen Fällen endet die Krankheit aufgrund einer dieser Folgeerkrankungen tödlich. Laut World Health Organization (WHO) starben im Jahr 2019 allein zwei Millionen Menschen an Nierenversagen als Folge von Diabetes mellitus (WHO, o. J.).

1.1.4 Laborparameter zur Diagnose eines Diabetes Typ 2

Die Nationalen Versorgungsleitlinien für T2DM (NVL) listen folgende Parameter zur Diagnose eines T2DM auf: die Nüchternplasmaglukose (NPG), der HbA1c-Wert, der orale Glukose-Toleranz-Test (oGTT) sowie die Gelegenheitsplasmaglukose (GPG) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2023, S. 55). Eine Diabetes-Diagnose sollte auf Grundlage von mindestens zwei Werten erfolgen (NPG + HbA1c, NPG + GPG, 2x NPG oder HbA1c + GPG). Die Diagnose gilt als bestätigt, sofern zwei Laborparameter im pathologischen Bereich liegen (BÄK et al., 2023, S. 53).

Die NPG spiegelt den Blutzuckerspiegel im nüchternen Zustand zum Zeitpunkt der Messung wider. Zur Bestimmung dieses Wertes wird ein Nahrungsverzicht von 8-12 Stunden empfohlen. Zudem ist die Berücksichtigung des Tagesrhythmus bei der Messung ein wichtiger Faktor (BÄK et al., 2023, S. 55). Bei gesunden erwachsenen Menschen sollte dieser Wert idealerweise unter 100 mg/dl^3 ($< 5,6 \text{ mmol/l}$) liegen. Überschreitet der Wert die Grenze von 100 mg/dl^3 , spricht man bereits von einem erhöhten Risiko für Diabetes. Ein Diabetes kann ab einem Blutzuckerspiegel von 126 mg/dl diagnostiziert werden (BÄK et al., 2023, S. 51).

Die GPG sollte laut NVL standardmäßig in die Diabetes-Diagnose einbezogen werden. Zur Bestimmung dieses Wertes ist keine Nüchternheit der/des Patient*in erforderlich und die Messung kann zu jeder beliebigen Tageszeit erfolgen (BÄK et al., 2023, S. 55). Ab einem Wert von 200 mg/dl oder höher ($\geq 11,1 \text{ mmol/l}$) kann von einem T2DM gesprochen werden. Es ist jedoch wichtig, den Wert nicht isoliert zu betrachten (BÄK et al., 2023, S. 51). Die GPG wird zur Bestätigung der Diagnose herangezogen, sofern das Ergebnis im pathologischen Bereich liegt. Allerdings kann sie nicht zur Ausschlussdiagnostik herangezogen werden, da es an einer Standardisierung fehlt (BÄK et al., 2023, S. 55).

Neben dem NPG und GPG ist auch der HbA1c-Wert ein wichtiger Parameter zur Diagnose und insbesondere Kontrolle von Diabetes. HbA1c entsteht durch eine spontane Reaktion zwischen Glukose und Hämoglobin (Pohanka, 2021) und spiegelt den durchschnittlichen Plasmaglukosespiegel der letzten 8-12 Wochen wider (BÄK et al., 2023, S. 55). Daher ist der HbA1c ein adäquater Marker für den Langzeit-Blutzuckerspiegel im Diabetesmanagement. Ein Diabetes liegt vor, wenn der HbA1c-Wert $6,5\%$ oder höher ($\geq 48 \text{ mmol/mol}$) ist (BÄK et al., 2023, S. 51).

Zuletzt wird der oGTT als Diagnoseparameter aufgeführt. Der Test misst, wie gut der Körper Glukose tolerieren und in die Zellen aufnehmen und verarbeiten kann. Dazu wird der Anstieg des Blutzuckerspiegels nach der oralen Aufnahme einer Zuckerpflasterlösung in gleichmäßigen Zeitintervallen gemessen und beobachtet (Nauck et al., 2020, S. 12). Der/die Patient*in sollte vor dem Test 8-12 Stunden lang nichts gegessen haben (BÄK et al., 2023, S. 56). Die Werte, die auf einen T2DM hinweisen, orientieren sich an der NPG ($\geq 126 \text{ mg/dl}$) sowie an dem GPG zwei Stunden nach oraler Glukoseaufnahme ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) (BÄK et al., 2023, S.54).

Diese Parameter spielen nicht nur bei der Diagnose von T2DM eine entscheidende Rolle, sondern sind auch bei der weiteren Überwachung und Therapie von T2DM essenziell, um Schwankungen des Blutzuckerspiegels beobachten zu können. Aus diesem Grund wird besonders älteren Menschen mit T2DM zur regelmäßigen Glukoseselbstkontrolle geraten (Bahrman et al., 2018, S.52). Eine Studie aus dem Jahr 2000 konnte belegen, dass eine gute Kontrolle des Blutzuckerspiegels mit einer

Verringerung der diabetesbedingten Morbidität und Mortalität sowie einer verbesserten Gesamtüberlebensrate einhergeht (Stratton et al., 2000). Auch aktuellere Studien bestätigen die Bedeutung des Blutzuckerspiegels für die Diabeteskontrolle (Gernstein et al., 2008).

1.1.5 Aktuelle Behandlungsmethoden, Kritik und Alternativen

Aufgrund der schwerwiegenden Folgeerkrankungen und des hohen Leidensweges existiert bereits ein umfangreiches Konzept für eine T2DM -Therapie. Die Behandlungsmethoden setzen sich laut Hien et al. aus zwei zentralen Elementen zusammen (Hien et al., 2013, S. 196), welche auch durch die NVL gestützt werden (BÄK et al., 2023, S.79). Ein Teil davon ist die Basistherapie, welche eine Umstellung des Lebensstils beinhaltet. Dazu gehört eine Änderung der Ernährung sowie der Verzicht auf Nikotin in Kombination mit regelmäßiger körperlicher Aktivität (Hien et al., 2013, S. 140). Dies soll, bei Vorhandensein eines Metabolischen Syndroms, langfristig zu einer Gewichtsreduktion führen und den Stoffwechsel verbessern (Hien et al., 2013, S. 196). Die zweite Methode zur Behandlung von T2DM erfolgt durch eine medikamentöse Therapie, welche aus oralen Antidiabetika und/oder Insulin besteht. Hierbei sind die Therapieziele/-methoden individuell festzulegen und nach Hien & Böhm abhängig von folgenden Einflussfaktoren:

- „Grad der Stoffwechselstörung
- Bestehende Begleit- und Folgeerkrankungen
- Bereitschaft des Patienten, die gewählte Therapieform mitzutragen und verantwortungsbewusst durchzuführen“ (Hien et al., 2013, S. 197).

Die medikamentöse Therapie sollte erst nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen Basistherapie und unter Berücksichtigung individueller Therapieziele sowie Fortführung der nicht-medikamentösen Therapie erfolgen (BÄK et al., 2023, S. 77).

Gemäß der aktuellen Nationalen Versorgungs-Leitlinie (NVL) für T2DM bleibt Metformin bei einer medikamentösen Therapie das Antidiabetikum der ersten Wahl. Das Biguanid-Derivat senkt den Blutzucker, indem es die Produktion von Glukose hemmt und die Insulinsensitivität in Leber und peripheren Geweben verbessert (BÄK et al., 2023, S. 85-86). Obwohl dieses Antidiabetikum wirksam ist, weisen Kritiker*innen immer wieder auf dessen Nebenwirkungen hin. Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2022, die zum Thema Metformin-Toxizität forschte, konnte insgesamt 242 Einzelfälle aus 158 Fallberichten und 26 Fallserien aus den Jahren 1975-2021 identifizieren, die eine kumulative Mortalität von 19,8 % aufwiesen. Die Mehrheit wurde aus Diabetiker*innen gebildet (88,4 %). 76,4 % dieser Patient*innen nahmen Metformin im Zuge einer Therapie ein, woraufhin die

Dosen toxische Wirkungen entwickelten. 224 Patient*innen entwickelten dabei eine Metformin-assoziierte Laktatazidose (MALA) mit gastrointestinalen und neurologischen Symptomen (Juneja et al., 2022). Eine Laktatazidose tritt auf, wenn die Laktatkonzentration erhöht ist ($> 5 \text{ mmol/l}$) und gleichzeitig ein niedriger pH-Wert ($< 7,36$) vorliegt (Hien et al., 2013, S. 96). Im schlimmsten Fall kann eine Laktatazidose zu tödlichem Nierenversagen führen (EMA, 2016), weshalb auch in den Fallberichten häufig eine Nierenersatztherapie, Vasopressoren oder invasive mechanische Beatmung zum Einsatz kamen (Juneja et al., 2022).

Auch in den NVL werden die Risiken des Medikaments unter dem Punkt „Sicherheitsaspekte“ aufgeführt (BÄK et al., 2023, S. 86). Neben der lebensbedrohlichen Laktatazidose wird das Risiko eines Vitamin-B12-Mangels genannt (BÄK et al., 2023, S. 86), der zu Blutarmut und neurologischen sowie anderen Folgeerkrankungen führen kann (Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE), o. J.). Besonders gefährdet sind Menschen, die sich vegetarisch oder vegan ernähren oder von gastrointestinalen Erkrankungen betroffen sind. Auch Personen höheren Alters haben ein erhöhtes Risiko, da sich ihr Vitamin-B12-Spiegel oft im kritischen Bereich bewegt (Arzneimittelkammer der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), o. J.).

Bei vielen anderen zugelassenen Medikamenten zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 bestehen ebenfalls Risiken für Nebenwirkungen. Mögliche Nebenwirkungen sind u.a. genitale Infektionen (z.B. bei SGLT2-Inhibitoren), gastrointestinale Beschwerden (z.B. bei GLP-1-RA), Pankreatitis (z.B. bei DPP-4-Inhibitoren) oder Hypoglykämien (z.B. bei Sulfonylharnstoffen oder Insulin) (BÄK et al., 2023, S. 82-84). Erhält der/die Patient*in eine Kombinationstherapie, die in der Regel aus Metformin und Basalinsulin oder Metformin, SGLT2-Inhibitor/GLP-1-RA und Basalinsulin besteht (BÄK et al., 2023, S. 104), werden diese Risikofaktoren gebündelt. Dies stellt für die Patient*innen und insbesondere für ältere Personen, die zur besonders empfindlichen Personengruppe (YOPI = young, old, pregnant, immunosuppressed) gehören, eine große Gefahr dar. Gemäß dem Deutschen Gesundheitsbericht von 2022 sind Menschen im Alter von 75-79 Jahren am stärksten von Diabetes betroffen (DDG & diabetesDE, 2022, S. 11).

Gleichzeitig wächst bei einigen Menschen der Wunsch nach alternativen Heilmethoden. Nach einer Studie aus dem Jahr 2021 sind immerhin 34,9 % von 2009 deutschen Befragten der Meinung, „ohne die Erweiterung um alternative Heilverfahren kann die moderne Medizin ihren Patienten nicht wirklich helfen“ (Mestel, 2021a, S. 6). Bei Auseinandersetzung mit Therapieformen dieser sogenannten „alternativen Medizin“ stößt man neben dem Einsatz von Kräutern und anderen Pflanzen immer wieder auf eine bestimmte Form der Therapie: die sogenannte Mykotherapie, die auf der Verwendung von Pilzen als therapeutisches Mittel beruht (Büssing & Hübner, 2009, S. 519, zitiert nach Lelley, 1997). Besonders im Einsatz sind dabei Pilzsorten, wie der glänzende

Lackporling (*Ganoderma lucidum*; auch bekannt als Reishi), *Inonotus-obliquus*-Anamorphe (auch bekannt als Chaga) oder der chinesische Raupenpilz *Cordyceps sinensis* (Dörfelt et al., 2022, S. 207). Im Rahmen der Mykotherapie sind sogenannte 'Heilpilze', 'medizinische Pilze' oder 'Vitalpilze' besonders bei Heilpraktiker*innen beliebt. Einige von ihnen bewerben diese Pilze mit gesundheitsfördernden Eigenschaften, bis hin zu Heilversprechen bei schweren Krankheiten wie Krebs. Diese Versprechen werden jedoch selten mit Belegen oder Quellenangaben untermauert (Ernst, 2023, S. 100).

Die Pilzpräparate, die für eine Mykotherapie verwendet werden, können mittlerweile über diverse Internetanbieter oder Reformhäuser erworben werden. Viele Unternehmen, die Nahrungsergänzungsmittel vertreiben, bieten auch die oben genannten Pilzsorten an. Obwohl Pilze in Deutschland offiziell nicht als Medikamente zugelassen sind, verwenden auch Internetanbieter Begriffe wie 'Heilpilz' oder 'Vitalpilz'. Auch in diesem Fall fehlt die Evidenz oder eine Nennung von Quellen, auf denen die Aussagen beruhen (vgl. <https://www.sunday.de/bio-cordyceps-extrakt-kapseln-set.html>).

Das folgende Kapitel widmet sich Beispielen von Pilzen, die für den Menschen über viele Jahre von medizinischer Bedeutung sind und waren. Es werden sowohl Beispiele aus der Volksmedizin als auch moderner Medizin berücksichtigt. In diesem Rahmen wird auch der Ursprung vieler heilversprechender Aussagen, die im Internet kursieren, untersucht.

1.2 Die Bedeutung von Pilzen in der TCM und modernen Medizin

Die Verwendung von Pilzen in der Volksmedizin hat eine lange historische Tradition, die bis in die Steinzeit zurückreicht. Schon die Eis-Mumie Ötzi trug einen Pilz namens Birkenporling bei sich. Dieser wurde aufgrund seiner anthelminthischen Wirkung gegen Würmer oder andere Parasiten als eine Art Medikament interpretiert (Nerlich et al., 2021, S. 537).

Die umfangreichste Dokumentation über die medizinische Verwendung von Pilzen bietet die TCM. Praktizierende der TCM berufen sich dabei auf jahrhundertealte Schriften, die *Materia Medica*, die als die ersten Aufzeichnungen der TCM gelten und schon seit über 2000 Jahren über Pilze, wie *Cordyceps*, berichten (A Elkhateeb & Gm, 2022, S. 567). Die Schriften und Praktiken der TCM bilden einen großen Anteil der Grundsätze, auf die sich diverse Heilpraktiker*innen oder Internetanbieter*innen in ihren Praktiken und Health Claims stützen (Ernst, 2023, S. 132).

Die „Alternative Medizin“, unter welche auch die TCM fällt, wird im wissenschaftlichen Konsens kontrovers diskutiert, da sie häufig keine evidenzbasierte Datenlage widerspiegelt. Dennoch gibt es auch in der modernen Medizin Pilze, die im großen Umfang als Arzneimittel eingesetzt werden. Das

wohl bekannteste Beispiel ist das Antibiotikum Penicillin, das aus dem Schimmelpilz *Penicillium chrysogenum* gewonnen wird und eine entscheidende Rolle bei der Bekämpfung bakterieller Infektionen spielt (Hänsel, 2002, S. 322). Auch das Immunsuppressivum Cyclosporin gilt als bekanntes Arzneimittel und wird aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gewonnen (Hänsel, 2002, S. 347).

Es gibt viele weitere Beispiele für Arzneimittel in der Medizin, bei denen die Herstellung oder Wirkung ohne Pilze oder andere Mikroorganismen nicht möglich wäre. Diese Arzneimittel unterliegen jahrelanger Forschung und Prüfung am Menschen. Die Suche nach offiziell zugelassenen Medikamenten aus Pilzen für eine medikamentöse Diabetestherapie war erfolglos.

In der TCM hingegen wird bei einigen Pilzen von antidiabetischen Eigenschaften gesprochen. Insbesondere die unter den 'Heilpilzen' populären Pilze *Cordyceps sinensis* und *Cordyceps militaris* wurden in diesem Zusammenhang häufig hervorgehoben (Taştekin & Özenver, 2023, S. 355-356).

1.3 Cordyceps

Das folgende Kapitel widmet sich der genaueren Betrachtung des Pilzes Cordyceps. Dabei wird dieser zunächst klassifiziert und anschließend in seine beiden populärsten Arten *Cordyceps sinensis* und *Cordyceps militaris* unterteilt. Im Anschluss werden die Inhaltsstoffe der Pilze, insbesondere im Hinblick auf ihre Relevanz für eine T2DM-Therapie, im Detail betrachtet.

1.3.1 Klassifizierung Cordyceps

Unter die Gattung Cordyceps der Familie *Clavicipitaceae* fallen ca. 400 verschiedene Arten des Pilzes, die sich hauptsächlich in die Untergattungen *Cordyceps s.lat.*, *Metacordyceps*, *Elaphocordyceps* und *Ophiocordyceps* einteilen lassen. Diese Cordyceps-Arten sind parasitäre Pilze und benötigen Insekten- oder Spinnenwirte, um sich fortzupflanzen (Holliday, 2017, S. 69). Bei der Recherche dieser Pilzgattung stellte sich heraus, dass die am häufigsten untersuchten Cordyceps-Arten der chinesische Raupenpilz *Cordyceps sinensis* (ursprünglich *Ophiocordyceps sinensis*) und die Puppenkernkeule *Cordyceps militaris* sind.

1.3.2 Cordyceps sinensis

Cordyceps sinensis (Abk. CS) ist die wohl bekannteste Art der umfangreichen Gattung der Cordyceps-Pilze. In den „Essentials of the Materia Medica: Ben Cao Bei Yao 1694“ wurden einige Eigenschaften des Pilzes aufgeführt, die bis heute die Grundlage vieler Studien darstellen. Autor

Wang Ang beschrieb Wirkungen wie Nierenstärkung, Wundheilung, Schutz der Lunge und Verwendung bei Husten, die allesamt Cordyceps zugeschrieben wurde (Lin & Li, 2011). Menschen in der Provinz Nord Yunnan, China nutzen CS, um ihr Sehvermögen zu verbessern sowie Calciummangel, Verdauungsstörungen, Bluthochdruck und Diabetes zu behandeln (Pang et al., 2023, S. 194). Hierbei wurde der Pilz entweder als vermahlene Fruchtkörper-Pulver in alltägliche Nahrungsmittel wie Hühnersuppe gemischt, roh konsumiert oder in Form eines Tonikums eingenommen (Pang et al., 2023, S. 194).

Der Schlauchpilz CS wächst in der Natur ausschließlich in den Bergen Tibets in Höhen von bis zu über 5000 m. Er wächst nur auf toten unterirdischen Mottenlarven, genauer gesagt auf der Himalaya-Geistermotte (Holliday, 2017, S. 62). Nachdem die Larve befallen wurde, bildet der Pilz einen Fruchtkörper aus, der aus der mumifizierten Larve herauswächst. Von der Larve selbst ist lediglich die Chitinhülle übrig. Das Innere wurde vollständig vom Myzel des Pilzes ausgefüllt. Der Fruchtkörper besitzt eine schwarze Farbe, während der Insektenkörper eine gelbliche Färbung aufweist (siehe Abbildung 1) (Pan, 2018, S. 254).



Abbildung 1: Morphologie von natürlich wachsendem *Cordyceps sinensis*

Quelle: Pan, 2018

In der Medizin und Forschung ist insbesondere die Raupe von Interesse, die aus Chitin und Myzel besteht. Sie ist reich an Polysacchariden und Aminosäuren. Insbesondere die Beta-Glucane der Polysaccharide wurden in bisherigen Studien auf ihre Wirkmechanismen erforscht (Holliday, 2017, S. 64). Der Pilz, der bisher fast ausschließlich von der Bevölkerung Asiens verwendet wurde, hat seit den 1980er Jahren aufgrund zahlreicher heilversprechender Studien nun auch global stark an Aufmerksamkeit und Beliebtheit gewonnen. Die steigende Nachfrage kollidiert jedoch mit der jährlich geringeren Ernte und dem somit sinkenden Angebot des Pilzes, welches auf Einflüsse, wie Überernte zurückzuführen ist. Der Pilz ist vom Aussterben bedroht, wodurch die Preise immer weiter steigen (Holliday, 2017, S. 68-70). Die Wirkstoffe des Pilzes setzen sich aus unzähligen Artenkomplexen zusammen, die sowohl aus den Inhaltsstoffen dieser speziellen Mottenlarvenart als

auch aus anderen *Cordyceps*-Arten stammen. Daher ist die Kultivierung dieser seltenen Pilzart unter Erhalt der bioaktiven Wirkstoffe aktuell nicht vollständig oder nur schwer möglich (Holliday, 2017, S. 64).

Um die Nachfrage nach dem beliebten Pilz dennoch zu stillen, wird auf alternative *Cordyceps*-Arten gesetzt, bei denen eine Kultivierung einfacher gelingt. Eine dieser Arten ist *Cordyceps militaris*.

1.3.3 *Cordyceps militaris*

Cordyceps militaris (Abk. CM) ist die zweithäufigste untersuchte Art der *Cordyceps*-Pilze und wird heutzutage in großem, kommerziellem Stil kultiviert (siehe Abbildung 2) (Taştekin & Özenver, 2023, S. 360). Im Gegensatz zu CS ist die Kultivierung von CM einfacher und kostengünstiger. Daher bestehen auch die meisten *Cordyceps*-Nahrungsergänzungsmittel aus CM (Taştekin & Özenver, 2023, S. 347).



Abbildung 2: Kultivierter *Cordyceps militaris*

Quelle: Dalong Biotechnology, o. J.

Es handelt sich bei diesem Pilz um mit CM infizierte Seidenraupenpuppen. Der aus ihnen wachsende Fruchtkörper weist eine orange-rötliche Farbe auf (siehe Abbildung 3) (Pan, 2018, S. 262-266).

Da die Kultivierung mit Insekten teuer und nicht immer zugänglich ist, werden CM-Pilze auch seit einigen Jahren auf Getreidesubstraten, wie Reis oder Mais gezüchtet. Die Kombination aus Reis und Seidenraupenpuppen hat sich dabei als nährstoffreichster Nährboden erwiesen (Shrestha et al., 2012, S. 605-606).



Abbildung 3: Morphologie von natürlich wachsendem *Cordyceps militaris*

Quelle: Taştekin & Özenver, 2023, zitiert nach Wikimedia Commons

1.3.4 Bioaktive Inhaltsstoffe von CS und CM und ihre Bedeutung für T2DM

Beide Cordyceps-Arten, CS und CM, beinhalten eine Vielzahl von bioaktiven Verbindungen, die für ihre potenziell gesundheitsförderlichen Eigenschaften verantwortlich gemacht werden. Dabei weisen sie eine ähnliche chemische Zusammensetzung auf (Zhang et al., 2019, S.907). Im Folgenden werden insbesondere die Inhaltsstoffe der Pilze erläutert, die im Zusammenhang mit einem T2DM interessant sein könnten.

Ein stark erforschtes Gebiet in der Diabetesforschung ist der Einfluss von Polysacchariden auf die Erkrankung. Studien haben gezeigt, dass Polysaccharide entzündungshemmende und immunmodulatorische Eigenschaften besitzen (Bi et al., 2018), die möglicherweise zur Verbesserung der Insulinresistenz und zur Regulation des Blutzuckerspiegels bei Diabetes beitragen können (Zhao et al., 2023). Das Vorkommen von Polysaccharid-Verbindungen wurde in Studien sowohl bei CS (Zhou et al., 2009) als auch bei CM (Bi et al., 2018) nachgewiesen.

Der wohl bedeutendste Inhaltsstoff neben den Polysacchariden ist der Wirkstoff Cordycepin, der in den Cordyceps-Pilzen enthalten ist (Ahn et al., 2000; Yang et al., 2010). Frühere Studien haben gezeigt, dass diese bioaktive Verbindung die Glukoseaufnahme in die Zellen fördert und die Insulinsensitivität verbessert, was zu einer besseren Kontrolle des Blutzuckerspiegels führt (Ma et al., 2015).

Außerdem sind in beiden Pilzen Steroide wie Ergosterol enthalten (Li et al., 2004). Dieser Wirkstoff besitzt potenziell entzündungshemmende Eigenschaften, die bei diabetischer Nephropathie vielversprechend sein könnten (Liu et al., 2020).

1.4 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mithilfe einer systematischen Literaturrecherche Studien zu identifizieren, die den blutzuckersenkenden Einfluss der Pilzarten untersuchen. Da beide Pilze ähnliche Inhaltsstoffe aufweisen, sich jedoch in Kultivierung und Preis deutlich unterscheiden, ist es naheliegend, verschiedene Studienergebnisse zur Wirkung beider Pilze zu betrachten und gegenüberzustellen. Die Parameter NPG und/oder oGTT sollen genauere Erkenntnisse über die blutzuckersenkende Wirkung der Pilze liefern.

Signifikante Ergebnisse der Literaturrecherche könnten wichtige Anstöße für weiterführende Humanstudien liefern.

Der Literaturrecherche liegen die folgenden Fragestellungen zugrunde:

1. Welchen Einfluss haben *Cordyceps sinensis* und *Cordyceps militaris* auf den Blutzuckerspiegel von Typ 2-diabetischen Ratten/Mäusen?
2. Besitzen *Cordyceps sinensis* und *Cordyceps militaris* blutzuckersenkende Eigenschaften bei Typ 2-diabetischen Ratten/Mäusen?

2. Methodik

In diesem Abschnitt werden die Methoden beschrieben, die für die Durchführung der Literaturrecherche verwendet wurden. Es werden die Suchstrategie der Literaturrecherche, die Ein- und Ausschlusskriterien, das Search-Flow-Chart sowie eine Tabelle, die die ausgewählten Studien darstellt, behandelt.

Da bei einer vorherigen Eigenrecherche herausgefunden wurde, dass es nicht genügend Humanstudien zum Einfluss der Pilze CS und CM auf den Blutzuckerspiegel bei T2DM-Diabetiker*innen gibt, wird eine systematische Literaturrecherche durchgeführt, die ausschließlich Tiermodelle, insbesondere Nagetiere, betrachtet.

2.1. Suchstrategie der Literaturrecherche

Für die vorliegende systematische Literaturrecherche wurde die wissenschaftliche Datenbank PubMed im Zeitraum vom 01.02.2024 bis 04.03.2024 genutzt. Da die Datenbank aus den USA stammt wurden alle Suchanfragen in Englischer Sprache formuliert.

Zur Präzisierung der Suche nach relevanten Studien wurden die Booleschen Operatoren „AND“ und „OR“ verwendet. Bei der ersten Recherche wurden geeignete Studien zu den Themenbereichen CS oder CM und Diabetes mellitus Typ 2 gesucht. Die Booleschen Operatoren „AND“ und „OR“ wurden verwendet, um die Suchbegriffe zu verknüpfen, sodass sich folgender Suchbegriff ergab: „cordyceps sinensis OR cordyceps militaris AND type 2 diabetes“. Die zweite Recherche zielte darauf ab, Studien zu finden, die den Zusammenhang zwischen CS oder CM und dem Blutzuckerspiegel untersuchen. Der Suchbegriff lautete: „cordyceps sinensis OR cordyceps militaris AND blood glucose“.

Zunächst wurden Duplikate aus den Suchergebnissen entfernt, was zu einer leichten Reduktion der Ergebnisanzahl führte. Anschließend wurden Überschneidungen zwischen den Ergebnissen der beiden Suchanfragen berücksichtigt. Im Titel- und Abstract/Volltext-Screening wurden gezielte Ein- und Ausschlusskriterien angewandt, die im Folgenden näher erläutert werden.

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Nach dem Ausschluss von Duplikaten wurden Titel und Volltexte auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Dabei wurden ungeeignete Ergebnisse herausgefiltert und relevante Ergebnisse identifiziert. Zu den Einschlusskriterien gehören primär Studien, die den Einfluss von CS oder CM auf den Blutzuckerspiegel bei diabetischen Ratten oder Mäusen untersuchten. Dies umfasste Studien, die die Wirkung von unterschiedlichen Darreichungsformen der Cordyceps-Pilze erforschten (z.B. Alkohol- oder Wasser-Extrakte oder Pulver). Studien, die den Einfluss anderer Pilze oder Substanzen untersuchten, die nicht CS oder CM sind, wurden ausgeschlossen.

Es wurden nur Studien einbezogen, die den Blutzuckerspiegel als primären Parameter untersuchten und diesen quantitativ durch Blutprobenentnahmen und/oder einen oGTT maßen. Studien, die keinen klaren Bezug zum Blutzuckerspiegel oder zur Diabetesforschung aufweisen, wurden entfernt. Ebenso wurden Studien nicht genutzt, die sich in ihrem Titel oder ihrer Methodik auf andere Wirkungsweisen oder Parameter konzentrierten. Zudem ist eine Voraussetzung, dass die Studien mit dem Tiermodell arbeiten und In-vivo-Experimente an Nagetieren (Mäusen und Ratten) durchführen. In-vitro-Experimente sowie Humanstudien wurden ausgeschlossen.

Die Studien mussten in englischer oder deutscher Sprache veröffentlicht worden sein. Es wurden ausschließlich Originalartikel oder Forschungsberichte ausgewählt, die als Volltexte frei verfügbar waren. Rezensionen, Fallberichte oder subjektive Artikel/Essays wurden ausgeschlossen. Um die Studienlage so aktuell wie möglich zu halten, wurden alle Studien, die älter als 15 Jahre waren, ausgeschlossen.

Diese Suchstrategie führte zu insgesamt sieben passenden und für die Forschungsfrage relevanten Studien aus beiden Sucheinträgen. Der Search Flowchart bildet die genaue Vorgehensweise in übersichtlicher Folge ab.

2.3. Search Flowchart

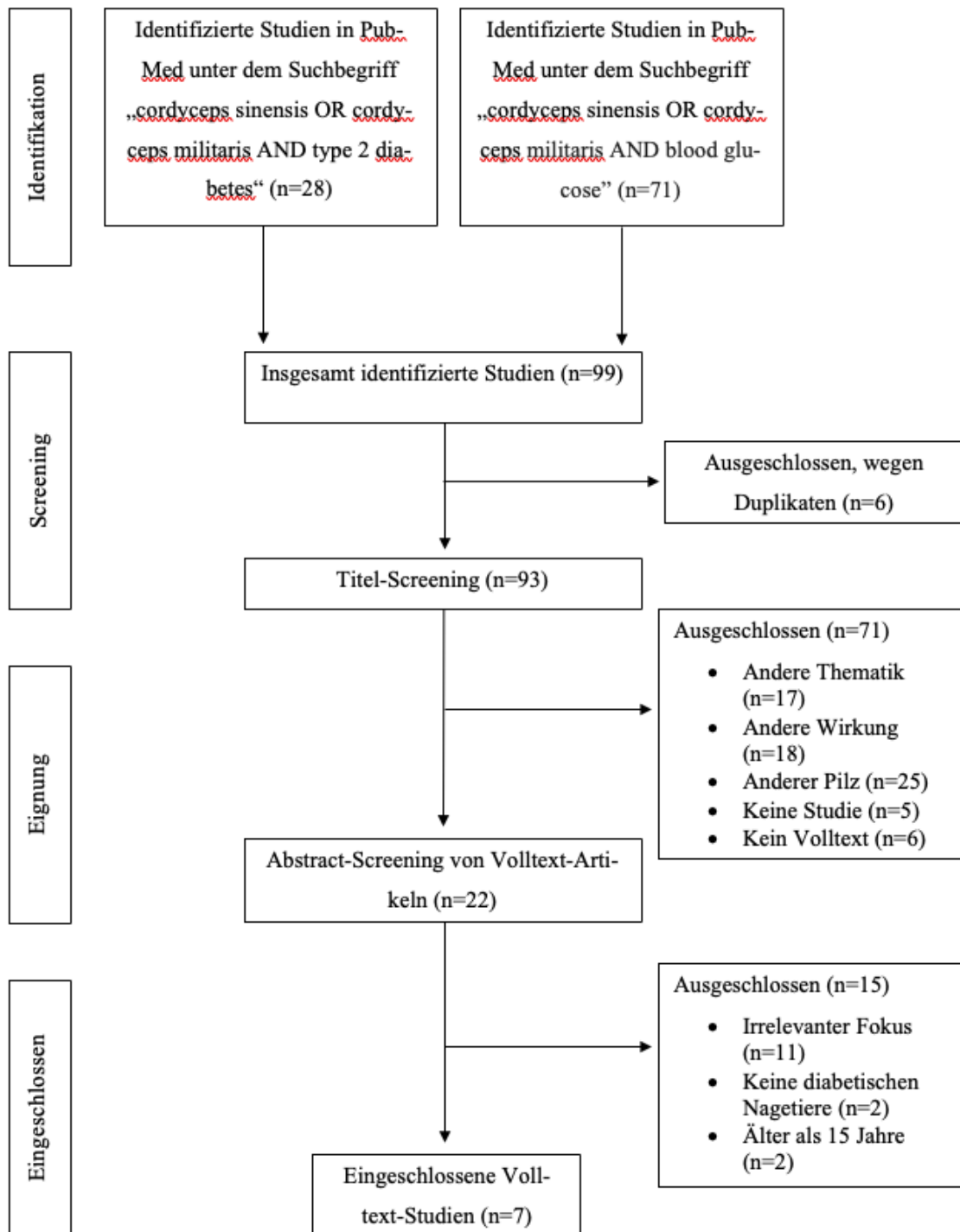


Abbildung 4: Search Flowchart

Quelle: eigene Darstellung

3. Ergebnisse

Das folgende Kapitel präsentiert die Ergebnisse, die durch die systematische Literaturrecherche erzielt wurden. Zunächst werden die methodischen Rahmenbedingungen der Studien erläutert, die im Studienvergleich teilweise identisch oder sehr unterschiedlich waren. Diese Erläuterungen sollen zu einem besseren Verständnis der Studiendesigns und -methoden beitragen. Anschließend werden die wichtigsten Studien in einer Tabelle anhand des PICOR-Schemas dargestellt. Somit wird eine erste Übersicht der Studienergebnisse gegeben. Das Kapitel schließt mit einer detaillierten Erläuterung der Ergebnisse jeder Studie ab.

3.1. Methodische Rahmenbedingungen der Studien

Alle Tiere wurden vor Durchführung der Versuche mit Streptozotocin (STZ), Alloxan oder einer fettreichen bzw. fett- und saccharosereichen Diät diabetisch gemacht. In einigen Studien wurde auch eine Kombination dieser Methoden angewendet.

STZ und Alloxan gelten in der Diabetesforschung als die am häufigsten verwendeten chemischen Verbindungen, um einen künstlichen Diabetes mellitus zu simulieren. Sie werden insbesondere in Tierstudien eingesetzt, um das antidiabetische Potenzial von bioaktiven Verbindungen oder Pflanzenextrakten zu bewerten (Ighodaro et al., 2017, S. 365). Daher wurden sie auch in den folgenden Studien verwendet. Die beiden Verbindungen gelten als toxisch und können zu einer Zerstörung der Beta-Zellen führen, was Diabetes auslöst (Lenzen, 2008, S. 217, zitiert nach Lenzen, 1996 & Arison, 1967).

Zudem werden die sogenannte High-Fat-Diät (HFD) oder die High-Fat-High-Saccharose-Diät (HFHSD) oft zum Auslösen eines Diabetes bei Versuchstieren verwendet. Dabei erhalten die Tiere über mehrere Wochen hinweg ein Futtergemisch, das hauptsächlich aus Fett bzw. Fett und Saccharose besteht und so zu Adipositas führt, die wiederum T2DM auslöst (vgl. Kan et al., Yu et al., Liu et al., Zhao et al.).

Die Studien unterscheiden sich darin, ab welchem NPG-Wert die Tiere als diabetisch eingestuft werden. Die meisten Studien bewegen sich zwischen einem Wert von 11 und 26 mmol/l (vgl. Zhao et al.; Liu et al.; Ma et al.; Dong et al.), welcher sich an den menschlichen Diagnosewerten orientiert. Unter den Studien gibt es jedoch auch Einzelne, die keine Wertebereiche angeben (vgl. Yu et al.; Kan et al.; Guo et al.). Offizielle Richtlinien, ab welchem Wert Mäuse und Ratten als diabetisch gelten, konnten nicht identifiziert werden.

Alle Tiere wurden in einem konstanten 12-stündigen Licht- und Dunkelzyklus gehalten. Der Tagesrhythmus wurde somit berücksichtigt, was den Anforderungen für den oralen Glukosetoleranztest oGTT und die Messung des NPG-Spiegels entspricht. Vor den Messungen der beiden Laborparameter wurden die Tiere stets 8-12 Stunden lang gefastet.

Diese Voraussetzungen gelten für alle Studien und werden daher in der Beschreibung der Versuchsdurchführung nicht erneut erwähnt

3.2 Übersicht der Studien

P Problem/Population	I Intervention	C Control	O Outcome	R Results
Guo et al., 2011: Vanadium-Enriched <i>Cordyceps sinensis</i>, a Contemporary Treatment Approach to Both Diabetes and Depression in Rats				
<p>Untersuchung der Wirkung von fermentiertem CS, angereichert mit Vanadium (VECS), auf Depressionen bei Diabetes und dessen Einfluss auf die Blutzuckerkontrolle in einem Streptozotocin (STZ)-induzierten Rattenmodell</p> <p>Interventions-Zeitraum: 4 Wochen</p>	<p>4 Interventionsgruppen (n=24) mit je 6 STZ-diabetischen Ratten:</p> <p>NaCl-Gruppe: 4 ml isotonische Kochsalzlösung (NaCl) / Tag</p> <p>Vanadium (SV)-Gruppe: 4 ml SV / Tag</p> <p>Fermentierter CM (FMCS)-Gruppe: 4 ml FMCS / Tag</p> <p>VECS-Gruppe: 4 ml VECS / Tag</p>	<p>Eine Kontrollgruppe (n=6):</p> <p>Gesunde Ratten: 4 ml NaCl / Tag</p>	<p>NPG (Blutproben)</p>	<p>Signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels (NPG) bei Verabreichung von VECS. Gleiche Dosen FMCS und SV änderten den Glukosespiegel nicht signifikant.</p>
Kan et al., 2012: Effects of Extract from Solid-State Fermented <i>Cordyceps sinensis</i> on Type 2 diabetes				
<p>Untersuchung der potenziellen Auswirkungen des</p>	<p>3 Interventionsgruppen (n=48) mit je 16 KK/HIJ- und HFD (High Fat Diet) - diabetischen Mäusen</p>	<p>KK/HIJ-Mäuse, die 8 Wochen lang normales Futter bekamen (n=16)</p>	<p>NPG (Blutproben) +</p>	<p>Signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels durch RS aber nicht durch CS.</p>

<p>fermentierten CS-Myzel-Extrakts auf Diabetes, einschließlich der Erhaltung der pankreatischen Beta-Zellen und des Schutzes der Nierenfunktion</p> <p>Interventions-Zeitraum: 4 Wochen</p>	<p>CS- Gruppe: 300 mg/kg Körpergewicht (KG) CS / Tag</p> <p>Antidiabetikum Rosiglitazon (RS) – Gruppe: 0,5 mg/kg KG RS / Tag</p> <p>NaCl-Gruppe: Undef. Menge NaCl / Tag</p>		<p>oGTT</p> <p>Insulin-Toleranztest</p>	<p>Insulin-Toleranz-Test: Nach zweiwöchiger Behandlung konnten weder CS noch RS den NPG-Spiegel signifikant senken.</p>
<p>Dong et al., 2014: Studies on the antidiabetic activities of <i>Cordyceps militaris</i> extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats</p>				
<p>Untersuchung der antidiabetischen Aktivitäten von CM bei Diät-STZ-induzierten T2DM Ratten</p> <p>Interventions-Zeitraum: 3 Wochen</p>	<p>6 Interventionsgruppen (n=42) mit je 7 STZ-diabetischen Ratten</p> <p>Diabetiker-Modellgruppe (DM): täglich NaCl</p> <p>Metformin (DH)-Gruppe: 120 mg/kg KG Metformin / Tag</p> <p>Niedrigdosierte mit CM-Alkoholextrakt (AE) behandelte Gruppe: 0,05 g/kg KG AE / Tag</p>	<p>Eine Kontrollgruppe (n=7):</p> <p>Gesunde Ratten (CT): Täglich undef. Menge NaCl</p>	<p>NPG (Blutproben)</p> <p>oGTT (AUC)</p>	<p>Senkung des NPG bei diabetischen Ratten nach Behandlung mit 120 mg/kg Metformin, 0,05 g/kg KG AE und WE um 46,1%, 86,3% bzw. 85,2% (p < 0,01).</p> <p>oGTT: Verhinderter Anstieg der NPG nach und 120 Minuten durch AE und WE (p < 0,05). Signifikante Verringerung der AUC-Werte bei 0,05 g/kg KG und 2 g/kg KG bei AE und WE (p < 0,01).</p>

	<p>Hochdosierte mit AE behandelte Gruppe: 2 g/kg KG AE / Tag</p> <p>Niedrigdosierte mit CM-Wasserextrakt (WE) behandelte Gruppe: 0,05 g/kg KG WE / Tag</p> <p>Hochdosierte mit WE behandelte Gruppe: 2 g/kg KG WE / Tag</p>				
Ma et al., 2015: Cordycepin from <i>Cordyceps militaris</i> prevents hyperglycemia in alloxan-induced diabetic mice					
<p>Erforschung der möglichen Effekte von Cordycepin von CM auf Diabetes in einem Alloxan-induziertem Mausmodell</p> <p>Interventions-Zeitraum: 3 Wochen</p>	<p>4 Interventionsgruppen (n=48) mit je 12 Alloxan-diabetischen Mäusen:</p> <p>Phenforminhydrochlorid (PH)-Gruppe: 70 mg/kg KG PH / Tag</p> <p>1. Cordycepin-Gruppe: 8 mg/kg KG Cordycepin / Tag</p> <p>2. Cordycepin-Gruppe: 24 mg/kg KG Cordycepin / Tag</p>	<p>2 Kontrollgruppen (n=24) mit je 12 Mäusen:</p> <p>Normale Kontrollgruppe: Undef. Menge NaCl / Tag</p> <p>Diabetische Kontrollgruppe: Undef. Menge NaCl / Tag</p>	<p>NPG (Blutproben)</p>	<p>Zeit- und dosisabhängige antihyperglykämische Wirkung bei den diabetischen Mäusen, die 24 mg/kg KG und 72 mg/kg KG erhielten.</p> <p>→ Senkung des NPG-Spiegels der diabetischen Kontrollgruppe nach 7, 14 und 21 Tagen auf 70% (p < 0,05), 71% (p < 0,05) bzw. 67% (p < 0,01).</p> <p>Ähnliche Wirkung von PH und 72 mg/kg KG Cordycepin auf Reduzierung des NPG. Keine signifikante Wirkung bei 8 mg/kg KG Cordycepin.</p>	

	3. Cordycepin-Gruppe: 72 mg/kg KG Cordycepin / Tag		oGTT	oGTT: Verbesserung der Glukosetoleranz bei den diabetischen Mäusen → Senkung der NPG auf 68% (p < 0,01) und 64% (p < 0,01). Keine signifikante Wirkung bei auf die Glukosetoleranz bei 8 g/kg KG. 24 mg/kg KG und 72 mg/kg KG Cordycepin senkten NPG signifikant.
Yu et al., 2015: Hypoglycemic Activity through a Novel Combination of Fruiting Body and Mycelia of <i>Cordyceps militaris</i> in High-Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes Mellitus Mice				
Untersuchung der blutzuckersenkenden Wirkung der Kombination von Fruchtkörper und Myzel von CM bei HFD-induzierten Mäusen mit T2DM Interventions-Zeitraum: 8 Wochen	Eine Interventionsgruppe (n=6): Diabetische HFD-Mäuse: 360 mg/kg KG CmNo1 (Pulver aus Fruchtkörper und Myzel von CM) / Tag	2 Kontrollgruppen (n=12), mit je 6 Mäusen: Normale Kontrollgruppe: normales Futter (5,5% Fett). Diabetische Kontrollgruppe (DM-Mäuse): fettreiche Diät (HFD mit 61,6% Fett).	NPG (Blutproben) oGTT (AUC)	Erhöhter NPG-Spiegel beim oGTT der DM-Mäuse nach 180 Minuten. Der NPG-Spiegel der Mäuse, die mit CmNo1 behandelt wurden, lag unter dem der DM-Mäuse. Erhöhte AUC-Werte bei CmNo1-Mäusen.
Liu et al., 2016: Antidiabetic and Antinephritic Activities of Aqueous Extract of <i>Cordyceps militaris</i> Fruit Body in Diet-Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague Dawley Rats				

<p>Untersuchung und Bewertung der antidiabetischen und antinephritischen Wirkungen des wässrigen Extrakts aus dem Fruchtkörper von CM bei Diät-STZ-induzierten diabetischen Ratten</p> <p>Interventions-Zeitraum: 4 Wochen</p>	<p>5 Interventionsgruppen (n=30) mit je 6 High-Fat-High-Saccharose-Diet (HFHSD)- und STZ-diabetischen Ratten</p> <p>Diabetiker-Modellgruppe: 2,9 ml/kg KG NaCl / Tag</p> <p>Metformin (MET)-Gruppe: 0,1 g/kg KG Metformin / Tag</p> <p>CM-Gruppe 1: 0,5 g/kg KG CM / Tag</p> <p>CM-Gruppe 2: 1,0 mg/kg KG CM / Tag</p> <p>CM-Gruppe 3: 2,0 g/kg KG CM / Tag</p>	<p>Eine Kontrollgruppe (n=6):</p> <p>Normale Ratten: 2,0 ml/kg KG NaCl / Tag</p>	<p>NPG</p> <p>oGTT</p>	<p>Senkung des NPG-Spiegels in Dosen von 0,5 und 1,0 g/kg KG CM bei diabetischen Ratten um 42,2% bzw. 34,9% (p < 0,01).</p> <p>oGTT: 1,0 g/kg KG CM konnte den Blutzuckerspiegel bei 30 bis 240 Minuten deutlich senken (p < 0,05). 1,0 g/kg KG CM und 100 mg/kg KG Metformin konnten beide eine signifikante Reduktion der AUC aufweisen (p < 0,05).</p>
Zhao et al., 2018: Antioxidant and Hypoglycemic Effects of Acidic-Extractable Polysaccharides from <i>Cordyceps militaris</i> on Type 2 Diabetes Mice				
<p>Untersuchung der blutzuckersenkenden, antioxidativen und schützenden Wirkungen von säureextrahierbaren Polysacchariden (AE-PS) aus Fruchtkörpern von</p>	<p>3 Interventionsgruppen (n=18) mit je 6 HFD- und STZ-diabetischen Mäusen</p> <p>Glimepirid (GL)-Gruppe: 2 mg/kg KG GL / Tag</p> <p>Hochdosierte AE-PS (HAE-PS) -Gruppe: 400 mg/kg KG AE-PS / Tag</p>	<p>2 Kontrollgruppen (n=12):</p> <p>Normale Kontrollgruppe (NC; n=6): Täglich undef. Menge NaCl</p> <p>Modellkontrollgruppe (MC; n=6): Täglich undef. Menge NaCl</p>	<p>NPG</p> <p>oGTT (AUC)</p>	<p>Senkung der NPG bei diabetischen Ratten durch beide AE-PS-Dosierungen im Vergleich zur MC-Gruppe (p < 0,05).</p> <p>oGTT: NPG erreichte in allen Gruppen nach 30 min. den Höhepunkt. Blieb bei</p>

<p>CM bei HFD- und STZ-induzierten Mäusen mit T2DM</p> <p>Interventions-Zeitraum: 4 Wochen</p>	<p>Niedrigdosierte AE-PS (LAE-PS) -Gruppe: 100 mg/kg KG AE-PS / Tag</p>			<p>Interventionsgruppen auf hohem Niveau.</p> <p>Die AUC-Werte ($3217,0 \pm 285,0$) waren in der MC-Gruppe höher als die ($1014,0 \pm 100,2$) in der NC-Gruppe ($p < 0,05$).</p> <p>Behandlung mit AE-PS führte im Vergleich zur MC-Gruppe zu Unterdrückung der AUC.</p>
--	---	--	--	--

Tabelle 1: PICOR-Tabelle

Quelle: eigene Darstellung

3.2. Ergebnisse der Studien

Guo et al., 2011: Vanadium-Enriched *Cordyceps sinensis*, a Contemporary Treatment Approach to Both Diabetes and Depression in Rats

Beschreibung

In dieser Studie wurde untersucht, wie sich fermentierter CS, der mit Vanadium angereichert ist, auf Diabetes und Depressionen auswirkt. Letztere können laut Guo et al. als Folge einer Diabeteserkrankung auftreten (Guo et al., 2011). Besonderes Augenmerk wurde auf den Einfluss des Pilzes auf den Blutzuckerspiegel gelegt. Der Zusammenhang zwischen Diabetes und Depression, der unter anderem anhand eines Schwimmtests gemessen wird, wird in dieser Studie nicht weiter behandelt.

Vanadium-Verbindungen können die Eigenschaften von Insulin imitieren, indem sie stimulierend auf die Lipogenese und die Hemmung der Lipolyse wirken (Duckworth et al., 1988). Zudem konnte Vanadium in vergangenen Studien Glukosestimulation sowie -oxidation in Rattenadipozyten aufweisen (Dubyak & Kleinzeller, 1980; Shechter & Karlish, 1980). In vergangenen Studien wurden antidiabetische Wirkungen bei Patient*innen beobachtet, was die Verbindung als potenziellen therapeutischen Wirkstoff für die Diabetesforschung interessant macht (Goldfine et al., 1995). Vanadium kann jedoch aufgrund seiner Toxizität schwere Nebenwirkungen verursachen (Scior et al., 2005). Es wurde beobachtet, dass niedrig dosierte Spurenelemente in Kombination mit Pilzen dieser Toxizität entgegenwirken oder sie ausgleichen können (Han et al., 2008). Basierend auf diesen Erkenntnissen wurde diese Studie durchgeführt.

Methodik

Zunächst wurden drei verschiedene Substanzen hergestellt, die anschließend den Interventionsgruppen verabreicht wurden. Dazu wurden Myzelien von CS extrahiert, mit Vanadium (SV) angereichert und anschließend 96 Stunden fermentiert. Dies bildete den mit Vanadium angereicherten CS-Extrakt, genannt VECS. Außerdem wurde aus den Myzelien von CS ein Extrakt hergestellt, der ebenfalls 96 Stunden fermentierte (FMCS). Zusätzlich wurde eine Vanadium-Lösung unter Einsatz von Kochsalzlösung (NaCl) hergestellt (SV-Gruppe).

Insgesamt wurden 30 Ratten in vier Interventionsgruppen (n=24) und eine Kontrollgruppe (n=6) aufgeteilt und über einen Zeitraum von vier Wochen behandelt und untersucht. Alle vier Interventionsgruppen, bestehend aus jeweils sechs Ratten, wurden mit STZ diabetogen behandelt.

Die übrigen sechs gesunden Ratten dienten als Kontrollgruppe und erhielten über den vierwöchigen Behandlungszeitraum täglich 4 ml NaCl. Die vier Interventionsgruppen erhielten täglich 4 ml einer jeweils unterschiedlichen Substanz: NaCl, SV, FMCS oder VECS.

Vor und nach dem Behandlungszeitraum wurden den Ratten Blutproben aus der Schwanzvene entnommen, um den Blutzucker mithilfe eines Glucometer-4 zu bestimmen.

Ergebnisse

Die tägliche Verabreichung von 4 ml VECS senkte den Blutzuckerspiegel signifikant bei den diabetischen Ratten. Im Gegensatz dazu wurden bei der gleichen Dosis von FMCS und SV keine signifikanten Ergebnisse festgestellt.

Kan et al., 2012: Effects of Extract from Solid-State Fermented *Cordyceps sinensis* on Type 2 diabetes

Beschreibung

Im Rahmen dieser Studie wurden die potenziellen Auswirkungen eines fermentierten CS-Myzel-Extrakts auf T2DM untersucht. Dabei wurden insbesondere der Erhalt der pankreatischen Beta-Zellen und der Schutz der Nierenfunktion untersucht. In dieser Studie wurde ein Tiermodell unter der Verwendung von KK/HIJ-Mäusen benutzt. Diese stellen ein fettleibiges Diabetikermodell dar, bei dem die AY-Mutation in einen KK-Stamm eingeführt wurde (Kan et al., 2012).

Methodik

Es wurde ein pulverisierter Rohextrakt aus dem fermentierten Myzel von CS verwendet und mit Alkohol extrahiert.

Vor dem Behandlungszeitraum wurden die Mäuse diabetisch gemacht, indem die Interventionsgruppe (n=48) mit einer achtwöchigen HFD gefüttert wurde, die aus 40% Fett bestand. Die Kontrollgruppe (n=16) erhielt normales Futter. Die diabetischen Mäuse wurden zufällig auf insgesamt drei Interventionsgruppen mit je 16 Mäusen aufgeteilt. Während eine Gruppe täglich 300 mg/kg KG des fermentierten CS erhielt, bekam die zweite Gruppe täglich 0,5 mg/kg KG Rosiglitazon (RS), welches zwischen 2000 und 2008 zu den am häufigsten verschriebenen Antidiabetika gehörte (Lebovitz, 2019, S. 151). Die übrigen Mäuse erhielten täglich eine undefinierte Menge an NaCl. Die Substanzen wurden den Mäusen vier aufeinanderfolgende Wochen lang oral verabreicht.

Um den Blutzuckerspiegel stets zu messen, wurden wöchentlich Blutproben entnommen und mit MAJOR 2 analysiert. Zudem wurden sowohl normale als auch diabetische Mäuse einem oGTT unterzogen. Allen Mäusen, sowohl den gesunden als auch den diabetischen, wurden nach einer nächtlichen Fastenperiode 3 g/kg KG D-Glukose über den vierwöchigen Behandlungszeitraum oral verabreicht. Die NPG wurde beim Start des oGTT sowie nach 15, 45, 95 und 135 Minuten mittels Blutproben gemessen. Außerdem durchliefen die Mäuse einen Insulin-Toleranz-Test, der ebenfalls zur Bestimmung des Blutzuckerspiegels diente. Den Mäusen wurden hierfür vier Wochen lang täglich 0,5 U Insulin intraperitoneal verabreicht. Die NPG wurde, so wie beim oGTT, nach 0, 15, 45, 95 und 135 Minuten durch Blutproben gemessen.

Ergebnisse

Die Ergebnisse des oGTT zeigten bei den Mäusen, die mit einer HFD gefüttert wurden, eine höhere Glukoseintoleranz im Vergleich zu den Mäusen, die normale Nahrung erhielten. Nach einer zweiwöchigen Behandlung mit CS oder RS wurde lediglich bei der Interventionsgruppe mit RS ein gesenkter Blutzuckerspiegel festgestellt. Nach vierwöchiger Behandlung wurde festgestellt, dass der Gesamtglukosespiegel durch RS signifikant gesenkt wurde. Obwohl CS den Glukosespiegel leicht senkte, hatte dies keine signifikanten Auswirkungen auf die Untersuchungsergebnisse.

Beim Insulin-Toleranz-Test konnten nach zweiwöchiger Behandlung weder CS noch RS den NPG-Spiegel signifikant senken. Zusätzlich war der Plasmaspiegel von Nicht-Nüchtern-Insulin in der CS-Gruppe erhöht und in der RS-Gruppe gesunken.

Dong et al., 2014: Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats

Beschreibung

Diese Studie untersucht die antidiabetischen Aktivitäten von CM bei Diät-STZ-induzierten diabetischen Ratten. Dabei werden verschiedene Extrakte von CM verabreicht, darunter ein wässriger Extrakt (WE) und ein alkoholischer Extrakt (AE), die in unterschiedlichen Dosierungen getestet werden. Zusätzlich wurde die Wirkung von Metformin vergleichend getestet.

Methodik

Zunächst wurden die Cordyceps-Extrakte aus CM-Myzelien durch eine Wasser- bzw. Alkoholdestillation gewonnen. Der Polysaccharidgehalt betrug in der WE $163 \pm 2,32$ mg/g und in der AE $104 \pm 1,27$ mg/g.

Vor Beginn des Behandlungszeitraums wurden 42 Ratten für 8 Wochen mit einer HFHSD gefüttert und im Anschluss täglich über den Zeitraum von drei Tagen mit 30 mg/kg KG STZ injiziert, um Diabetes zu induzieren. Danach folgte der dreiwöchige Behandlungszeitraum. Die 42 diabetischen Ratten wurden zufällig in sechs gleich große Interventionsgruppen aufgeteilt. Die Ratten der Diabetiker-Modellgruppe (DM-Gruppe) erhielten täglich NaCl, während eine andere Gruppe täglich 120 mg/kg KG Metformin bekam (DH-Gruppe). Für die Cordyceps-Extrakt-Behandlung wurden die AE- und die WE-Gruppe in zwei weitere Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe erhielt den Wirkstoff in einer niedrigdosierten Form von 0,05 g/kg KG, während die andere Gruppe den Wirkstoff in einer hohen Dosis von 2 g/kg KG bekam. Als Kontrollgruppe dienten sieben gesunde Ratten, die täglich NaCl erhielten.

Die Messgrößen, die in dieser Studie verwendet werden, sind der NPG, der aus Blut- und Urinproben gemessen wird, sowie der oGTT. Bei dem oGTT erhielten die Ratten 30 Minuten nach Verabreichung der Substanzen eine orale Glukosegabe von 2 g/kg KG. Der NPG-Spiegel wurde nach 0, 30, 60 und 120 Minuten durch ein Glukose-Assay-Kit analysiert und die AUC, also die Fläche unter der Blutzuckerkurve, berechnet, um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden.

Ergebnisse

Bei den diabetischen Ratten wurde beobachtet, dass die NPG nach der Behandlung mit 120 mg/kg KG Metformin und 0,05 g/kg KG AE bzw. WE um 46,1%, 86,3% bzw. 85,2% reduziert wurde ($p < 0,01$).

Im oGTT konnten AE und WE insbesondere bei 60 und 120 Minuten einen Anstieg des Blutzuckerspiegels verhindern ($p < 0,05$). Im Vergleich zur DM-Gruppe wurde bei den mit 0,05 g/kg KG und 2 g/kg KG behandelten AE- und WE-Gruppen eine signifikante Verringerung der AUC-Werte beobachtet ($p < 0,01$).

Ma et al., 2015: Cordycepin from *Cordyceps militaris* prevents hyperglycemia in alloxan-induced diabetic mice

Beschreibung

Der Zweck dieser Studie bestand darin, die möglichen Auswirkungen von extrahiertem Cordycepin aus CM auf Diabetes mellitus in einem Alloxan-induzierten Mausmodell zu untersuchen. Als Referenz diente das Antidiabetikum Phenforminhydrochlorid (PH), das aufgrund hoher Vorkommnisse Laktatazidosen bei Patient*innen in den meisten Ländern bereits vom Markt genommen wurde (Piel et al., 2015, S. 172).

Methodik

Vor Beginn des Experiments wurden 60 Mäuse mithilfe von Alloxan diabetisch gemacht. Anschließend wurden die diabetischen Mäuse per Zufallsprinzip in fünf Gruppen (n=12) aufgeteilt und einem Hypoglykämie-Aktivitätstest unterzogen. Vier dieser Gruppen dienten als Interventionsgruppen und eine als Kontrollgruppe. Während eines Behandlungszeitraums von drei Wochen erhielt eine der Interventionsgruppen täglich 70 mg/kg KG PH. Die übrigen drei Interventionsgruppen erhielten täglich Cordycepin in unterschiedlichen Dosierungen, welches aus dem Myzel von CM alkoholisch extrahiert wurde. Eine Gruppe erhielt 8 mg/kg KG, eine 24 mg/kg KG und die andere 72 mg/kg KG. Als Kontrollgruppen mit je 12 Mäusen dienten gesunde und diabetische Mäuse, die täglich NaCl bekamen.

Nach Abschluss des Behandlungszeitraums wurden die Mäuse einem oGTT unterzogen. Dabei wurden die Mäuse 90 Minuten vor dem Test mit D-Glukose in einer Dosis von 2 g/kg KG behandelt, entweder mit Cordycepin, PH oder keiner der beiden Substanzen. Vor der Glukosebehandlung und nach 30, 60 und 120 Minuten wurde Vollblut aus der Schwanzvene entnommen und gemessen sowie die AUC-Werte berechnet. Zusätzlich wurde der NPG-Spiegel wöchentlich und nach dem Behandlungszeitraum aus Blutproben mittels der Glukoseoxidase-Methode gemessen.

Ergebnisse

Die diabetischen Mäuse, die 24 und 72 mg/kg KG Cordycepin erhielten, zeigten eine erkennbare blutzuckersenkende Wirkung in zeit- und dosisabhängiger Weise. Im Vergleich zur diabetischen Kontrollgruppe lag die NPG nach 7, 14 und 21 Tagen bei der Gruppe, die 24 mg/kg KG erhielt, bei 70% ($p < 0,05$), 71% ($p < 0,05$) bzw. 67% ($p < 0,01$). Bei der Gruppe, die 72 mg/kg KG erhielt, sank die NPG nach 14 bzw. 21 Tagen im Vergleich zur Kontrollgruppe auf 66% ($p < 0,05$) bzw. 53% (p

< 0,01). PH und 72 mg/kg KG Cordycepin zeigten in diesem Zeitraum eine ähnliche blutzuckersenkende Wirkung. Allerdings war 24 mg/kg KG Cordycepin wirksamer als PH bei der nachhaltigen Senkung. Während des Versuchszeitraums starben drei Mäuse an Alloxan. Die Behandlung mit 24 und 72 mg/kg KG Cordycepin konnte die Sterblichkeit während des Zeitraums auf null reduzieren.

Die Behandlung mit 8 mg/kg KG Cordycepin zeigte keine signifikante Wirkung. Vier Mäuse der Gruppe starben sogar.

Die Ergebnisse des oGTT zeigen eine Verbesserung der Glukosetoleranz bei diabetischen Mäusen sowohl nach Verabreichung von PH als auch Cordycepin. PH hatte nach 30 und 120 Minuten eine positive Wirkung auf die Glukosetoleranz und senkte den Glukosespiegel auf 68% ($p < 0,01$) bzw. 64% ($p < 0,01$) im Vergleich zur diabetischen Kontrollgruppe. Es wurde auch deutlich, dass die Dosierung von 8 mg/kg KG keine signifikante Wirkung auf die Glukosetoleranz hatte. Durch die Verabreichung von 24 mg/kg KG und 72 mg/kg KG Cordycepin wurde der Glukosespiegel signifikant gesenkt.

Yu et al., 2015: Hypoglycemic Activity through a Novel Combination of Fruiting Body and Mycelia of *Cordyceps militaris* in High-Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes Mellitus Mice

Beschreibung

Das Ziel dieser Studie war es, die blutzuckersenkende Wirkung der Kombination von Fruchtkörpern und Myzel des Pilzes CM bei Mäusen mit HFD-induziertem Typ-2-Diabetes mellitus zu untersuchen.

Methodik

Zu Studienbeginn wurden insgesamt 18 Mäuse zufällig in drei gleich große Gruppen aufgeteilt. Eine Gruppe bestand aus gesunden Mäusen, die normales Futter (5,5% Fett) erhielten und als Kontrollgruppe dienten. Die übrigen 2/3 der Mäuse wurden vor Studienbeginn bereits sechs Monate lang mit einer fettreichen Nahrung (HFD) gefüttert, welche aus 61,6 % Fett bestand und dadurch diabetesinduziert waren. Die Hälfte der Mäuse mit Diabetes (DM-Mäuse) wurde einer Interventionsgruppe zugeteilt, während die andere Hälfte als Kontrollgruppe diente. Die Mäuse in der Interventionsgruppe erhielten täglich eine Dosis von 360 mg/kg KG des aus Fruchtkörpern und Myzel hergestellten Cordyceps-Pulvers CmNo1 zusätzlich zur HFD.

Sowohl vor als auch nach dem achtwöchigen Behandlungszeitraum wurden Blutproben aus der Schwanzvene entnommen, um die NPG zu untersuchen. Die Messung erfolgte mithilfe eines

Glukoseoxidase-Streifens. Zusätzlich wurde einmal wöchentlich während des gesamten Behandlungszeitraums ein oGTT durchgeführt, bei dem den Mäusen 3 g/kg KG D-Glucose verabreicht wurde. Der Blutzuckerspiegel wurde nach Beginn der Glukoseverabreichung in Intervallen von 0, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten gemessen.

Ergebnisse

Im oGTT konnte ein erhöhter NPG-Spiegel bei den DM-Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe über einen Zeitraum von 180 Minuten beobachtet werden. Der Blutzuckerspiegel der mit CmNo1 behandelten Mäuse lag hingegen unter dem der diabetischen Mäuse. Die AUC (Area under the Curve)-Werte waren bei den diabetischen Mäusen im Vergleich zur Kontrollgruppe stark erhöht. Gleichzeitig konnte die Behandlung mit CmNo1 eine Reduzierung erzielen.

Liu et al., 2016: Antidiabetic and Antinephritic Activities of Aqueous Extract of *Cordyceps militaris* Fruit Body in Diet-Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague Dawley Rats

Beschreibung

Die vorliegende Studie untersucht und bewertet die antidiabetische Wirkung des wässrigen Extrakts aus dem Fruchtkörper von CM bei Diät-Streptozotocin (STZ)-induzierten diabetischen Ratten. Die antinephritische Wirkung wird in dieser Arbeit nicht weiter behandelt. Es wird insbesondere auf die antidiabetischen Wirkungen verschiedener Dosierungen von CM eingegangen.

Methodik

Zunächst wurde durch Zentrifugation ein wässriger Extrakt aus dem Fruchtkörper von CM hergestellt. Der Extrakt wies einen Polysaccharid-Gehalt von 29,1% auf.

Vor Beginn des Versuchs wurden die Ratten zufällig in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe (n=6) erhielt acht Wochen lang eine Standard-Kontrolldiät, während die Ratten der anderen Gruppe (n=30) mit einer HFHSD gefüttert wurden. Den Ratten, die die Diät erhielten, wurden einmal täglich über eine Woche hinweg 25 mg/kg KG STZ injiziert. Anschließend wurden die diabetischen Ratten in fünf Gruppen aufgeteilt, die über einen Zeitraum von vier Wochen täglich je nach Gruppe verschiedene Substanzen erhielten. Eine Gruppe, die Diabetiker-Modell-Gruppe (DM), erhielt täglich 2,9 ml/kg KG NaCl, während eine andere Gruppe 0,1 g/kg KG Metformin (MET) bekam. Den übrigen drei Gruppen wurden täglich Cordyceps-Extrakte in Dosen von 0,5 g/kg, 1,0 g/kg bzw.

2,0 g/kg KG verabreicht. Als Kontrollgruppe dienten normale nichtdiabetische Ratten, die während des Behandlungszeitraums täglich 2,0 ml/kg KG NaCl bekamen.

Am Ende der Behandlung wurde zur Kontrolle die NPG durch Blutentnahme und mithilfe des oGTT gemessen. Beim oGTT erhielten die Ratten 2,0 g/kg KG Glukose. Die Blutprobenentnahmen erfolgten in Abständen von 0 bis 240 Minuten. Im Anschluss wurden die AUC-Werte ermittelt.

Ergebnisse

Bei der Untersuchung der NPG-Werte wurde festgestellt, dass CM die NPG in Dosen von 0,5 und 1,0 g/kg KG bei den diabetischen Ratten um 42,2% bzw. 34,9% senken konnte. Beim oGTT wurde eine Senkung des Blutzuckerspiegels durch 1,0 g/kg KG CM bei 30 bis 240 Minuten beobachtet ($p < 0,05$). Dies spiegelte auch die AUC wider. 1,0 g/kg KG CM und 100 mg/kg KG Metformin konnten beide eine signifikante Reduktion der AUC aufweisen ($p < 0,05$).

Zhao et al., 2018: Antioxidant and Hypoglycemic Effects of Acidic-Extractable Polysaccharides from *Cordyceps militaris* on Type 2 Diabetes Mice

Beschreibung

In dieser Studie wurden die blutzuckersenkenden, antioxidativen und schützenden Wirkungen von säureextrahierbaren Polysacchariden (AE-PS) aus Fruchtkörpern von CM bei HFD- und STZ-induzierten Typ-2-Diabetes mellitus Mäusen untersucht. Die AE-PS wurden in zwei verschiedenen Dosierungen getestet. Zusätzlich wurde Glimperid, ein Antidiabetikum, als Referenz an einer Gruppe diabetischer Mäuse getestet.

Methodik

Zunächst wurde der Polysaccharid-Extrakt hergestellt. Dazu wurde der Fruchtkörper von CM getrocknet und anschließend mithilfe von Salzsäure zentrifugiert.

Zur Vorbereitung der Mäuse für das Experiment wurden sechs Mäuse mit normaler Nahrung gefüttert, die später als normale Kontrollgruppe (NC) dienten. Die anderen Mäuse erhielten stattdessen eine fettreiche Diät (HFD). Nach einer vierwöchigen Fütterungsphase wurden den HFD-Mäusen innerhalb von 72 Stunden zweimal 60 mg/kg KG STZ injiziert, um Diabetes zu induzieren. Die Kontroll-Mäuse erhielten stattdessen Kochsalzlösung. Anschließend wurden 24 diabetische Mäuse zufällig in vier Gruppen mit jeweils sechs Mäusen aufgeteilt und für ein vierwöchiges Experiment verwendet. Eine der Gruppen diente als diabetische Kontrollgruppe (MC) und erhielt

täglich NaCl. Auch die gesunden Mäuse erhielten eine Kontrollgruppe (NC), die NaCl erhielt. Die Interventionsgruppen bestanden aus drei Gruppen von diabetischen Mäusen. Eine Gruppe erhielt täglich 2 mg/kg KG des Antidiabetikums Glimpirid. In den anderen beiden Gruppen erhielten die Mäuse unterschiedlich dosierte AE-PS-Extrakte. Die HAE-PS (high alcohol extracted polysaccharides)-Gruppe erhielt eine hohe Dosis von 400 mg/kg KG AE-PS pro Tag, während die LAE-PS (low alcohol extracted polysaccharides)-Gruppe eine niedrige Dosis von 100 mg/kg KG pro Tag des Polysaccharid-Extrakts erhielt. Die Behandlung erstreckte sich über einen Zeitraum von vier Wochen.

Anschließend wurde die orale Glukosetoleranz bzw. der Blutzuckerspiegel mithilfe eines oGTT getestet und anhand der AUC-Werte ausgewertet. Im Rahmen des oGTT erhielten die fastenden Mäuse oral 2 g/kg KG Glukoselösung verabreicht. Anschließend wurden bei 0, 30, 60, 90 und 120 Minuten Blutproben entnommen, um den NPG-Spiegel zu messen. Die NPG wurde außerdem mittels Blutprobenentnahme gemessen und nach 0, 4 und 8 Wochen während des Experiments erneut gemessen.

Ergebnisse

Nach Durchführung des Experiments konnte beobachtet werden, dass der NPG-Spiegel bei den diabetischen Ratten nach der vier-wöchigen Behandlung mit sowohl hochdosiertem als auch niedrigdosiertem AE-PS im Vergleich zur MC-Gruppe deutlich gesenkt werden konnte ($p < 0,05$).

Die Ergebnisse des oGTT zeigen, dass bei allen Gruppen nach 30 Minuten der Höhepunkt des Blutzuckerspiegels erreicht wurde. Danach sank der Blutzuckerspiegel in der NC-Gruppe wieder, während er bei den anderen Gruppen auf einem hohen Niveau blieb. Die Auswertung der AUC zeigte eine Unterdrückung der AUC-Werte durch die Behandlung mit AE-PS.

4. Diskussion

4.1. Ergebnisdiskussion

4.1.1. Überblick der Studienergebnisse

In der Studie von Guo et al. konnte beobachtet werden, dass fermentierter CS, der aus dem Myzel extrahiert und mit Vanadium angereichert wurde, eine blutzuckersenkende Wirkung erzielen konnte. Dies wurde anhand des NPG-Spiegels festgestellt. Die Verabreichung des fermentierten CS ohne Vanadium hatte keinen signifikanten Einfluss auf den Blutzuckerspiegel. Da der Fokus dieser Studie auf dem Einfluss von CS auf Diabetes und Depression sowie deren gegenseitige Wechselwirkung lag, wurde nicht weiter erforscht, ob CS allein eine weitere Wirkung aufweist.

Die Studie von Kan et al. untersuchte die blutzuckersenkende Wirkung eines CS-Ethanol-Extrakts, der ebenfalls aus dem Myzel von CS hergestellt wurde. Es konnten weder offensichtliche blutzuckersenkende Aktivitäten noch eine Fähigkeit zur Induktion einer Insulinsensibilisierung beobachtet werden. Kan et al. führen die Ergebnisse darauf zurück, dass der Ethanol-Extrakt aus CS mehrere andere Nicht-Polysaccharid-Komponenten beinhaltet, die sich negativ auf die blutzuckersenkende Wirkung von CS auswirkten. Zudem kritisieren sie das Modell der KK/HIJ-Mäuse, da diese bereits in einem insulinresistenten Zustand gekauft wurden und somit möglicherweise zu schwerwiegend für eine Reaktion auf den CS-Extrakt waren. Kan et al. sehen als weiteren möglichen Grund für die ausbleibenden Wirkungen von CS die potenziell zu kurze Dauer des Interventionszeitraums, der vier Wochen betrug. Es ist jedoch wichtig zu erwähnen, dass die meisten Studien, mit einer Ausnahme von 8 Wochen, ebenfalls eine Behandlungsdauer von 3-4 Wochen hatten. Im Vergleich zu den anderen Studien war die Behandlungsdauer der Tiere also nicht unterdurchschnittlich kurz.

Die Studie von Dong et al. konnte belegen, dass Cordyceps-Extrakte eine blutzuckersenkende Wirkung auf die NPG haben. Sowohl der Wasser- als auch der Alkoholextrakt erzielten eine Wirkung, die der von Metformin ähnelte. Die Autor*innen führen diese Eigenschaft teilweise auf die Zunahme der Glukoseabsorption zurück, die in der Studie durch die Verbesserung der Pyruvatkinase-Aktivität angezeigt wurde. Das glykolytische Enzym hat das Potenzial, den Stoffwechsel von Glukose zu fördern (O'Callaghan et al., 2001). Es wurde beobachtet, dass AE und WE in beiden Ausführungen, insbesondere in der niedrigen Dosierung (0,05 g/kg KG), eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung als Metformin hatten. Zudem wurde festgestellt, dass die blutzuckersenkende Wirkung des Wasserextraktes besser war als die des Alkoholextraktes. Die Autor*innen führen dies auf die bessere Löslichkeit und Absorption von WE zurück. Außerdem wies

der WE einen höheren Polysaccharid-Gehalt auf als der AE, was möglicherweise ebenfalls Einfluss auf die etwas stärkere Wirkkraft von WE haben könnte.

Durch die Verwendung von verschiedenen Extrakttypen (Wasser- und Alkoholextrakt) in zugleich unterschiedlichen Dosierungen deckt diese Studie ein größeres Spektrum an Darreichungsformen von Cordyceps ab als die anderen Studien.

In der Studie von Ma et al. wurde der isolierte Cordycepin-Extrakt aus CM untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass der Cordyceps-eigene Wirkstoff den NPG-Spiegel signifikant senken konnte. Cordycepin zeigte sogar eine ebenso starke Wirkung wie das Antidiabetikum PH, welches auch einer Gruppe von Tieren verabreicht wurde. Zudem wurde im Zuge des oGTT eine verbesserte Glukosetoleranz beobachtet. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass die Stichprobengröße möglicherweise zu klein war und in weiterführenden Studien erweitert werden sollte.

In der Studie von Yu et al. wurde der gesamte Pilz, einschließlich Fruchtkörper und Myzel, als CM untersucht. Das CmNo1, welches als Pulver verabreicht wurde, führte zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels, was durch den oGTT und Blutproben gemessen wurde. Die Autor*innen berichten, dass CmNo1 auf speziellen organischen Reismedien in einer sterilen Umgebung gezüchtet wurde, was zu einer hohen Produktion von Polysacchariden führte. Es wurde auch ein hoher Gehalt an Cordycepin und Adenosin beobachtet. Die Kombination aus Fruchtkörper und Myzel führte zu hohen Mengen an bioaktiven Inhaltsstoffen, die laut Yu et al. blutzuckersenkende Eigenschaften aufweisen. Die Autor*innen interpretieren die Ergebnisse dahingehend, dass CmNo1 ein potenzielles Therapeutikum bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes sein könnte.

In der Studie von Liu et al. konnte die blutzuckersenkende Wirkung eines CM-Fruchtkörper-Extrakts bei HFHSD- und STZ-induzierten diabetischen Ratten anhand von Blutproben und des oGTT nachgewiesen werden.

Die Studie von Zhao et al. untersuchte die antidiabetische Wirkung eines Polysaccharid-Extrakts aus dem Fruchtkörper von CM. Das säureextrahierte Polysaccharid AE-PS, das aus Fruchtkörper und Myzel stammt, konnte bei HFD- und STZ-induzierten Mäusen nachweislich den Blutzuckerspiegel senken. Zudem wurde die verschlechterte orale Glukosetoleranzfähigkeit bei T2DM-Mäusen, insbesondere in der Dosis von 400 mg/kg KG, verbessert.

Insgesamt erscheinen die Studien in ihren Ergebnissen teilweise homogen.

Es wurden insgesamt zwei Studien analysiert, die CS untersuchten (vgl. Guo et al. und Kan et al.), und fünf Studien, die sich mit der Wirkung von CM auseinandersetzten (vgl. Dong et al., Ma et al., Yu et al., Liu et al. und Zhao et al.). Auffällig ist, dass alle Studien, die CM untersuchten, eine

blutzuckersenkende Wirkung aufweisen konnten. Im Gegensatz dazu konnten die beiden Studien, die CS betrachteten, bei einer ausschließlichen Untersuchung von CS (ohne Vanadium) keine blutzuckersenkende Wirkung belegen. Wie bereits erwähnt, weisen Kan et al. darauf hin, dass die Studienergebnisse möglicherweise auf andere Faktoren zurückzuführen sind, wie beispielsweise eine zu kleine Interventionsgruppe. Aufgrund der homogenen Studienergebnisse über CM stellt sich dennoch die Frage, ob CM anders als CS wirkt und möglicherweise eine stärkere blutzuckersenkende Wirkung besitzt. Um diese Frage zu beantworten, müssten weiterführende Studien durchgeführt werden, die die blutzuckersenkende Wirkung von CM und CS im direkten Vergleich untersuchen. Es ist relevant, eine umfassendere Literaturrecherche durchzuführen, um die blutzuckersenkende Wirkung von CS zu belegen. Dabei sollten auch nicht vollständig zugängliche Quellen einbezogen werden.

Laut den NVL unterliegen verschiedene eingesetzte Antidiabetika unterschiedlichen Wirkmechanismen, die auf ihre individuelle Weise dem akuten Problem des erhöhten Blutzuckerspiegels entgegensteuern. Metformin beispielweise hemmt die hepatische Glukoseproduktion, verzögert die intestinale Glukoseresorption und verbessert die Insulinsensitivität in den betroffenen Organen (BÄK et al., 2023, S.85). GLP-1-Rezeptoragonisten hingegen imitierten die Wirkung von GLP-1, wodurch die glukoseabhängige Freisetzung von Insulin aus den Beta-Zellen stimuliert und die Glukagon-Ausschüttung supprimiert wird (BÄK et al., 2023, S. 93). Auch die übrigen in den NVL aufgeführten Antidiabetika führen mittels eines individuellen Wirkmechanismus zu einer Senkung des Blutzuckerspiegels (vgl. BÄK et al., 2023, S.87-103).

Um den genauen Wirkmechanismus der Cordyceps-Pilze zu verstehen, sollte eine umfassendere Recherche durchgeführt werden, bei der auch Messparameter wie Insulinspiegel, Pyruvatkinase, Gesamtcholesterin und weitere relevante Parameter berücksichtigt und in Zusammenhang gesetzt werden. Im Rahmen dieser Literaturrecherche wurde der Fokus auf die Veränderung des Blutzuckerspiegels gesetzt, ohne den genauen biochemischen Hintergrund der Wirkungsweise genauer zu betrachten. Aus diesem Grund können keine Ergebnisse hinsichtlich der Gründe für gesenkte oder nicht veränderte Blutzuckerspiegel in Bezug auf die Studienergebnisse geliefert werden.

Dennoch gibt es einige Einflussfaktoren, die die Studienergebnisse beeinträchtigt haben könnten.

4.1.2 Einflussfaktoren auf die Studienergebnisse

Laborparameter

In sechs von sieben Studien wurden der NPG-Spiegel und oGTT als Parameter zur Messung des Blutzuckerspiegels genutzt. In Guo et al. hingegen wurde nur der NPG-Spiegel gemessen. Somit

haben die meisten Studien zwei wichtige Laborparameter für die Diagnose und Analyse des weiteren Verlaufs von T2DM berücksichtigt. Es gibt jedoch unterschiedliche Meinungen über die Relevanz des oGTT als Laborparameter. Die Diabetesgesellschaften DDG und DGIM betrachten diesen Parameter als relevant und unersetzbar durch HbA1c und NPG, da er als einziger Wert die gestörte Glukosetoleranz beobachtet und misst. Andere Gesellschaften wie die DEGAM, AkdÄ, DGfW und DGP sehen in diesem Wert hingegen keinen Stellenwert bei der Diagnose von T2DM, insbesondere nicht für die hausärztliche Praxis. Die Autor*innen begründen ihre Entscheidung mit einem zu hohen Aufwand sowie einer mäßigen Reliabilität und Validität hinsichtlich diabetesassoziierter Folgeerkrankungen (BÄK et al., 2023, S. 54).

Da sich diese Arbeit auf Studien konzentriert, die die Auswirkungen von Cordyceps-Pilzen auf den Blutzuckerspiegel bei T2DM untersuchen, spielt das Argument des zu hohen Aufwands in diesem Fall keine Rolle. Auch mögliche Folgeerkrankungen von Diabetes wurden nicht weiter untersucht. Es ist jedoch möglich, dass die mäßige Reliabilität des oGTT, die auch als Kritikpunkt genannt wird, Einfluss auf die Ergebnisse der Studien hatte.

Im Allgemeinen lässt sich sagen, dass die Laborparameter NPG und oGTT zwar einen guten Überblick über den aktuellen Blutzuckerspiegel der Tiere geben können, jedoch ein wichtiger Marker für die Bewertung der langfristigen Blutzuckersenkung fehlt: der HbA1c-Marker. Er bietet einen zuverlässigen Überblick über den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten 8-12 Wochen, da er nur eine geringe individuelle Variation aufweist (BÄK et al., 2023, S. 55). In der Diabetestherapie hat er als Parameter eine zentrale Bedeutung. Es werden Zielbereiche definiert, die von den Patient*innen erreicht werden sollen (BÄK et al., 2023, S. 112). Ohne die Anwesenheit des HbA1c können keine genauen Aussagen über den Einfluss der Pilze auf den mittleren oder langfristigen Blutzuckerspiegel getroffen werden.

Ein weiterer Kritikpunkt bezüglich der Laborparameter ist, dass im Rahmen dieser Arbeit keine offiziellen Diagnosewerte für Nagetiere, Ratten und Mäuse gefunden werden konnten. Die Studien weichen daher auch teilweise in ihrer Diabetesdiagnose voneinander ab. Die unterschiedliche Einstufung von diabetischen Ratten und Mäusen könnte die Ergebnisse beeinflusst haben. Es ist möglich, dass der Pilz bei einem höheren Blutzuckerspiegel eine andere Wirkung hatte als bei einem niedrigeren oder umgekehrt. Um valide und reliable Ergebnisse zu erzielen, sollten zukünftige Studien unter Verwendung einheitlicher und offizieller Diagnosewerte durchgeführt werden.

Diabetes-Modelle

Weitere Einflussfaktoren auf die Ergebnisse sind die unterschiedlichen Diabetes-Modelle, die eingesetzt wurden. Diese Modelle variieren stark von Studie zu Studie. Zwei Modellversionen stellen

die STZ- oder Alloxan-Injektion der Tiere dar, welche durch ihre Zytotoxizität in den Beta-Zellen einen Insulinmangel induzierten (Lenzen, 2008, S. 217, zitiert nach Lenzen, 1996 & Arison, 1967). Das HFD- bzw. HFHSD-Modell wurde hingegen verwendet, um den Zustand von Adipositas, Insulinresistenz und/oder Glukoseintoleranz bei einer fettreichen oder „westlichen“ Ernährungsweise, die eine große Rolle bei der Entwicklung von T2DM spielt, zu simulieren (Skovsø, 2014). Es ist somit dem metabolischen Syndrom sehr ähnlich, unter welchem T2DM in den meisten Fällen auftritt.

Die Behandlung mit STZ oder Alloxan führt durch eine schnelle und unnatürliche Entwicklung von einem insulinresistenten Zustand zu einem Zustand von T2DM. Der Zeitfaktor der Dauer bis zur Manifestation einer T2DM wird hierbei nicht berücksichtigt. Es wurde jedoch nachgewiesen, dass die Behandlung mit STZ zu einer Insulinsensitivität führt, während ein menschlicher T2DM durch eine Insulinresistenz charakterisiert ist. Da bei einer T2DM-Erkrankung, die weniger als fünf Jahre alt ist, lediglich eine Beta-Zellreduktion von 24% beobachtet wird (im Vergleich zu 60-80% bei T1DM), wird davon ausgegangen, dass das STZ- und Alloxan-Modell einen Diabetes mellitus im frühen Typ-1-Stadium oder im späten Typ-2-Stadium darstellen soll (Skovsø, 2014).

Die Studien stellen somit verschiedene Stadien von T2DM dar, indem sie unterschiedliche Diabetes-Modelle nutzen. Dies kann relevante Auswirkungen auf die Ergebnisse haben. Es wird auch die Frage aufgeworfen, ob die Modelle, bei denen ausschließlich STZ und Alloxan als Diabetes-Auslöser verwendet werden, für eine T2DM-Erkrankung repräsentativ genug sind. Die Kombination aus einem HFD-/HFHSD-Modell und STZ/Alloxan kommt einem T2DM aufgrund einer Simulation des Metabolischen Syndroms und der anschließenden Zerstörung von Beta-Zellen bzw. der darauffolgenden Insulinresistenz am nächsten. Dieses Modell wurde beispielsweise auch in der Studie von Dong et al. verwendet. Die Autor*innen erwähnen jedoch in ihrer Diskussion, dass nicht alle Symptome von T2DM durch das Modell simuliert werden konnten, wie z. B. ein Insulin-Inkrement.

Hierdurch wird deutlich, dass weitere Studien an Menschen mit manifestem T2DM durchgeführt werden sollten, um Aussagen über die Wirkung von Cordyceps-Pilzen auf den Blutzuckerspiegel bei diabetischen Menschen treffen zu können. Es sollte auch erforscht werden, bei welchem Stadium und welchem Typ von Diabetes mellitus die Pilze wirken, um mögliche Entwicklungen von Medikamenten zu unterstützen.

Demografische und physiologische Merkmale der Versuchstiere

Die in dieser Arbeit untersuchten Tiere sind Mäuse und Ratten. Dieses Tiermodell gilt in der wissenschaftlichen Gemeinschaft als etabliert und gut erforscht für die biomedizinische Forschung, insbesondere von Krankheiten.

Einflussfaktoren auf die Pathophysiologie sind Art, Stamm/Bestand, Geschlecht, Alter, Anatomie, Physiologie, spontane Krankheiten und Neoplasie (Cooper et al., 2021).

Die Studien liefern nur teilweise Informationen und sind heterogen im Gesamtbild. Guo et al. berichten beispielsweise von der Verwendung von männlichen und weiblichen Ratten, während Kan et al. ausschließlich männliche Mäuse untersuchten. Auch Alter und Physiologie, wie zum Beispiel das Körpergewicht, wurden nicht in allen Studien angegeben. Weitere Forschungen sollten unter Einbeziehung unterschiedlicher demografischer und physiologischer Merkmale der Versuchstiere durchgeführt werden, um einen Vergleich aufzustellen und Unterschiede in der Ergebnisdiskussion interpretieren zu können.

Behandlung/Intervention

Der letzte Einflussfaktor auf die Ergebnisse, in dem sich die Studien deutlich unterscheiden, sind die Interventionen bzw. Behandlungen selbst. Diese unterscheiden sich in Dauer, Menge der Substanzen, Cordyceps-Anteil (Fruchtkörper, Myzel, Cordycepin oder Polysaccharide), Darreichungsform der Substanzen (Wasser- oder Alkoholextrakt oder Pulver) sowie nicht zuletzt der Cordyceps-Art (CM oder CS).

Wie bereits erwähnt, spielt die Dauer der Intervention eine entscheidende Rolle, wenn man den für die T2DM-Therapie relevanten Parameter HbA1c berücksichtigen möchte. In den Studien wurde dies jedoch nicht berücksichtigt, weshalb sich die meisten Ergebnisse auf einen Behandlungszeitraum von etwa vier Wochen beschränken, mit Ausnahme einer Studie, die acht Wochen dauerte. Dennoch konnten die Cordyceps-Substanzen von CM nach dieser kurzen Interventionszeit von vier Wochen blutzuckersenkende Eigenschaften aufweisen. Dies weist darauf hin, dass CM kurzfristig den Blutzuckerspiegel senken kann.

Die Menge der Cordyceps-Substanzen variierte stark von Studie zu Studie. Die Dosierung der Extrakte wurde häufig mit den Mengen von Referenzantidiabetika wie Metformin angeglichen, für welche wirksame Dosierungen bekannt sind. Einige Studien untersuchten zum Vergleich CM- oder CS-Extrakte in unterschiedlichen Dosierungen (vgl. Dong et al., Ma et al., Liu et al. und Zhao et al.). In der Studie von Ma et al. konnte eine zeit- und dosisabhängige Wirkung der Extrakte festgestellt werden, während Liu et al. diese Entwicklung nicht beobachten konnten.

Es ist festzuhalten, dass bereits bei einer Dosis von 24 mg/kg KG Cordycepin aus CM (vgl. Ma et al.) eine blutzuckersenkende Wirkung beobachtet wurde. Die höchste Dosis, die eine blutzuckersenkende Wirkung aufweisen konnte, betrug 2 g/kg KG Cordyceps-Extrakt aus CM, sowohl in Alkohol- als auch in Wasser gelöst (vgl. Dong et al.).

Es sollten weitere Studien durchgeführt werden, um die dosisabhängige Wirkung von Cordyceps-Substanzen zu untersuchen. Es ist auch wichtig, eine obere Toleranzdosis zu erforschen, die das Maximum an Cordyceps-Substanz darstellt, ohne negative Auswirkungen auf die Tiere zu haben, wie z. B. toxische Wirkungen oder Langzeitfolgen.

Die Studien, die CS untersuchten, verwendeten beide alkoholextrahiertes Myzel aus dem fermentierten CM. In beiden Studien wurde keine blutzuckersenkende Wirkung dieses Extrakts beobachtet (vgl. Guo et al. und Kan et al.).

In der Studie von Dong et al. wurde aus dem Myzel von CM sowohl ein Alkohol- als auch ein Wasserextrakt hergestellt. Beide konnten eine blutzuckersenkende Wirkung erzielen (vgl. Dong et al.). Der Wasserextrakt konnte sogar noch stärker wirken.

In der Studie von Ma et al. wurde das Cordycepin aus CM mithilfe von Alkohol extrahiert, während in der Studie von Liu et al. Fruchtkörper-Extrakte aus CM mithilfe von Wasser hergestellt wurden. Beide Studien konnten eine blutzuckersenkende Wirkung bestätigen (vgl. Ma et al. und Liu et al.). Auch Studien, in denen nur Pulver aus Fruchtkörpern und Myzel verwendet wurde oder bei denen mithilfe von Säure die Polysaccharide aus CM extrahiert wurden, konnten diese positive Wirkung erzielen. (vgl. Yu et al. und Zhao et al.)

Insgesamt lässt sich festhalten, dass sowohl die Fruchtkörper als auch das Myzel, isoliertes Cordycepin sowie isolierte Polysaccharide aus CM blutzuckersenkende Eigenschaften aufweisen konnten. Dies leitet auf eine Wirkkraft des gesamten Pilzes CM hin, der in seiner Gesamtheit noch weiter untersucht werden sollte. Es schien im direkten Vergleich der Studien keinen signifikanten Unterschied in der Wirkungskraft der einzelnen Pilzanteile oder Lösungen (Wasserextrakt, Alkoholextrakt oder Pulver) zu geben.

4.2 Methodendiskussion

Für die vorliegende systematische Literaturrecherche wurde die amerikanische Datenbank PubMed genutzt, um einen Überblick über den aktuellen Forschungsstand der antidiabetischen bzw. blutzuckersenkenden Eigenschaften von den Pilzen CS und CM bei T2DM zu erhalten. Die Recherche unterlag einigen Limitierungen.

Im Rahmen der Suchstrategie wurde die Datenbank PubMed als einzige Quelle für die Recherche genutzt. Andere Datenbanken wurden nicht berücksichtigt, was möglicherweise zu einer Einschränkung der Anzahl der verfügbaren Studien zu diesem Thema geführt hat.

Auch die Auswahl der Schlüsselwörter sollte kritisch betrachtet werden. Besonders bei der Suche nach dem Schlüsselwort „blood glucose“ wurden möglicherweise Studien ausgeschlossen, die unter den Schlüsselwörtern „blood sugar“, „blood glucose level“ oder ähnlichen Begriffen zu finden sind.

Bei der Recherche wurden einige Auswahl-Bias getroffen. Dazu gehörten die Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden nur Studien einbezogen, die frei zugänglich waren. Dabei wurden systematisch Studien ausgeschlossen, die sich auch mit dem Thema beschäftigten und für eine Abbildung des aktuellen Forschungsstands essenziell gewesen wären. Zudem wurden Studien ausgeschlossen, die älter als 15 Jahre waren, um einen möglichst aktuellen Überblick über den Forschungsstand zu erhalten. Es ist möglich, dass ältere Studien, die als Grundlage für aktuellere Studien dienen und wichtige Erkenntnisse zur Forschungsfrage liefern könnten, nicht berücksichtigt wurden.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren möglicherweise zu allgemein formuliert und haben dadurch wichtige Erkenntnisse aus Studien ausgeschlossen, die sich mit anderen Themenfeldern beschäftigt haben. Bei der Suche wurden beispielsweise Studien identifiziert, die sich auf die Wirkung von Cordyceps-Pilzen auf diabetische Nephropathie konzentrierten, aber auch den Blutzuckerspiegel kontinuierlich gemessen haben. Ein weiteres Beispiel ist der Ausschluss von Studien, die die Eigenschaften der Pilze auf einen Diabetes mellitus Typ 2 untersuchten, obwohl bei ihnen das identische Modell benutzt wurde, um die Tiere diabetisch zu machen (z.B. durch STZ oder Alloxan). Die kritische Auseinandersetzung mit den Diabetes-Modellen erfolgte bereits in der Ergebnisdiskussion. Durch den Ausschluss solcher Studien wurden T2DM-relevante Ergebnisse nicht berücksichtigt. Die Auswahl der Studien hätte noch strenger nach den Ausschluss- und Einschlusskriterien erfolgen können. Wie bereits in der Ergebnisdiskussion erläutert, unterscheiden sich die ausgewählten Studien erheblich in ihren Rahmenbedingungen, wie beispielsweise der Stichprobengröße, der Substanz (Anteil des Pilzes, Menge und Darreichungsform), den Diabetesmodellen und anderen genannten Einflussfaktoren. Eine gezielte Auswahl von Studien nach einheitlichen Kriterien würde einen zuverlässigeren und aussagekräftigeren Vergleich ermöglichen.

5. Fazit

Mithilfe dieser systematischen Literaturrecherche konnte eine Übersicht des aktuellen Forschungsstands zur Blutzuckerspiegel-beeinflussenden Wirkung von CS und CM bei Typ-2-diabetischen Nagetieren gegeben werden. Die Übersicht ist aufgrund der angewandten Methodik begrenzt und stellt möglicherweise nicht den vollen Forschungsumfang zu dieser Thematik dar.

Die blutzuckersenkenden Eigenschaften, die den Pilzen in den Schriften der TCM zugeschrieben werden, konnten in dieser Arbeit nur bei der Art CM bestätigt werden. Die Ergebnisse beziehen sich ausschließlich auf einen kurzen Zeitraum und auf eine T2DM-Erkrankung bei Ratten und Mäusen.

Langfristige Auswirkungen des Pilzes auf den Blutzuckerspiegel sollten durch Studien mit einem Behandlungszeitraum von über acht Wochen erforscht werden. Der HbA1c-Wert könnte dafür als aussagekräftiger Biomarker verwendet werden. Sowohl Fruchtkörper als auch Myzel des Pilzes sowie isoliertes Cordycepin und isolierte Polysaccharide konnten diese Eigenschaften aufweisen. CS konnte ohne Anreicherung mit Vanadium keine blutzuckersenkende Wirkung erzielen. Dies könnte auf methodische Rahmenbedingungen zurückzuführen sein. Um eine valide Aussage zu den blutzuckersenkenden Eigenschaften von CS zu treffen, wäre eine weitere Forschung zu diesem Thema sowie eine umfassendere Recherche nötig.

Im Rahmen dieser Studie wurden Biomarker wie Insulinresistenz, Körpergewicht und Pyruvatkinase, die einen pathophysiologischen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel haben, nicht berücksichtigt. Daher können keine Aussagen über die Wirkmechanismen der blutzuckersenkenden Eigenschaften getroffen werden.

Die Ergebnisse, die im Rahmen dieser Recherche analysiert wurden, konnten bei CS nicht die gleichen blutzuckersenkenden Eigenschaften darstellen wie bei CM. Dies steht im Kontrast zu früheren Studien, die bei CS ebenfalls eine blutzuckersenkende Wirkung nachweisen konnten (Kiho et al., 1999; Lo et al., 2006). Die abweichenden Ergebnisse geben Anlass für eine umfangreichere Literaturrecherche unter Einbezug von nicht frei verfügbaren Studien sowie weitere Forschungen.

Besonders unter ökologischen Gesichtspunkten sowie in Anbetracht der dargestellten medizinischen Ergebnisse gibt es Anlass, insbesondere den Forschungsstand von den antidiabetischen Eigenschaften von CM zu erweitern. Im theoretischen Hintergrund wurde bereits erwähnt, dass CS heutzutage zu einer vom Aussterben bedrohten Art gehört, bei der eine Kultivierung kaum gelingt (Holliday, 2017, S. 64). Im Gegensatz dazu besteht diese Herausforderung bei CM nicht. Eine Kultivierung im kommerziellen Stil gelingt bei diesem Pilz bereits seit Jahren (Taştekin & Özenver, 2023, S. 360).

Zu einer Supplementierung, insbesondere in hohen Mengen, wie es aktuell einige Heilpraktiker*innen empfehlen, sollte aktuell nicht geraten werden. Bisher besteht noch kein Hinweis, ob und bei welcher Menge eine blutzuckersenkende Wirkung beim Menschen erzielt werden kann. Ebenso wenig wurde eine Maximaldosis ermittelt, bei welcher die Pilze ggf. toxisch wirken können.

Die Forschungsergebnisse legen nahe, Humanstudien durchzuführen, um den Einsatz von Pilzen als potenzielles pharmazeutisches Antidiabetikum zu erforschen. Dabei sollten wichtige Einflussfaktoren wie Dosierung und Pilzart genauer betrachtet werden. Der Aufbau der betrachteten Studien ähnelte in vielen Hinsichten Studien, die den Einfluss von Pilzen auf Typ-1-Diabetes

untersuchten. Es stellt sich daher die Frage, ob die hier aufgeführten Ergebnisse auch für eine Typ-1-Diabetes-Erkrankung interpretiert werden können. Es sollte reflektiert werden, ob Pilze nicht nur in der Therapie, sondern auch in der Prävention von Diabetes von Nutzen sein könnten. Es sollten Studien durchgeführt werden, die sich mit der Erforschung dieser Fragen befassen.

Literaturverzeichnis

A Elkhateeb, W., & Gm, D. (2022). Cordyceps More Than Edible Mushroom-A Rich Source of Diverse Bioactive Metabolites with Huge Medicinal Benefits. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*, 3(5), 566–574. <https://doi.org/10.37871/jbres1481>

Ahn, Y.-J., Park, S.-J., Lee, S.-G., Shin, S.-C., & Choi, D.-H. (2000). Cordycepin: Selective Growth Inhibitor Derived from Liquid Culture of Cordyceps *militaris* against Clostridium spp. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(7), 2744–2748. <https://doi.org/10.1021/jf990862n>

AkdÄ. (2022, August 25). *Information der britischen Arzneimittelbehörde zu Metformin: Verminderte Vitamin-B12-Spiegel – Empfehlungen für die Überwachung von Risikopatienten.* Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. <https://www.akdae.de/service/newsletter/newsletter-archiv/akdae-news/newsdetail/drug-safety-mail-2022-34>

Bahrman, A., Bahrman, P., Baumann, J., Bauer, J., Brückel, E., Dreyer, M., Freitag, M., Friedl, A., Gölz, S., Grundke, S., Hiddemann, S., Hodeck, K., Kern, W., Kintscher, U., Kubiak, T., Kulzer, B., Lee-Barkey, Y., Lobmann, R., Marx, N., ... Zeyfang, A. (2018). S2k-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle des Diabetes mellitus im Alter: 2. Auflage 2018 – AWMF-Register-Nr. 057-017. *Diabetologie und Stoffwechsel*, 13(05), 423–489. <https://doi.org/10.1055/a-0666-0820>

BÄK, KBV, & AWMF. (2023). *Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0.*

Bi, S., Jing, Y., Zhou, Q., Hu, X., Zhu, J., Guo, Z., Song, L., & Yu, R. (2018). Structural elucidation and immunostimulatory activity of a new polysaccharide from Cordyceps *militaris*. *Food & Function*, 9(1), 279–293. <https://doi.org/10.1039/c7fo01147d>

Büssing, A., & Hübner, J. (2009). Asiatische Heilpilze. *Der Onkologe*, 15(5), 519–525. <https://doi.org/10.1007/s00761-009-1594-3>

Cooper, T. K., Meyerholz, D. K., Beck, A. P., Delaney, M. A., Piersigilli, A., Southard, T. L., & Brayton, C. F. (2021). Research-Relevant Conditions and Pathology of Laboratory Mice, Rats, Gerbils, Guinea Pigs, Hamsters, Naked Mole Rats, and Rabbits. *ILAR Journal*, 62(1–2), 77–132. <https://doi.org/10.1093/ilar/ilab022>

Dalong. (2024). *Cordyceps militaris* Center. Herbal Product Manufacturing - Dalong Biotechnology. https://www.dalong.com.tw/en/cordyceps_center/

DDG, & diabetesDE. (2022). *Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2023*. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG); diabetesDE - Deutsche Diabetes Hilfe.

DGE. (2024). *Vitamin B₁₂*. DGE. <http://www.dge.de/gesunde-ernaehrung/faq/vitamin-b12/>

Dong, Y., Jing, T., Meng, Q., Liu, C., Hu, S., Ma, Y., Liu, Y., Lu, J., Cheng, Y., Wang, D., & Teng, L. (2014). Studies on the antidiabetic activities of *Cordyceps militaris* extract in diet-streptozotocin-induced diabetic Sprague-Dawley rats. *BioMed research international*, 2014, 160980. <https://doi.org/10.1155/2014/160980>

Dörfelt, H., Ruske, E., & Kästner, A. (2022). Vom Nutzen und Schaden der Pilze. In H. Dörfelt, E. Ruske, & A. Kästner (Hrsg.), *Die Welt der Pilze* (S. 175–209). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-65437-8_5

Dubyak, G. R., & Kleinzeller, A. (1980). The insulin-mimetic effects of vanadate in isolated rat adipocytes. Dissociation from effects of vanadate as a (Na⁺-K⁺)ATPase inhibitor. *Journal of Biological Chemistry*, 255(11), 5306–5312. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)70787-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)70787-X)

Duckworth, W. C., Solomon, S. S., Liepnieks, J., Hamel, F. G., Hand, S., & Peavy, D. E. (1988). Insulin-Like Effects of Vanadate in Isolated Rat Adipocytes*. *Endocrinology*, 122(5), 2285–2289. <https://doi.org/10.1210/endo-122-5-2285>

Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. (2008). *The New England journal of medicine*, 358(24), 2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>

EMA. (2016). *Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function*. european medicines agency (EMA). https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metformin-article-31-referral-use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function_en.pdf

Ernst, E. (2023). Welche Leiden behandeln Heilpraktiker? In E. Ernst (Hrsg.), *Vorsicht Heilpraktiker: Eine kritische Analyse* (S. 95–104). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-66742-2_11

- Galicia-Garcia, 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>
- Goldfine, A. B., Simonson, D. C., Folli, F., Patti, M. E., & Kahn, C. R. (1995). In vivo and in vitro studies of vanadate in human and rodent diabetes mellitus. *Molecular and Cellular Biochemistry*, *153*(1–2), 217–231. <https://doi.org/10.1007/BF01075941>
- Guo, J., Li, C., Wang, J., Liu, Y., & Zhang, J. (2011). Vanadium-Enriched *Cordyceps sinensis*, a Contemporary Treatment Approach to Both Diabetes and Depression in Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, *2011*, 450316. <https://doi.org/10.1093/ecam/neq058>
- Han, C., Cui, B., & Wang, Y. (2008). Vanadium Uptake by Biomass of *Coprinus comatus* and Their Effect on Hyperglycemic Mice. *Biological Trace Element Research*, *124*(1), 35–39. <https://doi.org/10.1007/s12011-008-8120-0>
- Hänsel, R. (2002). Aus Mikroorganismen hergestellte Arzneistoffe. In T. Dingermann, R. Hänsel, & I. Zündorf (Hrsg.), *Pharmazeutische Biologie: Molekulare Grundlagen und klinische Anwendung* (S. 237–371). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-55943-3_3
- Hien, P., Böhm, B., Claudi-Böhm, S., Krämer, C., & Kohlhas, K. (2013). Pathophysiologie und Klinik Diabetes mellitus Typ 2. In P. Hien, B. Böhm, B. Böhm, S. Claudi-Böhm, C. Krämer, & K. Kohlhas (Hrsg.), *Diabetes-Handbuch* (S. 197). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-34944-7_8
- Holliday, J. (2017). Cordyceps: A Highly Coveted Medicinal Mushroom. In D. C. Agrawal, H.-S. Tsay, L.-F. Shyur, Y.-C. Wu, & S.-Y. Wang (Hrsg.), *Medicinal Plants and Fungi: Recent Advances in Research and Development* (S. 59–91). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5978-0_3
- IDF. (2024). *Facts & figures*. International Diabetes Federation. <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
- Ighodaro, O. M., Adeosun, A. M., & Akinloye, O. A. (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*, *53*(6), 365–374. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2018.02.001>

Juneja, D., Nasa, P., & Jain, R. (2022). Metformin toxicity: A meta-summary of case reports. *World Journal of Diabetes*, 13(8), 654–664. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i8.654>

Kan, W.-C., Wang, H.-Y., Chien, C.-C., Li, S.-L., Chen, Y.-C., Chang, L.-H., Cheng, C.-H., Tsai, W.-C., Hwang, J.-C., Su, S.-B., Huang, L.-H., & Chuu, J.-J. (2012). Effects of Extract from Solid-State Fermented *Cordyceps sinensis* on Type 2 Diabetes Mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*, 2012, 743107. <https://doi.org/10.1155/2012/743107>

Kiho, T., Ookubo, K., Usui, S., Ukai, S., & Hirano, K. (1999). Structural features and hypoglycemic activity of a polysaccharide (CS-F10) from the cultured mycelium of *Cordyceps sinensis*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 22(9), 966–970. <https://doi.org/10.1248/bpb.22.966>

Lebovitz, H. E. (2019). Thiazolidinediones: The Forgotten Diabetes Medications. *Current Diabetes Reports*, 19(12), 151. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1270-y>

Lelley, J. (1997). *Die Heilkraft der Pilze – Gesund durch Mykotherapie*. Econ Taschenbuch, München

Lenzen, S. (2008). The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, 51(2), 216–226. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0886-7>

Li, S. P., Li, P., Lai, C. M., Gong, Y. X., Kan, K. K. W., Dong, T. T. X., Tsim, K. W. K., & Wang, Y. T. (2004). Simultaneous determination of ergosterol, nucleosides and their bases from natural and cultured *Cordyceps* by pressurised liquid extraction and high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, 1036(2), 239–243. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.02.080>

Lin, B., & Li, S. (2011). Cordyceps as an Herbal Drug. In I. F. F. Benzie & S. Wachtel-Galor (Hrsg.), *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* (2nd Aufl.). CRC Press/Taylor & Francis. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92758/>

Liu, C., Song, J., Teng, M., Zheng, X., Li, X., Tian, Y., Pan, M., Li, Y., Lee, R. J., & Wang, D. (2016). Antidiabetic and Antinephritic Activities of Aqueous Extract of *Cordyceps militaris* Fruit Body in Diet-Streptozotocin-Induced Diabetic Sprague Dawley Rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, 9685257. <https://doi.org/10.1155/2016/9685257>

Liu, C., Zhao, S., Zhu, C., Gao, Q., Bai, J., Si, J., & Chen, Y. (2020). Ergosterol ameliorates renal inflammatory responses in mice model of diabetic nephropathy. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 128, 110252. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110252>

Lo, H.-C., Hsu, T.-H., Tu, S.-T., & Lin, K.-C. (2006). Anti-hyperglycemic activity of natural and fermented *Cordyceps sinensis* in rats with diabetes induced by nicotinamide and streptozotocin. *The American Journal of Chinese Medicine*, 34(5), 819–832. <https://doi.org/10.1142/S0192415X06004314>

Ma, L., Zhang, S., & Du, M. (2015). Cordycepin from *Cordyceps militaris* prevents hyperglycemia in alloxan-induced diabetic mice. *Nutrition Research*, 35(5), 431–439. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2015.04.011>

Mestel, R. (2021a). *Detaillierte Methoden- und Ergebnisdarstellung der Gesamtgruppe (N= 2009)*. Nauck, M., Gerdes, C., Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Freckmann, G., Heinemann, L., Schleicher, E., & Landgraf, R. (2020). *Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus*: Update 2020*.

Nerlich, A. G., Egarter Vigl, E., Fleckinger, A., Tauber, M., & Peschel, O. (2021). Der Mann aus dem Eis. *Der Pathologe*, 42(5), 530–539. <https://doi.org/10.1007/s00292-021-00961-6>

O'Callaghan, B. L., Koo, S. H., Wu, Y., Freake, H. C., & Towle, H. C. (2001). Glucose regulation of the acetyl-CoA carboxylase promoter PI in rat hepatocytes. *The Journal of Biological Chemistry*, 276(19), 16033–16039. <https://doi.org/10.1074/jbc.M101557200>

Pan, Z. (2018). Research Advancement of Insect Origin Fungus *Cordyceps*. In D. Kumar & C. Gong (Hrsg.), *Trends in Insect Molecular Biology and Biotechnology* (S. 253–282). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-61343-7_12

Pang, L.-Y., Then, S.-M., Lim, K.-H., Ting, K.-N., & Fung, S.-Y. (2023). Biopharmaceutical Potential of *Ophiocordyceps sinensis* for Human Health. In D. C. Agrawal & M. Dhanasekaran (Hrsg.), *Mushrooms with Therapeutic Potentials: Recent Advances in Research and Development* (S. 189–219). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9550-7_6

Piel, S., Ehinger, J. K., Elmér, E., & Hansson, M. J. (2015). Metformin induces lactate production in peripheral blood mononuclear cells and platelets through specific mitochondrial complex I inhibition. *Acta Physiologica*, 213(1), 171–180. <https://doi.org/10.1111/apha.12311>

- Pohanka, M. (2021). Glycated Hemoglobin and Methods for Its Point of Care Testing. *Biosensors*, *11*(3), 70. <https://doi.org/10.3390/bios11030070>
- Schatz, H. (2013). Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus Typ 2. In F. Petrak & S. Herpertz (Hrsg.), *Psychodiabetologie* (S. 13–17). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29908-7_2
- Scior, T., Guevara-García, A., Bernard, P., Do, Q.-T., Domeyer, D., & Laufer, S. (2005). Are vanadium compounds drugable? Structures and effects of antidiabetic vanadium compounds: a critical review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, *5*(11), 995–1008. <https://doi.org/10.2174/138955705774575264>
- Shechter, Y., & Karlsh, S. J. D. (1980). Insulin-like stimulation of glucose oxidation in rat adipocytes by vanadyl (IV) ions. *Nature*, *284*(5756), 556–558. <https://doi.org/10.1038/284556a0>
- Shrestha, B., Zhang, W., Zhang, Y., & Liu, X. (2012). The medicinal fungus *Cordyceps militaris*: Research and development. *Mycological Progress*, *11*(3), 599–614. <https://doi.org/10.1007/s11557-012-0825-y>
- Skovsø, S. (2014). Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Journal of Diabetes Investigation*, *5*(4), 349–358. <https://doi.org/10.1111/jdi.12235>
- Stratton, I. M., Adler, A. I., Neil, H. A. W., Matthews, D. R., Manley, S. E., Cull, C. A., Hadden, D., Turner, R. C., & Holman, R. R. (2000). Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ: British Medical Journal*, *321*(7258), 405–412.
- Taştekin, N. H., & Özenver, N. (2023). *Cordyceps militaris* (L.): Medicinal Aspects in Terms of Ethnobotanical and Pharmacological Perspectives. In D. C. Agrawal & M. Dhanasekaran (Hrsg.), *Mushrooms with Therapeutic Potentials: Recent Advances in Research and Development* (S. 345–367). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-981-19-9550-7_12
- Weber, L. T. (2014). Polydipsie. In J. Rosenecker (Hrsg.), *Pädiatrische Differenzialdiagnostik* (S. 149–150). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-29798-4_37
- WHO. (2024). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>

Wikimedia Commons. (2024). *Puppenkernkeule Cordyceps militaris*. Wikimedia Commons. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Puppenkernkeule.jpg>

Yang, F. Q., Li, D. Q., Feng, K., Hu, D. J., & Li, S. P. (2010). Determination of nucleotides, nucleosides and their transformation products in *Cordyceps* by ion-pairing reversed-phase liquid chromatography–mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, *1217*(34), 5501–5510. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.06.062>

Yu, S. H., Chen, S. Y., Li, W. S., Dubey, N. K., Chen, W. H., Chuu, J. J., Leu, S. J., & Deng, W. P. (2015). Hypoglycemic Activity through a Novel Combination of Fruiting Body and Mycelia of *Cordyceps militaris* in High-Fat Diet-Induced Type 2 Diabetes Mellitus Mice. *Journal of diabetes research*, *2015*, 723190. <https://doi.org/10.1155/2015/723190>

Zhang, J., Wen, C., Duan, Y., Zhang, H., & Ma, H. (2019). Advance in *Cordyceps militaris* (Linn) Link polysaccharides: Isolation, structure, and bioactivities: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, *132*, 906–914. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.020>

Zhao, H., Lai, Q., Zhang, J., Huang, C., & Jia, L. (2018). Antioxidant and Hypoglycemic Effects of Acidic-Extractable Polysaccharides from *Cordyceps militaris* on Type 2 Diabetes Mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2018*, 9150807. <https://doi.org/10.1155/2018/9150807>

Zhao, H., Li, M., Liu, L., Li, D., Zhao, L., Wu, Z., Zhou, M., Jia, L., & Yang, F. (2023). *Cordyceps militaris* polysaccharide alleviates diabetic symptoms by regulating gut microbiota against TLR4/NF- κ B pathway. *International Journal of Biological Macromolecules*, *230*, 123241. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.123241>

Zhou, X., Gong, Z., Su, Y., Lin, J., & Tang, K. (2009). *Cordyceps* fungi: Natural products, pharmacological functions and developmental products. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, *61*(3), 279–291. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.03.0002>

Eidesstaatliche Erklärung

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

Hamburg, 26.03.2024

