

Therapeutische Anwendung und Wirkung von  
Astragali radix (Huángqí) und Rehmanniae radix (Shēng  
Dìhuáng)/Rehmanniae radix praeparatae (Shú Dìhuáng)  
bei Diabetes mellitus Typ 2.  
Ein Review

Ulrike Wallauer

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der  
Technischen Universität München zur Erlangung einer  
Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Dieter Melchart
2. Prof. Dr. Dr. Stefan Engelhardt

Die Dissertation wurde am 29.09.2022 bei der Technischen Universität München  
eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023  
angenommen.

## Abstract

**Background:** Diabetes mellitus refers to a group of metabolic diseases characterized by chronic hyperglycemia. The cause is either impaired insulin secretion, impaired insulin action or both. The spread of modern, sedentary lifestyles and changes in dietary habits are contributing to the steady increase in type 2 diabetes mellitus (T2DM) worldwide and posing an increasing challenge to global health. According to the IDF Diabetes Atlas (10th edition, 2021), the global diabetes prevalence of adults (20–79 years) was approximately 537 million (10.5%) in 2021. China is among the countries with the highest rates of diabetes in the world (140 million (13%) in 2021). Many Chinese hospitals combine Western medication with traditional Chinese medicine in the treatment of T2DM. The drugs Astragali radix (*Huangqi*) and Rehmanniae radix (*Sheng Dihuang/ Shu Dihuang*) are widely used in Chinese herbal medicine to treat T2DM. This review aims to find out whether there is any scientific work for these drugs regarding preventive or therapeutic use in T2DM. Of further interest is the level of knowledge and the level of evidence of these studies, as well as the suitability of Astragali radix and Rehmanniae radix for preventive or therapeutic use from a Western perspective in T2DM.

**Search methods:** With the help of a systematic literature search, the research question was investigated in the period 2000–2022, in the databases PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, DIMI, Embase, Web of Science, BioMed Central and Wiley Online Library. **Selection criteria:** there were no restrictions on study type or duration. Clinical and preclinical studies were included. Study participants were patients with T2DM, IGT or IFG without other restrictions. All galenic forms of the two Chinese drugs, their ingredients and herbal formulations containing one or both drugs were approved as interventions and compared with placebo, pharmacological or non-pharmacological interventions. All endpoints that could indicate an improvement in the prediabetic or diabetic metabolic situation were approved. The effects on diabetic complications were not the subject of this review. Regarding the publication language, Chinese publications with an English abstract were excluded. **Data collection and analysis:** all relevant

data were systematically collected, arranged according to the descending level of evidence, and summarized in tables.

Main results: 140 relevant publications were identified. The evaluation of meta-analyses and systematic reviews showed that only a few studies on this topic are accessible due to language barriers and difficult access to Chinese databases. It also became apparent that the research question is being studied scientifically worldwide. The main focus (approx. 81.4%) of the studies is in the preclinical area and mostly examines single herbs, their main ingredients and less frequently herbal formulas. All basic research studies, except for one cell culture study, demonstrate multiple direct and/or indirect antidiabetic effects for both drugs. Multiple ingredients of *Astragali radix* and *Rehmanniae radix* have an antidiabetic, anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulatory and organ-protective effect via multiple pharmacological pathways and goals. In the area of clinical studies (18.6%), all included meta-analyses (8), systematic reviews (3), RCTs (9), prospective (1) and retrospective (2) observational studies and individual case studies (3) show antidiabetic effects. TCM phytotherapeutics showed additional benefit in T2DM, as well as reduced T2DM incidence in impaired glucose tolerance. However, due to a lack of methodological information or insufficient methodological quality, a large proportion of the clinical studies show a methodological risk of bias. The use of herbal formulas, not single herbs, is characteristic of TCM. As expected, *Astragali radix* and *Rehmanniae radix* were predominantly found in herbal formulas in the clinical area. Analysis of the components of 30 antidiabetic herbal TCM formulas approved by the Chinese SDA (State Drug Administration) for T2DM therapy revealed that the most commonly used antidiabetic TCM herb is *Astragali radix*, followed by *Rehmanniae radix* in second place. In numerous animal experiments, experimental studies and a few clinical studies, *Astragali radix* and *Rehmanniae radix* demonstrate multiple direct and indirect antidiabetic effects.

These studies strongly suggest a possible additional benefit of *Astragali radix* and *Rehmanniae radix* in preventive and therapeutic use for T2DM. However, due to the methodological shortcomings of the existing studies, there is an urgent need for more methodologically excellent clinical controlled trials, both in formulas and single drugs, to draw definitive conclusions.

## Zusammenfassung

Hintergrund: Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, die durch chronische Hyperglykämie gekennzeichnet ist. Die Ursache ist entweder eine beeinträchtigte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides. Die Verbreitung eines modernen, bewegungsarmen Lebensstils und Veränderungen in den Ernährungsgewohnheiten tragen dazu bei, dass der Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) weltweit stetig zunimmt und eine zunehmende Herausforderung für die globale Gesundheit darstellt. Laut IDF Diabetes Atlas (10. Ausgabe, 2021) lag die weltweite Diabetes-Prävalenz im Jahr 2021 bei etwa 537 Millionen (10,5 %) Erwachsenen (20–79 Jahre). China gehört zu den Ländern mit den weltweit höchsten Diabetesraten (140 Millionen (13 %) im Jahr 2021). Zur Behandlung von T2DM wenden in China viele Krankenhäuser eine Kombination aus westlicher Medizin und traditioneller chinesischer Medizin an. Die Drogen *Astragali radix (Huangqi)* und *Rehmanniae radix (Sheng Dihuang/ Shu Dihuang)* werden in der chinesischen Phytotherapie zur Behandlung von T2DM häufig angewendet.

Ziel dieses Reviews ist es herauszufinden, ob für diese Drogen wissenschaftliche Arbeiten bezüglich einer präventiven oder therapeutischen Anwendung bei T2DM vorliegen. Von weiterem Interesse ist der Erkenntnisstand und Evidenzgrad der Studien sowie die Eignung von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* aus westlicher Sicht für einen präventiven oder therapeutischen Einsatz bei T2DM. Suchmethoden: Mithilfe einer systematischen Literaturrecherche mit sensitiver Ausrichtung wurde der Forschungsfrage im Zeitraum 2000-2022 in den elektronischen Datenbanken PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, DIMI, Embase, Web of Science, BioMed Central und Wiley Online Library nachgegangen. Auswahlkriterien: es gab keine Einschränkungen bezüglich des Studientyps und der Studiendauer. Eingeschlossen wurden klinische und präklinische Studien. Studienteilnehmer waren Patienten mit T2DM, IGT oder IFG ohne weitere Einschränkungen. Alle galenischen Formen der beiden chinesischen Drogen, deren Inhaltsstoffe sowie Rezepturen, die eine oder beide Drogen enthielten, wurden als Intervention zugelassen und mit Placebo, pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Interventionen verglichen. Alle Endpunkte, die auf eine Verbesserung der diabetischen bzw.

prädiabetischen Stoffwechselsituation hinweisen, wurden zugelassen. Die Auswirkungen auf diabetische Folgekrankheiten war nicht Gegenstand des Reviews. Bezüglich der Publikationssprache wurden chinesische Publikationen mit englischem Abstract ausgeschlossen. Datensammlung und Analyse: alle relevanten Daten wurden systematisch erfasst und in Tabellen zusammengefasst. Hauptergebnisse: 140 relevante Publikationen wurden ermittelt. Die Auswertung der Metaanalysen und Systematischen Reviews zeigte, dass nur ein Teil der Studien zu diesem Thema aufgrund von Sprachbarrieren und schwierigem Zugang zu chinesischen Datenbanken verfügbar ist. Auch wurde dabei deutlich, dass die Forschungsfrage weltweit wissenschaftlich bearbeitet wird.

Der Schwerpunkt (81,4 %) der ermittelten Studien liegt im vorklinischen Bereich und untersucht dort überwiegend Einzeldrogen, deren Hauptinhaltsstoffe und weniger häufig pflanzliche Rezepturen. Alle Studien der Grundlagenforschung weisen mit Ausnahme einer Zellkulturstudie multiple direkte und/oder indirekte antidiabetische Wirkungen bei beiden Drogen nach. Zahlreiche Inhaltsstoffe von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* wirken über multiple pharmakologische Wege und Ziele. Sie besitzen u.a. antidiabetische, antiphlogistische, antioxidative, immun-modulatorische und organprotektive Wirkungen.

Im Bereich der klinischen Studien (18,6 %) zeigen alle eingeschlossenen Metaanalysen (8), Systematischen Reviews (3), RCTs (9), Beobachtungsstudien (3) (eine prospektive, zwei retrospektive) und Einzelfallstudien (3) antidiabetische Wirkungen, einen zusätzlichen Nutzen bei T2DM sowie eine verringerte T2DM-Inzidenz bei gestörter Glukosetoleranz. Allerdings weist ein großer Teil der klinischen Studien aufgrund fehlender methodologischer Angaben oder unzureichender methodologischer Qualität ein methodologisches Biasrisiko auf. Charakteristisch für die TCM ist die Anwendung von Rezepturen, nicht Einzeldrogen. *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* kamen daher erwartungsgemäß im klinischen Bereich überwiegend innerhalb von Rezepturen vor. Die Analyse der Bestandteile von 30 pflanzlichen antidiabetischen TCM-Rezepturen, die offiziell von der chinesischen SDA (State Drug Administration) zur Therapie von T2DM zugelassen wurden, ergab, dass die am häufigsten

antidiabetisch verwendete TCM-Droge Astragali radix ist und Rehmanniae radix ihr an zweiter Stelle folgt.

In zahlreichen Tierversuchen, experimentellen Studien und einigen klinischen Studien zeigen Astragali radix und Rehmanniae radix multiple direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen. Die Studienergebnisse sind durchgehend positiv, zeigen antidiabetische Wirkungen bzw. liefern starke Hinweise für einen möglichen zusätzlichen Nutzen durch Astragali radix und Rehmanniae radix bei T2DM. Zum großen Teil weisen diese Studien aber ein methodologisches Biasrisiko auf. Daher sollten für die abschließende Beurteilung der Evidenz der antidiabetischen Wirksamkeit dieser Drogen methodologisch exzellente klinisch kontrollierte Studien sowohl mit Rezepturen als auch mit den Einzeldrogen folgen.

# Inhaltsverzeichnis

Abstract.....	I
Zusammenfassung.....	III
Abbildungsverzeichnis .....	IX
Tabellenverzeichnis .....	IX
Abkürzungsverzeichnis .....	X
Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1 Diabetes mellitus Typ 2 – eine weltweit wachsende Herausforderung .....	1
1.2 Vorgehensweise .....	2
1.3 Ziel der Arbeit .....	3
2 Grundlagen .....	4
2.1 Die chinesische Arzneitherapie .....	4
2.2 Phytotherapie allgemein .....	5
2.2.1 Bedeutung der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe .....	5
2.2.2 Einteilung sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe nach Biosynthese .....	6
2.3 Diabetes mellitus aus westlicher Sicht.....	10
2.4 Diabetes mellitus aus Sicht der TCM: <i>Xiāo Kě</i> .....	21
2.5 Allgemeines zu <i>Astragali radix Huángqí</i> .....	22
2.6 Allgemeines zu <i>Rehmanniae radix Shēng Dìhuáng/ Shú Dìhuáng</i> .....	25
3 Methodik.....	28
3.1 Research Design: Systematische Literaturrecherche .....	28
3.1.1 Literatursuche .....	29
3.1.2 Suchstrategie .....	30
3.1.3 Selektionsprozess .....	35
3.2 Strukturierung der Dissertation .....	37
3.3 Extraktion der Information.....	37

3.4 Ordnung der Studien nach Evidenzgrad.....	38
3.5 Bewertung des Bias-Risikos .....	39
4. Ergebnisse .....	40
4.1 Art und Anzahl der eingeschlossenen Studien .....	40
4.11 PRISMA-Flussdiagramm: Prozess der Studienaushwahl .....	42
4.12 Vorkommen der untersuchten Drogen .....	43
4.13 Art der Intervention.....	44
4.14 Prisma-Flussdiagramm: Studienaushwahl für das Risk of Bias Quality Assessment .....	45
4.2 Gruppe A: Studien mit Astragali radix und Rehmanniae radix.....	62
4.21 Metaanalysen, Systematische Reviews .....	62
4.22 Human Studien .....	80
4.23 Narrative Reviews (klinischen Studien, Tierversuche, experimentelle Studien).....	83
4.24 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien).....	89
4.25 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien .....	97
4.3 Gruppe B: Studien mit Astragali radix.....	133
4.31 Metaanalysen, Systematische Reviews .....	133
4.32 Human-Studien .....	139
4.33 Narrative Reviews (klinischen Studien, Tierversuche, experimentelle Studien).....	146
4.34 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien).....	154
4.35 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien .....	163
4.4 Gruppe C: Studien mit Rehmanniae radix .....	232
4.41 Metaanalysen, Systematische Reviews .....	232
4.42 Human Studien .....	237

4.43 Narrative Reviews (klinischen Studien, überwiegend Tierversuche, experimentelle Studien) .....	248
4.44 Narrative Reviews (Tierversuche) .....	255
4.45 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien .....	256
4.5 Risk of Bias Assessment .....	299
5 Diskussion und Schlussfolgerung .....	335
Literaturverzeichnis .....	XIX
Danksagung .....	XLVIII

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Art und Anzahl der eingeschlossenen 140 Studien .....	40
Abbildung 2: Prisma-Flussdiagramm: Studienaushwahl .....	42
Abbildung 3: Vorkommen der untersuchten Drogen in den 140 eingeschlossenen Studien.....	43
Abbildung 4: Art der Interventionen.....	44
Abbildung 5: Prisma-Flussdiagramm: Studienaushwahl für das Risk of Bias Quality Assessment.....	45
Abbildung 6: Studienaushwahl Risk of Bias Assessment nach EPHPP .....	299
Abbildung 7: Ergebnis Risk of Bias assessment nach EPHPP-QAT.....	302

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diabetes mellitus aus Sicht der TCM.....	21
Tabelle 2: Hauptinhaltsstoffe Astragali radix .....	24
Tabelle 3: Hauptinhaltsstoffe Rehmanniae radix, Rehmanniae radix praep. 26	
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien .....	36
Tabelle 5: Art und Anzahl der eingeschlossenen Studien .....	41
Tabelle 6: Art der Interventionen .....	44
Tabelle 7: A Studien mit Astragali radix und Rehmanniae radix (praep.) .....	46
Tabelle 8: B Studien mit Astragali radix .....	106
Tabelle 9: C Studien mit Rehmanniae radix (praep.) .....	209
Tabelle 10: Risk of Bias Assessment Astragali radix, Rehmanniae radix (praep.).....	300
Tabelle 11: Risk of Bias assessment: Astragali radix.....	301
Tabelle 12: Risk of Bias assessment: Rehmanniae radix (praep.) .....	301
Tabelle 13: Qualitative Analyse der zugänglichen 12 klinischen englischen Studien .....	303
Tabelle 14: Metaanalysen mit Astragali radix und Rehmanniae radix.....	340
Tabelle 15: Metaanalysen mit Astragali radix.....	344
Tabelle 16: Metaanalysen mit Rehmanniae radix .....	349
Tabelle 17: Teilidentische Studien in den Metaanalysen .....	352
Tabelle 18: Astragali radix direkte und indirekte antidiabetischen Wirkungen (Vorklinik) .....	367
Tabelle 19: Astragalus Polysaccharide (APS): ASP I,II,III direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik) .....	370

Tabelle 20: Astragalus Saponine direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik) .....	373
Tabelle 21: Astragalus Flavonoide direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik) .....	375
Tabelle 22: Rehmanniae radix (Sheng dihuang) direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik).....	377
Tabelle 23: Rehmanniae radix praep. (Shu dihuang) direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik).....	379
Tabelle 24: Rehmanniae Polysaccharide, Oligosaccharide direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik) .....	381
Tabelle 25: Catalpol direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik) .....	382

## Abkürzungsverzeichnis

AC .....	Astragalus Polysaccharide + Crataegus Flavonoide
ACAT2 .....	Acetyl-(CoA)-Acetyltransferase 2
ACC .....	Acetyl-CoA Carboxylase
ADX.....	adrenalektomiert
AGE´s .....	Advanced Glycation Endproduct´s
AKT .....	Proteinkinase B
ALT .....	Alanin Aminotransferase
AMPK.....	Adenosinmonophosphat-aktivierte Proteinkinase
APS.....	Astragalus Polysaccharide
AR .....	Astragali radix
AS-IV.....	Astragalosid IV
AST .....	Aspartat Aminotransferase
ATF-6 .....	aktivierenden Transkriptionsfaktor-6
BZ .....	Blutzucker
C2 .....	2 Kohlenstoffatome
Catalpol.....	Catalpol
CC .....	Coptis chinensis
CF .....	Crataegus-Flavonoide
CML .....	N-Carboxymethyl-Lysin
CoA .....	Coenzym A

CPT-1	Carnitin-Palmitoyl-Transferase-1
CRP	C-reaktives Protein
DGLHD	Dangguiliuhuang Dekokt
DMAPP	Dimethylallyldiphosphat
DPP-4	Dipeptidylpeptidase 4
DRR	getrocknete Rehmanniae radix
ERK1/ 2	extrazellulär regulierter Kinase1/ 2
FBG	Nüchternblutzucker
FINS	Nüchterninsulin, Nüchterninsulin
Foxo1	Forkhead box protein O1
G6Pase	Glucose-6-Phosphatase
GJG	Goshajinkigan = erweiterte <i>Liuwei Dihuang Wan</i> Rezeptur
GP	Glykogenphosphorylase
GSH-px	Glutathionperoxidase
GSK3 $\beta$	Glykogensynthase-Kinase-3-beta
GSP	glykiertes Serumprotein
GTP	Guanosin-5-Triphosphat
HJ	Ba-Wei-Di-Huang-Wan = erweiterte <i>Liuwei Dihuang Wan</i> Rezeptur
HK	Hexokinase
HLW	<i>Huanglian Wan</i> = antidiabetische TCM Rezeptur
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HOMA- $\beta$	Homeostatic Model Assessment der $\beta$ -Zellfunktion
HR	Hazard Ratio
HUVEC	Human umbilical vein endothelial cells
i.p.	intraperitoneal
IGT	gestörte Glukosetoleranz
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IL-6	Interleukin-6
INS	Insulinspiegel
IPP	Isopentenylidiphosphat
IR	Insulinresistenz
IRS	Insulinrezeptorsubstrat
IR- $\beta$	Insulinrezeptor- $\beta$
ISI	Insulinsensitivity Index
I $\kappa$ B $\alpha$	Inhibitor von NF- $\kappa$ B

JLD..... *Jinglida* = antidiabetische TCM Rezeptur  
 JNK ..... c-Jun N-terminale Kinasen  
 JTXK .....antidiabetische Rezeptur *Jiang Tang Xiaoke*  
 LDP ..... *Liuwei Dihuang* Pillen  
 LETO..... gesunde Long-Evans Tokushima Otsuka Ratten  
 LJT ..... Lonicerae flos  
 LM ..... Lebensstilmodifikation  
 L-NMMA ..... N-Monomethyl-L-arginin = NO Synthase-Inhibitor  
 LPS ..... Lipopolysaccharid  
 LW..... Liu-Wei-Di-Huang  
 MAPK.....Ras-Mitogen-aktivierte Protein Kinase  
 MCP-1 ..... Monocyte Chemoattractant Protein 1  
 MCR..... Glukosemetabolisierungsrate  
 MD ..... Mittelwertdifferenz  
 MDA ..... Malondialdehyd  
 MeOH- .....Methanol  
 MET .....Metformin  
 MF .....Metformin  
 MHE ..... Multi Herbal Extract  
 miRNA..... MicroRNA = kurze regulatorische RNA  
 MKP-1 ..... Mitogen-activated protein kinase 1  
 NOD ..... non obese diabetic  
 OAH .....orale Antihyperglykämika  
 OLETF .....Otsuka Long-Evans Tokushima-Fett -Ratten  
 OPLS DA .....orthogonale Diskriminanzanalyse der kleinsten Quadrate  
 OPRR.....Oligosaccharid-Fraktion aus präparierter *Rehmanniae radix*  
 PCA.....Hauptkomponenten Analyse  
 PCoA.....principal coordinate analysis  
 PDX-1 ..... Pankreas-Duodenum-Homöobox-1  
 PEPCK..... Phosphoenolpyruvatcarboxykinase  
 PGC-1 $\alpha$  .....Peroxisom-Proliferator-aktiviertem Rezeptor- $\gamma$ -Coaktivator-1-alpha  
 PI3K ..... Phosphoinositid-3-Kinase  
 PKB..... Proteinkinase B  
 PKC..... Proteinkinase C  
 PPG ..... postprandiale Glukose

PRR .....	präparierte Rehmanniae radix
PTP1B.....	Tyrosinphosphatase 1B
RBG .....	zufällig gemessener Blutzucker
RevMan5.2.....	Review Manager 5 Software der Cochrane Collaboration
RG.....	Rehmanniae radix
RGP .....	gereinigte Polysaccharidfraktion von Rehmanniae radix
ROS .....	Reaktive Sauerstoffspezies
RR.....	Rehmanniae radix
RSF.....	Rehmannia Six Formula = <i>Liuwei Dihuang Wan</i>
RT-PCR .....	Realtime-PC (Nukleinsäure-Amplifikationstechnik)
SDA.....	State Drug Administration
SFDA .....	State Food and Drugs Administration
SGLT2.....	Sodium dependent glucose Cotransporter 2
SIRT1 .....	Sirtuin 1
STA.....	Stachyose
STZ .....	Streptozotocin
T2DM .....	Diabetes mellitus Typ 2
TC .....	Gesamtcholesterin
TCPM.....	Traditionelle Chinesische Fertigarzneimittel
TLR4 .....	Toll-like-Rezeptor 4
TSJN.....	<i>Tang-Shen-Jiao-Nang</i>
UAW.....	unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen
XBP1.....	Xhol-site-binding protein 1
XKA.....	<i>Xiao-Ke-An</i> antidiabetisches TCM Arzneimittel
YKSHT .....	<i>Yangkyuksanhwa-tang</i> = antidiabetische TCM Rezeptur in Korea
ZQHC.....	<i>Zhen Qi</i> Hypoglycemic Capsules
ZYD.....	<i>Zengye Tang</i> = klassische TCM Rezeptur bei Yin-Mangel

# Einleitung und Fragestellung

## 1.1 Diabetes mellitus Typ 2 – eine weltweit wachsende Herausforderung

Hintergrund: Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren Leitbefund eine chronische Hyperglykämie ist. Die Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion, eine gestörte Insulinwirkung oder beides. Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) nimmt mit Verbreitung der modernen bewegungsarmen Lebensweise und den veränderten Ernährungsgewohnheiten weltweit stetig zu und stellt eine stetig wachsende Herausforderung für die globale Gesundheit dar. Im Jahr 2021 lag laut IDF-Atlas (10th edition, 2021) die weltweite Prävalenz der erwachsenen Diabetiker (20-79J.) bei rund 537 Millionen (10,5 %). An den Folgen von Diabetes mellitus oder Diabetes-Komplikationen sind im Jahr 2021 schätzungsweise 6,7 Millionen Erwachsene (20-79J.) gestorben. Die Gesamtgesundheitsausgaben im Jahr 2021 für Diabetes betragen weltweit 966 Billionen USD (IDF, 2021). China gehört zu den Ländern mit den weltweit höchsten Diabetesraten. Die Diabetesprävalenz in China (20-79 J.) lag im Jahr 2021 bei 140,9 Millionen Diabetiker (13,0 %). In Deutschland lag sie 2021 bei 6,2 Millionen (10 %) (IDF, 2021).

In China wird zur Behandlung von T2DM häufig eine Kombination von westlicher Medizin und Traditioneller Chinesischer Medizin (TCM) angewendet (Poon et al. 2011). Therapeutika der TCM werden auch zunehmend in westlichen Ländern für eine komplementäre Behandlung von T2DM angeboten. Die wissenschaftliche Evidenz für diese Indikation steht noch weitgehend aus (Shi et al. 2019).

## 1.2 Vorgehensweise

Ein neuer Weg auf der Suche nach neuen Präventionsmethoden und adjuvanten Behandlungsstrategien bei T2DM könnte sein, die wichtigsten pflanzlichen TCM-Arzneimittel, die schon seit langer Zeit in der chinesischen Phytotherapie bei T2DM klinisch angewendet werden, zu identifizieren und genauer nach potenziell antidiabetischen Eigenschaften aus westlicher Sicht zu untersuchen. Zur Ermittlung der geeignetsten TCM-Phytopharmaka fanden Vorstudien für Teilbereiche des metabolischen Syndroms: Bluthochdruck/kardiovaskuläre Krankheiten, Adipositas/Fettstoffwechselkrankheiten und T2DM im Rahmen einer wissenschaftlichen deutsch-chinesischen Zusammenarbeit („Chinese-European Prevention Program for Metabolic Syndrome“) zur Erforschung und Entwicklung innovativer TCM-Phytokombinationspharmazeutika beim Metabolischen Syndrom statt. Das Auswahlverfahren umfasste einen mehrstufigen Prozess. Für den Teilbereich T2DM wurden von chinesischen TCM-Experten der BUCM (Beijing University of Chinese Medicine), von Pharmakologen der LMU und Wissenschaftlern der TUM auf Grundlage der chinesischen Pharmacopoeia, aus pharmakologischen, erfahrungsmedizinischen und TCM-theoretischen Gründen die Drogen *Astragali radix Huángqí* und *Rehmanniae radix Shēng Dìhuáng* bzw. *Rehmanniae radix praeparatae Shú Dìhuáng* vorgeschlagen.

<b>Vorauswahl der geeignetsten TCM-Drogen (Forscherteam der BUCM, LUM, TUM)</b>	
<b>Teilbereich kardiovaskuläre Krankheiten</b>	
Salviae miltiorrhizae radix	<i>Danshen</i>
Notoginseng radix	<i>Sanqi</i>
Ligustici chuanxiong rhizoma	<i>Chuanxiong</i>

<b>Teilbereich Fettstoffwechselkrankheiten / Adipositas</b>	
Gardeniae fructus	<i>Zhizi</i>
Atractylodis lanceae/ chinensis rhizoma	<i>Cangzhu</i>
Camelliae folium	<i>Chaye</i>

<b>Teilbereich Diabetes mellitus</b>	
Astragali radix	<i>Huangqi</i>
Rehmanniae radix	<i>Sheng dihuang / Shu dihuang</i>

### **1.3 Ziel der Arbeit**

Das Ziel dieser Arbeit ist, mithilfe einer systematischen Literaturrecherche den aktuellen wissenschaftlichen Status der ausgewählten TCM-Drogen (Astragali radix *Huángqí* und Rehmanniae Radix *Shēng Dìhuáng* bzw. Rehmanniae radix praeparatae *Shú Dìhuáng*) bezüglich ihrer therapeutischen Anwendung bei T2DM zu ermitteln.

Dabei soll zunächst inventarisiert werden, ob und welche Art von wissenschaftlichen Publikationen für die ausgewählten TCM-Drogen im Teilbereich Diabetes mellitus vorliegen und dann das Erkenntnismaterial nach dem Grad der Evidenz selektiert werden. Schließlich wird bewertet, ob diese Studien eine therapeutische oder präventive Anwendung der beiden TCM-Drogen bei Diabetes mellitus Typ 2 - auch von westlicher Seite - rechtfertigen können.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Die chinesische Arzneitherapie

Die chinesische Arzneitherapie *zhōng yào* ist die wichtigste Therapieform der TCM neben Akupunktur, Tuina, Qigong/Taiji und chinesischer Diätetik. Sie wird klinisch hauptsächlich in der Form von chinesischen Arzneimittel-Rezepturen angewendet (Liu, W. J. H., 2015). Die Anwendung von Einzeldrogen ist nicht gebräuchlich. Nach Sheng-Ji umfasst nach einer chinesischen Statistik die chinesische Materia Medica 11.146 pflanzliche Drogen, 1581 tierische Drogen und 80 mineralische Drogen. Davon werden 500 bis 600 häufig in der TCM verwendet (Sheng-Ji, 2001). Chinesische Einzelarzneimittel werden entsprechend den Angaben der Materia Medica in Arzneimittelbüchern in Gruppen eingeteilt und durch Paradigmen *yàoxìng* charakterisiert (Geschmacksrichtung *wuwei*, Temperaturverhalten *siqi*, Wirkrichtung *shengjiang fuchen*, Tropismus *guijing*, Wirkstärke/Toxizität *duxing*). Als Grundlage hierfür dienen klassische Texte, vor allem das Buch „Systematische Drogenkunde“ „*Běncǎo Gāngmù*“ von *Lǐ Shízhēn* (1518-1593).

#### Der Aufbau klassischer chinesischer Rezepturen

Klassische TCM-Rezepturen bestehen in der Regel aus 2-15 chinesischen Einzeldrogen. Jede Droge hat eine eigene Funktion in einer Rezeptur. Diese wird in den TCM-Theorien bildlich beschrieben: Die Hauptarznei *jūn* bestimmt die Hauptwirkrichtung der Rezeptur und hat den größten Effekt auf den Hauptbefund. Sie ist unverzichtbar in der Rezeptur. Die Ergänzungsarznei *chén* wirkt in die gleiche Richtung wie die Hauptarznei. Sie unterstützt oder verstärkt die Hauptwirkung, richtet sich auch auf Nebenbefunde und kann bei komplexeren Befunden einen wichtigen Aspekt des zu behandelnden Krankheitsmusters berücksichtigen. Der Assistenzarznei *zuǒ* kann Nebenbefunde oder Symptome erfassen, die von der Haupt- und Ergänzungsarznei nicht abgedeckt werden. Die Hilfsarznei *shǐ* kann die Wirkung der anderen Bestandteile auf bestimmte Bereiche lenken. Viele klassischen chinesischen Rezepturen wurden über viele Jahrhunderte empirisch entwickelt, klinisch erprobt und werden bis heute angewendet (Hempfen, 2006; Liu, W. J. H., 2015).

## **2.2 Phytotherapie allgemein**

Der Begriff Phytotherapie beschreibt die Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten und Befindlichkeitsstörungen durch Pflanzen oder Pflanzenteile wie Blätter, Blüten, Wurzeln, Früchte oder Samen und deren Zubereitungen. Hierfür geeignete Pflanzen werden als Heilpflanzen bezeichnet. Die zugrunde liegenden Prinzipien erschließen sich aufgrund der vielfältigen Wirkungsweisen von Phytopräparaten oftmals nur schwer, zumal die kombinatorischen Effekte ihrer Bestandteile wissenschaftlich bislang nicht ausreichend erfasst wurden. Die arzneilich verwendeten Pflanzen oder Pflanzenteile stellen Mehrstoff- oder Vielstoffgemische dar und auch sie müssen den Grundforderungen des Deutschen Arzneimittelgesetzes (AMG) im Hinblick auf Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit genügen (Fintelmann et al., 2017). Einzelne aus Pflanzen isolierte chemisch definierte Inhaltsstoffe sind ein Grenzbereich der Phytotherapie: Arzneimittel aus Naturstoffen. Nach Definition der Kommission E beim ehemaligen Bundesamt in Berlin zählt die Anwendung von aus Pflanzen isolierten Einzelinhaltsstoffen nicht mehr zur Phytotherapie (Fintelmann et al., 2017).

### **2.2.1 Bedeutung der sekundären Pflanzeninhaltsstoffe**

Pflanzen und Mikroorganismen produzieren eine große Vielfalt an Naturstoffen. Grundsätzlich werden diese unterteilt in ubiquitär vorkommende Inhaltsstoffe des Grundstoffwechsels und in artspezifische sehr unterschiedliche Inhaltsstoffe des Sekundärstoffwechsels. Der Grundstoffwechsel ist universell und einheitlich. Die Pflanzenstoffe des Grundstoffwechsels sind für Wachstum und Entwicklung der Einzelpflanze unentbehrlich. Er liefert Bausteine (Aminosäuren, Zucker, Nukleotide, Vitamine und Fettsäuren) für Proteine, Nukleinsäuren, Kohlehydrate und Fette. Dagegen umfasst der sekundäre, artspezifische Stoffwechsel die Produktion von individuellen Inhaltsstoffen, deren Funktionen die Wechselbeziehungen des Individuums mit seiner Umwelt betreffen und ihm dadurch einen Vorteil verschaffen können. Sie sind entbehrlich für Wachstum und Entwicklung des Individuums, aber unentbehrlich für die Existenz und den Fortbestand der Art in ihrer Umwelt. Die Mehrzahl der pharmazeutisch genutzten

pflanzlichen Arzneistoffe sind Metabolite, die im Sekundärstoffwechsel in speziellen Stoffwechselwegen gebildet wurden (Kreis & Matern, 2015).

Sekundäre Pflanzenstoffe sind Substanzen mit sehr unterschiedlicher Struktur. Sie kommen in Pflanzen meist nur in geringer Konzentration vor. Bisher sind etwa 100 000 bekannt, ca. 5 000 bis 10 000 kommen in der Nahrung vor. Den Pflanzen dienen sie z.B. zur Abwehr von Herbivoren (Pflanzenfressern), Schutz vor Parasiten (Insekten, Würmer, Schnecken), Schutz vor mikrobiellen Infektionen (Bakterien, Viren, Pilze) sowie dem Anlocken von Bestäubern (Insekten) (Watzl, 2008).

### **2.2.2 Einteilung sekundärer Pflanzeninhaltsstoffe nach Biosynthese**

Die Komplexität der Naturarzneistoffe und die große Vielfalt der Metabolite des sekundären Stoffwechsels lassen sich durch eine biosynthetische Sichtweise besser ordnen und verstehen als durch eine rein strukturelle Betrachtung. Zur Biosynthese werden nur wenige Aufbaumoleküle und Synthesewege verwendet. Danach lassen sich die Naturarzneistoffe zu wenigen Gruppen zusammenfassen (Kreis & Matern, 2015).

#### **Polyketide/Acetogenine:**

Der Aufbau erfolgt aus mehreren Acetatbausteinen mit 2 Kohlenstoffatomen mit alternierender Sauerstofffunktion (C2-Bausteine). Die Einteilung erfolgt nach der Anzahl von C2-Bausteinen. Variationsmöglichkeiten ergeben sich durch unterschiedliche Kettenlängen, Kettenfaltungen vor der Kondensation zu zyklischen Verbindungen, Variationen bei Reduktionsschritten, Methylierungen, Glykosylierungen, Umlagerungen und Verwendung unterschiedlicher Startercarbonsäuren. Naturstoffe aus C2-Acetatbausteinen sind Resorcin, Aflatoxine, Anthranoide und der Acetogenin-Strukturanteil bei den Flavonoiden (Kreis & Matern, 2015).

**Isoprenoide (Terpene/Terpenoide):** Der Aufbau erfolgt aus aktiven C5-Isoprenbausteinen: Isopentenylidiphosphat (IPP) bzw. Dimethylallyldiphosphat (DMAPP). Isoprenoide lassen sich formal in C5-Isoprenbausteine zerlegen, in bestimmten Abständen finden sich Methylgruppen an C4-Resten. Terpene haben sehr unterschiedliche chemische und physikalische Eigenschaften.

Untergruppen sind: Mono-, Sesqui-, Di- und Triterpene, azyklische und zyklischen Terpene (Kreis & Matern, 2015).

**Monoterpene (C10): Iridoide** werden aus zwei Isopren-Einheiten (2x C5) aufgebaut. Durch nachträgliche Modifikationen wie Eliminierungen von C1-Bruchstücken gibt es auch C9- bzw. C8-Monoterpene: z.B. Aucubin aus *Rehmanniae radix*.

**Sesquiterpene (C15):** Sesquiterpene setzen sich aus drei Isopren-Einheiten (3x C5) zusammen. Es gibt regulär und irregulär gebaute Sesquiterpene.

**Diterpene (C20):** Der Aufbau erfolgt aus vier Isopren-Bausteinen (4x C5). Durch Ringerweiterungen, Ringverengungen, Ringöffnungen, Umlagerungen, 1,2-Verschiebungen von Methylgruppen entsteht eine große strukturelle Vielfalt.

**Triterpene (C30):** Durch die Synthese von sechs Isopren-Einheiten (2x (3x C5)) entstehen Triterpene. Diese sind fast alle tetra- oder pentazyklisch. Die Muttersubstanz ist Squalen (C30). Nach Epoxidierung der 2,3-Doppelbindung erfolgt die Zyklisierung. Daher haben nahezu alle Triterpene und Steroide in Position C3 eine Sauerstofffunktion.

**Saponine (C30):** Saponine sind glykosidische Pflanzeninhaltsstoffe mit Triterpen- bzw. Steroidgrundgerüst (C30). Die Zuckerreste und das Aglykon sind über eine Ester- oder Etherbindung miteinander verknüpft. Saponine haben einen amphiphilen Charakter mit Oberflächenaktivität. Glycyrrhizinsäure ist ein Triterpensaponin aus *Glycyrrhizae radix Gancao* (Kreis & Matern, 2015).

#### **Alkaloide, Pseudoalkaloide, Protoalkaloide:**

**Alkaloide** sind stickstoffhaltige Sekundärstoffe, deren Stickstoff in der Regel von einer Aminosäure bzw. einem biogenen Amin abstammt und mit einer reaktiven Carbonyl-Komponente zu einem heterozyklischen, stickstoffhaltigen Ring zusammengefügt wurde.

**Pseudoalkaloide** sind basisch reagierende Heterozyklen, deren strukturelle Grundlage weder eine Aminosäure noch ein biogenes Amin ist, sondern ein Terpen, auf welches der Stickstoff mithilfe einer Aminogruppe übertragen wurde. Die Diterpenoid-Alkaloide (C19) vom Aconitintyp Aconitin und Pseudoaconitin stammen aus *Aconiti radix Fuzi* (Heilmann, 2015).

**Protoalkaloide** haben als Bauelement ein biogenes Amin, welches mit einer Nichtamin-Komponente kondensiert wird. Das Protoalkaloid Ephedrin stammt aus *Ephedrae herba Mahuang* (Heilmann, 2015). Alkaloide, Pseudoalkaloide und Protoalkaloide haben sehr ausgeprägte und vielfältige pharmakologische Wirkungen auf Menschen und Wirbeltiere. Die Bildung und Akkumulation von Alkaloiden ist eine wichtige Verteidigungsstrategie von höheren Pflanzen gegen Herbivoren (Heilmann, 2015).

**Polysaccharide** (Glykane) sind ubiquitär verbreitete Biopolymere. Der Aufbau erfolgt aus glykosidisch verknüpften Monosacchariden (Alban, 2015).

**Phenole:** An einem aromatischen Ringsystem befinden sich eine oder mehrere freie OH-Gruppen. Dazu gehören auch funktionelle Derivate der Phenole: Methylether, Ester oder Glykoside. Der chemische Aufbau der Phenole ist sehr vielfältig und bedingt deren uneinheitlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften. Phenole decken das ganze Spektrum der Löslichkeitsskala und Polaritätsskala ab. Es lassen sich keine allgemeinen Aussagen bezüglich ihrer Wirkung machen. Untergruppen sind Phenolcarbonsäuren, Cumarine, Lignane, Flavonoide, Gerbstoffe und Anthranoide (Sticher, 2015).

**Lignane (C18)** sind dimere Phenylpropanderivate (2x C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>), die über das mittlere C-Atom verbunden sind. Die Ausgestaltung der C<sub>3</sub>-Seitenkette sorgt für unterschiedliche Strukturvarianten (Sticher, 2015).

**Flavonoide (C15)** setzen sich aus 2 aromatischen Ringen zusammen, die über eine C<sub>3</sub>-Brücke miteinander verbunden sind (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Die aromatischen Ringe sind unterschiedlicher biogenetischer Herkunft und unterschiedlich substituiert. Ring A besteht aus 3x C<sub>2</sub>-Acetateinheiten und ist mit einer Phenylpropaneinheit (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>) verbunden. Diese C<sub>3</sub>-Brücke weist bei Flavonoiden unterschiedliche Oxidationsgrade auf. Dadurch können Flavonoide in weitere Untergruppen eingeteilt werden: Flavone, Isoflavone, Flavanone, Flavanonole, Flavonole, Flavandiole, Flavanole und Anthocyanidine. Flavonoide kommen im Pflanzenreich meist als Glykoside vor (O- oder C-Glykoside) (Sticher, 2015).

**Gerbstoffe** sind schwach sauer reagierende phenolische Verbindungen mit folgenden Untergruppen: Catechingerbstoffe, Gallotannine, Komplexe

Gerbstoffe. Catechingerbstoffe sind kondensierte Proanthocyanidine aus Flavan-3-olen (nicht hydrolysierbare Gerbstoffe). Gallotannine sind hydrolysierbare Estergerbstoffe (Ester aus Zucker und einer oder mehreren Polyphenolcarbonsäuren). Komplexe Gerbstoffe setzen sich aus nicht hydrolysierbaren Gerbstoffen und hydrolysierbaren Gerbstoffen zusammen (Sticher, 2015).

**Anthranoide/Anthrachinone** leiten sich von trizyklischen Anthracen ab. Abführende Wirkung haben nur Moleküle mit ein oder zwei Ketogruppen im mittleren Ring und phenolischen OH-Gruppen in C1 und C8 Stellung (Wagner et al., 1999).

## 2.3 Diabetes mellitus aus westlicher Sicht

„Diabetes mellitus bezeichnet eine Gruppe von Stoffwechselerkrankungen, deren Leitbefund die chronische Hyperglykämie ist. Ursache ist entweder eine gestörte Insulinsekretion oder eine gestörte Insulinwirkung oder auch beides“ (Karow et al., 2023, p. 671). Der Typ-2-Diabetes ist eine chronische, sehr heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung, die u. a. durch vererbte und erworbene Insulinresistenz und durch qualitative und quantitative Insulinsekretionsstörungen charakterisiert ist (Landgraf et al., 2023).

**Klassifikation des Diabetes mellitus:** nach WHO und ADA (American Diabetes Association).

**1. Typ-1-Diabetes:** infolge einer autoimmunen Beta-Zell-Destruktion, welche in der Regel zu einem absoluten Insulinmangel führt. Verzögernd manifestierende Erwachsenenform: **LADA** „latent autoimmune diabetes in adults“, Checkpoint-Inhibitor-induzierter Diabetes. Subform: idiopathisch (Ursache nicht genau bekannt, z. B. Umweltfaktoren, Nahrung)

**2. Typ-2-Diabetes:** chronische, heterogene, multifaktorielle, progrediente Erkrankung. Insulinresistenz unterschiedlicher Ausprägung mit relativem Insulinmangel aufgrund eines progressiven Verlusts der Insulinsekretion der Beta-Zelle (Schmeisl, 2023).

**3. Andere spezifischen Diabetestypen:** Subtypen A: genetische Defekte der Beta-Zell-Funktion (**MODY**=Maturity onset diabetes of the young) verschiedene mutationsspezifische MODY-Subformen mit monogen autosomal-dominanter Vererbung; B: genetische Defekte der Insulinwirkung; C: Erkrankungen des Pankreas; D: Diabetes durch Endokrinopathien; E: medikamenten- oder chemikalieninduziert; F: Diabetes durch Infektionen; G: seltene Formen; H: andere gelegentlich mit Diabetes assoziierte genetische Syndrome (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2023).

**4. Gestationsdiabetes:** erstmals während der Schwangerschaft aufgetretene oder diagnostizierte Glukoseverwertungsstörung (Nauck et al., 2020).

## Diagnose des Typ-2-Diabetes

Nach der Nationalen VersorgungsLeitlinie (NVL) Typ-2-Diabetes (2023) soll bei erhöhtem Diabetesrisiko oder bei Verdacht auf Typ-2-Diabetes durch Auftreten von diabetesassoziierten Erkrankungen (z.B. Retinopathie, Nephropathie, Polyneuropathie), diabetestypischer Symptome (z.B. Polyurie, Polydipsie, Gewichtsverlust) oder einem auffälligen Plasmaglukose-Wert eine Untersuchung auf das Vorliegen eines T2DM durchgeführt werden. (Brockamp et al., 2023).

**Die Typ-2-Diabetes-Diagnose** sollte in Zusammenschau der Anamnese, der klinischen Befunde und auf Basis von mindestens 2 bestätigten pathologischen Laborwerten von Nüchtern-Plasmaglukose (NPG), HbA1c und Gelegenheits-Plasmaglukose (GPG) erfolgen: (NPG+HbA1c, NPG+GPG, 2x NPG, HbA1c+GPG).

### Diagnose Typ-2-Diabetes:

Nüchtern-Plasmaglukose (NPG): $\geq 126$ mg/dl ( $\geq 7,0$ mmol/l)
HbA1c: $\geq 6,5\%$ ( $\geq 48$ mmol/mol Hb)
Gelegenheits-Plasmaglukose (GPG): $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l)

### Erhöhtes Risiko für Diabetes:

Nüchtern-Plasmaglukose (NPG): 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) <b>IFG</b> (Impaired fasting glucose)
---

### Normale Werte: kein Diabetes

Nüchtern-Plasmaglukose (NPG): $< 100$ mg/dl ( $< 5,6$ mmol/l)
HbA1c: $< 5,7\%$ ( $< 39$ mmol/mol Hb)

Sind die Ergebnisse widersprüchlich oder liegen diese im Bereich des erhöhten Risikos, kann ein 3. Wert hinzugezogen oder ein oGTT zur Bestätigung durchgeführt werden.

## Oraler Glukosetoleranztest oGTT (75 g Glukose)

<b>Kein Diabetes:</b> oGTT-2h-Wert in venösem Plasma: <140 mg/dl (<7,8 mmol/l)
<b>Gestörter Glukosetoleranz, IGT</b> (impaired glucose tolerance): oGTT-2h-Wert in venösem Plasma: 140-199 mg/dl (7,8-11,1mmol/l)
<b>Typ-2-Diabetes:</b> oGTT-2h-Wert in venösem Plasma: $\geq 200$ mg/dl ( $\geq 11,1$ mmol/l) (Nauck et al., 2020).

Da die diagnostischen Parameter eine Aussage nur zum aktuellen Zeitpunkt zulassen, sollte die Diagnose Typ-2-Diabetes im Verlauf überprüft werden (Brockamp et al., 2023).

### Therapie des Typ-2-Diabetes westlich

Die Therapieziele bei Typ-2-Diabetes hängen von individuellen Präferenzen, der Komorbidität, dem Alter, kulturellen Voraussetzungen, psychosozialen Umständen sowie Möglichkeiten und Fähigkeiten des Patienten ab. Nach den Praxisempfehlungen der DDG/NVL (2023) sollten gemeinsam mit dem Patienten individuell vereinbarte übergeordnete Therapieziele (z.B. Erhaltung der Lebensqualität oder der Unabhängigkeit), funktionsbezogene Ziele (z.B. Sehkraft und Arbeitsplatz erhalten) sowie krankheitsbezogene Ziele (z.B. Schmerzen beseitigen, Stoffwechsel verbessern) in einem partizipativen Entscheidungsprozess diskutiert und schriftlich vereinbart werden. Die Therapieziele hängen ab von der Patientenpräferenz, der Komorbidität, von Alter und Lebenserwartung, Lebensqualität, kulturellen Voraussetzungen, den psychosozialen Umständen und Möglichkeiten sowie den Fähigkeiten der betroffenen Personen, Therapieziele umzusetzen (Landgraf et al., 2023).

Leitend für die Wahl der geeigneten Therapiestrategie sind die auf Basis des persönlichen Risikoprofils abgestimmten Therapieziele sowie die Wahrscheinlichkeit, aufgrund der persönlichen Krankheitsfaktoren von einer bestimmten Therapie zu profitieren. Auf der Grundlage der derzeit vorliegenden Evidenz sollte bei Übergewicht/Adipositas das Gewicht gehalten oder besser

reduziert werden. Zur Reduktion von Folgeerkrankungen des Diabetes kann der HbA1c-Wert als Surrogat für die Stoffwechseleinstellung dienen und zur Reduktion der Wahrscheinlichkeit eines speziell kardiovaskulären und renalen Ereignisses sollten Medikamente, die diese Endpunkte reduzieren, gegeben werden (Landgraf et al., 2023). Bei vielen Patienten sollte darüber hinaus auch der Blutdruck, der Lipidstatus, ein erhöhter Harnsäurewert, eine Depression und der Lebensstil mitbehandelt werden. Belastungen durch multiple Arzneimittel, Arzneimittelinteraktionen und Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. diabetogene Medikamente) sollten beachtet werden (Landgraf et al., 2022).

**Basistherapie:** Die Anpassung an einen gesunden Lebensstil ist von entscheidender Bedeutung nicht nur zur Prävention eines T2DM, sondern auch zur Reduktion der komplexen Pharmakotherapie und der Entstehung und Progression diabetischer Komplikationen des Typ-2-Diabetes. Dabei ist es sinnvoll, möglichst viele Risikofaktoren durch Lebensstilmodifikation anzugehen (Landgraf et al., 2023). Empfohlen werden Ernährungsberatungen, Gewichtsreduktion, Tabakentwöhnung, eine Steigerung der körperlichen Aktivität auf mindestens 150 Minuten Bewegung mittlerer Intensität pro Woche sowie Selbstmessungen des Blutzuckers bei T2DM in bestimmten Situationen (z.B. Therapie-Einstellphase, Therapie-Umstellungsphasen, bei schweren Infektionen, geplanten Operationen, Durchfall, Erbrechen, psychischen Erkrankungen, Hypoglykämien beim Sport, unter oralen Antidiabetika (OAD) mit Hypoglykämie-Potenzial, unter Insulintherapie und Berufen mit besonderer Gefahr). Lebensstil modifizierende, nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen stellen auf jeder Therapiestufe die Basistherapie dar, sind aber häufig allein nicht ausreichend (Landgraf et al., 2022, 2023).

### **Pharmakotherapie bei T2DM:**

Nach Ausschöpfen der nicht-medikamentösen Basistherapie mit regelmäßiger Evaluation der Therapieadhärenz besteht bei wiederholtem Nichterreichen des Therapieziels eine Indikation zur Pharmakotherapie. Wie lange ein initialer Therapieversuch durch ausschließlich nicht-medikamentöse Maßnahmen unternommen wird, hängt von der individuellen Situation und den persönlichen

Therapiezielen ab. Die Therapiestrategie ist Endpunkt orientiert (Steigerung der Überlebensrate, Verringerung von kardiovaskulären, renalen und mikrovaskulären Ereignissen sowie Senkung der diabetischen Komplikationsraten). Nach NVL wurden die zur medikamentösen Therapie des Glukosestoffwechsels zur Verfügung stehenden Wirkstoffe auf Grundlage von Wirksamkeitsnachweisen aus RCTs und Metaanalysen zu patientenrelevanten Endpunkten beurteilt. Vor Implementierung des Therapiealgorithmus erfolgt eine detaillierte Risikoeinschätzung des Patienten, die über die Wahl und evtl. über die Kombination der antidiabetischen und organprotektiven (renal/kardiovaskulär) Pharmaka entscheidet (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2023). Die wichtigsten Risikofaktoren zur Abschätzung des Risikos für diabetesassoziierte kardiovaskuläre und/oder renale Ereignisse nach NVL/DDG, für die ein frühzeitiger Einsatz organprotektiver Medikamente indiziert ist, sind: Diabetesdauer >10 Jahre, (Biologisches) Alter, Geschlecht (männlich > weiblich), ungesunder Lebensstil, ungesunde Ernährung, Bewegungsmangel, familiäre, genetische Disposition, Hypertonie oder antihypertensive Therapie, Dyslipidämie oder lipidsenkende Therapie, Adipositas (> 30 kg/m<sup>2</sup>), Niereninsuffizienz (eGFR < 60 ml/min), Albuminurie (> 30 mg/g Kreatinin im Urin), starke Stoffwechsel-Instabilität und schwere Hypoglykämien, Raucher oder Ex-Raucher, subklinische Arteriosklerose oder kardiovaskuläre Erkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, obstruktives Schlafapnoe-Syndrom.

Ausgenommen vom Therapiealgorithmus für Typ-2-Diabetes sind schwere Stoffwechseldekompensationen bzw. Notfallsituationen (z.B. hohe Glukosewerte, hyperosmolare oder ketoazidotische Entgleisungen, Koma), schwere Herzinsuffizienz und chronischer Niereninsuffizienz ab Stadium 4. Neben der Basistherapie wird hier zunächst eine symptomatische bzw. der Stoffwechselsituation angepasste Pharmakotherapie (z.B. auch Insulin) gegeben (Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2023; Landgraf et al., 2023).

Die nicht-medikamentöse Basistherapie wird stets neben der Pharmakotherapie weiter fortgesetzt. Besteht kein hohes Risiko für diabetesassoziierte kardiovaskuläre oder renale Ereignisse, kann eine Therapie mit Metformin (eGFR > 30 ml/min) begonnen werden. Wird nach 3 - 6 Monaten das individuelle Therapieziel nicht erreicht, kann ein zweites Medikament hinzugegeben werden (GLP-1-RA, SGLT-2-Inhibitor, DPP-4-Inhibitor, Sulfonylharnstoff). Wird das Therapieziel erneut nach 3-6 Monaten nicht erreicht, kann die Therapie durch ein zusätzliches oder alternatives Medikament mit nachgewiesener Endpunktverbesserung (ggf. Gabe von Insulin) intensiviert werden. Liegt eine klinisch relevante kardiovaskuläre/ renale Erkrankung vor, kommt nach NVL/DDG eine initial duale Therapie aus Metformin plus SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA infrage. Bei hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wird im Einzelfall geprüft, ob zunächst mit Metformin oder einer Kombinationstherapie: Metformin plus SGLT2-Inhibitor oder GLP-1-RA begonnen wird. Wird das individuelle Therapieziel nach 3-6 Monaten nicht erreicht, kann die Therapie durch ein zusätzliches oder alternatives Medikament (ggf. Gabe von Insulin) intensiviert werden (Landgraf et al., 2023).

Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) ersetzt abweichend davon bei neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mit bereits arteriosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen die primäre Therapie mit Metformin durch eine primäre Therapie mit SGL-T2-Hemmern und GLP-1 RA (Landgraf et al., 2023; Sattar et al., 2021).

**Metformin:** = **Biguanid-Derivat** (Glucophage®). Die blutzuckersenkende Wirkung beruht auf verschiedenen Mechanismen wie Hemmung der hepatischen Gluconeogenese, verzögerte intestinale Glukoseresorption, Appetitdämpfung und Verbesserung der Insulinsensitivität in der Leber und peripheren Geweben. Eine Freisetzung von Insulin aus Beta-Zellen erfolgt nicht. Metformin senkt effektiv den HbA1c-Wert bei geringem Hypoglykämie-Risiko und verringert leicht das Körpergewicht (Landgraf et al., 2023).

UAW: Zu Beginn der Therapie und dosisabhängig können gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Völlegefühl auftreten. Bei Nichtbeachtung der Kontraindikationen besteht die Gefahr einer Laktatazidose. Das Vollbild mit AZ-Verschlechterung, Muskelkrämpfen, Hyperventilation, Verwirrtheit,

Bewusstseinsstörungen bis zum Koma ist lebensbedrohlich. Kontraindikationen: hochgradige Nierenfunktionsstörung ab eGFR < 30 ml/min. Ab einer eGFR < 60 ml/min muss eine Dosisanpassung erfolgen. Metformin ist kontraindiziert bei Zuständen, die zur Stoffwechsellage mit Gefahr der Laktatazidose prädisponieren (katabole Stoffwechsellage, schwere Infekte, Neoplasien, respiratorische und schwere kardiale Insuffizienz), schwere Lebererkrankungen, Alkoholismus, Pankreatitis, prä- und postoperativ bei Allgemeinanästhesie, bei i.v. Kontrastmittelgabe wegen Gefahr eine KM-induzierten Nierenschädigung (Karow et al., 2023).

**SGLT2-Inhibitoren = Gliflozine** Empagliflozin (Jardiance®), Dapagliflozin (Forxiga®), Ertugliflozin (Steglujan®) sind reversible, selektive, kompetitive Inhibitoren des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT-2). Empagliflozin ist z.B. für den SGLT-2 im proximalen Tubulus der Niere 5 000-mal selektiver als für SGLT-1, den maßgeblichen Transporter für die Glukose-Resorption im Darm. Der renale, natriumabhängige SGLT-2 (Sodium dependent glucose co-transporter 2) im proximalen Tubulus der Niere, ist für ca. 90 % der Glukoserückresorption in den Blutkreislauf verantwortlich ist. Die Hemmung von SGLT-2 bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hyperglykämie führt zu einer verstärkten Glukoseausscheidung im Urin, was zur Gewichtsreduktion beiträgt. Der Wirkmechanismus der SGLT-2-Inhibitoren ist unabhängig von der Funktion der  $\beta$ -Zellen und vom Insulinstoffwechsel, was zu einem niedrigen Hypoglykämie-Risiko beiträgt. Ferner führt die Glukosurie und reduzierte Natrium-Rückresorption zu einer osmotischen Diurese mit reduziertem intravasalem Volumen mit Absenkung des systolischen Blutdrucks und kardio- und renoprotektiven Effekten. Andererseits besteht die Gefahr einer Dehydrierung, besonders bei älteren Patienten. Unter Therapie mit SGLT-2 besteht ein erhöhtes Risiko für Genitalinfektionen, für komplizierte Harnwegsinfektionen und ein Fournier-Gangrän. Vereinzelt wurde bei T2DM von atypischen Ketoazidosen mit nur mäßig erhöhtem Blutzuckerspiegel berichtet. Bei Typ-1-Diabetes sollten SGLT-2 Inhibitoren wegen vermehrt aufgetretener Ketoazidosen nicht angewendet werden. Vor größeren Operationen sollten SGLT-2-Inhibitoren abgesetzt, bei Notfällen und akuten Erkrankungen pausiert werden, längere Fastenperioden, ketogene, extrem kohlenhydratarme

Kostformen sowie exzessiver Alkoholkonsum sollten vermieden werden. Ab einer Nierenfunktionsstörung von eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sollen SGLT-2 Inhibitoren aufgrund begrenzter Erfahrung nicht angewendet werden (European Medicines Agency [EMA], 2024; Landgraf et al., 2022, 2023).

### **GLP-1-Rezeptor-Agonisten (GLP-1-RA) = Inkretinhormon-Analoga**

GLP-1-RA leiten sich von Exendin-4, einem inkretinmimetischen Peptid aus dem giftigen Speichel der amerikanischen Gila-Krustenechse *Heloderma Suspectum* (Gila-Monster) ab (Christel & Denardo, 2006; Yap & Misuan, 2019). Die synthetisch hergestellten GLP-1-RA Polypeptide mit protrahiertem Wirkprofil ahmen die Wirkung des körpereigenen Hormons GLP-1 (Glucagon-like-Peptide-1) nach. Sie stimulieren glukoseabhängig den GLP-1 Rezeptor der Beta-Zellen und erhöhen damit die Insulinsekretion. Andererseits supprimieren sie glukoseabhängig die Glukagon-Ausschüttung, was wiederum die hepatische Glukoseproduktion verringert. Ansonsten verzögern GLP-1-RA die Magenentleerung, wodurch die postprandiale Glukoseaufnahme verzögert wird. Im Tierexperiment führten sie zum Anstieg des Sättigungsgefühls sowie einer Abnahme von Hungersignalen, was zur Gewichtsabnahme beiträgt. GLP-1-RA werden bis auf eine Ausnahme s.c. angewendet. Die Häufigkeit der Anwendung variiert zwischen 2x tgl. bis 1x wöchentlich: Täglich: Exenatid (Byetta® 2x tgl. s.c. präprandial), Liraglutid (Victoza®, Saxenda® 1 x tgl. s.c. mahlzeitenunabhängig), Lixisenatid (Suliqua® Fixkombination Insulin glargin mit Lixisenatid 1x tgl. s.c.), Semaglutid oral (Rybelsus® 1 x tgl. p.o. präprandial). Wöchentlich: Exenatid Depot® (Bydureon 1x /Woche s.c.), Dulaglutid (Trulicity® 1x /Woche s.c.), Semaglutid s.c. (Ozempic® 1x /Woche s.c.).

Zudem weisen GLP-1-RA neben den gewichtsreduzierenden Effekten auch blutdrucksenkende sowie kardio- und renoprotektive Effekte auf (Landgraf et al., 2019; Landgraf et al., 2023). Bei den unerwünschten Nebenwirkungen traten u.a. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, abdominelle Schmerzen, Obstipation, Kopfschmerzen, Dehydrierung, Hypoglykämie und unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen auf und die Therapie geht mit einem höheren Risiko für Pankreatitis, Gastroparese und Darmverschluss einher (Berufsverband Deutscher Endokrinologen, 2023; Novo Nordisk, 2023).

Hinzugekommen ist 2023 ein lang wirkender **dualer** GIP- und GLP-1-Rezeptor-Agonist: Tirzepatid (Mounjaro®). GIP- und GLP-1-Rezeptoren sind auf endokrinen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Zellen der Bauchspeicheldrüse, auf Adipozyten, Leukozyten sowie im Gehirn, Herz, Gefäßen, Darm und Nieren vorhanden. Tirzepatid steigert glukoseabhängig die Insulinsekretion und die Insulinsensitivität, senkt glukoseabhängig die Glukagon-Konzentration, verzögert die Magenentleerung, verringert das Körpergewicht bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Dabei trägt die verringerte Nahrungsaufnahme unter Tirzepatid zur Verringerung des Körpergewichts bei (European Medicines Agency, 2023).

**Sulfonylharnstoffe** Kaliumkanalblocker: Gliquidon (Glurenorm®), Glibenclamid (Euglucon®), Glimepirid (Amaryl®) steigern glukoseunabhängig auch bei Normo- und Hypoglykämie die Insulinsekretion durch Inhibierung der ATP-sensitiven Kaliumkanäle der Beta-Zellen. Dadurch besitzen sie unter allen oralen Antidiabetika das höchste Gefahrenpotenzial für schwere und prolongierte Hypoglykämien, insbesondere bei älteren Menschen mit eingeschränkter Nierenfunktion und Polypharmazie. Sulfonylharnstoffe haben heute nur noch eine geringe Bedeutung. Nachteilig sind Hypoglykämieeigung, Gewichtsanstieg, stärkere Diabetesprogression und fehlender protektiver kardiovaskulärer Effekt (Forth, 2005; Karow et al., 2023; Landgraf et al., 2022).

**Glinide:** Repaglinid (Novonorm®) Bindung an den ATP-sensitiven Kaliumkanal der Beta-Zellen. Glinide fördern dadurch wie Sulfonylharnstoffe glukoseunabhängig die Insulinausschüttung der Beta-Zellen. Glinide werden schneller resorbiert, dissoziieren schneller von der Bindungsstelle SUR1 als Sulfonylharnstoffe und weisen nur eine sehr kurze Halbwertszeit auf. Seit 2016 ist Repaglinid nur noch für die Behandlung von niereninsuffizienten Patienten (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min), soweit andere orale Antidiabetika oder eine Insulintherapie nicht angezeigt sind, verordnungsfähig (Landgraf et al., 2022, 2023).

**DPP-4 (Dipeptidylpeptidase)-Inhibitoren = Gliptine:** Sitagliptin (Januvia®, Xelevia®) Saxagliptin (Onglyza®), Linagliptin, Vildagliptin hemmen die DPP-4, ein Schlüsselenzym für den Abbau der im Darm synthetisierten Inkretine: Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP). Inkretine werden durch orale Kohlehydrataufnahme ins

Plasma ausgeschüttet und stimulieren glukoseabhängig in Betazellen die Insulinfreisetzung. Durch den Verlangsamten GLP-1/GIP Abbau stimulieren die DPP-4-Inhibitoren indirekt und glukoseabhängig die Insulinfreisetzung. DPP-4 Inhibitoren agieren weitgehend gewichtsneutral und induzieren kaum Hypoglykämien. (Landgraf et al., 2022, 2023).

Die NVL 2023 empfehlen bei der Therapie von T2DM die angepasste Sequenztherapie. Zuvor war ein Vorgehen nach konventioneller Sequenztherapie üblich. Bei Nichterreichen des Therapieziels einer Therapiestufe wurde zuvor Schritt für Schritt ein weiteres Antidiabetikum zu Metformin hinzugegeben. Nach 2-3 Antidiabetika folgte eine basale Insulintherapie und zuletzt zusätzlich prandiales Insulin. Neu in der angepassten Sequenztherapie ist eine mehr organprotektive Ausrichtung und die Möglichkeit 3 bis 4 Antidiabetika vor einer Insulintherapie zu kombinieren. Risikopatienten für kardiovaskuläre oder renale Organschäden erhalten initial eine duale Therapie mit Metformin plus Antidiabetika mit nachgewiesener organprotektiver Wirkung wie SGLT2-I oder GLP-1-RA. Indikation zur Insulintherapie besteht nach Ausschöpfung der nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapie.

### **Insuline:**

Durch vielfältige Kombinationsmöglichkeiten von 3 bis 4 oralen Antidiabetika +/- GLP-1-RA kann eine Insulintherapie in vielen Fällen in eine späte Erkrankungsphase verschoben werden. Eine Insulingabe kann darüber hinaus, z.T. auch nur temporär, bei stark eingeschränkter Nierenfunktion, bei schweren Infekten, Traumata, bei Gabe von diabetogenen Medikamenten (Glukokortikoid-Dauertherapie), bei metabolischen Entgleisungen, bei der Erstdiagnostik (bei unklarer diagnostischer Situation, wenn ein T1DM oder LADA nicht sicher ausschließbar sind) sowie bei größeren OPs nötig werden. Erst nachdem in der Typ-2-Diabetestherapie alle nichtmedikamentösen und medikamentösen oralen Antidiabetika /GLP-1-RA Therapien ausgeschöpft wurden und das Blutzuckerziel nicht erreicht werden kann, ist eine Insulingabe indiziert. Bevor alleinige Insulinschemata beim Typ-2-Diabetes zur Anwendung kommen, kann z.B. die bisherige Therapie beibehalten und zunächst durch Basalinsulin ergänzt (BOT = Basalinsulin unterstützte orale Therapie). Je nach individuellen Gegebenheiten können weitere Insulintherapieformen angewendet werden. Wie z.B. BOT plus

(BOT plus einmal tgl. Gabe von kurz wirksamem Insulin), SIT (Supplementäre Insulintherapie ohne Basalinsulin), BIT (Basalinsulin unterstützte Inkretin-Therapie), ICT (intensivierte konventionelle Insulintherapie, einem Basis-Bolusprinzip mit präprandialen kurz wirksamen Insulingaben und Basalinsulin), CT (konventionelle Insulintherapie mit starrem Schema einer fixen Insulinmischung: Normalinsulin/Intermediärinsulin 2x tgl. morgens und abends), CSII (kontinuierliche subkutane Insulininfusion per Insulinpumpe).

### **Insulin-Analoga**

**Basalinsulin-Analoga z.B.:** Insulin degludec (Tresiba®): basales Insulin-analogon mit Wirkdauer > 42 Stunden, langwirksame basale Insulinanaloga: Insulin glargin (Lantus®, Toujeo®) und Insulin detemir (Levemir) wirken 20 bis 26 Stunden. (Karow et al., 2023)

**Schnellwirkende Insulin-Analoga z.B.:** Insulin aspart (Fiasp®, Novorapid®), Insulin lispro (Lyumjev®, Liprolog®), Insulin gluslin (Apidra®)

**Analoga Mischinsuline z.B.:** Insulin lispro/ Insulin lispro-Protamin (Lispro Mix 50®, Lispro Mix 25®, Humalog Mix 50®, Humalog Mix 25®), Insulin aspart / Insulin aspart-isophan (Novo Mix 30®)

### **Humaninsulin**

**Normalinsulin kurzwirkend z.B.:** Humaninsulin (Berlinsulin H normal, Huminsulin normal, Actrapid, Insuman Rapid)

**NPH-Insuline z.B.:** Humaninsulin-isophan (Berlinsulin H basal, Huminsulin basal, Protaphane, Insuman basal)

**NPH-Mischinsuline z.B.:** Humaninsulin/ Humaninsulin-isophan ( Berlisulin H 30/70, Humaninsulin III, Actraphane 50, Actraphane 30, Insuman comp 50, Insuman comp 25, Insuman comp 15) (Rote Liste Service GmbH, 2023).

## 2.4 Diabetes mellitus aus Sicht der TCM: *Xiāo Kě*

Vor 2000 Jahren war in China das Konzept der hormonellen Regulation des Blutzuckers und des Stoffwechsels durch Insulin und Glukagon nicht bekannt. Es gab auch keine Möglichkeiten, den Blutzucker zu messen. Dennoch wurde in China bereits vor 2000 Jahren ein Diabetes auf der Grundlage spezifischer klinischer Symptome diagnostiziert und in die Gruppe der *Xiāo Kě* Krankheiten (*Xiao* = Abmagerung, *Ke* = Durst) eingeteilt. Diese Kategorie umfasste alle Erkrankungen, die durch Gewichtsverlust und Durst charakterisiert waren. In der aktuellen TCM steht *Xiao Ke* für Diabetes mellitus.

***Xiao Ke* wird gekennzeichnet durch die Hauptsymptome:**

- **3x Exzess (Polydipsie, Polyphagie und Polyurie) und**
- **1x Mangel (Gewichtsverlust)**

<b>3 x Exzess</b>		
<b>Polydipsie</b>	<b>Polyphagie</b>	<b>Polyurie</b>
Exzessiver Durst und vermehrtes Trinken bedingt durch den starken Verlust von Flüssigkeiten	Exzessiver Hunger und exzessives Essen bei intrazellulärem Glukosemangel und erhöhtem Blutzucker	Exzessives Wasserlassen Ausscheiden von großen Urinmengen, Versuch Glukose auszuschleiden
Hauptsymptom von	Hauptsymptom von	Hauptsymptom von
<b><i>Shang</i> (oberer) <i>Xiao Ke</i></b>	<b><i>Zhong</i> (mittlerer) <i>Xiao Ke</i></b>	<b><i>Xia</i> (unterer) <i>Xiao Ke</i></b>
Wird assoziiert mit dem Wassermetabolismus	Wird assoziiert mit der Transformation und Assimilation der Nahrung	Wird assoziiert mit der Harnbildung und der Harnausscheidung

<b>1 x Mangel</b>	
<b>Adipositas → Spätphase Abmagerung</b>	<b>Abmagerung</b>
T2DM meist adipös, lange symptomarm, Hyperglykämie, Insulinresistenz In T2DM-Spätphase durch Versiegen der Insulinbildung: Abmagerung und Schwäche	T1DM schon zu Beginn: Gewichtsverlust und Schwäche  (Kim, 2015; Qi et al., 2012)

Tabelle 1: Diabetes mellitus aus Sicht der TCM

## 2.5 Allgemeines zu *Astragali radix Huángqí*

Die Monographie der Chinesischen Pharmacopoeia IX heißt: „**Huángqí**“

„*Huángqí*“ (Pinyin), 黄芪 (chinesisch), *Astragali radix* (lateinisch), milkvetch root (englisch), ogi (japanisch), hwanggi (koreanisch), Mongolische Tragantwurzel (deutsch)

Zugelassen sind die getrockneten, geschnittenen Wurzeln von zwei Stammpflanzen: *Astragalus membranaceus* (FISCH.) BGE. var. *mongholicus* (BGE.) P.K. HSIAO (Syn. *Astragalus mongholicus* BGE.) (*Menggu Huangqi*) und *Astragalus membranaceus* (FISCH) BGE. (*Mojja Huangqi*) zu (Bensky et al., 2004).

*Astragali radix* gehört zur Familie der Fabaceae. Mit mehr als 2000 Arten handelt es sich bei *Astragalus* L. um die größte Gattung (Genus) der Fabaceae.

Nur die Wurzeln von *Astragalus membranaceus* und *A. mongholicus* sind nach der Monographie *Huangqi* / *Astragali radix* im chinesischen Arzneibuch offiziell zugelassen. Sie haben große Ähnlichkeiten bezüglich ihrer Hauptbestandteile und genomischen DNA-Sequenzen. Die Inhaltsstoffe Astragalosid IV und Calycosin-7-O- $\beta$ -D-Glukosid werden als Qualitätsmarker verwendet.

Aus Shanxi kommt die beste Qualität (*DaoDi*). Verfälschungen sind z.B. Hedysarum-Arten. Besonders *Hedysarum polybotrys* Handel-Mazzetti (*Hongqi*) wird häufig als rote Ersatzwurzeldroge verwendet. *Hongqi* hat eine eigene Monographie in der chinesischen Pharmacopoeia (Ma et al., 2002).

Hauptinhaltsstoffe von *Astragali radix* sind Flavonoide, Triterpensaponine und Polysaccharide.

*Astragalus* ist eine mehrjährige Pflanze, deren Inhaltsstoffgehalt sich mit dem Alter der Pflanze und der Jahreszeit verändert. Ein 3-jähriger *Astragalus* hat den höchsten Gehalt an Isoflavonoid I, Astragalosid I, GABA und Polysacchariden. Von September bis Oktober enthält die Pflanze die höchste Konzentration an Hauptbestandteilen. Eine authentische Identifizierung kann sicher durch genomischen DNA-Sequenzierung erfolgen (Ma et al., 2002).

Die chinesische Pharmacopoeia 2010 fordert einen Mindestgehalt bei Astragalosid IV: von 0,040 % und bei Calycosin-7-O- $\beta$ -D-Glucosid: von 0,020 % (Chinese Pharmacopoeia Commission, 2010). Der Wurzeldurchmesser der Droge bestimmt die Einstufung in die Qualitäten erster, zweiter und dritter Klasse. Die dicksten Wurzeln haben die beste Qualität (Liu, J. et al., 2011). Je nach Anbaugebiet, Erntezeitpunkt und Lagerungsbedingungen zeigen HPLC-Inhaltsstoffanalysen schwankende Inhaltsstoffmuster mit unterschiedlichen Astragalosid Anteilen.

### **Hauptinhaltsstoffe:**

Astragalus enthält mehrere Hauptwirkstoffgruppen: Triterpensaponine (häufig vorkommend bei Pflanzen dieser Familie), Flavonoide (verleihen den geschnittenen Wurzelscheiben die gelbe Farbe) und langkettige Polysaccharide. Die meisten aus Astragalus isolierten Saponine gehören zu Triterpenoiden vom Cycloartan-Typ. Nur ein geringer Anteil leitet sich vom Oleanan-Typ ab. Der Einzelsaponin- und Gesamtsaponingehalt variiert erheblich zwischen unterschiedlichen Astragalus-Arten, dem Pflanzenalter, unterschiedlichen Herkunftsgebieten und verschiedenen Pflanzenteilen. Der Gesamtsaponingehalt liegt in einem Bereich von 0,5 mg/g bis 2,0 mg/g berechnet auf das Drogentrockengewicht. Die oberirdischen Teile haben einen höheren Saponingehalt als die Hauptwurzeln. Die Nebenwurzelfasern, die üblicherweise entfernt werden, zeigen den höchsten Saponingehalt. Astragalosid IV, Astragalosid I, Astragalosid II, Isoastragalosid I, Isoastragalosid II sind die fünf wichtigsten Saponine in Astragalus-Pflanzen und machen mehr als 80 % des gesamten Saponingehalts aus. Das häufigste Saponin ist Astragalosid I.

Als Qualitätsmarker dient Astragalosid IV mit einem Mindestgehalt von 0,04 % in *Astragali radix* und 0,03 % in *Astragali radix praeparatae*. Bei den Flavonoiden wurden aus Astragalus hauptsächlich Isoflavone, Isoflavane, Pterocarpane, Flavone und Chalkone isoliert. Die Rohdroge enthält abhängig von Herkunft, Anbaueigenschaften und Erntezeitpunkt qualitativ und quantitativ unterschiedlich zusammengesetzte Flavonoide im Bereich von 0,5 mg/g bis 3,04 mg/g. Calycosin-7-O- $\beta$ -D-Glucosid, Calycosin, Ononin und Formononetin sind die Hauptisoflavonoide, die mehr als 80 % der gesamten Flavonoide ausmachen (Chu et al., 2010).

## Hauptinhaltsstoffe *Astragali radix*:

### Triterpensaponine:

Astragaloside I-VIII
Acetylastragalosid
Soyasaponin

### Flavonoide:

Isoflavone (Calycosin, Formononetin)
Isoflavane (Isomucronulatol)
Pterocarpane (9-methoxy-nissolin)

### Polysaccharide

Astragalan I-III ( $\alpha$ -1-4-gluc.)
Astraglukan 1,2,3 ( $\alpha$ -1-4-gluc, $\alpha$ -1-6-gluc.)
Astraheterosaccharide <sup>1,2</sup> (galacturonic/ glucuronic acid, rha, gluc, ara)
Astramembramin Mem-P- (galacturonic acid, ara, gala, rha) (Wagner et al., 2011)

Tabelle 2: Hauptinhaltsstoffe *Astragali radix*

## ***Astragali radix*: Prozessierte Paozhi Formen, Verfälschungen, Ersatzdroge**

Neben der Monographie *Huangqi* sind in der therapeutischen Anwendung noch weitere prozessierte *Paozhi* Formen gebräuchlich:

- *Mizhi huangqi*: *Astragali radix* mit Honig geröstet
- *Chao huangqi*: *Astragali radix* trocken geröstet
- *Fuchao huangqi*: *Astragali radix* mit Weizenkleie geröstet (Hu et al., 2018).

**Verfälschungen:** *Hongqi*, die „rote Verfälschung“ ist die getrocknete Wurzel von *Hedysarum polybotrys* Handel-Mazzetti (Fabaceae) oder anderen *Hedysarum* Arten (z.B. *Hedysarum mongholicum* Turczaninov, *Hedysarum vicioides* turcz.). Sie haben im Gegensatz zu *Huangqi Astragali radix* eine rötlich braune Wurzeloberfläche und werden in Japan und Taiwan oft als Ersatz für *Astragali radix* verwendet. Seit 1985 gibt es in der chinesischen Pharmacopoeia eine eigene Monographie für *Hongqi* (manyinflorecenced sweetvetch root). Die Wirkung von *Hongqi* entspricht der von *Huangqi Astragalus radix*, ist aber schwächer. (Bensky et al., 2004)

## 2.6 Allgemeines zu *Rehmanniae radix Shēng Dìhuáng/ Shú Dìhuáng*

*Rehmanniae glutinosae radix* gehört zur Familie der Scrophulariaceae (Braunwurzgewächse), der Unterfamilie der Rhinanthoideae und zum Tribus Digitaleae. Von der Gattung *Rehmannia* LIBOSCH ex FISCH et C.A.MEY. sind 8 Arten und ein Bastard bekannt (Blaschek et al., 2007).

Die Chinesischen Pharmacopoeia IX (2010) führt zwei Monographien: *Sheng Dihuang* *Rehmanniae radix* und *Shu Dihuang* *Rehmanniae radix praeparatae*. Die Stammpflanze ist: *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) Libosch. Darunter fallen Varianten wie zum Beispiel *Rehmannia glutinosa* Libosch. var. *Hueichingensis* (Chao et Schih) Hsiao, *Rehmannia glutinosa* Libosch. var. *purpurea* Makino und *Rehmannia glutinosa* Libosch. var. *lutea* Makino (Wagner et al., 2011).

Aus der Wurzel von *Rehmannia glutinosa* LIBOSCH. werden drei Drogenformen hergestellt *Xian Dihuang* (frische *Rehmannia* Wurzel), *(Sheng) Dihuang* (getrocknete *Rehmannia* Wurzel) und *Shu Dihuang* (prozessierte *Rehmannia* Wurzel). Prozessierungsverfahren: *Jiudun* Methode: Kochen mit gelbem Reiswein. *Jiuzheng* Methode: Dämpfen mit Wein (Stöger et al., 2017). Die *DaoDi* Droge (Premiumqualität) kommt aus *Henan*. *Sheng Dihuang* hat eine schwarzbraune, runzelige Oberfläche und der Bruch ist tiefbraun bis pechschwarz gefärbt. *Shu Dihuang* hat eine tiefschwarze, matt glänzende Oberfläche, ist zäh, schwer brechbar mit schwarzer Bruchfläche (Stöger et al., 2017).

### Hauptinhaltsstoffe *Rehmanniae radix Sheng dihuang/ Shu dihuang*

Ca. 70 Einzelinhaltsstoffe wurden identifiziert. Der größte und wichtigste Anteil besteht aus **Iridoiden**: wie Catalpol, Dihydrocatalpol, Danmelittosid, Acetylcatalpol, Leonurid, Aucubin, Melittosid, Rehmaglutin A,B,C,D, Cerebrosidglutinosid, Rehmanniosid A,B,C,D, Rehmaionosid A,B,C, Rehmapicrosid, Purpureasid C, Echinacosid, Cistanosid A.F., Jionosid A1,B1, Jioglutosid A,B, Geniposid, Ajugosid, 8-Epiloganische Säure, Ajugol, 6-O-Vanilloylajugol, 6-O-p-Coumaroylajugol, 6-O-feruloylajugol, 6-O-Z-ferulylajugol,

6-O-(4-O-L-Rhamnopyranosyl), Vanilloylajugol, Methoxyrehmaglutin, 6,8-dihydroxy-boschnialactone D,E, Rehmaglutin, Jioglutin A,B,C, Jioglutosid, Jiufuran, Jionosid A2, B2,C,D,E (Zhang et al., 2008).

**Catalpol** ist ein Iridoidmonosaccharidglykosid mit hypoglykämischer, diuretischer und laxierender Wirkung. Der Gehalt an Catalpol der *DaoDi* Droge (Premiumqualität aus Provinz Henan) ist höher (5,95 mg/g Catalpol) als normal (0,85 mg/g Catalpol, Provinz Shanxi). Je dicker der Wurzeldurchmesser, desto höher ist der Catalpolgehalt (Zhang et al., 2008). **Phenethylalkoholglykoside:** 2-Acetylacetosid, Martynosid (Wagner et al., 2011). **Saccharide:** Polysaccharide, Oligosaccharide (Stachyose) und Monosaccharide. **Organische Säuren und Spurenelemente.**

## Hauptinhaltsstoffe *Rehmanniae radix*

### Iridoide

Catalpol, Leonuride, Aucubin, Melittoside, Rehmaglutin A,B,C,D, Glutinoside, Rehmanniosid A,B,C,D, Rehmaionosid A,B,C, Jioglutoside, Geniposide, 6-O-feruloylajugol
---

### Phenethylalkoholglykoside

2-Acetylacetosid, Martynosid (Wagner et al., 2011).
---

### Saccharide

Polysaccharide, Oligosaccharide (Stachyose) und Monosaccharide
--

Tabelle 3: Hauptinhaltsstoffe *Rehmanniae radix*, *Rehmanniae radix praep.*

### **Rehmanniae radix: Prozessierte Paozhi Formen**

Durch Prozessierung *Paozhi* verändern sich die Inhaltsstoffmuster der 3 Drogen: Frische Rehmanniae radix *Xian Dihuang*, getrocknete Rehmanniae radix *Sheng Dihuang* und präparierte Rehmanniae radix *praep. Shu Dihuang*. Den unterschiedlichen Drogenformen werden unterschiedliche pharmakologische Wirkungen zugeschrieben. Im Vergleich zur frischen Rehmanniae radix enthält Rehmanniae praeparatae radix nur noch ein 1/20 bis 1/30 des Catalpol-Gehalts. Durch die *Paozhi*-Verarbeitungen kommt es zu einem Schwarzfärbungsprozess, einem Abbau von Catalpol (Zhang et al., 2008), einer Zunahme des Anteils an hochmolekularen Polysacchariden und einem Umwandlungsprozess von Sacchariden, einschließlich Monosacchariden und Oligosacchariden. Xue et al. 2018 konnte zeigen, dass es bei unterschiedlichen Verarbeitungsmethoden zu verschiedenartigen Veränderungstrends bei den Sacchariden kommt (Xue et al., 2018). Auch Chang et al. konnten zeigen, dass sich die Inhaltsstoffe während einer *Paozhi*-Verarbeitung verändern. Der Gehalt von Catalpol, Raffinose und Stachyose nahm während der Prozessierung allmählich ab, während der Gehalt der Monosaccharide Galactose und Glucose in der verarbeiteten Wurzel anstieg (Chang et al., 2011).

## 3 Methodik

### 3.1 Research Design: Systematische Literaturrecherche

Um bisher publizierte Forschungsergebnisse zu den ausgewählten TCM-Drogen beim Typ 2 Diabetes mellitus zu erfassen und aufzuarbeiten, wurde eine umfangreiche systematische Literaturrecherche zu *Astragali radix Huangqi* und *Rehmanniae radix Sheng Dihuang/ Rehmanniae radix praeparatae Shu Dihuang* ausgearbeitet, durchgeführt und ausgewertet. Die folgende Tabelle zeigt den Review-Prozess:

Planung des Reviews	Einführung in die Thematik mit Prof. Dr. Melchart, Prof. Linde und Dr. Weidenhammer
	Ausarbeitung der Suchstrategie zur Beantwortung der Forschungsfrage, Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien
Durchführung der Literaturrecherche	Elektronische Datenbankrecherche Screening der Ergebnislisten Manuelle Anschlussrecherche, Auswertung von Literaturverzeichnissen von relevanten Studien Einschluss von relevanten Studien Datenextraktion Ordnung nach Evidenzgrad Zusammenfassung in Übersichtstabellen Bewertung des Biasrisikos
Schreiben des Reviews	Extraktion und Zusammenfassung der Ergebnisse der eingeschlossenen Studien Auswertung, Diskussion und Schlussfolgerung Forschungsausblick für zukünftige Studien

### 3.1.1 Literatursuche

#### Elektronische Datenbankrecherche:

Über das Datenbank-Infosystem DBIS der Bibliothek der TU München wurden die wichtigsten medizinischen Datenbanken ausgewählt. Folgende medizinische Datenbanken wurden durchsucht:

PubMed ( <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced</a> )
Cochrane Library ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary</a> )
Google Scholar ( <a href="https://scholar.google.de">https://scholar.google.de</a> )
DIMDI ( <a href="http://www.dimdi.de">http://www.dimdi.de</a> ) (mit den Datenbanken: MEDLINE, BIOSIS Previews, Embase, SciSearch)
Web of Science ( <a href="http://apps.webofknowledge.com">http://apps.webofknowledge.com</a> )
BioMed Central ( <a href="https://www.biomedcentral.com">https://www.biomedcentral.com</a> )
Wiley Online Library ( <a href="http://onlinelibrary.wiley.com">http://onlinelibrary.wiley.com</a> )

Von allen Treffern der Datenbankrecherche wurde der Abstract gelesen und von den potenziell infrage kommenden Studien der Volltext beschafft. Dies gelang häufig über einen direkten Link zum Originaltext sowie über den SFX-Button (Linkresolver), welcher eine Verbindung zwischen den Recherche-Ergebnissen und den lokalen Bestandsinformationen sowie Zugangswegen und Lizenzbestimmungen herstellt (Link zur Elektronischen Zeitschriftenbibliothek, Recherche im OPAC-Katalog der TUM, Link zum Bibliotheksverbund Bayern mit Möglichkeit der Online-Fernleihbestellung von Volltexten, Link zur kostenpflichtigen Dokumentlieferung von Subito, Link zu wissenschaftlichen Suchmaschinen wie Google Scholar oder weiteren Internetsuchmaschinen). Ein Teil der Publikationen konnte über die Elektronische Zeitschriftenbibliothek (EZB) via eAccess der TUM-Universitätsbibliothek, der Bayerischen Staatsbibliothek (BSB), über Open Access: BioMed Central, PubMed Central, PLoS, Hindawi oder Google Scholar beschafft werden. Online nicht frei zugängliche Studien wurden kostenpflichtig per Fernleihkopie über die Universitätsbibliothek der TUM / Gateway Bayern bestellt. Einige Papers waren nur in Zeitschriftenbestand der Bibliothek zugänglich.

### 3.1.2 Suchstrategie

#### Thematische Suche:

Zum Bereich Diabetes mellitus und jeder Droge wurde zunächst eine Liste mit passenden englischen Suchtermini erstellt: Schlagworte, Schlüsselwörter, MeSH-Terms (Schlagwortregister in PubMed: polyhierarchischer, konzeptbasierter Thesaurus) Synonyme, Oberbegriffe, Unterbegriffe, verwandte Begriffe, unterschiedliche Schreibweisen der *Pinyin* Drogennamen (offizielle chinesische Romanisierung des Hochchinesischen in der Volksrepublik China). Diese Listen dienten als Grundlage für die Suchbegriffe in Verbindung mit der spezifischen Datenbanksprache bei der späteren Datenbankrecherche. Da relativ wenig Literatur zu den ausgewählten chinesischen Einzeldrogen erwartet wurde, war das PICO-Schema der Evidenz-basierten Medizin zur Strukturierung der Suche nur bedingt hilfreich, da sehr breit gesucht wurde.

**P: Population:** keine Einschränkungen bei den Studienteilnehmern. P: Problem: Diabetes mellitus Typ 2. Ausschluss: diabetische Folgekrankheiten.

**I: Intervention:** *Astragali radix Huangqi*, *Rehmanniae radix Sheng dihuang*, *Rehmanniae präp. radix Shu dihuang*. In Form von Einzeldrogen, als Bestandteil von TCM-Rezepturen und einzelne Inhaltsstoffe der Drogen. Alle galenischen Zubereitungsformen wurden eingeschlossen.

**C: Control:** keine Einschränkungen oder fehlend.

**O: Outcome:** messbare Veränderungen, Wirkungen, Wirkmechanismen.

**Limits:** Publikationstypen: ausgeschlossen wurden: books and documents, clinical conferences, comments, congresses, festschrifts, guidelines, interviews, lectures, letters, news, newspaper articles, overall, patient education handouts, personal narratives, portraits, practice guidelines, published erratum, retracted publications, technical reports, video-audio media, webcasts.

**Publikationszeitraum:** 2000 bis 2020, Aktualisierungen für den klinischen Teilbereich Typ 2 Diabetes mellitus: 2000 bis 2022.

**Publikationssprache:** englisch, deutsch. Chinesischsprachige Publikationen mit englischem Abstract wurden ausgeschlossen.

### **Suchtermini:**

DIABETES MELLITUS: hyperinsulinism, hyperinsulin\*, impaired glucose tolerance, fasting plasma glucose, blood glucose, diabetes, diabetic, dysglycemia, insulin sensitivity, HbA1c, oral glucose tolerance test, oGTT, advanced glycation end products, advanced glycosylation end products, diabetes mellitus, NOT insipidus, diabetes mellitus, non-insulin dependent, NIDDM, streptozotocin, euglycemic clamp, antidiabetic, antihyperglycemic.

TCM-KRANKHEITSBEZEICHNUNG: *Xiao ke*, *Xiaoke*, *Xiao ke zheng*, wasting thirsting disease, inner wasting disease, depletion thirst disease, consumption thirst disease.

CHINESISCHE PHYTOTHERAPIE: chinese herbal drugs, chinese medicine, traditional chinese medicine, oriental traditional medicine, TCM, complementary therapy, decoction, plant extract, phytotherapy formula, NOT acupuncture.

ASTRAGALI RADIX: radix astragali, radix astragalus, astragali radix, astragalus radix, astragalus membranaceus, astragalus mongholicus, astragali, astragalus, astragal\*, *huang qi*, *huangqi*, milkvetch root, *ogj*, calycosin, astragaloside IV.

REHMANNIAE RADIX: radix rehmanniae, radix rehmannia, rehmanniae radix, rehmannia radix, rhizoma rehmannia, rhizoma rehmanniae, *dihuang*, *di huang*, *shu dihuang*, rehmannia\*, chinese foxglove, kanjio, jukujio, catalpol, *liu wei di huang*, *die huang*, aucubin.

OUTCOME: antidiabetic, antihyperglycemic, antiinflammatory, antioxidative, antihypertensive, weight loss, antihyperlipidemic.

### **Suchstrategie Pubmed:**

Die Suchstrategie wurde im MyNCBI Account von Pubmed gespeichert und in regelmäßigen Abständen aktualisiert. 2022 wurde eine abschließende Suche (2000 bis 2022) mit den Filtern: Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Review durchgeführt.

## Suchbeispiele

	DIABETES MELLITUS	
	limits: 2000 – 2016 [year]	results
#1	diabetes [ALL] (all fields)	546.412
#2	insipidus [ALL]	9.517
#3	#1 NOT #2	536.905
#4	insulin [ALL]	349.044
#5	bood glucose [MeSH Terms]	138.655
#6	ogtt [ALL]	39.915
#7	Hba1c[ALL]	37.193
#8	Hyperglycemia [MeSH Terms]	29.101
#9	hyperglycemi*[TW]	49.281
#10	insulin resistance [MeSH Terms]	62.088
#11	Streptozotocin [ALL]	25.456
#12	Alloxan diabetes [MeSH Terms]	36.248
#13	Fructose [ALL] OR glucose [ALL]	496.431
#14	euglycemic clamp [ALL]	8.432
#15	Diabetes: #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1.021.915

	ASTRAGALI RADIX	
	limits: 2000 – 2016 [year]	results
#1	astragal* [ALL]	3064
#2	astragalus plant [MeSH Terms]	1.331
#3	huang qi [ALL]	199
#4	huangqi [ALL]	151
#5	milkvetch [ALL]	57
#6	ogi [Title/Abstract]	142
#7	calycosin [TW]	211
#8	Astragaloside IV [ALL]	363
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	3382
#10	(Bone [ALL]) OR talus [ALL]	1101008
#11	ASTRAGALUS search: #9 NOT #10	2932
#12	Diabetes + Astragalus: #15(Diabetes) AND #11 (Astragalus)	180

REHMANNIAE RADIX		
	limits: 2000 – 2016 [year]	results
#1	dihuang [TW]	175
#2	di huang [TW]	89
#3	rehmannia [TW]	435
#4	rehmanni* [ALL]	568
#5	catalpol [TW]	271
#6	chinese foxglove [MeSH Terms]	233
#7	liu wei di huang [ALL]	142
#8	die huang [TW]	14
#9	aucubin [TW]	195
#10	Rehmannia search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	1083
#11	Diabetes + Rehmannia: #17(Diabetes) AND #10 (Rehmannia)	127

DIABETES 2000-2022		
	limits: 2000– 2022 [year]	results
	filter: Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Review	
#1	diabetes [ALL]	162.316
#2	insulin [ALL]	72.646
#3	blood glucose	45.337
#4	ogtt [ALL]	4.489
#5	HbA1c [ALL]	15.147
#6	hyperglycemia [ALL]	16.263
#7	antihyperglycemic [ALL]	43.316
#8	alloxan diabetes [MeSH Terms]	662
#9	streptozotocin [ALL]	549
#10	IGT [ALL]	890
#11	glucose metabolism [ALL]	60.155
#12	euglycemic clamp [ALL]	1.669
#13	high glucose [ALL]	17.753
#14	Insulin resistance [MeSH Terms]	8.432
#15	glucose	75.532
#16	diabetes mellitus	100.726
#17	diabetes mellitus [MeSH Terms]	69.943
#18	type 2 diabetes	55.709
#19	T2DM	8.013
#20	Diabetes: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	221.006

ASTRAGALUS 2000-2022		
	limits: 2000 – 2022 [year]	Results
	filter: Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Review,	
#1	astragalus [ALL]	1.060
#2	astragali radix [ALL]	107
#3	astragal*[ALL]	463
#4	huang qi [ALL]	147
#5	huangqi [ALL]	85
#6	astragalus membranaceus [MeSH Terms]	133
#7	astragalus polysaccharides [MeSH Terms]	81
#8	milkvetch [ALL]	14
#9	calycosin [TW]	17
#10	astragaloside IV [ALL]	45
#11	astragaloside [ALL]	63
#12	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1.283
#13	Diabetes + Astragalus: #20(Diabetes) AND #12(Astragalus)	108

REHMANNIAE RADIX 2000-2022		
	limits: 2000 – 2022 [year]	results
	filter: Clinical Trial, Meta-Analysis, RCT, Review,	
#1	dihuang [TW]	44
#2	di huang [TW]	26
#3	rehmannia [ALL]	89
#4	rehmanni* [ALL]	90
#5	liu wei di huang [ALL]	28
#6	chinese foxglove [ALL]	71
#7	catalpol [TW]	25
#6	chinese foxglove [MeSH Terms]	233
#9	aucubin [ALL]	9
#10	Rehmannia search: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	184
#11	Diabetes + Rehmannia: #20(Diabetes) AND #10(Rehmannia)	48

Die „Precision“ (Anzahl der gefundenen relevanten Publikationen geteilt durch die Gesamttrefferzahl x 100) bei einer breiten Suchstrategie (2000-2016) lag bei 24,4 % (44/180) x 100. Eine zweite eingeschränktere Suchstrategie (2000-2016) ergab zwar eine bessere Precision: 34,1 % (30/88) x 100, aber auch eine geringere Sensitivität (geringere Gesamtanzahl an relevanten Treffern). Daher wurde die erste breitere Suchstrategie (2000-2016) beibehalten und ein höherer Arbeitsaufwand in Kauf genommen.

### **Manuelle Literatursuche:**

Manuell durchsucht wurden TCM- und Phytotherapie-Fachzeitschriften: The American Journal of Chinese Medicine, Chinese Journal of Integrative Medicine, Planta Medica, Journal of Ethnopharmacology, Journal of Integrative Medicine, Phytotherapy Research, Phytomedicine, Chinese Herbal Medicines, BMC Complementary and Alternative Medicine, Journal of Agricultural and Food Chemistry, Journal of Medical Plant Research, Acta Pharmacologica sinica, PLOS ONE. In den Literaturverzeichnissen relevanter Publikationen und Reviews wurde nach weiteren wissenschaftlichen Arbeiten gesucht. In den Datenbanken PubMed, Web of Science und Google Scholar konnte bei relevanten Publikationen eine Anschlussrecherche mithilfe der Funktionen: „similar articles“, „related articles“, „cited by“ und „Autor“ durchgeführt werden. Damit konnten weitere potenziell relevante Publikationen auffindig gemacht werden.

### **3.1.3 Selektionsprozess**

Zunächst wurden bei den aus mehreren Datenbanken und durch die manuelle Suche ermittelten potenziell relevanten Publikationen Duplikate ausgeschlossen. Alle Abstracts wurden gesichtet und relevante Artikel, wenn möglich, im Volltext beschafft. Anschließend wurden diese in Citavi 6.0 inventarisiert und der Volltext als PDF eingeleitet. Anhand der Ein- und Ausschlusskriterien wurden dann die Publikationen im Volltext sorgfältig geprüft und nicht relevante Publikationen wiederum ausgeschlossen.

## Ein- und Ausschlusskriterien:

	<b>Einschluss:</b>	<b>Ausschluss:</b>
Studienteilnehmer:	keine Beschränkungen bez. Alter, Herkunft, Geschlecht	keine Beschränkungen
Problem:	Diabetes mellitus, gestörte Glukosetoleranz, gestörte Nüchtern glukose	Diabetische Folgekrankheiten
Intervention:	Astragali radix, Rehmanniae radix/ Rehmanniae radix präp.: als Einzeldrogen, innerhalb von Rezepturen oder einzelne Inhaltsstoffe der Drogen, alle galenischen Zubereitungsformen	andere TCM-Drogen, TCM-Rezepturen ohne Astragali radix, Rehmanniae radix/ Rehmanniae radix präp.
Kontrollintervention	alle Vergleiche, auch fehlende Vergleiche	keine Beschränkungen
Zielkriterien	antidiabetische, antioxidative, hypoglykämische, anti-phlogistische Wirkungen sowie unerwünschte Wirkungen	kardiovaskuläre, antihyperlipidämische, nephroprotektive und wundheilungsfördernde Hauptwirkungen
Publikationstypen	Metaanalysen, systematische oder narrative Reviews, RCTs, CTs, deskriptive Studien, Vergleichsstudien, Fall-Kontrollstudien, Beobachtungsstudien, Fallstudien, Berichte von Expertenkommissionen, Expertenmeinungen, klinische Erfahrungen anerkannter Autoritäten, Tierversuche, Zellkulturstudien, biochemische, analytische Studien	Bücher, Dokumente, klinische Konferenzen, Kommentare, Kongresse, Vorträge, Festschriften, Leitlinien, Interviews, Briefe, Nachrichten, Zeitungsartikel, Handouts zur Patientenaufklärung, persönliche Erzählungen, Porträts, Praxisleitlinien, veröffentlichte Errata, zurückgezogene Veröffentlichungen, technische Berichte, Video-Audiomedien, Webcasts
Publikationszeitraum	2000 bis 2022	Studien vor 2000
Publikationssprache	englisch, deutsch	chinesischsprachige Publikationen mit englischem Abstract

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien

## 3.2 Strukturierung der Dissertation

Für das Projekt „Dissertation“ wurde im Wissensbereich von Citavi ein Kategoriensystem angelegt und nach Kapiteln und Unterkapiteln strukturiert. Jeder eingeleseene Studienartikel wurde den zugehörigen Kapiteln und Unterkapiteln zugeordnet und mit diesen verknüpft. Das fertig angelegte Kategoriensystem wurde anschließend über das Citavi Add-in mit Word verknüpft und in Word übertragen. Später wurden alle in Citavi erstellten Zitate entsprechenden Kapiteln des Kategoriensystems zugeordnet, mit diesen verknüpft und über das Citavi Add-in in Word eingelese. Zuletzt konnte durch diese Vorgehensweise das Literaturverzeichnis mithilfe von Citavi automatisch generiert werden.

## 3.3 Extraktion der Information

Aus den Volltexten der eingeschlossenen Publikationen von *Rehmanniae radix Sheng Dihuang*, *Shu Dihuang* und *Astragali radix Huangqi* wurden die wichtigsten Informationen extrahiert, vom Englischen ins Deutsche übersetzt, als Zitate gespeichert und zusätzlich in Tabellen zusammengefasst: Erstautor, Erscheinungsdatum, Studiendesign, Indikation, Studienteilnehmer/ Intervention untersuchte Drogen als Einzeldroge, Einzelwirkstoffe oder innerhalb einer Rezeptur, Anwendungsform, Dosisangaben, Kontrollen, Dauer der Studie, Hauptergebnisse und Schlussfolgerungen der Autoren. Die Studien wurden in drei Untergruppen aufgeteilt: Studien, die *Astragali radix* enthalten, Studien, die *Rehmanniae radix* enthalten und Studien, die *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* enthalten.

### 3.4 Ordnung der Studien nach Evidenzgrad

Innerhalb der drei Untergruppen wurden die Studien so weit möglich nach absteigendem Evidenzgrad geordnet und gelistet. Problematisch war die Einordnung von „systematischen“ oder narrativen Reviews, die heterogene Primärstudien mit unterschiedlichen Evidenzgraden enthielten. Hier wurde vorrangig versucht, die Primärstudien zu beschaffen und auszuwerten. Dies war jedoch häufig aufgrund der überwiegend chinesischsprachigen Originalliteratur nicht realisierbar. Die Kategorisierung nach Evidenzgrad erfolgte nach Empfehlung der AHCPR (Agency for Healthcare Research and Quality).

#### Evidenzgrad

Klasse Ia: Evidenz durch Meta-Analysen von mehreren randomisierten, kontrollierten Studien.
Klasse Ib: Evidenz aufgrund von mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie.
Klasse IIa: Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten, jedoch nicht randomisierten und kontrollierten Studie.
Klasse IIb: Evidenz aufgrund von mindestens einer gut angelegten quasi-experimentellen Studie.
Klasse III: Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien wie etwa Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fall-Kontroll-Studien.
Klasse IV: Evidenz aufgrund von Berichten der Expertenkommissionen oder Expertenmeinungen bzw. klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten.
Tierversuche
Zellkulturstudien
Biochemische Studien

### 3.5 Bewertung des Bias-Risikos

Die Qualität der verfügbaren englischsprachigen klinischen Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) wurde unter Verwendung des kanadischen „Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies“ (EPHPP-QAT) beurteilt (Armijo-Olivo et al., 2012; Jackson & Waters, 2005). Das EPHPP-QAT ist ein etabliertes Instrument, das sich zur Bewertung der Qualität und der internen Validität von Studien mit verschiedenen Studiendesigns eignet, für randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) und experimentelle Studien ohne Randomisierung ebenso wie für Fall-Kontroll-Studien und Beobachtungsstudien mit und ohne Kontrollgruppen. Dem Instrument wird eine gute Test-Retest-Reliabilität sowie eine gute Inhalts- und Konstruktvalidität bestätigt. Mit dem EPHPP-QAT Tool wird die Qualität einer Studie auf der Grundlage von Bewertungen der folgenden 6 Einzelkomponenten als *strong/stark*, *moderate/moderat* oder *weak/schwach* bewertet: (A) Selection Bias (Repräsentativität und Teilnahmequote), (B) Study Design (Studiendesign), (C) Confounders (Störfaktoren), (D) Blinding (Verblindung), (E) Data Collection Methods (Datenerhebungsmethoden), (F) Withdrawals and Drop-outs (Widerrufe und Studienabbrecher). Auf Grundlage der Bewertungen dieser Einzelkomponenten wird eine Gesamtbewertung der Studienqualität gebildet. Diese hängt von der Anzahl der mit *weak* bewerteten Einzelkomponenten ab. Studien, bei denen keine Einzelkomponente mit *weak* bewertet wurde, erhalten im Ergebnis die Bewertung *strong*. Wurde eine Einzelkomponente mit *weak* bewertet, erhält die Studie die Gesamtbewertung *moderate*. Wenn mehr als eine Einzelkomponente mit *weak* eingestuft wurde, erhält die Studie die Gesamtbewertung *weak* (EPHPP, 2019; Stier-Jarmer et al., 2021).

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Art und Anzahl der eingeschlossenen Studien

Anhand der Literaturrecherche konnten für den Zeitraum 2000 bis 2022 bezüglich der prophylaktischen oder therapeutischen Anwendung von Astragali radix und Rehmanniae radix/ Rehmanniae radix praep. bei Diabetes mellitus insgesamt 140 relevante Publikationen identifiziert werden. Darin kamen Astragali radix und Rehmanniae radix in 28 Studien gemeinsam vor. In 62 Publikationen war Astragali radix und in weiteren 50 Publikationen Rehmanniae Radix enthalten. Die Studien untersuchten die Drogen entweder als Einzeldrogen, als Bestandteil von Rezepturen oder analysierten einzelne Inhaltsstoffe auf antidiabetische Wirkungen in klinischen Studien, Tierversuchen, Zellkulturen oder in experimentellen Studien. Der Schwerpunkt der 140 eingeschlossenen Studien lag im vorklinischen Bereich: 114 von 140 Studien (81,4 %). Darin enthalten sind auch die 22 narrativen Reviews, da sie überwiegend über Tierversuche und experimentelle Studien berichten.

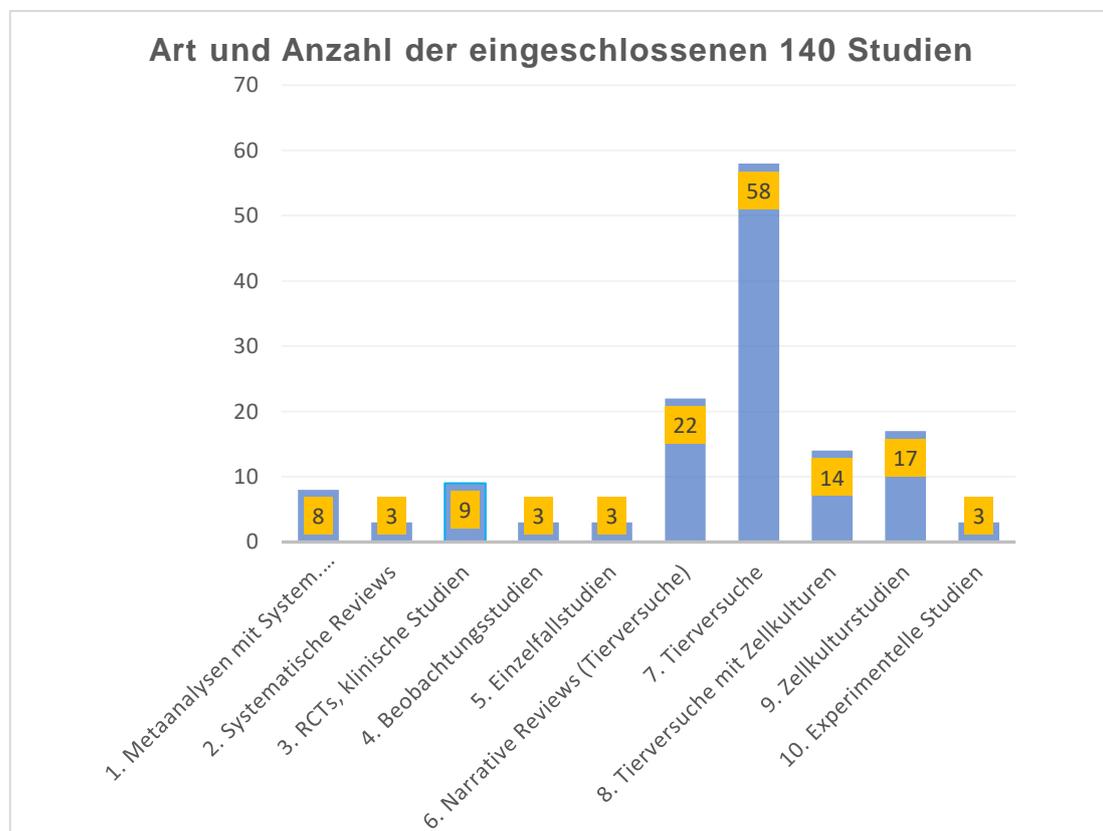


Abbildung 1: Art und Anzahl der eingeschlossenen 140 Studien

Aufgrund der üblichen Verwendung von TCM-Drogen in Rezepturen und der großen Menge an Inhaltsstoffen bei pflanzlichen Arzneimitteln waren die untersuchten Interventionen sehr heterogen. Die Interventionen umfassten im klinischen Bereich durchgängig Rezepturen, überwiegend in Form von Fertigarzneimitteln. Diese kamen in multiplen galenischen Formen wie Granulaten, Kapseln, Pillen und Tabletten vor. Die klassische Anwendungsform der TCM-Drogen ist ein individualisierter wässriger Dekokt *tang*. Dieser kam in Fallstudien zur Anwendung. Die vorklinischen Studien analysierten neben Rezepturen auch vermehrt Einzeldrogen, Einzeldrogenextrakte (aus wässrigen, organischen oder unbekanntem Lösungsmitteln) sowie isolierte Einzelinhaltsstoffe. 77 Studien analysierten Rezepturen. Davon enthielten 23 Studien sowohl *Astragali radix* und *Rehmanniae radix*. In 22 Studien kam nur *Astragali radix* und in 32 Studien nur *Rehmanniae radix* vor. 63 Studien befassten sich mit den Einzeldrogen oder deren Inhaltsstoffen. Tabelle 5 zeigt die Vielfalt der verschiedenen Studienarten sowie das Vorkommen der untersuchten Drogen.

**Art und Anzahl** der eingeschlossenen Studien:

Studienart	<i>Astragali radix</i> + <i>Rehmanniae radix</i>	<i>Astragali radix</i>	<i>Rehmanniae radix</i>	Gesamtstudienzahl
Metaanalysen kombiniert mit System. Reviews	3	3	2	8
Systematische Reviews	2	-	1	3
RCTs, klinische Studien	-	5	4	9
Beobachtungsstudien prospektiv			1	1
Beobachtungsstudien retrospektiv	1	-	1	2
Einzelfall-Studien	2	-	1	3
Narrative Reviews	11	8	3	22
Tierversuche	6	22	30	58
Tierversuche mit Zellkulturen	1	10	3	14
Zellkultur-Studien	1	12	4	17
Experimentelle Studien	1	2	-	3
Studienanzahl	28	62	50	140

Tabelle 5: Art und Anzahl der eingeschlossenen Studien

## 4.11 PRISMA-Flussdiagramm: Prozess der Studienauswahl

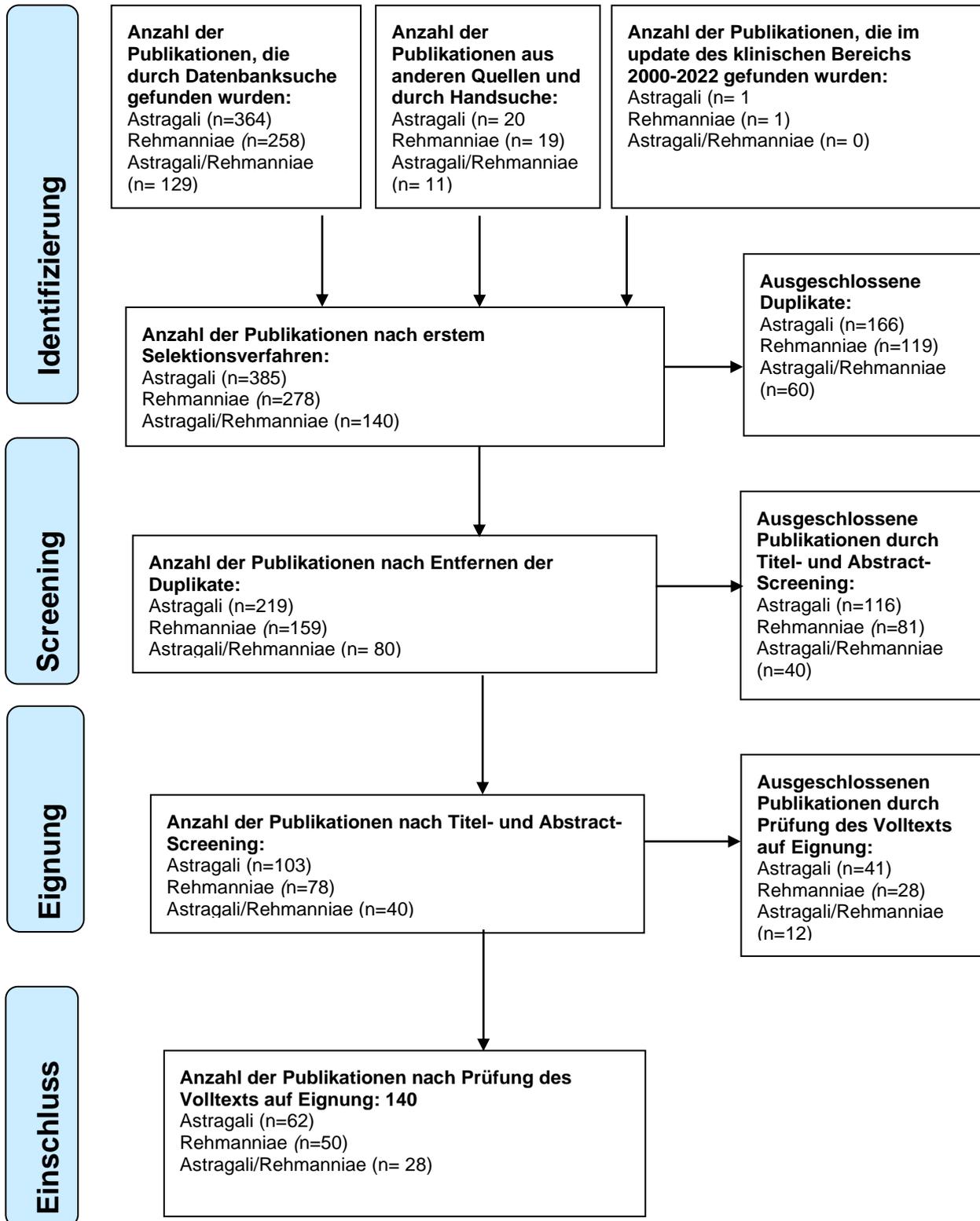


Abbildung 2: Prisma-Flussdiagramm: Studienauswahl

#### 4.12 Vorkommen der untersuchten Drogen

Abbildung 3 zeigt das Vorkommen der untersuchten Drogen in den eingeschlossenen 140 Studien. Es erfolgte eine entsprechende Einteilung in Gruppen A: Astragali radix mit Rehmanniae radix/ (praep.), Gruppe B: Astragali radix und Gruppe C: Rehmanniae radix/ (praep.).

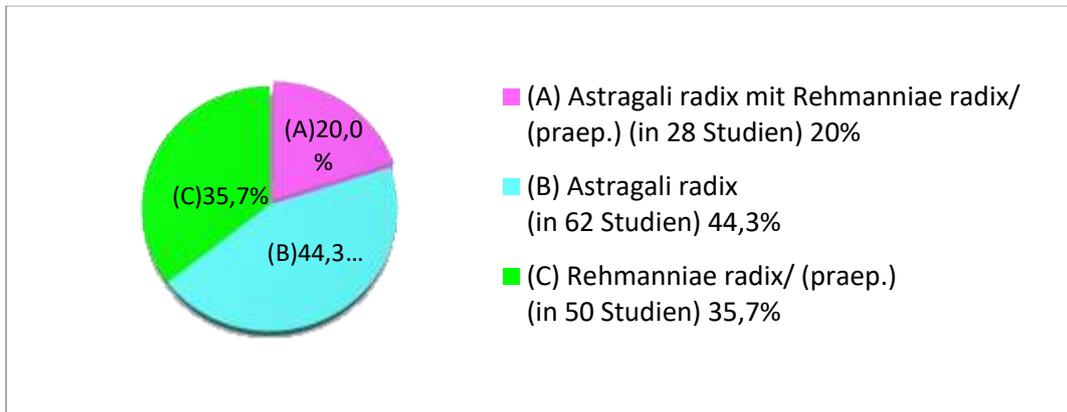


Abbildung 3: Vorkommen der untersuchten Drogen in den 140 eingeschlossenen Studien

Im Ergebnisteil erfolgte eine Einteilung der eingeschlossenen Studien in 3 Kapitel: (A) Astragali radix mit Rehmanniae radix (praep.) gemeinsam (28 Studien), (B) Astragali radix (62 Studien) und (C) Rehmanniae radix/ (praep.) (50 Studien). Am jeweiligen Kapitelanfang wurden die enthaltenen Studien in Übersichtstabellen zusammengefasst und nach absteigender Evidenz in Unterkapiteln geordnet: a. Metaanalysen, Systematische Reviews, b. Human-Studien, c. Narrative Reviews basierend auf klinischen Studien, Tierversuchen und experimentellen Studien, d. Narrative Reviews basierend auf Tierversuchen und experimentellen Studien, e. Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien. Im Anschluss folgt die Beschreibung der wichtigsten Ergebnisse der Studien ebenfalls nach absteigender Evidenz geordnet. Die Studien wurden zusätzlich nach absteigender Evidenz fortlaufend nummeriert.

#### 4.13 Art der Intervention

Die Drogen wurden in Form von Rezepturbestandteilen (55 %), als Einzeldrogen (16,4%) oder als Einzelwirkstoffe (28,6 %) untersucht.

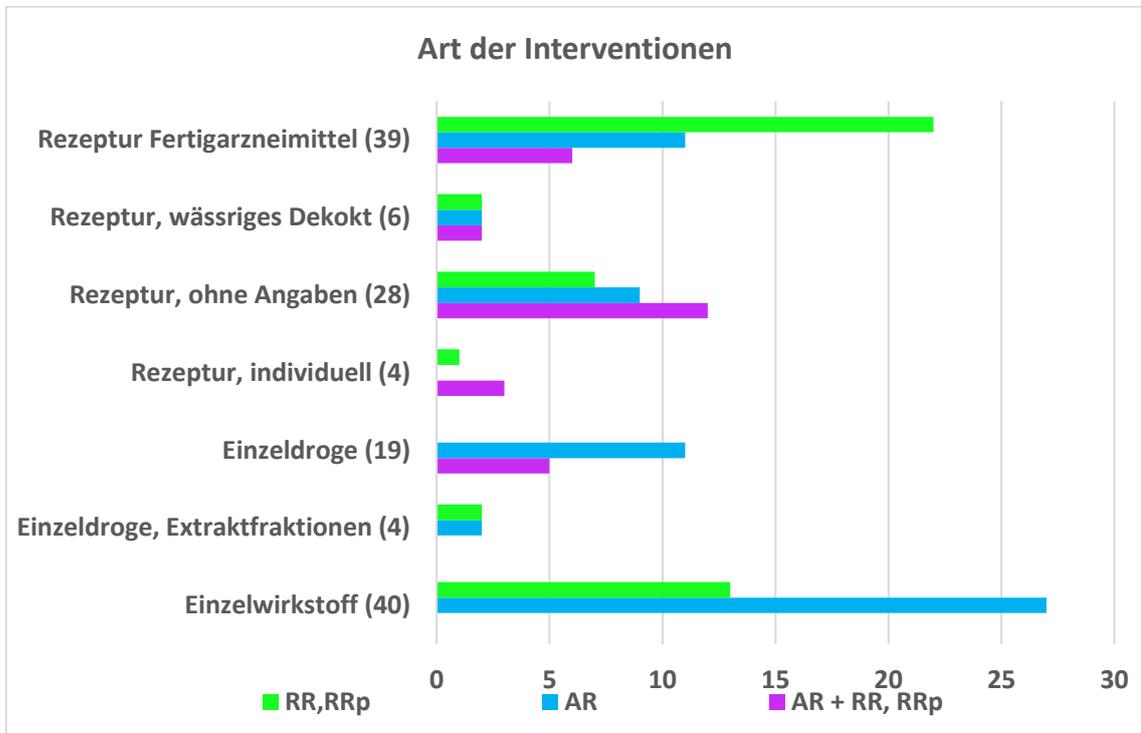


Abbildung 4: Art der Interventionen

Art der Intervention	Astragali Radix + Rehmanniae radix	Astragali radix	Rehmanniae radix	Summe
Rezeptur: Fertigarzneimittel (Tabletten, Pillen, Kapseln, Granulate)	6	11	22	39
Rezeptur: wässriges Dekokt <i>tang</i>	2	2	2	6
Rezeptur: keine Angaben zum Lösungsmittel	12	9	7	28
Rezeptur: individuell modifiziert	3	-	1	4
Einzeldroge und Inhaltsstoffe	5	11	3	19
Einzeldroge Extrakt-Fractionen	-	2	2	4
Einzelwirkstoff	-	27	13	40
Summe	28	62	50	140

Tabelle 6: Art der Interventionen

#### 4.14 Prisma-Flussdiagramm: Studienauswahl für das Risk of Bias Quality Assessment nach EPHPP (Effective Health Practice Project)

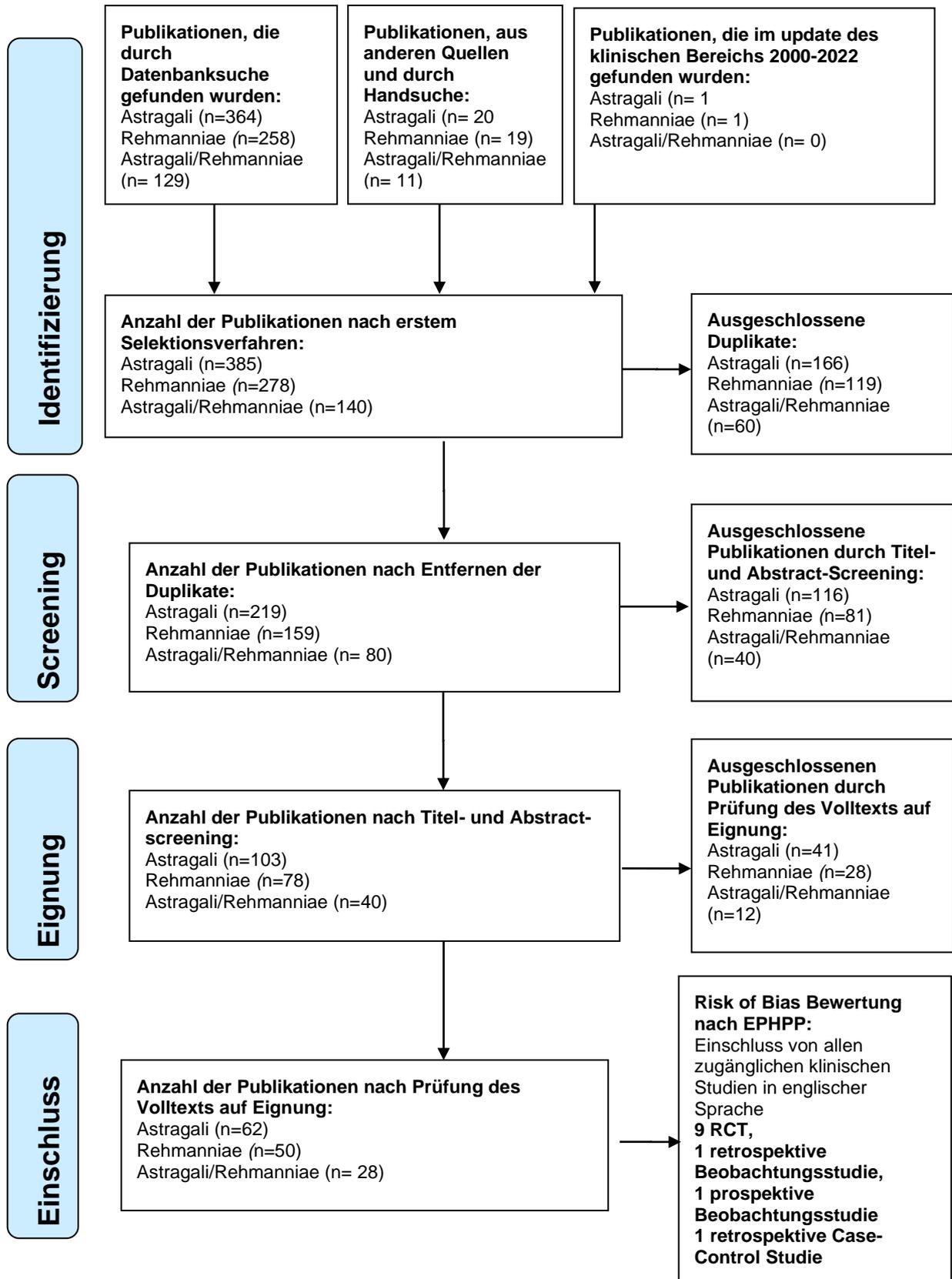


Abbildung 5: Prisma-Flussdiagramm: Studienauswahl für das Risk of Bias Quality Assessment

## 4.2 Tabelle A: Studien mit Astragali radix und Rehmanniae radix

### 4.21 Metaanalysen, Systematische Reviews

Tabelle 7: A Studien mit Astragali radix und Rehmanniae radix (praep.)

Autor/Jahr	Studiendesign Teilnehmer Studiendauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A1) Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose</b>					
Grant S.J.; Bensoussan A. et al. 2009	Systematischer Reviews <b>16 RCTs</b> <b>-15x chinesisch</b> <b>-1x englisch</b> (davon untersuchte der englische RCT andere Drogen)  <b>Metaanalyse</b> <b>Einschluss 8 RCTs</b>  Teilnehmer: insgesamt 1391 Patienten mit IGT oder IFG  Dauer der Studien: zwischen 4 Wochen und bis zu 2 Jahren	<b>Interventionen:</b> 15 verschieden zusammen- gesetzte antidiabetische TCM- Arzneimittel (AZM)  <b>8 verschiedene Vergleiche:</b> TCM-AZ plus Lebensstilmodifikationen (LM) versus LM (9x)  TCM-AZ plus LM versus Placebo plus LM (2x)  TCM-AZ plus LM versus Metformin plus LM (1x)  TCM-AZ versus Placebo (1x)  TCM-AZ versus Metformin (1x)  TCM-AZ plus LM versus Acarbose plus LM (1x)  TCM-AZ plus Blutdrucksenker versus Blutdrucksenker (1x) TCM-AZ versus Aufklärung (1x)	Outcome-Parameter: Senkung des FBG, Normalisierung des FBG, FBG nach 2h oGTT, Inzidenz T2DM, HbA1c%, Insulin µU/ml, Insulinsensitivität, TC, TAG, HDL-C, LDL-C, BMI, diastolischer und systolischer RR, Waist-Hip Ratio. Metaanalyse: TCM-Therapeutika plus LM versus LM alleine zeigten eine > 2-fache Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung des Nüchtern-Blutzuckers (FBG) (RR: 2,07; KI 95%: 1,52 - 2,82) und ein sign. verringertes T2DM Inzidenz-Risiko während der Studiendauer (RR 0,33; KI 95%: 0,19 bis 0,58)  Keine Studie berichtete von schweren UAW wie Hypoglykämien  Häufigkeit des Vorkommens der untersuchten Drogen: Astragali radix: in 10 von 15 Rezepturen Rehmanniae radix: in 6 von 15 Rezepturen  Galenik: Anwendung in Form von: Dekokten, Pillen, Kapseln oder Granulaten	Bestimmte antidiabetische TCM-Arzneimittel scheinen erhöhte Blutzuckerspiegel zu senken oder zu normalisieren. Die positive Evidenz zugunsten von TCM- Arzneimitteln bei der Behandlung von IGT oder IFG wird durch folgende Faktoren eingeschränkt: ein nicht ausschließbares Biasrisiko besteht durch die Heterogenität der TCM- Arzneimittel (nur wenige Studien untersuchten das gleiche TCM-Arzneimittel), durch fehlende Angaben zu den Co-Interventionen (z.B. den LM), zu den verwendeten Methoden oder durch teilweise lückenhafte Berichterstattung der Randomisierung.	Positiv mit Einschränkungen

Autor/Jahr	Studiendesign Teilnehmer Studiendauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A2) Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes</b>					
Jin D.; Tian J. et al. 2019	Systematischer Review <b>Metaanalyse:</b> <b>10 RCTs</b> <b>-4x chinesisch</b> <b>-6x englisch</b> (davon untersuchten 5 englische RCTs andere Drogen oder TCM Fertig-AZM mit Glibenclamid-Anteil Es ist 1 englischer RCT in diesem Review enthalten = <b>C5</b> )  <b>Teilnehmer:</b> 2004 T2DM Patienten  <b>Studiendauer:</b> 12 bis 96 Wochen	<b>Interventionen:</b> TCM-Rezepturen 8 verschieden zusammengesetzte antidiabetische TCM-AZ  <b>Vergleiche:</b> adjuvante Gabe von TCM-AZ mit konventionellen Antidiabetika  TCM-AZ plus Metformin versus Placebo/Metformin 9x  TCM-AZ plus Glibenclamid versus Glibenclamid 1x,  TCM-AZ plus Metformin/ Glibenclamid versus Metformin/ Glibenclamid 1x	Outcome-Parameter: FBG, 2hPG, HbA1c%, BMI Metaanalyse: Die adjuvante Anwendung von TCM-Arzneimitteln plus Antidiabetika versus Placebo und/oder Hypoglykämika alleine ergab ein sign. besseres Blutzuckerprofil (HbA1c, FBG, 2hPG) (P <0,05) und eine stärkere Reduktion des Körpergewichts.  Alle 10 RCT berichteten nur über tolerierbare leichte Nebenwirkungen.  Häufigkeit des Vorkommens der untersuchten Drogen: Rehmanniae radix: in 5 von 8 Rezepturen Astragali radix: in 3 von 8 Rezepturen  Galenik: Anwendung in Form von: Dekokte, Pillen, Kapseln, Tabletten oder Granulate	Laut Autoren war die methodologische Qualität hoch, mit Einschränkungen: 50% der Studien hatten keine Registrierung bei WHO International Clinical Trials Registry Plattform. Die Zusammensetzungen der Rezepturen, die Dosierungen und Anwendungsformen waren heterogen. Es gab wenige Angaben zur Herstellungsqualität und zu Stichprobengrößen- Schätzungen mit dem Risiko der Überschätzung der Vorteile der Interventionen.	Positiv mit Einschränkungen
<b>(A3) Traditional Chinese Patent Medicine for Treating Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b>					
Pang B.;Ni Q. et al. 2018	Systematischer Review mit Metaanalyse <b>18 RCTs:</b> <b>-15x chinesisch</b> <b>-3x englisch</b> 1 engl. RCT untersuchte andere Drogen, 2 engl. RCTs = <b>B3 und B5</b> Teilnehmern IGT: 3172 Dauer: 3 bis 36 Monate Nachbeobachtung: 6 bis 36 Monate	TCM-Rezepturen 15 verschiedene TCM- Fertigarzneimittel  <b>Vergleiche:</b> adjuvante Gabe von TCM- Arzneimitteln (AZ) plus LM versus LM allein oder adjuvante Gabe von TCM- Arzneimitteln (AZ) plus LM versus Placebo plus LM  PROSPERO-Registrierung Nr. CRD42016039312	<b>TCM-Arzneimittel/LM: sign. bessere Senkung der T2DM Inzidenz versus LM.</b> (Risikoverhältnis [RR] 0,45; 95% -Konfidenzintervall [CI] 0,36–0,57, p <0,00001), Normalisierung des BZ (RR 0,72; 95% CI 0,64–0,82, p <0,00001), 2hPG-Spiegels, BMI, FINS, 2hPG  <b>TCM-Arzneimittel/LM überlegen im Gegensatz zu Placebo/LM:</b> bei der Senkung der T2DM-Inzidenz, der Normalisierung des BZ, Besserung des 2hPG-Spiegels  Häufigkeit des Vorkommens der untersuchten Drogen: Astragali radix: in 9 von 15 Rezepturen Rehmanniae radix: in 2 von 15 Rezepturen vorkommend Galenik: Kapseln 6x, Granulate 5x, Tabletten 3x, Pillen 3x, Tropfen 1x UAW: keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppen.	Diese Studie liefert vorläufige Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von TCM-AZ  In Kombination mit einer LM könnten TCM-AZ eine wirksame und sichere Therapie von IGT sein und T2DM verhindern oder hinaus- zögern.  Aufgrund der geringen methodologischen Qualität und der Heterogenität der TCM-AZ kann eine klinische Empfehlung bisher nicht gegeben werden.	Positiv mit Einschränkungen

Autor/Jahr	Studiendesign Teilnehmer Studiendauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A4) Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus</b>					
Liu J.P.; Zhang M. 2004	<p>Systematischer Review</p> <p><b>66 RCTs</b> <b>-60x chinesische</b> <b>-6x englische</b> (davon untersuchten 5 englische RCTs andere Drogen 1 englischer RCT stammt aus dem Jahr 1995)</p> <p>Teilnehmer: 8302 T2DM Patienten 90% Chinesen</p> <p>Dauer: ≥ 2 Monate</p>	<p>69 unterschiedlich zusammengesetzte antidiabetische TCM-Rezepturen oder Einzeldrogen</p> <p>Outcome: Normalisierung FBG (&lt; 7,2 mmol/L), FBG, HbA1c%, Nüchterninsulin (m/L)</p> <p>Vergleiche, Untergruppen:</p> <p>1.TCM-Arzneimittel versus Placebo (10x)</p> <p>2.TCM-Arzneimittel versus Antidiabetikum (25x)</p> <p>Tolbutamid, Glibenclamid, Glicicid, Glipizid, Glurenorm, Phenformin (=Isoral), Metformin, Persantin (=Dipyridamol)</p> <p>TCM-Arzneimittel adjuvant plus Antidiabetikum versus Antidiabetikum (29x)</p> <p>TCM-Arzneimittel plus Lifestylemodifikation (LM) versus LM (2x) (LM = Diät und Sport)</p> <p>Studien, die TCM-Arzneimittel mit LM verglichen, enthielten weder AR noch RR</p>	<p>Im Vergleich zu Placebo: zeigten 6 von 10 TCM-Arzneimittel eine sign. hypoglykämische Wirkung (FBG, HbA1c, FINS, Insulinsensibilität)</p> <p>Xian Zhen Pian mit Astragali radix (AR) und Rehmanniae radix (RR), Qidan Tongmai mit AR+ RR TCT: traditionelle chinesische Rezeptur mit AR, Huoxue Jiangtang Pingzhi Dekokt mit AR. Liuwei Dihuang Tang mit RR senkte den FBG schlechter als Placebo.</p> <p>Im Vergleich zu blutzuckersenkenden Medikamenten wie Glibenclamid, Tolbutamid oder Gliclazid zeigten 7 von 25 TCM-Arzneimittel eine signifikant bessere hypoglykämische Wirkung.</p> <p>4 dieser 7 TCM-AZ enthielten AR+RR: Bushen Jiangtang Dekokt, Shenqi Jiangtang Yin, Xiaoke Tang Dekokt, Yishen Huoxue Tiaogan Dekokt und 1 TCM AZ enthielt AR: Ketang Ling Dekokt.</p> <p>15 von 29 TCM-AZ zeigten in Kombination mit hypoglykämischen AZ eine signifikant bessere hypoglykämische Wirkung als Hypoglykämika alleine. Von diesen 15 TCM enthielten 4 TCM-AZ AR und RR, 7 TCM-AZ enthielten AR.</p> <p>Astragali radix als Einzeldroge adjuvant zu Hypoglykämika senkte sign. besser FBG, HbA1c% und FINS als Hypoglykämika alleine.</p> <p>17 von 66 Studien berichteten über UAW, wie Diarrhoe, wenig Appetit, Bauchschmerzen, trockener Mund, Übelkeit, Urtikaria. Es kamen keine schweren UAW vor.</p> <p>Häufigkeit des Vorkommens: Astragali radix kam 44 x in den 69 TCM-AZ vor Rehmanniae radix kam 28 x in den 69 TCM-AZ vor</p>	<p>Viele TCM-Arzneimittel zeigten signifikante hypoglykämische Wirkungen bei T2DM Patienten.</p> <p>Einschränkung: Zum Teil fehlten in Studien Angaben zu methodologischen Parametern oder es lag eine geringe methodologische Qualität vor. Daher können die Autoren noch keine klinische Empfehlung für einzelne TCM-Kräuter oder TCM-Arzneimittel bei T2DM gegeben.</p> <p>Qualitativ höherwertige Studien sollten zur Bestätigung der Evidenz folgen.</p>	Positiv, mit Einschränkungen

Autor/Jahr	Studiendesign Teilnehmer Studiendauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A5) Chinese Herbal Medicine Versus Other Interventions in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials</b>					
Yu A.; Adelson D. et al. 2018	<p>Systematischer Review <b>58 RCTs</b> <b>-55x chinesische</b> <b>-3x englische</b> (davon untersuchten 2 englische RCTs andere Drogen oder TCM Fertig- AZM mit festem Glibenclamid-Anteil)</p> <p>1 englischer RCT = <b>B6</b></p> <p>Teilnehmer: insgesamt 6637 T2DM Patienten</p> <p>Studiendauer: 8 Wochen bis zu 1 Jahr</p>	<p>TCM-Rezepturen 132 verschiedene antidiabetische TCM-Arzneimittel</p> <p><b>Vergleiche:</b> TCM-Arzneimittel adjuvant zu Antidiabetikum versus Antidiabetikum allein (42x)</p> <p>TCM-Arzneimittel versus Antidiabetikum (10x)</p> <p>TCM-Arzneimittel versus Placebo (4 x)</p> <p>TCM-Arzneimittel komplementär mit Antidiabetikum versus TCM-AZM allein/oder Antidiabetikum allein (1 x)</p> <p>TCM-Arzneimittel versus Antidiabetikum/ oder LM (1 x) (LM = DM-Aufklärung, Diät, Sport)</p>	<p>56 von 58 Studien berichteten, dass TCM-Arzneimittel wirksam den Blutzucker, die Insulinresistenz senken und klinische TCM-Symptome verbessern können.</p> <p>Die meisten Studien untersuchten unterschiedlich zusammengesetzte TCM-Arzneimittel sowie individuelle TCM-Rezepturen (modifizierte klassische Rezepturen).</p> <p>Nur 3 Studien untersuchten Einzeldrogen: <i>Huanglian</i> (<i>Coptidis rhizoma</i>) und <i>Wuweizi</i> (<i>Schisandrae fructus</i>).</p> <p>In den untersuchten TCM-Arzneimitteln kamen 132 TCM-Kräuter vor. Die meistverschriebenen Kräuter waren: <i>Astragalus radix</i>, <i>Rehmanniae radix</i>, <i>Anemarrhenae rhizoma</i> und <i>Salviae radix</i>.</p>	<p>Komplementär angewendete TCM-Kräuterarzneimittel konnten den HbA1c, den Blutzucker und die Insulinresistenz wirksamer senken als Hypoglykämika allein.</p> <p>Die Studienqualität ist nach Beurteilung der Autoren bisher nicht ausreichend. Dadurch ist die Evidenz begrenzt.</p> <p>Zur Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit seien noch qualitativ hochwertige Studien erforderlich.</p>	Positiv, mit Einschränkungen

## 4.22 Human-Studien

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A6) Prescription pattern of chinese herbal Products for Diabetes mellitus in Taiwan: a Population-Based Study</b>					
Huang C.-Y.; Tsai Y.-T. et al. 2013	Bevölkerungs- bezogene Retrospektive Studie aus Taiwan. Von 22 Millionen NHI Versicherten wurden zufällig 1 Million Versicherte ausgewählt. Daraus wurden alle zwischen 1998 und 2008 neu diagnostizierten T2DM (n= 40.163) Fälle in die Studie eingeschlossen. Die Prävalenz betrug 4%.  TCM-Behandlungen werden in Taiwan vom NHI bezahlt	TCM-Rezepturen  Die am häufigsten verschriebenen TCM-AZM zur T2DM Therapie in Taiwan waren: <i>Liuwei Dihuang Wan</i> und vier Rezept-Modifikationen mit Hauptbestandteil: Rehmanniae radix  <i>Bai Hu Tang</i> und <i>Yuan Quan Wan</i> mit Astragali radix  <i>Xue Fu Zhu Yu Tang</i> und <i>Gan Lu Yin</i> mit Rehmanniae radix  Vergleiche: TCM-Arzneimittel adjuvant zusammen mit Antidiabetika Sulfonylharnstoffpräparate, Biguanidine, $\alpha$ -Glukosidase, Glinide, Thiazolidindione, Guaran, Insulin versus Antidiabetika allein.	Von 40.163 eingeschlossenen T2DM Patienten wendeten 31.289 (77,9%) generell TCM-Arzneimittel an.  13,9% (4.328) T2DM Patienten wendeten TCM-Arzneimittel zur Behandlung des T2DM an. 91,2% wendeten die TCM-Arzneimittel adjuvant zu konventionellen Antidiabetika an. <i>Liuwei Dihuang Wan</i> (mit Rehmanniae radix) wurde am häufigsten für die für T2DM Therapie in Taiwan verschrieben.  Rehmanniae radix scheint die Insulinsekretion zu erhöhen, die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe zu erhöhen, die Gluconeogenese zu hemmen, die Insulinresistenz zu verringern und/oder die Insulinsensitivität zu erhöhen.	TCM-Arzneimittel wurden in der Regel adjuvant zu Antidiabetika angewendet. Die TCM-Wirkung auf den Blutzucker, HbA1c konnte aufgrund fehlender Daten nicht interpretiert werden. Datenmenge war nicht aus- reichend. Die TCM-Selbstmedikation wurde in der Studie nicht berücksichtigt. Retrospektiv war kein Vergleich mit einer Placebogruppe möglich.  Adjuvant könnten TCM-AZ für die Gesamtgesundheit, Komorbiditäten und die Lebensqualität von T2DM- Patienten von Nutzen sein.	Positiv, mit Einschränkungen
<b>(A7) Prof. XIE Chun-Guang's experience in treating diabetes</b>					
Yin L.; Deng X 2010	Einzelfallstudien  3 TCM-Fallstudien  Experte: Prof. XIE Chun- Guang	TCM-Rezepturen  <i>Liuwei dihuang Wan</i> - Modifikationen mit der Hauptdroge Rehmanniae radix und in Modifikationen Astragali radix  <b>A: 52J.(m) DM-Frühstadium</b> , DM seit 6 Monaten orale Antihyper- glykämika ohne Erfolg.	<b>A: 52J.(m) DM-Frühstadium: DM seit 6 Monaten</b> TCM-Muster: Trockene Fülle-Hitze führt zu Yin Mangel und Blutstase.	Die Modifikationen des Grundrezepts <i>Liuwei Dihuang Wan</i> nach individuell vorliegendem TCM-Syndrom- Muster führte bei allen 3 DM- Fallbeispielen zu einer deutlichen Reduktion der BZ- Werte und einer Verbesserung der TCM-Symptomatik.	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		<p>Dekokt A: 18 Drogen darunter Rehmanniae radix, Astragali radix 60 Tage: 1x1 tgl.</p> <p><b>B: 65J.(m) DM seit 4 Jahren:</b> Dekokt B: 13 Dogen mit Rehmanniae radix, Astragali radix 90 Tage: 1x1 tgl.</p> <p><b>C: 60J.(m) DM-Spätstadium mit Komplikationen, DM seit 8 Jahren, PNP,</b> Therapie: Gliclazid und Metformin ohne Erfolg Dekokt C: 21 Drogen darunter Rehmanniae radix, Astragali radix 60 Tage: 1x1 tgl.</p>	<p>Rezeptur A führte nach 2 Monaten zur BZ-Reduktion: von 17,5 mmol/L auf 8 mmol/L sowie zur Besserung aller TCM-Symptome.</p> <p><b>B: 65J.(m) DM seit 4 Jahren</b> TCM-Muster: Fülle Hitze, Yin-, Qi-Schwäche, Feuchtigkeit, Ying und Qi-Mangel. Rezeptur B: nach 3 Monaten BZ Reduktion von 13,9 mmol/l auf 5.6 mmol/l, 2h BZ von 17 mmol/l auf 7.6 mmol/L und einer merklichen Symptombesserung.</p> <p><b>C: 60J.(m) Spätstadium mit PNP, starken Schmerzen, DM seit 8 Jahren.</b> TCM-Muster: Fülle-Hitze, Qi, Yin-Mangel, Schleim, Blutstase Nach 2 Monaten führte Rezeptur C zu einer BZ-Reduktion von 8-11 mmol/l auf 6 mmol/l, einer deutlichen Linderung der PNP bedingten Schmerzen und der TCM-Symptome.</p>		
<b>(A8) Dr. Zang Kuntang's experience in treating diabetes</b>					
Shi W.; Jin X. 2005	Einzelfallstudie 1 TCM-Fallstudie  Experte: Dr. Zang-Kuntang	TCM-Rezepturen, TCM-Dekokte mit 16-19 Inhaltsstoffen, darunter Rehmanniae radix, Rehmanniae radix praep. Astragali radix  52J. (m) DM. Nach 2-jähriger erfolgloser Metformin Einnahme wurde dieses abgesetzt und durch TCM-Arzneimittel ersetzt.  Hauptdekokt zunächst für 40 Tage anschließend Konsolidierungsdekokte	Nach 40 Tagen: Senkung der FBG-Werte von 8 mmol/l auf 5,5 mmol/L, Senkung der 2h postprandialen Blutzuckerwerte von 16 mmol/l auf 8,12 mmol/l.  In der Folge Besserung der TCM-Symptome: Verringerung von Durst, Hungergefühl, des häufigen Wasserlassens, im Urin war keine Glukose mehr nachweisbar, das Schwächegefühl verschwand und die Schlafqualität besserte sich deutlich.	Keine Schlussfolgerung der Autoren.	Positiv

#### 4.23 Narrative Reviews (klinische Studien, Tierversuche und experimentelle Studien)

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A9) Using Chinese natural products for diabetes mellitus drug discovery and development</b>					
Tao X.; Wang X. et al. 2007	Review  Klinische Beobachtungsstudie 312 T2DM Patienten des Taiyuan Krankenhaus 8-Wochen bis 6 Monate  Tierversuche STZ-DM Ratten  wenig Angaben zum genauen Studiendesign, keine Dosisangaben bei der Intervention	187 chinesischen Arzneimittel mit hypoglykämischen Wirkungen  Einzeldrogen und Rezepturen mit Astragali radix Rehmanniae radix  1. <i>Xiaoke-ling</i> Tbl. Rezeptur mit Astragali radix, Rehmanniae radix  2. <i>Jiangtang</i> Pillen Rezeptur mit Astragali radix  3. <i>JianPi HuaYu Pian</i> Tabletten Rezeptur mit Astragali radix, Rehmanniae radix	<i>Xiaoke-ling</i> Tabletten: von 312 T2DM Patienten zeigten 118 eine deutliche Besserung der klinischen Symptome, der durchschnittliche Nüchternblutzucker (FBG) verringerte sich < 6,66mmol/L.  181 T2DM Patienten zeigten eine Besserung der klinischen Symptome, der durchschnittliche FBG verringerte sich < 8,25mmol/L. <i>Jiangtang</i> Pillen (6 Monate 4x1 tgl.): von 164 T2DM Patienten zeigten 35 eine deutliche Besserung des FBG und der postprandialen Hyperglykämie. 69 T2DM Patienten zeigten eine moderate Besserung. <i>JianPi HuaYu Pian</i> Tbl. (8-Wochen 3x1 tgl.): von 65 T2DM Patienten zeigten 8 eine sign. Besserung des FBG < 7,2 mmol/L und der post- prandialen Hyperglykämie < 8,3 mmol/L. 45 T2DM Patienten zeigten eine leichte Besserung und 12 T2DM Patienten zeigten keine Besserung.  Tierversuche: Rehmanniae radix Oligosaccharide wirkten sign. hypoglykämisch, Insulin- und Glykogenspiegel steigend und verringerten die hepatische Glukose-6-Phosphatase Aktivität. Astragalus Polysaccharid B senkte sign. die Wasser- und Nahrungs- aufnahme, verringerte Schädigungen der Bauchspeicheldrüse. <i>Jiangtang-Pillen</i> senkten sign. den BZ-Spiegel, verringerten die Wasseraufnahme und das Urinvolumen.	Die Autoren sehen in TCM- Arzneimitteln Rohstoffe/ Leitmoleküle für neue Antidiabetika mit guter Wirkung und geringer Toxizität. Über die Wirkmechanismen sei noch wenig bekannt. TCM-Theorien sollten in den Studien berücksichtigt werden.  Die Kombination von verschiedenen Inhaltsstoffen wie Flavonoiden, Alkaloiden und Polysacchariden könne zu einem synergistischen Effekt führen. Die Wechselwirkungen zwischen den Inhaltsstoffen in einer Rezeptur und dem vorliegenden TCM-Syndrom- muster sei möglicherweise weitaus komplexer als nur das Ergebnis der Wirkung von einzelnen chemischen Inhaltsstoffen.	Positiv mit Einschränkungen
<b>(A10) The present situation of TCM treatment for diabetes and its researches</b>					
Wang Qi 2003	Review RCT-Studien in chin. Krankenhäusern: DM-Patienten  Analyse mehrerer hundert Diabetes Rezepturen	Die meistverwendeten TCM- Drogen in der TCM-Diabetes- therapie in TCM-Rezepturen sind: Astragali radix und Rehmanniae radix neben Trichosanthis radix, Ophiopogonis rhizoma, Lycii fructus, Schisandrae fructus.	TCM-AZM adjuvant mit Antihyperglykämika versus Antihyperglykämika alleine. Ohne TCM-AZM war eine stetige Dosiserhöhung nötig. Kombiniert: Dosisreduktion der Antihyperglykämika, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Interaktion mit dem Insulinrezeptor, Senkung der BZ-Werte, Verbesserung der Lebensqualität. <i>Tian Qi Kapseln</i> mit AR, RR: Stärkung der $\beta$ -Zellfunktion, Anheben des Insulinspiegels.	Die Autoren schlossen, dass TCM-Arzneimittel bei DM bei geringer Nebenwirkungsrate wirksam sind. Sie ermöglichen eine Dosisreduktion von westlichen Arzneimitteln, verbessern die Insulin- Insulinrezeptor-Interaktion, verringern die Insulinresistenz	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		<b>Vergleich:</b> TCM-AZ adjuvant mit Antihyperglykämika versus Antihyperglykämika alleine  <i>Tian Qi</i> Kapseln: u.a. mit AR, RR, <i>San Xiao Zhi</i> u.a. mit AR, RR, <i>Tang Fu Kang</i> : u.a. mit AR, RR, <i>Xue Tang Ping</i> : u.a. mit AR	<i>San Xiao Zhi</i> mit AR, R: Erhöhung der Anzahl der Insulinrezeptoren, Verstärkung der Affinität zum Insulinrezeptor.  <i>Tang Fu Kang</i> mit AR; RR: Verringerung der Glucagonsekretion.  <i>Xue Tang Ping</i> mit AR: Verbesserung der Blutzuckerwertung in den peripheren Geweben und Zielorganen.  TCM-Syndrommuster: 1. Mangel von Qi + Yin. 2. Hitze durch Yin Leere 3. Mangel von Yin und Yang. 4. Diabetische Folgekrankheiten entstehen hpts. durch Blutstase.	und die Blutzuckerwerte sowie die Lebensqualität.  Von fixen Kombinations-Präparaten rieten die Autoren, wegen der Gefahr von schweren Hypoglykämien ab.	
<b>(A11) Antidiabetic herbal drugs officially approved in China</b>					
Jia W.; Gao W. 2003	Review Beobachtungsstudie mit 30 T2DM Patienten:	2003 hat die chinesische State Drug Administration für die Therapie von T2DM offiziell 7 TCM-Rezepturen zugelassen.  Astragali radix (AR) war in 6 der 7 Rezepturen enthalten, Rehmanniae radix (RR) war in 4 der 7 Rezepturen enthalten  Beobachtungsstudie mit der Rezeptur <i>Yu San Xiao</i> Zusammengesetzt aus Astragali radix Rehmanniae radix Scrophulariae radix Anemarrhenae rhizoma 3x1 tgl. oral	Über 200 Pflanzen haben hypoglykämische Wirkungen. Sie enthalten häufig Polysaccharide.  Unter 26 häufig angewendeten TCM-Drogen bei der T2DM Therapie sind Astragali radix und Rehmanniae radix vertreten.  Beobachtungsstudie: 30 T2DM Patienten 3x1 tgl. Rp.: <i>Yu San Xiao</i> . Bei 12 Patienten verbesserte sich der BZ-Spiegel signifikant, Durst und Hunger verringerten sich, die Uringlukose wurde negativ. Bei 13 Patienten zeigten sich leichte Verbesserungen. Bei 5 Patienten zeigte die Rezeptur keine Wirkung.	Adjuvant könnten TCM-AZ bei T2DM nützlich sein. Sie könnten die erforderliche Dosis konventioneller Drogen und deren Toxizität verringern. Sie besitzen eine milde Blutzucker-, Cholesteroll- und TAG-senkende Wirkungen. Auch scheinen sie vor T2DM Komplikationen zu schützen. In der Langzeitanwendung scheinen TCM-AZ vorteilhaft gegenüber chemischen Drogen zu sein.	positiv
<b>(A12) Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus</b>					
Xie W.;Zhao Y. et al. 2011	Review Datenbank-recherche: Klinische Studien zu den 30 offiziell zugelassenen antidiabetischen Rezepturen	Bis 2011 wurden von der chin. SFDA 30 antidiabetische TCM-Rezepturen zur T2DM Therapie zugelassen.  Häufigkeit des Vorkommens von Astragali radix und Rehmanniae radix in den Rezepturen: Astragali radix: 23 x in 30 Rp. Rehmanniae radix: 22 x in 30 Rp.	Die Analyse der von der SFDA 30 antidiabetischen TCM-Rezepturen ergab, dass Astragali radix die häufigste Droge und Rehmanniae radix die zweithäufigste Droge in diesen Rezepturen ist.  Die Rezeptur „ <i>Yu Quan Wan</i> “: mit Rehmanniae radix und 5 weiteren Drogen führte bei 18 DM Patienten nach einem Monat zu einer sign. Verbesserung des Nüchternblutzuckers, zu einer Verringerung von Durst, Hunger, der Insulinresistenz und des proinflammatorischen Zytokinspiegels.	Die meisten TCM-Rezepturen zeigten vielversprechende antidiabetischen Wirkungen. Pharmakologische und klinische Wirkungen dieser TCM-Rezepturen sollten in weiteren Studien validiert werden. Teilweise lagen unzureichende bzw. unbekannte Studiendesigns vor.	Positiv mit Einschränkungen.

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		Anwendung meist komplementär mit westlichen Antidiabetika (Metformin, Glibenclamid)			
<b>(A13) Advances in TCM research of insulin resistance</b>					
Shang W.; Cheng H. 2001	Review 1. Vergleichsstudie mit T2DM Patienten und Tierversuch 2. Fallstudie mit 11 T2DM Patienten  3. Vergleichsstudie mit 33 T2DM Patienten  4. Tierversuch. KK-DM-Mäuse	TCM-Rezepturen 1. <i>Tao Ren Cheng Qi Tang</i> 6 Drogen mit Astragali radix und Rehmanniae radix versus Glipizid. 2. <i>Shi Liang Jiang Tang San</i> 9 Drogen mit Astragali radix und Rehmanniae radix 3. Rezeptur: <i>Ke Le Ning</i> Kapseln 5 Drogen mit Astragali radix, Rehmanniae radix adjuvant mit Euglucon versus Euglucon 4. <i>Jin Qi Jiang Tang Pian</i> mit Astragali radix und Lonicerae flos	1. <i>Tao Ren Cheng Qi Tang</i> : hatte eine vergleichbare Wirkung wie Glipizid. Die Rezeptur senkte signifikant den FBG, die Blutfettwerte und den INS ( $p < 0,05$ ), ( $p < 0,01$ ) Im Tierversuch: Zunahme der hepatischen Insulinrezeptoren und Verringerung der Insulinresistenz. 2. <i>Shi Liang Jiang Tang San</i> 11 T2DM Patienten: sign. Senkung des BZ-Spiegels ( $p < 0,01$ ) und Anstieg des Insulin-Sensitivitätsindex  3. <i>Ke Le Ning</i> Kps. plus Euglucon senkte sign. stärker den postprandialen BZ, FINS und C-Peptid ( $p < 0,05$ ) und ermöglichte eine Verringerung der benötigten Euglucon Dosis.  4. <i>Jin Qi Jiang Tang Pian</i> verringerte im Tierversuch den BZ- und die IR.	1. <i>Tao Ren Cheng Qi Tang</i> : scheint bei T2DM Insulinrezeptordefekte zu korrigieren und die IR zu senken. 2. <i>Shi Liang Jiang Tang San</i> : scheint die Insulinsensitivität zu erhöhen 3. <i>Ke Le Ning</i> Kapseln scheinen die Insulinwirkung im peripheren Gewebe zu verbessern. 4. <i>Jin Qi Jiang</i> scheint die Insulinsensitivität zu verbessern. Weitere Forschung sei nötig.	Positiv mit Einschränkungen

#### 4.24 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien)

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A14) Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus</b>					
Pang G.-M.; Li F.-X. et al. 2019	Review Tierversuche Mäuse: adipös insulinresistent T2DM Zuckerfett- Ratten	TCM-Rezepturen: <i>JinQi-JiangTang</i> mit Astragali radix <i>Danggui Liuhuang</i> Dekokt mit Astragalus radix, Rehmanniae radix <i>Jiang Tang Xiaoke</i> mit Rehmanniae radix	Bei adipösen insulinresistenten Mäusen korrelierte die Senkung des IL-6-Spiegels mit einer deutlichen Verringerung der Insulinresistenz. Astragali radix, Rehmanniae radix und weitere TCM-Kräuter konnten über unterschiedliche Ansätze die Aktivität von proinflammatorischen Enzymen wie IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TLR4 und TNF- $\alpha$ verringern und den NF- $\kappa$ B Signalweg blockieren. Der IL-6-Spiegel korrelierte mit dem Ausmaß der Entzündung. Rehmanniae radix: senkte FFA. <i>JinQi-JiangTang</i> : antioxidative und antiphlogistische Wirkungen, Verringerung des Abbaus des Inhibitors von NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) <i>Danggui Liuhuang</i> : Erhöhung des Adiponectin-Spiegels <i>Jiang Tang Xiaoke</i> : sign. Verringerung des antioxidativen Stress	Bei T2DM liegt ein leichter Entzündungszustand vor. Proinflammatorische Zytokine: IL-1 $\beta$ , IL-6 und TNF- $\alpha$ sind erhöht, schädigen $\beta$ -Zellen, verringern die Insulinsekretion und tragen zur Insulinresistenz bei. Einige TCM AZ zeigten antiphlogistische, antioxidative, antihyperglykämische, Blutfettwertregulierende Eigenschaften Klinische Studien sollten folgen.	positiv
<b>(A15) Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus</b>					
Li W.L.; Zheng H.C. 2004	Review Tierversuche	Analyse von 86 TCM-AZ mit klinisch oder experimentell nachgewiesenen antidiabetischen Wirkungen. Darunter Astragali radix Rehmanniae radix	Die Zusammensetzung der TCM-AZ war überwiegend pflanzlich (82 pflanzlich, 4 Tieren/Insekten) 33 TCM-Drogen werden häufig angewendet. Darunter sind Astragali radix und Rehmanniae radix. Astragali radix kommt fast in jeder antidiabetischen TCM-Rezeptur vor, führt zur Senkung oder Normalisierung des BZ, Senkung der TG, Hemmung der Lipidperoxidation und der Aldosereduktase. Rehmanniae radix enthält Pektin-artige Polysaccharide mit hypoglykämischer Wirkung, sie konnten die Insulinsekretion steigern und den Glykogengehalt der Leber senken.	TCM-Rezepturen besitzen multiple hypoglykämische Wirkungen, einige sogar eine zweidimensionale Aktivität, die eine Regulierung des Blutzuckers ermöglicht. Daher sollten TCM-Therapeutika für eine Anwendung bei DM genauer erforscht werden.	Positiv
<b>(A16) Review of selected Chinese herbal medicines in the treatment of type 2 diabetes</b>					
Wang E.; Wylie-Rosett, J. 2008	Review Experten-Befragungen, Internetrecherche: TCM-Arzneimittel mit antidiabetischer Wirkung	Auswahl von 23 TCM-Drogen, 5 TCM-Rezepturen mit Astragali radix, Rehmanniae radix TCM-Muster: Xiaoke (Hitze) im oberen Jiao: Durst, Polydipsie, Polyurie: <i>Bai Hu Ren Shen Tang</i> , <i>Yu Quan Wan</i> (AR, RR)	Es wurden überwiegend Tierversuchsstudien, die antidiabetische Wirkmechanismen erforschen, bei der Recherche gefunden. Die Nebenwirkungsrate erscheint gering. Die komplementäre Anwendung erscheint nützlich. Rehmanniae radix: Verbesserte die Insulinsekretion, den Blutzucker und die Glukosetoleranz, schützte vor DM-Folgekrankheiten und verzögerte die Insulinresistenz. UAW: Diarrhoe, GI-Beschwerden	TCM-AZ zeigen bei T2DM vielversprechende Wirkungen. TCM-Drogen werden in Rezepturen individuell nach TCM-Muster verschoben. Die Wirkungen von Einzeldrogen können sich innerhalb einer	Positiv mit Einschränkungen

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	UAW, KI, WW	Xiaoke (Feuer) im mittleren Jiao: Polyphagie, Durst, Polyurie Gewichtsverlust, Obstipation <i>Yu Quan Wan</i> (AR, RR) <i>Yu Nu Jian</i> (RR)  Xiaoke (Leere) im unteren Jiao: Polyurie, trüber, süßer Urin, Hitzewallungen, Nachtschweiß. <i>Liuwei Dihuang wan</i> (RR)	Astragali radix: Wirkte nephroprotektiv, schützte vor renaler Hypertrophie, Mikroalbuminurie, verringerte die Lipidperoxidation und senkte den Blutzucker. UAW: keine Angaben, WW mit K+-sparenden Diuretika scheinen möglich.	Rezeptur verändern. Dies erschwert vergleichende Studien zu konzipieren. Bisher liegen geringe Studienzahlen, kleine Studiengrößen und überwiegend Tierversuche vor. Ein Beweis der Wirksamkeit steht noch aus.	
<b>(A17) Anti-Diabetic Agents from Natural Products- An Update from 2004 to 2009</b>					
Qi L.-W.; Liu E.-H.; 2009	Review Tierversuche  Diabetische Ratten	Analyse: Einzelinhaltsstoffe, Rohextrakte, antidiabetische TCM-Rezepturen  <i>Xiaoke ling</i> Tabletten, <i>Bawei dihuang wan</i> darin Astragali radix mit den Triterpensaponinen Astragalosid I und IV Rehmanniae radix mit Polysacchariden	Astragali radix und Rehmanniae radix gehören zu den 10 meist verschriebenen antidiabetischen TCM-Drogen.  Astragali radix: Astragaloside I und IV, Astraglycan: zeigten nephroprotektive Wirkungen, hatten Einfluss auf die mRNA-Expression von NF- $\kappa$ B und I- $\kappa$ B, senkten den Blutzuckerspiegel, erhöhten den Insulinspiegel und die $\beta$ -Zellmenge, führten zur Down-Regulation des Th1/Th2 Zytokin-Verhältnis und steigerten die PPAR $\gamma$ -Genexpression.  Rehmanniae Oligosaccharide: signifikante Senkung des Blutzuckerspiegels, Verbesserung der Regeneration des Gewebes, der Angiogenese und antiinflammatorische Wirkungen.	Synergistische Wechselwirkungen und ein Multi-Target Wirkansatz wird bei TCM-AZM angenommen.  Weitere evidenzbasierte Forschung zur Therapie von DM mit pflanzlicher TCM-AZM wird ohne Zweifel empfohlen.	positiv
<b>(A18) Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines</b>					
Xie W.; Du L.et al. 2011	Review Tierversuche  STZ-T2DM Ratten KK-Ay Mäuse T1DM Mäuse	Die Analyse der 15 meistverwendeten TCM-Rezepturen, die von der chin. SFDA offiziell zur Therapie von T2DM zugelassen wurden, ergab:  Absteigend geordnet: 1. Astragali radix 2. Rehmanniae radix 3. Trichosanthis radix 4. Ginseng radix 5. Schisandrae fructus 6. Ophiopogonis radix 7. Anemarrhenae rhizoma, 8. Puerariae radix 9. Lycii fructus	TCM-Drogen mit hypoglykämischer Wirkung haben meist auch eine antiphlogistische Wirkung.  Astragalus Polysaccharide (APS): Verringerung des ER-Stresses, Hemmung der PTP1B Expression bei T2DM STZ Ratten, Steigerung der Glykogensynthese in Leber und Skelettmuskel (SKM), Erhöhung der Insulinsensitivität, hypoglykämische Wirkung durch Regulation des Proteinkinase B (PKB) /Glukosetransporter (GLUT4) Signals im SKM bei KK-Ay Mäusen. Verringerung einer Insulinitis, Hemmung der $\beta$ -Zell-Apoptose bei T1DM Mäusen.  Antiinflammatorische Wirkung durch Hemmung der Expression der induzierbaren iNOS, COX-2, IL-6, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . Reduktion der NO-Bildung durch Inaktivierung von p38, ERK1/2 und Hemmung der Transkription von NF- $\kappa$ B.	Dieser Review zeigt aus verschiedenen Perspektiven, dass bei T2DM ein entzündlicher Zustand vorzuliegen scheint.  Zahlreiche hypoglykämisch wirkende TCM-Drogen besitzen auch eine milde antiphlogistische Wirkung.  Weitere Studien zu den zugrunde liegenden entzündungsregulierenden Mechanismen werden empfohlen.	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		10. Poria 11. Coptidis rhizoma, 12. Dioscoreae rhizoma, 13. Polygonati rhizoma 14. Salviae radix 15. Glycyrrhizae radix	<p>Astragalosid IV: signifikante Senkung des Blutzuckers, der TG, des Insulinspiegels, Hemmung der Glykogen-Phosphorylase und der Glucose 6 Phosphatase bei T2DM Mäusen.</p> <p>AS-IV: Antiinflammatorische Wirkung, Verringerung einer TNF<math>\alpha</math> induzierten Insulinresistenz bei 3T3-L1 Adipozyten.</p> <p>Rehmanniae radix enthält mehr als 70 Inhaltsstoffe mit breitem pharmakologischen Wirkspektrum.</p> <p>Der Inhaltsstoff Catalpol wirkt hypoglykämisch. Oligosaccharide wirken hypoglykämisch, stimulieren die Insulinsekretion, regulieren das neuroendokrine System, verstärken die hepatische Glucokinase-Aktivität, fördern die Glukoseaufnahme, senken den CRP-Spiegel, die Zahl der Leukozyten und Neutrophilen, den TNF<math>\alpha</math>-, O2- und Myeloperoxidase-Spiegel bei LPS induzierten Entzündungsreaktionen.</p>		
<b>(A19) Advances in Chinese herbal medicine for the treatment of diabetes</b>					
Wang N.; Zhu F. et al. 2017	Review Tierversuche  STZ T2DM Ratten Alloxan-induzierte T2DM Mäuse  Keine methodologischen Angaben	TCM-Einzeldrogen + Inhaltsstoffe Astragali radix, Rehmanniae radix, chemische Inhaltsstoffe: Flavonoide, Alkaloide, Polysaccharide und Saponine. Neben 10 weiteren antidiabetisch verwendeten TCM-Kräutern Puerariae radix, Momordicae fructus, Helianthus tuberosus L., Paeoniae rubrae radix, Lycii fructus, Salviae miltiorrhizae radix, Zea mays L, Angelica sinensis radix, Anemarrhenae rhizoma, Morus alba L	<p>Astragalus-Polysaccharide (APS) hemmten die <math>\alpha</math>-Glucosidase (mittlere inhibitorische Konzentration: 0,28 mg/ml), den Blutzucker, verbesserten die <math>\beta</math>-Zellultrastruktur und hemmten die <math>\beta</math>-Zell-Apoptose. Die hypoglykämische, Insulinresistenz-verringende Wirkung scheint durch die Unterdrückung der Expression und Aktivität der Proteintyrosin-Phosphatase 1B mit einer verbesserten ER-Anpassungsfähigkeit und einem verbesserten Insulinsignal zustande zu kommen.</p> <p>Astragalosid IV (AS-IV) hemmte die TNF-<math>\alpha</math> induzierte Down-Regulation der Lipogenese-Schlüsselenzyme (Lipoproteinlipase (LPL), Fettsäuresynthase (FAS) und 3-Phosphatocetyl-transferase (GPAT)).</p> <p>Astragali radix hemmte die Glykogen-Phosphorylase (GP) und Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) in der Leber.</p> <p>Rehmanniae radix (Iridoid-Glykoside und Polysaccharide) wirkten hypoglykämisch durch Hochregulation der Pro-Insulin-mRNA/-Protein Expression, Verbesserung der Pankreas-<math>\beta</math>-Zellfunktion.</p> <p>Catalpol senkte den Blutzucker-, TC- und TG-Spiegel.</p> <p>Rehmanniae Polysaccharide steigerten die Aktivität des PPAR<math>\gamma</math> (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptors <math>\gamma</math>) im Skelettmuskel, des Fettsäure-bindenden Proteins 2 (FaP2) und der GLUT-4 mRNA des GLUT-4-Proteins.</p>	<p>Die Autoren empfehlen eine geeignete Auswahl und Kombination von Wirkstoffen aus verschiedenen pflanzlichen Arzneimitteln bei der Therapie von Diabetes mellitus.</p> <p>Dies sei der Schlüssel zur Modernisierung und Standardisierung der chinesischen TCM-Kräutermedizin.</p>	Positiv

#### 4.25 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A20) Immune and metabolic Regulation Mechanism of Dangguiliuhuang Decoction</b>					
Cao H.Tuo I. et al. 2017	Tierversuch  spontan adipöse ob/ob-Mäuse  Dauer 8 Wochen	<i>Danggui liuhuang</i> Dekokt (DGLHD) chin. Arzneibuch 2015  Astragali radix 2 Rehmanniae radix 1 Rehmanniae radix praep.1 Angelicae radix 1 Scutellariae radix 1 Coptidis rhizoma 1 Phellodendri cortex 1 <b>Intervention:</b> 1 x tgl.:  DGLHD 1,5 g/kg DGLHD 3,0 g/kg DGLHD 6,0 g/kg  <b>Kontrolle:</b> äquivalentes Volumen Wasser	DGLHD: Verbesserung der Glukosetoleranz und der Insulinsensitivität, Senkung des Blutzuckers und des Insulinspiegels.  DGLHD förderte die Glukoseaufnahme und die Adiponectin- Expression, verringerte die Fettakkumulation und die Lipogenese.  Die Rezeptur verschob das Verhältnis von proinflammatorischen Zytokinen zugunsten von entzündungshemmenden Zytokinen, hemmte die T-Lymphozyten-Proliferation und die Reifung von dendritischen Zellen, hatte positiven Einfluss auf das Immun- und Stoffwechselgleichgewicht durch Veränderung des PI3K/Akt- Signalwegs und Erhöhung der PPAR-γ Expression.	DGLHD könnte ein neuartiger Ansatz zur Behandlung von Insulinresistenz und Lebersteatose im Zusammenhang mit Fettleibigkeit sein.	positiv
<b>(A21) Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice</b>					
He K.; Li X. 2011	Tierversuch  STZ-DM Kunming Mäuse  Gesunde Mäuse  4 Wochen	Antidiabetisches Potenzial von 34 TCM-Einzeldrogen.  Die Auswahl der Drogen orientierte sich an der klassischen TCM-Monographie " <i>Jingui Yaolue</i> " sowie an chinesischen Studien von 1980 bis 2009  <b>Interventionen:</b> Einzeldrogenpulver: wässrige Extrakte oder ETOH 90% Extrakte  TCM-Fertigarzneimittel: <i>Xiaoke Wan</i> Pillen (darin u.a. Astragali radix, Rehmanniae radix)  <b>Kontrolle:</b> Wasser	13 der 34 untersuchten Einzeldrogen wiesen ein signifikantes antidiabetisches Potenzial auf.  Die häufigsten TCM-Drogen waren:  1.Astragali radix 2.Angelicae sin. radix 3.Salviae radix 4.Rehmanniae radix  Astragali radix senkte im Vergleich zur diabetischen Kontrollgruppe den Blutzucker signifikant stärker und hemmte 22% stärker die α-Glucosidase.  Rehmanniae radix reduzierte im Vergleich zu Wasser die Aldose- Aktivität signifikant stärker.  <i>XiaoKe Wan</i> Pillen: hemmten signifikant die α-Glucosidase und die ACE-Aktivität.	Bei 13 Einzeldrogen konnte im Tierversuch ein antidiabetisches Potenzial nachgewiesen werden.  Über Multi-Target- Mechanismen zeigten diese TCM-Drogen vorteilhafte Wirkungen bei Diabetes und diabetische Komplikationen.  Klinische Studien sollten folgen.	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A22) The protective effect of Yi-Qi-Yang-Yin-Ye, a compound of traditional Chinese herbal medicine in diet-induced obese rats</b>					
He G.-W.; Qu W.-J. 2008	Tierversuch  Adipöse T2DM Ratten  Gesunde Ratten  4 Wochen	TCM-Rezeptur <i>YiQiYangYinYe</i> Dekokt (YQYYY) mit Astragali radix 10 Rehmanniae radix 2,5 Tribuli fructus 20 Taxilli herba 10 <b>Intervention:</b> 1 x 1 tgl. YQYYY 2g/kg YQYYY 4g/kg YQYYY 8g/kg <b>Kontrollen:</b> Metformin 0,1g/kg NaCl 0,9%	Insulinresistenz: YQYYY Gp: oGTT dosisabhängig signifikante Verbesserung der Glukosetoleranz. YQYYY 8g/kg: 2hBZ: 9.39 mM, T2DM-Kontrolle: 2hBZ: 15,04 mM. Durch YQYYY verbesserten sich dosisabhängig die Blutfettwerte und die Glukosemetabolisierung: Die Glukoseinfusionsrate (GIR) im euglykämischen Clamp-Test stieg signifikant an. T2DM Gp: GIR 4,05 mg/kg/min, YQYYY Gp. 8g/kg: GIR 6.00 mg/kg/min, Metformin Gp: GIR 5.55 mg/kg/min. YQYYY steigerte signifikant die in der T2DM Gp. stark verminderte Insulinrezeptor (INSR)-Affinität/-Dichte auf der Erythrozyten- Oberfläche.	Die Korrelation zwischen der durch YQYYY induzierten Erhöhung der INSR-Dichte und der Verringerung des Serumglukosespiegels scheint darauf hinzuweisen, dass YQYYY den Insulinsignalweg direkt beeinflusst. Weitere Studien hierzu werden empfohlen.	positiv
<b>(A23) Effects of the Chinese Yi-Qi-Bu-Shen Recipe extract on brainstem auditory evoked potential in rats with diabetes</b>					
Liu D.; Gao W. 2011	Tierversuch  STZ-T2DM Wistar Ratten	TCM-Rezeptur <i>Yi-Qi-Bu-Shen</i> (YQBS) 9 Inhaltsstoffe darunter Astragali radix Rehmanniae radix  Lyophilisat aus dem Dekokt	Messung der „Frühen akustisch evozierten Potenziale“ (FAEP) im Hirnstamm: YQBS führte zur signifikanten Verringerung der durch T2DM bedingten elektrophysiologischen Hirnstammläsionen mit Latenzzeit-Verlängerungen YQBS senkte signifikant den BZ, verringerte die Insulinresistenz und wirkte durch Anstieg der Superoxid-Dismutase und Abfall von Malondialdehyd antioxidativ. Neurotransmitter: YQBS hob den bei T2DM abgesunkenen 5-Hydroxy- tryptophanspiegels (5-HAT) signifikant an.	YQBS hatte hypoglykämische, antioxidative Eigenschaften und milderte T2DM bedingte elektrophysiologische Läsionen im Gehirn. Diese Studie könnte neue Erkenntnisse zur Prävention und Therapie des Diabetes mellitus liefern.	positiv
<b>(A24) Inhibition of the progression of type 2 diabetes in the C57BL/6J mouse model by an anti-diabetes herbal formula</b>					
Winters W.; Huo Y. S. 2003 (24)	Tierversuch  T2DM Maus Tiermodell  C57BL/6J Mäuse Studie 6 Monate Intervention	TCM-Anti-diabetes-herbal Formula (ADHF, von PhytoCell Research, Inc.) 8 Inhaltsstoffe mit Astragali radix 10% Rehmanniae radix 17% <b>Intervention:</b>	ADHF führte zur signifikanten Senkung des bei T2DM erhöhten Blutzuckers: T2DM: BZ 228,5±5 mg/dl T2DM ADHF 4%: BZ 143±5 mg/dl T2DM ADHF 8%: BZ 142±5mg/dl Gesunde Mäuse ADHF 8%: BZ 107,9±4 mg/dl ADHF senkte signifikant das bei T2DM erhöhte KG, den erhöhten Insulinspiegel und die erhöhte Insulinresistenz.	ADHF scheint die Entwicklung von Adipositas, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und pathologischen Veränderungen in Leber und Pankreas zu verhindern. Eine frühe Intervention mit TCM-Drogen (wie die ADHF- Rezeptur) zusammen mit	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	12 Wochen	a. T2DM ADHF 4% b. T2DM ADHF 8% c. gesund ADHF 8%  <b>Kontrollen:</b> Gesunde Mäuse T2DM Mäuse	Histologie (Pankreas): T2DM ADHF 4% führte zu einer deutlichen Zunahme der Zellgröße und Zellzahl von Glukagon-/ bzw. Insulin-positiven Zellen. ADHF 8% normalisierte Zellgröße und Zellzahl.  Histologie (Leber): bei T2DM lag eine schwere Steatose und Leberzelldegeneration vor. ADHF 4% und 8% führen zu einer signifikanten Rückbildung und Verkleinerung der Fettvakuolen.	anderen Therapien könnte von bei der Prävention von T2DM großem Nutzen sein.	
<b>(A25) Dangnyohwan improves glucose utilization and reduces insulin resistance by increasing the adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats</b>					
Park S.Y.; Choi Y.H. 2008	Tierversuch Zellkultur  T2DM Tiermodell: OLETF Ratten mit viszeraler Fettakkumulation, IGT, Adipositas und spontanem T2DM  Kontrolle: gesunde LETO-Ratten: 24 Wochen Zellkultur: Adipozyten: 20 min	Antidiabetische TCM-Rezeptur <i>Dangnyohwan</i> (DNH) 29 Bestandteile darunter Astragali radix Rehmanniae radix  <b>Intervention</b> OLETF + DNH 3g/kg/d LETO + DNH 3g/kg/d  Adipozyten +Insulin 100nM	T2DM OLETF Ratten: erhöhte FBG T2DM OLETF + DNH: sign. Senkung der FBG-Werte vergleichbar mit gesunden LETO-Ratten. oGTT: T2DM OLETF hatten max. BZ-Werte nach 60min und einen verzögerten BZ-Abfall (> 4h) OLETF + DNH: signifikant schnellerer BZ-Abfall und Verringerung der IGT.  Das Expressionsniveau von GLUT4 im Fettgewebe von OLETF-T2DM war deutlich um 90–95% verringert. Die DNH-Therapie erhöhte die GLUT4 Expression innerhalb von 8 Wochen deutlich.  Die basale und insulininduzierte [14C] 2D-Glukose Aufnahme in isolierte OLETF-T2DM Adipozyten war deutlich verringert Die DNH-Therapie führte zu einer signifikant höheren [14C] 2D-Glukose Aufnahme in Adipozyten, nicht aber in Skelettmuskelzellen.	DNH könnte bei Hyperglykämie und IR vorteilhafte Wirkungen haben.  Weiter Studien zur Erforschung der zugrundeliegenden zellulären und molekularen Mechanismen werden empfohlen.	positiv
<b>(A26) Yiqi Yangyin and Huatan Quyu granule can improve skeletal muscle energy metabolism in a type 2 diabetic rat model by promoting the AMPK/SIRT/PGC-1α signalling pathway</b>					
Huang W.; Liu J. 2018	Tierversuch T2DM Rattenmodell	TCM Rezeptur <i>Yiqi Yangyin + Huatan Quyu</i> Granulat = <i>Liuwei Dihuang Wan</i> Variation mit 11 Bestandteilen darunter Rehmanniae radix Astragali radix <b>Intervention:</b> YYHQ 4,8 g/kg/d <b>Kontrollen:</b> Pioglitazon 1,35 mg/kg/d gesunde Ratten: NaCl 0,9%	Die T2DM Gp. zeigte ein verringertes KG, eine verringerte Zugreifkraft, HDL-C und ISI, eine gesteigerte Nahrungs- und Wasseraufnahme, ein erhöhtes Urinvolumen, FBG, FINS, HbA1c, HOMA-IR, TG, TC, LDL-C und FFA. Diese Veränderungen konnten durch YYHQ- oder Pioglitazon-Therapie rückgängig gemacht werden. Nur auf die Nahrungsaufnahme, HDL-C und FFA hatte beide Therapien keinen Einfluss.  YYHQ und Pioglitazon verringerten im Skelettmuskel die mRNA-Expression von AMPK, PGC-1α, CPT-1, SIRT1 und SIRT3 signifikant. YYHQ verringerte das Proteinexpressionsniveau von CK, Ca <sup>2+</sup> -ATPase, α-Actin, AMPK, PGC-1α und CPT-1 signifikant. Pioglitazon hatte keinen Einfluss auf die CK und auf α-Actin.	YYHQ hatte eine mit Pioglitazon vergleichbare Wirkung.  Die Verbesserung der IR in der Skelettmuskulatur durch YYHQ bei T2DM Ratten könnte mit der Stimulierung des Energiestoffwechsels im Skelettmuskel über den Signalweg AMPK / SIRT / PGC-1α zusammenhängen.	positiv

Autor/Jahr	Design/ Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Interventionen Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A27) Screening for Ani-diabetic Effects of Prescribed Korean Traditional Medicines</b>					
Shin S.M.; Jeong Y.J. 2012	Zellkultur  3T3-L1 Maus Fibroblasten	In Korea wurden aus 54 antidiabetischen TCM-Rezepturen mit 89 Einzeldrogen 71 häufig verwendete TCM-Einzeldrogen ausgewählt, darunter waren  Astragali radix und Rehmanniae radix  <b>Intervention:</b> alkoholische Extrakte (EtOH 50%) der 71 Einzeldrogen Kontrolle: Rosiglitazon 10 µM	Astragali radix zeigte eine starke PPAR-γ agonistische Aktivität von 106,79%. Die positive Kontrolle Rosiglitazon lag bei 167,4%. Astragali radix konnte die α-Glucosidase nicht hemmen. Astragali radix kam in 8 Rezepturen vor. Rehmanniae radix zeigte weder eine PPAR-γ agonistische noch eine α-Glucosidase hemmende Aktivität. Rehmanniae radix kam in 25 Rezepturen vor.	16 Drogen besaßen eine PPAR-γ agonistische Aktivität. 36 Drogen konnten die α- Glucosidase hemmen Viele Pflanzen besitzen hypoglykämische Aktivitäten Reine PPAR-γ Agonisten wie Pioglitazon wirken insulinsensibilisierende mit guter hypoglykämischer Wirkung, sie weisen aber auch starke Nebenwirkungen auf.	positiv
<b>(A28) Relationship between antioxidant and antiglycation ability of saponins, polyphenols, and polysaccharides in Chinese herbal medicines used to treat diabetes</b>					
Chen Y.-F., Roan H.-Y. 2011	Experimentelle Studie  in vitro	22 antidiabetisch verwendete TCM-Einzeldrogen darunter Astragali radix und Rehmanniae radix  <b>Analyse:</b> wässrige Einzeldrogenextrakte: Gehalt an Polysacchariden, Polyphenolen und Saponinen sowie antioxidative und antiglykative Eigenschaften	Die Hälfte der untersuchten TCM-Einzeldrogenextrakte wies in vitro hohe antiglykative als auch hohe antioxidative Aktivitäten auf. Für die antiglykative Wirkung war der Gesamtsaponingehalt verantwortlich. Dieser trug auch signifikant zur antioxidativen Aktivität bei. 11 TCM-Einzeldrogen wiesen eine hohe antiglykative als auch eine hohe antioxidative Aktivität auf. Diese TCM-Einzeldrogen enthalten bioaktive Verbindungen für die Therapie von Diabetes. mellitus. In der Rangfolge der Wirkstärke stand Astragali radix an 2.Stelle und Rehmanniae radix an 5.Stelle.	Weitere Studien sollten folgen	positiv

## **4.2 Gruppe A: Studien mit Astragali radix und Rehmanniae radix**

### **4.21 Metaanalysen, Systematische Reviews**

#### **(A1) „Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose“ (Grant et al. 2009) Metaanalyse / Systematischer Review**

Schätzungen zufolge litten 2007 weltweit rund 308 Millionen Menschen (ca. 7,5% der Weltbevölkerung zwischen 20 und 79 Jahren) an einer gestörten Glukosetoleranz (IGT). 25 bis 75 Prozent der Personen, die an einer IGT leiden, entwickeln innerhalb von zehn Jahren einen manifesten Diabetes mellitus. Bei der Diagnosestellung Diabetes mellitus haben die Hälfte der Patienten schon Diabetes-bedingte Gewebsschäden und alle haben ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankungen. Ziel dieser Cochrane Metaanalyse war es, die Auswirkungen und die Sicherheit von chinesischen pflanzlichen Arzneimitteln bei der Behandlung von Menschen mit IGT oder gestörter Nüchtern glukose (IFG) zu bewerten.

Die Datenbanken Cochrane Library, PubMed, Embase, AMED, eine Reihe von chinesischen Datenbanken, SIGLE und Datenbanken mit laufenden Studien wurden nach passenden RCT-Studien durchsucht. Eingeschlossen wurden klinische RCTs, die die Wirkung chinesischer pflanzlicher Arzneimittel mit Placebo bzw. keiner Therapie, mit pharmakologischen oder nicht-pharmakologischen Interventionen bei Menschen mit IGT oder IFG verglichen. Zwei Autoren extrahierten unabhängig voneinander Daten. Die Studien wurden hinsichtlich des Verzerrungspotenzials anhand von Schlüsselkriterien bewertet: Randomisierte Zuteilungsfolge, verdeckte Zuordnung, Verblindung der Probanden, behandelnden Ärzten und der Ergebnisauswerter, unvollständige Ergebnisdaten, selektive Ergebnisberichterstattung und andere Verzerrungsquellen.

Bisherige pharmakologische Interventionen mit Metformin (Biguanid), Troglitazon (Glitazon/Thiazolidindion) oder Acarbose ( $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor) konnten die Progression der IGT zu Diabetes mellitus um 31 %, 49 % bzw. 25 % reduzieren. Metformin verbessert die Insulinsensitivität, verringert die

Gluconeogenese der Leber und erhöht die Insulin-stimulierte Glukose-Metabolisation. Bei Metformin treten vielfach gastrointestinale Nebenwirkungen wie Durchfall, Blähungen, Übelkeit und Erbrechen auf. Troglitazon verursachte Leberschäden und musste vom Markt genommen werden. Beim  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmer Acarbose kommt es durch die Verhinderung des Abbaus komplexer Kohlenhydrate und deren späteren Abbau durch Dickdarmbakterien zu Blähungen (78 %) und Durchfall (14 %). Acarbose reduziert die Inzidenz von Typ-2-Diabetes, kann aber den Blutzucker nicht ausreichend kontrollieren.

Chinesische traditionelle Arzneimittel enthalten überwiegend pflanzliche Substanzen neben wenigen tierischen und mineralischen Substanzen. Die gebräuchlichsten Zubereitungsformen sind Dekokte, Pillen, Tabletten, Granulate und Pulver. In der Regel bestehen sie aus komplizierten Rezepten, die mehrere Kräuter enthalten. Seit langem werden sie in China, Korea und Japan zur Behandlung von IGT, IFG und Diabetes eingesetzt und es gibt zahlreiche Hinweise auf ihre Wirksamkeit. Möglicherweise stellen sie eine zuverlässige und effektive Alternative zu den pharmakologischen Interventionen dar.

In den systematischen Review von Grant wurden 16 randomisierte klinische Studien eingeschlossen. Die Studien verglichen verschiedene TCM-Arzneimittel mit der Wirkung von Placebo, einer Lifestylemodifikation (LM), Metformin, Acarbose, Antihypertensiva oder einer Krankheitsaufklärung über Diabetes mellitus. Die Dauer der Studien variierte zwischen 4 Wochen und 2 Jahren (die durchschnittliche Studiendauer betrug 9 Monate). Insgesamt nahmen 1391 Patienten an den Studien teil. Untersucht wurden 15 unterschiedlich zusammengesetzte chinesische Kräuterarzneimittel. Keine Studie berücksichtigte die Mortalität, Morbidität oder die Kosten. Bei den eingeschlossenen Studien bestand eine erhebliche klinische Heterogenität. Für die Meta-Analyse eigneten sich acht Studien, die die Auswirkungen chinesischer Kräuterarzneimittel plus Lebensstilmodifikation (LM) mit einer LM alleine verglichen. Diese erbrachten Hinweise darauf, dass chinesische Kräutermedikamente in Kombination mit einer Änderung des Lebensstils den Blutzuckerspiegel signifikant besser normalisieren können als eine Änderung des Lebensstils alleine: RR 2,07 95%CI:1,52 bis 2,82. Weiter hatten diejenigen, die chinesische Kräuter erhielten, eine verringerte Inzidenz von Diabetes während der Studienlaufzeit: RR 0,33 / 95%CI: 0,19 bis

0,58. Beim Poolen der Ergebnisse gab es bei beiden Metaanalysen (Messungen zur Normalisierung des Blutzuckers und der Inzidenz von Diabetes) keine nennenswerte statistische Heterogenität zwischen den Vergleichen ( $I^2 = 66\%$  bzw.  $I^2 = 0\%$ ). Jede gepoolte Effektgröße sollte als grober Indikator für die Gesamtrichtung der Ergebnisse interpretiert werden.

Die Autoren stellten ein Biasrisiko fest aufgrund fehlender oder ungenauer Angaben zu Methoden der Randomisierung, fehlender Verblindung, fehlender Details zu Vergleichs- oder Ko-Interventionen, eines Mangels an Studien, in denen dieselben TCM-Arzneimittel getestet wurden, unvollständiger Berichterstattung, möglicher Verzerrungen der Ergebnisse durch spontane Normalisierungen der Blutzuckerspiegel und anderer Verzerrungspotenziale. Die Interventionen der eingeschlossenen 16 Studien zeigten eine erhebliche klinische Heterogenität. Es wurden acht verschiedene Vergleiche mit 15 verschiedenen TCM-Kräuterarzneimitteln durchgeführt. Die darin enthaltenen chinesischen Kräuter waren jedoch nicht gänzlich verschieden. Sie sind Teil einer Gruppe pflanzlicher Arzneimittel mit hypoglykämischer Wirkung, die einen erhöhten Blutzucker normalisieren und Diabetes mellitus vorbeugen sollen. In den untersuchten 15 TCM-Arzneimittelrezepturen kamen *Astragali radix* 10x und *Rehmanniae radix* 6x vor.

Im Vergleich zu Placebo + LM konnten *Danzhi Jiangtang jiao* Kapseln (mit *Rehmanniae radix*) + LM im oralen oGTT den BZ nach 2h signifikant besser senken (Fang ZH 2007). Im Vergleich zu Placebo konnte *Qiwei tang Ping* (mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* praep. und *Rehmanniae radix*) den FBG- und 2h-oGTT Blutzucker besser senken und normalisieren (Wang BQ2008). In drei Studien wurden chinesische Kräuterarzneimittel mit einer pharmazeutischen Kontrolle verglichen. Im Vergleich zu Metformin plus LM zeigte *Tangping san* (darin *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* praep. und *Rehmanniae radix*) plus LM keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Senkung des 2h-oGTT Blutzucker (Qu LX 2002). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen *Jianpi zhishen huoxue* (darin *Astragali radix*) und Acarbose (Tang QZ 2007). *Yiqi Yangyin Huoxue* (darin *Astragali radix*) plus ein blutdrucksenkendes Medikament verbesserten FBG, TC, TG und HDL-Cholesterin signifikant besser als das blutdrucksenkende Medikament allein (Lu X 2005). Einige der TCM-Arzneimittel

zeigten ein Potenzial zur Verbesserung von TC und TG zusammen mit der Normalisierung der FBG. *Jianpi zhishen huoxue* (darin *Astragali radix*), *Jiangtang bushen tang* (darin *Astragali radix*, *Rehmanniae radix*), *Tang kang yin*, *Liuwei dihuang tang* (darin *Rehmanniae radix*) und *Xiaoke huayu pian* zeigten alle im Vergleich zur Kontrolle eine signifikant bessere Senkung des TC- und TG-Spiegels (Grant et al. 2009). Eine Subgruppenanalyse von 5 Studien mit TCM-Arzneimitteln, die *Astragali radix* als Hauptbestandteil enthielten, zeigte bei zwei Studien einen signifikanten Unterschied zwischen TCM-Arzneimittel plus LM versus LM bezüglich der Senkung des FBG (Wang YX 2005; Zhou DY 2003). Bei den anderen drei Studien wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt (Fan GJ 2004; Li CP 2004; Tang QZ 2007).

Über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) durch die chinesischen Kräuterarzneimittel berichteten fünf von 17 Studien. Es traten überwiegend leichte gastrointestinale Symptome wie Durchfälle und Bauchschmerzen auf. Schwere Nebenwirkungen, wie z. B. eine Hypoglykämie, wurden nicht beobachtet.

Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass die verfügbaren Studienergebnisse nahelegen, dass chinesische pflanzliche Arzneimittel erhöhte Blutglukosewerte senken und normalisieren können. Sie scheinen auch das Risiko an einem Diabetes mellitus zu erkranken zu verringern. Diese positiven Ergebnisse bei der Behandlung von IGT oder IFG werden aber durch das erhebliche Bias-Potenzial der Studien eingeschränkt. Weitere qualitativ hochwertige und streng evaluierte Studien sind erforderlich, bevor sichere Schlussfolgerungen gezogen werden können (Grant et al., 2009).

**(A2) „Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes? A System Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (Jin D. et al. 2019) Systematischer Review, Meta-Analyse**

Die bei PROSPERO registrierte Metaanalyse untersuchte, ob eine komplementäre Gabe von chinesischen Phytotherapeutika zu Antidiabetika bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten einen zusätzlichen Nutzen bringt. Unter Berücksichtigung der PRISMA Richtlinien (Preferred Reporting Items for

Systematic Reviews and Meta Analyses) wurde eine Literaturrecherche in der Cochrane Library, in PubMed, Embase, MEDLINE, China National Knowledge Internet, Web of Science, Global Health, International Pharmaceutical Abstracts, China Biology Medicine, Wanfang und VIP-Datenbanken durchgeführt. 125 Studien wurden identifiziert und von drei unabhängigen Untersuchern gescreent. Zuletzt wurden 10 Studien in die Metaanalyse eingeschlossen. Mithilfe der RevMan5.2 Cochrane Software wurden Ergebnisdaten gepoolt, relativen Risiken (RRs), gewichtete mittlere Differenzen und 95%-Konfidenzintervalle bestimmt.

Alle eingeschlossenen Studien verglichen in den Interventionsgruppen Kombinationen von TCM-Arzneimitteln plus Antidiabetika (Metformin 8x, Metformin plus Glibenclamid bzw. Glibenclamid „Ji2013a+Ji2013b“ sowie Metformin plus Ginkgo Blätter) mit Kontrollgruppen (Antidiabetika plus Placebo oder Antidiabetika allein). Insgesamt nahmen 2004 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus teil. Die Studiendauer variierte zwischen 12 Wochen und 96 Wochen. Die Metaanalyse der Studien zeigte, dass die komplementäre Gabe von TCM-Arzneimitteln mit Hypoglykämika im Vergleich zur Gabe von Hypoglykämika plus Placebo oder Hypoglykämika allein signifikant stärker ( $p$ -Wert  $<0,05$ ) das Blutzuckerprofil (HbA1c, FBG, 2hPG) verbesserte und zu einer ausgeprägteren Körpergewichtsreduktion (BMI) führte. Die Gesamtwirksamkeitsrate unterschied sich signifikant zwischen den verglichenen Gruppen ( $P <0,001$ ). Bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen berichteten alle zehn eingeschlossenen Studien nur über tolerierbare Nebenwirkungen. Die Autoren schlossen, dass die komplementäre Anwendung von TCM-Arzneimitteln, die heilenden Wirkungen verstärken kann, weniger unerwünschte Ereignisse aufweist und zusätzliche Vorteile bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten besitzt (Jin et al., 2019). Laut Autoren wiesen die Studien eine hohe methodologische Qualität und ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Das Biasrisiko wurde von zwei unabhängigen Reviewern unter Verwendung des Cochrane Risk of Bias Tool untersucht.

Die Autoren berichteten über folgende Einschränkungen der Metaanalyse. Die Hälfte aller eingeschlossenen Studien hat keine Registrierung bei der WHO International Clinical Trials Registry Plattform, die seit September 2007 verbindlich ist. Daher konnte nicht bestätigt werden, dass alle Studienprotokolle frei von Bias sind. Die eingeschlossenen Studien wiesen eine signifikante

klinische Heterogenität mit großen Abweichungen bezüglich der Rezeptur-Zusammensetzungen, Dosierungen und Anwendungsformen der TCM-Arzneimittel auf. Auch waren die Angaben zu Details der Herstellungsqualität nicht ausreichend. Mehreren Studien mangelte es an einer formalen Schätzung der Stichprobengröße, was zu unzureichenden Kohorten-Größen führte. Dadurch verringerte sich die Zuverlässigkeit und Genauigkeit der erhaltenen Daten und erhöhte das Risiko, die Vorteile der Intervention möglicherweise zu überschätzen. Die komplementäre Behandlung mit TCM-Arzneimitteln und Antihyperglykämika (Metformin, Glibenclamid) führte zu einer statistisch signifikanten klinischen Abnahme der HbA1c-, FPG-, 2hPG- und BMI-Werte bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten. Weitere Studien mit weiteren Antihyperglykämika wie GLP-1, Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-4) Hemmer (Gliptine) und Sodium dependent glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Hemmer (Gliflozine) stehen noch aus.

Die Analyse der eingeschlossenen Studien ergab 16 bei Typ 2 Diabetes häufig verwendeten TCM-Kräuter. *Rehmanniae radix praeparatae* wurde am zweithäufigsten und *Astragali radix* = milkvetch root (hier nicht korrekt mit *Hedysari radix* übersetzt) am fünfthäufigsten verwendet. Diese 16 TCM-Kräuter könnten zu einer Grundrezeptur für die Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus beitragen. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass methodologisch strengere RCTs folgen sollten, um den potenziellen Nutzen und das Sicherheitsprofil von CHMs bei der Behandlung von Patienten mit T2DM sicherer abschätzen zu können (Jin et al., 2019).

**(A3) „Traditional Chinese Patent Medicine for Treating Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ (Pang B. et al. 2018) Systematischer Review, Metaanalyse**

Die Studie bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von traditionellen chinesischen Fertigarzneimitteln (TCPM) bei IGT. Dazu wurde nach geeigneten Studien in sieben Datenbanken gesucht (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, PubMed, Embase, Chinese Biomedical Database (CBM), Chinese National Knowledge

Infrastructure (CNKI), and Wanfang database). Eingeschlossen wurden nur randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) bis Mai 2016, die eine TCPM-Anwendung bei IGT untersuchten und eine minimale Follow-up-Dauer von 6 Monaten aufwiesen. Eingeschlossen wurden TCPM in Form von Kapseln (6x), Granulaten (5x), Tabletten (3x), Pillen (3x), Tropfen (1x) mit standardisierter Herstellung gemäß der Arzneibuch Monographien der Volksrepublik China. Hinsichtlich der Einnahmehäufigkeit und der Dosis gab es keine Einschränkungen. Eine Lebensstil-Modifikation wurde definiert: Erreichen einer Gewichtsreduktion oder Halten des Gewichts durch gesunde kalorienarme, fettarme, ballaststoffreiche Ernährung plus regelmäßige moderate Bewegung. Die Datenextraktionen und Qualitätsbewertungen wurden von zwei unabhängigen Gutachtern durchgeführt. Für die Metaanalyse wurde der Software Review Manager 5.3 verwendet. Zur Bewertung der Robustheit wurde eine Untergruppenanalyse durchgeführt. 18 Studien mit insgesamt 3172 Teilnehmern im Alter zwischen 22 und 78 Jahren erfüllten die Einschlusskriterien. In den Interventionsgruppen waren 1607 Teilnehmer und in den Kontrollgruppen 1565 Teilnehmer. Die Studiendauer lag zwischen 3 und 36 Monaten. Die methodische Qualität der RCTs wurde mithilfe des Cochrane Collaboration Risk of Bias-Tools (z.B. bezüglich der Generierung von Zufalls-Sequenzen; Verschleierung der Zuordnung; Verblindung von Teilnehmern und des Personals; Verblindung der Ergebnisauswertung; unvollständiger Ergebnisdaten; selektiver Berichterstattung und anderen Verzerrungsquellen) bewertet und die GRADE-Methode (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) verwendet, um die Qualität der Evidenz für jedes Ergebnis zu bewerten (+ sehr niedrig, ++ niedrig, +++ moderat und ++++ hoch).

Analysiert wurde primär die Inzidenz von T2DM und unerwünschte Ereignisse, sekundär die Normalisierung des Blutzuckers; der 2hPG, des BMI, der FBG, der 2h postprandiale Insulinspiegel sowie die Insulinresistenz (HOMA-IR). Im Vergleich zur alleinigen Veränderung des Lebensstils reduzierten TCPMs plus LM die Inzidenz von Diabetes signifikant besser (Risikoverhältnis [RR] 0,45; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,36–0,57,  $p < 0,00001$ ) und normalisierten den Blutzucker (RR 0,72; 95% CI 0,64–0,82,  $p < 0,00001$ ). Die kombinierte Anwendung TCPM plus LM war auch bei der Senkung des 2hPG-Spiegels, des BMI, des

Nüchterninsulins und des 2h-Insulins im Vergleich zur LM allein überlegen. 2hPG: mittlere Differenz [MD] -1,13; 95% CI -1,68 bis -0,58,  $p < 0,0001$ ; BMI: MD -0,42; 95% CI -0,71 bis -0,14;  $p = 0,004$ ; Nüchterninsulin: MD -2,44; 95% CI -3,79 bis -1,09;  $p = 0,0004$ ; und 2 h-Insulin: MD -8,26; 95% CI -8,47 bis -8,05,  $p < 0,00001$ . Auch beim Vergleich Placebo plus LM war TCPM plus LM überlegen bezüglich der Verringerung der Diabetes Inzidenz (RR 0,54; 95% CI 0,42–0,69,  $p < 0,00001$ ), der Normalisierung des Blutzuckerspiegels (RR 0,55; 95% CI 0,41–0,73,  $p < 0,00001$ ), der Absenkung des 2hPG (MD -1,45; 95% CI -2,11 bis -0,79,  $p < 0,0001$ ) und des BMI-Werts (MD -1,12; 95% CI -2,00 bis -0,24,  $p < 0,0001$ ).

Die Subgruppenanalyse ergab keinen signifikanten Unterschied bei den Gesamteffekten unter allen Studienmerkmalen, was darauf hinweist, dass die Gesamteffekte stabil waren. Nur 12 Studien machten Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. 8 Studien: keine UAW, 4 Studien: GI-Beschwerden, Juckreiz, Ausschlag, Kraftlosigkeit, Gewichtsverlust und Tinnitus. Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der unerwünschten Ereignisse zwischen den Gruppen (Pang et al., 2018).

Am häufigsten wurde *Huangqi* (**Astragali radix**) angewendet in 10 von 15 Rezepturen. *Dihuang* (**Rehmanniae radix**) kam in 6 von 15 Rezepturen vor.

Das Biasrisiko in den meisten eingeschlossenen Studien war hoch. Zusammenfassend war das Evidenzniveau für die Ergebnisse in Bezug auf Diabetes, BMI, 2h-Insulin und HOMA-IR niedrig und für die Normalisierung von Blutzucker, 2-Stunden-Insulin und Nüchterninsulin sehr niedrig.

Dieser systematische Review liefert laut der Autoren vorläufige Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von TCPMs. TCPMs in Kombination mit einer LM könnten eine wirksame und sichere therapeutische Option für die Behandlung von IGT darstellen und Diabetes mellitus verhindern oder hinauszögern. Sie könnten die 2hPG, den BMI, das Nüchterninsulin und das 2h-Insulin signifikant senken. Eine klinische Empfehlung kann jedoch aufgrund der allgemein geringen methodologischen Qualität und der ausgeprägten Heterogenität der TCPMs der eingeschlossenen Studien bislang nicht gegeben werden. Geeignete doppelblinde, placebokontrollierte RCTs sind erforderlich, um stärkere Beweise zu erbringen (Pang et al., 2018).

#### **(A4) „Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus“ (Liu et al. 2004)**

##### **Systematischer Review**

Der Cochrane Review von Liu et al. beurteilt die Wirkung chinesischer pflanzlicher Arzneimittel bei T2DM Patienten. Dazu wurde eine Literaturrecherche in elektronischen Datenbanken (Cochrane Library (CENTRAL), die Chinese BioMedical Database, MEDLINE, Embase und LILACS) durchgeführt und mit Handrecherchen in chinesischen Zeitschriften und Konferenzberichten kombiniert. Es gab keine Sprachbeschränkung. Ausgewählt wurden RCTs mit pflanzlichen Arzneimitteln, mit einer Behandlungsdauer von mindestens zwei Monaten, im Vergleich zu Placebo, pharmakologischen oder nicht-pharmakologische Interventionen. Zwei unabhängige Gutachter extrahierten die Daten. Die methodologische Qualität der Studien wurde anhand Die methodische Qualität der Studien wurde anhand der Parameter Randomisierung, Verschleierung der Zuordnung, Doppelblindheit und Abbrecherquote bewertet. Die Qualität der Berichterstattung für jede Studie wurde weitgehend anhand der Bewertung von Schulz und Jadad festgelegten Qualitätskriterien bewertet (Randomisierungsverfahren, Verblindung der Zuteilung, Berücksichtigung der Studienabbrecher, Intention-to-treat Analyse) und darauf basieren nach Cochrane Empfehlungen eingeteilt: Alle Qualitätskriterien erfüllt: geringes Biaspotenzial, eines oder mehrere Qualitätskriterien nur teilweise erfüllt: mäßiges Biaspotenzial, und ein oder mehrere Kriterien gar nicht erfüllt: hohes Verzerrungspotenzial.

Die Studie schloss 66 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 8302 erwachsenen Typ-2-Diabetikern ein. Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren und das Verhältnis Männer zu Frauen lag bei 3986:3818. Die Studiengröße variierte zwischen 32 und 336 Patienten pro Studie (im Durchschnitt 123 Patienten). Die Studien wurden in Untergruppen eingeteilt und analysiert: Die Studien wurden in Untergruppen eingeteilt und analysiert. Die Studienteilnehmer wurden in folgende Interventionsgruppen eingeteilt: 69 verschiedene pflanzliche antidiabetische TCM-Arzneimittel im Vergleich zu Kontrollgruppen: Placebo (10x), Hypoglykämika wie Glibenclamid, Gliclazid, Glipizid, Metformin, Tolbutamid, Glurenorm (25x) und Lebensstilmodifikationen (2x). Daneben in Interventionsgruppen mit komplementärer Anwendung pflanzliche TCM-

Arzneimitteln plus Hypoglykämika im Vergleich zu Hypoglykämika allein (29x). Die Daten wurden statistisch zusammengefasst, wenn sie verfügbar, von ausreichender Qualität und ausreichend ähnlich waren. Dichotome Daten wurden als relatives Risiko (RR) mit einem Konfidenzintervall von 95% (CI) ausgedrückt. Es wurde die Risikodifferenz (RD) berechnet und umgerechnet in die number needed to treat (NNT) oder die number needed to harm (NNH), wenn das Follow-up für die verschiedenen Studien vergleichbar war. Kontinuierliche Daten wurden als gewichtete mittlere Differenzen (WMD) mit 95% CI ausgedrückt und eine Gesamt-WMD berechnet. Die Gesamtergebnisse wurden basierend auf dem Zufallseffektmodell berechnet.

In 66 randomisierten Studien wurden 69 verschiedene TCM-Kräuterarzneimittel getestet. Nur „*Xianzhen Pian*“ wurde in drei Studien getestet. Sieben Studien untersuchten Einzelkräuter, die übrigen Kräuter-Mischungen. Anwendungsformen waren Dekokten, Tabletten, Kapseln, Pillen, Granulaten, Pulvern, Tropfen und Injektionen. Die Zusammensetzung der Rezepturen und Behandlungsschemata waren unterschiedlich. Einige Studien machten ungenaue oder keine Angaben zur genauen Rezeptur-Zusammensetzung, zur Herstellungsqualität und zu Konzentrations- und Gewichtsmengen. Die gemessenen Parameter waren Nüchternblutzucker, HbA1c, Nüchterninsulin, Insulinsensitivitätsindizes und das Körpergewicht. In 17 Studien wurde über Nebenwirkungen berichtet. Keine Studie konnte mit einem geringen Bias-Risiko bewertet werden. Wenige Studien hatten ein mittleres Bias-Risiko und die Mehrzahl der Studien hatten ein hohes Bias-Risiko.

Die Subgruppenanalysen ergaben:

#### **1. TCM-Kräuterarzneimittel im Vergleich zu Placebo (10 Studien/ 804 Patienten)**

Sechs pflanzliche TCM-Arzneimittel hatten eine signifikante Wirkung auf die Normalisierung bzw. Senkung der Nüchtern glukose, den HbA1c oder den Nüchterninsulinspiegel (FINS). *Xianzhen Pian* Tabletten (mit *Astragali radix* (AR), *Rehmanniae radix* (RR)) zeigten in drei Studien eine signifikante Verringerung des FBG (WMD -0,85 mmol/l; 95% CI -1,64 bis -0,05).

*Qidian Tongmai* (mit AR, RR) senkte signifikant besser als Placebo den HbA1c.

"TCT" Kapseln (Traditionelle Chinesische Rezeptur) (mit AR): zeigte einen signifikant besseren Effekt auf die Senkung des FBG und des HbA1c.

*Huoxue Jiangtang Pingzhi* Dekokt (mit AR) senkte signifikant besser den FBG.

Daneben verbesserten im Vergleich zu Placebo Basilikumblätter und Inolter die Blutzuckerkontrolle.

*Liuwei Dihuang Tang* (mit RR) war einem Placebo bezüglich der Senkung des FBG signifikant unterlegen.

## **2. TCM-Kräuterarzneimittel im Vergleich zu Antihyperglykämika (Glibenclamid, Tolbutamid oder Gliclazid) (25 Studien/ 3563 Patienten)**

Es wurden 28 verschiedene pflanzliche Arzneimittel mit hypoglykämischen Arzneimitteln verglichen. Sieben pflanzliche TCM-Rezepturen zeigten eine signifikant bessere metabolische Kontrolle als Hypoglykämika. Fünf dieser TCM-Rezepturen enthielten *AR und/oder RR*.

*Bushen Jiangtang Tang*: Dekokt (mit *AR, RR*). *Ketang Ling* Dekokt (mit *AR*)  
*Shenqi Jiangtang Yin* Dekokt (mit *AR, RR*) *Xiaoke Tang* Dekokt (mit *AR, RR*)  
*Yishen Huoxue Tiaogan*: Dekokt (mit *AR, RR*). Aufgrund der großen Heterogenität konnten die getesteten pflanzlichen Arzneimittel und Kontrollen nicht gepoolt werden.

## **3. Vergleich: Kombination TCM Kräuterarzneimittel plus Antihyperglykämika versus Antihyperglykämika (29 Studien/ 3577 Patienten)**

23 der 29 untersuchten Rezepturen enthielten *Astragali radix (AR)* und/oder *Rehmanniae radix (RR)*. (13 Rp.: *AR+RR*, 8 Rp.: *AR* und 2 Rp.: *RR*). Eine Studie untersuchte *Astragali radix* als Einzelkraut. In der komplementären Anwendung der TCM-Arzneimittel mit konventionellen Antihyperglykämika zeigten 15 der 29 untersuchten TCM-Arzneimittel eine signifikant bessere Wirkung als hypoglykämische Arzneimittel alleine. Bei einigen Rezepturen war die Zusammensetzung nicht oder nicht vollständig bekannt.

*Astragali radix* (Einzelkraut: Injektionen und Dekokt) plus Gliclazid und Metformin versus Gliclazid und Metformin: Die kombinierte Therapie senkte signifikant besser den FBG-, HbA1c- und FINS-Spiegel.

*Buqi Zhiyin Huoxue Huayu* (darin AR, RR) plus Glibenclamid + Metformin versus Glibenclamid + Metformin: In der Kombinationstherapie wurde der Seruminsulinspiegel signifikant stärker gesenkt.

*Danzhi Xiaoyao San* (darin RR) plus einem hypoglykämischen Arzneimittel ohne Spezifikation senkte den FBG-Spiegel und den HbA1c signifikant besser als das hypoglykämische Arzneimittel alleine. Bezüglich des Seruminsulinspiegels waren die Unterschiede nicht signifikant.

*Jiangtang Fang* (darin AR, RR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: Die kombinierte Behandlung zeigte signifikant bessere Auswirkungen auf die Senkung und Normalisierung den FBG sowie auf den HbA1c. Bezüglich des Seruminsulinspiegels waren die Unterschiede nicht signifikant.

*Jiangtang Tiaozhi Tang* (mit AR, RR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: Die kombinierte Behandlung zeigte eine signifikant bessere Auswirkung auf die Normalisierung und Senkung des FBG.

*Jianpi Huatan Huoxue* (mit AR) plus Metformin versus Metformin: Die kombinierte Behandlung zeigte eine signifikant bessere Auswirkung auf die Normalisierung und Senkung des FBG.

*Jinli Da* (mit AR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: Die Kombination zeigte eine signifikant bessere Wirkung als Glibenclamid alleine auf die Normalisierung und Senkung des FBG.

Die Kräutermischung *Potentilla Composite* (mit AR) in Kombination mit Glipizid zeigte einen signifikanten Effekt auf die Senkung des FBG.

*Qimai Dahuang Tang* (mit AR, RR) plus Gliclazid versus Gliclazid: Die kombinierte Behandlung zeigte signifikant bessere Wirkungen als Gliclazid auf die Normalisierung des BZ und die Senkung des FBG.

*Sanhuang Jiangtang* (mit AR, RR) plus Glipizid versus Glipizid: Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kombinationstherapie und der Therapie mit Glipizid alleine hinsichtlich der Normalisierung des FBG und des Seruminsulinspiegels gefunden.

*Shengqi Huafen Tang* (mit AR) plus Glibenclamid und Insoral versus Glibenclamid und Insoral: die Kombinationstherapie war bezüglich der Senkung des FBG signifikant unterlegen.

*Sihuang Jiaonang* (mit AR, RR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: es wurde kein signifikanter Unterschied bezüglich der Normalisierung des FBG festgestellt.

*Tang niao bing Nr. 2* (mit AR, RR) plus Glipizid versus Glipizid: kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Normalisierung des FBG.

*Xiaoke Wan* (mit AR, RR) und Glibenclamid versus Glibenclamid: kein signifikanter Unterschied bezüglich der FBG.

*Xiao tang Ling* (mit AR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: Die kombinierte Therapie zeigte statistisch signifikante bessere Effekte auf den FBG und HbA1c.

*Xiao Yao San* (mit AR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: signifikant bessere Wirkung als Glibenclamid allein auf die Normalisierung und die Senkung des FBG.

*Xuange Yin* (mit AR) plus Glipizid versus Glipizid: signifikant bessere Wirkung als Glipizid alleine bezüglich der Normalisierung des BZ und der Senkung des FBG.

*Yiqi Yangyin Bushen* (mit AR, RR) plus Glibenclamid und Metformin versus Glibenclamid und Metformin: kein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der Normalisierung des FBG.

*Yishen Jiangtang Fang* (mit AR, RR) plus Glibenclamid versus Glibenclamid: signifikant bessere Wirkung als Glibenclamid allein bezüglich der Normalisierung des FBG sowie der Erhöhung des Seruminsulinspiegels.

#### **4. Wirkungen von TCM-Kräuterarzneimittel in Kombination mit Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhalten vs. Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhalten alleine.**

Die Kombinationstherapien hatten signifikant bessere hypoglykämische Wirkungen als die Änderung des Ernährungs- und Bewegungsverhalten allein. In den beiden untersuchten TCM-Kräuterrezepturen waren *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* nicht enthalten.

**Art der TCM-Kräuterarzneien:** Die untersuchten 69 TCM-Kräuterarzneien waren heterogen in Bezug auf die darin enthaltenen Kräuter, die Anzahl der Kräuter und die verwendete galenischen Anwendungsformen: Dekokte (33), Kapseln (10), Tabletten (9), Pillen (6), Orale Einnahmelösungen (3), Infuse (3), Pulver (2), Granulate (2), Injektionen (1). Mengen oder Verhältnisangaben wurden nicht angegeben. Die Inhaltsstoffe von 7 Rezepturen wurden nicht angegeben und bei 16 Rezepturen nicht vollständig angegeben. Ein Fertigarzneimittel "*Xiaoke Wan*" Pillen (1999) enthielt zusätzlich zur TCM Kräutermischung Glibenclamid 2,5 mg/Pille.

**Astragali radix und Rehmanniae radix** kamen häufig in den 69 untersuchten TCM-Arzneimitteln vor: Astragali radix 44x und Rehmanniae radix 28x vor. Gemeinsam kamen beide Drogen 24x vor.

**Nebenwirkungen:** Es traten keine schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die pflanzlichen Arzneimittel auf. 17 Studien berichteten über milde Nebenwirkungen wie Übelkeit, leichte Bauchschmerzen, Durchfall, Schwindel, Urtikaria, trockener Mund oder Appetitlosigkeit. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Behandlung mit Kräutern und hypoglykämischen Arzneimitteln hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen. Es wurde nicht von allen Studien über unerwünschte Wirkungen berichtet.

### **Schlussfolgerung / Einschränkungen der Autoren**

Die Autoren meinen basierend auf dieser systematischen Überprüfung, dass einige pflanzliche Arzneimittel positive Auswirkungen auf die Blutzuckerkontrolle bei Typ 2 Diabetes mellitus Patienten zu haben scheinen. Trotz der positiven Ergebnisse, kann aber noch keines der untersuchten Kräuter für die klinische Routine empfohlen werden, da die Mehrzahl der Studien nur eine geringe methodologische Qualität aufweisen und der Nutzen bisher nicht durch große Studien von hoher Qualität bestätigt wurde.

Fast alle getesteten TCM-Arzneimittel stellten Mischungen aus mehreren verschiedenen Kräutern dar. Der Großteil der Kräuterpräparate wurde von den Prüffärzten verschrieben und die Rezeptur-Zusammensetzung wurden in der Regel auf der Grundlage der Differenzierung von Patientensyndromen auf einzelne Patienten zugeschnitten. Außer *Xianzhen Pian* wurde kein

Kräutermedikament mehr als einmal getestet. Die Stichprobengröße war überwiegend klein, die meisten Studien waren nicht verblindet, machten keine Angaben zur Drop-out-Quote und keine Intention-to-treat-Analyse. Alle Studien berichteten über die Wirkungen am Studienende. Follow-up-Untersuchungen waren nicht vorgesehen, daher fehlen Informationen über langfristige Auswirkungen der TCM-Rezepturen. Es wurde eine große Anzahl chinesischer Studien eingeschlossen. Bei chinesischen Studien könnte ein Publikationsbias vorliegen.

Die Autoren empfehlen die methodologische Qualität von randomisierten Studien zur Anwendung von TCM-Arzneimitteln bei T2DM durch eine detaillierte Berichterstattung über Methoden der Randomisierung, Anwendung einer ausreichenden Verblindung, eines geeigneten Placebos, klare Angaben zu Studienabbruchern, Durchführung einer Intention-to-Treat-Analyse, einer Follow-up Beobachtung, Erfassung von klinisch wichtigen Ergebnissen und Beschreibung der Studien gemäß CONSORT-Statements zu verbessern (Liu et al., 2004).

**(A5) „Chinese Herbal Medicine Versus Other Interventions in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials“ (Yu A. et al. 2018) Systematischer Review**

Die Studie untersuchte, ob chinesische Kräuterarzneimittel im Vergleich zu anderen Interventionen bei der Behandlung von T2DM wirksam und sicher sind. Es wurden 58 randomisierte kontrollierte Studien mit 6637 Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus und einer Studiendauer zwischen 8 Wochen und 1 Jahr (durchschnittlich 12 Wochen) identifiziert. Die Daten wurden nach einer vordefinierten Hierarchie extrahiert. Insgesamt wurden 132 verschiedene chinesische Drogen in unterschiedlich zusammengesetzten TCM-Arzneimitteln in den Studien angewendet. Die eingeschlossenen Studien verglichen die chinesischen Kräuterarzneimittel mit anderen Interventionen. Sie wurden gemäß dem Cochrane-Handbuch für systematische Übersichtsarbeiten von Interventionen beurteilt. 56 von 58 Studien berichteten, dass chinesische Kräuterarzneimittel wirksam den Blutzucker und die Insulinresistenz senken sowie klinische TCM-Symptome bei Patienten mit Typ 2 Diabetes mellitus

kontrollieren können. Die Evidenz ist jedoch aufgrund der bisher nicht ausreichenden Studienqualität begrenzt. Die meistverschriebenen Kräuter bei Typ 2 Diabetes mellitus waren die *Astragali radix Huangqi*, *Rehmanniae radix Sheng Dihuang*, *Rehmanniae praeparatae radix Shu Dihuang* und *Salviae radix Danshen*.

Alle eingeschlossenen Studien gaben an, dass es sich um randomisierte kontrollierte klinische Studien handelte, aber nur 13 Studien gaben Einzelheiten zu den Randomisierungsmethoden an, nur 3 Studien lieferten sehr detaillierte Informationen zu den Randomisierungsmethoden. Alle Studienteilnehmer waren Krankenhauspatienten, bei denen Typ 2 Diabetes mellitus diagnostiziert wurde. 55 Studien wurden nur in einem Studienzentrum in China durchgeführt. Bei allen 58 Studien wurde ein unklares Risiko für einen Bias festgestellt. Alle eingeschlossenen Studien beobachteten die Teilnehmer nur bis zum Ende der Behandlung. Die meisten Studien gaben an, dass es vor den Interventionen keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab. Der Zeitraum, in dem der Diabetes bereits vor Studienbeginn behandelt worden war, wurde in den meisten Studien nicht klar angegeben. Von Studienabbruchern wurde in den meisten der enthaltenen Studien nicht berichtet, die Anzahl der Teilnehmer blieb zu Beginn und am Ende der Studien gleich. Das Protokoll der meisten eingeschlossenen Studien wurde nicht ausführlich genug beschrieben, sodass keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte. Alle Studien berichteten über die therapeutischen Wirkungen der Interventionen. Dabei konnte sich der therapeutische Ansatz der Typ-2-Diabetes Therapie je nach Differenzierung des individuellen TCM-Syndrommusters leicht unterscheiden. Die meisten Studien verwendeten Rezepturen mit mehreren Kräutern, nur 3 Studien verwendeten Einzelkräuter (*Coptidis rhizoma*, *Schisandrae fructus*). Dosis, Dosierungsmethoden oder Verabreichungsdauer der TCM-Arzneimittel war je nach Studie verschieden. 42 Studien verglichen TCM-Kräuterarzneimittel kombiniert mit Hypoglykämika versus Hypoglykämika allein. 10 Studien verglichen chinesische Kräuterarzneimittel mit Hypoglykämika. 4 Studien verglichen chinesische Kräuterarzneimittel mit Placebo. 2 Studien verglichen die Kombination TCM-Arzneimittel/westliches Arzneimittel versus westliches Arzneimittel oder TCM-Arzneimittel allein bzw. anderen Interventionen wie Diät, Bewegungstherapie und

Diabetesaufklärung. Zu den westlichen Arzneimitteln gehörten häufig verwendete hypoglykämische westliche Arzneimittel wie Metformin, Sulfonylharnstoffe (Glibenclamid, Glimepirid und Glipizid),  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitoren (Acarbose), Thiazolidindione (Rosiglitazon) und Insulin.

42 Studien zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung der Blutzuckerkontrolle durch chinesische pflanzliche Arzneimittel in Kombination mit westlichen Hypoglykämika im Vergleich zur westlichen Hypoglykämika allein. 34 der 42 Studien zeigten eine Verbesserung mit statistischer Signifikanz sowohl beim HbA1c als auch bei der Blutzuckerkontrolle. Der Reduktionsbereich des HbA1c betrug in 34 Studien zwischen 0,02 % und 2,81 %. Bei 37 Studien lag der Reduktionsbereich der Nüchternblutzucker zwischen -0,02 bis -1,75 mmol/l und bei 33 Studien lag er für die postprandiale Plasmaglukose zwischen -0,2 bis -7,2 mmol/l. In 19 Studien wurden TCM-Symptome für Diabetes zwischen 12 % und 80 % reduziert, was auf eine statistisch signifikante Verbesserung hinweist. 26 Studien analysierten Blutfettwerte, die meisten dieser Studien berichteten über keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den Blutfettwerten. Die meisten Studien hatten eine durchschnittliche Studiendauer von 8 bis 12 Wochen, was zu kurz war, um die Wirksamkeit in Bezug auf die Kontrolle des HbA1c und des glykämischen Spiegels zu beurteilen (Yu et al., 2018).

Die allgemeinen Ergebnisse deuten darauf hin, dass chinesische Kräuterarzneimittel allein oder in Kombination mit westlichen Hypoglykämika oder Lifestylemodifikationen zu einer Abnahme des HbA1c, des Blutzuckerspiegels, der Blutlipidwerte, des BMI und klinischen TCM-Symptome zu führen scheinen. Die Evidenz der eingeschlossenen Studien ist bei unklarem Bias-Risiko der Studien nicht ausreichend. Aufgrund von Sprachbarrieren konnten nicht alle relevanten Studien einbezogen werden (chinesische Volltextartikel mit englischen Abstracts). Einige Datenbanken waren aufgrund von Standort- und Spracheinschränkungen nicht zugänglich. Ein Publikationsbias durch Nichtveröffentlichung von negativen Studien konnte nicht ausgeschlossen werden. Auch könnte ein Selektionsbias vorliegen, da die überwiegenden Studienteilnehmer Chinesen waren, die aus TCM-Krankenhäusern rekrutiert wurden.

Die allgemeine methodische Qualität aller ausgewählten Studien war auf der Grundlage internationaler Standards für gut durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien unbefriedigend. Alle ausgewählten Studien berichteten über wichtige demografische Informationen und erwähnten, dass bei der Rekrutierung kein signifikanter Unterschied zwischen den Interventionsgruppen in Bezug auf die Basisdaten festgestellt wurde. Die meisten Studien lieferten detaillierte Informationen mit Basisdaten vor der Rekrutierung der Studie. In Bezug auf Randomisierungs-, Zuordnungs- und Verblindungsmethoden lieferten jedoch nur drei Studien ausreichende Details. In den meisten Studien wurde nur allgemein erwähnt, dass die Randomisierung angewendet wurde, ohne Einzelheiten zu den Methoden der Randomisierung, Zuordnung und Verblindung zu beschreiben. Aufgrund des charakteristischen Geschmacks der chinesischen Medizin ist eine Verblindung schwierig durchzuführen.

Der Sicherheitsnachweis für chinesische Kräuterarzneimittel war aufgrund der unterschiedlichen Studien und Methoden unzureichend. Nur 22 von 58 klinischen Studien berichteten überhaupt über Nebenwirkungen. Die Ergebnisse dieses Reviews stimmen in Bezug auf die Wirksamkeit chinesischer pflanzlicher Arzneimittel bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes mit den Ergebnissen früherer systematischer Überprüfungen überein. (Systematische Übersicht von Cochrane über chinesische Kräutermedizin zur Behandlung von Typ-2-Diabetes 2004 von Liu et al.). Die kombinierte Anwendung chinesischer Kräutermedizin und anderer Arzneimittel (hauptsächlich Antihyperglykämika) könnte in Bezug auf den HbA1c, den Blutzucker und die Kontrolle der Insulinresistenz wirksamer sein als die Antihyperglykämika allein. Die Qualität der Evidenz (Daten zu Studiendauer und Studienergebnissen) reicht nach dem Urteil der Autoren nicht zur vollständigen Bewertung der Wirksamkeit und der Sicherheit aus. Hochwertige klinische multizentrische Langzeitstudien mit großen Fallzahlen sowie Standardisierungs- und Qualitätskontrollen sind noch erforderlich (Yu et al., 2018).

#### 4.22 Human Studien

##### **(A6) „Prescription pattern of chinese herbal Products for Diabetes mellitus in Taiwan: a Population-Based Study“ (Huang, Tsai et al 2013) Retrospektive bevölkerungsbasierte Studie**

In Taiwan werden häufig TCM-Arzneimitteln zur Linderung von Symptomen bei Typ 2 Diabetes mellitus angewendet. Diese retrospektive Studie untersuchte die TCM Arzneimittel Anwendung bei Typ-2-Diabetikern in Taiwan. Bei einer zufällig ausgewählten Kohorte von 1.000.000 Personen (aus 22 Millionen) der National Health Insurance Research Datenbank wurde die Anwendung von TCM-Arzneimitteln bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ausgewertet. Eingeschlossen wurden von 1998 bis 2008 neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker (n = 40.163). Davon wendeten 77,9 % (n=31.289) generell TCM-Arzneimittel an. Von diesen TCM-Anwendern verwendeten 13,9 % (n= 4.351) TCM speziell zur Behandlung von Typ-2-Diabetes. Die meisten TCM-Anwender (91,2 %) erhielten ebenfalls eine konventionelle Diabetestherapie. Unter den zehn am häufigsten verschriebenen TCM-Kräuterrezepturen waren *Zhi-Bo-Di-Huang-Wan*, *Qi-Ju-Di-Huang-Wan*, *Ji-Sheng-Shen-Qi-Wan* und *Ba-Wei-Di-Huang-Wan*, diese leiten sich alle von der Rezeptur *Liu-Wei-Di-Huang-Wan* ab. *Liu-Wei-Di-Huang-Wan* (*Rehmanniae six pill*) mit *Rehmanniae radix* und seine Modifikationen gehören zu den in Taiwan am häufigsten für die Behandlung von Typ-2-Diabetes verschriebenen Kräuterrezepturen *Liu-Wei-Di-Huang-Wan* gehört zu den wichtigsten klassischen Kräuterrezepturen. Diese Rezeptur wird zur Supplementierung von „*Yin*“ und *dem "Nieren-FK"* verwendet. Indikationen sind Symptome, die bei Typ 2 Diabetes mellitus häufig vorkommen wie ungewöhnlich starker Durst, verschwommenes Sehen, häufiges Wasserlassen und Kältegefühl in den Gliedmaßen. TCM-Ärzte behandeln die Beschwerden von Diabetes-Patienten individuell nach TCM-Syndrom-Differenzierung. Diese basiert auf einer ganzheitlichen Betrachtung von Patienten. Die TCM-Kräutertherapien sollen den Körper wieder ins Gleichgewicht bringen und die Fähigkeit normal zu funktionieren wiederherstellen.

*Rehmanniae radix praeparatae* soll die Insulinsekretion erhöhen, die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe erhöhen, die Gluconeogenese in der Leber hemmen, die Insulinresistenz verringern und die Insulinsensitivität

erhöhen. Astragali radix soll die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe erhöhen, die Insulinresistenz verringern und die Insulinsensitivität erhöhen.

Die vorliegende Studie weist drei Einschränkungen auf. Sie berücksichtigte nicht die in der Selbstmedikation verwendeten TCM-Kräuterarzneimittel. Der Nutzen von TCM-Arzneimitteln auf den Blutzucker- und HbA1c-Spiegel konnte aufgrund fehlender Daten nicht ausgewertet werden. Bei einer retrospektiven Studie konnte keine randomisierte Placebo-Gruppe gebildet und ausgewertet werden. Die Autoren gehen davon aus, dass moderne und traditionelle Behandlungsansätze in einem ganzheitlichen Behandlungssystem einen positiven Einfluss auf die allgemeine Gesundheit, auf Begleiterkrankungen und die Lebensqualität von Typ-2-Diabetes Patienten haben könnten. Trotz der Hinweise, die die Anwendung von TCM-Arzneimittel bei der Behandlung von Diabetes befürworten, kann ein Placebo-Effekt nicht ausgeschlossen werden. Zur weiteren Bewertung der Wirksamkeit von *Liu-Wei-Di-Huang-Wan* bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sollten hochwertige, doppelblinde, randomisierte, Placebo kontrollierte Studien durchgeführt werden (Huang, C.-Y. et al., 2013).

#### **(A7) Prof. XIE Chun-Guang`s experience in treating diabetes“ (Yin L.-P. et al. 2010) Einzelfallstudien**

Drei Diabetikern wurden Modifikationen des Grundrezepts: *Liuwei Dihuang Tang* (darin Rehmanniae radix und Astragali radix) entsprechend nach ihrem vorherrschenden TCM Syndrommuster verschrieben.

Patient A: 52 J.(m), Frühstadium: Diabetes mellitus seit 6 Monaten, starker Durst, Trinkmenge 4,8 l, vermehrter Urin, Hitzegefühl, Gewichtsverlust, orale Antihyperglykämika ohne Erfolg. TCM-Muster: „Trockene Fülle-Hitze führte zu Yin Mangel und Blutstase“. Nach 2 Monaten TCM-Dekokt verringerte sich der Blutzucker-Wert von 17,5 mmol/L auf 8 mmol/L. Alle TCM-Symptome hatten sich verbessert.

Patient B: 65 J.(m), Diabetes mellitus seit 4 Jahren, verstärkter Durst, wenig Appetit, häufiges Wasserlassen, Schweregefühl, Zahneindrücke, Diarrhoe. TCM-Muster: „Fülle-Hitze, Yin-Mangel + Milz-Qi-Schwäche führen zu Feuchtigkeit, Ying + Qi-Mangel“. Nach 3 Monaten TCM-Dekokt sank der Blutzucker von 13,9

mmol/l auf 5,6 mmol/l und der 2hPG-Werts von 17 mmol/l auf 7,6 mmol/L. Zudem kam es zu einer merklichen Symptomverbesserung.

Patient C: 60J.(m), Diabetes mellitus Spätstadium mit Komplikationen, seit 8 Jahren Polyneuropathie und starke Schmerzen. Therapie: Gliclazid und Metformin. Diabetes mellitus Spätstadium TCM Muster: Fülle-Hitze, Qi-, Yin-Mangel mit Schleim und Blutstase. Nach 2 Monaten TCM Dekokt sankt der Blutzucker von 8-11 mmol/l auf 6 mmol/l. Es kam zu einer deutlichen Linderung der Schmerzen bei Polyneuropathie und aller anderen Symptome. Die Modifikation des Grundrezepts "*Liuwei Dihuang*" nach individuell vorliegendem TCM Syndrommuster führte bei allen 3 Fallbeispielen zu einer deutlichen Reduktion der Blutzuckerwerte und einer Verbesserung der TCM Symptomatik (Yin et al., 2010).

**(A8) „Dr. Zang Kuntang`s experience in treating diabetes“ (Jin X. et al. 2005)  
Einzelfallstudie**

Nach Dr. Zang Kuntang kommt es nach TCM-Theorien durch verschiedene Ursachen, hauptsächlich aber durch einen *Nieren-Yin*-Mangel und einen Milz-Qi-Mangel zu einem Diabetes mellitus mit Auftreten einer trockenen inneren Hitze, die zu einem exzessiven Feuer führt, das die Säfte schädigt. Daher besteht nach TCM-Theorien die Basistherapie aus Rezepturen, die das *Yin* und die „Flüssigkeiten“ supplementieren (*Rehmanniae radix*), das *Qi* stärken (*Astragali radix*), die exzessive „Hitze“ kühlen sowie das „Blut“ *xue* bewegen und „Schleim“ auflösen. Die Basisrezepturen werden individuell an das vorliegende Syndrommuster des Patienten und den individuellen Krankheitsverlauf angepasst. Ein 52J. Diabetiker bekam anstelle von Metformin TCM Dekokte mit 16-19 Inhaltsstoffen (darunter *Rehmanniae radix*/ *Rehmanniae praep. radix*/ *Astragali radix*). Nach 40 Tagen besserten sich der FBG-Wert von 8 mmol/l auf 5,5 mmol/L und der 2hPG Wert von 16 mmol/l auf 8,12 mmol/l. In der Folge besserten sich auch seine Symptome, es verringerte sich der starke Durst, die erhöhte Trinkmenge, das starke Hungergefühl, das häufige Wasserlassen, die Glukose im Urin wurde negativ, das Schwächegefühl verschwand und die Schlafqualität besserte sich deutlich (Shi & Jin, 2005).

#### 4.23 Narrative Reviews (klinischen Studien, Tierversuche, experimentelle Studien)

##### (A9) „Using Chinese natural products for diabetes mellitus drug discovery and development“ (Tao X. et al. 2007) Review

Die Autoren berichten über 187 chinesische Arzneimittel (phytochemische Einzelstoffe, Einzelkräuter und Kräuterrezepturen) mit hypoglykämischen und antidiabetischen Wirkungen. Sie sehen anhand der Datenlage eine vielversprechende Grundlage für die Entwicklung neuer Arzneimittel für die Behandlung komplexer, multifaktorieller Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus bei guter therapeutischer Wirksamkeit und geringer Toxizität dar.

Die Verwendung von Multikomponententherapeutika ist ein neuer Ansatz mit aufeinander abgestimmten pharmakologischen Interventionen mehrerer Verbindungen, die mit mehreren Zielen interagieren und so eine synergistische, optimale Wirkung erzielen können. Ein alternativer Weg zur Entwicklung neuer Medikamente reduziert eine bewährte Rezeptur auf eine geringe Anzahl von Kräutern mit nachgewiesenen pharmakologischen Wirkungen und man erhält so eine vereinfachte Formel mit bekannten Strukturen und Wirkmechanismen. *Xiaoke-Ling*-Tabletten und *Jiangtang*-Pillen sind zwei antidiabetische Rezepturen aus der chinesischen Pharmacopoeia, Band I (2000). *Xiaoke-Ling Tabletten* enthalten: ***Rehmanniae radix***, ***Rehmanniae radix praeparatae***, *Ophiopogonis rhizoma*, *Paeoniae radix*, ***Astragali radix***, *Coptidis rhizoma*, *Poria sclerotium*, *Panax Ginseng radix*, *Trichosanthis radix* und *Lycii fructus*. *Rehmanniae radix / Rehmanniae radix praeparatae und Ophiopogonis rhizoma* sind die Hauptbestandteile, sie enthalten Polysaccharide, welche für die therapeutische Wirkung der gesamten Formel verantwortlich sind. *Rehmannia Oligosaccharide (ROS)* zeigen eine signifikante hypoglykämische Wirkung bei Streptozotocin (STZ) induzierten Typ 2 Diabetes mellitus Ratten. Es wird angenommen, dass die antidiabetische Wirkung durch eine Erhöhung der Glykogenspeicherung in der Leber, des Insulinspiegels und durch eine Abnahme der Glukose-6-Phosphatase-Aktivität zustande kommt. Die Polysaccharide von *Ophiopogonis* sollen die Regeneration von beschädigten  $\beta$ -Pankreaszellen und die Insulinsekretion fördern. *Schisandrae fructus* verstärkt diese Wirkungen. *Coptidis rhizoma*, *Moutan cortex*, *Trichosanthis radix* verringern den Durst und

fördern die Blutzirkulation. *Astragali radix* und *Panax Ginseng radix* werden zur Stärkung der Widerstandsfähigkeit gegen äußere krank machende Faktoren und Stress verwendet. *Astragalus Polysaccharide (APS)* hemmen die Entwicklung von pathologischen Folgekrankheiten der Nieren bei STZ-induzierten diabetischen Ratten. *Panaxadiol-Saponine* aus *Panax Ginseng* senken den Blutzucker, verringern Dyslipidämien und verbessern die Insulinsensitivität bei diabetischen Ratten. *Poria sclerotium* und *Lycii fructus* regulieren die Blutzirkulation und die Immunfunktion. Alle 10 Kräuter behandeln zusammen Diabetes mellitus durch verschiedene Wirkmechanismen und erzielen dabei einen synergistischen Effekt. Bei Alloxan-induzierten diabetischen Ratten senkten *Xiaoke-Ling-Tabletten* den Blutglukosespiegel und erhöhten den Insulinspiegel signifikant ( $p < 0,01$ ) im Vergleich zu der Diabetes mellitus Gruppe ohne Therapie. Pankreasinseln und  $\beta$ -Pankreaszellen wiesen im Vergleich zur Gruppe ohne Behandlung eine signifikante Verbesserung der Histopathologie auf.

In einer klinischen Studie mit *Xiaoke-Ling* Tabletten mit 312 Typ-2-Diabetikern im Volkskrankenhaus von Taiyuan konnte bei 118 Patienten eine deutliche Verbesserung erzielt werden. Die wichtigsten klinischen Symptome verschwanden und der durchschnittliche FBG-Spiegel lag bei  $< 6,66$  mmol/l. 181 Diabetiker zeigten eine signifikante Verbesserung der wichtigsten klinischen Symptome und der durchschnittliche FBG-Spiegel lag bei  $< 8,25$  mmol/l).

*Jiang tang Pillen* (sugar lowering pill) enthalten: *Panax ginseng radix*, ***Astragali radix***, *Polygonati rhizoma*, *Poria sclerotium*, *Atractylodes macrocephalae rhizoma*, *Puerariae radix*, *Schisandrae fructus*, *Coptidis*, *Rhei rhizoma*, *Glycyrrhizae radix*. *Astragalus membranaceus Polysaccharid-B* senkte signifikant den Verbrauch von Wasser und Nahrung, reduzierte Schädigungen der Bauchspeicheldrüse und hemmte die Atrophie von Thymus- und Pankreasgewebe bei Alloxan-induzierten diabetischen Ratten. Puerarin, aus *Puerariae radix* zeigt einen hypoglykämischen Effekt durch Erhöhung des Gehalts an GLUT4 Protein in Adipozyten von STZ-diabetischen Ratten. *Jiangtang-Pillen* konnten den Blutzuckerspiegel im Alloxan-induzierten Rattenmodell (oralen Dosis: 35,6 g/kg) signifikant ( $p < 0,05$ ) senken. Die Gesamtwasseraufnahme und das Urinvolumen der behandelten Ratten wurden

um 32,6 % bzw. 31,5 % reduziert. Diese positiven Ergebnisse wurden in einer 6 Monate dauernden klinischen Anwendungsstudie mit 164 Diabetikern, die *Jiangtang-Pillen* 4 x tgl. erhielten, weiter bestätigt. Bei 35 Patienten verbesserten sich die diabetischen Symptome deutlich. Der Nüchternblutzucker-Spiegel lag unter 7,2 mmol/l und die postprandiale Blutzucker-Spiegel lag unter 8,3 mmol/l. 69 Patienten zeigten eine moderate Verbesserung.

*Jian Pi HuaYu Pian Tabletten* bestehen aus: **Astragali, radix, Rehmanniae radix**, Panax Ginseng radix, Polygonii multiflorum, Atractylodis lanceae rhizoma, Scrophulariae radix, Trichosanthis radix, Artemisiae herba, Coptidis rhizoma, Rhei rhizoma, Salviae radix, Pheretima. Bei 65 Diabetikern mit Insulinresistenz zeigten 8 Patienten nach 8-wöchiger Anwendung von 3 x 1 Tablette tgl. eine signifikante Verbesserung der diabetischen Symptome: Nüchternblutzucker-Spiegel < 7,2 mmol/L / post-prandialer Blutzucker: < 8,3 mmol/L. 45 Patienten zeigten leichte Verbesserungen und bei 12 Patienten trat keine Wirkung auf. TCM-Arzneimittel könnten Rohstoffe oder Leitmoleküle für Antidiabetika liefern. Mehrkomponenten-Kräuterarzneimittel könnten vorteilhaft sein, da durch die Kombination mehrere Wirkstoffe unterschiedlicher Art wie Flavonoide, Alkaloide und Polysaccharide mehrschichtige Wechselwirkungen zu einem synergistischen Effekt führen können. Die Wechselwirkung zwischen den Bestandteilen in einer Kräuterformel und dem Syndrom-Muster eines Patienten ist möglicherweise weitaus komplexer als nur das Ergebnis der direkten Wirkung einzelner chemischer Einheiten (Tao et al., 2007).

#### **(A10) „The present situation of TCM treatment for diabetes and its researches“ (Wang Q. et al.2003) Review**

Die Analyse mehrerer hundert Diabetes Rezepturen ergab: Am häufigsten werden in der Diabetes mellitus Therapie **Astragali radix Huangqi, Rehmanniae radix Sheng Dihuang**, Trichosanthis radix *Tian Hua Fen*, Ophiopogonis rhizoma *Mai Men Dong*, Schisandrae fructus *Wu Wei Zi* und Lycii fructus *Gou Qi Zi* verwendet. Die TCM-Therapie erfolgt nach einer individuellen Syndrommuster-Differenzialdiagnose. Übermäßige, fettreiche und süße Ernährung führt nach TCM-Theorien zu einer Schädigung der „Zang-Fu“ Organe. Diabetes mellitus wird eingeteilt in: oberer Diabetes mit Lungenhitze (Polydipsie),

mittlerer Diabetes mit Magenhitze (Polyphagie) und unterer Diabetes mit Nierenleere (Polyurie) sowie eine Differenzierung nach *energetischer Leere von „Qi“ und „Yin“* (häufigster Typ), *starker Hitze durch „Yin“ Leere* (zweithäufigster Typ) und *Leere von „Yin“ und „Yang“*. Diabetische Folgekrankheiten entstehen hauptsächlich durch *„Blut“-Stase*. In 5 chinesischen Krankenhäusern wurden Doppelblindstudien durchgeführt, die die Auswirkungen einer kombinierten Anwendung westlicher Arzneimittel mit TCM-Drogen untersuchten. Bei alleiniger Gabe westlicher Arzneimittel war eine stetige Dosiserhöhung nötig. Bei der kombinierten Anwendung konnte die Dosis der westlichen Arzneimittel reduziert werden, es traten weniger Nebenwirkungen auf, die Interaktion mit dem Insulinrezeptor besserte sich, die Blutzuckerwerte verringerten sich und sich die Lebensqualität verbesserte sich. Die Verwendung fixer Kombinationspräparate war nicht vorteilhaft, da die individuelle Dosisfindung schwierig war und die Gefahr des Auftretens schwerer Hypoglykämien bestand. Bei den untersuchten TCM-Rezepturen wurden folgende antidiabetische Wirkungen beobachtet: *„Tian Qi Kapseln“* (mit *Astragali radix* u.a.): Verstärkung der  $\beta$ -Zellfunktion und Anhebung des Insulinspiegels. *„San Xiao Zhi“* (mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* u.a.): Erhöhung der Insulinrezeptorzahl und erhöhte Affinität zum Insulinrezeptor. *„Tang Fu Kang“* (mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* u.a.): verringerte Glucagonsekretion. *„Xue Tang Ping“* (mit *Astragali radix* u.a.) verbesserte Glukose-Metabolisierung der peripheren Gewebe und Zielorgane (Wang, Q., 2003).

#### **(A11) „Antidiabetic herbal drugs officially approved in China“ (Jia.W.et al. 2003) Review**

Vom chinesischen Gesundheitsministerium (State Drug Administration = SDA) wurden zur diabetischen Therapie offiziell 7 TCM-Rezepturen zugelassen: Davon enthalten 6 Rezepturen **Astragali radix** und 4 Rezepturen **Rehmanniae radix**. Über 200 Pflanzen haben nach SDA hypoglykämische Eigenschaften. Darin kommen besonders häufig Polysaccharide vor. Deren Wirkung ist eine milde, aber signifikante Blutzucker Senkung. Die Langzeitanwendung chinesischer Kräuterarzneimittel verursacht keine schweren Nebenwirkungen, ermöglicht häufig Dosisreduktionen von chemischen Arzneimitteln und die Präventionen von

Diabetes Komplikationen. 26 TCM-Kräuter werden häufig bei Diabetes mellitus verschrieben: darunter sind **Astragali radix** und **Rehmanniae radix**.

In einer Beobachtungsstudie mit 30 T2DM Patienten führte die 3x tgl. Einnahme der Rezeptur: „Yu San Xiao“ (Astragali radix, Rehmanniae radix, Scrophulariae radix, Anemarrhenae rhizoma) bei 12 Patienten zu einer signifikanten Verbesserung des Blutzuckerspiegels, Durst und Hunger verschwanden und im Urin war keine Glukose mehr nachweisbar. Bei 13 Patienten kam es zu einer leichten Verbesserung, bei 5 Patienten hatte die Rezeptur keine Wirkung. Pharmakologische Studien mit „Jin-qi“ (Astragali radix, Lonicerae flos, Coptidis rhizoma) wurden mit genetisch diabetischen KK-Mäusen und Hydrokortison-induzierten diabetischen Mäusen durchgeführt. Beide Gruppen waren insulinresistent. Die tägliche Gabe von „Jin-qi“ konnte die Insulinresistenz in beiden Tiermodellen reduzieren. Der hypoglykämische Wirkmechanismus konnte bisher bislang nicht gefunden werden. In der Langzeitanwendung könnten adjuvant angewendete TCM-Arzneimittel bei T2DM nützlich sein. Sie besitzen eine milde Blutzucker-, Cholesterol- und TAG-senkende Wirkung. Sie können Dosisreduktionen chemischer Drogen ermöglichen sowie deren Toxizität verringern. In der Langzeitanwendung und der Prophylaxe von Diabetes mellitus Komplikationen könnten sie konventionellen Arzneimitteln überlegen sein (Jia et al., 2003).

#### **(A12) „Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus“ (Xie W. et al. 2011) Review**

Von der chinesischen State Food and Drugs Administration (SFDA) wurden 30 Antidiabetika-Rezepturen offiziell zur Diabetes-Therapie zugelassen. Die SFDA erlaubt aber keinen Zugriff auf die zugehörigen klinischen Daten. Ein kleiner Teil davon wurde in chinesischen Zeitschriften veröffentlicht. Die meisten dieser antidiabetischen Rezepturen werden komplementär mit westlichen Arzneimitteln wie Glibenclamid oder Metformin angewendet. Dabei wird deren blutzuckersenkende Wirkung verstärkt und diabetische Symptome effektiver gelindert. Die Wirkungsmechanismen umfassen die Verbesserung der Insulinsensitivität, Stimulierung der Insulinsekretion, den Schutz der Pankreasinseln und die Hemmung der Aufnahme von Kohlenhydraten aus dem

Darm. Trotz der Vielfalt der Zusammensetzung dieser Rezepturen kommen einige Kräuter häufig vor. *Astragali radix* kommt in 23 der 30 zugelassenen Antidiabetes-Rezepturen vor und *Rehmanniae radix* kommt in 22 der 30 zugelassenen Antidiabetes-Rezepturen vor.

Diabetes *Xiaoke* ist in der Regel mit einem Mangel an *Qi* und *Yin* verbunden, führt zur Hitze und zur Blutstase. Basierend auf den Theorien der TCM können die meisten der in den Rezepturen enthaltenen chinesischen Kräuter in folgende Gruppen eingeteilt werden: *Qi* tonisierende Kräuter (z. B. *Astragali radix Huangqi*), *Yin* und Körperflüssigkeiten tonisierende Kräuter (z. B. *Rehmanniae radix Dihuang*), Hitze klärende Kräuter (z. B. *Anemarrhenae rhizoma Zhimu*) und Blut-Stase (z. B. *Salviae radix Danshen*) behebende oder Diurese fördernde und Hitze ausleitende Kräuter.

Die meisten dieser TCM-Rezepturen zeigten in der komplementären Anwendung vielversprechende klinische Ergebnisse. Pharmakologische und klinische Wirkungen sollten in zukünftigen Studien weiter validiert werden, da ein Teil der Studienergebnisse aufgrund unzureichender bzw. unbekannter Studiendesigns einem Biasrisiko unterliegt (Xie et al., 2011).

### **(A13) „Advances in TCM research of insulin resistance“ (Shang W. et al. 2001) Review**

Klinische und experimentelle Studien mit *Tao Ren Cheng Qi Tang* (6 Drogen mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix*, *Persicae semen*, *Cinnamomi ramulus*, *Rhei rhizoma*, *Natrii sulfas*): führten bei T2DM Patienten zur Senkung des Blutzuckers und der Blutfettwerte. Die Wirkung entsprach der von Glipizid, einer sign. Senkung der FBG + des Insulinspiegels (INS) ( $p < 0,05$ ) / ( $p < 0,01$ ). Im Tierversuch konnte eine Zunahme der Insulinrezeptoren in der Leberzellmembran festgestellt und die Insulinresistenz (IR) verringert werden. *Tao Ren Cheng Qi Tang* scheint eine Insulinrezeptorfehlfunktion zu verringern und eine IR bei T2DM zu senken.

*Shi Liang Jiang Tang* San (9 Drogen mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix*) bei 11 T2DM Patienten führte zu einer sign. Senkung des Nüchternblutzuckers ( $p < 0,01$ ), einem Anstieg des ISI (Insulinsensitivity Index) ( $p < 0,05$ ) bei unverändertem C-Peptid. Bei 33 T2DM Patienten führte die adjuvante Therapie von *Ke Le Ning* Kapseln (5 Drogen mit *Astragali radix*, *Rehmanniae radix*) plus

Euglucon zu einer Dosisreduktion von Euglucon, einer besseren Metabolisierung von Glukose und geringeren Insulin- und C-Peptidspiegeln als bei der Therapie mit Euglucon allein ( $p < 0,05$ ). Im Tierversuch zeigten *Jin Qi Jiang Tang Pian* (2 Drogen Astragali radix und Lonicerae flos) eine leichte Blutzucker- und IR-Verringerung. Laut Autoren fehlen in der Studie genaue methodologische Angaben. Weitere Grundlagenforschung zur IR sei nötig (Shang & Cheng, 2001).

#### 4.24 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien)

##### (A14) „Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus“ (Pang G.-M. et al. 2019) Review

Bei Typ 2 Diabetes mellitus liegt ein leichter Entzündungszustand durch eine erhöhte Produktion proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), Interleukin-6 (IL-6) und TNF- $\alpha$  vor. Diese Zytokine schädigen die Beta-Zellen der Bauchspeicheldrüse, führen zu einer verminderten Insulinsekretion und tragen zur Insulinresistenz bei. Die Hemmung proinflammatorischer Zytokine wird als wichtiger Schritt bei der Behandlung von T2DM angesehen. Der IL-6-Spiegel gibt das Ausmaß der Entzündung wieder. Bei adipösen insulinresistenten Mäusen konnte durch Senkung des IL-6-Spiegels im Serum die Insulinresistenz deutlich gesenkt werden. Der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B ist an Entzündungsreaktionen durch Steuerung der Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen beteiligt. Eine Blockierung des NF- $\kappa$ B-vermittelten Signalwegs kann die Produktion dieser entzündungsfördernden Zytokine wirksam reduzieren.

*JinQi-JiangTang*-Tabletten, ein chinesisches antihyperglykämisches TCM-Fertigarzneimittel, hergestellt aus *Astragalus membranaceus*, *Coptis chinensis* und *Lonicera japonica*, konnte im Tierversuch den Abbau des Inhibitors von NF- $\kappa$ B (I $\kappa$ B $\alpha$ ) verringern und somit die Aktivität von NF- $\kappa$ B herabsetzen. Neben ***Astragalus membranaceus***, *Coptis chinensis* und *Lonicera japonica* konnten weitere TCM-Kräuter wie ***Rehmannia glutinosa***, *Dioscorea batatas*, *Panax Ginseng* C.A. Meyer, *Puerariae lobata*, *Poncirus fructus*, *Amomum cardamomum* Linné, *Evodia officinalis*, *Lycii radialis cortex* und Bittermelonenpulver über eine Hemmung von IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  und Toll-like-Rezeptor 4 (TLR4) den NF- $\kappa$ B-

vermittelten Signalweg blockieren. Lipotoxizität kann eine Insulinresistenz und eine Störung der Pankreaszellen verursachen oder verstärken.

TCM-Phytoarzneimittel konnten den Triglycerid- (TG), den Gesamtcholesterin- (TC) und den LDL-Cholesterinspiegel senken sowie den HDL-Cholesterinspiegel erhöhen. Ein wässriger Extrakt aus *Pueraria lobata*, *Panax ginseng* C.A. Meyer, **Rehmannia glutinosa**, *Poncirus fructus*, *Dioscorea batatas*, *Evodia officinalis* und *Amomum cadamomum* Linné konnten den Spiegel an freien Fettsäuren (FFA) durch Hemmung der Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) senken. Yeo et al. haben 2011 herausgefunden, dass wässrige Extrakte der Kräuter *Pueraria lobata*, *Panax ginseng* C.A. Meyer, **Rehmannia glutinosa**, *Poncirus fructus*, *Dioscorea batatas* Decaisne, *Evodia officinalis* und *Amomum cadamomum* Linné den Plasmaspiegel von freien Fettsäuren (FFA) senken können. Acetyl-CoA Carboxylase (ACC) ist ein wichtiges am Fettstoffwechsel beteiligtes Enzym.

Chen et al. zeigten 2009, dass die Hemmung von ACC die FFA-Werte im Blut wirksam senken kann. Daher haben ACC-Inhibitoren ein vielversprechendes Potenzial bei der Behandlung von T2DM. Die Acetyl-(CoA)-Acetyltransferase 2 (ACAT2) ist im Zytosol ein wichtiges Enzym, welches an der Bildung und am Metabolismus von TC (Auf- und Abbau von Ketonkörpern) beteiligt ist. Die Hemmung von ACAT2 kann die TC-Spiegel im Blut senken. Banz et al. haben 2007 festgestellt, dass Ginseng die TG- und TC-Spiegel bei männlichen diabetischen Zuckerfett-Ratten signifikant senken konnte. Ferner fanden Saba et al. 2016 heraus, dass Ginseng-Extrakt Hypercholesterinämie durch Hemmung der ACAT2 lindert. (Pang et al., 2019) Auch Darmmikrobiom-Störungen können in einem Zusammenhang mit der Insulinresistenz und dem Auftreten von T2DM stehen. Eine bei Diabetes mellitus häufig verwendete Rezeptur „*Danggui Liuhuang Decoction*“ (DGLHD) bestehend aus *Coptidis chinensis* (1), **Radix Rehmanniae praeparatae (1)**, *Angelica sinensis* (1), *Scutellaria baicalensis*(1) und **Astragalus membranaceus(2)** konnte den Adiponectin-Spiegel erhöhen.  $\beta$ -Pankreaszellen weisen nur eine schwache antioxidative Aktivität auf. Daher ist oxidativer Stress für  $\beta$ -Pankreaszellen besonders schädlich und kann eine Insulinresistenz oder Diabetes bewirken. Eine antioxidative Therapie kann bei der Behandlung von T2DM hilfreich sein. Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GSH-px) und Katalase (CAT) sind wichtige Enzyme, die

freien Radikalen entgegenwirken können. *Jiang Tang Xiao Ke* (JTXK) ist ein chinesisches antidiabetisches Fertigarzneimittel, bestehend aus *Salviae miltiorrhizae radix Dan Shen*, ***Rehmanniae radix Di Huang***, *Panax Ginseng Ren Shen*, *Coptidis rhizoma Huang Lian* und *Corni fructus Shan Zhu Yu*. Die Gabe von JTXK in Kombination mit Metformin im Vergleich zu Metformin allein konnte die antioxidative Kapazität durch Steigerung der SOD-Aktivität bei diabetischen Mäusen signifikant verbessern. Die induzierbare Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) bildet den oxidativen Stress verstärkendes NO. Die Inhibition von iNOS kann die Entwicklung von oxidativem Stress verringern. *JinQi-JiangTang-Tabletten* (*Coptidis rhizoma*, ***Astragali radix***, *Lonicerae flos*) wirkten entzündungshemmend und antioxidativ durch Verringerung der iNOS-Aktivität in Palmitat-induzierten, insulinresistenten L6-Myotuben. TCM-Kräuterarzneimittel werden hauptsächlich zur Behandlung von T2DM aufgrund der entzündungshemmenden, oxidationshemmenden, Blutfett regulierenden und Glukose senkenden Eigenschaften eingesetzt.

Kräuterrezepturen enthalten eine Vielzahl von Inhaltsstoffen mit multiplen Wirkungen und es ist schwierig Wirkstoffe und toxische Inhaltsstoffe genau zu identifizieren. Die meisten der vorliegenden Studien sind Tierversuche. Es fehlen noch große multizentrische klinische Studien mit zuverlässigen und detaillierten Informationen sowie Berichte über Follow-up-Beobachtungen bei T2DM Patienten, die mit Phytotherapeutika behandelt wurden (Pang et al., 2019).

#### **(A15) „Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus“ (Li.W.L. et al. 2004) Review**

Der Review untersuchte 86 Arzneimittel natürlichen Ursprungs mit antidiabetischen Wirkstoffen bzw. pharmakologischen antidiabetischen Wirkungen, die in der Traditionellen Chinesischen Medizin verwendet werden und die experimentell und / oder klinisch eine antidiabetische Wirkung gezeigt haben. Von den untersuchten TCM-Arzneimitteln stammen 82 von Pflanzen und 4 von Tieren bzw. Insekten ab. Die Analyse zeigte, dass 33 TCM-Arzneimittel häufig zur klinischen Behandlung von Diabetes und Diabetes-Folgekrankheiten verwendet werden. ***Astragali radix* und *Rehmanniae radix /Rehmanniae radix praeparatae*** sind in fast in jedem der 33 antidiabetischen Rezepte enthalten.

Astragalus-Polysaccharide (APS) bewirken eine zweidimensionale Regulierung des Blutzuckerspiegels. Sie führen zu einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels bei Hypoglykämie bei Tieren und Menschen und zu einer Senkung von erhöhten Blutzucker-, TG- oder myokardialen Calcium-Spiegeln. APS konnten Pathologien der myokardialen Feinstruktur und des Stoffwechsels bei diabetischen Ratten und Mäusen verringern. Das Auftreten eines Typ-1-Diabetes konnte bei nicht-adipösen diabetischen Mäusen verzögert werden. Astragali radix wirkte durch Hemmung der Lipidperoxidation kardio- und nephroprotektiv und verzögert das Auftreten diabetischer Polyneuropathien durch Hemmung der Aldosereduktase. *Rehmanniae radix* und *Rehmanniae radix praeparatae* enthalten pektinähnliche Polysaccharide, die bei gesunden und STZ-diabetischen Mäusen hypoglykämische Wirkungen zeigten. (Förderung der Insulinsekretion und Reduktion des Glykogengehalts in der Leber). Daneben sind Iridoide, Iridoidglykoside (Rehmanniosid A, B, C und D), Phenethylalkohol-derivate (Leucosceptosid A, Purpureasid C), monozyklische Sesquiterpene und ihre Glykoside enthalten. Metformin, ein Biguanid, leitet sich von dem Guanidin-Derivat „Galegin“ aus der Pflanze *Galega officinalis* ab, welche in der europäischen Volksmedizin bei Diabetes mellitus verwendet wurde. Viele TCM-Rezepturen weisen hypoglykämische Wirkungen auf, einige besitzen sogar eine zweidimensionale Aktivität. Durch multiple hypoglykämische Mechanismen regulieren sie den Blutzucker. Die Autoren raten daher zu einer weiteren Erforschung der traditionellen chinesischen medizinischen Therapeutika. (Li et al., 2004).

#### **(A16) „Review of selected Chinese herbal medicines in the treatment of type 2 diabetes“ (Wang E. et al. 2008) Review**

Dieser Review untersuchte, wie chinesische pflanzliche Arzneimittel bei der Behandlung von Diabetes eingesetzt werden. Medline, Experteninterviews und Internetrecherchen wurden verwendet, um chinesische pflanzliche Arzneimittel mit antidiabetischen Eigenschaften und deren antidiabetische Wirkungen und Nebenwirkungen zu identifizieren. Es wurden 23 Kräuter und 5 Kräuterrezepturen zur Überprüfung ausgewählt. Darunter war **Rehmanniae radix** welches die Insulin Sekretion erhöht, die Glukosetoleranz verbessert, die Blutzuckerwerte senkt, die Insulinresistenz verzögert und protektive Wirkung vor

Diabetes mellitus Folgekrankheiten hat. Weiter wurde auch **Astragali radix** aufgeführt, welches den Blutzuckerspiegel senkt, die Lipidperoxidation hemmt, die renale Hypertrophie und Mikroalbuminurie unterdrückt und nephroprotektiv wirkt. TCM-Kräuter werden individuell verschrieben. Eine Rezeptur passt für den einen Patienten, nicht aber für einen anderen Patienten. Die Rezepturen werden je nach vorliegendem Syndrom-Muster des Patienten ausgewählt und nach Zustand des Patienten modifiziert. Antidiabetische Wirkungen beinhalteten die Erhöhung des Insulinspiegels, die Senkung des Blutzuckers, die Steigerung des Glukosemetabolismus und/oder die Stimulierung der Pankreasfunktion. Nebenwirkungen waren gering oder es wurde davon nicht berichtet. TCM-Kräuter wirken in einer Rezeptur synergistisch. Die Studiengröße und Studienzahl waren in der Regel klein. Die Verwendung chinesischer pflanzlicher Arzneimittel bei Diabetes ist vielversprechend, aber bislang nicht ausreichend bewiesen (Wang et al., 2008).

**(A17) „Anti-diabetic agents from natural products - an update from 2004 to 2009“ (Qi L.-W. et al. 2010) Review**

Der Review betrachtet antidiabetische Naturstoffe: Isolierte Pflanzeninhaltsstoffe, Pflanzenextrakte und antidiabetische Rezepturen. Astragali radix und Rehmanniae radix sind unter den 10 am häufigsten verschriebenen TCM-Drogen in antidiabetischen Rezepturen.

**Astragali radix** hat einen hohen Gehalt an Triterpensaponinen vom Cycloartantyp: Astragalosid IV und Astragalosid I. In Studien zeigten diese eine protektive Wirkung gegen die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Auch Astraglycan hatte eine nephroprotektive Wirkung bei diabetischen Ratten, Einfluss auf die mRNA-Expression von NF- $\kappa$ B und I- $\kappa$ B in der Nierenrinde, wirkte der Entwicklung eines Typ 1 Diabetes mellitus entgegen, konnte im Vergleich zu Kochsalzlösung zeit- und dosisabhängig den Blutzuckerspiegel senken, den Insulinspiegel anheben, die  $\beta$ -Zellzahl erhöhen, die apoptotische  $\beta$ -Zellzahl verringern, das Th1/Th2 Zytokin Verhältnis verringern und die PPAR $\gamma$  Genexpression in der Milz steigern.

**Rehmanniae radix** enthält Oligosaccharide, die bei diabetischen Ratten antidiabetische, antihyperglykämische und antiinflammatorische Wirkungen

zeigten. Xiaoke Ling Tabletten aus der chin. Pharmacopoeia 2005 werden in China vielfach bei Diabetes mellitus angewendet. Die Rezeptur enthält 10 Kräutern, darunter *Rehmanniae radix* und *Astragali radix*. Polysaccharide aus *Rehmanniae radix* und *Ophiopogonis radix* sollen hauptverantwortlich für die therapeutische Wirkung sein. Eine weitere evidenzbasierte Forschung wird empfohlen (Qi et al., 2010).

### **(A18) „Diabetes is an inflammatory disease: evidence from traditional Chinese medicines“ (Xie W. et al. 2011) Review**

Diabetes mellitus ist mit einem chronischen, leichten oder präinflammatorischen Entzündungsprozess assoziiert. Entzündliche Zytokine, z. B. TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL6, NO usw. werden von Makrophagen und/oder anderen Geweben freigesetzt. Dadurch wird der I $\kappa$ B-Kinase (IKK) / JNK-Weg (c-Jun N-terminale Kinasen) aktiviert, was zur Hemmung des Insulinrezeptorsubstrat (IRS) / Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K)-Wegs führt und Insulinresistenz bewirkt. Die Aktivierung des IKK /JNK-Weges hemmt auch die Produktion von Bauchspeicheldrüsen- und Duodenalhomeobox-1 (PDX-1) / MafA im Pankreasgewebe und führt zu einer Abnahme der Insulinsekretion. Die antiinflammatorischen Wirkungen der TCM-Arzneimittel kommt durch ihre Hemmung der Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, NO zustande. Entzündungshemmende Wirkungen haben z. B. **Astragali radix**, **Rehmanniae radix**, *Trichosanthis radix*, *Panax Ginseng radix*, *Schisandrae fructus* Inhaltsstoffe von hypoglykämischen TCM-Drogen, z. B. Berberin, Puerarin, Quercetin, Ferulasäure, Astragalosid IV, Curcumin, Epigallocatechingallat, Resveratrol, Tetrandrin, Glycyrrhizin, Emodin und Baicalin, haben ebenfalls eine leichte entzündungshemmende Wirkung. Die meisten TCM-Arzneimittel mit hypoglykämischen Wirkungen haben zusätzlich schwache entzündungshemmende Wirkungen. TCM-Drogen mit stark entzündungshemmender Wirkung besitzen jedoch keine hypoglykämische Wirkung. Chinesische Kräuterrezepturen mit antidiabetischen Wirkungen werden seit alters her häufig bei Diabetes mellitus eingesetzt. Die 10 vornehmlich verwendeten chinesischen Kräuter zur Behandlung von Diabetes mellitus und Folgekrankheiten sind **Astragali radix**, **Rehmanniae radix**, *Dioscoreae rhizoma*, *Salviae miltiorrhizae radix*, *Puerariae radix*, *Coptidis rhizoma*, *Lycii fructus*, *Poria*, *Alismatis rhizoma* und *Corni fructus*. *Astragali radix* ist die meistverwendete

Droge in TCM-Rezepturen bei der Behandlung von Diabetes mellitus. Astragalus Polysaccharide wirken bei Ratten hypoglykämisch durch Verringerung des endoplasmatischen Retikulum Stress, Hemmung der Tyrosinphosphatase 1B (PTP1B) Expression, Steigerung der Glykogensynthese in der Leber und der Glukosetransporter Translokation in der Skelettmuskulatur durch Aktivierung der AMP-Kinase (AMPK), Verbesserung der Insulinsensitivität bei KK-Ay-Mäusen durch Regulation der Proteinkinase B (PKB) /GLUT4-Signale im Skelettmuskel. APS können eine Insulinitis hemmen und die Apoptose von  $\beta$ -Zellen bei Typ-1-Diabetikern verhindern. Astragali radix wirkt bei Mäusen antiphlogistisch, indem es die Expression der iNOS, COX-2, Interleukin-IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$ , und die Produktion von NO reduziert. Auch eine Inaktivierung von p38, der extrazellulär regulierter Kinase1/ 2 (ERK1/ 2) und der Hemmung der durch NF- $\kappa$ B vermittelten Transkription wird Astragali radix zugeschrieben.

Rehmanniae radix enthält mehr als 70 Verbindungen und hat eine breite Palette pharmakologischer Wirkungen. Catalpol, der wichtigste Inhaltsstoff, wirkt hypoglykämisch. Auch die Oligosaccharide wirken sowohl bei gesunden und diabetischen Ratten signifikant hypoglykämisch. Rehmanniae radix steigert die Insulinsekretion, verringert die Insulinresistenz, steigert die Aktivität der hepatischen Glucokinase und stimuliert die Glukoseaufnahme. Rehmanniae radix Injektionen führten zu einer Senkung des CRP-Spiegels, einer Leukozytose, einer Neutrophilie sowie zur Senkung von erhöhten TNF- $\alpha$ , O<sub>2</sub>- und Myeloperoxidase-Spiegeln (Lipopolysaccharid (LPS) induziert), verringerten weiter eine Neutrophilen-Infiltration und ein Trachea-Schleimhautödem im LPS induzierten Lungenentzündungs-Rattenmodell.

Diese Übersicht zeigt verschiedene Perspektiven, aus denen hervorgeht, dass Diabetes möglicherweise eine entzündliche Erkrankung ist. TCM-Arzneimittel mit antidiabetischem Mechanismus weisen meist auch eine entzündungshemmende Wirkung auf. Weitere Forschung, die sich auf TCM-Arzneimittel bei Diabetes konzentriert, ist erforderlich, um diese entzündungsregulierenden Ansatzstellen der TCM-Arzneimittel zu validieren (Xie und Du 2011).

**(A19) „Advances in Chinese herbal medicine for the treatment of diabetes“  
(Wang et al. 2017) Review**

In diesem Review wurden die antidiabetischen Wirkungen von *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge., *Rehmanniae glutinosa* Libosch und 10 weiteren TCM-Kräutern untersucht. Die chemischen Inhaltsstoffe waren vor allem Flavonoide, Alkaloide, Polysaccharide und Saponine. Die Hauptinhaltsstoffe von *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge sind Astragalus-Polysaccharide (APS), Flavonoide (Saponine) und Folsäure. APS wirken antidiabetisch durch Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase (mittlere inhibitorische Konzentration von 0,28 mg/ml). APS senkte bei STZ-induzierten diabetischen Ratten signifikant den Blutzuckerspiegel, verbesserte die Ultrastruktur von Pankreas- $\beta$ -Zellen und hemmte die Apoptose von  $\beta$ -Zellen. Die hypoglykämische Wirkung und Verringerung der Insulinresistenz durch APS scheint durch eine Verbesserung der Anpassungsfähigkeit des endoplasmatischen Retikulums und des Insulinsignals durch Unterdrückung der Expression und Aktivität der PTP1B zustande zu kommen.

Weiter wurde die Wirkung von Astragalosid IV (AS-IV) auf die Lipolyse und Insulinresistenz untersucht. AS-VI konnte die TNF- $\alpha$  induzierte Down-Regulation von Lipogenese-Schlüsselenzymen (Lipoproteinlipase, Fettsäuresynthase und 3-Phosphatacetyltransferase) abschwächen. Im Glukosestoffwechsel der Leber hemmte *Astragali radix* die Aktivität der hepatischen Glykogen-Phosphorylase (GP) und der Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) (Wang, N. et al., 2017).

Die chemischen Hauptbestandteile von *Rehmanniae radix* sind Iridoidglykoside und *Rehmannia*-Polysaccharide. Der wässrige Extrakt von *Rehmanniae radix* senkte bei STZ-induzierten T2DM Ratten den Blutzucker durch Hochregulation der Pro-Insulin-mRNA /-Protein Expression und durch Verbesserung der Funktion der Pankreas- $\beta$ -Zellen. Überdies senkte der Inhaltsstoff Catalpol den Blutzucker-, TC- und TG-Spiegel und erhöhte den HDL-Cholesterinspiegel bei Alloxan-induzierten diabetischen Mäusen. *Rehmannia*-Polysaccharide konnten bei STZ-induzierten Ratten mit diabetischer Nephropathie die Aktivität des PPAR $\gamma$  im Skelettmuskel, des Fettsäure-bindenden Proteins 2 und der GLUT4-mRNA bzw. des GLUT4-Proteins hochregulieren.

Eine chinesische Beobachtungsstudie von Li J. 2012 berichtete über keinen signifikanten Wirkunterschied zwischen der Interventionsgruppe (TCM-Arzneimittel bestehend aus Astragali radix, Rehmanniae radix und Salviae radix) und der Kontrollgruppe (Metformin) bezüglich der Wirkung auf den Nüchternblutzucker (FBG), 2hPG und HbA1c. Durch die TCM-Dreierkombination konnten FPG, 2hPG und HbA1c auch deutlich gesenkt werden. Die Autoren empfehlen eine geeignete Auswahl und Kombination von Wirkstoffen aus verschiedenen pflanzlichen Arzneimitteln bei der Therapie von Diabetes mellitus. Dies sei auch der Schlüssel zur Modernisierung und Standardisierung der chinesischen Kräutermedizin (Wang, N. et al., 2017).

#### **4.25 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien**

##### **(A20) „Immune and Metabolic Regulation Mechanism of Dangguiliuhuang Decoction against Insulin“ (Cao H. et al. 2017) Tierversuch (20)**

*Danggui liuhuang* Dekokt (DGLHD) ist eine TCM-Rezeptur des chinesischen Arzneibuchs, Ausgabe 2015, welche aus *Angelica Sinensis radix*, *Rehmanniae radix*, *Rehmanniae praeparatae radix*, *Scutellariae radix*, *Coptidis rhizoma*, *Phellodendri cortex* und *Astragali radix* im Verhältnis 1: 1: 1: 1: 1: 1: 2 besteht und zur Behandlung von Diabetes und Autoimmunerkrankungen verwendet wird. Bei spontan adipösen ob/ob-Mäusen wurde die DGLHD Wirkung auf eine adipositasbedingte Insulinresistenz und Lebersteatose untersucht. (DGLHD 1,5, 3,0, 6,0 g/kg oder ein äquivalentes Volumen Wasser für 8 Wochen 1x täglich intragastrisch). DGLHD konnte bei ob/ob-Mäusen den Glukose- und Insulinspiegel normalisieren, die Expression von Adiponectin erhöhen, die Fettakkumulation und Lipogenese verringern sowie die Glukoseaufnahme fördern. Die metabolische Analyse zeigte, dass DGLHD Isoleucin, Adenosin und Cholesterin senkte und die Glutamin-Spiegel in Leber und viszeralem Fettgewebe von ob/ob-Mäusen erhöhte. DGLHD verschob das Verhältnis von entzündungsfördernden Zytokinen zugunsten von entzündungshemmenden Zytokinen, hemmte die T-Lymphozyten-Proliferation und verstärkte die Differenzierung von regulatorischen T-Zellen (TRegs). DGLHD inhibierte auch die Reifung von dendritischen Zellen (DCs), verringerte die durch DCs stimulierte

T-Zell-Proliferation und Sekretion von IL-12p70-Zytokin aus DCs und förderte die Wechselwirkung von DCs mit TRegs. DGLHD übte einen positiven Einfluss auf das Immun- und Stoffwechselgleichgewicht aus. Der PI3K/Akt-Signalwegs wurde verändert und die PPAR- $\gamma$  Expression verstärkt. Die Rezeptur wirkte entzündungshemmend, verringerte die Insulinresistenz und hemmte die Ausbildung einer Fettleber. DGLHD könnte ein neuartiger Ansatz zur Behandlung von Insulinresistenz und einer Fettleber im Zusammenhang mit Fettleibigkeit sein (Cao et al., 2017).

**(A21) „Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice“ (He K. et al 2011) Tierversuch**

Untersucht wurden die 34 am häufigsten verwendeten Anti-Diabetes-Kräuter. Die Auswahl orientierte sich an der klassischen chinesischen Monografie „*Jingui Yaolue: (Essential Prescriptions of the Golden Cabinet/ Wesentliche Rezepte aus der Goldenen Schatulle)* und chinesischen Veröffentlichungen im Zeitraum 1980–2009. Astragalus radix wurde am häufigsten verwendet. Rehmanniae radix stand an 4. Stelle. Untersucht wurde das antidiabetische Potenzial bei STZ-Diabetes mellitus Mäusen, die 4 Wochen lang gemahlene Einzelkräutern oder deren ethanolische Extrakte erhielten. Astragali radix konnte den Blutzucker signifikant senken und die  $\alpha$ -Glucosidase hemmen. Rehmanniae radix erniedrigte signifikant die Aldose Reduktase Aktivität. Zusätzlich wurde auch ein Fertigarzneimittel „*Xiaoke Wan*“ (Diabetes Pillen) (mit Astragalus radix Rehmanniae radix, u.a.) untersucht. *Xiaoke Wan* hemmte die  $\alpha$ -Glucosidase und die ACE-Aktivität. 13 der 34 getesteten Kräuter hatten ein statistisch signifikantes antidiabetisches Potenzial und über Multitarget Mechanismen vorteilhafte Wirkungen auf Diabetes und diabetische Komplikationen. Weitere klinische Studien sind nötig (He et al. 2011).

**(A22) „The protective effect of Yi-Qi-Yang-Yin-Ye, a compound of traditional Chinese herbal medicine in diet-induced obese rats“ (He G. et al. 2008) Tierversuch**

Yi-Qi-Yang-Yin-Ye (YQYYY), eine TCM-Rezeptur aus 4 Drogen (Tribuli herba 20, Astragali radix 10, Rehmanniae radix 2,5 und Taxilli herba 10) erwies sich klinisch wirksam bei Patienten mit Metabolischem-Syndrom und Typ 2 Diabetes mellitus.

In früheren Studien verhinderte der Saponin-Extrakt von Tribuli herba bei adipösen Ratten Hyperlipidämie und Fettleibigkeit und verbesserte die Insulinsensitivität (Li et al., 2002; Chu et al., 2003b; Niu et al., 2006). Die 3 anderen Drogen konnten klinisch die Insulinresistenz verbessern (Yang et al., 2004; Zeng et al., 2006; Wang et al., 2006).

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirkung von YQYYY auf die Insulinresistenz bei diätbedingt adipösen T2DM Ratten. Im Vergleich zu gesunden Kontrollratten hatten die T2DM-Kontrollratten signifikant höhere Konzentrationen an TC, TG, FFA, LDL-Cholesterin und Insulin sowie niedrigere Konzentrationen an HDL-Cholesterin. Durch die Therapie mit YQYYY (2, 4, 8 g/kg für 4 Wochen) konnten diese dosisabhängig signifikant verringert und der HDL-Cholesterin-Gehalt signifikant erhöht werden.

Die verringerte Glukosetoleranz sowie die Glukoseinfusionsrate (GIR) konnte im hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test bei den mit YQYYY therapierten adipösen T2DM Ratten im Vergleich zu den Kontroll-T2DM Ratten (NaCl 0,9 %) oder Metformin-Ratten (0,1g/kg) dosisabhängig signifikant ( $p < 0,01$ ) erhöht werden.

Ansonsten nahm durch die Behandlung mit YQYYY der Glykogengehalt sowohl in der Leber als auch im Skelettmuskel zu und erhöhte die Insulinrezeptoraffinität und Insulinrezeptordichte auf der Oberfläche von Erythrozyten. Die Korrelation zwischen der durch YQYYY induzierten Erhöhung der Insulinrezeptordichte und Verringerung des Serumglukosespiegels weist darauf hin, dass YQYYY den Insulinsignal-Transduktionsweg direkt beeinflussen könnte. Der detaillierte Wirkungsmechanismus muss noch weiter untersucht werden, um die insulinsensibilisierende Eigenschaft von YQYYY vollständig zu verstehen (He et al., 2008).

### **(A23) „Effects of the Chinese *Yi-Qi-Bu-Shen* Recipe extract on brainstem auditory evoked potential“ (Liu D. et al. 2011) Tierversuch**

Diese RCT-Studie untersuchte die Auswirkung des Rezepts *Yi-Qi-Bu-Shen*-Rezeptes (YQBS) mit 9 Inhaltsstoffen, darunter Astragali radix, Rehmanniae radix, auf frühe akustisch evozierte Signale des Hirnstamms bei diabetischen Ratten. Die diabetische Rattengruppe zeigte eine deutliche diabetesbedingte

Latenzzeitverlängerung bei frühen akustisch evozierten Signalen. YQBS-Extrakt konnte die neuroelektrophysiologischen Läsionen im Hirnstamms verbessern, die Insulinsensitivität fördern, die Insulinresistenz und den Blutzuckerspiegel senken, freien Radikalen entgegenwirken (Erhöhung des Superoxiddismutasespiegels, Senkung des Malondialdehydspiegels) und das Ungleichgewicht von Monoamin-Neurotransmittern durch Anhebung des abgesunkenen 5-Hydroxytryptophan-Spiegels ausgleichen.

YQBS-Extrakt stellt eine mehrkomponentige, zielgerichtete und mehrstufige Therapiemethode zur Behandlung von Diabetes und diabetischen Komplikationen dar. Die Studie könnte neue Impulse für die Prävention und Behandlung von Diabetes geben (Liu, D.-S. et al., 2011).

**(A24) „Inhibition of the Progression of Type 2 Diabetes in the C57BL/6J Mouse Model by an Anti-diabetes Herbal Formula“ (Winters W. et al. 2003)**  
**Tierversuch**

Die Wirkung einer antidiabetischen TCM-Rezeptur (anti-diabetic herbal formula ADHF) bestehend aus 8 Kräuterbestandteilen (Ginseng radix 17 %, **Rehmanniae radix 17%, Astragali radix 10 %**, Trichosanthis radix 10 %, Ophiopogonis radix 10 %, Puerariae radix 10 %, Lycii fructus 10 % und Dioscoreae rhizoma 10 %) wurde in einer 6-monatigen Studie am fettinduzierten T2DM-Mausmodell untersucht. (T2DM-Gp., T2DM + ADHF 4 %, T2DM + ADHF 8 %, Gesunde-Gp.: (RD), RD + ADHF 8 %). Die 12-wöchige Intervention mit ADHF führte zu einer signifikanten Hemmung Diabetes-bedingter Schädigungen in dem endokrinen Pankreas (Zunahme der Zellgröße und Zellzahl von Glukagon-haltigen  $\alpha$ -Zellen und von Insulin-positiven  $\beta$ -Zellen) sowie in der Leber (fettbedingte Leberzelldegenerationen). Durch Einnahme von ADHF konnte bei diabetischen Mäusen signifikant das erhöhte Körpergewicht, der erhöhte Blutzuckerspiegel, die Insulinresistenz und der erhöhte Insulinspiegel gesenkt werden. ADHF scheint die Entwicklung einer Adipositas, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und von pathologischen Veränderungen in Leber und Pankreas zu verhindern. Frühe Interventionen mit einem Kräutersupplement (wie ADHF) komplementär zu konventionellen antidiabetischen Therapien könnten von großem Nutzen bei der Prävention von T2DM sein (Winters et al., 2003).

**(A25) „Dangnyohwan improves glucose utilization and reduces insulin resistance by increasing the adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats“ (Park S.Y. et al. 2008)**  
**Tierversuch /Zellkultur**

Die TCM-Rezeptur "*Dangnyohwan*" (DNH) mit 29 Inhaltsstoffen, darunter *Astragali radix* und *Rehmanniae radix*, wird zur Therapie von Diabetes mellitus eingesetzt. Im Adipositas-T2DM-Rattenmodell (Otsuka Long-Evans Tokushima-Fett-Ratten (OLETF) im Vergleich zu gesunden Long-Evans Tokushima Otsuka Ratten (LETO)) konnte gezeigt werden, dass DNH bei Hyperglykämie den Blutzucker signifikant verringert und eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) verbessern kann. Die FBG der T2DM-OLETF-Ratten waren nach 26 Wochen und 42 Wochen signifikant höher als bei gesunden LETO-Ratten, während mit DNH-behandelte T2DM-OLETF-Ratten einen mit gesunden LETO-Ratten vergleichbaren FBG zeigten. DNH senkte den FBG-Spiegel bei gesunden LETO-Ratten nicht. Im oGTT erreichten T2DM-OLETF-Ratten nach 60 Minuten den höchsten Blutzuckerwert, der Blutzuckerabfall war im Vergleich zu gesunden LETO-Ratten signifikant verzögert und dauerte mehr als 4 Stunden. DNH-behandelte T2DM-OLETF-Ratten erreichten schon nach 180 Minuten das Nüchternblutzucker-Ausgangsniveau, was deutlich zeigt, dass die DNH-Behandlung die beeinträchtigte Glukosetoleranz verbessern kann. Weder mit DNH-behandelte LETO-Ratten noch LETO-Kontroll-Ratten ohne Therapie zeigten signifikante Auffälligkeiten im oGTT. (Fig. 2A und B). (Park, S. Y. et al., 2008) Die basale und Insulin-stimulierte [<sup>14</sup>C] 2-Desoxyglucose Aufnahme in Adipozyten erhöhte sich bei DNH-behandelten OLETF-Ratten im Vergleich zu unbehandelten OLETF-Ratten signifikant. Das Expressionsniveau von GLUT4 im Fettgewebe von OLETF-Ratten war deutlich um 90–95 % abgesunken. Durch die DNH-Behandlung erhöhte sich die GLUT4 Expression im Fettgewebe (nicht im Skelettmuskel) innerhalb von 8 Wochen drastisch. DNH verbesserte die durch Insulin stimulierte Rekrutierung von GLUT4 bei OLETF-Ratten-Adipozyten.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass DNH positive Wirkungen auf Hyperglykämie und Insulinresistenz ausüben könnte, indem es zu einer fettgewebsspezifischen Normalisierung der GLUT4 Expression und Translokation führt (Park, S. Y. et al., 2008).

**(A26) „Yiqi Yangyin and Huatan Quyu granule can improve skeletal muscle energy metabolism in a type 2 diabetic rat model by promoting the AMPK/SIRT/PGC-1 $\alpha$  signalling pathway“ (Huang et al. 2018) Tierversuch**

Es wurde die Wirkung von *Yiqi Yangyin + Huatan Quyu* Granulat (YYHQ) auf die Insulinresistenz der Skelettmuskulatur in einem T2DM Rattenmodell untersucht. YYHQ-Granulat (eine *Liuwei Dihuang Wan* Variation) besteht aus *Astragali radix* 20 g, *Ophiopogonis radix* 15 g, *Rehmanniae radix* 12 g, *Corni fructus* 12 g, *Dioscoreae rhizoma* 12 g, *Poria* 12 g, *Alismatis rhizoma* 10 g, *Moutan cortex* 10 g, *Salviae miltiorrhizae radix* 15 g und *Paeoniae radix rubra* 10 g, *Citri reticulatae pericarpium* 10 g. Herstellung: Wasserextraktion, Ethanol 95 % Fällung, Filtration, Konzentration und Trocknung (2,138 g Rohdrogen/1 g Granulat). Das Granulat wurde vor Anwendung in Kochsalzlösung gelöst.

Die Ratten wurden zufällig in 4 Gruppen eingeteilt (Gesunde Kontrollgruppe, T2DM-Modellgruppe, YYHQ-Gruppe und Pioglitazon-Kontrollgruppe). Die YYHQ-Gruppe erhielt eine Dosis von 4,8 g/kg/d und die Pioglitazon-Kontrollgruppe eine in früheren Studien ermittelte Äquivalentdosis von 1,35 mg/kg/d. Die anderen Gruppen erhielten eine entsprechende Menge Kochsalzlösung. Körpergewicht, Nahrungsaufnahme, Wasseraufnahme, Urinvolumen, Muskelkraft, FBG, Nüchterninsulin, HbA1c, HOMA-IR, ISI, TG, TC, HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und FFA wurden wöchentlich bestimmt. Das mRNA-Expressionsniveau von Adenosinmonophosphat-aktivierter Proteinkinase (AMPK), Peroxisom-Proliferator-aktiviertem Rezeptor- $\gamma$ -Coaktivator-1-alpha (PGC-1 $\alpha$ ), Carnitin-Palmitoyl-Transferase-1 (CPT-1), Sirtuin 1 (SIRT1) und Sirtuin 3 (SIRT3) wurden mittels quantitativer real-time-PCR (qRT-PCR) bewertet. Das Proteinexpressionsniveau der Kreatinkinase (CK), von Ca<sup>2+</sup> ATPase,  $\alpha$ -Actin, AMPK, PGC-1 $\alpha$  und CPT-1 wurde unter Verwendung des ELISA-Verfahrens (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) bestimmt.

Ergebnisse: In der T2DM-Modellgruppe nahm im Vergleich zur gesunden Gruppe das Körpergewicht und die Zugreifkraft signifikant ab (P <0.01), die Nahrungsaufnahme, die Wasseraufnahme und das Urinvolumen signifikant zu (P <0.01), die Spiegel von FBG, FIns, HbA1c und HOMA-IR nahmen signifikant zu (P <0,01), der ISI nahm signifikant ab (P <0,01) die Spiegel von TG, TC, LDL-C und FFA nahmen signifikant zu (P <0,05 oder P <0,01) und der Spiegel von HDL-

C nahm in der T2DM-Modellgruppe signifikant ab ( $P < 0,05$ ). Diese Veränderungen konnten durch die Behandlung mit YYHQ-Granulat oder Pioglitazon wieder rückgängig gemacht werden. Verglichen mit der T2DM-Modellgruppe verbesserten die YYHQ-Granulat- und Pioglitazon-Gruppen das Körpergewicht, die Wasseraufnahme und das Urinvolumen signifikant ( $P < 0,05$  oder  $P < 0,01$ ), hatten aber beide keinen signifikanten Einfluss auf die Nahrungsaufnahme ( $P > 0,05$ ). Die Spiegel von FBG, FIns, HbA1c, HOMA-IR und ISI sowie TG, TC und LDL-C wurden signifikant verbessert ( $P < 0,05$  oder  $P < 0,01$ ). Beide Behandlungen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Spiegel von HDL-C und FFA ( $P > 0,05$ ).

Weitere Ergebnisse zeigten, dass das YYHQ-Granulat die mRNA-Expression von AMPK, PGC-1 $\alpha$ , CPT-1, SIRT1 und SIRT3 im Skelettmuskel signifikant verringerte ( $P < 0,01$ ). Die Pioglitazon-Gruppe zeigte vergleichbare Effekte. Ansonsten verringerten sich das Proteinexpressionsniveau von CK, Ca<sup>2+</sup> ATPase,  $\alpha$ -Actin, AMPK, PGC-1 $\alpha$  und CPT-1 im Skelettmuskel signifikant ( $P < 0,01$ ), Pioglitazon hatte jedoch keinen signifikanten Effekt auf CK und  $\alpha$ -Actin ( $P > 0,05$ ). Der Skelettmuskel, der ungefähr 40 % des Körpergewichts ausmacht, spielt eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Glukosehomöostase. Er enthält reichlich Mitochondrien, die hauptsächlich für den Energiestoffwechsel verantwortlich sind. Eine mitochondriale Dysfunktion kann zu einer Abnahme der Fettstoffwechselaktivität, einer Ansammlung von myozellulären Lipiden und einer Lipidtoxizität führen, die den Signalweg für den Energiestoffwechsel schädigen. Ein gestörter Energiestoffwechsel im Skelettmuskel kann eine IR direkt induzieren oder beschleunigen, wie Studien am Menschen und Tiermodellen gezeigt haben. Im Skelettmuskel spielt der AMPK / SIRT / PGC-1 $\alpha$ -Signalweg eine entscheidende regulatorische Rolle. PGC-1 $\alpha$ , ein nuklearer Transkriptions-Cofaktor, kann den Lipidstoffwechsel regulieren, die mitochondriale Biosynthese verbessern und die Insulinresistenz verringern. AMPK ist ein Schlüsselmolekül, das die zelluläre Energiebilanz reguliert. Es wird aktiviert, wenn das Verhältnis von AMP zu ATP bei Glukosemangel oder durch einen pathologischen Reiz erhöht wird. AMPK kann den Glukosetransport, die Lipidoxidation und metabolische Anpassungen im Skelettmuskel regulieren. AMPK kann PGC-1 $\alpha$  direkt durch Phosphorylierung aktivieren.

Die Sirtuinfamilie (SIRT1, SIRT2, SIRT3, SIRT4, SIRT5, SIRT6, SIRT7) ist an vielen zellulären Prozessen beteiligt, einschließlich Zellproliferation, Differenzierung, Apoptose, Mitochondrien-Funktion, Energiestoffwechsel und Langlebigkeit. SIRT1 und SIRT3 können die Mitochondrien--Funktion durch De-acetylierung und Aktivierung von PGC-1 $\alpha$  verbessern. SIRT 1 kann die Hauptmerkmale des metabolischen Syndroms verbessern, analog zu einer Kalorienreduktion im Skelettmuskel. SIRT3 kann die Aktivität einer Reihe von metabolischen Enzymen in den Mitochondrien wiederherstellen. Daher kann über die Stimulation von AMPK, SIRT1 und SIRT3 die Expression und Aktivität von PGC-1 $\alpha$  erhöht werden, was für eine Verbesserung der mitochondrialen Biogenese und Verringerung der Insulinresistenz im Skelettmuskel beiträgt. Der mögliche molekulare Mechanismus der Verbesserung der Insulinresistenz der Skelettmuskulatur durch YYHQ-Granula in einem T2DM Ratten könnte daher mit der Stimulierung des Energiestoffwechsels in der Skelettmuskulatur über den Signalweg AMPK / SIRT / PGC-1 $\alpha$  zusammenhängen (Huang et al., 2018).

#### **(A27) „Screening for Anti-diabetic Effects of Prescribed Korean Traditional Medicines“ (Shin S.M. et al. 2012) Zellkultur**

Die Studie untersuchte ausgewählte antidiabetische Wirkungen von kommerziell verwendeten TCM-Kräuterarzneimitteln in Korea. Im „Donguibogam“ dem koreanischen Arzneibuch für Traditionelle Medizin wird Diabetes mellitus unterteilt in "So-gal", "So-joong" und "So-sin". Es wurden 54 Rezepturen mit insgesamt 89 verschiedenen Einzeldrogen ausgewählt. Aus 71 häufig verwendeten Einzeldrogen wurden alkoholische Extrakte (mit EtOH 50 %) hergestellt und auf ihre potenzielle PPAR- $\gamma$  agonistische Aktivität, die Rate der  $\alpha$ -Glucosidase Hemmung und die Vorkommens-Häufigkeit der Einzeldrogen in den 54 Rezepturen untersucht. Bei 16 Einzeldrogen konnte eine signifikante PPAR- $\gamma$  agonistische Aktivitätsrate nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Rosiglitazon (167,46 %) zeigte Astragali radix eine hohe PPAR- $\gamma$  agonistische-Aktivitätsrate (106,79 %), keine  $\alpha$ -Glucosidase Hemmung und kam in acht Rezepturen vor. Rehmanniae radix hatte weder PPAR- $\gamma$  agonistische-Aktivität noch konnte es die  $\alpha$ -Glucosidase hemmen, kam aber 25 in den Rezepturen vor. Thiazolidindione, PPAR- $\gamma$  Agonisten, sind insulinsensibilisierende Verbindungen

wie Rosiglitazon und Pioglitazon, sie weisen eine gute hypoglykämische Wirkung, aber Einschränkungen und starken Nebenwirkungen auf.

Viele Pflanzen besitzen hypoglykämische Aktivität, einige mit beträchtlichem antidiabetischem Potenzial. Die Ergebnisse dieser Studie stützen frühere Berichte über die Wirksamkeit TCM Heilpflanzen bei Diabetes mellitus (Shin et al., 2012).

**(A28) „Relationship between antioxidant and antiglycation ability of saponins, polyphenols, and polysaccharides in Chinese herbal medicines used to treat diabetes“ (Chen Y.-F. et al. 2011) Biochemische Studie**

Diese Studie bewertet die antioxidativen und die Glykation hemmenden Eigenschaften von 22 wässrigen TCM-Kräuterextrakten, die üblicherweise zur Behandlung von Diabetes eingesetzt werden. Zunächst wurde der Gesamtgehalt an Polysacchariden, Polyphenolen und Saponinen in den Extrakten bestimmt und deren Anteil an den antioxidativen und antiglykatischen Eigenschaften untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass die Hälfte der in dieser Studie untersuchten TCM-Kräuterextrakte in vitro eine hohe antiglykative als auch eine hohe antioxidative Aktivität aufwies. Für die antiglykative Aktivität war der Gesamtsaponingehalt verantwortlich. Dieser trug auch signifikant zur antioxidativen Aktivität bei. 11 TCM-Kräuter mit hoher antiglykativer als auch hoher antioxidativer Aktivität sind potenzielle bioaktive Verbindungen für die Therapie von Diabetes mellitus. Astragali radix lag bei der antiglykatischen Aktivität an 2. Stelle und Rehmanniae radix an 5. Stelle. Diese Informationen könnten bei der Entwicklung neuer Arzneimittel gegen Diabetes mellitus und dessen Folgekrankheiten hilfreich sein (Chen et al., 2011).

## 4.3 Tabelle B: Studien mit Astragali radix

### 4.31 Metaanalysen, Systemische Reviews

Tabelle 8: B Studien mit Astragali radix

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B0) The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: A (preliminary) meta-analysis					
Tian H.; Lu J. 2016	Metaanalyse Systematischer Review <b>13 RCT</b> <b>13 x chinesisch</b> Teilnehmer insgesamt 1054 T2DM Patienten	<b>Einzeldroge</b> Astragali radix adjuvante T2DM Therapie  Vergleich: Kontroll-Gp. vs. Astragalus radix-Injektion (AI)  Kontroll-Gp. vs. wässriger Astragalus radix Dekokt (AAD)	Ziel der Studie: Bewertung der Wirkung von Astragalus bei der adjuvanten Behandlung von Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). Die gepoolten Ergebnisse zeigten im Vergleich zur Kontroll-Gp., dass sowohl die Astragalus-Injektions-(AI)-Gruppe als auch die Astragalus Dekokt-(AAD)-Gruppe signifikant folgende Werte reduzieren konnten: <b>FPG:</b> AI-Gruppe (WMD=-0,28, 95% CI=-0,46 bis -0,10, P=0,002, I(2)=18,5%) und AAD-Gruppe (WMD=-0,83, 95% CI=-1,07 bis -0,58, P=0,000, I(2)=0,0%). <b>PPG:</b> AI-Gruppe (WMD=-0,47, 95% CI=-0,77 bis -0,17, P=0,002, I(2)=46,8%) und AAD-Gruppe (WMD=-1,19, 95% CI=-1,63 bis -0,75, P=0,000, I(2)=49,3%) Bezüglich folgender Werte zeigte allein die AAD-Gruppe signifikante Wirkung: <b>FINS:</b> nur AAD-Gruppe (SMD=-0,33, 95% CI=-0,55 bis -0,10, P=0,005, I(2)=1,0%) <b>HOMA-IR:</b> nur AAD-Gruppe (SMD=-1,66, 95% CI=-3,24 bis -0,09, P=0,038, I(2)=94,0%). <b>HbA1c:</b> nur AAD-Gruppe (WMD = -1,77, 95% CI = -3,06 bis -0,47, P = 0,007, I (2) = 90,8%).	Fazit: Astragalus kann als adjuvante Therapie bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes von Vorteil sein. Aufgrund der begrenzten Qualität bestehender Studien sind jedoch weitere qualitativ hochwertige Studien gerechtfertigt, bevor endgültige Schlussfolgerungen gezogen werden	positiv
(B1) A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine Jinqi Jiangtang Tablet in the treatment of type 2 diabetes					
Gao H.; Yang Y. 2019	Metaanalyse Systematischer Review <b>17 RCTs</b> <b>17x chinesisch</b>	Antidiabetische TCM-Rezeptur <i>Jin Qi Jiang Tang</i> (Astragali radix, Coptidis rhizoma, Lonicerae flos) <b>Vergleich:</b>	Metaanalyse: JQJTT adjuvant mit Antidiabetikum versus Antidiabetikum /Placebo: signifikant bessere Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels. (RR 1,34; 95% CI [1,02, 1,75]; p = 0,04) mit signifikant besserer Reduktion von FBG, 2hPG, HbA1c, PINS, HOMA-IR, LDL-C, TC.	JQJTT adjuvant zu konventionellen Antidiabetika bei T2DM zeigte eine signifikant bessere Regulation des Glukose- und Lipidstoffwechsels als Antidiabetika alleine. Die Studien wiesen unterschiedliche methodologische Einschränkungen auf.	Positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	<p>Teilnehmer Insgesamt 1425 T2DM Patienten</p> <p>Dauer: 20 Tage bis zu 6 Monaten</p>	<p><i>Jin Qi Jiang Tang</i> adjuvant zu konventionellen Antidiabetika versus Antidiabetikum oder Placebo</p>	<p>Bei der Gesamtinzidenz UAW und Hypoglykämien gab es keinen statistischen Unterschied zwischen den Interventions- und Kontrollgruppen.</p>	<p>Auch wurden TCM-Syndrom-Diagnosen und Verbesserungen von TCM-Symptomen nicht berücksichtigt.</p> <p>Weitere größere und qualitativ hochwertige RCTs werden empfohlen.</p>	
(B2) Prevention of Type 2 Diabetes with the Chinese Herbal Medicine Tianqi Capsule: A Systematic Review and Meta-Analysis					
<p>Pang B. et al. 2017</p>	<p>Metaanalyse Systematischer Review</p> <p><b>6 RCTs</b> <b>5x chinesisch</b> <b>1x englisch</b> (der englische RCT ist in diesem Review enthalten = B5)</p> <p>Teilnehmer insgesamt 1027 Patienten mit IGT</p>	<p>Antidiabetische TCM-Rezeptur <i>Tianqi</i> Kapseln mit Astragali radix Trichosanthis radix, Coptidis rhizoma, Ginseng radix, Dendrobii caulis, Ecliptae herba, Lycii cortex, Ligustri fructus und Corni fructus</p> <p><b>Vergleich:</b> <i>Tianqi-Kapseln</i> plus Lifestyle-Modifikation (LM) im Vergleich zu Placebo plus LM:</p>	<p><i>Tianqi</i>-Kapseln plus Lifestyle-Modifikation (LM) zeigten im Vergleich zu Placebo plus LM: eine geringere Wahrscheinlichkeit an T2DM zu erkranken (RR 0,55, 95% CI 0,44–0,68) und eine doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit der FBG-Normalisierung (RR 0,69; 95% CI 0,62–0,78) und niedrigere FBG, 2 h PG.</p> <p>UAW: keine sign. Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Es traten leichte GI-Nebenwirkungen in beiden Gruppen auf.</p>	<p>Laut Autoren wurden nur Studien mit höherer Qualität nach Jadad-Score eingeschlossen, die verblindet waren, Placebo kontrolliert waren und nur IGT untersuchten.</p> <p>Einschränkungen: geringe Studienanzahl, durchschnittlicher Follow-up Zeitraum betrug max.1 Jahr, nur chinesische Probanden</p> <p><i>Tianqi</i>-Kapseln könnten potenziell präventiv gegen Diabetes wirksam sein. Weitere größere und qualitativ hochwertige RCTs werden empfohlen.</p>	<p>Positiv</p>

## 4.32 Human Studien

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B3) Effect of Tang No.1 granule (1) in treating patients with impaired glucose tolerance					
Wei Y.; Hong Y. 2008	Klinische Studie, RCT 140 IGT-Patienten TCM-Diagnose: "Xiao Ke" Milz Mangel, Feuchtigkeit-Hitze Dauer: 6 Monate	antidiabetische TCM-Rezeptur: <i>Tang No. 1</i> Granulat 13 Bestandteile: Astragali radix +12 weitere Drogen <b>Vergleich:</b> Tang Nr.1: 2x tgl. 20g plus Info zu IGT versus Info zu IGT	Tang No.1 Granulat plus LM führte zur sign. stärkeren Senkung der FBG, 2hBZ im oGGT, HbA1C, FINS, TG, HOMA- IR Tang Nr.1 Granulat plus LM zur Normalisierung BZ-Werte bei IGT bei 13 von 68 Patienten (19,12%). In der Kontrollgruppe normalisierte sich der BZ nur bei 3 von 64 Patienten (3,12%)	Tang No. 1 Granulat zeigte eine gute klinische Wirkung bei einer gestörten Glukosetoleranz. Es könnte geeignet sein postprandiale Blutzucker- und Blutfettwerte zu senken und evtl. die Entwicklung zu einem Diabetes mellitus zu verhindern	Positiv
(B4) JinqiJiangtang tablets for pre-diabetes: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial					
Wang H.; Guo L. 2017	Klinische Studie RCT 400 Prä-Diabetiker  Dauer: 24 Monate Intervention 12 Monate	Antidiabetische TCM-Rezeptur <i>Jin Qi Jiang Tang</i> Tbl. (JQJT) mit Astragali radix Coptidis rhizoma Lonicerae flos <b>Vergleich:</b> <i>Jin Qi Jiang Tang</i> Tbl + LM versus Placebo Tbl +LM 2x tgl. 7 Tbl	Durch Einnahme von JQJT Tbl Gp. hatten die Teilnehmer ein 0,58-fach geringeres T2DM Risiko als bei der Einnahme von Placebo. Diabetesinzidenz: JQJT + LM nach 12 Monaten 16,5%, nach 24 Monaten 20,3%. Placebo + LM nach 12 Monaten 28,9%, nach 24 Monaten 32,8%. Normalisierung des BZ: JQJT + LM nach 12 Monaten 41,8%, nach 24 Monaten 45,1% Placebo + LM nach 12 Monaten 27,8% und nach 24 Monaten bei 30,0%. Die Wahrscheinlichkeit einen normalen BZ zu erreichen lag in der JQJT-Gruppe 1,41-fach höher als in der Placebogruppe. UAW: kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen JQJT-Gruppe: 1,7% Ereignisse, Placebo 22,8% Ereignisse	JQJT-Tabletten verringerten die T2DM- Inzidenz und erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer Blutzucker-Normalisierung. Die Wirkung der JQJT-Tabletten trat nach ca. 3 Monaten ein. Nach der 12 Monate anhaltenden Intervention nahmen die hypoglykämischen Wirkungen wieder ab. JQJT könnten eine wirksame Intervention für die Prävention von T2DM sein. Die Autoren empfehlen die kurzfristige Anwendung von JQJT-Tabletten.	Positiv
(B5) Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial					
Lian F.; Li G. 2014	Klinische Studie, RCT 480 IGT-Patienten  Dauer 12 Monate	<i>Tianqi</i> Kapseln (1,6g/ Kapsel) Zusammensetzung: Hauptwirkstoffe von 10 TCM-Drogen: Astragalosid IV, Berberin, Magnoflorin,	T2DM Inzidenz nach 12 Monaten: <i>Tianqi</i> -Gruppe: T2DM bei 36 Patienten (18,18%) Placebogruppe: T2DM bei 56 Patienten (29,32%) Normale Glukosetoleranz nach 12 Monaten: <i>Tianqi</i> -Gruppe BZ Normalisierung bei 125 Patienten (63,13%),	<i>Tianqi</i> -Kapsel verringerten nach 12 Monaten das Risiko an T2DM zu erkranken um 32,1% bei IGT-Patienten im Vergleich zu Placebo. <i>Tianqi</i> Kapseln waren sicher in der Anwendung.	Positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		Ginsenoside u.a. <b>Vergleich:</b> Tianqi Kapseln versus Placebo Kapseln. 3 x täglich 5 Kapseln	Placebo-Gruppe BZ-Normalisierung bei 89 Patienten (46,60%).  Es lagen keine statistischen Unterschiede bezüglich des KG oder des BMI vor. Während der 12-monatigen Studie traten keine schweren Nebenwirkungen auf.		
<b>(B6) Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients</b>					
Chao M. Zou D. 2009	Klinische Studie Multizentrisch RCT 43 T2DM Patienten neu- (diagnostiziert)  Dauer 3 Monate	TCM-Tabletten Zusammensetzung: 3mg eines Pflanzenpulvers aus Astragali radix 30mg, Coptidis rhizoma 50mg, Lonicerae flos 120mg  <b>Vergleich:</b> TCM-Tabletten plus LM oder Placebo Tabletten plus LM 3 x täglich 7 Tabletten	Glukosemetabolisierungsrate: Euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Test nach 3 Monaten:  TCM-Pflanzenpulver-Gp.: signifikanter Anstieg der Glukose- umsatzrate (GDR) von 5,12+/-2,20 auf 6,37+/-3,51 mg/kg/min, keine Verbesserung in der Placebo-Gruppe von 5,42+/-2,15 auf 5,82+/-2,23 mg/kg/min.  TCM-Pflanzenpulver verringerte signifikant die Insulin- resistenz.  Es fanden sich keine statistisch relevanten Verbesserungen bezüglich der FBG, des postprandialen BZ, HbA1c, syst./diastol RR gegenüber Placebo.  Es traten keine schweren NBW oder Hypoglykämien auf.	Die multizentrische RCT-Studie zeigte, dass das TCM-Pflanzenpulver die IR bei T2DM signifikant verringern konnte.	Positiv
<b>(B7) Study on prevention and treatment of diabetes in middle and aged women with kidney deficiency and bone metabolic</b>					
Zhu L.; Li H. 2000	Klinische Studie, RCT  52 Frauen mit T2DM TCM-Diagnose „Nierenschwäche“ Dauer 3 Monate	TCM-Rezeptur Dekokt mit 8 TCM-Drogen darunter Astragali radix <b>Vergleich:</b> TCM-Rezeptur adjuvant zu Glibenclamid 5 -7,5 mg plus LM (3x tgl. Vit. C 100mg, Vit. B1 20mg, Reduktionsdiät) 2x tgl. versus Glibenclamid plus LM 2x tgl.	Die adjuvante Anwendung des TCM-Dekokts bei T2DM hatte nach 3 Monaten keinen Einfluss auf die erniedrigten Östradiol (E2) -Spiegel, konnte aber signifikant die erhöhten HbA1c- -, FBG-, Serum/Urin $\beta$ 2 Microglobulin ( $\beta$ 2 MG) -, Alkalische Phosphatase-(AP), Ca+ und Phosphat-Werte senken.  Auch die pathologischen TCM-Symptome (LWS-Schmerzen, Palpitationen, Kraftlosigkeit, Schwindel und Polyurie) verringerten sich.	Die adjuvante Anwendung des TCM-Dekokts zusätzlich zur konventionellen Antidiabetika Therapie hatte synergistische Wirkungen und war bei den T2DM Patientinnen signifikant wirksamer als die konventionelle Therapie allein.  Auch TCM-Symptome und Pathologien sollten mitberücksichtigt werden.	Positiv

### 4.33 Narrative Reviews (klinischen Studien, Tierversuche, experimentelle Studien)

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B8) A Chinese medicine formula (Jinqi Jiangtang Tablet): A review on its chemical constituents, quality control, pharmacokinetics studies, pharmacological properties and clinical applications					
Liu Y.; Wang a. 2019	Review Studie mit 90 IGT-Patienten, Dauer 12 Wochen  Tierversuche Zellkultur	<i>Jinqi Jiangtang</i> Tabletten (JQJT) Astragali radix, Coptidis rhizoma, Lonicerae flos Astragali radix: APS, Flavonoide, Saponine (Astragalosid I, II, III und IV sowie Isoastragalosid I und II machen > 80% der Saponine aus) Qualitätsmarker: Astragalosid IV (Saponin) + Calycosin-7-O- $\beta$ -Glucosid (Flavonoid) <b>Vergleich:</b> 2 x tgl.8-10 Tbl. JQJT plus Antidiabetika (60 IGT-Patienten) versus Antidiabetika allein (30 IGT-Patienten)	JQJT adjuvant zu konventionellen Antidiabetika senkte FBG, 2h-ppG, HbA1c, TC, TG und der HOMA-IR besser. Der HOMA-IS stieg dagegen signifikant stärker an. JQJT: KK-Ay Mäuse zeigten eine dosisabhängige antihyperglykämische Wirkung JQJT erhöhte die insulinstimulierte Glukoseaufnahme in insulinresistente L6-Myotuben durch Hochregulierung der Phosphorylierung von Proteinkinase B (PKB/AKT), von Adenosin Monophosphat aktivierte Proteinkinase (AMPK) und führte zur verstärkten Translokation von GLUT4 im Skelettmuskelgewebe. JQJT verringerte die Inselzellhypertrophie, wirkte antioxidativ, und antiinflammatorisch durch Senkung von CRP, Th17-, IL-17 und IL-23, Verstärkung der Phosphorylierung von I $\kappa$ B. JQJT verringerte die IR, hemmte die Akkumulation von TG, FFA in reifen 3T3-L1-Zellen.	JQJT ist ein komplexes Vielstoffgemisch mit ca. 52 chemischen Inhaltsstoffen, welche an multiplen Zielrezeptoren wirken. Durch unterschiedliche Drogenkombinationen wurden die Resorptions- und Eliminationsraten verändert. UAW traten selten auf, überwiegend leichte GI-Symptome. JQJT konnte die Therapie von Diabetes mellitus signifikant verbessern. Der pharmakologische Wirkmechanismus ist bislang nicht vollständig aufgeklärt. Die klinische Wirksamkeit sollte weiter unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin erforscht und bewertet werden.	positiv
(B9) Recent Advances in Astragalus membranaceus Anti-Diabetic Research: Pharmacological Effects of Its Phytochemical Constituents					
Agyemang, K.; Han L. et. al. 2013	Review narrativ Klinische Studie Tierversuche Experimentelle Studien	TCM-Einzeldroge Inhaltsstoffe  APS: Astragalan I-III  Triterpensaponine: Astragalosid I-VII, Isoastragalosid I-II Flavonoide+ Isoflavonoide unterschiedlicher Struktur	In einer klinischen Studie mit T2DM Patienten (ohne weitere genaue Angaben) senkte Astragali radix Dekokt den FBG und verbesserte die HOMA-Werte. Astragali radix: BZ, FBG-senkend, Insulinsensitivität erhöhend. APS verzögerte das Auftreten von T1DM: immunmodulatorische Wirkung auf CD4+ - und CD8+ -T-Zellen, auf Th1/Th2 Ungleichgewicht. Th1 proinflammatorisch (IFN $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 und IL-1 $\beta$ ). Th2 antiinflammatorisch (IL-4-, IL-5-, IL-10- und IL-13) APS verringerte die Expression von Th1-Zellen.	Astragalus Polysaccharide (APS) Saponine (AS) und Flavonoide (AF) haben unterschiedliche regulatorische Wirkungen auf verschiedene Glukose- und Lipid-metabolisierende Enzyme, Proteine und Rezeptoren. Alle zeigten regulatorische Wirkungen auf AMPK und Adiponectin und dessen Rezeptor Adipo-R1.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		<p>Sterole, Aminosäuren flüchtige Öle</p> <p>Astragali radix: häufiges Vorkommen in staatlich anerkannten chinesischen antidiabetischen TCM-Arzneimitteln</p>	<p>APS: hatte antiinflammatorische Wirkung über PPAR-<math>\gamma</math>, NO, iNOS und SOD, hemmte die Apoptose und verringerte den ER-Stress.</p> <p>APS: senkten den BZ, erhöhten die GLUT4-Translokation, aktivierten PKB, fördern die PPAR-<math>\alpha</math> Aktivität, hemmten Neuropeptid-Y (NPY), aktivierten die hepatische Glykogensynthase, Adenosinmonophosphat-<math>\alpha</math> (AMP-<math>\alpha</math>) und die Acetyl-CoA-Carboxylase. APS hatten einen negativ regulatorischen Effekt auf PERK-, ATF-6- und XBP1 ER-Stress-Mediatoren. APS regulierten IRS-1 + dessen Untereinheit (IR-<math>\beta</math>) in Muskelzellen hoch und verringerten die Resistin-Expression.</p> <p>Astragalin: hemmte TNF-<math>\alpha</math>, IL-1 und IL-6 durch NF-<math>\kappa</math>B Inhibition, Bildung von Stickoxid (NO), iNOS und Cyclooxygenase-2 (COX-2).</p> <p>Saponine (Astragaloside I + IV) hemmten die Aldosereduktase, senkten den AGE-Gehalt.</p> <p>Die Saponin- und Flavonoid-Fractionen erhöhen den Adiponectin-Spiegel und aktivieren AMPK.</p>	<p>Die nachgewiesenen regulatorischen Wirkungen besonders von APS zeigen dessen Bedeutung für die weitere Forschung und Entwicklung im Bereich der Diabetes-Therapie.</p>	

#### 4.34 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien)

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B10) Radix Astragali (Astragalus): Latest Advancements and Trends in Chemistry, Analysis, Pharmacology and Pharmacokinetics					
Chu C.; Qi, L-W. 2010	Review narrativ Tierversuche	TCM-Einzeldroge: Astragali radix <i>Huangqi</i> chin. Pharmacopoeia: mit Astragalus membran. (Fisch.) Bunge oder Astragalus membran. (Fisch.) Bunge var. Mongholicus (Bunge) Hsiao. über 100 Inhaltsstoffe Hauptinhaltsstoffe: Triterpensaponine, Flavonoide, Isoflavonoide, Astragalus Polysaccharide (APS)	Astragalus radix: immunmodulatorisch, hypoglykämisch, antineoplastisch, antiinflammatorisch, kardio- und hepatoprotektiv, wundheilungsfördernd. APS: hypoglykämisch, insulinsensibilisierend, Verringerung von IR und ER Stress durch hohe BZ-Spiegel, Insulinsignal Verbesserung durch Hemmung der PTP1B Expression z.T. über die Hemmung der PTP16 Aktivierung durch TF6. Astragalosid I: Verringerung AGE's Bildung, Hemmung Aldosereduktase-Aktivität, oxidativer Stress. Astragalosid IV: Progressionshemmung Polyneuropathie. Hemmung der hepatischen Glykogenphosphorylase und Glukose-6-Phosphatase. Pharmakokinetik: Flavonoide: gute Absorption und Metabolisierung Saponine: sehr geringe Bioverfügbarkeit	Vielfältige pharmakologische Wirkungen, Multitarget-Ansatz, synergistische Wirkungen mit anderen Drogen. Klinisch weiterführende Studien in großem Umfang werden empfohlen.	positiv
(B11) Review of Astragali Radix					
Liu J.; Zhao Z.-Z. 2011	Review narrativ Tierversuche	TCM-Einzeldroge Astragali radix <i>Huangqi</i> : Astragalus membran. (Fisch.) Bunge oder Astragalus membran. (Fisch.) Bunge var. Mongholicus (Bunge) Hsiao. Inhaltsstoffe: Astragalus Flavonoide, Polysaccharide, Saponine Pharmacopoeia 2010: Mindestgehalt: Astragalosid IV $\geq 0,04\%$ , Calycosin-7-O $\beta$ -D-Glukosid $\geq$ 0,04% Hauptwirkstoffe:	Antidiabetische Wirkungen APS: verringerten die T1DM-Inzidenz, erhöhten den C- Proteinspiegel, verringerten die Insulinitis, führten zum Ansteigen von CD8 T-Helferzellen, senkten FBG, BZ, Blutfettwerte, IR und erhöhten HDL-C. Astragaloside: Hemmung der AGE-Bildung Astragalosid II, Isoastragalosid I: erhöhten die Adiponektion- Sekretion aus Adipozyten Adiponektin wirkt insulinsensibilisierend, antidiabetisch, antiinflammatorisch	Astragalus radix wird in Asien seit > 2000J. regelmäßig angewendet. AR enthält eine Vielzahl von Wirkstoffen. Die Bioaktivität kann als synergetische Wirkung von vielen Inhaltsstoffen und einem multi-target- Mechanismus angesehen werden. Für deren Nachweis sind neue Bewertungsmethoden erforderlich. Weitere Studien unter Berücksichtigung der TCM-Theorien sollten folgen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B12) Saponins as adipokines modulator: A possible therapeutic intervention for type 2 diabetes					
Elekofehinti O.O.; Ejelonu O.C. 2017	Review narrativ Tierversuche	TCM Einzeldroge Astragali radix Inhaltsstoffe: Astragalus Saponine (Steroid- oder Triterpenoidglykoside)	Adipokine: Leptin, ein Sättigungs-Zytokin, Adiponectin, Adipsin, Visfatin und Apelin spielen eine Rolle bei Pathogenese von T2DM. Hypertrophes Fettgewebe führt zu einer Dysregulation der Adipokinsekretion. Dies scheint die Verbindung zwischen Adipositas und T2DM sein. Die Adiponectin Konzentration ist bei Gesunden hoch, bei Adipösen, bei IR und bei T2DM erniedrigt. Astragalus Saponine konnten die Adiponectin Sekretion erhöhen. Sie regulierten die meisten der durch Insulin modulierten Signalwege, stimulierten Adipsin und C3 und verbesserten dabei die Insulinsensitivität und Hyperglykämie. Weiter regulierten sie durch Aktivierung von PI3K, Proteinkinase B (AKT) und MAPK auf die gleiche Weise wie Visfatin den Insulin-Transaktionsweg. Visfatin besitzt insulinmimetische Wirkungen (Erhöhung der Glukoseaufnahme in Myozyten und Adipozyten sowie Hemmung der hepatischen Gluconeogenese und Glukosefreisetzung.	Es besteht eine starke Korrelation zwischen dem Spiegel zirkulierender Adipokine und den durch Insulin modulierten Signalwegen wie JAK2 / STAT3-, MAPK-, PI3K- und AMPK. Astragalus Saponine erhöhten die Adiponectin-Expression und könnten als potenzielle Antidiabetika verwendet werden.	positiv
(B13) Research progress on the mechanism of single-Chinese medicinal herbs in treating diabetes mellitus					
Yang L.-X.; Liu T.-H. 2011	Review narrativ  Tierversuche	TCM-Einzeldroge Inhaltsstoff: Astragalus Polysaccharide (APS)	APS: Senkung von HbA1c, BZ Immunmodulatorisch, antiphlogistisch: Ausgleich von Th1/Th2 Ungleichgewichten und zugehörigen Zytokinen, Hemmung von Apoptose und Sauerstoffradikal-Toxizität bei $\beta$ -Zellen. Erhöhung des Glykogengehalts, Verminderung der hepatischen Glykogensynthese-Phosphorylierung. Verstärkung der PPAPY mRNA Expression und der Glukose-Aufnahme in 3T3-L1 Adipozyten (wie bei Rosiglitazon) Präventive Wirkung gegen T1DM im Mausmodell: Genexpressionsänderung: 28 Gen-stränge hoch- und 35 Genstränge down reguliert. 17 dieser Genstränge waren für das Immunsystem zuständig.	Die Autoren sehen in den gefundenen Forschungsergebnissen ausreichend experimentelle Hinweise, dass T2DM mit APS behandelt werden könnte.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B14) Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of Astragalus membranaceus (Huangqi)“-					
Fu J. Wang Z. 2014	Review narrativ Tierversuchen Experimentelle Studien	TCM-Einzeldroge Astragali radix (AR) > 100 Verbindungen, wie Calycosin, Calycosin-7-O- Glucosid, Formononetin-7-O- Glucosid, Methylnisosolin-7-O- Glucosid, Isomucronulatol-7- O-Glucosid Astragaloside I bis IV  Inhaltsstoffe: Triterpensaponine, Isoflavonoide, Polysaccharide, Spurenelemente	Astragalus-Polysaccharide (APS) senkten BZ, TG, TC, IR und erhöhten HDL.  Formononetin (Flavonoid) wirkte über verschiedene Wege auf Zellsignale, Zellteilung, Zellwachstum und Genexpression entzündungshemmend.  Astragalus radix: wirkte entzündungshemmend durch Verringerung der Expression von iNOS, COX-2, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , NO, durch MKP-1-abhängige Inaktivierung von p38, Hemmung der NF-kB-vermittelten Transkription.  Astragalus radix wirkte antioxidativ und verbesserte das Lipidprofil.  Astragalus-Flavonoide: wirkten antioxidativ.  Astragalus radix Extrakt zeigte keine Toxizität und UAW.	Pflanzliche Drogen bestehen aus multiplen Inhaltsstoffen, ihre Bioaktivität ist das Ergebnis antagonistischer und/oder synergistischer Wirkungen mehrerer Inhaltsstoffe.  Hier sind neue Bewertungsstrategien erforderlich wie multivariate statistische Analysen.	positiv
(B15) Biological Active Ingredients of Traditional Chinese Herb Astragalus membranaceus on Treatment of Diabetes: A Systematic Review					
Zhang K.; Pugliese M. 2015	Review narrativ Tierversuche Zellkulturen	TCM-Einzeldroge Inhaltsstoffe 24 Polysaccharide: Glukane, Heteropolysaccharide, APS I, APS II, APS III  $\geq$ 40 Saponine: Astragaloside I-VIII, Acetylastragalosid, Isoastragaloside I-IV  Flavonoide: 5 Flavonarten, 12 Isoflavonarten, Formononetin Caycosin (Isoflavonoide) Formononetin	APS: senkten BZ, IR, PTP1B-Überexpression, ER Stress.  Saponine: wirkten antiinflammatorisch, immunmodulatorisch, hemmten NF- $\kappa$ B vermittelte Entzündungsreaktionen.  AS-IV verringert TNF- $\alpha$ , MCP-1 und ICAM-1 Spiegel, antioxidativ.  Flavonoide: antioxidativ, neuroprotektiv  Formononetin, Calycosin aktivieren die PPAR- $\gamma$ induzierte 3T3-L1 Präadipozyten-Differenzierung  Astragali Rx: Verringerung von T2DM Symptomen, hypoglykämisch, antioxidativ (Erhöhung SOD, Erniedrigung MDA)  AS IV senkte BZ, HbA1C  AS-I/IV: hemmt Aldosereduktase und AGE-Bildung.	Astragali radix hat ein breites pharmakologisches Wirkspektrum: BZ senkend, Inselzellsensibilität verbessernd, Insulinspiegel erniedrigend, immunmodulatorische, kardio- und nephroprotektive Wirkungen.    TCM-Kräuter sind leicht verfügbar, kostengünstig und haben wenig Nebenwirkungen. Astragali radix wird nach Meinung der Autoren voraussichtlich ein neues Medikament zur Behandlung von Diabetes werden.	positiv

#### 4.35 Tierversuche, Zellkulturen, experimentelle Studien

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B16) Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving $\beta$ cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats					
Chen G. et al. 2017	Tierversuch STZ/HFD diabetische Ratten Dauer 100 Tage	TCM-Rezeptur <i>Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan</i> (JWJTW) 7 Bestandteile mit Astragali radix <b>Intervention</b> JWJTW 1,025 g/kg/d JWJTW 2,05 g/kg/d	JWJTW verbesserte IGT, Insulinfreisetzung, Insulintoleranz, wirkte antioxidativ durch Verringerung von NO-, MDA, Erhöhung von SOD, GSH-px, senkte den Lipidspiegel, verbesserte die Pankreas- $\beta$ -Zellfunktion durch Erhöhung der PDX-1- und Insulin-Expression. JWJTW stellte die gestörte Insulinsignalisierung wieder her, regulierte die Expression des Insulinrezeptors, die Tyrosinphosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS), führte zur Upregulation der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) (p85) und des Glukosetransporter-4 (GLUT4), verringerte die Serinphosphorylierung des IRS.	JWJTW linderte T2DM, indem es die $\beta$ -Zellfunktion verbesserte und die Insulinresistenz bei diabetischen Ratten verringerte.	positiv
(B17) Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabolomics, gut microbiota and network pharmacology					
Gao K. et al. 2017)	Tierversuch T2DM Maus- Modell	TCM-Rezeptur <i>Qijian</i> (QJM) 4 Bestandteile mit Astragali radix <b>Intervention:</b> niedrige Dosis QJM (L) hohe Dosis QJM (H) <b>Kontrolle</b> Metformin	QJM (H) wirkte sign. hypoglykämisch. QJM (H) verbesserte den Insulinspiegel, IGT und TG, war aber weniger wirksam als Metformin. Leber-/ Nierenhistologie: QJM (H) wirkte antiphlogistisch. 1H-NMR-Metabolomstudie: stark veränderte Metaboliten in 4 Signalwegen. Qijian verringerte den Leucin-, Isoleucin-, Valin- und Alanin-Spiegel. Der Alanin-Spiegel korrelierte mit dem BZ-Spiegel. PCoA-Analyse (principal coordinate analysis) der Darmflora: Qijian reicherte Bakteroides-Darmbakterien stark an. Multi-target Analyse: Qijian wirkte über TP53-, AKT1- und PPARA-Proteine. Toxizitätsstudie: Qijian hatte keine UAW	Bei T2DM wurde ein Darmmikrobiom-Shift gefunden mit erhöhtem Anteil an Firmicutes und verringertem Anteil Bacteroides. Dies verursacht eine Entzündungsreaktion durch erhöhte LPS- und verminderte GLP-2-Spiegel sowie eine erhöhte Darmpermeabilität für LPS. Qijian reicherte Bakteroides-Darmbakterien wieder stark an. Qijian konnte T2DM wirksam lindern. Dieser Effekt war mit veränderten Metabolit Profilen und einer Veränderung des Darmmikrobiom verbunden.	positiv
(B18) Anti-diabetic activities of traditional Chinese herbal medicine in streptozotocin-induced diabetic rats					
Nozaki T. Minaguchi, J. 2017	Tierversuch STZ T2DM Ratten Dauer 30 Tage	TCM-Fertigarzneimittel <b>Intervention:</b> <i>Zhen Qi</i> Kapseln (ZQHC) 4% im Futter 2 Bestandteile Astragali radix + Polygonatum rhizoma	T2DM Ratten mit ZQHC 4% hatten signifikant niedrigere BZ-, AST-, ALT-Spiegel als die T2DM Kontroll-Ratten. ZQHC förderte das Überleben von $\beta$ -Zellen und reduzierte hepatozelluläre Fett-Tröpfchen.	Die Ergebnisse legen nahe, dass ZQHC antidiabetische Eigenschaften besitzt und zu einer Verbesserung des Leberstoffwechsels führt.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B19) Novel synergic antidiabetic effects of Astragalus polysaccharides combined with Crataegus flavonoids via improvement of islet function and liver metabolism					
Cui k.; Zhang S.; 2016	Tierversuch STZ T2DM Mäuse  Dauer 4 Wochen	Astragalus Polysaccharide (APS) Crataegus-Flavonoide (CF) <b>Intervention:</b> APS 200 mg/kg/d CF 200 mg/kg/d AC (APS+CF) 200mg/kg/d  <b>Kontrolle:</b> Metformin (MF) 200 mg/kg/d	Ca. 80% der staatlich empfohlenen antidiabetischen TCM-Therapeutika enthalten Astragali radix. Ca. 50% der lipidsenkenden Rezepturen enthalten Crataegi fructus. Die Studie analysierte Wirkmechanismen und synergistischen Wirkungen von APS und CF. T2DM Mäuse: AC oder MF verringerten sign. die gesteigerte Nahrungsaufnahme, führten zum Anstieg von Seruminsulin und zur Senkung von FBG. AC verringerte sign. die vermehrte Wasseraufnahme, führte zur Regeneration der Inselzellfunktion, zur Steigerung der Expression von PDX-1 und pAMPK in Pankreas- bzw. Lebergewebeprobe, AC erhöhte sign. die Expression von Neurogenin 3, mafa, Protein A und Insulin, verringerte die Expression von Interleukin 6, TNF- $\alpha$ und CCL2 in Pankreasinselfzellen.	AC (APS+CF) hatten signifikante antidiabetische Wirkungen durch Regeneration der $\beta$ -Inselzellfunktion und Verbesserung des Glukosestoffwechsels in der Leber. Dies könnte über die Regulation der Expression von PDX-1 vermittelt werden. Die Kombination AC hatte synergistische antidiabetische Wirkungen. Die möglichen molekularen Mechanismen müssen jedoch weiter untersucht werden	positiv
(B20) The immunotherapeutic effects of Astragalus polysaccharide in type 1 diabetic mice					
Li R.-J.; Qiu S.-D. 2007	Tierversuch T1DM Modell: C57BL Mäuse +STZ  Dauer 30 Tage	TCM-Einzelwirkstoff APS (Astragalus Polysaccharide) Ampullen (Pharma-genesis Inc. U.S.A.)  <b>Intervention:</b> intrapertoneale Injektionen APS100: 100 mg/kg/d APS200: 200 mg/kg/d APS400: 400 mg/kg/d x	T1DM hpts. T-Zell vermittelte Autoimmunkrankheit, verschobene Th1/Th2 Balance Richtung Th1 mit selektiver Zerstörung von $\beta$ -Pankreaszellen. APS 200/400mg/kg/ 30d: sign. Reduktion des BZ, Anstieg FINS Zytokine: IFN- $\gamma$ (Th1) Abnahme, IL-4 (Th2) Zunahme. APS scheint die Th1/Th2 Dysbalance wieder zu normalisieren Pankreaszellhistologie: Verringerung der apoptotischen $\beta$ -Zellen: APS 200 (- 40%), APS 400 (- 50%), Anstieg der $\beta$ -Zellmenge: APS 200 x 2, APS 400 x 2,4 verstärkte PPAR- $\gamma$ Genexpression	APS verbesserten klinische, histologische und immunologische Parameter, verringerten eine Insulinitis, schützten einen großen Teil der $\beta$ -Zellen vor der Apoptose. APS führten zu einer Verringerung des Th1/Th2-Zytokinverhältnisses in Verbindung mit einer stark erhöhten PPAR $\gamma$ -Genexpression. Dadurch verbesserte sich der Insulinspiegel und die Hyperglykämie. Ein Typ-1-Diabetes mellitus konnte nicht vollständig verhindert werden.	positiv
(B21) Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK					
Zou F.; Mao X.-Q.	Tierversuch T2DM Tiermodell	TCM-Einzelwirkstoff	T2DM Ratten APS 700mg/kg: zeigten eine sign. Reduktion von BZ /FBG/ HbA1c, HOMA-IR bei unverändertem FINS.	APS scheint über die Aktivierung der AMP-aktivierte Proteinkinase (AMPK) zu wirken.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
2009	STZ Sprague Dawley Ratten  Zellkultur: C2C12 Mauszellen	APS (Astragalus Polysaccharide) (APS I, APS II, APS III (1,47: 1,21: 1)  in 0,9% NaCl  <b>Intervention:</b> APS 700mg/kg/d	APS: erhöhten die Insulinsensibilität, den Leberglykogengehalt, aktivierten AMPK im Skelettmuskel von T2DM Ratten und in der C2C12 Zellkultur.  APS: führten zu einem sign. Anstieg des bei T2DM verringerten pAMPK, pACC-Anteils und des erniedrigten GLUT4 Anteils in der Plasmamembran.  APS erhöhten die bei T2DM reduzierte Glukoseaufnahme in C2C12 Zellen	Diese führt zu einer gesteigerten Glykogen- Synthese, erhöhter GLUT-4 Translokation in die Zellmembran. In Maus-C2C12-Zellen und SKM-Zellen konnten APS die Glukose- Aufnahme sign. über die AMPK-Aktivierung steigern.  APS haben potente antidiabetische Wirkungen. Klinische Studien mit APS sollten folgen.	
(B22) Administration of a decoction of sucrose- and polysaccharide-rich radix astragali (huang qi) ameliorated insulin resistance and Fatty liver but affected Beta-cell function in type 2 diabetic rats					
Juan Y.-C.; Kuo Y.-H. 2011	Tierversuch T2DM Modell Sprague-Dawley Ratten IDDM-Ratten Dauer 2 Monate  Zellkultur	TCM-Einzeldroge Astragali radix H2O Dekokt (AR-W) mit ASP 30-47%, Saccharose 50% <b>Intervention:</b> AR-W 500mg/kg (EtOH-Auszug aus AR enthält hpts. Saponine/Flavonoide)	AR-W Dekokt bei T2DM Ratten hemmte sign. die Zunahme des Körpergewichts, führte zum Abfall der HOMA-IR und IR. Die Leberhistologie zeigte eine verringerte Lipidakkumulation, einen gesteigerten Glykogen- und pAMPK-Gehalt (Energie- bereitstellung), eine Abnahme von ACC / FAS: (Fettsäure- synthese)  Bei der FBG im i.v.GTT: kam es zu einem unerwarteten Anstieg der BZ-Werte und einer $\beta$ -Zellfunktion Verschlechterung.	AR-W enthält APS und Saccharose. Nach 2 Monaten verringerte sich das KG, die IR und die Fettleber.  Für die ausbleibende Verbesserung des BZ und der $\beta$ -Zellfunktion scheint die Saccharose verantwortlich zu sein.  Astragali radix könnte bei der T2DM Therapie nützlich sein. Die enthaltene Saccharose sollte entfernt werden.	teilweise positiv
(B23) Huang-Qi San improves glucose and lipid metabolism and exerts protective effects against hepatic steatosis in high fat diet-fed rats					
Li Y.; Wang C. 2020	Tierversuch Sprague-Dawley Ratten mit Adipositas und Lebersteatose HFD (fettreiche Diät) Dauer 10 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Huangqi San</i> (HQS) aus Astragali radix, Pueraria radix, Mori cortex radices (1: 2: 1) <b>Intervention:</b> HQS: 1,2 g/kg/d HQS: 2,4 g/kg/d <b>Kontrolle:</b> NaCl 0,9%	HQS 1,2 g/kg/d und 2,4 g/kg/d verringerten sign. das KG, den Leberfettgehalt, die viszerale und subkutane Fettmasse, senkten den TC-, TG-, FFA- und FABP4-Spiegel, normalisierten den BZ und den Insulinspiegel und verbesserten die Glukosetoleranz.  oGTT nach 10 Wochen HQS: zu jedem Zeitpunkt waren die BZ-Werte sign. geringer als in der NaCl 0.9% Kontroll-Gp.  RNA-Seq-Analyse/qPCR: Änderung mRNA-Expression wichtiger Gene des Glukose- und Lipidstoffwechsels.	Die Ergebnisse zeigten, dass HQS den Glukose- und Lipidstoffwechsel verbessern und vor der Entwicklung einer Lebersteatose schützen kann.  HQS scheint Genaktivitäten, die den Glukose- und Lipidstoffwechsel regulieren, positiv zu beeinflussen.	positiv
(B24) Astragalus polysaccharides decreased the expression of PTP1B through relieving ER stress induced activation of ATF6 in a rat through relieving ER stress induced activation of ATF6 in a rat model of type 2 diabetes					
Wang N.; Zhang D. 2009	Tierversuch T2DM -Modell	TCM-Einzeldroge Astragali radix	APS 700mg/kg/d: verringerten sign. Verringerung den BZ, FBG, oGTT BZ, HOMA-IR, bei unverändertem Insulinspiegel.	APS verringerte ER Stress und stellte die Glukosehomöostase wieder her.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	STZ Sprague Dawley Ratten  Zellkultur: HL-7702 Zellen  Humane Hepatozyten Dauer 8 Wochen	Wirkstoff APS  APS (APS I, APS II, APS III: 1,47:1,21:1) <b>Intervention:</b> APS oral: 700mg/kg/	In Leberzellen führt ER Stress (Überlastung durch falsch gefaltete Proteine) zur Aktivierung von AFT-6 und dadurch zur erhöhten Transkription von PTP1B + ER-Chaperonen. PTP1B hat hemmende Wirkung auf das Insulinsignal. APS konnte die PTP1B Expression zumindest teilweise durch Hemmung der ATF6 Aktivierung verringern.	Die PTP1B Überexpression durch ER-Stress ist die molekulare Verbindung zwischen Adipositas und nachlassender Insulinwirkung. Weiter Untersuchungen zum genauen Wirkmechanismus sind nötig.	
(B25) Selective elevation of adiponectin production by the natural compounds derived from a medicinal herb alleviates insulin resistance and glucose intolerance in obese mice					
Xu A.; Wang H. 2009	Tierversuch C57 db/db Mäuse Adiponektin C57 knock-out Mäuse  3T3-L1 Adipozyten.  Dauer 6 Wochen	TCM-Einzeldroge Isoastragalosid I (Iso-AS I) Astragalosid II (AS II)  Auswahl aufgrund eines Drogen-Screenings von 50 TCM-Drogen-Extrakten  <b>Intervention:</b> Mausmodell: Iso-AS I 50mg/kg 2xd AS II 50mg/kg 2xd  3T3-L1 Adipozyten: Iso-AS I, AS II 2, 5, 10 µg/ml Kombi: Iso-AS I 5µg/ml /AS II 5µg/ml 2xd <b>Kontrolle:</b> Rosiglitazon (10µM)	Iso-AS 5µg/ml oder AS II 5µg/ml führten bei 3T3-L1 Adipozyten zu einer sign. Steigerung der Adiponektion Sekretion.  Die Kombination von Iso-AS 5µg/ml + AS II 5µg/ml zeigte eine deutliche synergistische Wirkung.  Iso-AS 5µg/ml, AS II 5µg/ml hatten keinen Einfluss auf andere Adipokine wie TNF-α, Lipocalin-2, Resistin, Leptin, PAI-1, MCAP-1.  Rosiglitazon: Sekretion von Adiponektin plus Expression der PPAR-Y Zielgene aP2 (adipocyte fatty binding protein A-FABP) + Ero 1-L1-Lα (endoplasmatic reticulum-oxidoreduktase 1-Lα)  IsoAS I /AS II: kein Einfluss auf aP2 / Ero-1-Lα.  IsoAS I +AS II C57 db/db Mäuse 1,9-facher Adiponektin Anstieg, sign. Abnahme FBG, Glukoseintoleranz, TAG, FFA, IR.  Adiponektin-Knock-out-Mäusen zeigten diese Wirkungen nicht.	Astragalosid II und Isoastragalosid I führten bei übergewichtigen C57 db/db Mäusen zur signifikanten Erhöhung des Adiponektin-Spiegels, zur Verringerung des BZ, der Glukoseintoleranz und IR.  Adiponektin-Knock-out-Mäusen zeigten diese positiven Wirkungen nicht.  Astragalosid II und Isoastragalosid I könnten eine neue Klasse von Therapeutika für adipositasbedingte Erkrankungen werden.  Die Studienergebnisse liefern eine Evidenzgrundlage für die in vielen asiatischen Ländern übliche Anwendung von Astragali radix bei der Therapie von Diabetes mellitus.	positiv
(B26) Preventive Effect of Boiogito on Metabolic Disorders in the TSOD Mouse, a Model of Spontaneous Obese Type II Diabetes Mellitus					
Shimada T.; Akase T. 2011	Tierversuch Adipöse T2DM- TSOD-Mäuse (Tsumura Suzuki Obese Diabetes)	TCM Kampo Rezeptur <i>Boiogito</i> :(BO) 6 Bestandteile mit Astragali radix <b>Intervention:</b>	Adipöse T2DM-TSOD-Mäuse, normales Futter: zeigten eine sign. stärkere Zunahme des subkutanen und viszeralen Fettgewebes, erhöhte TAG-, TC-, Nüchternglukose (FBG)-Werte im Vergleich zu gesunden Mäusen.	BO verringerte bei adipösen T2DM-TSOD-Mäusen sign. die KG-Zunahme, verbesserte den abnormalen Fettstoffwechsel und verminderte den subkutanen Fettanteil.	Positive Beeinflussung des Metabolismus

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Gesunde TSNO-Mäuse (Tsumura Suzuki Non-Obesity)	Futter + 1% Boiogito Futter + 3% Boiogito	Der Zusatz von Boiogito (1%, 3%) zum Futter führte dosisabhängig zur Verringerung der KG-Zunahme, des subkutanen Fetts und zur Senkung der erhöhten TAG, TC. Boiogito hatte keinen sign. Einfluss auf die IR, IGT, Hypertonie oder periphere Polyneuropathie. Bei nicht adipösen TSNO-Mäusen verhinderte BO eine KG-Zunahme.	BO erscheint wirksam gegen Adipositas zu sein, vor allem gegen Ansammlungen von subkutanem Fett.	
<b>(B27) The Effects of a Traditional Medicine, Fang-ji-huang-qi-tang (Boi-ogi-to), on Urinary Sugar and Sugar Alcohols in Streptozotocin- induced Diabetic Mice</b>					
Liu Y.Y.; Tsutsumi T. 2002	Tierversuch STZ T2DM Mäuse	TCM-Rezeptur Fang-ji-huang-qi-tang (FJHQ) In 2 Formen: Chinesische Variante mit Stephaniae radix (SR) = FJHQ mit SR und Japanische Variante mit Sinomeni caulis (SCR) = Boi-ogi-to / FJHQ mit SCR 6 Inhaltsstoffe darunter Astragali radix  <b>Intervention:</b> FJHQ mit SR 160 mg/kg FJHQ mit SCR 160 mg/kg	Sinomeni caulis (SCR) dient häufig als Ersatz für Stephaniae radix (SR). Die chinesisches-Rezeptur FJHQ mit SR führte zur signifikanten Senkung des bei T2DM erhöhten BZ und im Urin zur signifikanten Senkung der erhöhten Glukose-, Sorbitol-, Fruktose-, Myoinositol- und 1,5-Anhydro-D-Glucitol-Werte. Die japanische Rezeptur FJHQ mit SCR führt nicht zur Senkung des erhöhten BZ. Im Urin wurde nur der Myoinositol-Wert gesenkt.	Die chinesische Rezeptur Variante FJHQ mit SR konnte den bei T2DM übermäßig aktivierten Polyol-Stoffwechselweg (Aldosereduktase) signifikant hemmen und den BZ senken. Die japanische Rezeptur Variante FJHQ mit SCR zeigte diese Wirkung nicht. Der Austausch einer Droge scheint die Wirkung des Rezepts zu verändern. Dies könnte durch unterschiedliche Inhaltsstoffe von SR und SCR und veränderte Wechselwirkungen mit den anderen Rezepturbestandteilen bedingt sein.	positiv
<b>(B28) Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity in KKAY mice: regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle</b>					
Liu M.; Wu K. 2010	Tierversuch T2DM KKAY Mäuse fettreiche Diät	TCM-Einzeldroge Astragalus Polysaccharide: APS I, APS II, APS III (1,47: 1,21: 1) <b>Intervention:</b> APS 700mg/kg/d	T2DM KKAY Mäuse: KG-Zunahme, Hyperglykämie, IGT, IR, verringerter p-PKB Anteil (56%), verringerte Insulin-stimulierte GLUT4 Translokation. T2DM KKAY Mäuse: APS 700mg/kg/d führte zur signifikanten Verringerung des KG, des BZ, der HOMA-IR, zur Erhöhung des p-PKB Anteils und der GLUT4 Translokation.	APS-Therapie hatte bei T2DM KKAY Mäusen sign. hypoglykämische und IR verringernde Wirkungen. Bei gesunden C57BL/6J-Mäusen hatte APS keine Effekte. Die Ergebnisse zeigten weiter, dass APS einen Teil des Insulinsignals im insulin-resistenten Skelettmuskel regulieren konnten.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	gesunde C57BL/6J Mäuse  Dauer 8 Wochen		Gesunde C57BL/6J Mäuse: Die Therapie mit APS 700mg/kg/d zeigte keine Effekte.	APS könnten potenzielle Insulin-Sensibilitätsverstärker in der T2DM Therapie sein.	
<b>(B29) Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin</b>					
Lv L.; Wu S.-Y. 2010	Tierversuch T2DM-STZ- C57BL/6J Mäuse fettreiche Diät  C57BL/6J Mäuse normal Diät Dauer 2 Wochen	TCM-Einzeldroge Astragalosid IV (AS IV) (Triterpensaponin)  12,5 mg/kg AS IV 2x/d 25,0 mg/kg AS IV 2x/d 50,0 mg/kg AS IV 2x/d	Astragalosid IV 12,5 mg/kg/ hatte keinen Einfluss auf T2DM. Astragalosid IV 25 und 50 mg/kg/2d verringerten signifikant das KG, den BZ-, den Insulin- und TG-Spiegels. AS IV verringerte signifikant die bei T2DM erhöhte GP- und G6Pase-Aktivität sowie die mRNA- und Protein-Expression bei T2DM.	Astragalosid IV wirkte dosisabhängig hypoglykämisch bei T2DM Mäusen. Diese Wirkung scheint über die Hemmung der Aktivität und Expression der hepatischen Enzyme GP und G6Pase zustande zu kommen. Diese regulieren die hepatische Glukose.	positiv
<b>(B30) Astragalin augments basal calcium influx and insulin secretion in rat pancreatic islets</b>					
Rey D. et al. 2019	Tierversuch Wistar-Ratten  Isolierte Pankreaszellen	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoff Astragalin (Flavonoid) <b>Intervention:</b> Wistar-Ratten plus Astragalin 1 mg/kg Astragalin 10 mg/kg <b>Kontrolle:</b> Wistar Ratten Pankreaszellen Astragalin 100 µM	Bei Wistar Ratten wurde durch oGTT 4mg/kg ein hyperglykämischer Zustand erzeugt. Gruppe I erhielt Astragalin 1 mg/kg, Gruppe II erhielt Astragalin 10 mg/kg Astragalin 10 mg/kg konnte den BZ-Spiegel signifikant senken und die Insulinsekretion nach 15 – 180 Minuten erhöhen. Astragalin 100 µM stimulierte in isolierten Pankreaszellen den Ca <sup>++</sup> Einstrom durch spannungsabhängige Ca <sup>++</sup> Kanäle vom L-Typ (L-VDCC), mobilisierte Ca <sup>++</sup> aus intrazellulären Speichern und aktivierte PKC- und PKA-Proteinkinasen. Dies kann die Insulinsekretion verstärken.	Astragalin wirkte BZ senkend und die Insulinsekretion verstärkend bei hyperglykämischen Ratten im oGTT. Die Daten legen nahe, dass Astragalin zur Glukosehomöostase beitragen kann.	positiv
<b>(B31) Hypoglycemic effect of Astragalus polysaccharide and its effect on PTP1B</b>					
Wu Y.; Ou-Yang J.P. 2005	Tierversuch T2DM STZ- Sprague-Dawley Ratten fettreiches Futter	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) APS I, APS II, APS III (1,47:1,21:1) <b>Intervention:</b>	APS 400 mg/kg/d führte zu einer signifikanten Verbesserung der Insulinsensibilität, FBG und des BZ. Die PTP1B Expression war im SKM und in der Leber von T2DM Ratten erhöht, dies verringert das Insulinsignal.	APS verringerte sign. den BZ und verbesserte die Insulinsensibilität. APS scheinen die PTP1B Expression + Aktivität im SKM zu verringern und die Insulin-induzierte Tyrosin Phosphorylierung von IRβ und IRS-1 zu verstärken.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	gesunde Ratten Dauer 5 Wochen	APS 400mg/kg/d	APS 400mg/kg/d reduzierte sign. die pathologisch erhöhte PTP1B Expression um 30% und die pathologisch erhöhte PTP1B Aktivität um 25% im SKM, nicht aber in der Leber. Weiter sign. Erhöhung der pathologisch verminderten Insulin-induzierten IR-β- und IRS-1 Tyrosin-Phosphorylierung im SKM, nicht in der Leber. APS zeigte bei gesunden Ratten keine Veränderungen	Die Studienergebnisse bestätigen die antidiabetischen und insulin-sensibilisierenden Wirkungen der APS.	
(B32) Yi-Qi-Zeng-Min-Tang, a Chinese medicine, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic rats					
Zhang Z.; Xue H.-L. 2011	Tierversuch T2DM STZ Sprague Dawley Ratten fettreiche Diät	TCM-Rezeptur <i>Yi-Qi-Zeng-Min-Tang</i> (YQZMT) 10 Bestandteile, Hauptbestandteil = Astragali radix 16% <b>Intervention:</b> low dose: 0,047g/kg/d med. dose: 0,141g/kg/d high dose: 0,282 g/kg/ <b>Kontrolle:</b> Rosiglitazon 4mg/kg/d	YQZMT verbesserte dosisabhängig sign. das Glukoseprofil (BZ, FINS), die IRI (Homa-IR), das Lipidprofil (TG, TC, LDL-C, HDL-C, FFA) und die Adipokine. YQZMT verringerte die IL-6 und TNF-α Spiegel. Hochdosiert zeigte YQZMT die beste Wirkung. YQZMT führte zu einer mit Rosiglitazon vergleichbaren Insulinsensibilisierung. Im Gegensatz zu Rosiglitazon kam es dabei zu keiner KG-Zunahme.	YQZMT vermindert die IR vergleichbar mit Rosiglitazon, verursachte aber keine KG-Zunahme wie Rosiglitazon.  YQZMT könnte ein geeignetes Adjuvans sein für die Therapie von T2DM. Weitere Studien sind nötig zur Identifizierung der für die Wirkungen verantwortlichen Inhaltsstoffe und Wirkprinzipien.	positiv
(B33) Astragalus polysaccharides: an effective treatment for diabetes prevention in NOD mice					
Chen W.; Li Y.-M. 2008	Tierversuch NOD-Mäuse (non obese diabetic) mit hoher Inzidenz eines spontanen T1DM  Dauer 40 Wochen	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) APS I,II,III <b>Intervention:</b> APS 2,0g/kg/d <b>Kontrolle:</b> NaCl 0,9%	APS: sign. geringere T1DM Inzidenz 20% T1DM (4/20) Kontrolle NaCl 0,9%: 90% T1DM (18/20). APS: sign. höhere C-Peptid-Spiegel, Pankreashistologie: APS-Anstieg von CD8+T-Lymphozyten (CD4+/CD8+ Ratio: 0,674) Kontrolle NaCl 0,9%: Anstieg von CD4+ T-Lymphozyten (CD4+/CD8+ Ratio: 2,06) Zytokin Expression: APS sign. verringerte Expression von Th1: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF-α, IFN-γ, Fas, iNOS und sign. erhöhte Expression von Th2: IL-4, IL-5, IL-10, TGF-β, Bcl-2, SOD im Vergleich zur Kontrolle NaCl 0,9% APS hatte keinen sign. Einfluss auf die Höhe des GAD-Autoantikörper-Spiegel.	Astragalus Polysaccharide verringerten die Inzidenz eines T1DM bei NOD-Mäusen durch Korrektur des Ungleichgewichts zwischen prädominanten Th1 Zytokinen zugunsten von Th2 Zytokinen und schützte so Pankreasinseln sign. vor einer Insulinitis.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B34) Antihyperglycemic and antioxidative effects of a herbal formulation of radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii in a mouse model of type 2 diabetes mellitus					
Chan J. Y.-W; Lam F.-C. 2009	Tierversuch T2DM Mausmodell +db/+db  Gesunde Mäuse  Dauer 4 Wochen	TCM-Rezeptur SR10: Astragali radix, Codonopsis radix, Lycii cortex <b>Intervention:</b> SR10 low dose: 464 mg/kg/d SR10 high dose: 927 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Wasser Metformin 200mg/kg	Am Tag 29 lag der BZ bei SR10 low und high dose therapierten T2DM Mäusen um 16,7% bzw. 22,2% niedriger als bei den mit Wasser versorgten T2DM Mäusen. Initialer BZ-Anstieg im oGTT (2g/kg): T2DM: BZ-Anstieg fast 3fach von 155 auf 450 mg/dl, Insulin-Anstieg von 2,15 ng/ml auf 11,27 ng/ml. T2DM SR10 low dose: BZ-Anstieg von 160 auf 375 mg/dl, Insulinanstieg auf 15,06 ng/ml T2DM SR10 high dose: BZ-Anstieg von 160 auf 350 mg/dl, Insulin auf 17,57 ng/ml. Gesunde Mäuse: Der BZ blieb stets unter 140 mg/dl und der Insulingehalt konstant. SR10 low und high dose führten auch zur sign. Erhöhung der antioxidativen Enzyme SOD und Katalase	Die Therapie mit SR10 hemmte signifikant einen starken Anstieg des BZ bei T2DM im oGTT durch Verbesserung der $\beta$ -Zellenfunktion. SR10 verstärkte die antioxidativen Enzymen Katalase und Superoxiddismutase. SR10 hatte keine toxischen Wirkungen.	positiv
(B35) Astragalus polysaccharide reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and restores glucose homeostasis in a diabetic KKAy mouse model					
Mao X.Q.; Wu Y. 2007	Tierversuch adipöseT2DM KKAy Mäuse, fetteiche Diät  C57BL/6J Mäuse normale Diät HepG2 Zellkultur in hoher Glukose- konzentration	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b> APS 700mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> NaCl 0,9% HepG2 Zellkultur Vorbehandlung mit APS 200 $\mu$ g/ml/24 h	APS bei T2DM Mäusen führte zur signifikanten Senkung von FBG /BZ, HOMA-IR und dem KG. Im oGTT zeigten T2DM Mäuse mit APS-Therapie nach 30 min einen signifikant niedrigeren BZ und einen schnelleren BZ-Abfall als die T2DM Kontroll-Mäuse mit NaCl 0,9%. APS hatte keinen Einfluss auf den FINS-Spiegel. Leberhistologie: APSverringerte signifikant die Lipidakkumulation, den FFA-, TG-Spiegel und die Glykogen-synthasekinase 3 Aktivität (GSK3 = negativer Regulator des Insulinsignals). APS förderte die Phosphorylierung von GSK3 (Überführung in die inaktive Form). APS verringerte bei HepG2 den ER-Stress durch eine hohe Glukosekonzentration.	APS wirkte hypoglykämisch, verbesserte die Insulinsensibilität durch Hemmung der bei T2DM erhöhten GSK3 Aktivität. ER Stress, eine Schlüsselverbindung zwischen IR, Adipositas und T2DM, konnte durch ASP bei HepG2 in hoher Glukosekonzentration signifikant verringert werden. APS wirkten wie ein potentes Antidiabetikum und scheinen ein vielversprechendes Therapeutikum für T2DM zu sein.	positiv
(B36) The effective fraction isolated from Radix Astragali alleviates glucose intolerance, insulin resistance and hypertriglyceridemia in db/db diabetic mice through ist anti-inflammatory activity					
Hoo R.L.R.; Wong J.Y.L. 2010	Tierversuch T2DM C57Bl/KsJ db/db Mäuse	TC- Einzeldrogen Astragali radix Flavonoidfraktion „RX“ mit	T2DM Mäusen RX 2g/kg: sign. Senkung des postprandialen BZ, FBG, IR, Insulin-, TAG- und FFA-Spiegels. Zellkultur THP-1 Makrophagen: RX: 5 $\mu$ g/ml, RX: 10 $\mu$ g/ml: sign. dosisabhängige Verringerung der Zytokin Sekretion (IL-6,	Ein Screening verschiedener Pflanzenextrakte auf die Fähigkeit, die Zytokin-Sekretion im Fettgewebe zu hemmen führte zur Selektion einer Flavonoidfraktion RX aus Astragali radix	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer 12 Wochen  Zellkultur Humane THP-1 Macrophagen  Raw Blue Cells Maus Makro- phagen Dauer 48h	Calycosin-7-β-D-Glukosid 0,9%, Ononin 1,2%, Calycosin 4,53% Formononetin 1,1% <b>Intervention:</b> T2DM Mäuse RX: 2g/kg/d Zellkultur+/-LPS 20µg/ml RX: 5 µg/ml RX: 10 µg/ml	MCP-1, TNF-α) besser bzw. vergleichbar mit Rosiglitazon 10 µg/ml. Zellkultur Raw Blue Cells + LPS 20µg/ml: Sign. dosisabhängige Hemmung der LPS induzierten NF-κB Aktivität.	mit antiinflammatorischer, antidiabetischer und Insulinsensibilität fördernder Wirkung.  Die Ergebnisse stützen die Theorie, dass Entzündungen bei der Pathogenese metabolischer Störungen, welche mit einer Adipositas in Verbindung stehenden, eine Rolle spielen.	
(B37) TG accumulation inhibitory effects of Jinqi formula by AMPK signaling pathway					
Qian Q.; Liu X. 2012	Tierversuch T2DM KKAY Mäuse  Zellkultur: 3T3 L1 Adipozyten  Dauer 4 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Jin Qi</i> (JQF) mit 3 Drogen (1:1:1) Astragali radix AS: Saponine Astragalosid IV Loniceræ flos LA: Polyphenole Coptidis rhizoma CA: Alkaloide <b>Intervention:</b> T2DM Mäuse: JQF100/250/500mg/kg/d  3T3-L1-Adipozyten JQF 5 µg/ml, AS 5 µg/ml CA 1 µg/ml LA 10µg/ml	JQF reduzierte dosisabhängig bei KKAY-Mäusen bei gleicher Futtermenge signifikant das KG, den viszeralen Fettanteil, TG, TC, FFA und den BZ. JQF erhöhte dosisabhängig die 5-AMPK Expression und deren Tyrosin-Phosphorylierung zu AMPKp. Im SKM + der Leber verringerte JQF die Expression von ACC. Im SKM erhöhte JQF die Expression von GLUT-4 und IRS-2. In der Leber verstärkte JQF die Expression von IR-1. 3T3-L1 Präadipozyten + Induktionsmedium/14d: Bildung einer hohen Anzahl von Fett-Tropfen. Durch Zusatz von AS 5 µg/ml, CA 1 µg/ml oder LA 10 µ/ml konnte dies verhindert werden.  3T3-L1 Adipozyten + AS oder JQF: sign. Reduktion der Akkumulation von TAG, FFA, SREBP1c, ACC, FAS, sign. Erhöhung der Expression von AMPKp (aktiv):	Die Rezeptur <i>Jin Qi</i> hat antihyperlipidämische und antihyperglykämische Wirkungen, evtl. über Stimulierung des AMPK-Wegs. AMPK vermittelt die GLUT4 Translokation über einen anderen Weg als Insulin.  <i>Jingqi</i> hemmt die TG-Akkumulation zumindest teilweise über die Stimulierung der AMPK- Aktivität auf eine Multi-Target-Weise.	positiv
(B38) Comparison of Anti-Hyperglycemic Effect of Inorganic Constituents and Organic in Traditional Chinese Medicine, Jinqi Compound Recipe					
Han C. 2009	Tierversuch Alloxan T2DM Maus Modell Kunming Mäuse	TCM Rezeptur <i>Jinqi</i> 3 Bestandteile Astragali radix, Loniceræ flos Coptidis rhizoma	T2DM Mäuse +OS-Extrakt: verringerte signifikant den BZ, HbA1c und erhöhte signifikant die Glykogensynthese und das KG.	Der organische Extrakt der Jinqi Rezeptur zeigte eine hypoglykämische Wirkung bei der Therapie von T2DM Mäusen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer 45d	<b>Intervention:</b> OS (organischer Extrakt) OS 90mg/kg/d IS (anorganischer Extrakt) IS 90mg/kg/d Kontrolle: <i>XiaoKe</i> Pillen	T2DM Mäuse + IS-Extrakt: zeigte keine Wirkungen auf den BZ und den HbA1c, konnte aber wie auch <i>XiaoKe</i> Pillen eine Gewichtszunahme hemmen. Weder der OS- noch der IS-Extrakt hatten einen Einfluss auf den Insulinspiegel.	Jinqi führte nicht zu einer Erhöhung des Insulinspiegels, aber zu einer Verbesserung der Glukoseverwertung in der Leber.	
(B39) A refined-JinQi-JiangTang tablet ameliorates prediabetes by reducing insulin resistance and improving beta cell function in mice					
Gao L.-H.; Liu Q. 2014	Tierversuch Prä-Diabetes/ Adipositas Modell C57BL/6J Mäuse durch fettreiche Diät induzierte IR Dauer 4 Monate	TCM Rezeptur <i>JinQi-JiangTang</i> Tabletten: JQ-R mit Saponinen aus <i>Astragalus radix</i> , Alkaloiden aus <i>Coptidis rhizoma</i> , Zuckerkalkohole aus <i>Lonicerae flos</i> <b>Intervention:</b> JQ-R 150mg/kg JQ-R 300mg/kg Kontrollen: Placebo Metformin 200mg/kg/d	IR-Mäuse + JQ-R 150/300mg/kg und Metformin 200mg/kg: Verringerten sign. das KG, HOMA-IR und den Cholesterolspiegel. Im hyperglykämischer Clamptest: verbesserte JQ-R sign. die Glukosetoleranz, steigerte die Glukoseinfusionsrate (GIR) um 160%, aktivierte die Leberglykogensynthese auch bei hoher Glukosebelastung. Metformin dagegen hemmte die Leberglykogensynthese. Nach Insulingabe waren FBG und BZ-Spiegel sign. niedriger bei JQ-R 150/300mg/kg Therapie im Vergleich zur IR-Kontrollgruppe ohne JQ-R Therapie. JQ-R und Metformin: steigerten die Phosphorylierung von AMPK $\alpha$ und Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC).	JQ-R verringerte eine Diät-induzierte Insulinresistenz, verbesserte den Glukose- und Lipidmetabolismus, erhöhte die Insulinsensitivität durch Aktivierung (Phosphorylierung AMPK $\alpha$ + ACC) des AMPK-Signalwegs vergleichbar mit Metformin und verbesserte die $\beta$ -Zellfunktion. JQ-R könnte eine therapeutische Alternative bei Krankheiten mit erhöhter Insulinresistenz und T2DM sein. Weitere Forschungen sind erforderlich, um die Mechanismen zu verstehen.	positiv
(B40) Astragalus Polysaccharide Supresses Skeletal muscle Myostatin Expression in Diabetes: Involvement of ROS-ERK and NF- $\kappa$ B Pathways					
Liu M.; Qin J.; 2013	Tierversuch T2DM KKAY Mäuse fettreiche Diät Gesunde C57BL/6J Mäuse Dauer 8 Wochen Zellkultur IR-Modell: C2C12 Myoblasten Dauer 8 Wochen	TCM-Einzeldroge Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b> T2DM Mäuse APS 700mg/kg/d IR-Zellkultur FFA (Palmitinsäure) Zusatz	APS 700mg/kg/d bei T2DM Mäusen führte zur sign. Reduktion von KG, BZ, HOMA-IR und FFA. Weiter zur sign. Reduktion des bei T2DM erhöhten oxidativen Stress (2x erhöhte MDA-Werte), Reduktion der erhöhten Myostatin-Werte im Skelett-Muskel (SKM), welche das Insulinsignal stören. IR-Zell-Modell: Palmitinsäure-Zusatz zu C2C12 Zellen verringerte die Insulin-induzierte Glukoseaufnahme um 23 %. APS 700: reduzierte signifikant die Myostatin Expression, erhöhte die Glukoseaufnahme, verringerte die Palmitat bedingten ROS-Überproduktion sowie die ERK (extracellular regulated protein kinases) und NF- $\kappa$ B Aktivierung. Die protektive Wirkung von APS 700mg/kg konnte durch ERK- bzw NF- $\kappa$ B-Inhibitoren nachgeahmt werden.	APS700mg/kg wirkte hypoglykämisch, verbesserte die IR (Verringerung der Myostatin Überexpression, Down-Regulierung des ROS-ERK-NF- $\kappa$ B Wegs) Diese Studie zeigt neue Erkenntnisse über den molekularen antidiabetischen Wirkmechanismus von APS	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B41) The role of quantitative changes in the expression of insulin receptor substrate-1 and nuclear ubiquitin in abnormal glycometabolism in the livers of KK mice and the relative therapeutic mechanisms of Astragalus polysaccharide					
Ye Y.; Dend T.;2014	Tierversuch T2DM Modell KK mice fettreiche Diät IR Modell C57BL/6J Mäuse: fettreiches Futter Kontrolle C57BL/6J Mäuse: normales Futter: Dauer 8 Wochen	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS)  <b>Intervention:</b> APS 700mg/kg/d	Beim Fortschreiten der IR zum Diabetes trägt die verringerte IRS-1-Expression, das erhöhte IRS-1 Ubiquitinierungsniveau und die nukleäre Ubiquitin Überexpression zum abnormalen Glukosemetabolismus und zur Störung des Insulinsignals bei.  Bei T2DM Mäusen lag eine sign. erniedrigte IRS-1 Expression, erhöhte Ubiquitin Expression, erhöhter IRS-1-Ubiquitinierungsgrad, erhöhtes KG, erhöhter BZ und erhöhte TG vor.  Leberhistologie: IR: Zellödeme und Steatose, Überexpression von nukleärem Ubiquitin. T2DM: massive Steatose, Vakuolen, Brückennekrosen. Nukleäre Ubiquitin-Überexpression.  APS 700mg/kg/d verringerte bei T2DM sign. den IRS-1-Ubiquitinierungsgrad (die IRS-Expression blieb unverändert), KG, FBG, TG und erhöhte die Vitalität.	APS zeigte vorteilhafte Wirkungen, wie die Senkung des KG, BZ, TG. Diese korrelierten mit der Herunterregulierung des IRS-1 Ubiquitinierungsgrad und der nukleären Expression von Ubiquitin.  Das Ubiquitin Protease System scheint an der Regulation des Insulinsignals teilzunehmen.	positiv
(B42) Effect of hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations on glucose and lipid metabolism in diabetic rats					
Si M.W.;Yang M.K.; 2015	Tierversuch T2DM Modell Wistar Ratten fettreiche Diät  Kontrolle Wistar Ratten  Dauer 30 Tage	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS)  <b>Intervention:</b> APS 100mg/kg/d  <b>Kontrolle:</b> Metformin 100mg/kg/d	T2DM Ratten hatten sign. erhöhte Plasmawerte von BZ, TC, TG, ACTH und Cortisol. In der Hypophyse war ACTH um 48% erhöht. Im Urin sign. erhöhte Cortisol-Werte.  Im Plasma war HDL-C, Insulin sign. erniedrigt. In der Leber war Glykogen und im Hypothalamus war CRH um minus 56,49% erniedrigt.  Nach 30 Tagen Therapie mit APS100mg/kg oder Metformin 100mg/kg kam es zur sign. Verbesserung aller pathologischen Parameter außer von Insulin und CRH im Hypothalamus.  Der HDL-C-Wert besserte sich nur bei der APS-Therapie signifikant.	APS und die positive Kontrolle Metformin führten zu einer sign. Verringerung des bei T2DM erhöhten ACTH/Cortisol Spiegels. Die Autoren vermuten, dass die metabolischen Störungen bei T2DM im Zusammenhang mit Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse stehen. Die positiven APS-Wirkungen scheinen über eine Verringerung der Aktivität der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse vermittelt zu werden.	positiv
(B43) A Chinese Herbal Decoction, Dang Gui Bu Xue Tang, Prepared from Radix Astragali and Radix Angelicae sinensis, Ameliorates Insulin Resistance Induced by A High-Fructose Diet in Rats					
Liu I.M.; Tzeng T.-F.; 2011	Tierversuch IR-Modell Wistar Ratten	TCM-Rezeptur <i>Dang Gui Bu Xue Tang</i> (DBT) Granulat Astragali radix, Angelicae sin. radix (5:1)	Bei IR-Wistar-Ratten führte DBT 2,5g/kg nach 14d zur sign. BZ-Senkung. Insulin, TG und das KG wurden nicht beeinflusst.  Rosiglitazon 4mg/kg/d führte zur sign. Senkung von BZ, Insulin-, TG, aber auch zur sign. Zunahme des KG.	DBT besserte den BZ und die IR, nicht den Fettstoffwechsel, im Gegensatz zu Rosiglitazon. DBT besserte die defekte Insulinwirkung über ein verstärktes Post-Insulin-Rezeptorsignal. Der IRS-1 assoziierte	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Insulinresistenz nach Diät mit 60% Fructose  Dauer 14d	<b>Intervention:</b> DBT 0,5g/kg/d DBT 1,5g/kg/d DBT 2,5g/kg/d <b>Kontrolle:</b> Rosiglitazon 4mg/kg/d	oGTT bei IR-Ratten: nach 2h lag der BZ noch weit über Ausgangswert.  oGTT bei I- Ratten plus DBT 2,5g/kg oder Rosiglitazon 4mg/kg/d: nach 2h kehrte der BZ zum Ausgangswert zurück.  DBT oder Rosiglitazon konnten den bei IR pathologisch verringerten Phosphorylierungsgrads von IR/IRS-1 und von Post-IR-Substraten PI 3K, Akt, AS160 signifikant verbessern und erhöhten signifikant die Translokation von GLUT 4.	PI-3 Kinase Schritt und die GLUT 4 Translokation wurden verstärkt.  DBT könnte als adjuvante Therapie bei der Diabetes mellitus Therapie nützlich sein.	
(B44) Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ -FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth					
Gu C.; Zeng Y.; 2015	Tierversuch IR-Modell Sprague-Dawley Ratten fettreiche Diät  Dauer 8 Wochen	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b> APS 700 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> Placebo: NaCl 0,9%	Im IR-Ratten-Modell verringerte ASP sign. das KG, den Insulinspiegels, und die HOMA-IR.  APS verringerte sign. das Lebergewicht und die Fetttropfen in Hepatozyten. APS hatte keinen Einfluss auf viszerale Fettmenge.  APS führte zur sign. Erhöhung des bei IR verringerten FGF21 (Fibroblast growth factor 21), der mRNA-Expression von PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ , des Proteinspiegels von SIRT1, FGF21 NF- $\kappa$ B (Leber, Serum). APS verringerte hepatische Acetylierungs-Reaktionen.	Eine frühe Therapie mit APS bei IR könnte eine neue, sichere und effektive therapeutische Strategie für T2DM werden.  APS besserte nach 8 Wo den gestörten Glukolipid Metabolismus und die IR. APS verbesserten den intrahepatischen SIRT1-PPAR $\alpha$ -FGF21 Signalweg und verringerten die chronische Entzündung.  Der genaue Wirkmechanismus muss noch weiter erforscht und ausgearbeitet werden.	positiv
(B45) Effect of Astragalus membranaceus (Fisch) Bunge extract on streptozocin-induced diabetic in rats					
Huo, M.-L.; Yuan, K.; 2016	Tierversuch STZ-T2DM Ratten  Dauer 30 Tage	TCM-Einzeldroge Astragali radix (H2O Extrakt) (AR) <b>Intervention:</b> AR 40 mg/kg/d AR 80 mg/kg/d AR 160 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> NaCl 0,9% Glibenclamid 1mg/kg/d	AR 160 mg/kg senkte bei T2DM Ratten sign. die pathologisch erhöhte FBG von durchschnittlich 276,74 mg/dl auf 109,438 mg/dl, das Serumkreatinin und den Serumharnstoff, erhöhte sign. den pathologisch erniedrigten Insulinspiegel von 6,23 uU/ml auf 13,96 uU/ml und Antioxidationsmarker wie Superoxid-dismutase (SOD), reduziertes Glutathion (GSH), Glutathionperoxidase (GPx) und Katalase (CAT) in Leber und Nieren.	Der wässrige AR-Extrakt besitzt eine dosisabhängige starke antioxidative Aktivität, die für seine hypoglykämische Eigenschaften bei T2DM verantwortlich sein könnte. Durch die verringerte Lipidperoxidation verringert sich auch das Risiko der Entwicklung diabetischer Komplikationen. Weitere pharmakologische und biochemische Studien sollten die verantwortlichen Wirkstoffe bestimmen und den Wirkungsmechanismus aufklären.	positiv
(B46) Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of Astragalus membranaceus in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism					
Mao X.-Q.; Yu F.; 2009	Tierversuch IR-Modell /HFD C57BL/6J Mäuse	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS)	APS 700mg/kg/d verringerte bei IR-Mäusen sign. den HOMA-IR, das KG, den viszeralen Fettanteil, das Leberfett, TG, FFA, den postprandialen BZ, den Insulin- und Leptin-Spiegel.	APS wirkte sign. hypoglykämisch, verringerte die IR und ER-Stress unter hyperglykämischen Bedingungen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer 8 Wochen Zellkulturen IR-Modell: C2C12 Myoblasten ER Stress Modell HepG2 Dauer 24h	<b>Intervention:</b> IR-Mäuse APS 700mg/kg/d Zellkulturen APS 200µg/ml/24h	Im IR-Modell mit C2C12 Myoblasten führte APS 200 µg/ml/24h zu einer sign. Steigerung der verringerten Glukoseaufnahme, zur Verringerung der Expression und Aktivität von PTP1B (negativer Regulator des Insulinsignals). Im ER Stress Modell HepG2 verstärkte APS die Kapazität des ER. Der Anti-Adipositas-Effekt und der lipidsenkende Effekt von APS ist wahrscheinlich auf die Verringerung der Leptinresistenz zurückzuführen.	Die zugrundeliegende Wirkmechanismen könnten die Hemmung der hepatischen PTPB1 Expression und Aktivität, die Aktivierung des Insulin-Postrezeptorsignals, die Verringerung des ER-Stress bei Hyperglykämie und die Verringerung der Leptinresistenz sein.	
(B47) Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R in vitro and in diabetic KKAY mice					
Liu Q.; Shuainan L.; 2017	Tierversuch T2DM Modell KKAY Mäuse  Dauer 10 Wochen  Zellkulturstudie insulinresistente L6-Muskelzellen (durch Palmitat)	TCM-Rezeptur <i>JinQiJiangTang</i> (JQ-R): Astragalus Saponine, Coptis Alkaloid, Lonicerae flos mehrwertige Alkohole <b>Intervention:</b> T2DM Mäuse JQ-R 100 mg/kg JQ-R JQ-R 200 mg/kg JQ-R Metformin 100 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Metformin 100 mg/kg/d NaCl 0,9% IR- Muskelzellen: JQ-R 2,5 und 5 mg/ml	JQ-R100/ 200: senkte sign. dosisabhängig pathologisch erhöhte FBG, BZ, TAG, FFA, TC, LDL-C-Werte. Im euglykämischen Clamp Test: sign. Erhöhung der Glukosemetabolisierungsrate: (T2DM: 6,67 mg/kg/min, JQ-R100: 12,87 mg/kg/min, JQ-R200 15,27 mg/kg/min) JQ-R verringerte oxidativen Stress: Verringerung MDA und iNOS um mehr als 50%, Erhöhung der SOD. JQ-R hemmte der Phosphorylierung / Aktivierung der JNK- und MAPK-Signalübertragung und die proinflammatorische Phosphorylierung von IκB α und NF-κB in L6-Muskelzellen. JQ-R verstärkte die Glukoseaufnahme durch vermehrte Phosphorylierung von AKT.	JQ-R regulierte effektiv den Glukosestoffwechsel, linderte oxidativen Stress und damit verbundene Entzündungsreaktionen. JQ-R stimulierte bei T2DM KKAY-Mäusen die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel über den insulinabhängigen PI3K-AKT-Signalweg. JQ-R könnte für die Prävention und Behandlung von Diabetes nützlich sein.	positiv
(B48) Astragaloside IV improved barrier dysfunction induced by acute high glucose in human umbilical vein endothelial cells					
Li H.-B.; Ge Y.-K. 2006	Zellkulturstudie  HUVEC hochkonzentrierte Glukoselösung [27,8mM]  physiologische Glukoselösung	TCM-Einzeldroge Astragali radix Einzelwirkstoff Astragalosid IV (AS IV) (Saponin) 99,3% <b>Intervention:</b> 1h Vorbehandlung mit Astragalosid IV 0,5 µg/ml 5,0 µg/ml	Hochkonzentrierte Glukoselösung beeinträchtigte die Endothelbarrierefunktion, die Permeabilität nahm zu. Dabei wurde das F-Aktin (Zytoskelett) umverteilt. Dadurch traten interzellulären Lücken auf mit erhöhter Endothelpermeabilität auf. Astragalosid IV verringerte signifikant dosisabhängig bei HUVEC Zellkulturen [27,8mM] die erhöhte Endothelpermeabilität durch eine hochkonzentrierte Glukoselösung.	Astragalosid IV schützte HUV-Endothelzellen vor Schäden an der Endothelbarriere, welche durch Hyperglykämie induziert wurden. Eine erhöhte Endothelpermeabilität stellt ein Schlüsselereignis in der diabetischen Pathogenese von mikro- und makrovaskulären Ereignissen dar. Diese Studienergebnisse befürworten die klinische Anwendung von Astragalosid IV zur Prävention von T2DM-Komplikationen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	[5,5mM]	50,0 µg/ml	AS IV hemmte die PCK $\alpha$ /PCK $\beta$ 2 Aktivierung und Überexpression. AS IV hemmte die F-Actin (Zytoskelett) Umverteilung.		
(B49) Calycosin entered HUVECs and ameliorated AGEs-promoted cell apoptosis via the Bcl-2 pathway					
Xu Y.; Xiong J.; 2014	Zellkulturstudie HUVEC  +AGE 200µg/ml	TCM-Einzeldroge Astragali radix Einzelwirkstoff: Calycosin (Isoflavonoid) <b>Intervention:</b> Calycosin 1x10 <sup>-8</sup> M	Calycosin erhöhte sehr stark die antiapoptotische Bcl-2 Expression, verringerte die proapoptotische Bax und Bad Expression und den AGE's induzierten oxidativen Zellstress.	Calycosin scheint die endotheliale Dysfunktion zu verbessern, durch Verringerung der durch AGE's induzierten Apoptose.	positiv
(B50) Effects of astragaloside IV on pathogenesis of metabolic syndrome in vitro					
Xu M.-E.; Xiao S.-Z.; 2006	Zellkultur  Präadipozyten von Sprague-Dawley Ratten  HUVEC in hochkonzentrierter Glukoselösung.	TCM-Einzeldroge Astragali radix Einzelwirkstoff: Astragalosid IV (AS IV) <b>Intervention:</b> AS IV 3 µg/ml AS IV 10 µg/ml AS IV 30 µg/ml <b>Kontrolle:</b> Rosiglitazon 3µg/ml	AS IV förderte die insulininduzierte Differenzierung zu Adipozyten. In hochkonzentrierter Glukoselösung sank die Glukoseaufnahme um 44%. Der Zusatz von AS IV 30 µg/ml: konnte die Glukoseaufnahme wieder sign. steigern, etwas geringer als die Rosiglitazon. AS IV 10 µg/30 µg/ml steigerten die PPAR $\gamma$ Expression. HUVEC: TNF- $\alpha$ Zusatz verringerte den Anteil der Lebenszellen um 30% und führte zu einer abnormal hohen intrazellulären freien Ca <sup>2+</sup> Konzentration. AS IV 30 µg/ml oder Rosiglitazon 3 µg/ml Zusatz erhöhten den Lebendzellanteil sign. und senkten die intrazelluläre freie Ca <sup>2+</sup> Konzentration.	AS IV kann die Differenzierung von Präadipozyten fördern, die IR und die endotheliale Apoptose verringern. Diese Wirkungen scheinen über die Verstärkung der PPAR $\gamma$ Expression und Hemmung der hohen freien Ca <sup>2+</sup> Konzentration zustande zukommen.	positiv
(B51) Calycosin protects HUVECs from advanced glycation end products-induced macrophage infiltration					
Xu Y.; Feng L. 2011	Zellkulturstudie  Kombi Zellkultur  HUVEC + Maus Makrophagen Zusatz: AGE 200µg/ml	TCM-Einzeldroge Astragali radix Einzelwirkstoff Calycosin (Isoflavonoid) Intervention: Calycosin 1x10 <sup>-8</sup> M	AGE-Zusatz: führte zur sign. Steigerung der Makrophagen Migration durch die endotheliale Mikroporenmembran, zur Steigerung der Expression von ICAM-1(ICAM vermittelt die Adhäsion von Entzündungszellen), von TGF- $\beta$ 1, RAGE (AGE-Rezeptor) Calycosin Zusatz konnte signifikant die Makrophagen Migration und Adhäsion an endotheliale Zellen verringern, dabei wurden TGF- $\beta$ 1, ICAM-1 und RAGE Down-reguliert.	Calycosin konnte die AGE induzierte Makrophagen Migration und Adhäsion an endotheliale Zellen verringern und die lokale Entzündung lindern. Die AGE's-induzierte Überexpression von ICAM-1, TGF-beta1 und RAGE in HUVEC wurde durch Calycosin signifikant gehemmt. Diese Wirkungen scheinen über den Estrogenrezeptor ERK 1/2-NF- $\kappa$ B Weg vermittelt zu werden.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B52) Protective effects of an herbal formulation of Radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii on streptozotocin-induced apoptosis in pancreatic beta-cells: an implication for its treatment of diabetes mellitus					
Chan J. Y.-W. Leung P.-C. 2008	Zellkulturstudie  Ratten- Pankreas $\beta$ -Zellen (RIN-m5F Zellen) + STZ-Zusatz	TCM-Rezeptur SR10 (3 Bestandteile) Astragali radix, Codonopsis radix, Lycii cortex (3:3:1) <b>Intervention:</b> SR10 6,25 $\mu$ g/ml SR10 12,50 $\mu$ g/ml SR10 25,00 $\mu$ g/ml	SR10 konnte dosisabhängig die STZ induzierte $\beta$ -Zellapoptose hemmen. SR10 (6.26 $\mu$ g/ml) steigerte die Zellüberlebensrate auf 70%, SR10 (12,5 $\mu$ g/ml) auf 85% und SR10 (25 $\mu$ g/ml) auf 90 %.  SR10 verringerte dosisabhängig Apoptosezeichen, die Expression von Apoptose regulierenden Proteinen und wirkte antioxidativ (Hemmung der NO-Bildung und iNOS-Expression).	SR10 konnte $\beta$ -Pankreaszellen vor STZ induzierter Apoptose in vitro schützen. SR10 wirkte antioxidativ und reduzierte die NO-Bildung.  Eine in vivo Studie zur Verifizierung der antidiabetischen und antioxidativen Wirkungen wird empfohlen.	positiv
(B53) Differential effects of isoflavones, from Astragalus membranaceus and Pueraria thomsonii, on the activation of PPARalpha, PPARgamma, and adipocyte differentiation in vitro					
Shen P.; Liu M.H. 2006	Zellkulturstudie HeLa (Zervix Karzinom Zellen)  HepG2 (Leberzell- karzinom Zellen)  3T3-L1 Prädipozyten	TCM-Einzeldrogen <b>Intervention:</b> Puerariae radix Astragali radix 250mg/L Isoflavone: Formononectin Calycosin	Screening von 8 antidiabetischen Drogen auf PPAR $\alpha$ und PPAR $\gamma$ Aktivierung. Von den 8 untersuchten EtOH-Kräuterextrakten konnten Astragali radix und weniger stark Puerariae radix PPAR $\alpha$ / PPAR $\gamma$ gleichzeitig aktivieren.  Astragali radix 250 mg/L führte zu einer Aktivitätssteigerung bei PPAR $\alpha$ um 60%, bei PPAR $\gamma$ um 120%.  Als Wirkstoffe identifizierte das Screening die Astragalus-Isoflavone: Formononectin und Calycosin. Diese sind schwache duale Agonisten von PPAR $\alpha$ und PPAR $\gamma$ . Formononectin war der wirksamste duale PPAR-Agonist.	Schwache, duale PPAR $\alpha$ / $\gamma$ Agonisten könnten bei T2DM wirksam und nützlich sein. Sie zeigen nicht die schweren UAW der reinen PPAR-Agonisten (wie Pioglitazon oder Fenofibrat).	
(B54) Astragalus membranaceus Inhibits Inflammation via Phospho-P38 Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) and Nuclear Factor (NF)- $\kappa$ B Pathways in Advanced Glycation End Product-Stimulated Macrophages					
Qin Q.; Niu J. 2012	Zellkulturstudie  Ana-1 Maus- Macrophagen Zelllinie Zusatz: AGE 25-200 mg/L 24h Einwirkzeit	TCM-Einzeldroge Astragali radix EtOH-Extrakt (AME) <b>Intervention:</b> AME 5-40 $\mu$ L/ml 1h Vorbehandlung	Der AGE 100 mg/L/24h führten zur sign. Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-1 $\beta$ und TNF- $\alpha$ durch Makrophagen.  Die Vorbehandlung mit AME 5-40 $\mu$ L/ml konnte diese erhöhte Zytokin Bildung sign. hemmen.  AGE erhöhen signifikant die Phospho-p38 MAPK mRNA und Protein Expression sowie die NF- $\kappa$ B Aktivierung. Die AME-Vorbehandlung konnte dies signifikant hemmen.  AME (5-40 $\mu$ L/ml) führten zu keiner Beeinträchtigung der Zellebensfähigkeit.	AME konnte die AGE induzierte Bildung von inflammatorischen Enzymen in Makrophagen hemmen. Die Entzündung wurde durch down-Regulierung des p38 MAPK und NF- $\kappa$ B Signalwegs verringert.  Dies zeigt das therapeutische Potenzial von AME bei T2DM gegen AGE' s vermittelte Entzündungsreaktionen.  Weiterführende Studien werden empfohlen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B55) Formononetin Attenuates IL-1 $\beta$ -Induced Apoptosis and NF- $\kappa$ B Activation in INS-1 Cells					
Wang Y.; Zhu Y. 2012	Zellkultur Insulinom- $\beta$ - Zelllinie von Ratten (INS-1 Zusatz: IL-1 $\beta$ 50ng/mL/ 24h	TCM-Einzeldroge Astragali radix Einzelwirkstoff Formononetin  <b>Intervention:</b> Formononetin 0,1 /0,5 /1 /5 /10 $\mu$ mol/L	Zusatz von IL-1 $\beta$ 50 ng/ml für 24h zu INS-1 Zellen induzierte die Apoptose der $\beta$ -Zellen. Formononetin schützte dosisabhängig vor der IL- $\beta$ induzierten Apoptose ab 1 $\mu$ mol/L. IL-1 $\beta$ (10 ng/mL) induzierte eine NF- $\kappa$ B vermittelte iNOS-Aktivierung und damit NO-Bildung. IF-1 $\beta$ aktivierte weiter den Apoptoseweg (Bax, Bcl-2, Caspase Expression) Alle IL-1 $\beta$ induzierten Veränderungen wurden durch Formononetin dosisabhängig ab 0,5 $\mu$ mol/L signifikant gehemmt.	Die Studie zeigte, dass Formononetin die IL-1 $\beta$ induzierte NF- $\kappa$ B Aktivierung, NO-Bildung und $\beta$ -Zell-Apoptose hemmen konnte. Dieser Wirkstoff könnte in Zukunft in der klinischen Anwendung bei der Therapie von Diabetes mellitus nützlich sein.	positiv
(B56) Effects of Traditional Chinese Medicinal Plants on Anti-insulin Resistance Bioactivity of DXMS-Induced Insulin Resistant HepG2 Cells					
Ma J.-Z.; Yang L.-X. 2014	Zellkulturstudie  HepG2 Zellen + Dexamethason Insulinresistent durch DXMS 1 $\mu$ mol	TCM-Einzeldrogen 16 Drogen wurden untersucht <b>Intervention:</b> Astragali radix MeO- Extrakt 25/50/100 $\mu$ g/mL	Basierend auf klassischen chinesischen Texten wurden 16 bei Diabetes häufig angewendete TCM-Drogen untersucht. Glukoseaufnahme-fähigkeit: 11 der 16 TCM-Drogen konnten die Glukoseaufnahme-fähigkeit in insulinresistente HepG2 Zellen erhöhen. Astragalus radix MeOH-Extrakt und auch Coptidis rhizoma MeOH-Extrakt konnten die Glukose-Aufnahme-fähigkeit nicht steigern und zeigten keine Insulinresistenz mindernde Wirkung. Astragali radix war nicht toxisch.	Astragali radix MeOH-Extrakt hatte keine Insulinresistenz mindernden Wirkungen. Er zeigte keine Toxizität. In früheren Studien wurde festgestellt, dass Methanol-Drogenextrakte im Vergleich zu Wasserextrakten andere biologische Aktivitäten aufwiesen. Zukünftige Studien sollten auch die traditionelle Anwendungsform, den wässrigen Dekokt berücksichtigen.	negativ
(B57) Astragalosides Isolated from the Root of Astragalus Radix Inhibit the Formation of Advanced Glycation End Products					
Motomura K.; Fujiwara Y. 2009	Experimentelle Studie  BSA: Rinderserum- albumin 2mg/ml Zusatz: Ribose: 33 mM/ 37°C, 100mM/ 60°C	TCM-Einzeldroge <b>Wirksame Intervention:</b> Astragali radix Einzelwirkstoffe: Astragaloside I, II, III, IV, V, VI, VII Isoastragaloside I, II	Screening von 50 TCM-Drogenextrakten auf Fähigkeit die AGE-Bildung zu hemmen. Als Marker für die AGEs (Advanced Glycation End Products) Bildung dienten CML (Carboxymethyllysin) und Pentosidin. Die Bildung war temperaturabhängig und zeitabhängig. Die Hemmung der AGE's (CML und Pentosidin) Bildung erfolgte durch die Astragaloside I,II,III,IV,V,VI,VII und Isoastragaloside I, II. Am stärksten wirksam war Astragalosid V. Astragalosid IV hemmte nur die Pentosidin-Bildung. CML-Bildung: a. Amadoriprodukt Oxidation, b. Glyoxal Weg. Pentosidin Bildung: Oxidation von glykierten Proteinen (aus Ringschlussbildung: Ribose mit Lysin + Arginin)	Astragaloside hemmen die Bildung von AGE's Astragalosid V: hemmte CML und Pentosidin Bildung. Astragalosid IV dagegen hemmte nur die Pentosidin Bildung. Daher hemmen AS IV und AS V verschiedene Wege der AGE's Bildung. AGE-Hemmern könnten eine neue therapeutische Strategie für Diabetes mellitus und diabetische Folgekrankheiten darstellen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(B58) Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation					
Liu J.; Zhang J.-F.; 2013	Zellkulturstudie  L6 Myoblasten Zelllinie  HeLa Zellen ohne Liverkinase B1 (AMPK-Aktivator)	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b> APS: 100 µg/ml APS: 200 µg/ml APS: 400 µg/ml APS: 800 µg/ml APS: 1600 µg/ml <b>Kontrollen:</b> Insulin Rosiglitazon Metformin	APS 100, 200, 400, 800, 1600 µg/ml erhöhten zeit- und konzentrationsabhängig die insulinunabhängige Glukoseaufnahme in L6 Myoblasten: Die maximale Glukoseaufnahme wurde durch APS 400 µg/ml nach 36h erreicht.  APS verstärkte die Glukoseaufnahme durch Aktivierung (Phosphorylierung) der AMPK und von AS160.  Dies wird entweder durch die Ca <sup>2+</sup> /Calmodulin-abhängige Proteinkinase-Kinase β (CaMKKβ) oder die Leberkinase B1 (LKB1) vermittelt. Weiter ist auch das erhöhte zelluläre AMP: ATP-Verhältnis zusätzlich involviert.  Compound C, ein selektiver AMPK-Inhibitor, hemmte die ASP stimulierte Glukoseaufnahme, aber nicht die insulinvermittelte Glukoseaufnahme.  AMP hemmt die AMPK-Phosphatase bei metabolischem Stress. Rosiglitazon und Metformin erhöhten ebenso den zellulären AMP-Spiegel.	Es gibt zwei Hauptsignalwege, die am Glukosetransport in den Skelettmuskel beteiligt sind. Einer ist der Insulinsignalweg und der andere ist der AMPK-Signalweg.  APS: stimuliert die insulinunabhängige Glukoseaufnahme in L6 Myotuben über den AMP-AMPK/-AS-160 Weg	positiv
(B59) Amelioration of insulin resistance in rat cells by Astragalus polysaccharides and associated mechanisms					
Liu H.; Bai J.; 2014	Zellkulturstudie  3T3-L1 Ratten Adipozyten	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b> APS 0,001 µg/µl/48h APS 0,1 µg/µl/48h APS 10 µg/µl /48h	APS-Wirkung auf die Sekretion des Schutzfaktors Adiponectin durch 3T3-L1 Adipozyten: 0,001 µg/µl APS: Verringerung der Adiponectin Sekretion. 0,1 µg/µl APS: sign. Erhöhung der Adiponectin Sekretion 10 µg/µl APS keine Veränderung APS-Wirkung auf die Sekretion von proinflammatorischem IL-6 durch 3T3-L1 Adipozyten: APS konnte konzentrationsabhängig zunehmend die IL-6 Sekretion hemmen.	APS zeigten konzentrationsabhängig unterschiedliche Wirkungen auf die Sekretion des Schutzfaktors Adiponectin.  Die Sekretion des entzündungsfördernden IL-6 konnten APS dosisabhängig zunehmend stärker hemmen.  APS könnten ein neuer therapeutischer Ansatz in der klinischen Behandlung von Diabetes mellitus sein. Weitere Studien zum Wirkmechanismus von APS sind nötig.	positiv
(B60) Astragalus polysaccharide induces anti-inflammatory effects dependent on AMPK activity in palmitate-treated RAW264.7 cells					
Lu J.; Chen X.; 2013	Zellkultur  RAW264.7 Zellen Makrophagen +	TCM-Einzeldroge Einzelwirkstoffe Astragalus Polysaccharide (APS) <b>Intervention:</b>	APS modulierten inflammatorische Gene in RAW264.7 Zellen: Erhöhung der antiinflammatorischen Genexpression von: IL-10, MMR (Macrophage mannose receptor), Arginase, Dectin-1, YM-1, YM-2 sign. Verringerung der proinflammatorischen Genexpression von: IL-1β, iNOS, MCP-1 (Monozyten chemoattractant protein-1), CD11c, IL-6 (außer TNF-α)	APS modulierten bei RAW264.7 Zellen die Expression proinflammatorischer Gene und fördert die Expression der antiinflammatorischen Gene  Die antiinflammatorischen Wirkungen waren abhängig von der AMPK-Aktivität.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Zusatz Palmitat 0,5 mM/12h Compound C	APS 400 µg/ml/24h	Palmitat Zusatz: erhöhte die IL-1β Sekretion und verringerte die AMPK-Aktivität. APS steigerten wieder die AMPK-Aktivität dosis- und zeitabhängig. Der Compound C (AMPK-Inhibitor) Zusatz zu ASP (400µg/ml/24h) führt zum Verlust der AMPK-Aktivität und der APS-Schutzwirkung.	ASP verstärkten die AMPK-Aktivität. ASP könnten daher nützlich sein für die Prävention und Therapie von inflammatorischen Krankheiten sein.	
(B61) Screening and structural characterization of potential α-glucosidase inhibitors from Radix Astragali flavonoids extract by ultrafiltration LC-DAD-ESI-MS n					
Jiang W.; Kan H.; 2015	Experimentelle Studie  α-Glucosidase Hemmfähigkeit  Acabose = (α-Glucosidase-hemmer)	TCM-Einzeldroge Astragali radix <b>Intervention:</b> Flavonoid-Extrakt und aktive Wirkstoffe Flavonoide Calycosin Calycosin-7-O-β-D-Glu-kosid Calycosin-7-O-β-D-Glu-kosid-6-O-Malonat Ononin Formononetin Formononetin-7-O-β-Glukosid-6-Malonat Biochanin	Screening von potenziell antidiabetischen Pflanzen auf α-Glucosidase-Hemmwirkung: Der Flavonoid-Extrakt von Astragalus radix zeigte eine konzentrationsabhängige Hemmung der α-Glucosidase. ICD 50 = 2.888 mg/ml (IC50= Konzentration für 50% Enzymhemmung) 7 Wirkstoffe wurden weiter daraus auf α-Glucosidase-Hemmwirkung analysiert: wirksam waren: Biochanin A: IC50 = 0,020mM Formononetin: IC50 = 0,027mM Als Kontrolle diente Acabose mit IC50 = 0,382mM	Einer der zugrundeliegenden Mechanismen für die hypoglykämische Wirkung von Astragali radix ist die Hemmung der α-Glucosidase Der Astragali radix Flavonoid-Extrakt hemmt die α-Glucosidase Aktivität konzentrationsabhängig. Die Inhaltsstoffe Biochanin A und Formononetin waren deutlich effektiver als von Acarbose.	positiv

## 4.3 Gruppe B: Studien mit Astragali radix

### 4.31 Metaanalysen, Systematische Reviews

#### **(B0) „The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: A (preliminary) meta-analysis“ (Tian H. et al. 2016) Meta-Analyse**

Astragali radix *Huangqi* wird in der TCM häufig zur Stärkung von Qi (Lebensenergie) bei der Behandlung von Diabetes mellitus und seinen Komplikationen eingesetzt. Astragali radix, die getrocknete Wurzel von „*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. Var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao“ oder „*Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge.“ (Familie Leguminosae) wird routinemäßig als Schlüsselkomponente in traditionellen chinesischen Antidiabetika-Rezepturen verwendet. Astragali radix tonisiert Qi und hebt Yang (Yang bedeutet hauptsächlich Körperfunktion), reguliert das Immunsystem, verringert Schweiß und fördert die Bildung von Körperflüssigkeiten. Bis heute wurden mehr als 100 Inhaltsstoffe in Astragali radix identifiziert, darunter Flavonoide, Saponine, Polysaccharide, Aminosäuren (Tian et al., 2016).

Ziel der Meta-Analyse war, die Bewertung der Wirkung und Sicherheit von Astragali radix bei der adjuvanten Therapie von Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM). Dazu wurde eine umfassende Datenbankrecherche (PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure Database (CNKI), Wanfang Data und SinoMed) bis Dezember 2015 durchgeführt. Insgesamt wurden 13 RCTs und halb randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1054 Teilnehmern in diese Metaanalyse einbezogen. Alle Studien wurden in China durchgeführt und untersuchten Chinesen. Alle Studienteilnehmer erfüllten die T2DM Diagnosekriterien nach WHO oder der American Diabetes Association (ADA). Das Durchschnittsalter der Patienten lag zwischen 46 und 67 Jahren und der Krankheitsverlauf zwischen 4 und 12 Jahren. Studien in denen Astragali radix nur als Teil einer Rezeptur untersucht wurde, wurde ausgeschlossen. Astragali radix wurde in zwei Untergruppen eingeteilt: Kontrollgruppe vs. Astragalus-Injektion (AI 9x) und Kontrollgruppe vs. Astragalus wässriges Dekokt (AAD 4x). Die Teilnehmer der Kontrollgruppe verwendeten orale Antidiabetika (OADs)

und/oder Insulin oder eine konventionelle Behandlung (moderate Bewegung, Diätkontrolle, Diabeteschulung) oder Placebo (Tian et al., 2016).

Die gepoolten Ergebnisse zeigten, dass im Vergleich zur Kontroll-Gruppe sowohl die Astragalus-Injektion-(AI)-Gruppe als auch die Astragalus-Dekokt-(AAD)-Gruppe signifikant den Nüchternblutzucker und den postprandialen Blutzucker reduzieren konnten:

**FPG:** AI-Gruppe (WMD=-0,28, 95% CI=-0,46 bis -0,10, P=0,002, I(2)=18,5%) und AAD-Gruppe (WMD=-0,83, 95% CI=-1,07 bis -0,58, P=0,000, I(2)=0,0%).

**PPG:** AI-Gruppe (WMD=-0,47, 95% CI=-0,77 bis -0,17, P=0,002, I(2)=46,8%) und AAD-Gruppe (WMD=-1,19, 95% CI=-1,63 bis -0,75, P=0,000, I(2)=49,3%)

Die AAD-Gruppe allein zeigte eine signifikante Wirkung bei:

**FINS:** AAD-Gruppe (SMD=-0,33, 95% CI=-0,55 bis -0,10, P=0,005, I(2)=1,0 %)

**HOMA-IR:** AAD-Gruppe (SMD=-1,66, 95% CI=-3,24 bis -0,09, P=0,038, I(2)=94,0%)

Das Biasrisiko wurde gemäß dem Cochrane Risk of Bias Assessment Tool von zwei Forschern unabhängig voneinander bewertet. Alle Studien bis auf eine (Zhou et al., 2007) beschrieben nicht eine Verblindung von Teilnehmern und Personal im Detail. Mit Ausnahme von einer Studie wurden keine genauen Angaben zu den Randomisierungsmethoden gemacht. Die Studien waren wahrscheinlich heterogen bezüglich der Dosierungen, der Behandlungsdauer und einem „unklaren Bias-Risiko“, im Zusammenhang mit Verblindung, Patientenzuordnung und Fehlen von detaillierten Beschreibungen von Patientenmerkmalen (wie BMI).

In nur drei Untersuchungen wurden Nebenwirkungen untersucht. Es waren keine Nebenwirkungen beobachtet worden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass Astragali radix bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes als Zusatztherapie von Nutzen sein kann. Die Behandlung mit Astragali radix bei T2DM kann zur Blutzuckerkontrolle beitragen und möglicherweise zur Prävention oder Verzögerung von Langzeitkomplikationen beitragen. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und der begrenzten Qualität bestehender Studien sind jedoch weitere qualitativ hochwertige Studien nötig, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Astragali radix bei der Behandlung von T2DM zu bestätigen (Tian et al., 2016).

**(B1) „A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine Jinqi Jiangtang Tablet in the treatment of type 2 diabetes“ (Gao H. et al. 2019) Systematischer Review, Metaanalyse**

In China haben klinische Studien gezeigt, dass *Jinqi Jiangtang* Tabletten (JQJTT), ein TCM-Patentarzneimittel hergestellt aus *Astragali radix*, *Coptidis rhizoma* und *Lonicerae flos*, seit vielen Jahren bei der Behandlung von T2DM den Glukose- und Lipidstoffwechsel, die Insulinresistenz und die Immundefizienz verbessern kann. Diese Studie wertete mithilfe eines systematischen Reviews und einer Metaanalyse die Wirksamkeit und Sicherheit bei adjuvant zur konventionellen T2DM Therapie angewendeten JQJT-Tabletten aus. Sieben elektronische Datenbanken wurden bis 5/2018 nach geeigneten Studien durchsucht. (Cochrane Library, PubMed, Embase, Biomedical Literature Database, Chinese National Knowledge Infrastructure, Chinese Scientific Journal Database and Wanfang Database). Zwei voneinander unabhängige Prüfer führten die Datenextraktionen und die Qualitätsbewertungen durch. In die Metaanalyse eingeschlossen wurden 17 chinesische randomisiert kontrollierte Studien (RCTs) mit insgesamt 1425 Teilnehmern. Untersucht wurden Wirkungen und die Sicherheit von JQJT-Tabletten in Kombination mit konventionellen T2DM Therapeutika versus konventionellen T2DM Therapeutika alleine oder versus Placebo. 15 Studien machten genaue Angaben zu den T2DM Diagnosekriterien. Die TCM-Syndrom-Differenzierung wurde in keiner Studie berücksichtigt (Gao et al., 2019).

13 Studien verwendeten JQJT-Tabletten, hergestellt von der Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co., ein von der "China Food and Drug Administration" offiziell anerkannter Hersteller. Die Therapiedauer lag zwischen 20 Tagen und 6 Monaten. Die methodologische Qualität der Studien wurde nach den Empfehlungen der Cochrane Collaboration bewertet. ("random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data, selective reporting and other sources of bias"). Die Studien wurden entsprechend ihrem Bias-Risiko in "high risk", "low risk" und "unclear" eingeteilt. Für verschiedene Variablentypen wurden die Ergebnismaße als relatives Risiko (RR) oder Mittelwertdifferenz (MD) ausgedrückt. Entsprechend dem Wert von  $I^2$  (Maß für statistische Heterogenität)

wurde ein Modell mit festem oder zufälligem Effekt für die statistische Analyse verwendet. Die Metaanalyse zeigte, dass JJQT-Tabletten in Kombination mit konventionellen T2DM Therapeutika im Gegensatz zu T2DM Therapeutika alleine eine statistisch signifikant bessere Wirkung bei der Regulation des Glukose- und Lipidmetabolismus haben. (RR 1,34; 95%CI [1,02, 1,75]; p = 0,04). Die Ergebnisse zeigten eine statistisch signifikante bessere Verringerung des Nüchternblutzuckers (FBG) (MD -0,85; 95% CI [-1,03, -0,68]; p <0,00001), der 2hPG (MD -1,95; 95% CI [-2,33, -1,56]; p <0,00001), des HbA1c (MD -0,76; 95% CI [-1,03, -0,49], p <0,00001), des nüchtern Insulins (FINS) (MD -3,05; 95% CI [-3,69, -2,42], p <0,00001), des postprandialen Insulins (PINS) (MD-10,22; 95% CI [-13,93, -6,50]; p <0,00001), des HOMA-IR (MD-1,11; 95% CI [-1,55, -0,68]; p <0,00001), LDL-C (MD -0,37; 95% CI [-0,63, -0,11]; p = 0,006), des TC (MD -0,46; 95% CI [-0,85, -0,08]; p = 0,02), der TG (MD -0,34; 95% CI [-0,47, -0,20]; p <0,00001) mit JJQT plus konventionelle Therapie versus konventionelle Therapie alleine (Gao et al., 2019).

Bei der Gesamtinzidenz von unerwünschten Ereignissen und Hypoglykämien gab es keinen statistischen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppen. 8 Studien erfassten unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAW). Davon traten bei 4 Studien keine UAW auf und einer Studie machte keine näheren Angaben zu der UAW. Es wurde insgesamt von keinen schwerwiegenden UAWs berichtet. Bei einem Patienten der Interventionsgruppen und bei 5 Patienten der Kontrollgruppen trat eine leichte Hypoglykämie auf.

Die Autoren gaben als Einschränkungen dieses Reviews/Metaanalyse an: Es wurden weder TCM-Syndrom-Diagnosen noch Verbesserungen von TCM-Symptomen berücksichtigt. In den meisten der enthaltenen Studien war die Teilnehmeranzahl gering und die methodologische Qualität nicht ausreichend. Die maximale Studiendauer lag bei 6 Monaten. Dies reicht jedoch nicht aus, um auch die Langzeitschäden von T2DM zu bewerten. Die Mehrzahl der Studien machte keine Angaben zur drop-out-Quote. Das Protokoll der eingeschlossenen Studien wurde nicht registriert oder veröffentlicht. Keine der eingeschlossenen Studien führte eine Follow-up-Beobachtung im Anschluss an die Studien durch. Der Aufbau der Studien war sehr heterogen. Die Studien schlossen nur

Chinesen, keine anderen ethnischen Gruppen ein. Nicht alle Studien dokumentierten UAW. Der Begriff Hypoglykämie wurde in keiner Studie genau definiert und kontrolliert. Die Kontrollgruppen erhielten kein Placebo, das Fehlen einer Verblindung stellt einen weiteren Bias-Risikofaktor dar (Gao et al., 2019).

Die verfügbaren Ergebnisse zeigen, dass JQJTT in Kombination mit konventionellen T2DM Therapeutika im Gegensatz zu T2DM Therapeutika alleine, eine statistisch signifikant bessere Wirkung bei der Regulation des Glukose- und Lipidmetabolismus und der Verbesserung der Insulinresistenz hat. Aufgrund der zahlreichen Einschränkungen sollten die Ergebnisse laut Autoren jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Es werden länger dauernde, multinationale klinische Studien mit höherer Studienteilnehmerzahl, höherwertiger methodologischer Qualität für eine sichere Beurteilung empfohlen (Gao et al., 2019).

**(B2) „Prevention of Type 2 Diabetes with the Chinese Herbal Medicine Tianqi Capsule: A Systematic Review and Meta-Analysis“ (Pang B. et al. 2017)**

Die Prävention des Typ-2-Diabetes (T2DM) ist eine große Herausforderung. In China haben viele Studien gezeigt, dass *Tianqi*-Kapseln den HbA1c und den Blutzucker senken können. Sie setzen sich aus *Astragali radix*, *Trichosanthis radix*, *Coptidis rhizoma*, *Ginseng radix*, *Dendrobii caulis*, *Ecliptae herba* und *Cortex Lycii cortex*, *Ligustri fructus* und *Corni fructus* zusammen. Klinische Studien und Tierversuche haben zuvor gezeigt, dass *Tianqi*-Kapseln das Risiko an T2DM zu erkranken und den Blutzucker senken können. Evidenzbasierte Beweise und Bewertungen der Sicherheit von *Tianqi* Kapseln stehen noch aus. Hierzu diente dieser systematische Review mit Metaanalyse. Sieben elektronische Datenbanken wurden nach geeigneten Studien bis 1. Mai 2017 durchsucht. Eingeschlossen wurden nur randomisierte kontrollierte Studien (RCTs), die *Tianqi*-Kapseln bei gestörter Glukosetoleranz (IGT) untersuchten. Die Datenextraktion und Qualitätsbewertung erfolgten gemäß den Cochrane-Standards. Insgesamt wurden sechs Studien mit 1027 Probanden eingeschlossen. Die Metaanalyse ergab, dass Teilnehmer, die *Tianqi*-Kapseln plus Lifestyle-Modifikation (LM) erhielten, im Vergleich zu Placebo/LM allein, eine

geringere Wahrscheinlichkeit hatten an T2DM zu erkranken (RR 0,55, 95% CI 0,44–0,68). Probanden, die *Tianqi*-Kapseln plus LM erhielten, hatten weiter eine höhere Wahrscheinlichkeit im Vergleich zu Placebo/LM allein, dass sich der Blutzucker wieder normalisierte (RR 0,69; 95% CI 0,62–0,78) (Pang et al., 2017). Weiter zeigten sie einen verringerten Nüchternblutzucker: FBG MD - 0,35; 95% CI - 0,55 bis - 0,16 und einen verringerten 2h postprandialen Blutzucker: 2hPG: MD - 1,04; 95% CI - 1,75 bis - 0,32. Vier Studien berichteten über UAW. Die Ergebnisse zeigten, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe gab. (n = 420, RR 1,18; 95% CI 0,58–2,40). Es traten in beiden Gruppen leichte UAW auf, wie Magen-Darm Probleme, Hautausschläge, Schwäche, Gewichtsverlust, häufiges Wasserlassen, Genitalschwellung, Leukozytose, verringerter Hb-Wert und erhöhtes Eiweiß im Urin. Bei Patienten mit IGT konnten *Tianqi*-Kapseln das Risiko des Fortschreitens hin zu einem manifesten T2DM verringern und die Wahrscheinlichkeit einer Normalisierung des Blutzuckers erhöhen.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit den Ergebnissen der Studie „Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance“ von (Grant et al., 2009) überein, an der sowohl IGT- als auch IFG-Patienten teilnahmen. Dies deutet darauf hin, dass chinesische Kräutermedizin plus LM die Inzidenz von Diabetes wirksamer senken kann als Placebo/LM allein. Chinesische Kräuterarzneimittel plus LM normalisierten die FBG mehr als doppelt so stark wie Placebo/LM allein. Die Stärke dieses Reviews (Pang et al., 2017) liegt darin, dass nur Studien mit höherer Qualität (Jadad-Score) einbezogen wurden, die verblindet waren und mit Placebo gearbeitet haben. Dadurch wurde die Heterogenität verringert. Beim Vergleich der Senkung des Diabetesrisikos durch *Tianqi* mit anderen groß angelegten klinischen Studien zeigten *Tianqi*-Kapseln plus moderate Lebensstiländerung eine gute Wirksamkeit. Eine strenge Lebensstiländerung allein wurde meist nicht ausreichend eingehalten. *Tianqi*-Kapseln waren im Vergleich zu chemischen Arzneimitteln sicher in der Anwendung.

Dieser systematische Review/Metaanalyse hat laut Autoren einige Einschränkungen. Es wurden nur wenige Studien untersucht, dies schränkt die

statistische Aussagekraft ein. Der durchschnittliche Follow-up-Zeitraum der eingeschlossenen Studien lag bei lediglich einem Jahr. Dies reicht nicht aus, um die langfristige Lebensqualität zu bewerten. Alle Studien wurden nur an chinesischen Probanden durchgeführt. Die vorliegende Evidenz legt nahe, dass *Tianqi*-Kapseln präventiv gegen Diabetes wirken könnten. Die Anzahl und Qualität der verfügbaren Studien sind aber noch unzureichend. Größere, besser konzipierte und qualitativ hochwertige RCTs sind noch erforderlich (Pang et al., 2017).

Aufgrund der geringen Anzahl von RCTs und der möglichen methodologischen Bias der eingeschlossenen Studien sollten die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden (Pang et al., 2017).

#### **4.32 Human-Studien**

##### **(B3) „Effect of Tang No.1 granule in treating patients with impaired glucose tolerance“ (Wei Y. et al. 2008) klinische Studie, RCT**

Die Studie untersuchte die Wirkung des TCM Fertigarzneimittels "*Tang No.1 Granulat*", welches aus 13 Kräutern, darunter *Astragali radix* besteht. Dazu wurden 140 Patienten eines chinesischen TCM-Krankenhauses, die eine gestörte Glukosetoleranz (IGT) aufwiesen und bisher noch keine Therapie erhalten hatten, analysierte. Die Einschlusskriterien waren ein BMI zwischen 18,5-35,5 kg/m<sup>2</sup>, Alter: 25-70 Jahre und das Vorliegen des TCM-Syndrommusters: Milz-Mangel, Feuchtigkeit-Hitze-Syndrom“. Ausschlusskriterien waren eine koronare Herzkrankheit, Stress, sekundäre Hyperglykämien, Schwangerschaft und Stillzeit, endokrinologische Erkrankungen sowie ein primärer oder sekundärer Bluthochdruck. Die Patienten wurden nach ihrer Besuchssequenz zufällig in zwei vergleichbare Gruppen eingeteilt. Die Kontrollgruppe (32m/38w) erhielt eine Schulung über gestörte Glukosetoleranz und die Interventionsgruppe (31m/39w) erhielt zusätzlich 2x tgl. 20 g "*Tang Nr.1 Granulat*" für 6 Monate (Wei et al., 2008).

Die Interventionsgruppe hatte signifikant verringerte FBG-, FINS-, oGTT 2h-BZ, HbA1c-, TAG- und HOMA-IR-Werte. Der HbA1c in der Interventionsgruppe Gruppe nahm von 7,08+/-1,41% auf 6,56+/-1,29% ab, während er in der

Kontrollgruppe nur von 7,02+/-1,37% auf 6,93+/-1,31% zurückging (P <0,01). In der Interventionsgruppe normalisierten sich bei 13 von 68 Patienten (19,12%) die Glukosewerte, in der Kontrollgruppe normalisierten sich die Glukosewerte nur bei 2 von 64 Patienten (3,1%). Im therapeutischen Verlauf wurden keine schweren Nebenwirkungen festgestellt.

*Tang Nr. 1 Granulat* zeigte eine gute klinische Wirkung bei einem gestörten Glukosemetabolismus und könnte geeignet sein, postprandiale Blutzucker- und Blutfettwerte zu senken und evtl. die Entwicklung zu einem Diabetes mellitus zu verhindern (Wei et al., 2008).

**(B4) „JinqiJiangtang tablets for pre-diabetes: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial“ (Wang H. et al. 2017) Klinische Studie, RCT**

Die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte klinische Studie (Trial Registration No.: ChiCTR-PRC-09000401) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des TCM Patentarzneimittels *JinqiJiangtang*-Tabletten (JQJT) bei Prä-Diabetes. Von den 400 Teilnehmern mit Prä-Diabetes in der Randomisierungsphase wurden 38 ausgeschlossen, 182 kamen in die Interventionsgruppe und 180 in die Kontrollgruppe. In fünf Zentren wurden sie 12 Monate lang behandelt. Die Teilnehmer erhielten vor den Mahlzeiten zweimal täglich 7 JQJT-Tabletten oder Placebo Tabletten. Dann wurden sie weitere 12 Monate lang nachbeobachtet. 13 Studienteilnehmer schieden aus der Interventionsgruppe und 18 aus der Placebogruppe aus. Die JQJT- und Placebo-Tabletten wurden von der Zhongxin Pharma Tianjin Longshunrong Pharmaceutical Factory hergestellt. JQJT-Tabletten enthalten *Coptidis rhizoma*, *Astragali radix*, *Lonicerae flos*. Beide Gruppen erhielten als Basisbehandlung eine Lebensstilmodifikation. Die Teilnehmer wurden während des Behandlungszeitraums monatlich und im Nachbeobachtungszeitraums im 2., 6. und 12. Monat untersucht. Die Verteilung der demografischen und klinischen Merkmale zwischen den beiden Gruppen war relativ ausgewogen. Zu den „Begleiterkrankungen“ zählten Bluthochdruck, Hyperlipidämie oder koronare Herzerkrankungen (Wang, H. et al., 2017).

Die JQJT-Gruppe zeigte im Vergleich zur Placebogruppe eine signifikant geringere Zunahme des Anteils an Diabetes-Patienten (16,5% gegenüber 28,9% im 12. Monat,  $P = 0,005$ ; 20,3% gegenüber 32,8% im 24. Monat,  $P = 0,007$ ). Der Prozentsatz der Patienten, die nach 12-monatiger Intervention wieder einen normalen Blutzuckerspiegel erreichten, betrug in der JQJT-Tablettengruppe 41,8%, verglichen mit 27,8% in der Placebogruppe. Der Prozentsatz stieg in der JQJT-Gruppe bis zum 24. Monat weiter auf 45,1% gegenüber 30,0% in der Placebogruppe ( $P = 0,003$ ) an.

Das Risiko an einem Diabetes mellitus zu erkranken lag in der JQJT-Tablettengruppe 0,58-fach geringer lag als in der Placebogruppe [Hazard Ratio (HR) (95% CI): 0,58 (0,384, 0,876),  $P = 0,010$ ].

Die Wahrscheinlichkeit wieder einen normalen Blutzuckerspiegel zu erreichen, war in der JQJT-Tablettengruppe 1,41-fach höher als in der Placebogruppe [HR (95% CI): 1,41 (1,002, 1,996),  $P = 0,0049$ ].

Die Anwendung von Antidiabetika und Medikamenten, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen können, wie Enalapril, Prednison und Furosemid, war nicht erlaubt. Andere Medikamente oder Therapien zur Behandlung von Begleiterkrankungen wurden während der Studie aus ethischen Gründen zugelassen. Die Randomisierung wurde gemäß einer zufälligen Sequenztabelle generiert. Die randomisierten Behandlungszuweisungen wurden in undurchsichtigen Umschlägen versiegelt und von einer Person kontrolliert, die nicht an der Studie beteiligt war. Die Placebo-Tabletten hatten das gleiche Aussehen, die gleiche Form, Farbe und Verpackung wie JQJT-Tabletten. Der erste Patient wurde im März 2010, der letzte im Januar 2012 aufgenommen und die Datenanalyse wurde im September 2013 durchgeführt. Insgesamt traten 8 Fälle mit UAW auf, 5 in der Placebogruppe und 3 in der JQJT-Tablettengruppe. In der Placebogruppe waren das Reizmagen, Schwindel, Brustschmerzen, Nierenfunktionsstörungen, Verdauungsstörungen und Kopfschmerzen. In der JQJT-Tablettengruppe hingegen traten Lungenentzündung, erhöhtes Urinvolumen, Blähungen sowie Protein im Urin (++) auf. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse betrug 2,8% in der Placebo- bzw. 1,7% in der JQJT-Gruppe. Die Häufigkeit dieser Ereignisse

unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $P = 0,501$ ). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

JQJT-Tabletten bestehen aus den drei chinesischen Heilkräutern *Coptidis rhizoma*, *Astragali radix* und *Lonicerae flos*. Die primären bioaktiven Bestandteile der Rezeptur sind Alkaloide, organische Säuren, Flavonoide und Saponine. Nach früheren Studien werden die hypoglykämischen Wirkungen hauptsächlich Berberin aus *Coptidis rhizoma* zugeschrieben, *Astragali radix* und *Lonicerae flos* wirken unterstützend. Berberin kann die Insulinrezeptorexpression, die Insulinsekretion, die Insulinsensitivität und die Glukoseverwertung in Leberzellen fördern, die FBG sowie die Inzidenz einer Lebersteatose durch mitochondriale Hemmung und über eine Aktivierung der AMPK (Adenosin-5'-Monophosphat (AMP) -aktivierte Proteinkinase), senken. Ferner senkt Berberin die Blutfettwerte. *Astragalus* enthält Isoflavone, Saponine und viele Spurenelemente. Es kann den Stoffwechsel verbessern, freie Sauerstoffradikale abfangen, den Blutzuckerspiegel senken und die Insulinsensitivität verbessern. *Astragalus*-Saponine verringern die Insulinresistenz und verstärken die hypoglykämischen Wirkungen von Berberin. *Lonicerae flos* senkt den Blutdruck, schützt Pankreas- $\beta$ -Zellen und die senkt den Blutzucker. Es besitzt auch antioxidative, entzündungshemmende und immunstärkende Wirkungen, die einen Beitrag zur Verbesserung der Insulinresistenz leisten könnten (Wang, H. et al., 2017).

Die eigenen Voruntersuchungen dieser Studie zu den hypoglykämischen Wirkungen von JQJT-Tabletten an diabetischen Mäusen ergaben, dass sie die AMPK-Phosphorylierung signifikant erhöhten, die AMPK-Aktivierung förderten, die Fettsynthese verringerten und die Fettsäureoxidation erhöhten, indem sie die Aktivität von Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC), Fettsäuresynthase (FAS) hemmten, die Expression von GLUT4 und Insulinrezeptorsubstrat 1 und 2 (IRS1 /2) hochregulierten, die Glukoseaufnahme im Skelettmuskel und die Insulinresistenz verbesserten. Die klinische Studie zeigte, dass JQJT-Tabletten bei prädiabetischen Patienten die Wahrscheinlichkeit an Diabetes zu erkranken wirksam verringerte und die Wahrscheinlichkeit einer Blutzuckernormalisierung nach der Behandlung in der prä-diabetischen Bevölkerung wirksam verbesserte wirksam erhöhte. Nach ca. 3 Monaten trat die Wirkung von JQJT-Tabletten ein und war während des 12-monatigen Therapiezeitraums am deutlichsten. Mit

zunehmender Studiendauer nahmen die hypoglykämischen Wirkungen wieder ab, was auf eine nur schwach anhaltende Wirkung hinweist.

JQJT-Tabletten könnten eine wirksame Intervention für die vorbeugende Behandlung von T2DM sein. Die Autoren empfehlen dazu die kurzfristige Anwendung von JQJT-Tabletten (Wang, H. et al., 2017).

**(B5) „Chinese herbal medicine *Tianqi* reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial“ (Lian F. et al. 2014) Klinische Studie, RCT**

*Tianqi* ist eine chinesische Kräutermedizin zur Behandlung von T2DM in China. Die Kräuterqualität und Herstellung werden durch das chinesische Arzneibuch vorgeschrieben. *Tianqi* wird aus zehn chinesischen Heilkräutern hergestellt: Astragali radix, Coptidis rhizoma, Trichosanthis radix, Ligustri fructus, Dendrobii caulis, Ginseng radix, Lycii cortex, Ecliptae herba, Galla chinensis, Corni fructus. *Tianqi*-Kapseln enthalten: Magnoflorin ( $0,04 \pm 0,01$  mg/g), Berberin ( $2,14 \pm 0,07$  mg/g), Gallussäure ( $21,39 \pm 0,12$  mg/g), Astragalosid IV ( $0,07 \pm 0,01$  mg/g), Palmitinsäure ( $3,55 \pm 0,08$  mg/g), Ginsenosid Rc ( $0,31 \pm 0,01$  mg/g), Ginsenosid Rd ( $0,60 \pm 0,02$  mg/g) und Ginsenosid Re ( $0,25 \pm 0,01$  mg/g).

Die randomisierte kontrollierte Studie untersuchte, ob *Tianqi* bei Patienten mit gestörter Glukosetoleranz (IGT) das Risiko einen T2DM während einer zwölfmonatigen Behandlung senken könnte. 480 Patienten mit IGT erhielten zunächst eine Lifestyle-Schulung. Nach einem Monat wurden nur die Patienten in die Studie eingeschlossen, die weiterhin eine IGT aufwiesen. 420 IGT-Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip doppelblind in *Tianqi*-Gruppe (n = 210) oder ein Placebo-Gruppe (n = 210) eingeteilt und erhielten dreimal täglich vor den Mahlzeiten 5 Kapseln Placebo oder *Tianqi* (1,6 g/ Kapsel) für zwölf Monate. Bei Studienbeginn gab es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, FBG, 2hPG, Lipid-Werte, Blutdruck, Herzfrequenz, BMI und Taillenumfang zwischen den beiden Gruppen. Primärer Endpunkt war die Manifestation eines T2DM. Alle 3 Monate wurde ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt. Das Körpergewicht, der BMI und Nebenwirkungen wurden erfasst. 31 Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen (12 aus der *Tianqi*-Gruppe und 19 aus der Placebogruppe), hauptsächlich aufgrund mangelnder

Nacherfassung, und ein Patient je Gruppe wegen leichter Nebenwirkungen. Nach Abschluss der zwölfmonatigen Studie hatte sich bei 36 Probanden in der *Tianqi*-Gruppe (18,18%) und bei 56 in der Placebogruppe (29,32%) ein T2DM entwickelt. Dagegen eine normale Glukosetoleranz wiesen in der *Tianqi*-Gruppe (n = 125) 63,13% und in der Placebo-Gruppe (n = 89) 46,60% auf. Die Unterschiede waren signifikant. Die Proportional-Hazards-Modellanalyse von Cox ergab, dass die *Tianqi*-Therapie das Diabetes-Risiko im Vergleich zu Placebo um 32,1% senkte. Während der 12-monatigen Studie traten keine schweren Nebenwirkungen auf und es gab zwischen der *Tianqi*-Gruppe und der Placebo-Gruppe keine statistischen Unterschiede in Bezug auf Änderungen des Körpergewichts und des Body-Mass-Index. Die Behandlung mit *Tianqi*-Kapseln über einen Zeitraum von 12 Monaten verringerte signifikant die Inzidenz von T2DM bei Patienten mit IGT und war sicher in der Anwendung (Lian et al., 2014).

**(B6) „Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients“ (Chao M. et al. 2009) klinische Studie, RCT**

Die doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie untersuchte 43 neu diagnostizierte Typ-2-Diabetiker nach WHO-Kriterien (FBG:  $\geq 7$  mmol/l und/oder 2h oGTT:  $\geq 11,1$  mmol/l), Altersgruppe: 18–70 Jahre, die zuvor noch keine Antidiabetika eingenommen hatten. Die Patienten waren übergewichtig (BMI: 23–35 kg/m<sup>2</sup>) und hatten nach einer einmonatigen Diät weiter einen schlechten Blutzuckerspiegel. Ausgeschlossen wurden Patienten mit allgemeinen Gesundheitsproblemen (Herz, Leber, Nieren betreffend), chronischen Krankheiten, akuten diabetischen Komplikationen, Schwangere oder eine Schwangerschaft planende Frauen. Die Teilnehmer wurden nach dem Zufallsprinzip in die TCM- oder Placebo-Gruppe eingeteilt. Beide Gruppen wurden hinsichtlich Alter, BMI, systolischer/diastolischer Blutdruck, FPG, PPG, HbA1c, Nüchterninsulin, postprandialem Insulin, TG, TC, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin-Werten gematcht. In der TCM-Gruppe gab es 2 drop-outs, in der Placebogruppe keine drop-outs. Alle Studienteilnehmer erhielten eine Empfehlung zur Lebensstilmodifikation (Aufklärung über Diabetes mellitus, Diättempfehlungen: Nahrung mit niedrigem glykämischen Index, Bewegungstraining 150 min/Woche). Die Interventionsgruppe erhielt Tabletten mit 3 mg eines TCM-Pflanzenpulvers (Coptidis rhizoma 50 mg, Astragali radix 30

mg und Lonicerae flos 120 mg) und die Placebogruppe erhielt davon nicht unterscheidbare Placebo-Tabletten. Jeder Patient erhielt 3 Monate lang 3x täglich sieben TCM- oder Placebo-Tabletten vor den Mahlzeiten. Bei länger als 2 Wochen andauernden gastrointestinalen Beschwerden wurde die Dosis (TCM oder Placebo) um die Hälfte reduziert, bis die Beschwerden gelindert waren. Weitere Antidiabetika waren nicht erlaubt. Zu Beginn und am Ende der Studie wurde die periphere Insulinsensitivität und die Glukosemetabolisierungsrate mit einem hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test bestimmt, ebenso die Nüchternglukose, postprandiale Plasmaglukose, das HbA1c und weitere metabolische Komponenten (Chao et al., 2009). Nach der 3-monatigen Behandlung stieg beim euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Test die Glukoseumsatzrate in der TCM-Gruppe signifikant an (von  $5,12 \pm 2,20$  auf  $6,37 \pm 3,51$  mg/kg/min,  $P=0,004$ ), während in der Placebo-Gruppe keine signifikante Verbesserung festgestellt wurde ( $5,42 \pm 2,15$  gegenüber  $5,82 \pm 2,23$  mg/kg/min,  $P=0,205$ ). Die ANCOVA-Analyse zeigte, dass die Glukoseumsatzrate in der TCM-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant anstieg ( $P < 0,05$ ). Weitere Stoffwechselfparameter wie Nüchternglukose, postprandiale Plasmaglukose, HbA1c, systolischer/ diastolischer Blutdruck, BMI und Retinol-Bindungsprotein 4 verbesserten sich in der TCM-Gruppe, es wurden aber kein statistischer Unterschied zwischen TCM- und Placebo-Gruppe festgestellt. Zusammenfassend konnte die Insulinresistenz bei T2DM signifikant verringert und zu einem gewissen Maß der Glukosemetabolismus verbessert werden. Die endogene Insulinsekretion wurde nicht gesteigert. Es traten weder eine Hypoglykämie noch schwere Nebenwirkungen auf (Chao et al., 2009).

**(B7) „Study on prevention and treatment of diabetes in middle and aged women with kidney deficiency and bone metabolic disturbance“ (Zhu L. et al. 2000) klinische Studie, RCT**

Die randomisierte kontrollierte Studie schloss T2DM Patientinnen im Alter zwischen 50 und 66 Jahren und TCM-Syndrommuster: FK-Nierenmangel + *Xiaohe* (Diabetes) ein. Es wurde die adjuvante Wirkung einer TCM-Rezeptur mit 8 Bestandteilen (darunter *Astragali radix*) zur Verringerung des TCM-FK-Nierenmangels, Aktivierung des Qi und der Blutzirkulation untersucht. Die Angaben zur Dekokt-Zusammensetzung und Dekokt-Konzentration waren

unvollständig. Die konventionelle Therapiegruppe erhielt: 2x tgl. Glibenclamid 5-7,5 mg, 3x tgl. Vitamin C 100 mg, 3x tgl. Vitamin B1 20 mg + eine Reduktionsdiät. Die adjuvante-TCM-Therapiegruppe erhielt die konventionelle Therapie und zusätzlich 2x tgl. den TCM-Dekokt. Vor der Behandlung wurden in beiden T2DM Gruppen, im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (27 Frauen), erhöhte alkalische Phosphatase,  $\beta$ 2-Mikroglobulin im Blut und Urin, Calcium- und Phosphat-Werte sowie erniedrigte Estradiol-Werte gemessen.

Nach der dreimonatigen Behandlung blieb der Estradiol-Spiegel unverändert erniedrigt, alle anderen erhöhten Parameter wurden durch die Therapie verringert, wobei die Verbesserungen in der adjuvanten TCM-Gruppe signifikant stärker waren. Dort verringerten sich zusätzlich auch die pathologischen TCM-Symptome wie Schwäche des FK-Niere, wie z. B. LWS-Schmerzen, Kraftlosigkeit, Herzklopfen, Schwindel und Polyurie (Zhu et al., 2000).

#### **4.33 Narrative Reviews (klinischen Studien, Tierversuche, experimentelle Studien)**

**(B8) „A Chinese medicine formula (Jinqi Jiangtang Tablet): A review on its chemical constituents, quality control, pharmacokinetics studies, pharmacological properties and clinical applications“ (Liu Y. et al. 2019)**

##### **Review narrativ**

Dieser Review beurteilt den aktuellen Forschungsstatus zu Jinqi Jiangtang Tabletten (JQJTT). JQJTT ist ein pflanzliches antidiabetisches chinesisches Fertigarzneimittel, welches sich aus *Coptidis chinensis*, *Astragalus membranaceus* und *Lonicera japonica* zusammensetzt. Dazu wurden Studien aus PubMed, Google Scholar, Science Direct, Wiley, das Web of Science, China National Knowledge Infrastructure und Wanfang Data sowie Informationen aus der chinesischen Pharmacopoeia, klassischen chinesischen Phytotherapie Büchern und Daten über JQJT von den Herstellerfirmen ausgewertet. Informationen über chemische Inhaltsstoffe, Qualitätskontrollen, pharmakokinetische, pharmakologische und klinische Studien wurden analysiert und zusammengefasst.

Diabetes gehört zur TCM Kategorie *Xiaoke Zheng*. Etwa 400 Kräuterextrakte oder Kräuter-Rezepturen werden als wirksam bei Diabetes angegeben. Die Häufigkeit des Auftretens von *Coptidis chinensis* und *Astragalus membranaceus* ist in klassischen Rezepturen wie auch modernen Arzneimitteln sehr hoch. JQJTT leitet sich von der *Qianjin Huangkian* Pille ab, die seit über tausend Jahren in China zur Behandlung von *Xiaoke Zheng* eingesetzt wird. JQJTT wurde in die Ausgaben 2010 und 2015 der Chinesen Pharmacopoeia aufgenommen. Die Hauptmetaboliten von *Astragalus membranaceus* sind Saponine, Polysaccharide und Flavonoide. Astragalosid I, II, III und IV sowie Isoastragalosid I und II machen mehr als 80% der enthaltenen Saponine aus. Astragalosid IV und Calycosin-7-O- $\beta$ -Glucosid, ein Flavonoid, werden als chemischer Marker in der Qualitätsanalyse verwendet. Die Ausgabe 2015 des chinesischen Arzneibuchs veränderte den Extraktionsprozess von JQJTT. Die Inhaltsstoffextraktion von *Coptidis chinensis* erfolgt nun mit Ethanol, Säure und Lauge, bei *Astragalus membranaceus* durch Erhitzen mit Ethanol 75% und bei *Lonicera japonica* wird zunächst mit Wasser extrahiert und dann mit Alkohol ausgefällt. Durch die Änderung des Herstellungsprozesses stieg der Gehalt an Berberinhydrochlorid von 5,0 mg/Tablette auf 13,0 mg/Tablette. Dadurch verringerte sich die Anzahl der täglich benötigten Tabletten von 7 bis 10 auf 2 bis 3 Tabletten. Die Qualität von JQJTT wird laut Arzneibuch durch die Überprüfung des Gehalts von Berberinhydrochlorid gewährleistet, welcher mindestens 13,0 mg/Tablette betragen muss. Eine Studie identifizierte via HPLC in JQJTT 52 chemische Verbindungen, darunter 12 Alkaloide, sechs Flavonoide, neunzehn Saponine, acht Iroidglykoside und sieben Phenolsäuren. TCM-Rezepturen sind komplexe Vielstoffgemische, die an multiplen Zielrezeptoren ansetzen. Die Gehaltskontrolle eines einzelnen Bestandteils aus diesem Vielstoffgemisch berücksichtigt nicht ausreichend die Komplexität und Integrität von TCM-Rezepturen.

Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien zeigten, dass durch die Kombination von Kräutern auch die Resorptions- und Eliminationsraten beeinflusst werden. Durch die Kombination von *Coptidis chinensis* mit *Astragalus membranaceus* oder mit *Lonicerae japonica* wird z.B. die Resorption von Alkaloiden gehemmt und deren Elimination beschleunigt. Pharmakologische

Studien zeigten auch antihyperglykämische Wirkungen durch JQJT wie eine Erhöhung der insulinstimulierten Glukoseaufnahme in insulinresistenten L6-Myotuben durch Hochregulierung der Phosphorylierung von Proteinkinase B (PKB/AKT), von Adenosin Monophosphat aktivierte Proteinkinase (AMPK) und der verstärkten Translokation von GLUT4 in die Zellmembran. Im Tierversuch bei KK-Ay-Mäusen verringerte JQJT dosisabhängig den Serumglukosespiegel, erhöhte die Expression und Tyrosin Phosphorylierung von AMPK in Leber- und Skelettmuskelgewebe und erhöhte die Expression von GLUT4 im Skelettmuskelgewebe.

JQJT scheint  $\beta$ -Pankreaszellen vor hyperglykämischen Schäden zu schützen. JQJT konnte eine kompensatorische Insulinsekretion und Inselzellhypertrophie bei HFD-C557-Mäusen verringern, hatte Radikalfänger-Aktivität und wirkte oxidativen Stress entgegen. Weiter zeigte JQJT antiinflammatorische Wirkungen wie Senkung des CRP-Spiegels, verstärkte Phosphorylierung des Inhibitors von Nuklearfaktor KB (IKB) und bewirkte niedrigere Th17-, IL-17 und IL-23-Spiegel bei diabetischen Mäusen. Weiter reduzierte JQJT die Insulinresistenz und hemmte die Akkumulation von Triglyceriden und freien Fettsäuren in reifen 3T3-L1-Zellen durch Erhöhung der Expression und Tyrosinphosphorylierung von AMPK sowie der Verringerung der Expression von ACC, FAS und hormonsensitiver Lipase. JQJT senkte weiter die Glukose-, TG- und FFA-Spiegel bei KK-Ay-Mäusen.

Von 90 Studienteilnehmern mit gestörter Glukosetoleranz erhielten 60 Patienten 12 Wochen lang zusätzlich zu ihrer konventionellen Therapie 8-10 Tabletten JQJT zweimal täglich, während die anderen 30 Patienten 12 Wochen lang nur mit ihrer konventionellen Therapie behandelt wurden. Durch die zusätzliche Gabe von JQJT sanken der Nüchternblutzucker, der 2h-postprandiale Blutzucker, der HbA1c, das Gesamtcholesterin, die Triglyceride und der HOMA-IR signifikant ab und der HOMA-IS stieg signifikant an.

Toxizität: Präklinische und klinische Studien zeigten bei JQJT keine Nebenwirkungen in Leber, Niere und Herz. Einige Patienten hatten leichte gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Durchfall und Verstopfung. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen war gering. Ein Bias aufgrund unvollständiger

Angaben ist aber möglich und eine toxische Wirkung dieses Arzneimittels kann nicht sicher ausgeschlossen werden. Die Wirkmechanismen konnten bislang nicht ausreichend geklärt werden. Weitere ungeklärte Fragen betreffen den Einfluss der Darmbakterien, den Einfluss von Wechselwirkungen zwischen Inhaltsstoffen oder mit kleinen Molekülen (Aminosäuren, Lipiden, Sacchariden) sowie auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik.

Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass JQJTT signifikant die konventionelle Therapie von Typ 2 Diabetes mellitus durch multiple pharmakologische Wirkungen verbessern kann. Die Qualitätskontrolle von JQJTT ist laut Autoren bislang nicht ausreichend und der pharmakologische Wirkmechanismus ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Weitere Forschungen werden empfohlen. Zukünftige Forschungen sollten Wechselwirkungen mit der Darmflora berücksichtigen, pharmakokinetische und pharmakologische Studien sollten die Auswirkungen von Wirkungen und Wechselwirkungen der multiplen Inhaltsstoffe im Sinne einer Polypharmazie berücksichtigen und die klinische Wirksamkeit unter Berücksichtigung der evidenzbasierten Medizin bewerten (Liu et al., 2019).

**(B9) „Recent Advances in Astragalus membranaceus Anti-Diabetic Research: Pharmacological Effects of Its Phytochemical Constituents“ (Agyemang, K et. al. 2013) Review narrativ**

Astragali radix (AR), wird in verschiedenen Arzneibüchern als pflanzlicher Immunmodulator und als Antidiabetikum beschrieben. Seine Wurzeln werden in vielen staatlich anerkannten chinesischen Kräuterrezepturen zur Behandlung von Diabetes verwendet. Astragali radix wurde 2011 von Xie et al. als das am häufigsten verschriebene pflanzliche Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus in China identifiziert (Xie et al., 2011). Die an der antidiabetischen Wirkung beteiligten Leitverbindungen sind Polysaccharid-, Saponin- und Flavonoid-Fraktionen sowie eine Reihe von Einzelinhaltsstoffen. Folgende Datenbanksysteme wurden bei der Erstellung des Reviews genutzt: PubMed, SpringerLink, Wiley Online Library, ScienceDirect und CNKI (China National Knowledge Infrastructure Database) (Agyemang et al., 2013).

Die Wurzeln von AR werden nach TCM-Theorien verwendet, um das Qi zu stärken, die Harnbildung zu fördern, das Immunsystem zu stärken bzw. zu

regulieren, Toxine auszuleiten und die Regeneration von Gewebe zu fördern. Studien zeigten, dass Astragali radix (AR) als Einzelextrakt oder als Bestandteil von bestimmten Rezepturen den Blutzucker- und Lipidspiegel senken, die Insulinsensitivität und weitere pathologische Parameter bei Diabetes mellitus verbessern konnte. In einer klinischen Studie senkte der AR-Dekokt den FBG-Spiegel und verbesserte die HOMA-Werte bei T2DM Patienten. Die potenziellen pharmakologischen antidiabetischen Wirkmechanismen umfassen u.a. Unterdrückung von Makrophagen- und Zytokin-induzierten Entzündungsreaktionen, Stimulierung der Insulinsignalübertragung, Verringerung der hyperglykämischen Wirkungen von Glukagon bei Versuchstieren, Beeinflussung verschiedener Enzyme und Proteine darunter PPAR $\gamma$ , Phosphatidylinositid-3-Kinase (PI-3-K) und Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase. Die wichtigsten phytochemischen Inhaltsstoffe sind Astragalus-Polysaccharide (APS), Saponine, Flavonoide, Isoflavonoide, Sterole, Aminosäuren und flüchtige Öle.

Astragalus Polysaccharide bestehen aus wasserlöslichen und wasserunlöslichen Glucanen und Heteropolysacchariden. Astragalan I ist ein neutrales Heteropolysaccharid mit D-Glucose, D-Galactose und L-Arabinose im Verhältnis 1,75: 1,63: 1. Astragalan II und III sind  $\alpha$ -(1,4)-Glucane. Nach Angaben dieser Studie setzt sich APS I aus Arabinose and Glukose im Verhältnis 1: 3,45 zusammen. ASP II besteht aus Rhamnose, Arabinose und Glukose im Verhältnis von 1: 6,25: 17,86.

AR enthält hauptsächlich Triterpensaponine. Strukturell handelt es sich um Cycloartan-Triterpenglycoside mit ein bis drei an Positionen 3, 6 und 25 gebundenen Zuckern: z.B. Astragalosid I – VIII und Isoastragaloside I und II. Die Astragaloside VII und VIII sind Saponine mit Oleanangerüst. Weitere Astragalus-Saponine einschließlich Isoastragaloside III und IV, Astramembranin II, Cyclogaleginosid B, Cycloaralosid A, Brachyosid B, Cyclocanthosid E, Cyclounifoliosid B und Astramembranoside A und B wurden isoliert.

AR enthält Flavonoide von unterschiedlicher Struktur. Sie liegen hauptsächlich in strukturellen Gruppen von Flavonen, Isoflavonen, Isoflavanonen und Pterocarpanen vor. Kaempferol, Isorhamnetin, Rhamnocitrin, Kumatakenin und Rhamnocitrin-3-glucosid und Quercetin-3-glucosid wurden als Flavone isoliert. Formononetin, Ononin, Calycosin, Calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucosid-6''-O-malonat,

3'-Methoxy-5'-hydroxyisoflavon-7-O- $\beta$ -D-glucosid und (3R-)-2',3'-Dihydroxy-4',7-dimethoxyisoflavon wurde als Isoflavone isoliert. Die Isoflavanone umfassen 2'-Hydroxy-3',4'-dimethoxyisoflavon-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid, 2'-Hydroxy-3',4',7-trimethoxyisoflavon, 2',7-Dihydroxy-3',4',7-trimethoxyisoflavon, 3',4'-Dimethoxyisoflavon-7-O- $\beta$ -D-Glucosid, 8,2'-Dihydroxy-4',7-dimethoxyisoflavon und 2',3,7-Trihydroxy-4'-methoxyisoflavon. Die Pterocarpane umfassen 3,9,10-Trimethoxypterocarpan, (6aR,11aR)-10-Hydroxy-3,9-dimethoxypterocarpan und 9,10-Dimethoxypterocarpan-7-O- $\beta$ -D-glucopyranosid (Agyemang et al., 2013). Die Astragalus Polysaccharid Fraktion (APS) konnte die Inzidenzrate von T1DM senken. Die autoimmunbedingte Insulinitis und apoptotischen  $\beta$ -Zellmasse wurde verringert sowie die  $\beta$ -Pankreaszellproliferation erhöht. APS zeigte immunprotektive Wirkungen bei T1DM NOD-Maus-Modellen, immunmodulatorische Wirkungen auf CD4+ und CD8+ -T-Zellen und verminderte die lymphatische Entzündungsreaktion der Pankreasinseln. Die CD4+- und CD8+-T-Zellen waren an Entzündungsreaktionen, Apoptose und Autoimmunität beteiligt, die zu T1DM führten. Naive CD4+ T-Zellen differenzieren sich in T-Helferzellen Th1 und Th2 hinsichtlich Entzündungsreaktion und Autoimmunität. Th1 exprimiert sekretorische Zytokine wie IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 und IL-1- $\beta$ , die Entzündungen und intrazelluläre Autoimmunreaktionen auslösen. Th2 ist für die IL-4-, IL-5-, IL-10- und IL-13-Produktion und für die Gegenwirkung der Th1-Entzündungsreaktion verantwortlich. APS verringerte die Expression von Th1-Zellen und regulierte eine Th1-Überexpression in vivo-Diabetiker Modellen. APS beeinflusste auch andere Entzündungsmarker wie PPAR- $\gamma$ , Superoxid Dismutase (SOD) und Stickstoffmonoxid (NO). APS erhöhte zeit- und dosisabhängig signifikant die Genexpression von PPAR- $\gamma$ , förderte die antioxidative Wirkung von SOD in Typ1DM-Modellen und senkte die Expression der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS).

Die Wirkung von Astragalin (Flavonoid) zeigte eine hemmende Wirkung auf proinflammatorische Mediatoren. Es verringerte die Produktion von TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6 durch Inhibition von NF- $\kappa$ B und der Th1 Expression. Astragalin verringerte die Expression und Produktion von iNOS, NO und COX-2 in J774A.1-Mausmakrophagen.

APS hemmte die Apoptose durch inhibitorische Wirkungen auf Caspase-3 und die Expression von Fas. Andererseits durch Steigerung der Bcl-2 Expression.

Formononetin, ein O-methyliertes Isoflavon, hemmte in vitro die Aktivität von Caspase-3, senkte die NO-Produktion, hemmte IL-1 $\beta$ , verringerte das Bax/Bcl-2-Verhältnis und hemmte die Aktivierung von NF- $\kappa$ B.

AR konnte den Blutzuckerspiegel, das Körpergewicht und die IGT in T2DM-Modellen senken. Die postulierten pharmakologischen Prozesse umfassten verschiedene Glukosetransport- und Insulinsignalwege, die zur Verbesserung der Insulinsensitivität und Proliferationsfähigkeit der  $\beta$ -Pankreaszellen führten. APS verringerte Hyperglykämien durch Induktion von GLUT4 Translokationen fördernden Enzymen und Proteinen, sowie durch verstärkte GLUT4 Expression im Skelettmuskel und Fettgewebe. GLUT4, ein insulinregulierter intrazellulärer Transporter, ist für die Vermittlung der Aufnahme von Glukose in Muskel- und Fettzellen verantwortlich. APS konnten bei insulinresistenten KKAY-Mäusen das verringerte Aktivierungsniveau von PKB sowie eine verringerte GLUT4-Translokation teilweise wiederherstellen.

Astragalus Polysaccharide (APS), Astragalus Saponine (ASS) und Astragalus Flavonoide (ASF) haben unterschiedliche regulatorische Wirkungen auf verschiedene Glukose- und Lipid-metabolisierende Enzyme, Proteine und Rezeptoren. Die am häufigsten untersuchte APS-Fraktion verbesserte die Phosphorylierung und Aktivierung der hepatischen Glykogensynthase und der Acetyl-CoA-Carboxylase und führte dadurch zur Verringerung der Glukoseakkumulation in Skelettmuskelzellen im KKAY-Mausmodell. Die Spiegel von Adiponectin, des Adiponectin-Rezeptors (Adipo-R1), die Expression und Aktivierung von AMPK (Adenosinmonophosphat-Proteinkinase) und ihrer Untereinheit AMPK- $\alpha$  wurden durch APS bei T2DM Ratten hochreguliert. Adiponectin und AMPK sind wichtige Aktivierungsfaktoren für den Glukose- und Lipidstoffwechsel in der Leber, den Muskeln und den Adipozyten. Ein erhöhtes Aktivitätsniveau wurde mit einem verringerten Risiko für T2DM in Verbindung gebracht.

APS regulierte in weiteren Studien den Glukose- und Lipidstoffwechsel durch Förderung der PPAR- $\alpha$  Aktivität und Hemmung des autonomen

Neurotransmitters Neuropeptid-Y. Die PPARs sind Liganden-abhängigen Transkriptionsfaktoren, die die Energiehomöostase durch die Regulation des Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsels steuern. PPAR- $\alpha$  potenziert den Fettsäurekatabolismus und reduziert die zirkulierenden Lipide. APS erhöhte die Gen- und Proteinexpression von PPAR- $\alpha$  und verbesserte die Lipoproteinprofile von STZ-induzierten diabetischen Hamstern. Neuropeptid-Y induziert eine erhöhte Nahrungsaufnahme. APS verringerte das mRNA-Expressionsniveau von Neuropeptid-Y und dessen Rezeptor-Neuropeptid-Y2-Protein. APS hatte keinen signifikanten inhibitorischen Effekt auf die Aldosereduktase, ein Glukose-Stoffwechsellenzym, welches zu Diabetes-Komplikationen beiträgt.

Die Astragalus-Saponin- und Astragalus-Flavonoid-Fractionen wirkten steigenden Blutzuckerspiegeln bei T2DM Ratten entgegen. Sie erhöhen die genetische und zelluläre Expression von AMPK, Adiponectin und Adipo-R1 in Leber und Skelettmuskel. Die Wirkung der Saponine war in der Skelettmuskulatur stärker ausgeprägt als in der Leber, während die Wirkung der Flavonoide in der Leber stärker ausgeprägt war als im Skelettmuskel. Die Saponin Fraktion (Astragalosid II, Isoastragalosid II) zeigte bei T2DM-Mäusen regulatorische Effekte auf die Wirkung von Adiponectin und AMPK. Dabei wurde der Adiponectin-Spiegel signifikant erhöht und die Aktivierung von AMPK gefördert. Diese Wirkung war unabhängig von der Wirkung von PPAR $\gamma$  (Adiponectin-Agonist).

Die Astragalus-Saponine Astragaloside I und IV hatte eine hemmende Wirkung auf die Aldosereduktase, dadurch konnte die Akkumulation von AGE's sowohl in Erythrozyten als auch in Nervenzellen diabetischer Ratten verringert werden. Die Astragalus-Isoflavone Formononetin und Calycosin aktivierten die PPAR $\gamma$ -induzierte Differenzierung und Reifung von 3T3-L1-Prädipozyten.

Stressreaktionen im endoplasmatischen Retikulum werden mit erhöhten  $\beta$ -Zell-Apoptoseraten, verringerter  $\beta$ -Zellmasse, verringerter Insulinproduktion und erhöhter Insulinresistenz bei T2DM-Patienten in Verbindung gebracht. APS verringerte den ER-Stress in T2DM Tiermodellen durch sign. Verringerung der phosphorylierten PERK (Proteinkinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase), Hemmung des aktivierenden Transkriptionsfaktor-6 (ATF-6), Reduktion

der Glykogensynthase-Kinase-3-beta (GSK3 $\beta$ ) und des Xhol-site-binding proteins 1 (XBP1).

APS erhöhte sowohl den Spiegel des Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) und der Transmembranrezeptor-Untereinheit: IR- $\beta$  in Muskelzellen. Niedrigere IRS-1-Spiegel wurden mit einer erhöhten Anfälligkeit für T2DM in Verbindung gebracht. APS zeigten auch regulatorische Wirkungen auf das Insulinresistenzprotein Resistin. Es verringerte das mRNA- und Proteinexpressionsniveau von Resistin bei T2DM Wistar-Ratten. Polysaccharid-, Saponin- und Flavonoid-Fractionen wiesen bei T2DM unterschiedliche Wege zur Korrektur einer unzureichenden Insulinproduktion, Insulinsekretion und Insulinwirkung auf. Sie zeigten signifikante hypoglykämische Wirkungen und verschiedene Insulinsensibilität fördernde Wege. Alle zeigten regulatorische Wirkungen auf AMPK und Adiponectin und dessen Rezeptor Adipo-R1. APS zeigte insbesondere einen negativen regulatorischen Effekt auf die PERK-, ATF-6- und XBP1 ER-Stress-Mediatoren.

Die nachgewiesenen regulatorischen Wirkungen von APS auf diese Systeme zeigen dessen Bedeutung für die weitere Forschung und Entwicklung im Bereich der Diabetes-Therapie. Weitere Studien sind erforderlich, um die Gesamtmechanismen der antidiabetischen Wirkungen sowie ihre Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu verstehen (Agyemang et al., 2013).

#### **4.34 Narrative Reviews (Tierversuche, experimentelle Studien)**

##### **(B10) „Radix Astragali (Astragalus): Latest Advancements and Trends in Chemistry, Analysis, Pharmacology and Pharmacokinetics“ (Chu C. et al. 2010) Review narrativ**

Es gibt mehr als 2000 Astragalus-Arten. In der chinesischen Pharmacopoeia werden in der Monographie *Huangqi* (Astragali radix) die Pflanzen *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge oder *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bunge var. *mongholicus* (Bunge) Hsiao zugelassen. In asiatischen Ländern wird *Astragali radix* im Rahmen der Traditionellen Chinesischen Medizin häufig eingesetzt, um das Immunsystem zu stärken und den Körper vor krankmachenden Einflüssen zu schützen.

Astragali radix enthält unterschiedliche Inhaltsstoffen, darunter Triterpensaponine, Flavonoide und Astragalus-Polysaccharide. In verschiedenen biologischen Studien wurden immunmodulatorische, kardioprotektive, antihyperglykämische, hepatoprotektive und antineoplastische Wirkungen nachgewiesen. Pharmakokinetische Studien haben gezeigt, dass Flavonoide über eine gute Absorption und Metabolisierung verfügen. Dagegen ist die Bioverfügbarkeit von Saponinen äußerst gering. Astragali radix hat über 100 verschiedene Inhaltsstoffe, die je nach geographischer Herkunft, Anbauweise, Erntezeitpunkt und Vorbehandlung variieren können. Polysaccharide wie Astragalus Polysaccharide (APS) oder Astragalane sind in relativ großen Mengen bis zu 100 mg/g vorhanden, haben antihyperglykämische insulinsensibilisierende Wirkungen bei T2DM Ratten. Sie senken die Insulinresistenz, den ER-Stress, verstärken das Insulinsignal durch Hemmung der PTP1B Expression oder über die Hemmung des PTP1B aktivierenden Transkriptionsfaktor 6. Astragalosid I vermindert die Bildung von Advanced Glycation Endproduct's (AGE's) im Serum, hemmt die Aktivität der Aldosereduktase und den oxidativen Stress. Astragalosid IV wirkt hypoglykämisch, steigert den Insulinplasmaspiegel, hemmt die Progression einer peripheren Polyneuropathie sowie die hepatische Glykogenphosphorylase und Glukose-6-Phosphatase. Trotz vielfältiger pharmakologischer Wirkungen und weitverbreiteter Anwendung von Astragali radix sind klinische Studien in großem Umfang notwendig und berechtigt. Man geht bei der therapeutischen Wirkung von einem Multitarget-Ansatz und einer synergistischen Wirkung aus, der tatsächliche Wirkungsmechanismus dieser Pflanze ist aber noch unbekannt (Chu et al., 2010).

#### **(B11) „Review of Astragali Radix“ (Liu J. et al. 2011) Review narrativ**

Astragali radix *Huangqi* (AR) wird seit mehr als 2000 Jahren in der TCM als Heildroge angewendet und unter anderem häufig zur Stärkung von geschwächtem Qi verwendet. Schon im *Shennong Bencaojing* (klassisches chinesisches Buch über TCM-Heilkräuter) wird Astragali radix als überragendes Heilkraut dargestellt. AR hatte in Tierversuchsstudien immunstimulierende, antiaging, antioxidative, antidiabetische, antiphlogistische, kardiotonische, hepatoprotektive und hypotensive Wirkungen. Wirkstoffe sind Flavonoide,

Saponine, Polysaccharide, Aminosäuren und einige Spurenelemente. Die chinesische Pharmacopoeia fordert bei Astragali radix einen Mindestgehalt von mehr als 0,4% Astragalosid IV und mehr als 0,04% Calycosin-7-O $\beta$ -D-Glukosid. APS (Astragalus Polysaccharide) haben antiinflammatorische Wirkungen, senken den Nüchternblutzucker, die Blutfettwerte und die Insulinresistenz bei T2DM Ratten. Astragalosid II und Isoastragalosid I erhöhen die Adiponectin Sekretion aus Adipozyten. Adiponectin wirkt insulinsensibilisierend, antidiabetisch, antiinflammatorisch und antiarteriosklerotisch. Astragaloside hemmen die Bildung der AGE's (Advanced Glykation Endprodukte) CML (Carboxymethyl-Lysin) und Pentosidin signifikant. Astragalosid V hatte unter allen isolierten Verbindungen den stärksten inhibitorischen Effekt. Die Qualität von AR wird beurteilt über den Gehalt des Saponins (Astragalosid IV) und des Isoflavons (Calycosin-7-O $\beta$ -D-Glukosid). Idealerweise sollten diese Verbindungen auch für die Wirksamkeit verantwortlich sein. AR besteht jedoch aus zahlreichen weiteren Inhaltsstoffen und seine Bioaktivität kann als synergetische Wirkung vieler Inhaltsstoffe angesehen werden. Daher ist die Entwicklung neuer Qualitätsbewertungsmethoden erforderlich. Weiterführende Studien zur Erforschung des Wirkmechanismus nach den TCM-Theorien sowie Studien zur Pharmakokinetik sind nötig (Liu, J. et al., 2011).

**(B12) „Saponins as adipokines modulator: A possible therapeutic intervention for type 2 diabetes“ (Elekofehinti O.O. et al. 2017) Review narrativ**

Die Studie analysierte die Rolle von Adipokinen, wie Leptin, Adiponectin, Adipsin, Visfatin und Apelin, bei der Pathogenese von Typ-2-Diabetes. Es gibt Hinweise, dass Saponine eine falsch regulierte Sekretion von Adipokinen modulieren können. Saponine, die die Sekretion bestimmter Adipokinen erhöhen können, könnten als potenzielle Antidiabetika verwendet werden. Saponine aus Astragalus membranaceus konnten die Expression von Adiponectin erhöhen. Die Vergrößerung von Fettgewebedepots, insbesondere des weißen Fettgewebes führt zur Fettleibigkeit und einer Dysregulation der Sekretion von Adipokinen, was den möglichen pathophysiologischen Zusammenhang zwischen Fettleibigkeit und Typ-2-Diabetes darstellt. Fettgewebe dient nicht nur als ein inertes Depot für die Speicherung von überschüssigem Fett, sondern als endokrines Organ, das

proinflammatorische und entzündungshemmende Mediatoren ausschüttet, darunter Adipokine. Hier können Peptide (Leptin, Adiponectin, Resistin, Adipsin, Vistatin und Apelin) und Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) unterschieden werden. Adipokine dienen der Modulation von Entzündungsreaktionen und der Insulinresistenz. Daher trägt Fettleibigkeit zu einer Entwicklung eines Typ-2-Diabetes bei.

Adipokine spielen eine Rolle bei der Aufrechterhaltung der Adipogenese, der chemischen Anlockung von Immunzellen in das Fettgewebe, der Regulierung des Appetits, der Insulinsensitivität und des Energiestoffwechsels.

Insulin fördert im Fettgewebe die Aufnahme von Glucose und Fettsäuren aus zirkulierenden Lipoproteinen, die Speicherung von Triglyceriden, die Lipogenese, die Differenzierung von Präadipozyten zu Adipozyten und hemmt die Lipolyse. Bei Insulinresistenz reagiert Fettgewebe nicht auf Insulinsignale.

Das Insulin-Signal beginnt mit der Bindung von Insulin an seinen auf der Zellmembran befindlichen Rezeptor. Die Bindung führt zur Aktivierung von Insulinrezeptorsubstrat (IRS) durch Phosphorylierung, wodurch zwei Haupt-Signalwege aktiviert werden: nämlich der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) - AKT/Proteinkinase-B (PKB) -Pfad und der Ras-Mitogen-aktivierte Protein Kinase (MAPK) Weg. Der wichtigste Stoffwechselweg für Insulin ist der PI3K-AKT/PKB-Weg. Die nachgeschalteten Signalwege führen zur Mobilisierung des GLUT4 aus dem Cytosol in die Plasmamembran. Dies ermöglicht eine höhere Glukoseaufnahme in die Adipozyten. Insulin hemmt durch PI3K-Aktivierung im Fettgewebe die Lipolyse und begrenzt dadurch die Mobilisierung von Fettsäuren aus Fettgewebe. Im Fettgewebe sind Adipokine wie RBP4, Leptin, Resistin, Vaspin, Visfatin, Hecpcidin, Adiponektin und entzündliche Zytokine enthalten, die die Insulinsensitivität, die Immunantwort, die Herz-Kreislauf-Funktion und viele physiologische Prozesse regulieren.

Es besteht eine starke Korrelation mit dem Spiegel zirkulierender Adipokine und den durch Insulin modulierten Signalwegen (wie JAK2 / STAT3-, MAPK-, PI3K- und AMPK-Signalwegen). Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen Adipokinen und Insulinwirkung hin. Adipokine wie Adiponectin und Leptin, Visfatin und Apelin verändern die Insulinsensitivität und /oder -sekretion.

Leptin stellt eine wichtige Verbindung zwischen Umwelt, Stoffwechsel und der Immunfunktion her. Es spielt eine wichtige Rolle bei der metabolischen Regulation von Sättigung, Appetit, Nahrungsaufnahme, Aktivität und Energieverbrauch. Typ 2 Diabetes mellitus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wurden mit einer verminderten Aktivität von Leptin in Verbindung gebracht. Leptin wirkt als Sättigungsfaktor. Zusätzlich kommen Leptin-Rezeptoren in fast allen Geweben vor und stimulieren verschiedene intrazelluläre Signalwege, die an der Insulinsensitivität beteiligt sind, wie der PI3K-, JAK2 / STAT3-, MAPK- und AMPK-Weg. Saponine sind Steroid- oder Triterpenoidglykoside, die in vielen Pflanzen und Pflanzenprodukten vorkommen. Sie weisen eine Vielzahl von pharmakologischen Aktivitäten auf, darunter antidiabetische und cholesterinsenkende Wirkungen. Saponine modulieren die meisten Signalwege (JAK2 / STAT3, MAPK, PI3K und AMPK), die auch von Leptin moduliert werden. Sie scheinen Aktivatoren der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) zu sein, die ein Schlüsselregulator für den Energiehaushalt, den Fettstoffwechsel und die PI3K-Signalübertragung ist und zu einer Verbesserung der Insulinsensitivität führt. Daher könnten Saponine potenzielle Therapeutika gegen Fettleibigkeit und T2DM sein. Die Konzentration an zirkulierendem Adiponectin ist bei gesunden Probanden hoch dagegen bei Adipösen, bei Insulinresistenz und bei T2DM erniedrigt. Saponine, darunter Saponine aus *Astragalus membranaceus* konnten die Expression von Adiponectin erhöhen.

Adipsin (Komplementfaktor D), stimuliert den Glukosetransport, steigert die Akkumulation von Triglyceriden in Fettzellen und hemmt die Lipolyse. Adipsin spaltet den Komplementfaktor B im alternativen Komplementweg, katalysiert die Bildung von C3-Konvertase und trägt so zu einer Hydrolyse-Kaskade bei, die zu verschiedenen Komplementfragmenten einschließlich Komplement 3a (C3a), C3b, C5a und C5b führt. C3a verstärkt die Insulinsekretion durch Wechselwirkung mit C3AR1 nur während einer Hyperglykämie. Saponine stimulieren Adipsin und C3a und verbessern so Insulinsensitivität und Hyperglykämie. Saponine erhöhen neben der Expression von Adipsin die Expression von Leptin, Adiponectin und Visfatin, reduzieren aber die Expression von Apelin. Visfatin besitzt insulinmimetische Wirkungen durch Erhöhung der Glukoseaufnahme in Myozyten und Adipozyten sowie durch Hemmung der

hepatischen Gluconeogenese und Glukosefreisetzung. Es wirkt auf den Insulintransduktionsweg durch Induktion der Tyrosinphosphorylierung, der Aktivierung der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K), Proteinkinase B (AKT) und MAPK.

Visfatin hat die gleiche Affinität wie Insulin zum Insulinrezeptor, seine Bindung an den Insulinrezeptor erfolgt jedoch an einer anderen Stelle. Visfatin kann die Insulinsekretion und die Insulinrezeptorsignale in Betazellen der Bauchspeicheldrüse regulieren. Es ist auch an TNF $\alpha$ -vermittelten Reaktionen beteiligt. Zunehmende Hinweise zeigen, dass Saponine durch Aktivierung von PI3K, Proteinkinase B (AKT) und MAPK auf die gleiche Weise wie Visfatin den Insulintransduktionsweg regulieren können. Die Aktivierung von Leptin und Visfatin durch Saponine könnte die Verbindung zwischen dem Saponin- und Insulinsignal sein. Saponine könnten eine neue Klasse von Antidiabetika sein mit Einfluss auf die Therapie und Prävention von Typ 2 Diabetes mellitus (Elekofehinti et al., 2017).

**(B13) „Research progress on the mechanism of single-Chinese medicinal herbs in treating diabetes mellitus“ (Yang I.-X. et al. 2011) Review narrativ**

Astragalus Polysaccharide (APS) konnten bei Ratten den Blutzucker, den HbA1c und die Uringlukose senken sowie die Glukoseverwertung steigern. APS verstärkten die Proliferation und Differenzierung von 3T3-L1-Prädipozyten, die PPAR $\gamma$  mRNA Expression und die Glukoseaufnahme in 3T3-L1 Adipozyten ähnlich wie Rosiglitazon. Weiter wirkten APS präventiv gegen eine T1DM Entstehung im NOD-Mausmodell. Dabei veränderte APS die Genexpression: 28 Genstränge wurden aktiviert, 35 Genstränge herunterreguliert. 17 dieser Genstränge betrafen das Immunsystem. APS konnte auch Ungleichgewichte zwischen Th1/Th2 Zellen und zugehörigen Zytokinen ausgleichen, die Sauerstoffradikal-Toxizität vermindern und so die Apoptose Rate von  $\beta$ -Zellen verringern. Bei KK-Ay Mäusen mit genetisch bedingtem Diabetes mellitus konnten APS signifikant den Blutzucker senken, den Glykogen-Gehalt in der Leber erhöhen und die Glykogensynthase-Phosphorylierung in der Leber verringern. Die Autoren sehen in den gefundenen Forschungsergebnissen

ausreichend experimentelle Hinweise, dass T2DM mit APS behandelt werden könnte (Yang et al., 2011).

**(B14) „Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of Astragalus membranaceus (Huangqi)“ (Fu J. et al. 2014)  
Review**

Die getrocknete Wurzel von *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. oder *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *Mongholicus* (Bge.) Hsiao *Huangqi* besitzt tonische, hepatoprotektive, diuretische, expektorierende Eigenschaften (Chinese Pharmacopoeia Commission, 2010), immunmodulierende (Bedir et al., 2000; Wang et al., 2009), antihyperglykämische (Chan et al., 2009), entzündungshemmende (Choi et al., 2007), antioxidative (Yu et al., 2005; Li et al., 2010) und antivirale Aktivitäten (Zhu et al., 2009). Die Wurzeln enthalten Triterpensaponine, Isoflavonoide, Polysaccharide und einige Spurenelemente. Bisher wurden in *Astragali radix* (AR) mehr als 100 Verbindungen, wie Calycosin, Calycosin-7-O-Glucosid, Formononetin-7-O-Glucosid, Methylnissolin-7-O-Glucosid, Isomucronulatol-7-O-Glucosid sowie Astragaloside I bis IV identifiziert. Die Menge der Wirkstoffe variiert nach Anbaugesicht und Erntezeitpunkt. Die Qualität von Rohdrogen basieren auf der Analyse eines oder mehrerer ausgewählter Verbindungen. Idealerweise sollten diese Verbindungen auch für die Wirkung und Effizienz verantwortlich sein. Rohdrogen bestehen aus einer Vielzahl von Inhaltsstoffen und ihre Bioaktivität kann als Ergebnis antagonistischer und/oder synergistischer Wirkungen mehrerer Inhaltsstoffe angesehen werden. Daher sind neue Bewertungsstrategien erforderlich wie multivariate statistische Analysen. AR wurde mit zufriedenstellendem Sicherheitsprofil klinisch bei Diabetes mellitus angewendet. Durch die Kombination konventioneller Diabetes Medikamente mit AR, konnte deren Dosis reduziert und die Nebenwirkungen konnten verringert werden.

*Astragalus*-Polysaccharide senkten den Blutzucker-, Triglycerid- und Lipoprotein-Spiegel bei T2DM Ratten signifikant und erhöhten den HDL-Cholesterin-Spiegel. Sie verringerten die Insulinresistenz und verbesserten Fettstoffwechselstörungen. Polyphenolischer Flavonoide, wie Formononetin, zeigten verschiedene biologische Wirkungen auf Zellsignale, die Zellteilung, das

Zellwachstum und die Genexpression, damit trugen sie zur entzündungshemmenden Wirkung von AR bei. Die entzündungshemmende Wirkung wurde durch die Verringerung der Expression von iNOS, COX-2, IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF- $\alpha$  sowie durch Verringerung der Stickoxidproduktion vermittelt. Ferner wirkt AR entzündungshemmend durch Mitogen-activated protein kinase-1 (MKP-1)-abhängige Inaktivierung von p38 und durch Hemmung der NF- $\kappa$ B-vermittelten Transkription. Astragali Radix zeigte weiter Radikalfängeraktivität und besitzt somit auch antioxidative Wirkung. Astragalus-Flavonoide sind primäre, aktive Antioxidantien und zeigen eine signifikante Aktivität gegen Superoxidanionen. AR kann Lipidprofile verbessern, die Peroxidation hemmen und die Aktivität von antioxidativen Enzymen erhöhen. Dadurch kann das Risiko einer mit Hyperlipidämie und oxidativem Stress verbundenen koronaren Herzerkrankung verringert werden. Zur Bestimmung der subchronischen Toxizität wurde der gereinigte und gefriergetrocknete AR-Extrakt bei Sprague-Dawley-Ratten und Beagle-Hunden getestet und der Sicherheitsdosisbereich in der klinischen Anwendung bestimmt. Drei Monate lang wurde täglich AR-Extrakt verabreicht. Die hämatologische Untersuchung der Biochemie und die histopathologische Untersuchung der Interventionsgruppen zeigten im Vergleich zu den Kontrollgruppen weder hämatologisch noch histopathologisch signifikante Unterschiede.

Zusammenfassend zeigten diese Studien, dass der AR-Extrakt unbedenklich ist. Er wies keine Toxizität und keine Nebenwirkungen auf. Der ermittelte Sicherheitsdosisbereich der Studie beträgt 5,7–39,9 g/kg für Ratten und 2,85–19,95 g/kg für Beagle-Hunde (Fu et al., 2014).

#### **(B15) „Biological active ingredients of traditional Chinese herb Astragalus membranaceus on treatment of diabetes“ (Zhang K. et al. 2015) Review**

Astragali radix, ist das am häufigsten verwendete chinesische Phytotherapeutikum und eine Schlüsselkomponente in chinesischen antidiabetischen Kräuterrezepturen. Die Wurzel ist reich an antidiabetisch wirkenden Inhaltsstoffen: Polysaccharide (APS), Saponine (AS) und Flavonoide (AF) usw. Aktuelle Studien untersuchten die Therapie von T1DM (Autoimmunzerstörung von Betazellen der Bauchspeicheldrüse) und von T2DM

(Insulinresistenz und gestörter Glukosestoffwechsel) mit *Astragalus radix*. Dabei wurden Polysaccharid-, Saponin- und Flavonoid-Gesamtfractionen sowie einige isolierte Einzelverbindungen untersucht. *Polysaccharide*: Bisher sind 24 verschiedene *Astragalus* Polysaccharide (ASP) und deren Untergruppen wie verschiedene Glucane und Heteropolysaccharide bekannt. APS haben antiinflammatorische, immun-modulatorische und nephroprotektive Wirkungen. Die Einzelstoffe APS I, APS II, APS III wirken blutzuckersenkend, Insulinresistenz verringernd (im T2DM KKAy Maus-Modell), die PTP1B Überexpression und den ER-Stress verringernd (T2DM Rattenmodell). APS IV wirkt fibrinolytisch und antiinflammatorisch (Zellkultur). *Saponine*: bisher wurden mehr als 40 Arten identifiziert, die in 4 Hauptkategorien eingeteilt werden: Astragaloside I-VIII, Acetylastragalosid, Isoastragaloside I-IV und Sojasaponin. Triterpensaponine stellen die Hauptwirkstoffe von *Astragali radix* dar. *Astragalus*-Saponine wirken antiinflammatorisch, immunmodulatorisch, hemmen NF- $\kappa$ B vermittelte Entzündungsreaktionen. AS IV: ist ein Qualitätsmarker, es reguliert den Blutzuckerspiegel, senkt den Blutzucker und den HbA1C, verringert den TNF- $\alpha$ , MCP-1 und ICAM-1 Spiegel und hat antioxidative Wirkungen. AS-I/IV: hemmen die Aldosereduktase und damit die AGE-Bildung (T2DM Ratten-, Maus-Modelle). *Flavonoide*: bisher sind 5 Flavonarten und 12 Isoflavonarten bekannt. Sie besitzen Radikalfängereigenschaften und wirken neuroprotektiv. Calycosin ist ein Qualitätsmarker. Formononetin und Calycosin (Isoflavonoide) wirken als Aktivator der PPAR- $\gamma$  induzierten 3T3-L1 Präadipozyten Differenzierung. Formononetin wirkt stärker als Calycosin. PPAR- $\gamma$  hat eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Reifung von Fettzellen. *Astragali radix Gesamtextrakt*: verringert Diabetes mellitus bedingte Beschwerden, hat eine signifikante antioxidative Wirkung (Erhöhung der SOD, Erniedrigung von Malondialdehyd (MDA) ) und hat im oGTT eine signifikante blutzuckersenkende Wirkung. *Astragali radix* hat ein breites pharmakologisches Wirkungsspektrum, stärkt das Immunsystem, erniedrigt den Insulinspiegel, hat kardio- und nephroprotektive Wirkungen, senkt den Blutzucker und verbessert die Sensibilität der  $\beta$ -Zellen der Langerhansinseln des Pankreas. TCM-Kräuter sind kostengünstig, leicht zuzubereiten und haben wenig Nebenwirkungen. *Astragali radix* könnte ein neues Medikament in der Diabetes mellitus Therapie werden (Zhang et al., 2015).

#### 4.35 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien

##### **(B16) „Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving $\beta$ cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats“ (Chen G. et al. 2017) Tierversuch**

*Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan* (JWJTW), zusammengesetzt aus Cinnamomi cortex 1,5, Coptidis rhizoma 3,0, Astragali radix 7,5, Gynostemma herba 9,0, Puerariae radix 7,5, Mori folia 6,0 und Trigonellae semen 6,0 wird häufig zur Behandlung von T2DM eingesetzt und hat in der Klinik eine heilende Wirkung gezeigt. Die Auswirkungen von JWJTW (1,025 und 2,05 g/kg /d) wurde an STZ/HFD T2DM Ratten 100 Tage lang untersucht. Nach Beendigung der Therapie wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT), ein Insulinfreisetzungstest (IRT) und ein Insulintoleranztest (ITT) durchgeführt, um den Glukosemetabolismus der diabetischen Ratten am Ende des Behandlungszeitraums zu bestimmen. In Pankreas-Homogenaten wurden Stickstoffmonoxid (NO), Malondialdehyd (MDA), Superoxiddismutase (SOD) und Glutathionperoxidase (GSH-px) analysiert und der oxidative Stress bestimmt. Weiter wurde das Expressionsniveau der Pankreas-/ Duodenal-Homöobox 1 (PDX-1) analysiert. Die Pankreasinselfunktion wurde über die Pankreasinsulinmenge und der Expression von Proteinen des Insulinsignalwegs im Skelettmuskel bestimmt. Die Verabreichung von JWJTW konnte Störungen der Glukosetoleranz, der Insulinfreisetzungsfunktion und der Insulintoleranz verringern sowie dosisabhängig die Serumlipidspiegel senken. JWJTW verringerte oxidativen Stress durch Verringerung der Expression von NO und MDA und Erhöhung der Expression von SOD und GSH-px. Es verbesserte weiter die Funktion der Pankreas- $\beta$ -Zellen durch Erhöhung der PDX-1- und der Insulin-Expression. Zusätzlich hatte JWJTW positive Auswirkungen auf das Insulinsignal, die Tyrosin-Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS), regulierte die Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K) (p85) und GLUT4-Expression hoch sowie die Serin-Phosphorylierung von IRS herunter. Diese Studie zeigte, dass JWJTW Typ-2-Diabetes lindern kann, indem es die  $\beta$ -Zellfunktion verbessert und die Insulinresistenz bei diabetischen Ratten verringert (Chen et al., 2017).

**(B17) „Effects of Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology“ (Gao K. et al. 2017) Tierversuch**

Die TCM Rezeptur *Qijian* (*Astragalus membranaceus* (6), *Ramulus euonymi* (2), *Coptis chinensis* (0,5), und *Pueraria lobata* (1,5)) wurde auf antidiabetische Wirksamkeit im T2DM Maus-Modell getestet. 30 KKay-Mäuse mit T 2 Diabetes mellitus wurden zufällig in 5 Gruppen aufgeteilt: 1. Modellgruppe T2DM, 2. *Qijian*-Gp. mit niedriger Dosis: QJM (L), 3. *Qijian*-Gp. mit hoher Dosis QJM (H), 4. Positive TCM-Kontroll-Gp. andere TCM-Kräuter: *GegenQinlian*-Dekokt (GGQL) und 5. Positive Diabetes-Kontroll-Gp. Metformin. C57/BL6 Mäuse dienten als gesunde Vergleichsgruppe. Die akute Toxizitätsstudie sowie die Leber- und Nierenhistologie zeigte keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch die *Qijian*-Rezeptur.

Im Vergleich zur T2DM Modellgruppe wirkte QJM (H) signifikant antiglykämisch, war aber weniger wirksam als Metformin in Bezug auf die Verbesserung des Insulinspiegels, des Glukosetoleranzlevels und des TG-Spiegels. Die Histologie von Leber- und Nierengewebe zeigte eine Verringerung der Entzündungsreaktion. Basierend auf einer <sup>1</sup>H-NMR-(Proton nuclear magnetic resonance) Metabolomstudie wurden stark veränderten Metaboliten im Leber- und Nierengewebe in der *Qijian* (H)-Behandlungsgruppe identifiziert. 55 Proteine und 4 Signalwege einschließlich des Galactose-Metabolismus, des Valin-, Leucin- und Isoleucin-Abbau-Metabolismus, des Aminoacyl-tRNA-Biosynthese-Metabolismus, des Alanin-, Aspartat- und Glutamat-Metabolismus wurden untersucht. *Qijian* konnte den Spiegel von Leucin, Isoleucin, Valin und Alanin verringern. Die Höhe des Alanin-Spiegels korrelierte mit dem Blutzuckerspiegel. Die PCoA-Analyse (principal coordinate analysis) der Darmflora ergab, dass die Behandlung mit *Qijian* dosisabhängig Bacteroides-Darmbakterien stark anreicherte. Bei T2DM wurde eine Veränderung des Darmmikrobioms, einem komplexen Ökosystem mit ca. 1,5 kg Mikroorganismen, gefunden. Bei T2DM liegt ein erhöhter Anteil an Firmicutes vor und ein verringerter Anteil an Bacteroides. Dieser Darmmikrobiom-Shift verursacht eine Entzündungsreaktion durch erhöhte LPS-Spiegel, verminderte Glukagon-like Peptide-2 Synthese (GLP-2) und erhöhte Darmpermeabilität der tight junctions für LPS. Zusätzlich

zeigte die systempharmakologische Multi-target Analyse, dass die *Qijian*-Mischung durch TP53-, AKT1- und PPARA-Proteine wirkte.

Die Studie kommt zu dem Ergebnis, dass *Qijian* T2DM wirksam lindern kann und dieser Effekt mit veränderten Metabolit Profilen und einer Veränderung des Darmmikrobiom verbunden ist (Gao et al., 2018).

**(B18) „Anti-diabetic activities of traditional Chinese herbal medicine in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Nozaki T. et al. 2017) Tierversuch**

„*Zhen Qi* Hypoglycemic Capsules“ (ZQHC) ist ein traditionelles chinesisches Phytoarzneimittel mit Wirkstoffen aus *Ougi* (jap.: *Astragalus membranaceus*) und *Ousei* (jap.: *Polygonatum rhizoma*). ZQHC wird in China traditionell als Antidiabetikum eingesetzt. Diese Studie untersucht die Wirkungen von ZQHC bei Typ 2 Diabetes mellitus an STZ-induzierten diabetischen Ratten. Acht Wochen alte, männliche STZ-induzierte diabetische Ratten erhielten 30 Tage lang Futter mit 4% ZQHC-Zusatz. Der Blutzucker-, AST- und ALT-Spiegel der ZQHC-therapierten diabetischen Ratten war in Vergleich zu den diabetischen Kontroll-Ratten ohne ZQHC-Verabreichung signifikant erniedrigt.

Die histologische Analyse ergab, dass ZQHC das Überleben von Insulin freisetzenden  $\beta$ -Zellen förderte. In Abbildung 80 sieht man eine deutliche Zunahme an Insulin-positiven braunen Zellen bei der T2DM +ZQHC-Gruppe (C) im Vergleich zur T2DM-Gruppe (B). Der Anteil an insulinpositiven Zellen in den Pankreasinseln betrug  $66,60 \pm 9,58\%$  in der Kontrollgruppe,  $13,70 \pm 7,52\%$  in STZ-behandelt Gruppe und  $33,50 \pm 16,42\%$  in STZ + ZQHC-behandelt Gruppe jeweils. ZQHC konnte die Ansammlung von hepatozellulären Fetttropfen reduzieren und die Leberarchitektur verbessern.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass ZQHC antidiabetische Eigenschaften besitzt. Diese wurden hauptsächlich mit einer Verbesserung des Leberstoffwechsels in Verbindung gebracht (Nozaki et al., 2017).

**(B19) „Novel synergic antidiabetic effects of *Astragalus polysaccharides* combined with *Crataegus flavonoids* via improvement of islet function and liver metabolism“ (Cui K. et al. 2016) Tierversuch**

Diese Tierversuchsstudie untersuchte synergistische Wirkungen und mögliche Wirkmechanismen von Astragalus-Polysacchariden (APS) in Kombination mit Crataegus-Flavonoiden (CF) bei der Behandlung von Diabetes mellitus bei Mäusen. Die Wurzeln von Astragalus membranaceus werden in China seit Tausenden von Jahren als Qi-Stärkungsmittel in der TCM verwendet. In ca. 80% der antidiabetischen TCM-Rezepturen, die von der staatlichen chinesischen Gesundheitsbehörde empfohlen werden, wird diese Pflanze als antidiabetisches Therapeutikum eingesetzt. Weißdornfrüchte (Crataegus pinnatifida) werden in China traditionell zur Unterstützung der Verdauung verwendet. TCM-Rezepturen, die gegen Hyperlipidämie verschrieben werden, enthalten zu 50% diese Pflanze. Weißdornfrüchten sollen darüber hinaus auch antidiabetische Wirkungen besitzen. Statt der üblichen Verwendung von Rohdrogen oder Kräuterextrakten wurden in dieser Studie nur die Hauptwirkstoffe dieser Drogen untersucht. Astragalus Polysaccharide (APS) und Crataegus-Flavonoide (CF). Diese gezielte Kombination AC = (APS + CF) sollte nachteilige Wirkungen verringern und antidiabetische Wirkungen synergistisch verstärken. AC zeigte in der vorliegenden Studie tatsächlich signifikante synergistische antidiabetische Wirkungen durch Regeneration der  $\beta$ -Inselzellfunktion und Verbesserung des Leberzellmetabolismus. T2DM wurde durch eine intraperitoneale Injektion von 100 mg/kg Streptozotocin (STZ) induziert. Die T2DM Interventionsgruppen erhielten AC (APS+CF) (200 mg/kg/d), APS (200 mg/kg/d) oder CF (200 mg/kg/d) 4 Wochen lang oral. Die gesunde Kontrollgruppe erhielt eine äquivalente Menge destilliertes Wasser und die T2DM Kontrollgruppen erhielten eine äquivalente Menge destilliertes Wasser oder MF (Metformin) (200 mg/kg/d). T2DM Mäuse nahmen nach 7 Tagen sign. mehr Nahrung auf im Vergleich zu der gesunden Kontrolle. Die Therapie mit AC, CF und MF verhinderte sign. bei T2DM Mäusen die vermehrte Nahrungsaufnahme. APS zeigte diese Wirkung nicht.

Die vermehrte Wasseraufnahme bei diabetischen Mäusen konnte durch AC und CF Therapie signifikant verringert werden ( $P < 0,01$  bzw.  $P < 0,05$ ). MF und APS zeigten keine signifikanten Veränderungen in der Wasseraufnahme. T2DM-Mäuse zeigten einen signifikanten Anstieg des Nüchternblutzuckers (FBG) im Vergleich zur gesunden Kontrolle ( $P < 0,05$ ). AC- und MF-behandelte T2DM

Mäuse zeigten nach der 3. und 4. Behandlungswoche eine signifikante Abnahme des FBG im Vergleich zu der T2DM-Kontrolle ( $P < 0,05$  bzw.  $P < 0,01$ ). Die APS T2DM Gp. zeigte einen signifikanten FBG Anstieg und die CF-behandelte Gp. zeigte keine signifikante Veränderung. ( $P > 0,05$ ).

AC-, CF- und MF-behandelte T2DM Mäuse zeigten einen signifikanten Anstieg des Seruminsulinspiegels ( $P < 0,01$ ). Die AC-Gruppe verbesserte die Regeneration der Inselzellfunktion und steigerte die Proteinexpression von PDX-1 (Pankreas- und Zwölffingerdarm-Homeobox-1) sowie pAMPK (phosphorylierter Adenosin-5'-monophosphat-aktivierter Proteinkinase) im Pankreas- bzw. Lebergewebe signifikant. Zusätzlich erhöhte AC das mRNA-Expressionsniveau von Neurogenin 3, mafa (*v-maf-Musculoaponeurotic-Fibrosarcoma-Onkogene family*), Protein A und Insulin signifikant und verringerte die Expression von Interleukin 6, TNF- $\alpha$  und CCL2 (Chemokin (CC-Motiv)-Ligand 2) in Pankreasinseln. Die entzündungshemmende Wirkung von APS und die Inselzell-regenerierende Wirkung von CF könnten zur Verbesserung der Inselzellfunktion beitragen. Die Kombination AC hatte eine signifikante antidiabetische Wirkung durch Regeneration der  $\beta$ -Inselzellfunktion und Verbesserung des Glukosestoffwechsels in der Leber. PDX-1 spielt eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit dem Überleben von Pankreas- $\beta$ -Zellen. Die regenerativen Effekte von AC auf  $\beta$ -Inselzellen könnten über die Regulation der Expression von PDX-1 vermittelt werden. Insgesamt hatte AC synergistische antidiabetische Wirkungen, die möglichen molekularen Mechanismen müssen jedoch weiter untersucht werden (Cui et al., 2016).

### **(B20) „The immunotherapeutic effects of Astragalus polysaccharide in type 1 diabetic mice“ (Li.R.-J. et al. 2007) Tierversuch**

Astragalus Polysaccharide (APS) zeigten im STZ-DM-Maus-Modell bei der Entwicklung eines T1DM immuntherapeutische Wirkungen. Diese überwiegend T-Zell-vermittelte Autoimmunreaktion mit Verschiebung des Th1/Th2 Zytokin-Verhältnisses in Richtung Th1 führte zu einer selektiven Zerstörung von  $\beta$ -Pankreaszellen. Die Verabreichung von APS (100/200/400 mg/kg/d i.p. für 15d/30d) führte zu einer signifikanten zeit- und dosisabhängigen Senkung des Blutzuckerspiegels, zu einer Erhöhung des Insulinspiegels, zu einer Erhöhung

der  $\beta$ -Zellmasse (APS 200: 2-fach, APS 400: 2,4-fach), zu einer Verringerung des apoptotischen  $\beta$ -Zellprozentsatzes (APS 200 (40%), APS 400 (50%)) und zu einer verstärkten PPAR- $\gamma$  Genexpression im Vergleich zu den Kochsalz-Kontrollgruppen (NaCl 0,9%). Das Th1/Th2-Zytokinverhältnis wurde durch APS (200/400) signifikant verringert. Das Zytokin IFN- $\gamma$  (Th1) nahm signifikant ab ( $p < 0,05/p < 0,01$ ) und das Zytokin IL-4 (Th2) nahm signifikant zu ( $p < 0,05/p < 0,01$ ).

APS scheinen zu einer Normalisierung des Th1/Th2 Zytokin-Verhältnisses zu führen. APS verbesserten sowohl die klinischen, histologischen und immunologischen Parameter, konnten eine Insulinitis abschwächen und viele  $\beta$ -Zellen vor der Apoptose schützen. Sie konnten aber einen Typ 1 Diabetes mellitus nicht vollständig verhindern. Zusammenfassend legen die Daten der Studie nahe: APS scheinen bei T1DM immuntherapeutische Wirkungen zu besitzen. Dabei führen sie zu einer Verringerung des Th1/Th2-Zytokinverhältnisses, in Verbindung mit einer stark erhöhten PPAR $\gamma$ -Genexpression. Die veränderten Th1/2-Zytokinprofile konnten  $\beta$ -Zellen vor der Apoptose durch die Insulinitis zu schützen, die  $\beta$ -Zellmasse erhöhen, den Seruminsulinspiegel erhöhen und die Hyperglykämie verringern. Die Ergebnisse dieser Studie stützen diese Hypothese zumindest in diesem Tiermodell (Li et al., 2007).

**(B21) „Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK“ (Zou F. et al. 2009) Tierversuch**

Die Studie untersuchte den Wirkmechanismus von Astragalus-Polysacchariden (APS) auf den Glukosemetabolismus im T2DM Rattenmodell und mithilfe von Maus-C2C12-Zellkulturen. Die Glukoseaufnahme wurde mit der 2-Desoxy- [3 H] -D-Glukosemethode gemessen.

Im T2DM Rattentiermodell konnten Astragalus Polysaccharide 700 mg/kg/d mit ASP I, ASP II, ASP III (1.47:1.21:1) nach 8-wöchiger Therapie den Blutzuckerspiegel (BZ, FBG, HbA1c) und die Insulinresistenz (HOMA-IR) verringern. Der Nüchterninsulinspiegel (FINS) blieb unverändert. Bei T2DM wurden erniedrigte pAMPK-Spiegel sowie ein erniedrigter GLUT4 Anteil in der Plasmamembran gefunden. Der Wirkmechanismus verläuft zumindest teilweise

über die Aktivierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) zu pAMPK Dies führt zu einer gesteigerten Glykogensynthese und einer erhöhten GLUT-4 Translokation in die Zellmembran. Über GLUT4 erfolgt dann die Glukoseaufnahme in die Zelle. Auch bei Maus-C2C12-Zellkulturen und Skelettmuskelzellen konnten APS die Glukoseaufnahme in die Zellen signifikant über die Aktivierung der AMPK steigern. APS linderten auch eine Glukosetoxizität durch Erhöhung der Leberglykogensynthese und der GLUT-4 Translokation in der Skelettmuskulatur im T2DM-Rattenmodell via Aktivierung der AMPK. APS scheinen potente antidiabetische Wirkungen zu besitzen und sind Hauptkandidaten für klinische Studien in der T2DM Forschung (Zou et al., 2009).

**(B22) „Administration of a decoction of sucrose- and polysaccharide-rich radix astragali (huang qi) ameliorated insulin resistance and Fatty liver but affected Beta-cell function in type 2 diabetic rats“ (Juan Y.-C. et al.2011)**  
**Tierversuch**

Die Studie untersuchte die therapeutischen Effekte eines wässrigen Astragali radix Dekokts (AM-W) bei T2DM Sprague-Dawley Ratten. Ein ethanolischer Astragali radix Extrakt enthält hauptsächlich Saponine und Flavonoide. Im Gegensatz dazu finden sich im wässrigen Dekokt hauptsächlich wasserlösliche APS (Oligosaccharide und Polysaccharide). APS mit etwa 30% bis 47% (g/g) scheinen die wichtigsten bioaktiven Bestandteile der Astragali radix Abkochung zu sein. Die Abkochung enthält auch eine signifikante Menge an Saccharose, ungefähr 50% (g/g).

Bei IDDM-Ratten konnte eine dosisabhängige hypoglykämische Aktivität des AM-W-Dekokts bestätigt werden. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich dessen Wirkung von der Insulinwirkung unterscheidet. Die Injektion von Kochsalzlösung bei IDDM-Ratten verursachte keine Veränderungen der FBG, dagegen führte die Verabreichung von AM-W-Dekokts bei IDDM-Ratten innerhalb von 10 Stunden zu einer dosisabhängigen Blutzuckersenkung. Eine Insulininjektion führte innerhalb von 2 Stunden zu einer 10 Stunden anhaltenden akuten antihyperglykämischen Wirkung. Die 2-monatige Therapie mit dem wässrigen Astragali radix Dekokt (AM-W 500 mg/kg, täglich i.p.) führte bei T2DM-

Ratten zu einem sign. Gewichtsverlust, einer Verbesserung der Insulinsensitivität und einer Abschwächung der Fettleber (NAFLD). Überraschenderweise verbesserten sich der Blutzucker, die  $\beta$ -Zellfunktion und Glukosetoleranz nicht. Die histologische Analyse gesunder Ratten-Hepatozyten zeigte eine normale polyedrische Morphologie mit eosinophilem Zytoplasma und zentralen Zellkern. Die Hepatozyten von T2DM-Ratten zeigten eine diffuse mikrovesikuläre Steatose, Verlust von zytoplasmatischem Eosin und einen dezentralen Zellkern. Durch die AM-W-Dekokt Therapie wurde diese pathologische Histologie signifikant verbessert. Die intrazelluläre Lipidakkumulation (Ölrot-O-Färbefahren) wurde signifikant verringert und der verminderte Glykogengehalt (PAS-Färbung) stieg wieder an. Die Analyse der Expression von Leberproteinen zeigte bei T2DM Ratten eine stark verringerte pAMPK-Expression und AMPK-Aktivität. Durch die AM-W-Dekokt Therapie konnten beide wieder auf ein mit gesunden Ratten vergleichbares Niveau angehoben werden. Die Expression der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase (PEPCK) blieb unverändert, die Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) und Fettsäuresynthase (FAS) Expression verringerte sich bei mit AM-W-Dekokt behandelten T2DM Ratten signifikant. Die  $\beta$ -Zell-Funktion verschlechterte sich nach AM-W-Dekokt-Verabreichung. Dafür scheint der Saccharose Gehalt der Hauptgrund zu sein. Die vorteilhafte Wirkung von APS auf eine BRIN-BD11-Zellkultur konnte durch die Anwesenheit einer gleichen Menge Saccharose beeinträchtigt werden. Die Zugabe von Saccharose (100 und 500  $\mu\text{g/ml}$ ) zu APS (500  $\mu\text{g/ml}$ ) hatte eine schädliche Auswirkung auf die Glucose-stimulierte Insulinsekretion bzw. Lebensfähigkeit von BRIN-BD11-Zellen. Eine Astragali radix Abkochung weist mehrere antidiabetische Eigenschaften auf, die denen von gereinigten APS ähnlich sind. Die Studie zeigte auch eine mögliche schädliche Wirkung auf die  $\beta$ -Zellfunktion aufgrund der Koexistenz von Saccharose im Dekokt. Durch eine Entfernung der Saccharose könnten TCM-Arzneimitteln weiter verbessert werden (Juan et al., 2011).

**(B23) „Huang-Qi San improves glucose and lipid metabolism and exerts protective effects against hepatic steatosis in high fat diet-fed rats“ (Li Y. et al. 2020) Tierversuch**

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass bei viszeraler Adipositas, Diabetes und verwandten Stoffwechselstörungen zunehmend eine nichtalkoholische

Fettlebererkrankung (NAFLD) auftritt, die mit diesen in Zusammenhang steht. *Huang Qi San* (HQS) zeigte in vorangegangenen Studien, dass es den Glucose-Lipid-Metabolismus verbessern kann. Zweck dieser Studie war es, die protektive Wirkung von HQS bei Adipositas, induziert durch fettreiche Nahrung und bei Lebersteatose an Sprague-Dawley Ratten zu untersuchen. HQS besteht aus *Astragali radix*, *Puerariae radix* und *Cortex Mori* im Verhältnis 1:2:1.

Die Verabreichung von HQS (1,2 und 2,4 g/kg) führte zu einer signifikanten Verringerung des Körpergewichts. Im Ganzkörper-CT-Scan (vgl. Abbildung 83) war zu sehen, dass HQS den Leberfettgehalt, die viszerale und subkutane Fettmasse dosisabhängig reduzierte. Zusätzlich senkte HQS die TC-, TG-, FFA- und FABP4-Spiegel im Plasma, normalisierte die Glukose- und Insulinspiegel und verbesserte die Glukosetoleranz.

Die histopathologische Untersuchungen ergaben, dass HQS die Lebersteatose verringerte und die Zellgröße des epididymalen viszeralen Fettgewebes verringerte. Die hepatische Lipidakkumulation wurde durch die HQS-Behandlung im Vergleich zu HFD-gefütterten Kontroll-Ratten signifikant verringert. Die RNA-Seq-Analyse in Kombination mit qPCR zeigte, dass die mRNA-Expression einiger wichtiger Gene im Zusammenhang mit dem Glukose- und Lipidstoffwechsel, einschließlich *Acat2*, *Apoc4*, *Bhmt*, *Cyp3a62*, *Cyp51*, *Egln3* (*Phd3*), *Fads1*, *Fads2*, *Gnmt*, *Hmgcs1* und *Pemt*, signifikant durch die HQS-Behandlung verändert wurden. HQS hatte eine vorteilhafte Wirkung auf den Glukose-Lipid-Metabolismus und verringerte die Lebersteatose. Im oGTT-Test nach einer 10-wöchigen Studie nahmen der Blutzuckerspiegel und die Fläche unter der Kurve (AUC) in der HFD-Gruppe im Vergleich zur CD-Gruppe signifikant zu. In der HQS-Gruppe dagegen war der Blutzuckerspiegel zu jedem Zeitpunkt verringert.

HQS senkte die AUC bei Ratten im Vergleich zur HFD-Gruppe signifikant. Die HFD-Gruppe hatte im Vergleich zur CD-Gruppe einen erhöhten Insulinspiegel. Durch die HQS-Behandlung wurde der Anstieg des Insulinspiegels bei HFD-Ratten gehemmt. Diese Ergebnisse zeigten, dass HQS die Glukose- und Insulin-Stoffwechsellage normalisieren könnte (Li et al., 2020).

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse, dass HQS den Glukose- und Lipidstoffwechsel verbessern konnte und eine Schutzwirkung gegen die Lebersteatose hatte. HQS scheint Genaktivitäten, die den Glukose- und Lipidstoffwechsel regulieren, positiv zu beeinflussen (Li et al., 2020).

**(B24) „Astragalus polysaccharides decreased the expression of PTP1B through relieving ER stress induced activation of ATF6 in a rat model of type 2 diabetes“ (Wang N. et al. 2009) Tierversuch**

Proteintyrosinphosphatasen regulieren die Insulinsignalisierung, indem sie auf das Gleichgewicht zwischen Insulinrezeptor-Phosphorylierung und Dephosphorylierung einwirken. Die Proteintyrosinphosphatase 1B (PTP1B) ist ein zentraler negativer Regulator der Insulinsignalisierung und erwies sich als ein attraktives Ziel für therapeutische Interventionen bei T2DM. PTP1B befindet sich überwiegend auf der zytosolischen Oberflächenseite des endoplasmatischen Retikulums (ER) und spielt eine wesentliche Rolle bei der ER-Stress-Signalisierung. Der aktivierende Transkriptionsfaktor 6 (ATF6) ist ein ER-regulierender Transmembran-Transkriptionsfaktor bei ER-Stress, der die Transkription von molekularen Chaperonen aktiviert. Die Expression von PTP1B könnte bei ER-Stress durch ATF6 reguliert werden.

Frühere Studien haben gezeigt, dass Astragalus Polysaccharide (APS) die Insulinsensitivität durch Verringerung der Überexpression von PTP1B im T2DM-Tiermodellen erhöhen können. In dieser Studie verringerten Astragalus Polysaccharide (ASP I, ASP II, ASP III: 700 mg/kg/d) im T2DM Rattenmodell nach 8-wöchiger Anwendung die PTP1B Expression, zumindest teilweise durch Hemmung der ATF6 Aktivierung (Wang et al., 2009). ER Stress (Überlastung durch falsch gefaltete Proteine) induziert eine ATF-6 Aktivierung und führt dadurch zur erhöhten Transkription von PTP1B und ER-Chaperonen. PTP1B hat hemmende Wirkung auf das Insulinsignal. Die Überexpression von PTP1B durch ER-Stress ist die molekulare Verbindung zwischen Adipositas und nachlassender Insulinwirkung.

APS hatten signifikante antihyperglykämische Wirkungen (Senkung des Nüchtern-Blutzuckers, des Blutzuckers im oGTT und des HOMA-IR) und verringerte den ER-Stress bei T2DM-Ratten.

Anhand von humanen Hepatozyten in 25 mmol/l D-Glucose und  $5 \times 10^{-7}$  mol/l Insulin wurde in-vitro eine T2DM-analoge Umgebung simuliert, um die Wirkung von ATF6 auf die Expression von PTP1B zu beobachten. Beim Auftreten von ER-Stress war ATF6 an der Vermittlung der Expression von PTP1B beteiligt. APS verringerten die Expression von PTP1B zumindest teilweise durch Hemmung der Aktivierung von ATF6. Die Ergebnisse legen nahe, dass APS nicht nur die Glukosehomöostase wiederherstellen, sondern auch den ER-Stress reduzieren können (Wang et al., 2009).

**(B25) „Selective elevation of adiponectin production by the natural compounds derived from a medicinal herb alleviates insulin resistance and glucose intolerance in obese mice“ (Xu A. et al. 2009) Tierversuch**

Bei Adipositas kommt es zu einer Infiltration des Fettgewebes mit aktivierten Makrophagen. Diese setzen proinflammatorische Adipokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6, RBP4 (Retinol-Bindungsprotein 4), MCP-1 und Akute-Phase-Proteine frei. Parakrin führen diese wiederum zu lokalen Entzündungen im Fettgewebe und endokrin zu einer Insulinresistenz, vaskulären Dysfunktionen und einer kardialen Remodellierung. Andererseits setzen die Adipozyten weniger Adiponectin frei. Adiponectin ist ein wichtiges Insulin-sensibilisierendes Adipokin mit antidiabetischen, antiphlogistischen und antiarteriosklerotischen Eigenschaften. Es wurde entdeckt, dass ein verringerter Adiponectin Serumspiegel bei Adipositas ein unabhängiger Risikofaktor für Diabetes und kardiovaskuläre Komplikationen ist. Genetische Variationen des Gens für Adiponectin prädisponieren für T2DM und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Nach einem umfassenden Screening von etwa 50 TCM-Kräuterextrakten wurden zwei strukturell verwandte bioaktive Verbindungen aus einem 95% ethanolischen Extrakt von Astragali radix identifiziert, welche selektiv die Sekretion von Adiponectin in primären Adipozyten stimulieren konnten. Die Verbindungen waren Astragalosid II und Isoastragalosid I. Die Langzeitgabe von Astragalosid II und Isoastragalosid I führte dosisabhängig bei übergewichtigen C57 db/db Mäuse zum 1,9-fachen Anstieg von Adiponectin Anstieg und zu einer Verringerung der Hyperglykämie, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz. Astragalosid II und Isoastragalosid I hatten auf andere Adipokine wie TNF- $\alpha$ ,

Lipocalin-2, Resistin, Leptin, PAI-1 (Plasminogen activator Inhibitor1) und MCAP-1 keinen Einfluss. Adiponectin-Knockout-Mäuse zeigten diese positiven Wirkungen nicht. Zudem konnte ein synergistischer Effekt bei kombinierter Gabe von Astragalosid II 5 µg/ml mit Isoastragalosid I 5µg/ml auf die Bildung von Adiponectin beobachtet werden. Rosiglitazon steigerte die Sekretion von Adiponectin mit Expression der PPAR $\gamma$ -Zielgene aP2 (adipocyte fatty binding protein A-FABP) und Ero 1-L1-L $\alpha$  (endoplasmatic reticulum-oxido-reduktase 1-L $\alpha$ ). IsoAS I /AS II hatten keinen Einfluss auf aP2 / Ero-1-L $\alpha$ .

Die Ergebnisse legen nahe, dass die pharmakologische Erhöhung von zirkulierendem Adiponectin zu einer Verbesserung der Insulinresistenz und Diabetes mellitus führt. Adiponectin könnte als Biomarker für eine zukünftige Wirkstoffsuche dienen (Xu et al., 2009).

**(B26) „Preventive Effect of Boi-ogi-to on Metabolic Disorders in the TSOD Mouse, a Model of Spontaneous Obese Type 2 Diabetes Mellitus“ (Shimada T. et al. 2011) Tierversuch**

Die Kampo-Kräuterrezeptur "Boi-ogi-to" wird in Japan bei Adipositas mit der sogenannten "wässrigen Adipositas" eingesetzt. Sie setzt sich aus 6 Kräutern zusammen (Astragali radix 5,0 / Sinomeni caulis 5,0 / Atractylodis rhizoma 3,0 / Zizyphi fructus 3,0 / Glycyrrhizae radix 1,5 / Zingiberis rhizoma 1,0). Am TSOD-Maus Modell (Tsumura Suzuki adipös spontaner Typ-II-Diabetes) zeigte Boi-ogi-to eine signifikante Wirkung gegen Fettleibigkeit. Es verhinderte dosisabhängig eine Gewichtszunahme. Boi-ogi-to unterdrückte signifikant die Akkumulation von subkutanem Fett, hatte aber nur geringe Wirkung auf die viszerale Fettakkumulation. Auch eine Insulinresistenz, gestörte Glukosetoleranz, Hypertonie oder periphere Polyneuropathie wurden nicht signifikant beeinflusst. Bei den Kontroll-TSNO-Mäusen (Tsumura Suzuki nicht adipös) konnte Boi-ogi-to eine Gewichtszunahme verhindern. Boi-og-ito scheint ein wirksames Medikament gegen Adipositas mit subkutanen Fettansammlungen zu sein. Es scheint aber ineffektiv gegen viszerale Fettansammlungen zu sein (Shimada et al., 2011).

**(B27) „The Effects of a Traditional Medicine, Fang-ji-huang-qi-tang (Boi-ogi-to), on Urinary Sugar and Sugar Alcohols in Streptozotocin-induced Diabetic Mice“ (Liu Y.Y. et al. 2002) Tierversuch**

Boi-ogi-to ist eine japanische Kampo-Rezeptur, die „Astragali radix (5), Sinomeni caulis (5), Atractylodes lanceae rhizoma (3), Zizyphi fructus (3), Glycyrrhizae radix (1,5), Zingiberis rhizoma (1) enthält. Sinomeni caulis (SCR) wird häufig als Ersatz für Stephaniae radix (SR) verwendet. In China heißt diese Rezeptur Fang-ji-huang-qi-tang (FJHQ) und enthält ursprünglich Stephaniae radix (SR). FJHQ mit (SR) konnte den erhöhten Blutzuckerspiegel bei STZ-induzierten T2DM Mäuse signifikant senken, FJHQ (SCR) senkte den Blutzucker bei T2DM Mäusen nicht signifikant. Weiter verringerten FJHQ (SR) (160 mg/kg) im Urin von STZ-T2DM Mäusen den Glukose-, Sorbitol-, Fruktose-, Myoinositol- und 1,5 Anhydro-D-Sorbitol-Gehalt deutlich. Dies weist darauf hin, dass FJHQ (SR) bei T2DM einen übermäßig aktivierten Polyolweg und eine Hyperglykämie wirksam verringern kann. FJHQ (SCR) (160 mg/kg) verringerte im Urin von STZ T2DM Mäusen nur den Myoinositol-Gehalt signifikant. Dies deutet darauf hin, dass die Aktivität des Polyol-Weges (Sorbitol-Aldosereduktase Wegs) nur durch FJHQ (SR) stark unterdrückt werden kann, nicht jedoch durch FJHQ (SCR). Der Unterschied könnte durch unterschiedliche Inhaltsstoffe von SR und SCR in FJHQ bedingt sein oder durch Wechselwirkungen von Inhaltsstoffen aus SR mit anderen Pflanzeninhaltsstoffen in der Rezeptur (Liu et al., 2002).

**(B28) „Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity in KKAY mice: regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle“ (Liu M. et al. 2010) Tierversuch**

Astragalus membranaceus wird in der TCM zur Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus angewendet. Diese Studie untersuchte die Wirkungen von Astragalus Polysacchariden (APS) bei T2DM und die zugrundeliegenden Wirkmechanismen. APS (700 mg/kg/d) oder Placebo (NaCl 0,9%) wurden acht Wochen lang an diabetische KKAY-Mäuse und nicht-diabetische C57BL/6J-Mäuse verabreicht. Erfasst und bewertet wurden Veränderungen des Körpergewichts, des Blutzuckerspiegels, des Insulinresistenz-Index und der Glukosetoleranz. Diabetische KKAY-Mäuse wiesen neben einer persistierenden

Hyperglykämie, einer beeinträchtigten Glukosetoleranz und einer Insulinresistenz einen signifikant verringerten Proteinkinase-B Phosphorylierungsgrad und eine verringerte Insulin-stimulierte GLUT4-Translokation auf. Die APS-Therapie senkte die Hyperglykämie und die Insulinresistenz. Der Gesamtgehalt der Proteinkinase B und des GLUT4 im KKAy-Skelettmuskel blieb unverändert. APS konnten dort den erniedrigten Proteinkinase-B Phosphorylierungsgrad und die verringerte GLUT4 Translokation in die Zellmembran wieder erhöhen. Die APS-Therapie zeigte bei gesunden C57BL/6J-Mäusen keine Effekte.

Diese Ergebnisse zeigen, dass APS einen Teil des Insulinsignals im insulinresistenten Skelettmuskel regulieren können. Sie könnten potenzielle Insulin-Sensibilitätsverstärker in der T2DM Therapie sein (Liu et al., 2010).

**(B29) „Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin“ (Lv L. et al. 2010) Tierversuch**

Astragalosid IV ist ein Triterpenglykosid von Cycloartan-Typ. Es ist ein Inhaltsstoff von *Astragalus membranaceus* (Fisch) Bunge und weist eine Vielzahl von pharmakologischen Aktivitäten einschließlich antidiabetischen auf. Bei STZ-diabetischen C57BL/6J Mäusen erniedrigte die Therapie mit Astragalosid IV (25 mg/kg oder 50 mg/kg) 2x tgl. für 2 Wochen signifikant den Blutzucker, den Insulin- und TG-Spiegel. Astragalosid IV 12,5 mg/kg 2x täglich über 2 Wochen hatte keinen Einfluss auf T2DM Mäuse. Diabetische Mäuse wiesen eine erhöhte Aktivität der hepatischen glukoseregulierenden Enzyme Glykogenphosphorylase (GP) und Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) auf. Astragalosid IV konnte die mRNA/Protein Expression von GP und G6Pase sowie deren Enzymaktivität signifikant hemmen. Die hepatischen Enzyme GP und G6Pase spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der Blutzuckerhomöostase und gelten als potenzielle Ziele für Antidiabetika.

Astragalosid IV zeigte bei diabetischen Mäusen einen hypoglykämischen Effekt, welcher zumindest teilweise durch die Hemmung der hepatischen GP- und G6Pase-Aktivitäten erklärt werden kann (Lv et al., 2010).

**(B30) „Astragalin augments basal calcium influx and insulin secretion in rat pancreatic islets“ (Rey D. et al. 2019) Tierversuch / Zellkultur**

Astragalin ist ein Flavonoid aus Astragali radix und gehört innerhalb der Flavonoide zur Untergruppe der Flavonolglykoside. Der Sekundärstoffwechsel-Metabolit zeigte in mehrere Studien vorteilhafte Wirkungen, wie beispielsweise eine Verbesserung des Glukosestoffwechsels. Es soll antibakterielle, antimykotische, entzündungshemmende, antioxidative, neuro- und kardioprotektive, antitumorale und antidiabetische Aktivitäten besitzen sowie die intestinale  $\alpha$ -Glucosidase und  $\alpha$ -Amylase hemmen können. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen von Astragalin auf den Blutzuckerspiegel und die Insulinsekretion bei Wistar-Ratten zu untersuchen. Zusätzlich wurde die Rolle des Calciumeinstroms und der Insulinsekretion im Wirkungsmechanismus von Astragalin an isolierten Ratten-Pankreasinseln zur wissenschaftlichen Validierung untersucht (Rey et al., 2019).

Wistar-Ratten wurden in 3 Gruppen von jeweils sechs Tieren aufgeteilt. Eine hyperglykämische Kontrollgruppe (I), eine hyperglykämische Behandlungsgruppe (II), die Astragalin 1 mg/kg und eine hyperglykämische Behandlungsgruppe (III), die Astragalin 10 mg/kg per Magensonde erhielten. Die Hyperglykämie (oGTT) wurde durch Gabe von Glukose 4 g/kg (8,9 M) 30 Minuten nach der Verabreichung von Astragalin induziert. Anschließend wurde die Serumglukose und das Plasmainsulin nach 15, 30, 60 und 180 min gemessen. Astragalin (10 mg/kg) senkte im oGTT über alle gemessenen Zeiten signifikant den Blutzuckerspiegel und erhöhte die Insulinsekretion signifikant.

In isolierten Pankreaszellen stimulierte Astragalin (100  $\mu$ M) den Calciumeinstrom und die Mobilisierung von Calcium aus intrazellulären Speichern, durch Mechanismen, die ATP-abhängige Kaliumkanäle, L-Typ-spannungsabhängige Calciumkanäle (L-VDCC), sarcoendoplasmatische Retikulum-Calciumtransport-ATPase (SERCA), PKC und PKA umfassen. Astragalin konnte die Insulinsekretion steigern und zur Glukosehomöostase beitragen.

Es wird angenommen, dass es durch Schließen der Kalium-ATP-Kanäle zur Depolarisation und zur Öffnung der L-VDCCs kommt und damit zum Calciumeinstrom. Calcium aktiviert die PKC. ATP wird durch die Adenylcyclase

in cAMP umgewandelt und kann dadurch die PKA aktivieren. Beide Phosphorylierungsproteine PKC und PKA sowie die Ca<sup>2+</sup> Konzentration stehen in Verbindung mit der Translokation der Insulin-Vesikel zur Plasmamembran und der Insulinsekretion. Astragalin fördert zusätzlich durch SERCA die Freisetzung von Calcium, welches im endoplasmatischen Retikulum gespeichert wird.

Astragalin hat eine hypoglykämische Wirkung, die durch eine gesteigerte Insulinsekretion bei hyperglykämischen Ratten vermittelt wird. Astragalin konnte bei isolierten Ratten-Pankreas-β-Zellen den Calciumeinstrom und die Insulinsekretion steigern. Astragalin weist ein insulinsekretagogisches Potenzial auf, welches zur Glukosehomöostase beitragen kann (Rey et al. 2019).

### **(B31) „Hypoglycemic effect of Astragalus polysaccharide and its effect on PTP1B“ (Wu Y. et al.2005) Tierversuch**

Die Studie untersuchte die Wirkungen von Astragalus Polysacchariden (APS), aus Astragali radix auf die Protein Tyrosin Phosphatase 1B (PTP1B). PTP1B ist ein negativer Regulator der Insulinrezeptor-Signaltransduktion. T2DM Sprague-Dawley Ratten wurden 5 Wochen lang mit APS I, II, III (400 mg/kg/d) behandelt. Veränderungen des Insulinsignals im Skelettmuskel und der Leber wurden durch Immunpräzipitation oder Western-Blotting erfasst. Die diabetischen Ratten reagierten auf APS mit einer signifikanten Abnahme des Körpergewichts, der Plasmaglukose und einer verbesserten Insulinsensitivität. Die Aktivität und Expression von PTP1B war im Skelettmuskel und in der Leber von T2DM-Ratten pathologisch erhöht. Dadurch wird das Insulinsignal in Zielgeweben verringert. APS reduzierte sowohl den PTP1B-Proteingehalt als auch die PTP1B-Aktivität im Skelettmuskel, jedoch nicht in der Leber. T2DM Ratten wiesen auch eine verminderte Insulin-induzierte Tyrosin-Phosphorylierung der Insulinrezeptor-β Untereinheit (IR-β) und des Insulinrezeptorsubstrats 1 (IRS-1) auf. Bei mit APS behandelten T2DM-Ratten erhöhte sich die Insulin-induzierte Tyrosin-Phosphorylierung der IR-β Untereinheit und des IRS-1 im Skelettmuskel signifikant, nicht aber in der Leber. Der Insulinspiegel änderte sich durch die Behandlung mit APS insgesamt nicht. Gesunde Ratten zeigten durch die APS-Therapie keine Veränderung der Aktivität oder Expression von PTP1B. APS vermittelt die Insulinsensibilisierung und hypoglykämische Wirkung zumindest

teilweise über die Verminderung der erhöhten Expression und Aktivität von PTP1B in Skelettmuskeln von T2DM-Ratten und verstärkter Insulin-induzierter Tyrosin Phosphorylierung der IR $\beta$ -Untereinheit und des IRS-1. Die Studienergebnisse bestätigen die antidiabetischen und insulinsensibilisierenden Wirkungen der APS (Wu et al., 2005).

**(B32) „Yi-Qi-Zeng-Min-Tang, a Chinese medicine, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic rats“ (Zhang Z. et al.2011) Tierversuch**

Die Studie untersuchte die Auswirkungen des chinesischen Kräuterdekokts Yi-Qi-Zeng-Min-Tang (YQZMT) auf die Insulinresistenz bei Sprague-Dawley STZ-T2DM Ratten. In der 10 Kräuter enthaltenden TCM-Rezeptur Yi-Qi-Zeng-Min-Tang ist Astragali radix der Hauptbestandteil. (Astragali radix 16,0%, Phaseoli testa 16,0%, Perillae folia 10,6%, Phellodendri cortex 10,6%, Typhae pollen 10,6%, Serissa foetida 10,6%, Cinnamomi ramulus 6,4%, Aconiti lateralis praep. radix 6,4%, Coptidis rhizoma 6,4%, Alismatis rhizoma 6,4%).

Die Ratten wurden in zwei Diätgruppen aufgeteilt: eine gesunde Kontrolle mit normaler-Diät und T2DM-Modell-Gruppen mit fettreicher Diät und STZ induziertem Diabetes. 8 Wochen lang wurde eine niedrige, mittlere und hohe Dosis von YQZM sowie Rosiglitazon als Kontrolle verabreicht. Vor und nach der 8-wöchigen Behandlung wurden intraperitoneale Glukose- und Insulintoleranztests durchgeführt. Adipokine, Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-6 (IL-6) sowie freie Fettsäuren (FFA) wurden ebenfalls analysiert.

Die T2DM Ratten zeigten eine signifikante Erhöhung der Insulinresistenz, der FBG-, Insulin-, TC-, TG-, LDL-C-Spiegel und eine Abnahme der HDL-C-Spiegel im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Hoch dosiertes YQZMT (2,82 g/100 g/d) führte bei T2DM Ratten zu einer signifikanten Verringerung der Serumglukose ( $12,16 \pm 1,00$  mmol/l versus  $17,65 \pm 2,22$  mmol/l,  $P < 0,01$ ), der HOMA-IR (Insulinresistenz) ( $22,68 \pm 2,37$  versus  $38,79 \pm 9,02$ ,  $P < 0,05$ ), der TG ( $0,87 \pm 0,15$  mmol/l versus  $1,99 \pm 0,26$  mmol/l,  $P < 0,01$ ), des TC ( $3,31 \pm 0,52$  mmol/l versus  $6,50 \pm 1,04$  mmol/l,  $P < 0,01$ ) und des LDL-C ( $2,47 \pm 0,50$  mmol/l versus  $6,00 \pm 1,07$  mmol/l,  $P < 0,01$ ) sowie zu einer signifikanten Zunahme von HDL-C ( $0,84 \pm 0,08$  mmol/l versus  $0,50 \pm 0,03$  mmol/l,  $P < 0,01$ ).

Das Körpergewicht änderte sich jedoch nicht wesentlich. CON (gesunde Kontrolle), MOD (T2DM), LDY (low dose YQZMT+T2DM), MDY (medium dose YQZMT+T2DM), HDY (high dose YQZMT+T2DM) ROS (Rosiglitazon+T2DM). Bei T2DM Ratten wurden auch die Spiegel von FFA, TNF- $\alpha$  und IL-6 verringert. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass YQZMT dosisabhängig das Glukoseprofil, die Insulinresistenz, die Dyslipidämie, FFA, Adipokine, IL-6 und den TNF- $\alpha$  von T2DM-Sprague-Dawley Ratten signifikant verbessern konnte. Hoch dosiertes YQZMT zeigte die beste Wirkung. YQZMT führte zu einer mit Rosiglitazon vergleichbaren Insulinsensibilisierung. Im Gegensatz zu Rosiglitazon kam es dabei zu keiner Körpergewichtszunahme. Die Anwendung von YQZMT könnte ein geeignetes Adjuvans bei der Therapie von insulinresistenten Patienten sein. Weitere Studien sind erforderlich, zur Identifizierung der Wirkstoffe und Wirkmechanismen (Zhang et al., 2011).

**(B33) „Astragalus polysaccharides: an effective treatment for diabetes prevention in NOD mice“ (Chen W. et al. 2008) Tierversuch**

Die Entwicklung eines Typ1 Diabetes mellitus steht im Zusammenhang mit Autoimmunreaktionen und einem Ungleichgewicht von Th1- und Th2-Untergruppen der T-Helferzellen, T-Lymphozyten und ihren zugehörigen Zytokinen. NOD (non obese diabetic) Mäuse haben eine hohe Tendenz spontan einen T1DM zu entwickeln. Die Studie untersuchte die Auswirkungen von Astragalus Polysacchariden (APS I, II, III) auf die Entstehung eines T1DM und das Verhältnis von Th1/Th2-Zytokinen.

NOD-Mäuse erhielten 2,0 g/kg APS I, II, III pro Tag und die Kontrollmäuse NaCl 0,9%. Nach 40 Wochen wurde der Blutzucker, das Serum-C-Peptid und die GAD-Antikörper (Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der  $\beta$ -Zellen) gemessen. Bei der histologischen Untersuchung des Pankreas wurde die Infiltration von Lymphozyten in  $\beta$ -Zellen untersucht. Weiter wurden die T-Lymphozyten-Subgruppen in der Milz analysiert und die Genexpression von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  und IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$ , Bcl-2, SOD, Fas und iNOS mittels RT-PCR gemessen.

Die Ergebnisse zeigten, dass mit APS I, II, III therapierte NOD-Mäuse eine geringere Inzidenzrate von T1DM, einen höheren Serum-C-Peptid-Spiegel,

bessere histologische Befunde der Pankreasinseln, ein niedrigeres CD4+/CD8+-Verhältnis der T-Lymphozyten der Milz und der infiltrierten Pankreasinseln aufwiesen. APS-Gruppe: CD8+T-Lymphozyten Anstieg (CD4+/CD8+ Ratio: 0,674 +/- 0,16). NaCl 0,9% Kontroll-Gruppe.: CD4+T-Lymphozyten Anstieg: (CD4+/CD8+ Ratio: 2,06 +/- 0,730).

Die RT-PCR-Analyse zeigte ein niedrigeres Genexpressionsniveau von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , Fas und iNOS sowie ein höheres Genexpressionsniveau von IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$ , Bcl-2, SOD im Pankreasgewebe nach APS I, II, III Applikation im Vergleich zur NaCl 0,9% Kontrollgruppe. Nach 40 Wochen zeigte die APS-Gruppe eine signifikant geringere Inzidenz zur Diabetes-Entwicklung (BZ > 13.5 mmol/L) mit 20% T1DM (4/20) im Vergleich zur Kontroll-Gruppe mit 90% T1DM (18/20). APS hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Höhe des GAD-Autoantikörperspiegels.

Die Gabe von APS I, II, III verringerte die Häufigkeit des Auftretens eines T1DM bei NOD Mäusen durch Korrektur des Ungleichgewichts zwischen prädominanten Th1 Zytokinen zugunsten von Th2 Zytokinen und schützte Pankreasinselzellen signifikant vor einer Insulinitis (Chen et al., 2008).

**(B34) „Antihyperglycemic and antioxidative effects of a herbal formulation of Radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii in a mouse model“ (Chan J.W.Y.et al. 2009) Tierversuch**

Die Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (ROS) kann zu einer Dysfunktion von Pankreas- $\beta$ -Zellen führen und ist ein wesentlicher Faktor bei der Entstehung von Typ-2-Diabetes. Die TCM Kräuterrezeptur SR10 mit Astragali radix, Codonopsis radix und Lycii cortex wurde auf antidiabetische und antioxidative Effekte im T2DM Maus-Modell untersucht. T2DM Mäuse wurden in 4 Gruppen eingeteilt (Wasser, SR10 niedrige Dosis (464 mg/kg/d), SR10 hohe Dosis (927 mg/kg/d) und Metformin (200 mg/kg/d)). Gesunde Mäuse dienten als Kontrollgruppe. SR10 in niedriger und hoher Dosierung konnte den Blutglukosespiegel nach 4 Wochen durch die Verbesserung der  $\beta$ -Zellenfunktion wirksam senken. Am Tag 29 waren die Blutglukosespiegel bei niedrig und hoch dosierten SR10 T2DM Mäusen 16,7% bzw. 22,2% niedriger als bei den mit Wasser versorgten T2DM Mäusen. Im oGTT (2 g/kg) stieg bei T2DM Mäusen der

initiale Blutzucker um fast das 3fache von 155 auf 450 mg/dl an. Die Insulin-Konzentration stieg von 2,15 ng/ml auf 11,27 ng/ml an. Eine SR10-Low-Dose-Therapie führte bei T2DM zu einem Anstieg des Blutzuckers von 160 auf 375 mg/dl und einer Insulinkonzentration von 15,06 ng/ml. Der Blutzucker erhöhte sich bei einer SR10-High-Dose-Therapie von 160 auf 350 mg/dl, während die Insulinkonzentration auf 17,57 ng/ml anstieg. Bei gesunden Mäusen blieb der Blutzucker stets unter 140 mg/dl und der Insulingehalt konstant.

Diabetische Mäuse zeigten deutlich höhere Insulin-Blutspiegel als gesunde Mäuse, was auf eine Insulinresistenz bei T2DM hinweist. SR10 führte zu einem weiteren Anstieg des Insulinspiegels, was auf eine Steigerung der Insulinfreisetzung hinweist. Die hypoglykämischen Wirkungen von SR10 im T2DM-Modell könnten mit der Verbesserung der Pankreas- $\beta$ -Zellfunktion verbunden sein. SR10 steigerte die Aktivität und Wirksamkeit der antioxidativen Enzyme Katalase und Superoxiddismutase. SR10 zeigte keine toxischen Wirkungen (Chan et al., 2009).

**(B35) „Astragalus polysaccharide reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and restores glucose homeostasis in a diabetic KKAY mouse model“ (Mao X.Q.et al. 2007) Tierversuch**

Ziel dieser Studie war die Untersuchung der potenziellen Auswirkung von Astragalus Polysacchariden (APS) auf das Insulinsignal, den hepatischen ER-Stress und deren Zusammenhang mit der hypoglykämischen Wirkung bei fettleibigen, diabetischen KKAY-Mäusen und HepG2-Zellkulturen. KKAY-Mäuse, ein etabliertes T2DM Tiermodell, sind eine Kreuzung zwischen glukoseintoleranten, schwarzen, weiblichen KK-Mäusen und fettleibigen, gelben, männlichen Ay-Mäusen. C57BL/6J-Mäuse dienten als gesunde Kontrolle. APS setzen sich aus drei Subtypen zusammen: APS I, II und III (1,47: 1,21: 1). APS I besteht aus D-Glukose, D-Galaktose und L-Arabinose (1,75: 1,63: 1). Sowohl APS II als auch APS III sind Dextrane.

Die Tiere der Interventions-Gruppe erhielten 2 Monate lang oral APS 700 mg/kg/d in Kochsalzlösung, die Kontroll-Gruppen nur eine entsprechende Menge Kochsalzlösung. Gemessen wurden der Nüchternblutzucker, der postprandiale Blutzucker, der Insulin-, Glykogen-, freie Fettsäuren- (FFA) und Triglycerid-

Spiegel. Die Insulinsensitivität wurde über den oralen Glukosetoleranztest und HOMA-IR bestimmt. Indikatoren für ER-Stress sind die Transkription und das Splicing von XBP1 (Xhol-binding protein1). Die gespleißte oder verarbeitete Form des Transkriptionsfaktors XBP1 ist ein Schlüsselfaktor für ER-Stress. XBP1 ist ein Transkriptionsregulator einer Reihe von Genen, darunter die Gene der Chaperone. Die Expression und Aktivierung der Glykogen-Synthase-Kinase-3- $\beta$  (GSK3 $\beta$ ), einem negativen Regulator der Insulinsignal-Transduktion, wurde durch Western-Blotting bestimmt.

APS scheinen die Insulinsensitivität, zumindest teilweise, über eine Hemmung der GSK3 Aktivität zu verbessern. APS hatten im T2DM Tiermodell (adipöse KKAY Mäuse) eine signifikante hypoglykämische Wirkung. Sie führten zu einer signifikanten Reduktion des Nüchternblutzuckers und des postprandialen Blutzuckers, wobei der Nüchtern-Insulinspiegel (FINS) nicht beeinflusst wurde. Ferner konnten APS eine Gewichtszunahme von durchschnittlich 20g bei KKAYT2DM Mäusen sign. hemmen.

Im oGTT wiesen T2DM-KKAY-Mäuse, die mit APS behandelt wurden, nach 30 Minuten im Vergleich zu T2DM-KKAY-Mäusen, die nur NaCl 0,9% erhielten, einen niedrigeren Blutzucker und einen schnelleren Abfall des Blutzuckers auf. Der HOMA-IR wurde durch APS sign. verringert.

Die Analyse der Leberhistologie zeigte in den APS-Therapie-Gruppen eine signifikante Verringerung der Lipid-, FFA- und TAG-Akkumulation. Auch das Lebergewicht und der Leberzellverfettung waren verringert. APS hemmte die bei T2DM erhöhte Aktivität der Glykogensynthasekinase-3 $\beta$ , einem negativen Regulator der Insulinsignal-Transduktion. Dabei induziert APS deren Phosphorylierung, d.h. die Umwandlung in die inaktive Form. Durch hohe Glukosekonzentrationen entsteht ER-Stress, der zur Lipidakkumulation und zum Zelltod führt. Bei HepG2 Zellkulturen in hoher Glukosekonzentration (30mmol/l) konnte eine 24h Vorbehandlung mit APS (200  $\mu$ g/ml) signifikant den ER-Stress verringern. ER Stress scheint eine Schlüsselverbindung zwischen Insulinresistenz, Adipositas und T2DM zu sein. APS verstärkte die adaptive Kapazität des ER und wirkte als potentes Antidiabetikum (Mao et al., 2007).

**(B36) „The effective fraction isolated from Radix Astragali alleviates glucose intolerance, insulin resistance and hypertriglyceridemia in db/db diabetic mice through its anti-inflammatory activity“ (Hoo R.L.R. et al.2010)**

### **Tierversuch**

Die Makrophagen-Infiltration in das Fettgewebe mit anschließend gesteigerter Produktion von proinflammatorischen Zytokinen wurde als Schlüsselverbindung zwischen Fettleibigkeit und den damit verbundenen Stoffwechselstörungen identifiziert. Bioaktive Inhaltsstoffe aus Astragali radix konnten Stoffwechselschäden, die durch Adipositas induziert wurden, verringern. Ca. 20 Extrakte (ethanolische und wässrige), gewonnen aus drei traditionellen chinesischen Kräutern: Astragali radix, Coptidis rhizoma und Lonicerae flos, wurden auf Verbindungen mit entzündungshemmenden Eigenschaften durchsucht.

Durch repetitives, bioaktivitätsgesteuertes Screening, Säulenchromatographie, Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Massenspektrometrie konnten aus Astragali radix Inhaltsstoffe identifiziert werden, die die proinflammatorische Zytokinproduktion hemmen konnten. Die effektive „Fraktion Rx“ stammte aus Astragali radix und enthielt Calycosin-7-O $\beta$ -D-Glucosid (0,9%), Ononin (1,2%), Calycosin (4,53%) und Formononetin (1,1%).

Zwei Makrophagen-Zellsysteme, humane THP-1-Makrophagen und Maus-RAW-Blue-Makrophagen, wurden beim Hochdurchsatz-Screening eingesetzt, um die Wirkungen der aktiven Fraktionen zu bestimmen. „Fraktion Rx“ verursachte eine drastische dosisabhängige Verringerung der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, einschließlich MCP-1 und IL-6 bei THP-1-Makrophagen. Die Hemmwirkung von „Fraktion Rx“ (5  $\mu$ g/ml und 10  $\mu$ g/ml) auf die TNF- $\alpha$ -Sekretion war vergleichbar mit der von Rosiglitazon (10  $\mu$ g/ml) und wirkte auf die Sekretion von MCP-1 und IL-6 stärker als Rosiglitazon (10  $\mu$ g/ml). Im sekundären Screening unter Verwendung von Maus-RAW-Blue-Zellen wurde die antiinflammatorische Wirkung bestätigt. Die „Fraktion Rx“ Behandlung von RAW-Blue-Zellen inhibierte die LPS-induzierte NF- $\kappa$ B-Aktivität zeit- und dosisabhängig.

Die Wirkung von „Fraktion Rx“ war vergleichbar mit Rosiglitazon (10 µg/ml). „Fraktion Rx“ wurde anschließend in großer Menge für die anschließende in-vivo-Studie hergestellt.

Radix Astragali enthält verschiedene Isoflavone und Isoflavonoide, einschließlich Formononetin, Calycosin und Ononin. Daneben viele Saponine, einschließlich Astragalosid I, Astragalosid II, Astragalosid VI und Acetylastragalosid I. Astragalosid II und Isoastragalosid I lindern die Insulinresistenz, die gestörte Glukosetoleranz und die Hyperglykämie, indem sie die Sekretion des insulinsensibilisierenden Hormons Adiponectin aus Adipozyten erhöhen. Die wirksame „Fraktion Rx“ ist eine Mischung aus 4 Isoflavonoiden (Calycosin-7-O-β-D-Glucosid, Ononin, Calycosin, Formononetin). Formononetin und Calycosin aktivieren die intrazellulären Rezeptoren PPAR-α und PPAR-γ. Über diese wirken auch die lipidsenkenden Fibrate und die insulinsensibilisierenden Glitazone (TZDs = Thiazolidindionen).

In einem T2DM-Maus-Modell wurde die antidiabetische Aktivität bewertet. Adipösen T2DM db/db-Mäusen wurde „Fraktion Rx“ (2 g/kg/d) oder physiologische Kochsalzlösung per Magensonde über einen Zeitraum von 12 Wochen verabreicht. Die aktive „Fraktion Rx“ aus Astragali radix senkte deutlich den Nüchternblutzucker, den postprandialen-Blutzucker, die TAG, die Insulinresistenz und die gestörte Glukosetoleranz im Vergleich zu den mit Kochsalzlösung behandelten Kontrollen.

Um festzustellen, wie lange die therapeutische Wirkung der „Fraktion Rx“ anhalten würde, wurde die Therapie mit „Fraktion Rx“ für 2 Wochen (Woche 8-10) unterbrochen. Der postprandiale Blutzuckerspiegel blieb eine Woche (Woche 8) lang niedrig und stieg dann allmählich wieder an. Nach erneuter Verabreichung von „Fraktion Rx“ (Woche 11-12) fiel der postprandiale Blutzuckerspiegel erneut wieder ab. In ähnlicher Weise wurde durch „Fraktion Rx“ der Nüchternblutzucker (FBG), Seruminsulin- (Ins) und Triglycerid-Spiegel (TG) signifikant verringert. Im Glukosetoleranztest und Insulintoleranztest zeigten mit „Fraktion Rx“ behandelte db/db-Mäuse im Vergleich zur Kochsalz-Gruppe eine effizientere Clearance des systemischen Glukosespiegels und einen signifikanten Anstieg der Insulinsensitivität.

„Fraktion Rx“ verringerte bei db/db Mäusen signifikant die mRNA-Expression der Entzündungszellmarker CD68 und F4/80 sowie der Zytokine MCP-1, TNF- $\alpha$  und IL-6 im epididymalen Fettgewebe. Der entzündungshemmende Makrophagen-Marker Arginase I war dagegen deutlich erhöht.

Chronische Entzündungen im weißen Fettgewebe, ausgelöst durch infiltrierende Makrophagen und durch eine erhöhte Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen, spielen eine Rolle im Zusammenhang von Fettleibigkeit mit Typ 2 Diabetes mellitus und seinen Komplikationen. Bei Adipositas sezernieren ins Fettgewebe eingewanderte Makrophagen zusammen mit vergrößerten Adipozyten zahlreiche proinflammatorische Mediatoren wie IL-6 und TNF- $\alpha$ . Diese tragen zur Insulinresistenz bei. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Behandlung mit der „Fraktion Rx“ aus Astragali radix den Entzündungsstatus im Fettgewebe verringern kann. Die Ergebnisse stützen weiter die Theorie, dass bei der Pathogenese diabetischer Erkrankungen, die mit einer Adipositas assoziiert sind, Entzündungen eine Rolle spielen (Hoo et al., 2010).

**(B37) „TG accumulation inhibitory effects of Jinqi formula by AMPK signaling pathway“ (Qian Q. et al. 2012) Tierversuch**

*Jinqi* ist ein TCM-Arzneimittel, welches bei Typ-2-Diabetes und zur Diabetesprävention angewendet wird. Die antidiabetische Rezeptur besteht aus drei Bestandteilen: Coptidis rhizoma, Astragali radix und Lonicerae Flos (1:1:1). Untersucht wurden der Gesamtextrakt *Jinqi* (JQ) und einzelne Fraktionen der Einzelkräuter. Aus Astragalus radix (AS) wurde die Saponinfraktion mit 23,1% Astragalosid IV, aus Coptidis rhizoma (CA) die Alkaloidfraktion mit 16,6% Berberin, 5,62% Palmatin und 4,67% Jatrorrhizin und aus Lonicerae flos (LA) die Polyphenolfraktion mit 21,6% Chlorogensäure verwendet.

Die antidiabetische und antiadipogene Wirkung von *Jinqi* wurden in vitro mithilfe von 3T3-L1-Zellen und in vivo im KK-Ay-Maus-Modell analysiert. Die Verwendung von RT-PCR und Western Blot ermöglichte die Analyse der Auswirkungen auf Gen- bzw. Proteinebene.

3T3L1-Prädipozyten enthielten nach dem Einwirken eines Induktionsmediums über 14 Tage eine hohe Anzahl von Fetttropfen. Ohne Induktionsmedium oder durch den Zusatz von 5  $\mu\text{g/ml}$  AS, 1  $\mu\text{g/ml}$  CA-, 10  $\mu\text{g/ml}$  LA- oder 5  $\mu\text{g/ml}$  *Jinqi*-

Extrakt konnte deren Bildung gehemmt werden. *Jinqi* hemmte die Akkumulation von TG und FFA in reifen 3T3-L1-Zellen durch verstärkte Expression der 5-AMP-aktivierten Proteinkinase (5-AMPK) sowie durch eine gesteigerte Tyrosin-Phosphorylierung der 5-AMPK zur aktiven 5-p-AMPK. Aktiviertes 5-p-AMPK stimuliert ATP-produzierende katabole Wege wie die Oxidation von Fettsäuren und hemmt ATP-verbrauchende Prozesse wie die Lipogenese. Im Vergleich zur T2DM-Modell-Gruppe konnte die durch Insulin induzierte Down-Regulation der 5-AMPK-Genexpression durch CA- und LA-Extrakt umgekehrt und der Gehalt an 5-p-AMPK hochreguliert werden.

Die AMPK-Aktivierung hemmt die TG-Biosynthese indirekt über die Down-Regulation von SREBP1c (sterol regulatory element-binding protein 1c). SREBP1c ist ein Transkriptionsfaktor, der mehrere lipogene Enzyme stimuliert, die an der Fettsäurebiosynthese beteiligt sind.

Der Fettsäuresynthase- (FAS) und Acetyl-CoA-Carboxylase- (ACC) Genexpression wurde durch LA-, CA- und AS-Extrakt signifikant verringert. Die Genexpression der hormonsensitiven Lipase (HSL) wurde durch CA- und AS-Extrakt gesenkt. SREBP1c wurde durch p-AMPK und CA-Extrakt gehemmt. Die Behandlung mit *Jinqi*, LA, CA und der Positivkontrolle Rosiglitazon, ein Insulin-Sensitizer, erhöhten die Phosphorylierung von AMPK.

Nach 4-wöchiger Therapie konnte bei den *Jinqi*-Gruppen dosisabhängig (250/500 mg/kg/d) im Vergleich zur T2DM Modell-Gruppe (NaCl 0,9%), bei vergleichbarer Nahrungszufuhr, eine signifikante Reduktion des Körpergewichts und der viszeralen Fettmenge festgestellt werden. Dies weist darauf hin, dass *Jinqi* die Fettspeicherung verringern kann.

Weiter senkte die Therapie mit *Jinqi* den Glukose-, TG- und FFA-Spiegel im Serum. Im Muskelgewebe und der Leber erhöhte *Jinqi* die Expression von 5-AMPK und deren Tyrosin-Phosphorylierung zu 5-p-AMPK. Darüber hinaus verringerte *Jinqi* in der Leber die Expression von ACC und HSL und verstärkte andererseits die Expression von IRS-1.

In der Skelettmuskulatur verringerte *Jinqi* die Expression von ACC und erhöhte die Expression von GLUT-4 und IRS-2.

*Jinqi*-Formula scheint den AMPK-Weg zu stimulieren. AMPK vermittelt die Translokation der GLUT4 über einen anderen Weg als Insulin. AMPK kann auch durch Muskelkontraktion aktiviert werden. Aktiviertes AMPK erhöht die Fettsäureoxidation durch Verringerung der Malonyl-CoA-Konzentration, durch Hemmung der ACC und Aktivierung der Malonyl-CoA-Decarboxylase (MCD). Insgesamt führt die AMPK-Aktivierung zu einer verringerten Ansammlung von Lipiden innerhalb der Myozyten und einer erhöhten Insulinsensitivität. *Jinqi* hatte bei KKAY Mäusen eine regulierende Wirkung auf einen abnormalen Lipid- und Glukosestoffwechsel und hemmte die TG-Akkumulation. Die Wirkung von *Jinqi* kommt durch multiple Teilwirkungen der verschiedenen Unterfraktionen LA, CA und AS zustande. Beispielsweise erhöhen LA und CA im Skelettmuskel die AMPK-Expression, die IRS-Expression und die GLUT 4 Translokation. CA und aktivierte p-AMPK verringern die Aktivität von SREBP1c. Dadurch kommt es zu einer verminderten Fettsäuresynthese und geringeren TG-Akkumulation. AS, CA und LA verringern die Genexpression von FAS und ACC und verringern dadurch auch die Fettsäuresynthese und TG-Akkumulation. AS und CA dagegen verringern die Genexpression von HSL.

In der Traditionellen Chinesischen Medizin werden in der Regel Rezepturen verwendet, die sich aus mehreren Kräutern zusammensetzen, um die Wirksamkeit zu verstärken und gleichzeitig Nebenwirkungen zu verringern. In der Zusammenschau mit den in vitro Ergebnissen scheint die Wirkung der Rezeptur *Jinqi* mit dem AMPK Signalweg in Zusammenhang zu stehen und über eine Multitarget Art und Weise zustande zu kommen (Qian et al., 2012).

**(B38) „Comparison of anti-hyperglycemic effect of inorganic constituents and organic in traditional Chinese medicine, *Jinqi* compound recipe“ (Han C. et al. 2009) Tierversuch**

Die Studie verglich die hypoglykämischen Wirkungen der organischen (OS) und der anorganischen Bestandteile (IS) der TCM Rezeptur *Jinqi* (Astragali radix, Coptidis rhizoma, Lonicerae flos) im Alloxan-T2DM Maus-Modell. Dabei wurden Körpergewicht, Blutzucker, HbA1c, Insulinsekretion und Glykogensynthese der Mäuse analysiert. Nach einer 45-tägigen oralen Einnahme der OS-Fraktion (90 mg/kg/d) wurde der Blutzucker und der HbA1c signifikant gesenkt (vgl.

Abbildung 89) und die Glykogensynthese signifikant gesteigert ( $p < 0,05$ ). Diese Wirkung zeigte die IS-Fraktion (90mg/kg/d) nicht.

Die Alloxan-T2DM Mäuse nahmen stetig an Gewicht zu. Die Gewichtszunahme konnte durch die Therapie mit *Jinqi* OS Extrakt nicht signifikant verringert werden. Dagegen hemmten *Jinqi* IS Extrakt und Xiao Ke Pillen die Gewichtszunahme bei Alloxan-T2DM Mäusen signifikant.

Weder die OS-Fraktion noch die IS-Fraktion erhöhten den Seruminsulinspiegel. Die hypoglykämische Wirkung bei T2DM scheinen die organischen Bestandteile von *Jinqi* über eine Verbesserung der Glukoseverwertung in der Leber zu bewirken (Han, 2009).

**(B39) „A refined-JinQi-JiangTang tablet ameliorates prediabetes by reducing insulin resistance and improving beta cell function in mice“ Gao L.-H. et al. 2014) Tierversuch**

*JinQi-JiangTang*-Tabletten (JQ-R) enthalten die Gesamtalkaloide aus *Coptidis rhizoma*, die Gesamtsaponine aus *Astragali radix* und die Zuckeralkohole aus *Lonicerae flos*. Frühere Studien hatten gezeigt, dass JQ-R den Nüchternblutzucker-Spiegel bei diabetischen und insulinresistenten Mäusen senken konnte.

Diese Studie untersuchte, ob die hypoglykämischen Wirkungen von JQ-R zur Verhinderung oder Verzögerung der Entstehung einer gestörter Glukosetoleranz, Insulinresistenz oder möglicherweise eines Typ 2 Diabetes mellitus beitragen können. Adipöse, prädiabetische Mäuse (induziert durch fettreiche Diät) erhielten über 4 Wochen JQ-R (150 mg/kg/d, 300 mg/kg/d) oder Metformin (200 mg/kg/d) als Positivkontrolle. Dabei wurden die Auswirkungen auf Körpergewicht, Blutlipide, Glukosestoffwechsel, Insulinsensitivität und  $\beta$ -Zellfunktion gemessen. Körpergewicht, Serumcholesterin und der HOMA-IR (Insulinresistenzindex) verringerten sich in den JQ-R- oder Metformin-Gruppen signifikant. Weiter verbesserte sich die Glukosetoleranz und die Insulinreaktion.

Zusätzlich aktivierten JQ-R und Metformin die Leberglykogen-Synthese. Im hyperglykämischen Clamp-Test konnten sowohl JQ-R als auch Metformin die

Glukose-Infusionsrate um 160% signifikant erhöhen, also die Glukose-Metabolisierung verbessern.

Ähnlich wie Metformin erhöhte JQ-R die Phosphorylierungsrate von AMPK $\alpha$  und Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC). Eine durch fettreiche Diät induzierte Insulinresistenz könnte durch JQ-R verringert werden, indem JQ-R den Glukose- und Lipidstoffwechsel reguliert und die Insulinsensitivität durch Aktivierung des AMPK-Signalwegs erhöht.

Die Pankreashistologie zeigte bei prädiabetischen Mäusen vermehrt Pankreasinselflächen mit degenerativen und nekrotischen Läsionen sowie einen Anstieg der  $\beta$ -Zellenzahl. Die Insulin-positiven Bereiche zeigten eine kompensatorisch signifikant erhöhte Insulinkonzentration bei prädiabetischen Mäusen. Nach der JQ-R-Therapie (300 mg/kg/d) verringerten sich die pathologischen Veränderungen. JQ-R könnte eine Alternative bei Krankheiten mit erhöhter Insulinresistenz wie Prädiabetes und T2DM sein. Weitere Forschungen sind erforderlich, um die Mechanismen zu verstehen (Gao et al., 2014).

**(B40) „Astragalus polysaccharide suppresses skeletal muscle myostatin expression in diabetes: involvement of ROS-ERK and NF- $\kappa$ B pathways“ (Liu M. et al. 2013) Tierversuch**

Astragalus Polysaccharide (APS) sind in der Lage die Insulinsensitivität im Skelettmuskel zu erhöhen und die Glukosehomöostase im ganzen Körper zu verbessern. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine Akkumulation des Wachstumsfaktors Myostatin des Skelettmuskels eine wichtige Rolle bei der Störung des Insulinsignals und der Insulinresistenz spielt. Bei T2DM KKAy-Mäusen wurde eine erhöhte Myostatin-Expression im Skelettmuskel nachgewiesen. APS (700 mg/kg/d) wurde 8 Wochen lang an T2DM KKAy Mäuse und gesunde C57BL/6J Mäuse verabreicht. Durch die Therapie mit APS verbesserte sich die Hyperglykämie, Hyperlipidämie und Insulinresistenz und verringerte eine erhöhte Myostatin-Expression und Malondialdehyd (MDA) Produktion im Skelettmuskel von T2DM KKA-Mäusen. Als Insulinresistenzmodell in vitro dienten C2C12-Myoblasten/mit gesättigten freien Fettsäuren (FFA). Bei C2C12-Myoblasten kam es durch den Zusatz von Palmitinsäure (FFA) zu einer

gestörten Glukoseaufnahme, Überproduktion von ROS, Aktivierung von extrazellulär regulierten Proteinkinasen (ERK) und von NF- $\kappa$ B. Die Insulinresistenz koinzidierte mit einer Myostatin Akkumulation. APS konnten diese Vorgänge teilweise wieder rückgängig machen. Die protektiven Wirkungen von APS konnten durch ERK- bzw. NF- $\kappa$ B-Inhibitoren nachgeahmt werden.

T2DM KKAy-Mäuse zeigten eine erhöhte Myostatin-Expression im Skelettmuskel. APS war in der Lage, die Insulinsensitivität zu verbessern und die erhöhte Myostatin-Expression in der Skelettmuskulatur durch Down-Regulierung des ROS-ERK-NF $\kappa$ B Wegs zu verringern (Liu, M. et al., 2013).

**(B41) „The role of quantitative changes in the expression of insulin receptor substrate-1 and nuclear ubiquitin in abnormal glycometabolism in the livers of KKAy mice and the relative therapeutic mechanisms of Astragalus polysaccharide“ (Ye Y. et al. 2014)**

Das Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) ist ein mit Ubiquitin interagierendes Adapterprotein und dient als das Schlüssel-Dockingprotein bei der Insulinsignalisierung. Ubiquitin und die Ubiquitinierung von IRS-1 sind wichtige Regulatoren des Insulinsignals. Eine verringerte Expression von IRS-1 und eine erhöhte Ubiquitinierung von IRS-1 in Kombination mit einer Überexpression von nukleärem Ubiquitin tragen zu einem abnormalen Glukosemetabolismus und zur Störung des Insulinsignals bei. Die Studie untersuchte Veränderungen des IRS-1 und Ubiquitin in der Leber von insulinresistenten (IG) und diabetischen Mäusen (DG) im Vergleich zu gesunden Mäusen (CG). Die Ergebnisse zeigten, dass die Expression von IRS-1 bei T2DM (DG) im Vergleich zu CG und IG signifikant erniedrigt war. Die Ubiquitin Expression, der Ubiquitinierungsgrad von IRS-1, das Körpergewicht, der Blutzucker- und der Triglycerid-Spiegel waren bei T2DM (DG) signifikant höher als bei CG oder IG ( $P < 0,05$ ).

Bei T2DM (DG)-Mäusen führte die Behandlung mit APS (A) zu einer deutlichen Verringerung des Körpergewichts, der FBG und der PBG ( $P < 0,05$ ). Die Plasma-Insulinspiegel veränderten sich jedoch nicht signifikant ( $P > 0,05$ ). Die Triglycerid-Spiegel im Blut und der Leber verbesserten bei T2DM (DG)-Mäusen mit APS-Therapie signifikant in der 20. Woche.

Die Leberzellhistologie der Insulinresistenzgruppe zeigte Zellödeme, eine Steatose und eine Ubiquitin-Überexpression besonders im Zellkern. Die Diabetes-Gruppe zeigte eine massive Steatose, Vakuolen, Brückennekrosen und eine nukleäre Ubiquitin-Überexpression. Die IRS-1 Expression war signifikant erniedrigt.

APS (700 mg/kg/d) verringerten nach 8-wöchiger Therapie signifikant die Ubiquitinierung von IRS-1 (bei nicht signifikant angestiegener IRS-1 Expression) und die nukleäre Ubiquitin-Überexpression. Beim Fortschreiten der Insulinresistenz zum Diabetes mellitus trägt die verringerte Expression von IRS-1 und dessen erhöhtes Ubiquitinierungsniveau in Kombination mit der nukleären Ubiquitin-Überexpression zum abnormalen Glukosemetabolismus und zur Störung der Insulinsignalisierung bei. APS zeigte vorteilhafte Wirkungen, wie die Senkung des Körpergewichts, der Blutzuckerwerte, des TG-Spiegels und eine Erhöhung der Vitalität. Diese Wirkungen korrelierten mit der Herunterregulierung des Ubiquitinierungsgrad von IRS-1 und der nukleären Expression von Ubiquitin. Das Ubiquitin Protease System scheint an der Regulation des Insulinsignals teilzunehmen (Ye et al., 2014).

**(B42) „Effect of hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations on glucose and lipid metabolism in diabetic rats“ (Si M.W. et al. 2015) Tierversuch**

Diese Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Veränderungen der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA) und dem Glukose- und Lipidstoffwechsel bei diabetischen Ratten. T2DM Wistar Ratten wurden zufällig in vier Gruppen eingeteilt: in gesunde Kontrollgruppe, T2DM-Gruppe, Astragalus-Polysaccharid-Gruppe (APS 100 mg/kg/d) und positive Kontrollgruppe mit Metformin (100 mg/kg/d). Gemessen wurden Blutzucker-, Blutfett-, Insulin- und Corticosteron-Werte (CORT), sowie hypothalamisches CRH, Hypophysäres-ACTH, Uringlukose und Urin-CORT. Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe waren bei T2DM Ratten die Werte von BZ, TC, TG, ACTH + CORT (Plasma), ACTH +48% (Hypophyse) und CORT (Urin) signifikant erhöht und das Glykogen der Leber, HDL-C, Insulin und CRH -56,49% (Hypothalamus) signifikant erniedrigt. Nach 30 Tagen APS 100 mg/kg/d /oder Metformin 100 mg/kg/d Therapie verbesserten sich alle pathologischen

Veränderungen signifikant, nur der Insulin- und CRH (Hypothalamus)-Wert verbesserten sich nicht statistisch signifikant und der HDL-C-Wert besserte sich signifikant nur bei der APS-Therapie.

APS und die Kontrolle Metformin führten zu einer signifikanten Verringerung des bei T2DM erhöhten ACTH/Cortisol Spiegels im Plasma und Gewebe. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuten die Autoren, dass die Störungen im Glukose- und Lipidmetabolismus bei T2DM im Zusammenhang mit Veränderungen in der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse stehen und die Wirkung von APS über eine verringerte Aktivität der Hypophysen-Hypothalamus-Nebennieren-Achse vermittelt wird (Si et al., 2015).

**(B43) „A Chinese Herbal Decoction, Dang Gui Bu Xue Tang, Prepared from Radix Astragali and Radix Angelicae sinensis, Ameliorates Insulin Resistance Induced by A High-Fructose Diet in Rats“ (Liu I.M.et al. 2011)**  
**Tierversuch**

*Dang Gui Bu Xue Tang* (DBT) ist eine klassische chinesische Rezeptur, die *Angelicae sinensis radix (Danggui)* und *Astragali radix (Huangqi)* im Verhältnis 1: 5 enthält. Die Studie untersuchte die Auswirkungen des Dekokts auf die Insulinresistenz bei T2DM Wistar Ratten. Eine wiederholte orale Verabreichung von DBT (2,5 g/kg pro Tag) über 14 Tage konnte bei insulinresistenten (IR) Wistar Ratten die Hyperglykämie signifikant lindern, hatte jedoch keinen Einfluss auf den Insulinspiegel, die TG und das Körpergewicht. Die positive Kontrolle Rosiglitazon (4 mg/kg/d) führte zu einer signifikanten Senkung des Blutzuckers, des Insulinspiegels und des TG-Spiegels, aber andererseits auch zu einer signifikanten Zunahme des Körpergewichts. Eine erhöhte Insulinresistenz (HOMA-IR) wurde nach 2-wöchiger Behandlung mit DBT signifikant verringert und zeigt auch hier ein ähnliches Verhalten wie Rosiglitazon.

DBT verbesserte die Insulinsensitivität durch eine bessere Postrezeptor-Insulin-Signalübertragung, einen verbesserten IRS-1 assoziierten Phosphatidylinositol-3-Kinase-(PI3-Kinase) Schritt und eine verbesserte GLUT4 Translokation. Dabei scheint die zweiwöchige DBT-Therapie nicht nur die Insulin-vermittelte Insulinrezeptor- und IRS-1-Phosphorylierung zu verbessern, sondern auch einen Defekt der Proteinexpression im IRS-1/ PI3-Kinase/ Akt/ AS160-Arm des

Insulinsignalwegs. Die Hauptwirkung von DBT scheint, im Gegensatz zu Rosiglitazon, nicht den Fettstoffwechsel und das Körpergewicht zu beeinflussen, sondern den Blutzucker zu senken. DBT wird daher als potenziell nützliche adjuvante Therapie für Patienten mit Insulinresistenz angesehen (Liu, I.-M. et al., 2011).

**(B44) „Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ -FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth“ (Gu C. et al. 2015)**

#### **Tierversuch**

Die Studie untersuchte die Auswirkungen von Astragalus-Polysacchariden (APS) (700 mg/kg/d) auf die Insulinresistenz bei Sprague-Dawley Ratten im Vergleich zu Placebo (NaCl 0,9%) bei insulinresistenten Ratten und gesunden Ratten. Nach 8-wöchiger Therapie wurde das Körpergewicht gemessen, ein oraler Glukosetoleranztest durchgeführt, der Insulinspiegel bestimmt, der HOMA-IR berechnet und die Leber histologisch untersucht. Daneben wurde das mRNA-Expressionsniveau von PGC-1 $\alpha$ /PPAR- $\alpha$  und das Protein-Expressionsniveau von SIRT1, FGF21 und NF-KB in der Leber und im Serum bestimmt. Die Therapie mit APS (700 mg/kg/d) führte bei insulinresistenten Sprague-Dawley Ratten nach 8 Wochen zu einer signifikanten Gewichtsabnahme und Verringerung der Insulinresistenz (IR). Bei Hepatozyten führte sie zur Verkleinerung der Fettvakuolen und Verringerung von mitochondriellen Schäden. APS unterdrückte den gestörten Glukolipid-Metabolismus und die Insulinresistenz durch Verbesserung des hepatischen intrazellulären SIRT1-PPAR- $\alpha$ -FGF21 Signalwegs, Verringerung der chronischen Entzündung und Abschwächung der hepatischen Steatosis. Zusätzlich hatte APS eine hemmende Wirkung auf die Leber-Acetylierung und auf Moleküle, die mit dem Glukolipid-Metabolismus assoziiert sind. Der genaue Mechanismus, der den Auswirkungen von APS auf die Insulinresistenz zugrunde liegt, bedarf jedoch noch weiterer Forschung. Die Kurz- und Langzeittherapie mit APS könnte eine neuartige, sichere und wirksame Therapiestrategie für Typ-2-Diabetes sein (Gu et al., 2015).

**(B45) „Effect of Astragalus membranaceus (Fisch) Bunge extract on streptozocin-induced diabetic in rats“ (Huo M.-L. et al. 2016) Tierversuch**

Die antidiabetische Wirkung eines wässrigen Astragalus membranaceus (Fisch.) Bunge Extrakts (AR) wurde an T2DM Ratten untersucht. Die Ratten wurden zufällig in 6 Gruppen zu je 10 Ratten aufgeteilt: Diabetes mellitus Kontrollgruppe (NaCl 0,9%), Diabetes mellitus Referenzgruppe (Glibenclamid 1 mg/kg), Diabetes mellitus AR-Extrakt-Gruppen (40, 80 und 160 mg/kg) sowie in eine gesunde Kontrollgruppe (NaCl 0,9%). Die antihyperglykämische Wirkung wurde durch Messung des Blutzuckers und des Plasmainsulinspiegels bestimmt. Der oxidative Stress in Leber und Niere wurde anhand von Antioxidationsmarkern, wie Superoxiddismutase (SOD), reduziertes Glutathion (GSH), Glutathionperoxidase (GPx) und Katalase (CAT) sowie von Kreatinin und Harnstoff bewertet. Ergebnisse: Im Vergleich zur T2DM Modell-Gruppe zeigten die AR-Extrakt-Gruppe mit 160 mg/kg täglich über 30 Tage eine signifikante Abnahme des Nüchternblutzuckers von  $276.74 \pm 2.59$  mg/dl auf  $109,438 \pm 3,52$  mg/dl ( $p < 0,05$ ), einen Anstieg des Insulinspiegels von  $6.23 \pm 0.48$  uU/ml auf  $13,96 \pm 0,74$  uU/ml, ( $p < 0,05$ ), eine Abnahme des bei T2DM erhöhten Serumkreatinins von  $2.31 \pm 0.28$  mg/dl auf  $0,86 \pm 0,29$  mg/dl, ( $p < 0,05$ ) in der AR 160 mg/kg Gruppe. Weiter konnte auch der bei T2DM erhöhte Serumharnstoff von  $85.68 \pm 2.11$  mg/dl signifikant durch AR 160 mg/kg/d auf  $45,14 \pm 1,79$  gesenkt werden ( $p < 0,05$ ). Die Behandlung mit AR führte auch zu einer signifikanten Zunahme der antioxidativen Aktivität von GSH, GPx, SOD und CAT in Leber und Niere diabetischer Ratten. AR-Extrakt konnte die verringerte antioxidative Aktivität bei T2DM Ratten dosisabhängig normalisieren und hatte protektive Wirkungen durch das Abfangen von freien Radikalen. Dadurch konnte das Risiko der Entwicklung diabetischer Komplikationen verringert werden (Huo et al., 2016).

**(B46) „Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of Astragalus membranaceus in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism“ (Mao X.-Q. et al 2009) Tierversuch**

Astragalus Polysaccharide (APS) zeigten in vorangegangenen Studien Insulinsensibilisierende und hypoglykämische Aktivitäten bei T2DM. Diese Studie

analysierte mögliche Insulinresistenz verbessernde Wirkmechanismen in vivo und in vitro.

Diät-induzierte, insulinresistente C57BL/ 6J-Mäuse erhielten 8 Wochen lang APS (oral 700 mg/kg/d). Gleichzeitig wurden ein insulinresistentes C2C12-Zellmodell und ein ER-Stress HepG2-Zellmodell etabliert und mit APS (200 µg/ml) für 24 Stunden inkubiert. Die Insulinsensitivität wurde mit einem Insulintoleranztest und dem HOMA-IR bewertet. Die Expression und Aktivität der hepatischen Protein-Tyrosinphosphatase1B (PTP1B), die eine essenzielle Rolle bei der Insulinsignalisierung und bei der ER-Stressreaktion spielt, wurde durch Immunpräzipitation und Western Blot gemessen. Die ER-Stressantwort wurde durch XBP1-Transkription und Spleißen mittels RT-PCR analysiert.

ASP konnten signifikant das Körpergewicht, den viszeralen Fettanteil, den Leberfettanteil, die TG, die FFA, den postprandialen Blutzucker, den Insulin- und den Leptinspiegel senken. Bei insulinresistenten C2C12 Myoblasten konnte die verringerte Glukoseaufnahme durch ASP wieder signifikant erhöht werden. APS erhöhten die adaptive Kapazität des ER und förderten die Insulinsignalisierung durch Hemmung der Expression und Aktivität von PTP1B. Darüber hinaus sind der Anti-Adipositas-Effekt und der lipidsenkende Effekt von APS wahrscheinlich auf die Verringerung der Leptinresistenz zurückzuführen. ASP verstärkten den Insulinsignalweg durch Hemmung der Expression und Aktivität der hepatischen PTP1B. ASP hatten eine hypoglykämische, Insulinresistenz und Leptinresistenz mindernde Wirkung (Mao et al., 2009).

**(B47) „Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R in vitro and in diabetic KKAY mice“ (Liu Q. et al. 2017) Tierversuch, Zellkulturstudie**

Das TCM Fertigarzneimittel *JinQi-JiangTang*-Tabletten (JQ-R) (*Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Co. Ltd. China*) basiert auf einer klassischen TCM-Rezeptur, die sich aus drei Kräutern zusammensetzt: *Coptis chinensis*, *Astragalus membranaceus* und *Lonicera japonica*. Die Tabletten enthalten daraus die Gesamtalkaloide von *Coptidis chinensis*, die Saponine von *Astragalus membranaceus* und die mehrwertigen Alkohole von *Lonicerae japonica*.

JQ-R wird bei leichten oder mittelschweren Formen von T2DM therapeutisch eingesetzt und zeigte in vorangegangenen Studien gute antidiabetische Wirkungen bei hyperglykämischen und insulinresistenten Mäusen. Diese Studie analysierte die hypoglykämischen und die Insulinsensitivität verbessernden Wirkmechanismen von JQ-R bei T2DM KKAY-Mäusen sowie bei insulinresistenten L6-Muskelzellen. C57BL/6J Mäuse dienten als gesunde Kontrolle. 10 Wochen lang bekamen T2DM KKAY Mäuse JQ-R 100 mg/kg, JQ-R 200 mg/kg, NaCl 0,9% oder Metformin 100 mg/kg täglich (positive Kontrolle). JQ-R konnte den FBG-Spiegel, den HbA1c, den BZ im oGTT und den Insulin-Spiegel signifikant senken und die Insulinresistenz bei T2DM KKAY-Mäusen signifikant verringern. Im hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp Test erhöhte JQ-R dosisabhängig die Glukoseinfusionsrate (GIR) (JQ-R100: 12,872,0 mg/kg/min, JQ-R200 15,271,5 mg/kg/min im Vergleich zu T2DM: 6,671,9 mg/kg/min). Weiter verringerte JQ-R sign. die Dyslipidämie (sign. Senkung der erhöhten TAG, FFA, TC, LDL-C-Werte).

Diabetische Hyperglykämie, Dyslipidämie, systemischer oxidativer Stress und chronische Entzündungen scheinen Schlüsselkomponenten der Insulinresistenz und vieler Stoffwechselerkrankungen zu sein. Mithilfe eines insulinresistenten L6-Myozytenmodell sollte analysiert werden, ob die Herunterregulierung von oxidativem Stress oder Entzündungen vor Insulinresistenz schützen kann.

JQ-R in verschiedenen Konzentrationen (2,5 und 5 mg/ml) verringerte signifikant bei insulinresistenten L6-Myozyten die Produktion des oxidativen Stressmarkers Malondialdehyd (MDA) und reduzierte die Aktivität der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) um mehr als 50%. JQ-R 5 mg/ml zeigte eine deutliche Erhöhung des Superoxiddismutase (SOD)-Spiegels im Vergleich zur allein mit Lösungsmittel behandelten Kontrolle. Die durch Palmitat bedingte erhöhte Phosphorylierung von c-Jun-N-terminalen Kinase (JNK1/2), (ERK1/2) und p38 MAPK wurde durch die Behandlung mit JQ-R (5 mg/ml) rückgängig gemacht, was darauf hinweist, dass eine Therapie mit JQ-R die Aktivierung der JNK- und MAPK-Signalübertragung hemmt. Eine 16-stündige Exposition gegenüber Palmitat erhöhte stark auch die Phosphorylierung von I $\kappa$ B $\alpha$  und NF- $\kappa$ B p65 in L6-Muskelzellen, was auf eine Palmitat-induzierte Aktivierung von proinflammatorischen Signalwegen hinweist. Die Inkubation mit JQ-R (5 mg/ml)

reduzierte signifikant die Phosphorylierung von NF- $\kappa$ B p65 und I $\kappa$ B $\alpha$ . Die Inkubation mit Palmitat verringerte die Glukoseaufnahme sowohl unter basalen als auch unter Insulin-stimulierten Bedingungen signifikant um 41,4% und 37,9% in L6-Muskelzellen. Die Palmitat-Inkubation verringerte im Insulinsignalweg die Insulin-stimulierte Phosphorylierung von in AKT (Ser473) signifikant um 77%. Die beeinträchtigte Insulin-stimulierte Glukoseaufnahme wurde durch JQ-R durch Hochregulierung der Phosphorylierung von AKT (Ser473) wieder verstärkt. JQ-R (2,5 und 5 mg/ml) verstärkte die Insulin-stimulierte Phosphorylierung von AKT um das 2,1- und 3,0-fache. Diese Ergebnisse zeigen, dass JQ-R das zelluläre Insulinsignal in durch Palmitat insulinresistenten L6-Muskelzellen direkt verbessern kann.

JQ-R regulierte effektiv den Glukosestoffwechsel, linderte oxidativen Stress und damit verbundene Entzündungsreaktionen. JQ-R stimulierte bei T2Dm KKAY-Mäusen die Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel über den insulinabhängigen PI3K-AKT-Signalweg. JQ-R könnte für die Prävention und Behandlung von Diabetes nützlich sein (Liu et al., 2017).

**(B48) „Astragaloside IV improved barrier dysfunction induced by acute high glucose in human umbilical vein endothelial cells“ (Li H.-B. et al 2006)**  
**Zellkultur-Studie**

Eine hoch konzentrierte Glukoselösung (27,8 mM) (HG) beeinträchtigt in einer HUVEC (HUVEC) Zellkultur die Endothelbarriere. Dabei nimmt die Permeabilität zu. Beobachtet wurde eine Translokation und Aktivierung der Proteinkinase C (PKC), eine Umverteilung von F-Actin (Zytoskelettkomponente) und die Bildung von interzellulären Lücken.

Die Studie untersuchte den Einfluss von Astragalosid IV, einem Saponin aus Astragali radix, auf die hyperglykämisch beeinträchtigte Endothelbarriere einer HUVEC Zellkultur. Die Wirkungen wurden mit physiologischer Glukoselösung (5,5 mM) (normal) und einer positiven Kontrolle, dem PKC Hemmer Bisindolylmaleimid (BIM 50 nM), verglichen. Astragalosid IV konnte dosisabhängig (0,5  $\mu$ g/ml, 5  $\mu$ g/ml, 50  $\mu$ g/ml) die erhöhte Endothelpermeabilität wieder verringern. Dies scheint über die Hemmung der PKC-Translokation, die

Hemmung der PKC-Aktivierung und der Verbesserung der F-Aktin Umlagerungen zustande zu kommen.

Die Western-Blot-Analyse zeigte, dass Astragalosid IV eine Überexpression von PKC $\alpha$  und PKC $\beta$ 2 signifikant verringerte. Die Dysfunktion der Endothelschranke ist ein Schlüsselereignis in der Pathogenese von mikro- und makrovaskulär bedingten Krankheiten. Die F-Aktin-Neuanordnung scheint für die Permeabilitätsveränderungen durch hohe Glukosekonzentrationen verantwortlich zu sein. Bei hohen Glukosekonzentrationen schützt Astragalosid IV HUV Endothelzellen vor Schäden der Endothelbarriere. Astragalosid IV hemmt die Umverteilung des Zytoskeletts und die Überexpression und Aktivierung der PKC $\alpha$  /PKC $\beta$ 2. Diese Studienergebnisse befürworten die klinische Anwendung von AS IV. AS IV könnte in der Prävention von T2DM Komplikationen nützlich sein (Li et al., 2006).

**(B49) „Calycosin entered HUVECs and ameliorated AGEs-promoted cell apoptosis via the Bcl-2 pathway“ (Xu Y.-H. et al. 2014) Zellkultur-Studie**

Advanced glycation end products (AGEs) spielen eine Schlüsselrolle bei Typ 2 Diabetes mellitus und der Entwicklung von Diabetes mellitus Folgekrankheiten. Ziel dieser Studie war es, die Wirkung von Calycosin, ein Phytoestrogen (Isoflavonoid) aus Astragali radix, auf die AGEs-induzierte Apoptose an menschlichen Endothelzellen von Nabelschnurvenen (HUVEC) zu untersuchen. Calycosin wurde in HUVEC aufgenommen. Der Zusatz von AGE 200  $\mu$ g/ml führte zu einer signifikanten Steigerung der Expression von proapoptotischem Bad und Bax (1,78-fach und 5,51-fach), während er die antiapoptotische Bcl-2-Expression (0,36-fach) verringerte.

Calycosin konnte dosisabhängig die AGEs induzierte Apoptose in den Endothelzellen verringern. Die statistisch signifikante Dosis lag bei  $1 \times 10^{-8}$  M Calycosin. Eine Vorbehandlung mit Calycosin  $1 \times 10^{-8}$  M erhöhte sehr stark die antiapoptotische Bcl-2 Expression und verringerte die proapoptotische Bax und Bad Expression. Calycosin hatte eine antioxidative Wirkung und verringerte den AGEs induzierten oxidativen Zellstress. Calycosin scheint die endotheliale Dysfunktion durch Verringerung der AGEs induzierten Apoptose zu verbessern (Xu et al., 2014).

**(B50) „Effects of astragaloside IV on pathogenesis of metabolic syndrome in vitro“ (Xu M.-E. et al. 2006) Zellkultur-Studie**

Astragalosid IV konnte bei Präadipozyten von Ratten die insulininduzierte Differenzierung zu Adipozyten konzentrationsabhängig verstärken (3 µg/ml/10 µg/ml/30 µg/ml). Adipozyten in hoch konzentrierter Glukoselösung wurden, im Gegensatz zu Adipozyten in physiologisch konzentrierter Glukoselösung, insulinresistent und nahmen 44% weniger Glukose auf. Astragalosid IV (30 µg/ml) Zusatz konnte die Glukoseaufnahme wieder signifikant steigern, etwas geringer als die Kontrolle Rosiglitazon. AS IV (10 µg/ml/30 µg/ml) steigerte nach 7d signifikant die mRNA PPAR $\gamma$  Expression. TNF- $\alpha$  Zusatz (40 ng/ml/48h) zu HUVEC verringerte deren Lebendzellanteil um 30% und führte zu einer abnormal erhöhten intrazellulären freien Ca $^{2+}$  Konzentration. Nach Zusatz von Astragalosid IV (30 µg/ml) oder Rosiglitazon (30 µg/ml) erhöhte sich der Lebendzellanteil signifikant und die erhöhte freie Ca $^{2+}$  Konzentration fiel wieder ab.

AS IV kann die Differenzierung der Präadipozyten verstärken, die Insulinresistenz von Adipozyten verringern und die endotheliale Apoptose hemmen. Die Wirkung kommt wahrscheinlich über die Verstärkung der PPAR $\gamma$  Expression und Hemmung der hohen freien intrazellulären Ca $^{2+}$  Konzentration zustande (Xu et al., 2006).

**(B51) „Calycosin protects HUVECs from advanced glycation end products-induced macrophage infiltration“ (Xu Y. et al.2011) Zellkultur-Studie**

Die Studie analysierte die therapeutische Wirkung von Calycosin, ein Isoflavonoid aus Astragali radix, auf die AGEs induzierte Infiltration von Makrophagen in HUVECs. In einer HUVEC/ Maus-Makrophagen Co-Zellkultur führte der Zusatz von AGE (200µg/ml) zu einer verstärkten Migration und Adhäsion von Maus-Makrophagen an HUVEC-Endothelzellen, einer signifikant verstärkten Expression von ICAM-1 (vermittelt die Adhäsion von Entzündungszellen an Endothelzellen), von TGF- $\beta$ 1 und RAGE (Rezeptor-AGE vermittelt den AGE induzierten Zellschaden). Durch eine Vorbehandlung mit Calycosin wurde die Makrophagen-Migration, die Makrophagen-Adhäsion sowie die ICAM-1-, TGF- $\beta$ 1- und RAGE-Expression signifikant verringert. AGE

verstärkte die NF- $\kappa$ B Translokation in den Zellkern. Calycosin konnte diese signifikant verringern. Calycosin verstärkte die ERK1/2 Phosphorylierung und die Calycosin Effekte konnten durch den Östrogenrezeptor-Inhibitor ICI182780 gehemmt werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass Calycosin die AGEs induzierte Migration und Adhäsion von Makrophagen an Endothelzellen reduzieren und die lokale Entzündung lindern kann. Diese Wirkung wurden über den Estrogenrezeptor ERK 1/2-NF- $\kappa$ B Weg vermittelt (Xu et al., 2011).

**(B52) „Protective effects of an herbal formulation of Radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii on streptozotocin-induced apoptosis in pancreatic beta-cells: an implication for its treatment of diabetes mellitus“ (Chan J.Y.W. et al.2008) Zellkultur-Studie**

Die antidiabetische TCM Rezeptur SR10, bestehend aus Astragali radix 3, Codonopsis radix 3, Lycii cortex 1, konnte bei Ratten signifikant dosisabhängig (SR10 6.25  $\mu$ g/ml, 12,5  $\mu$ g/ml, 25  $\mu$ g/ml) eine durch STZ induzierte Apoptose von  $\beta$ -Pankreaszellen (RIN-m5F Zellen) hemmen. Die Zellüberlebensrate erhöhte sich durch SR10 6.25  $\mu$ g/ml auf 70%, durch SR10 12,5  $\mu$ g/ml auf 85% und durch SR10 25  $\mu$ g/ml auf 90%. SR10 zeigte dosisabhängig Zeichen einer Apoptose-Hemmung, wie die Verringerung der DNA-Fragmentierung und der sub-G1 Gipfel. Der Anteil von apoptotischen Zellen verringerte sich durch SR10 (25  $\mu$ g/ml) von 33,4% auf 3,1%. Weiter wurde die Expression von Apoptose regulierenden Proteinen verringert. SR10 hatte weiter antioxidative Wirkungen und verringerte die Bildung von NO und die iNOS-Expression. SR10 konnte in vitro  $\beta$ -Pankreaszellen vor STZ induzierter Apoptose schützen und besitzt antioxidative Wirkungen. Eine in vivo Studie zur Verifizierung der antidiabetischen und antioxidativen Wirkungen sollte folgen (Chan et al., 2008).

**(B53) „Differential effects of isoflavones, from Astragalus membranaceus and Pueraria thomsonii, on the activation of PPARalpha, PPARgamma, and adipocyte differentiation in vitro“ (Shen P. et al. 2006) Zellkultur-Studie**

Agonisten des ligandenabhängigen Transkriptionsfaktors PPAR $\alpha$  wirken auf den Lipidmetabolismus und können eine Dyslipidämie verringern. Agonisten des Transkriptionsfaktors PPAR $\gamma$  regulieren den Kohlenhydratstoffwechsel und werden verwendet, um das glykämische Gleichgewicht wiederherzustellen. Da

die Mehrheit der Typ2 Diabetiker neben der Insulinresistenz auch an atherogenen Lipidanomalien leidet, wären Agonisten, die sowohl PPAR $\alpha$  als auch PPAR $\gamma$  aktivieren, vorteilhaft. In dieser Studie wurden 8 ethanolische Kräutereextrakte mit potenziellen antidiabetischen Eigenschaften auf agonistische PPAR $\alpha$  als auch auf PPAR $\gamma$  Aktivität untersucht.

Die Extrakte von Astragali radix und Puerariae radix aktivierten PPAR $\alpha$  und PPAR $\gamma$  signifikant. Die Bioassay-gesteuerte Fraktionierung führte zur Isolierung der Isoflavone Formononetin und Calycosin aus Astragalus membranaceus und Daidzein aus Pueraria thomsonii als PPAR-aktivierende Verbindungen. In vitro war Formononetin der wirksamste Aktivator beider PPAR-Rezeptoren. Niedrig dosiert aktivierte nur Formononetin, nicht Calycosin oder Daidzein, die PPAR $\gamma$  Aktivität und induzierte die Differenzierung von 3T3-L1-Prädipozyten. Formononetin und Calycosin, zwei Isoflavone aus Astragali radix, sind schwache duale Aktivatoren von PPAR $\alpha$  (antidyslipidämisch) und PPAR $\gamma$  (antidiabetisch). Bei starken, reinen PPAR $\alpha$  Agonisten (z.B. Pioglitazon) treten schwere Nebenwirkungen wie Adipositas, Ödeme, erhöhtes Blasen-Karzinom- oder Herzinfarkt-Risiko auf.

Die Daten zeigen den potenziellen Wert der Isoflavone Formononetin und Calycosin bei der Anwendung als Antidiabetika und der Regulierung des Lipidstoffwechsels. Diese schwachen dualen PPAR $\alpha/\gamma$  Agonisten zeigen nützliche Wirkungen ohne schwere Nebenwirkungen (Shen et al., 2006).

**(B54) „Astragalus membranaceus inhibits inflammation via phospho-P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor (NF)- $\kappa$ B pathways in advanced glycation end product-stimulated macrophages“ (Qin Q. et al. 2012) Zellkultur-Studie**

AGEs und Entzündungen tragen zur Entwicklung diabetischer Komplikationen bei. Das Ziel dieser Studie war es, die Wirkung eines ethanolischen A. membranaceus-Extrakt (AME) auf die AGE-induzierte Entzündungsreaktion bei Ana-1-Makrophagen zu bestimmen. Astragali radix Extrakt (AME 5-40  $\mu$ L/ml) hatte keine toxische Wirkung auf Ana-1 Maus Makrophagen. Der AGEs Zusatz (100 mg/L/24h) erhöhte bei den Makrophagen die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ . Eine Stunde Vorbehandlung mit

AME konnte die verstärkte Zytokin Bildung durch AGEs signifikant verringern. AGEs erhöhten die Phospho-p38 MAPK mRNA + Protein Expression sowie die NF $\kappa$ B Aktivierung. Die Vorbehandlung mit AME konnte diese Wirkung signifikant unterdrücken. AME kann die Entzündung durch Down-Regulierung des p38 MAPK und NF $\kappa$ B Signalwegs vermindern. AME könnte ein immunregulatorischer Wirkstoff gegen die AGEs induzierte Entzündungsreaktion bei T2DM sein (Qin et al., 2012).

**(B55) „Formononetin attenuates IL-1 $\beta$ -induced apoptosis and NF- $\kappa$ B activation in INS-1 cells“ (Wang Y. et al. 2012) Zellkultur-Studie**

Die Exposition von Pankreas- $\beta$ -Zellen gegenüber Zytokinen wie Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) trägt zur Apoptose von  $\beta$ -Zellen bei. Formononetin ein O-methyliertes Isoflavon aus Astragalus membranaceus konnte die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen in Makrophagen hemmen. Das Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirkung von Formononetin auf Pankreas- $\beta$ -Zellen zu untersuchen. Dazu wurde der Einfluss von Formononetin auf die Apoptose einer Insulinom-Zelllinie von Ratten (INS-1) analysiert. Formononetin konnte dosisabhängig, ab 1  $\mu$ mol/L, die durch IL-1 $\beta$  (50 ng/ml/ 24h) induzierte Apoptose bei INS-1 signifikant verhindern. Formononetin konnte die Apoptose fördernde Signalübertragung blockieren. Es verringerte das Bax/Bcl-2-Verhältnis und die Caspase-3-Aktivität.

Formononetin inhibierte auch die Aktivierung von NF- $\kappa$ B, welcher ein signifikanter Transkriptionsfaktor für die Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) ist. Dadurch konnte die Bildung von Stickstoffmonoxid (NO) in vitro dosisabhängig verringert werden. Formononetin könnte in der klinischen Anwendung bei Diabetes mellitus nützlich sein (Wang et al., 2012).

**(B56) „Effects of Traditional Chinese Medicinal Plants on Anti-insulin Resistance Bioactivity of DXMS-Induced Insulin Resistant HepG2 Cells“ (Ma J.-Z. 2014) Zellkultur-Studie**

Arzneipflanzen werden in China seit langem zur Behandlung diabetischer Symptome eingesetzt. Basierend auf einer systematischen Überprüfung alter chinesischer medizinischer Manuskripte wurden 16 Heilpflanzen ausgewählt, die

traditionell für die Behandlung diabetischer Symptome verwendet werden. Die Studie analysierte deren Insulinresistenz verringernde Bioaktivität an insulinresistenten HepG2-Zellen. Die Insulinresistenz wurde durch Dexamethason (DXMS) induziert. HepG2 Zellen wurden 48h mit den MeOH-Extrakten der ausgewählten Drogen in verschiedenen Konzentrationen (25,50,100 µg/ml) inkubiert. 11 der 16 Drogen konnten die Glukoseaufnahmefähigkeit der HepG2 Zellen steigern. Der MeOH-Extrakt von Astragali radix konnten die Glukoseaufnahmefähigkeit nicht steigern und zeigte keine Toxizität. Insgesamt wiesen fünf Pflanzen in dieser Studie keine insulinresistenzmindernde Aktivität auf, darunter Astragali radix und Coptidis rhizoma. Dies könnte auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Die insulinresistenzmindernde Wirkung ist nur eine von mehreren Mechanismen, die an der Diabetes-Pathologie beteiligt sind. TCM-Heilpflanzen werden überwiegend nicht als Einzeldrogen, sondern in komplexen Rezepturen kombiniert. Jede Pflanze hat verschiedene Wirkungen. Letztendlich ist die synergistische Gesamtwirkung der Rezeptur für die Bioaktivität verantwortlich. Für die Bewertung der Drogen wurden Standard-Methanol-Laborextraktionen anstelle der traditionellen wässrigen Dekokte verwendet. Bei den herkömmlichen Dekokten werden hydrophobe Verbindungen, die häufig zur Toxizität beitragen, weniger wirksam extrahiert.

Möglicherweise wurden in dieser Studie nicht alle aktiven Bestandteile erfasst. Wässrige Dekokte extrahieren effizienter hydrophile Verbindungen wie (Astragalus) Polysaccharide. Zukünftige Studien sollten auch die traditionellen Zubereitungen (wässrige Dekokte) berücksichtigen (Ma et al., 2014).

**(B57) „Astragalosides isolated from the root of astragalus radix inhibit the formation of advanced glycation end products“ (Motomura K. et al. 2009)**  
**Zellkultur-Studie**

Advanced Glycationendproduct (AGE)-Hemmer wie Pyridoxamin hemmen die Entwicklung einer Retinopathie und Neuropathie bei STZ-induzierten diabetischen Ratten signifikant. Daher wird angenommen, dass die Behandlung mit AGE-Inhibitoren eine potenzielle Strategie für die Prävention von diabetischen Komplikationen darstellt.

50 TCM Rohkräuterextrakte wurden auf die Fähigkeit, die AGE-Bildung zu hemmen, untersucht. Als Marker für die AGE-Bildung dienten N-Carboxymethyl-Lysin (CML) und Pentosidin. Die 80% Methanol-Fraktion von Astragali radix mit Saponinen und Flavonoiden hemmte signifikant die Bildung von CML als auch von Pentosidin während der Inkubation von Rinderserumalbumin mit Ribose. In der vorliegenden Studie wurden die Verbindungen aus Astragalus radix isoliert, die die Bildung von AGEs verhinderten. Es waren Saponine: Astragalosid I, II, III, IV, V, VI, VII und Isoastragalosid I, II. Davon hemmte Astragalosid V (AS V) am stärksten die Bildung von CML und Pentosidin. Astragalosid IV (AS IV) konnte nur die Pentosidinbildung hemmen. AS IV und AS V hemmen daher verschiedene Wege der AGEs Bildung. CML wird aus der Oxidation von Amadori-Produkten und dem Glyoxalweg erzeugt. Andererseits wird Pentosidin durch Oxidation von glykierten Proteinen erzeugt, welche durch Cyclisierungsreaktionen von Ribose mit Lysin und Arginin gebildet werden.

Die Kontrolle Pyridoxamin (AGE-Bildungshemmer) konnte nur die Bildung von CML hemmen, nicht aber die Bildung von Pentosidin. Astragaloside waren stärkere AGE Hemmer als Pyridoxamin. Astragalus radix und Astragaloside könnten eine neue Strategie für Diabetes mellitus und diabetische Komplikationen sein. (Motomura et al., 2009).

**(B58) „Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation“ (Liu J. et al. 2013) Zellkultur-Studie**

Diese Studie untersuchte den Mechanismus, der für die Stimulierung der Glukoseaufnahme durch Astragalus Polysaccharide (APS) verantwortlich ist. Die APS-stimulierte Glukoseaufnahme in L6-Myotuben wurde mit der 2-Desoxy-[<sup>3</sup>H]-D-Glukose Methode und dem ATP, ADP und AMP Gehalt der Zellen durch HPLC bestimmt. Die Phosphorylierung der AMP-aktivierten Proteinkinase (AMPK) und des Akt-Substrats 160 kDa (AS160) wurden unter Verwendung der Western-Blot-Analyse untersucht. Die Behandlung der L6-Myotuben mit APS (100–1600 µg/ml) erhöhte zeit- und konzentrationsabhängig signifikant die insulinunabhängige Glukoseaufnahme. Die maximale Glukoseaufnahme wurde mit APS (400 µg/ml) nach 36h erreicht. Die gesteigerte Glukoseaufnahme durch APS konnte durch

Vorbehandlung mit einem selektiven AMPK-Inhibitor (Compound C) signifikant gehemmt werden. Dabei wurde die insulinabhängige Glukoseaufnahme nicht gehemmt. Die Behandlung von L6-Myotuben mit APS förderte stark die Aktivierung von AMPK. Die AMPK-Aktivierung wird entweder durch die Ca<sup>2+</sup>/Calmodulin-abhängige Proteinkinase-Kinase  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ) oder die Leberkinase B1 (LKB1) vermittelt. Die APS-Behandlung von L6-Myotuben verstärkte auch die Phosphorylierung von AS160. Auch diese konnte durch die Vorbehandlung mit Compound C signifikant gehemmt werden. Es gibt zwei Hauptsignalwege, die am Glukosetransport in den Skelettmuskel beteiligt sind. Einer ist der Insulinsignalweg und der andere ist der AMPK-Signalweg. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass APS die erhöhte Glukoseaufnahme in L6-Myotuben über den AMP-AMPK-AS160-Weg vermittelt (Liu et al. 2013a).

**(B59) „Amelioration of insulin resistance in rat cells by Astragalus polysaccharides and associated mechanisms“ (Liu H. et al. 2014)**  
**Zellkultur-Studie**

Die Insulinresistenz verringernde Funktion von Astragalus Polysacchariden (APS) wurde an vollständig differenzierten 3T3-L1 Rattenadipozyten untersucht. Diese wurden für 48h mit APS in unterschiedlichen Konzentrationen (0,001  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , 0,1  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ , 10  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) inkubiert. Anschließend wurde die sezernierte Menge des proinflammatorisch wirkenden Zytokins Interleukin 6 (IL6) und des Schutzfaktors Adiponectin gemessen. Nur durch die mittlere APS-Konzentration (0,1  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ ) konnte eine signifikante Erhöhung der Adiponectin Sekretion im Vergleich zu der Kontrollgruppe erreicht werden ( $P < 0.05$ ). Die IL-6 Sekretion wurde mit zunehmender APS-Dosis immer stärker gehemmt.

APS kann in optimaler Konzentration die Sekretion des Schutzfaktors Adiponectin steigern und andererseits die Sekretion des entzündungsfördernden Zytokins IL-6 dosisabhängig hemmen. Die Anwendung von APS könnte ein neuer therapeutischer Ansatz in der klinischen Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus sein (Liu et al., 2014).

**(B60) „Astragalus polysaccharide induces anti-inflammatory effects dependent on AMPK activity in palmitate-treated RAW264.7 cells“ (Lu J. et al. 2013) Zellkultur-Studie**

Astragalus Polysaccharide konnten in vorangegangenen Tierversuchsstudien die Insulinsensitivität verbessern. Diese Wirkung scheint im Zusammenhang mit einer antiinflammatorischen Wirkung zu stehen. Zur weiteren Erforschung des Wirkmechanismus wurden RAW264.7 Makrophagen mit APS 400 µg/ml/24h behandelt. Die Proteinspiegel und die Genexpression von antiinflammatorischen Genen wie IL-10, MMR (macrophage mannose receptor), Arginase, Dectin-1, YM-1 und YM-2 waren nach 24h Behandlung mit APS signifikant erhöht.

Ansonsten hemmten APS die Proteinbildung und Genexpression der meisten proinflammatorischen Gene wie IL-1 $\beta$ , iNOS, MCP-1, IL-6 und CD11c, nicht jedoch von TNF- $\alpha$ . Diese APS vermittelten Wirkungen konnten durch Anwendung eines DN-AMPK Plasmids, einen AMPK-Inhibitor, aufgehoben werden. Durch Verstärkung der AMPK-Aktivität scheinen APS inflammatorische Reaktionen, die durch Palmitat induziert wurden, hemmen zu können. Palmitat verringerte bei RAW264.7-Zellen die AMPK-Aktivität. Durch den Zusatz von APS konnte die AMPK-Aktivität wiederhergestellt werden.

APS könnten nützlich bei der Prävention und Behandlung von entzündlichen Erkrankungen sein (Lu et al., 2013).

**(B61) „Screening and structural characterization of potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from Radix Astragali flavonoids extract by ultrafiltration LC-DAD-ESI-MS n“ (Jiang W. et al. 2015) Experimentelle Studie**

Die Hemmung der intestinalen  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität ist ein wichtiger therapeutischer Behandlungsansatz bei Typ 2 Diabetes mellitus. Potenziell antidiabetisch wirksame Pflanzen wurden auf inhibitorische Aktivitäten bezüglich der  $\alpha$ -Glucosidase gescreent. Pflanzen mit inhibitorischen Fähigkeiten wurden weiter nach wirksamen Fraktionen und Inhaltsstoffen analysiert. Mithilfe der Ultraviolett-Spektrophotometrie wurde die Hemmaktivität des Flavonoid-Extrakts aus Astragali radix auf die  $\alpha$ -Glucosidase untersucht. Dieser zeigte eine konzentrationsabhängige Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase. Die IC<sub>50</sub> (Konzentration bei 50% Enzymhemmung) entsprach 2,888 mg/ml.

Sieben Inhaltsstoffe wurden als potenzielle Wirkstoffe analysiert: Calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucosid, Biochanin A, Calycosin-7-O- $\beta$ -D-glucosid-600-Omalonat, Ononin, Calycosin, Formononetin-7-O- $\beta$ -D-glucosid-600-O-malonat und Formononetin. Davon waren zwei Verbindungen stark aktiv: Biochanin A (IC<sub>50</sub> = 0,020 mM) und Formononetin (IC<sub>50</sub> = 0,027 mM). Das Referenzarzneimittel Acarbose hat einen IC<sub>50</sub>-Wert von 0,382 mM. Das bedeutet, die Hemmaktivitäten von Biochanin A und Formononetin waren deutlich effektiver als die von Acarbose.

Einer der zugrundeliegenden Wirkmechanismen für die hypoglykämische Wirkung von Astragali Radix scheint die Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase Aktivität zu sein (Jiang et al., 2015).

## 4.4 Tabelle C: Studien mit *Rehmanniae radix* (praep.)

### 4.41 Metaanalysen, Systemische Reviews

Tabelle 9: C Studien mit *Rehmanniae radix* (praep.)

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C1) Liuwei Dihuang Pills Enhance the Effect of Western Medicine in Treating Type 2 Diabetes: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials					
Pu R.; Geng X.-N. 2013	Metaanalyse Systematischer Review <b>16 RCT:</b> <b>(16= chinesisich)</b>  Teilnehmer: 1609 T2DM Patienten  Dauer 4 bis 24 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen: 6 Bestandteile, Hauptbestandteil: <i>Rehmanniae</i> <i>radix</i> <b>Vergleich:</b> <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen adjuvant zu konventionellen Antidiabetika: (Metformin, Gliclazid, Repaglinid, Glibenclamid, Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin und Acarbose oder Insulin) versus Antidiabetika alleine	Bei Patienten der T2DM-Kontroll-Kategorie verbesserten sich T2DM-Symptome $\geq 70\%$ (FBG, 2hPG Normalisierung oder Abfall $\geq 40\%$ , HbA1c Spiegel unter $< 6,2\%$ oder Abfall $\geq 30\%$ ) <i>Liuwei Dihuang</i> steigerte sign. den Anteil an Patienten in der T2DM Kontroll-Kategorie (OR= 2,47, 95%CI [1,91, 3,20] P $<0,01$ ) Bei Patienten der T2DM-Ansprech-Kategorie verbesserten sich T2DM-Symptome $\geq 30\%$ (FBG, 2hPG Abfall - 20%, HbA1c Abfall $\geq 10\%$ ) <i>Dihuang Liuwei</i> steigerte sign. den Anteil an Patienten der T2DM-Ansprech Kategorie (OR=3,41, 95%CI [2,38, 4,90] P $<0,01$ ) Die adjuvante Therapie mit <i>Liuwei Dihuang</i> und konventionellen Antidiabetika versus zu Antidiabetika alleine: führte zur signifikanten Senkung der FBG, 2hPG und HbA1c - Werte.	Die Studie bestätigt die in China gängige Praxis bei T2DM, <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen zusätzlich zu konventionellen Antidiabetika zu geben. <i>Liuwei Dihuang</i> zeigte signifikante hypoglykämische Wirkungen.  Die Autoren beurteilen die adjuvante Gabe von <i>Liuwei Dihuang</i> bei T2DM als nützlich. Konventionelle Antidiabetika könnten dadurch geringer dosiert und die Compliance verbessert werden  Einschränkungen der Autoren: Viele Studien machten keine ausreichenden Angaben zum methodischen Vorgehen. Weitere methodologisch einwandfreie Studien zur Bestätigung der Ergebnisse werden empfohlen.	Positiv mit Einschränkung
(C2) Effectiveness of traditional Chinese medicine Jinlida granules as an add-on therapy for type 2 diabetes: A system review and meta-analysis of randomized controlled trials					
Lian F.; Jin D. 2019	Systematischer Review Metaanalyse <b>15 RCT:</b> <b>(14x chinesisich,</b> <b>1 englisch =</b> <b>Studie C5)</b> 1810 T2DM Patienten	TCM Rezeptur <i>Jinlida</i> Granulat (17 Kräuter) mit <i>Rehmanniae</i> <i>radix</i> <b>Vergleich:</b> <i>Jinlida</i> adjuvant zu konventionellen Antidiabetika (Metformin, Gliclazid, Repa- glinid, Liraglutid, Sitagliptin, Pioglitazon) versus Antidiabetika alleine	Durch die adjuvante Anwendung von <i>Jinlida</i> Granulat mit Antidiabetika sank der HbA1c signifikant stärker als in den Gruppen mit Placebo plus Antidiabetika (mittlere Differenz - 0,66; 95%-KI -0,72, -0,60; P $<0,00001$ ). Weiter sank der FBG, der 2h-postprandale BZ und der BMI. <i>Jinlida</i> Granulat verbesserte auch den HOMA- $\beta$ ( $\beta$ -Zellfunktion) und die HOMA IR (Insulinresistenz). Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse gemeldet.	Die Autoren sehen in der adjuvanten Behandlung mit <i>Jinlida</i> -Granulat einen positiven Nutzen bei der T2DM Therapie.  Sie schränken diese Bewertung aufgrund der relativ wenigen Studien, (1 englische und 14 chinesische) ein. Die adjuvante Anwendung erfolgte mit vielen unterschiedlichen Antidiabetika, UAW wurden nicht gut dokumentiert. Daher wurde die methodologische Qualität mit gering	Positiv mit Einschränkung

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer ≥ 12 Wochen	<b>Kontrolle:</b> Placebo adjuvant zu konventionellen Antidiabetika versus Antidiabetika alleine		bewertet und höherwertige Studien wurden empfohlen.	
(C3) Review of systematic reviews and Meta-analyses investigating Traditional Chinese Medicine treatment for type 2 diabetes mellitus					
Liu M.; Liu Z.; 2016	Review Reevaluation von <b>18 Systematischen Reviews oder Metaanalysen</b> <b>18x chinesisch</b> Thema: TCM-Therapie bei T2DM 15 TCM- und 3 Akupunktur-Studien Teilnehmer T2DM Patienten Dauer 12 Wochen Liuwei Dihuang	15 Reviews untersuchten: TCM-Fertigarzneimittel darunter <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen, TCM-Extrakte mit Berberin, grünem Tee, TCM-Injektionen von Einzeldrogen bei T2DM 3 Reviews untersuchten Akupunktur bei T2DM <b>Intervention:</b> Die häufigste untersuchte Rezeptur war <i>Liuwei Dihuang</i> (6 Bestandteile) mit Hauptdroge der <i>Rehmanniae radix</i> <b>Kontrolle:</b> Konventionelle Antidiabetika	10 Studien untersuchten Wirksamkeit und Sicherheit von TCM-Fertigarzneimitteln. Darunter waren die auch in dieser Arbeit eingeschlossenen Studien: der Systematische Cochrane Review von Liu JP et al. 2004 und die Metaanalyse von Pu R et al. 2013 zu Liuwei Dihuang Pillen Das häufigste untersuchte Fertig-AZM war <i>Liuwei Dihuang Wan</i> . Nach 12-wöchiger Einnahme sanken FBG und HbA1c signifikant ab, der NO-Spiegel im Blut stieg an, der Endothelin-Gehalt verringerte sich, Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase stiegen im Vergleich zur Kontrollgruppe an. Im Frühstadium von T2DM könnten <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen helfen den Blutzucker und oxidativen Stress zu verringern, NO und Endothelin zu normalisieren, um Endothelzellen zu schützen und makrovaskuläre Komplikationen zu verhindern. Die Studie wertete die Ergebnisse weiterer Reviews aus, machte aber keine weiteren Angaben zu den enthaltenen RCTs.	Klassifizierung der Forschungsqualität nach AMSTAR (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews) und der Evidenzqualität nach GRADE.  Die Autoren sehen in dieser Arbeit einen Beleg, dass die Anwendung der TCM in der Therapie des T2DM nützliche Wirkungen hat. Aufgrund der GRADE-Werte der Studien empfehlen sie aber, dass weitere Studien mit höherer Qualität folgen sollten.	Positiv mit Einschränkung

## 4.42 Human Studien

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C4) Efficacy and safety of Sancai powder in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial					
Guo Q.; Zhang H.; 2016	Klinische Studie <b>RCT, englisch</b> 105 T2DM Patienten zuvor $\geq 3$ Mo. Metformin 500 - 1000mg/d Einnahme ohne ausreichende BZ-Kontrolle  HbA1c $\geq 7,0\% \leq 9,0\%$ Dauer 12 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Sancai</i> Pulver: New Pharmaceutical Development Holdings Ltd (Chengdu) 6 Drogen mit <i>Rehmanniae radix</i> <b>Intervention:</b> <i>Sancai</i> Pulver 4x tgl. <b>Kontrolle:</b> Metformin 1500 mg/d Auswaschphase 3 Wo. mit Lifestyle-Modifikation	<i>Sancai</i> Pulver hatte eine vergleichbare Wirkung wie Metformin. HbA1c, FPG und 2hPG nahmen in beiden Gruppen signifikant ab.  <i>Sancai</i> senkte den HbA1c von 7,91% auf 7,18%, Metformin senkte den HbA1c von 7,82% auf 7,07%. <i>Sancai</i> senkte den FBG um -1,46 mmol/l und der 2hPG um - 4,91 mmol/l, Metformin senkte die FPG um - 1,49 mmol/l und der 2hPG um - 3,72 mmol/l.  <i>Sancai</i> : Verbesserung von HOMA- $\beta$ und TG.  <i>Sancai</i> und Metformin: sign. Verbesserung von HOMA-IR und ISI.  In beiden Gruppen traten keine schweren Hypoglykämien auf.	In dieser 12-wöchigen Studie konnte <i>Sancai</i> - Pulver ebenso gut wie Metformin, den HbA1c-, FPG- und 2hPG-Spiegel signifikant senken sowie die $\beta$ -Zellfunktion und die Insulinresistenz signifikant verbessern.  Die Autoren empfehlen Studien mit längerer Studiendauer zur Bestätigung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von T2DM.	positiv
(C5) The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Jinlida as Add-On Medication in Type 2 Diabetes Patients Ineffectively Managed by Metformin Monotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial					
Lian F.; Tian J.; 2015	Klinische Studie <b>Multicenter RCT englisch</b> 192 T2DM Patienten bei denen Metformin den HbA1c nicht effektiv senken konnte  Dauer 12 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Jinlida</i> Granulat 17 Bestandteile mit <i>Rehmanniae radix</i> <b>Vergleich:</b> <i>Jinlida</i> Gran. 3x 9 g tgl. adjuvant zu Metformin <b>Kontrolle:</b> Placebo 3x 9g tgl. adjuvant zu Metformin	<i>Jinlida</i> -Granulat adjuvant zur Metformin-Einnahme senkte die FPG und die 2hPG signifikant stärker und verbesserte die $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ) im Vergleich zum Placebo- Granulat signifikant besser.  Beim KG und BMI traten keine statistisch signifikanten Veränderungen auf. Während der 12-wöchigen Studiendauer traten keine schweren UAW auf.	<i>Jinlida</i> verstärkte signifikant die blutzucker- senkende Wirkung von Metformin, im Vergleich zu Placebo.  Das TCM Granulat <i>Jinlida</i> könnte ein nützliches adjuvantes Therapeutikum zur Metformin-Therapie sein	positiv
(C6) Effects of Goshajinkigan on insulin resistance in patients with type 2 diabetes					
Uno T.; Ohsawa I.; 2005	Klinische Studie <b>RCT englisch</b>	TCM-Rezeptur <i>Goshajinkigan</i> Pulver (GJG) 10 Bestandteile, Hauptbestandteil	Der HOMA-IR lag vor der GJG-Intervention bei: $4,78 \pm 0,37$ und sank durch die GJG-Therapie signifikant auf $4,02 \pm 0,25$ ( $P = 0,019$ ).	GJG = eine Modifikation von <i>Liuwei dihuang</i> .  Die Autoren schlossen: die Ergebnisse zeigen, dass die GJG-Verabreichung zur	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	T2DM Patienten  Dauer 1 Monat	und höchster Gehaltsanteil: Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> GJG-Pulver 7,5 g tgl. <b>Kontrolle:</b> konventionelle T2DM Therapie (Sulfonylharnstoffe, $\alpha$ - Glucosidase-Hemmer)	Einen Monat nach Absetzen der GJG-Behandlung stieg der HOMA-IR wieder auf das Ausgangsniveau.  Der hyperinsulinämische, euglykämische Clamp Test zeigte einen sign. Anstieg der Glukoseinfusionsraten (GIR) und der metabolischen Clearance-Raten (MCR). GIR von $9,6 \pm 1,1$ auf $11,1 \pm 0,7$ mg/kg/min ( $P=0,045$ ), MCR von $7,9 \pm 0,8$ auf $9,1 \pm 0,8$ ml/kg/min ( $P=0,046$ ).	Verbesserung der Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes nützlich sein kann.	
(C7) Effects of yixin jiangya capsules on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in cases of primary hypertension with left ventricular hypertrophy					
Duan X.; Zhong S. 2007	Klinische Studie, <b>RCT</b> <b>englisch</b>  93 T2DM Patienten mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie  Dauer 8 Wochen	TCM-Rezeptur <i>Yixin Jiangya</i> (XJ) Kapseln (12 Kräuter) Hong-jitang Pharmaceutical Co. mit Rehmanniae radix.  1 Kapsel entspricht 2,325 g Rohdrogen  <b>Vergleich:</b> TCM-XJ 3 x 5 Kps/d adjuvant mit Enalapril Tbl. 10 mg/d versus Enalapril Tbl. 10 mg/d allein.	Nach 8 Wochen adjuvanter Therapie mit <i>Yixin Jiangya</i> Kapseln kam es zur sign. Erniedrigung des Nüchtern-Insulin-(FSI) und TNF- $\alpha$ Spiegels und zum sign. Anstieg des Insulin-Sensitivitätsindex (ISI). Der kurative Effekt in TCM-Gruppe war sign. stärker ausgeprägt als in der IR/Hypertonie Kontrollgruppe.  In der TCM Interventions-Gruppe als auch in der IR/Hypertonie-Kontroll-Gruppe wurde der systolische und diastolische Blutdruck sign. gesenkt, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.	Das TCM-Muster wurde berücksichtigt (relative Yang-Fülle durch Yin-Mangel mit Blutstase)  <i>Yixin Jiangya</i> Kapseln können die Insulinresistenz verbessern und den TNF- $\alpha$ Spiegel senken.  Der Heileffekt in der Behandlungsgruppe war dem der Kontrollgruppe deutlich überlegen.	positiv
(C8) Employing observational method for prospective data collection: A case study for analyzing diagnostic process and evaluating efficacy of TCM treatments for diabetes mellitus					
Gu X.; Huang N.; 2016	Beobachtungs-kohorten / Fallstudie 100 neu diagnostizierten T2DM-Patienten 2 drop-outs  Studiendauer 4 Wochen	<b>Vergleich:</b> Individuelle TCM-Rezepturen auf Grundlage von TCM-Syndrom-Mustern.  Die Rezepturen enthalten TCM-Drogen mit blutzucker-senkenden Wirkungen. Häufig vorkommend waren: Rehmanniae radix, Puerariae radix, Anemarrhenae rhizoma, Scrophulariae radix, Dioscoreae rhizoma	Die häufigsten TCM-Hauptmuster waren Muster c (44) und a (36) gefolgt von Muster b (18).  Kein Patient hatte Muster d oder e. Diese Muster treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Diabetes Stadium auf.  Patienten mit Muster b (Fülle feuchte Hitze) zeigten auch einen höheren BMI als die anderen Patienten. Patienten mit Muster c (Qi mit Yin Mangel) zeigten niedrigere 2hPG-Werte als die anderen Patienten.  Nach 8 Wochen Therapie waren der FPG um 8% und der 2hPG um 18% gegenüber den Ausgangswerten gesunken.	Die individuellen TCM-Rezepturen zeigten ein gutes klinisches Ergebnis und Vorteile bei der T2DM-Therapie.  Eingeschränkt wurde dies durch das Fehlen einer Placebo-kontrollierten Intervention.  Die Berücksichtigung der TCM-Syndrom-Muster zeigte Vorteile bei der Kontrolle der Blutzuckerwerte.  Die Assoziationsanalyse der TCM-Einzelkräuter und dem klinischen Ergebnis stützen die Möglichkeit effektive Rezepturen	Positiv mit Einschränkung

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		TCM-Muster: a. Yin-Mangel mit Hitze, b. feuchte Hitze, die die Milz beeinträchtigt, c. Qi mit Yin Mangel, d. Yin mit Yang Mangel und Feuchtigkeit, e. Blutstase	Die Analyse der 8 Hauptdrogen ergab, dass diese in unterschiedlicher Dosierung nur 11% zur FPG-Senkung und 10% zur 2h PG-Senkung betrogen.  Auf Ebene der Einzelkräuter korrelierte eine steigende Dosis von Puerariae radix (p = 0,029) oder Rehmanniae radix (p = 0,033) signifikant mit der FPG-Abnahme.	mit Hilfe von großangelegten Studien zu entwickeln.	
(C9) Liu Wei Di Huang Wan and the Delay of Insulin Use in Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Nationwide Study					
Chen, H.-H.; Wu, C.-T. 2021	Randomisierte Stichprobe: 1 Million aus 23 Millionen Taiwan, Ausschluss <20 Jahren: 669.347 davon 73.387 T2DM Ausschluss 3752 Probanden mit Insulin Therapie vor 2001 Einschluss: 70.036 Probanden  Untersuchungszeit- raum 2001-2012 Abschätzung mit Cox- Proportional Hazards- Modell	TCM-Rezeptur: <b>Intervention:</b> adjuvant <i>Liuwei Dihuang</i> (LWDHW) 6 Bestandteile, darunter der Hauptbestandteil: Rehmanniae radix  aus wässrigem Dekokt: konzentriertes Pulver	Von den 70.036 eingeschlossenen Probanden wendeten 17.451 (24,9%) Insulin an, 52.585 (75,1%) verwendeten kein Insulin an. <b>Kontroll-Gruppe:</b> keine TCM-Therapie: T2DM mit Insulin: 9.414 (53,9%), T2DM ohne Insulin: 22.715 (43,2%) Intervention: A <b>TCM-Therapie, nicht LWDHW:</b> T2DM mit Insulin: 4.486 (25,7%), T2DM ohne Insulin 16.476 (31,3%) <b>TCM Therapie LWDHW:</b> T2DM mit Insulin: 3.551 (20,3%), T2DM ohne Insulin: 13.394 (25,5%) TCM-Anwender hatten ein geringeres Risiko Insulin benötigen zu müssen: HR (95%CI) TCM ohne LWDHW: 0,58 (0,56-0,60), TCM mit LWDHW: 0,51 (0,49-0,54) Intervention: B <b>LWDHW TCM-Anwender</b> hatten ein geringeres Risiko im <b>Vergleich zu Patienten, die andere TCM-Arzneimittel</b> (Fang Ji) anwendeten, Insulin benötigen zu müssen (HR: 0,86, 95% CI: 0,82-0,90)	In Taiwan wird die TCM insbesondere <i>Liu Wei Di Huang Wan</i> (LWDHW) adjuvant bei T2DM angewendet, um Komplikationen wie Nierenversagen zu vermeiden. Durch adjuvante TCM-Therapie sank das Risiko, Insulin anwenden zu müssen. Durch die adjuvante LWDHW Therapie sank das Risiko noch stärker. Dabei konnte eine dosisabhängige Wirkung nachgewiesen werden. Fazit. Die adjuvante Verwendung von TCM/ LWDHW und oralen Antidiabetika ist in hohem Maße mit der Verzögerung der Insulinanwendung verbunden und zeigt eine signifikante dosisabhängige Wirkung.	positiv
(C10) Complementary therapy of traditional Chinese medicine for blood sugar control in a patient with type 1 diabetes					
Cheng M.-H. Hsieh C.-L.; 2017	Fallstudie  4-jähriges Mädchen neu T1DM  Dauer 3 Monate	TCM-Rezeptur <b>Intervention:</b> <i>Liuwei Dihuang</i> -Modifikation 8 Bestandteile, darunter der Hauptbestandteil: Rehmanniae radix 3,0 g/d 3x tgl.	4-jähriges Mädchen, plötzlich Polyurie, Nykturie, FBG 270 mg/dl. Trotz Insulin-Injektion 2 x tgl. (Normalinsulin Actrapid, NPH-Insulin) war FPG weiter instabil.  Nach 23d TCM-Therapie kam es zu einer zunehmenden Besserung der FPG und einer Reduktion des Insulinbedarfs auf nur noch 1 x tgl.	Auch bei einigen T1DM Patienten könnte eine ergänzende TCM-Therapie helfen, die FPG zu senken.  Für Diabetes Patienten kann es von daher von Vorteil sein, sowohl mit westlicher Medizin als auch mit TCM-Rezepturen therapiert zu werden	positiv

#### 4.43 Narrative Reviews (klinischen Studien, überwiegend Tierversuche, experimentelle Studien)

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C11) Review of the effects of the traditional Chinese medicine Rehmannia Six Formula on diabetes mellitus and its complications					
Poon T.Y.C.; Ong K.L.; 2011	Review Literaturrecherche Studien im Zeitraum 2000 bis 2009 mit T2DM Patienten, T2DM-Tiermodellen, T2DM-Zellkultur oder experimentelle Studien  Eingeschlossen: 45 englischsprachige und 11 chinesischsprachige Studien, darunter 4 chinesische RCT. 94% der Studien stammen aus Asien	TCM-Rezeptur <b>Intervention:</b> <i>Liuwei Dihuang</i> = Rehmanniae Six Formula (RSF) 6 Bestandteile, Hauptbestandteil Rehmanniae radix 15 Studien gaben die genaue Zusammensetzung von RSF an. 8 der 15 Studien (53%) verwendeten das klassische Verhältnis der Drogen: mit Rehmanniae 8, Corni 4, Dioscoreae 4, Poria 3, Alismatis 3 und Moutan 3	Studieneinteilung: 4 klinische RCT, Tierversuchsstudien, Zellkulturstudien, biochemische Studien, Studien mit direkten Wirkungen auf Glukose, Lipide oder diabetische Komplikationen, Studien mit indirekten Wirkungen wie Verringerung von oxidativem Stress oder Entzündungen.  Im Tierversuch konnte RSF T2DM Symptome verbessern, Pankreaszellen vor Apoptose schützen, den Blutzucker senken und den Adiponectin-Spiegel erhöhen.  Rehmanniae radix hatte hypoglykämische, anti- inflammatorische, CRP-senkende, die Bildung von Proinsulin fördernde, die Glukose-Verwertung fördernde, den oxidativen Stress verringemde, Ulcera und Nephropathie verbessernde Wirkungen.  Auch die verwendeten relativen Gewichtsanteile spielen bei der Vergleichbarkeit von TCM-Rezepturen eine Rolle.	Nach den Autoren scheint RSF positive Wirkungen auf den Blutzucker, auf eine Neuropathie und Nephropathie zu haben. RSF hatte entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen.  Viele Studien analysierten einzelne Drogeninhaltsstoffe, wenige die ganze RSF- Rezeptur.  Für eine bessere Vergleichbarkeit sollten die Studien die Vorpräparation der Drogen sowie die genauen Gewichts- und Verhältniszahlen der Drogen in einer Rezeptur angeben.  Aufgrund methodischer Mängel war der Evidenzlevel gering.  Weitere klinische Studien werden empfohlen	Positiv mit Einschränkung
(C12) Characteristics of the traditional Liu-Wei-Di-Huang prescription reassessed in modern pharmacology					
Cheng X.-R.; Qi C.-H.; 2019	Review  Studien mit T2DM Patienten, T2DM-Tiermodellen, Zellkulturen und experimentellen Studien	TCM-Rezeptur <b>Intervention:</b> <i>Liuwei Dihuang</i> (LW) mit 6 Bestandteilen: Rehmanniae radix, Corni fructus, Dioscoreae rhizoma, Alismatis rhizoma, Paeoniae suff. cortex (= Moutan cortex), Poria sclerotium im Verhältnis: 8: 4: 4: 3: 3: 3  mindestens 224 verschiedene Inhaltsstoffe wurden aus LW identifiziert. <b>Vergleich:</b> Metformin	<i>Liuwei Dihuang</i> scheint das Gleichgewicht zwischen dem neuroendokrinen und dem Immunsystem herzustellen. Adjuvant zu konventionellen Antidiabetika konnte LW den FBG, 2hPG, die Niereninsuffizienz und das Nephropathie- Risiko verringern.  LW erhöhte die Insulinsekretion und die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe, verringerte die IR und die Gluconeogenese. Im Ratten T2DM Modell erhöhte LM die Insulinsekretion und Sensitivität und verzögerte eine IR.  Die Insulinsensitivität verbesserte sich durch LW schneller als durch Metformin. LW senkte die Inzidenz von T2DM, senkte den BZ bei Hyperglykämie und eine IR durch Regulation des PI3K/Akt-Signalwegs in der Leber, verringerte eine Fibrosierung von Pankreasinseln und erhöhte den Adiponectin-Spiegel.	<i>Liuwei Dihuang</i> wird seit mehr als 1000 Jahren therapeutisch angewendet. In Taiwan ist sie die häufigste verschriebene TCM-Rezeptur bei T2DM.  Zahlreiche Tierversuchsstudien geben Hinweise, dass LW bei der Behandlung von diabetischen Erkrankungen hilfreich sein könnte.  Die Autoren postulieren, dass die Modulation des vernetzten Neuroendokrin- und Immun- system im Körper der zugrunde liegende Wirkmechanismus der vielfältigen pharmakologischen Aktivitäten von LW ist.  Weitere Studien zur Bewertung der Wirksamkeit werden empfohlen.	Positiv mit Einschränkung

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C13) Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Liuwei Dihuang pills in the treatment of type 2 diabetes					
Zheng W.; Wang G.; 2020	Review klinische Studien und T2DM- Tierversuchsstudien  Aus PubChem-Data- base: Ermittlung der Strukturformeln. Aus OMIM-Datenbank und Therapeutic Targets Database wurden Zielvorher- sagen zu T2DM Targets ermittelt und mit der Schweizer Datenbank zur Ziel- vorhersage wurden die Ziele der 11 aktiven Biomarker von LWP überprüft.	TCM-Rezeptur <b>Intervention:</b> <i>Liuwei Dihuang Wan (LWP)</i> 6 Drogen mit Rehmanniae radix praep. (RRP) enthält 140 verschiedene Inhaltsstoffe, hpts. Polysaccharide sowie 11 aktive Biomarker <b>Vergleich:</b> LWP adjuvant mit Metformin versus Metformin allein. <b>Netzwerkpharmakologie- Analyse</b>	LWP senkte im Tierversuch FBG, Insulin und IR, hemmte die hepatische Gluconeogenese, verbesserte die Expression von IRS-1, IRS-2 und Blutfett-Werte. LWP wirkte antioxidativ und protektiv am vaskulären Endothel (Regulation von Malondialdehyd (MDA), Protein-Arginin-Methyltransferase1, NO) Adjuvant zu Metformin konnte LWP in RCT-Studien den FBG, 2hpG und HbA1c sign. stärker senken als Metformin allein. Die Netzwerkpharmakologie (= komplexe Wechselwirkungen zwischen Genen, Proteinen und Metaboliten im Zusammenhang mit Krankheiten und Arzneimitteln) fand: 417 Zielgene bei T2DM und 313 Zielgene von LWP. T2DM und LWP hatten 35 gemeinsame Ziele (= Protein-Protein-Netzwerks aus 35 Verbindungsknoten) Die Analyse der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) ergab, dass sich die 35 gemeinsamen Ziele/Knoten hpts. auf 17 Signalwege konzentrieren, über welche LWP wahrscheinlich T2DM therapeutisch beeinflusst.	Lt. Autoren zeigen die Studien, dass LWP bei der Behandlung von T2DM und T2DM Komplikationen wirksam ist und im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln geringere UAW aufweist. Die T2DM Therapie mit LWP basiert auf einer genauen TCM-Muster-Differenzierung. TCM-Rezepturen zeigen synergistische Wirkungen. Die therapeutische Wirkung setzt sich aus mehreren Komponenten, Zielen und Signalwegen zusammen. Die Netzwerkanalyse ergab 35 gemeinsamen Ziele von T2DM und LWP, die sich hauptsächlich auf 17 Signalwege konzentrieren. Die Autoren nehmen an, dass LWP T2DM darüber therapeutisch beeinflusst. Die Wirkung von LWP bei T2DM sollte in klinischen Studien langfristig analysiert werden.	positiv

#### 4.44 Narrative Reviews (Tierversuche, Zellkulturen, experimentelle Studien)

Keine

#### 4.45 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C14) Prepared Rehmanniae Radix oligosaccharide regulates postprandial and diabetic blood glucose in mice					
Chiu C.-Y.; Hsu W.-H.; 2018	Tierversuch Diabetische db/db Mäuse  Leberzellkultur H4IIE Hepatozyten  Dauer 4 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix praeparatae <i>Shu Dihuang</i>  <b>Intervention:</b> Inhaltsstoffe: Oligosaccharide OPRR 100 mg/kg/d	OPRR 100 mg/kg/d senkten im oralen Stärketoleranztest (2 g/kg) bei gesunden Mäusen die postprandialen BZ-Spiegel sign. und verringerten sign. die intestinale $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität.  Nach 2- oder 4- wöchiger Therapie mit OPRR 100 mg/kg/d bei T2DM db/db-Mäusen sank im oGTT signifikant die gestörte Glukosetoleranz (IGT).  OPRR konnte die IGT bei H4IIE-Leberzellkulturen signifikant verringern und die hepatische Gluconeogenese hemmen. (Verringerung der hepatischen Phosphoenolpyruvatcarboxykinase mRNA (PEPCK) Expression)	Diese Ergebnisse legen lt. Autoren nahe, dass OPRR den postprandialen Glukosespiegel und die intestinale $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität wirksam senken können.  Zumindest teilweise trage auch die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese zur antidiabetischen Wirkung bei.  PRR-Oligosaccharide könnten ein natürliches Therapeutikum mit vorteilhaften antidiabetischen Wirkungen sein	positiv
(C15) Global gene expression analysis in liver of db/db mice treated with catalpol					
Liu J.; Zhang H.-R.; 2018	Tierversuch  T2DM db/db Mäuse  Therapiedauer 8 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix  Einzelwirkstoff: Catalpol  <b>Intervention:</b> Catalpol 25 mg/kg/d Catalpol 50 mg/kg/d Catalpol 100 mg/kg/d Catalpol 200 mg/kg/d  <b>Kontrolle:</b> Metformin	Catalpol verringerte dosisabhängig die Wasser- und Nahrungsaufnahme, den FBG, den BZ (RBG, zufälliger BZ) und das glykosyliertes Serumprotein (GSP).  Catalpol senkte den RBG stärker als Metformin, verbesserte sign. die IGT und die IR.  Veränderung der Genexpression bei Gesunden sowie bei T2DM Patienten, die Catalpol 100 oder 200 mg/kg erhielten:  Im Lebergewebe fand sich eine Up-Regulation der Expression von 287 Genen (den Lipidstoffwechsel, Stress-Reaktion, Energiestoffwechsel betreffend) und eine Down-Regulation der Expression von 520 Genen (welche das Zellwachstum, Apoptose, Immunsystem, Stress-Reaktion betreffen) 4 Gene, die verändert exprimiert wurden, standen in Verbindung zum Glukosestoffwechsel, Insulinsignalwegen, IRS1, IDH2 (Isocitrat-DeHydrogenase 2), miG6PD2 (Glucose-6-Phosphate-DeHydrogenase 2) + SOCS3 (Suppressor des Zytokinsignals 3)	Lt. Autoren hat Catalpol hatte eine signifikante hypoglykämische Wirkung und bemerkenswerte therapeutische Wirkung bei diabetischen db/db-Mäusen, welche durch durch Variation verschiedener Genexpressionen vermittelt wurde.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C16) Jiang Tang Xiao Ke Granule Play an Anti-diabetic Role in Diabetic Mice Pancreatic Tissue by Regulating the mRNAs and MicroRNAs Associated with PI3K-Akt Signaling Pathway					
Mo, F.-F.; An, T.;2017	Tierversuch T2DM Modell KKAy-Mäuse  Kontrolle gesunde C57BL/6J Mäuse  Dauer 10 Wochen  Zellkultur INS-1 β-Zellen	TCM-Rezeptur <i>Jiang Tang Xiao Ke</i> Granulat (JTXK) 5 Bestandteile darunter <i>Rehmanniae radix</i>  <b>Intervention:</b> JTXK 1,75 g/kg 2x tgl.	Das Pankreasgewebe enthält 1174 miRNAs (Teil der Genregulation und Schlüsselregulatoren im Stoffwechsel) JTXK führte bei T2DM zu einer Veränderung der miRNA Genexpression: Einer Up-Regulation von 18 miRNAs und einer Down-Regulation von 27 miRNAs. Die Pathway-Analyse zeigte einen Zusammenhang zwischen DEMs (differentially expressed MicroRNAs) und dem PI3K-Akt- und Foxo1-Signalweg. Die miRNA-mRNA-Netzwerk-Analyse zeigte: potenzielle Stoffwechsel-Zielgene sind mit dem PI3K-Akt- und Foxo1-Signalweg assoziiert. Bei IR wird eine abnormale Expression des Insulin-PI3K-Akt-Wegs und Überexpression von Foxo1 gefunden. In INS-1-Zellkulturen mit überexprimiertem Foxo1 förderte JTXK die Phosphorylierung von PI3K + AKT, hob den Spiegel von p-PI3K+ p-Akt an und verringerte die Foxo1-Expression. Eine fettreiche Ernährung erhöhte das Expressionsniveau von miR-139-5p im Pankreasgewebe. JTXK konnte dieses wieder senken.	In vorherigen Studien senkte JTXK den BZ und Lipide, erhöhte die Expression von GLUT4, PI3K und IRS-1 bei T2DM Mäusen, wirkte antioxidativ und hemmte die Apoptose bei INS-1 β-Zellkulturen.  JTXK-Granulat scheint durch die Down-Regulation der Expression von miR-139-5p, der Up-Regulation der Expression von AKT im Pankreasgewebe, der Förderung der Phosphorylierung von Foxo1 sowie der Aktivierung der PI3K /Akt und Foxo1-Signalwege antidiabetisch zu wirken.	positiv
(C17) Synergistic interactions of catalpol and stachyose in STZ-HFD induced diabetic mice: Synergism in regulation of blood glucose, lipids, and hepatic and renal function					
Chen X.-F.; Liao, D.-G.; 2019	Tierversuch STZ-T2DM Mausmodell fettreiche Diät (HFD)  Dauer 6 Wochen	TCM-Einzeldroge: <i>Rehmanniae radix</i> : Wirkstoffe: Catalpol (CAT), Stachyose (STA) <b>Intervention:</b> CAT 200 mg/kg/d STA 200mg/kg/d Kombination: CAT/STA CAT: STA (1:1) CAT: STA (1:2) CAT: STA (2:1) <b>Kontrolle:</b> Metformin 200 mg/kg/d	CAT, STA und deren Kombination in verschiedenen Verhältnissen (1:1, 1:2, 2:1) führte zur sign. Senkung von BZ, KG, Nieren- und Lebergewicht, TG und TC. CAT und STA-Kombinationen konnten T2DM bedingte Leberschäden verringern. (Besserung: ALT-, AST-, Albumin- und Gallensäure-Werte) Besonders CAT: STA (1:1) verringerte das Nieren- und Lebergewicht, ALT, Serumkreatinin, Urinkreatinin und die Kreatinin-Clearance-Rate. Die Kombination von CAT: STA (1:1) war CAT allein bezüglich der Prophylaxe von Nieren- und Leberschäden überlegen.	Die Therapie mit der Kombination von CAT: STA (1:1) im Vergleich zur Therapie mit CAT oder STA alleine hatte eine bessere oder gleich gute Wirkung bei T2DM und T2DM Folgekrankheiten. Daher scheinen synergistische therapeutische Effekte zwischen CAT und STA beim T2DM Mausmodell vorzuliegen. Die zugrunde liegenden Mechanismen müssen jedoch noch erforscht werden.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C18) Anti-diabetic and anti-obesitic effects of aqueous extracts of Yangkyuksanhwa-tang and its two major compositions on db/db mice					
Lee I.-S.; Kim K.-S.; 2016	Tierversuch  T2DM db/db Mäuse  Dauer 8 Wochen	TCM Rezeptur <i>YangkyuksanhwaTang</i> YKSHT 9 Drogen Hauptbestandteile: Rehmanniae radix (RG), Lonicerae flos (LJT) <b>Intervention:</b> LJT: 100 mg/kg/d RG: 100 mg/kg/d YKSHT: 300 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> Metformin 100 mg/kg/d Kochsalzlösung	YKSHT bei T2DM Mäusen im oGTT stärkere Blutzuckersenkung als Metformin. Die RG-Wirkung entsprach der Wirkung von Metformin. LJT hatte keine signifikante blutzuckersenkende Wirkung. RG und YKSHT erhöhten sign. den GLP-1-Plasmaspiegel, die Insulinsensitivität und verringerten den FINS. YKSHT und RG verringerten den BZ, HbA1c und den Insulinspiegel. YKSHT, LJT und RG verringerten die Sekretion von Plasma-Ghrelin, einem appetitanregenden Hormon. YKSHT und LJT verstärkten die Sekretion von PYY, einem appetithemmenden GI-Hormon und senkten den TG-Spiegel signifikant. Weiter verringerten YKSHT, LJT und RG das retroperitoneale Fettgewebe signifikant: LJT - 8%, RG -14% und YKSHT -17% und Metformin -15%.	Die YKSHT-Behandlung verbesserte die gestörte Glukosetoleranz, die IR, den Fettstoffwechsel und verringerte das Körperfett stärker als die Therapie mit LJT oder RG alleine. YKSHT könnte gleichzeitig zur Vorbeugung und Behandlung von T2DM und Adipositas eingesetzt werden	positiv
(C19) Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice					
Bao Q. Shen X.; 2016	Tierversuch STZ T2DM db/db Mäuse  Dauer 4 Wochen	TCM-Einzeldroge: Rehmanniae radix Einzelwirkstoff: Catalpol <b>Intervention:</b> Catalpol 40 mg/kg/d Catalpol 80 mg/kg/d Catalpol 160 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> Metformin 250 mg/kg/d	Catalpol 80/160 mg/kg, Metformin 250mg/kg erhöhten sign. die bei T2DM verringerte Expression von p-AMPK $\alpha$ 1/2 in Leber und peripherem Gewebe. Aktivierte p-AMPK verbessert die Glukose-Verwertung durch Erhöhung der GLUT4 Expression und Translokation in die Zellmembran in SKM und Fettgewebe. Sie verringerten weiter den BZ, die IR (HOMA-IR), ACC, HMGCR, TG+ TC. Catalpol erhöhte die Adiponectin-Sekretion von Adipozyten.	Catalpol verringerte bei T2DM sign. BZ, IR und Serumlipide. Catalpol scheint indirekt oder direkt AMPK zu aktivieren. Über eine Erhöhung von Adiponektin könnte es die AMPK-Phosphorylierung in Leber-, Fett- und SKM verstärken. Metformin stimuliert AMPK direkt, hat keinen Einfluss auf Adiponektin. Adiponektin reguliert den Glukose- und Lipidstoffwechsel durch Aktivierung von AMPK.	positiv
(C20) Antihyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats					
Deng YX.; Zhang XJ.; 2012	Tierversuch STZ T2DM Sprague-Dawley Ratten  Dauer 33 Tage	TCM-Rezeptur: <i>Huanglian Wan</i> (HLW) Dekokt mit Rehmanniae radix 50 g (Catalpol 1,29%) und Coptidis rhizoma 50 g (Berberin 3,6%)	HLW erhöhte dosisabhängig sign. das KG, verringerte die Polyurie und den erhöhten BZ. BZ bei gesunden Mäusen: 6 mmol/l, T2DM: 22 mmol/l, T2DM+H-HLW: 13 mmol/l, T2DM+ L-HLW: 16 mmol/l. Die FINS war bei T2DM um 64% erniedrigt und stieg dosisabhängig mit H-HWL um +114% und bei L-HWL um +61% an.	Die TCM Rezeptur HLW zeigte eine potente antihyperglykämische Wirkung und verringerte die Aktivität von intestinalen Disacchariden bei T2DM Ratten. Dies könnte ein Grund dafür sein, warum HLW einen zusätzlichen Nutzen bei T2DM Ratten erbrachte.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		<b>Intervention:</b> H-HLW 1,5 g/kg/d L-HLW 0,75 g/kg/d <b>Kontrolle:</b> Acabose ( $\alpha$ -Glucosidase-inhibitor)	Im oGTT senkte HLW dosisabhängig sign. den BZ. HLW verringerte dosisabhängig die bei T2DM auftretende erhöhte intestinale Disaccharidase-Aktivität.		
(C21) Gosha-jinki-gan a Herbal Complex corrects abnormal Insulin Signaling					
Qin B.; Nagasaki M.; 2004	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten  Dauer 7 Tage	TCM-Rezeptur <i>Gosha-jinki-gan</i> Granulat (GJG = <i>Liuwei Dihuang</i> Modifikation mit 10 Bestandteilen) Hauptbestandteil von GJG ist <i>Rehmanniae radix</i> <b>Intervention:</b> GJG 800 mg/kg/d GJG 800mg/kg/d + Insulin 2 IE <b>Kontrolle:</b> NaCl + Insulin 2 I.E.	Euglykämischer Clamp Test: Die Metabolische Clearance Rate (MCR) war bei T2DM Ratten sign. verringert (T2DM 11,4 ml/kg/min i.V. zu gesunden Ratten: 44,1 ml/kg/min). Bei T2DM steigerte GJG (+/- Insulin) sign. die MCR (26,1 ml/kg/min und 23,1 ml/kg/min). GJG hatte keinen Einfluss auf den bei T2DM erhöhten IR- $\beta$ Gehalt. GJG erhöhte den bei T2DM verringerte IRS-1 Gehalt und normalisierte die bei T2DM sign. erhöhte Tyrosinphosphorylierung von IR- $\beta$ + IRS-1 im SKM.	Die Therapie mit GJG scheint die Insulinsensitivität zumindest teilweise durch Korrektur des abnormalen Insulinsignals bei STZ-T2DM zu verbessern. Weitere Untersuchungen auf molekularer Ebene in Bezug auf GJG sind noch erforderlich.	positiv
(C22) Goshajinkigan (Chinese herbal medicine) Niu-Che-Sen-Qi-Wan improves Insulin Resistance in diabetic rats via the nitric oxide pathway					
Hu X.; Sato J. 2010	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten	TCM-Rezeptur <i>Gosha-jinki-gan</i> Granulat (GJG = <i>Liuwei Dihuang</i> Modifikation mit 10 Bestandteilen, Hauptbestandteil ist <i>Rehmanniae radix</i> ) <b>Intervention:</b> GJG 800 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> GJG 800 mg/kg/d + L-NMMA	Euglykämischer Clamp Test: Die Metabolische Clearance Rate (MCR) war bei T2DM Ratten sign. verringert. Bei T2DM steigerte GJG 800 mg/kg/d sign. die MCR und senkte sign. die IR. Durch den Zusatz von L-NMMA 1 mg/kg/d wurde die IR verringemde Wirkung von GJG aufgehoben. L-NMMA (= N-Monomethyl-L-Arginin) ist ein NO-Synthasehemmer.	GJG konnte die Insulinresistenz bei STZ T2DM Ratten signifikant verringern und scheint bei gestörter Glukosetoleranz nützlich zu sein. Die GJG-Wirkung scheint über den NO-Weg vermittelt zu werden, da der Zusatz des NO Synthasehemmers L- NMMA, die positive Wirkung von GJG aufgehoben wurde.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C23) Characterization of Anti-Diabetic and Antioxidant Effects of <i>Rehmannia glutinosa</i> in Streptozotocin-induced Diabetic Wistar Rats					
Waisundara Y.V.; Huang M. 2008	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten  Therapiedauer 30 Tage	TCM- Einzeldroge Rehmanniae radix EtOH 80% Extrakt (RG)  <b>Intervention:</b> RG 200 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> RG 200 mg/kg/d + Metformin 500 mg/kg/d Metformin 500 mg/kg/d	Die Senkung des BZ durch Metformin war am effektivsten (- 51,8%). RG(EtOH) senkte den BZ um - 8,0%. Antiinflammatorische Eigenschaften: RG (EtOH) verringerte sign. CRP, RG (EtOH) + Metformin senkten die CRP noch stärker. Antioxidative Eigenschaften: RG (EtOH) erhöhte die Enzymaktivität von Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPX), Glutathion S Transferase (GST) und verringerte die Lipidperoxid-Konzentrationen.	Traditionell wird <i>Rehmanniae radix</i> in (wässrigen) Dekokten innerhalb von Rezepturen angewendet. Lt. Autoren ist nicht zu erwarten, dass RG (EtOH) als Einzeldroge zu einer Verbesserung des diabetischen Zustands führe, aber die entzündungshemmenden und antioxidativen Wirkungen von RG könnten bei Diabetes Komplikationen nützlich sein.	Nützlich bei T2DM Folgekrankheiten
(C24) Effects of the Chinese medicine Jiang-Tang-Ke-Li on insulin resistance in fructose-fed rats					
Wang L.; Higadhiura K. 2001	Tierversuch T2DM Hypertensive Sprague-Dawley Ratten Futter 60% Fructose Dauer 6 Wochen	TCM-Rezeptur <i>JiangTangKeLi</i> (JTKL) 6 Bestandteile mit Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> JTKL 3,24 g/kg/d	Euglykämischer Clamp Test/ IR: Die Metabolische Clearance Rate (MCR) ist bei T2DM sign. verringert. Durch JTKL-Therapie konnte die MCR bei T2DM von 11,5+/- 0,6 auf 15,0+/-0,7 mg/kg/min wieder normalisiert werden. JTKL hatte keinen Einfluss auf Blutdruck. Der bei T2DM erhöhte TNF- $\alpha$ Gehalt konnte durch JTKL normalisiert werden.	JTKL scheint die Insulinresistenz zu verbessern und den TNF $\alpha$ Spiegel bei hypertensiven, insulinresistenten Ratten zu normalisieren. Daher scheint JTKL bei der T2DM Therapie nützlich zu sein.	positiv
(C25) Chinese medicine, Jiang-Tang-Ke-Li, improves insulin resistance by modulating muscle fiber composition and muscle tumor necrosis factor-alpha in fructose-fed rats					
Wang L.; Higashiura K.; 2003	Tierversuch T2DM Sprague-Dawley Ratten Bluthochdruck Futter 60% Fructose Dauer 6 Wochen	TCM-Rezeptur <i>JiangTangKeLi</i> (JTKL) 6 Bestandteile mit Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> JTKL 3,24 g/kg/d	Euglykämischer Clamp Test/ IR Die bei T2DM verringerte Metabolische Clearance Rate und der erhöhte TNF- $\alpha$ Gehalt konnten durch JTKL-Therapie wieder normalisiert werden. Der bei T2DM verringerte Typ I Faseranteil und der erhöhte Typ II Faseranteil der Skelettmuskelfasern konnte durch JTKL-Therapie wieder Normalisiert werden. Der Typ I Faseranteil stieg sign. an und der Typ II Faseranteil fiel sign. ab.	Eine Fructose-reiche Diät kann zu IR, T2DM, Bluthochdruck, Anstieg von TNF- $\alpha$ und Typ I Faseranteils im Skelettmuskel führen. TNF- $\alpha$ scheint eine wichtige Rolle in der IR-Entwicklung zu spielen. JTKL konnte die pathologischen Verhältnisse normalisieren und scheint bei der Therapie der IR bei hypertensiven T2DM Ratten nützlich zu sein.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C26) Antihyperglycemic Effect of Catalpol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats					
Huang W.-J.; Niu H.-S. 2010	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix, Inhaltsstoff: Catalpol  <b>Intervention:</b> Catalpol 0,01 mg/kg/i.v. Catalpol 0,03 mg/kg/i.v. Catalpol 0,05 mg/kg/i.v. Catalpol 0,08 mg/kg/i.v. Catalpol 0,10 mg/kg/i.v. Catalpol 0,15 mg/kg/i.v. <b>Kontrolle:</b> Metformin 100 mg/kg	Catalpol i.v. senkte dosisabhängig den BZ: Catalpol 0,01 mg/kg/i.v. um -8,53 % und Catalpol 0,1 mg/kg um -24,33% Metformin 100 mg/kg senkte den BZ um -32% Im i.v. Glukosebelastungstest konnte durch eine Vorbehandlung mit Catalpol bei T2DM der BZ signifikant stärker nach 5min und nach 20min gesenkt werden. Catalpol verstärkte dosisabhängig die Aufnahme einer radioaktiven Glukose (2-DG) in den SKM (M. soleus) von T2DM Ratten. In Leberzellen erhöhte Catalpol dosisabhängig sign. die Glykogensynthese.	Die Ergebnisse zeigen, dass Catalpol bei T2DM Ratten die Glukoseverwertung in peripheren Geweben durch einen insulinunabhängigen Mechanismus verbessert. Catalpol könnte ein geeignetes adjuvantes Therapeutikum in der Diabetes Therapie werden.	positiv
(C27) Plasma Glucose Lowering Mechanism of Catalpol, an Active principle from Roots of Rehmannia glutinosa, in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats					
Shieh J.-P.; Cheng K.-C. 2011	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten: bilateral NBN ektomiert STZ T2DM Wistar Ratten: Sham-OP  STZ T2DM Wild.type BDF1 Mäuse T2DM Opioid $\mu$ - Rezeptor knock-out Mäuse	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix Wirkstoff Catalpol i.v. <b>Intervention:</b> Catalpol 0,01 mg/kg/i.v. Catalpol 0,05 mg/kg/i.v. Catalpol 0,10 mg/kg/i.v. <b>Kontrollen:</b> Metformin 100 mg/kg Naloxon (Opioid- $\mu$ -Rezeptor- Antagonist) 30min vor Catalpol i.v.	0,1 mg/kg Catalpol i.v. senkte den BZ um -23,4%. Metformin 100 mg/kg senkte den BZ um -32,4%. Beide führten dosisabhängig zur Erhöhung der Endorphin-Freisetzung von 52,0 pg/ml auf 861 pg/ml. Bilateral NBN ektomierte Ratten und Sham-OP Ratten zeigten diese Wirkung nicht. Der Opioid- $\mu$ -Rezeptor-Antagonist Naloxon konnte die BZ senkende Wirkung von Catalpol verringern. Bei Opioid- $\mu$ -Rezeptor knock-out Mäusen zeigte Catalpol keine BZ senkende Wirkung. Catalpol erhöhte sign. die GLUT4 Expression im SKM und normalisierte die PEPCK Überexpression in der Leber. Der Opioid- $\mu$ -Rezeptor Antagonist konnte diese Wirkung antagonisieren.	Catalpol scheint die Glukose- Metabolisierung über eine $\beta$ -Endorphin- Freisetzung und eine $\mu$ -Opiatrezeptor Aktivierung mit anschließend verstärkter GLUT4 Genexpression und Verringerung der bei T2DM erhöhten Leber PEPCK Genexpression zu erhöhen. Catalpol könnte adjuvant zur Verringerung der Hyperglykämie bei T2DM verwendet werden.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C28) Effects of a multi-herbal extract on type 2 diabetes					
Yeo J.; Kang Y.-M.; 2011	Tierversuch T2DM Modell: C57BL KsJ-db/db Mäuse  Zellkulturen: Nierenzellen HEK 293 Präadipozyten 3T3-L1 Hepatozyten HepG2- Myoblasten C2C12  Dauer 3 Wochen	TCM Rezeptur Multiherbal extract (MHE) wässriger Extract 7 Bestandteile darunter Rehmanniae radix C57BL KsJ-db/db Mäuse <b>Intervention:</b> MHE:150 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Rosiglitazon10mg/kg (PPAR $\gamma$ Agonist) Macelignan15mg/kg (PPAR $\alpha$ / $\gamma$ Agonist)  Hek293 Zellen/24h: <b>Intervention:</b> MHE 5 $\mu$ g/ml <b>Kontrollen:</b> Rosiglitazon 10 $\mu$ M Macelignan 10 $\mu$ M	T2DM Mäuse: MHE 150 mg/kg/d führte im intraperitonealen GTT zur sign. Senkung des BZ, von TG, FFA, TC, HbA1c und Glucagon sowie zur sign. Erhöhung des Insulin- und Peptid-C- Spiegels. Rosiglitazon 10 mg/kg erhöhte sign. das Körpergewicht. MHE hatte keinen Einfluss auf das KG. HEK 293 Zellen: MHE 5 $\mu$ g/ml wirkten als PPAR $\gamma$ Agonist, stimulierten die PPAR $\gamma$ abhängige Luciferaseaktivität vergleichbar mit Rosiglitazon oder Macelignan. 3T3 Adipozyten: MHE induzierte die Adipogenese, Lipidtropfenbildung, die Expression von adipose fatty acid- binding protein (ap2) und wirkte als PPAR $\gamma$ Agonist. C2C12 Zellen: MHE führte zur Aktivierung von AMPK (Phosphorylierung) und verstärkte die Expression von Fettsäureoxidationsgenen. HepG2 Zellen: MHE hatte eine antiinflammatorische Wirkung. MHE hemmte den TNF- $\alpha$ stimulierten IKK $\beta$ /NFK Weg und schützte vor ER Stress.	Der wässrige Extrakt der 7 TCM-Kräuter (MHE) zeigte multiple antidiabetische Wirkungen bei T2DM Ratten und verschiedenen Zellkulturen.	positiv
(C29) Stachyose extract from Rehmanniae glutinosae Libosch. to lower plasma glucose in normal and diabetic rats by oral administration					
Zhang R.X. Jia Z.P. 2004	Tierversuch Alloxan-T2DM Wistar Ratten  Dauer 6 Tage und 15 Tage	Einzeldroge Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> wässriger RG- Extrakt 200 mg/kg RG-Teil-Extrakt III (= Stachyose) Stachyose 100 mg/kg/6d Stachyose 200 mg/kg/6d Stachyose 400 mg/kg/6d <b>Kontrolle:</b> Metformin 500mg/kg	Bei gesunden Ratten senkten Rehmanniae radix Extrakt 200 mg/kg/6d und der RG-Teil-Extrakt III (Stachyose- Extrakt) 100 mg/kg/6d, 200mg/kg/6d 400 mg/kg/6d sign. den FBG und verhinderten teilweise eine durch Glukose (2,5 g/kg) oder Adrenalin (300 $\mu$ g/kg) induzierte Hyperglykämie. Bei T2DM Ratten senkte der Stachyose-Extrakt 200 mg/kg nach15d sign. den BZ. Die Therapie mit einem Stachyose-Extrakt senkte sign. den FBG, erhöhte aber das KG nicht signifikant.	Stachyose Extrakt hat eine signifikante hypoglykämische Wirkung bei Glucose- und Adrenalin-induzierter Hyperglykämie bei gesunden Ratten sowie bei T2DM Ratten. Stachyose ist ein neuer hypoglykämisch wirkender Wirkstoff neben Catalpol und den Polysacchariden. Der Wirkmechanismus sollte weiter erforscht werden.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C30) UPLC-Q/TOF-MS-Based Serum Metabolomics Reveals Hypoglycemic Effects of Rehmannia glutinosa, Coptis chinensis and Their Combination on High-Fat-Diet-Induced Diabetes in KK-Ay Mice					
Qin, Z.; Wang W.; 2018	Tierversuch T2DM KK-Ay-Mäuse fetteiche Diät  gesunde C57BL/6 J Mäuse  Dauer 8 Wochen	TCM-Einzelkräuter Rehmanniae radix, <i>Sheng Dihuang</i> (RG), <i>Coptidis rhizoma</i> praep. (CC) <b>Intervention:</b> RG 10 mg/kg CC 10mg/kg Kombination RG/CC 10 mg/kg und 10mg/kg <b>Kontrolle:</b> Metformin 200 mg/kg/d NaCl 0,9%	Durch die Therapie von T2DM Mäusen mit RG, CC, RG/CC und Metformin konnten im diabetischen Frühstadium durch alle Therapeutika der Nüchtern-BZ (FBG) auf fast Normalniveau gesenkt werden. In späteren Stadien konnte der ansteigende FBG bei T2DM Mäusen sign. gehemmt werden. Im oGTT konnte der BZ sign. gesenkt, die gestörte Glukosetoleranz sowie die TC-, TG-, LDL-C- und HDL-C-Werte sign. verbessert werden. Die Einzelkräuter konnten den BZ schneller senken als die Kombination RG/CC. Die UHPLC-Q/TOF-MS-basierte Serum-Metabolomics Analyse mit multivariater Datenanalyse zeigte, dass CC und die Kombination RG/CC, die durch T2DM-induzierte Metaboliten Veränderungen, am stärksten rückgängig machen konnten.	In früheren Studien wirkte die unpräparierte Rehmanniae radix und die präparierte Coptidis rhizoma stärker antidiabetisch als präparierte Rehmanniae radix und unpräparierte Coptidis rhizoma. Der Unterschied zwischen RG und CC könnte auf unterschiedliche Wirkmechanismen der beiden Kräuter bei T2DM hinweisen.	positiv
(C31) Hypoglykämie effect of Rehmannia glutinosa oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and ist mechanism					
Zhang R.; Zhou J.; 2004	Tierversuch T2DM Wistar Ratten Gesunde Ratten Adrenal-ektomierte-(ADX)-Ratten Sham ADX-OP Ratten Glukose 2 g/kg  Dauer 3-15 Tage	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix, chromatographische Auftrennung des wässrigen Extrakts in 4 Teile. Teil III: Oligosaccharide (ROS) mit Stachyose 60,51% und Mannitriose 30% <b>Intervention:</b> ROS 100 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> NaCl 0,9%	Eine 3-tägige Vorbehandlung mit ROS 100 mg/kg/d führte bei einer durch Glukose (2 g/kg) induzierten Hyperglykämie bei gesunden und bei T2DM Ratten nach 30 Min. zu einer sign. stärkeren BZ-Senkung als in den NaCl 0.9% Kontroll-Gruppen. Bei ADX-Ratten führte die 3-tägige Vorbehandlung mit ROS 100 mg/kg/d bei einer durch Glukose (2 g/kg) induzierten Hyperglykämie sogar zu einer sign. Erhöhung des BZ-Spiegels im Vergleich zu den NaCl 0.9% Kontroll-Gruppen. Die Behandlung mit ROS100mg/kg/d über 15 Tage verringerte den BZ-Spiegel sign. im Vergleich zur T2DM Kontrollgruppe. ROS erhöhte den hepatischen Glykogengehalt, den Insulinspiegel, verringerte die hepatische Glukose-6-Phosphatase-Aktivität und den Kortisol-Spiegel bei T2DM Ratten. Der regulatorische Effekt von ROS ging bei adrenal-ektomierten Ratten wieder verloren.	ROS-Extrakt übte eine signifikante hypoglykämische Wirkung bei normalen und T2DM Ratten aus. Der Regulationsmechanismus von ROS im Glukosestoffwechsel war von der Nebenniere abhängig und hatte eine enge Beziehung zum neuroendokrinen System.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C32) Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese medicine					
Wu Y.-C.; Hsu J.-H. 2002	Tierversuch IR adipöse OZ Zucker Ratten  T2DM Wistar Ratten  Dauer 15 Tage	TCM-Rezeptur: <i>Liuwei dihuang wan</i> Granulat (DHW) 6 mit <i>Rehmanniae radix</i> <b>Intervention:</b> DHW 26 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Metformin 320 mg/kg, Tolbutamid 10 mg/kg	DHW 26 mg/kg verstärkte nach 3 Tagen sign. die BZ senkende Wirkung von Tolbutamid 10 mg/kg bei OZ-Ratten und verzögerte die Entstehung der IR.  Metformin 320 mg/kg verstärkte nach 15 Tagen bei T2DM Ratten die BZ senkende Wirkung durch ein kurzwirksames Insulin. DHW 26 mg/kg verstärkte schon nach 10 Tagen die BZ senkende Wirkung durch ein kurzwirksames Insulin.  DHW führte schneller zur Besserung der Insulinsensitivität als Metformin.	DHW scheint die Insulinsensitivität schneller zu verbessern als Metformin und das Auftreten einer Insulinresistenz zu verzögern.  DHW könnte adjuvant bei T2DM und IR nützlich sein	positiv
(C33) Antihyperglycemic and Antioxidative effects of New Herbal Formula in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats					
Kim J.-O. Kim K.-S. 2009	Tierversuch STZ-T2DM Sprague Dawley Ratten  Dauer 4 Wochen	TCM-Rezeptur „New Herbal Formula“ (NHF) 6 antihyperglykämische Drogen <i>Rehmanniae radix</i> 6 <b>Intervention:</b> NHF 300 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Gesunde Ratten T2DM Ratten	NHF 300 mg/kg für 4 Wochen bei T2DM Ratten führte zur sign. Senkung des BZ und zum sign. Anstieg des Insulinspiegels von 0,42 µg/dl auf 0,78 µg/dl.  Der GLUT4 mRNA Gehalt im M. soleus stieg sign. von 34% auf 65% an. Das KG nahm trotz verringerter Nahrungs- und Wasseraufnahme wieder zu.  NHF verbesserte sign. die Pankreas-Histologie bei T2DM Ratten: Verringerungen der destruktiven Veränderungen, Dichtezunahme von insulin-positiven β-Zellen, Aktivitätszunahme der antioxidativen Enzyme (SOD, CAT, GSH-Px) und Hemmung der Lipidperoxidation.	NHF scheint bei T2DM ein wirksames prophylaktisches und therapeutisches Arzneimittel zu sein. Es zeigte antihyperglykämische, antioxidative Wirkungen, erhöhte die Glukoseutilisation in peripheren Geweben und schützte β-Pankreaszellen.	positiv
(C34) Anti-diabetic effects of new herbal formula in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats					
Kim J.-O.; Lee G.-D.; 2009	Tierversuch STZ T2DM Sprague Dawley Ratten  Dauer 4 Wochen	TCM-Rezeptur „New Herbal Formula“ (NHF) 6 antihyperglykämische Drogen darunter <i>Rehmanniae radix</i> <b>Intervention:</b> NHF 300 mg/kg/d <b>Kontrollen:</b> Gesunde Ratten T2DM Ratten	NHF 300 mg/kg 4 Wochen bei T2DM führte zur sign. Senkung des BZ um - 46,3%, und zum sign. Anstieg des Insulinspiegels. Im oGTT (Glukose 2 g/kg) führte NHF bei T2DM Ratten zu sign. niedrigeren BZ-Werte nach 30, 60, 90 und 120 min.  Der GLUT4 mRNA Gehalt im M. soleus stieg sign. an. Die destruktive Pankreas-Veränderungen wurden gehemmt, die Dichte von insulinpositiven β-Zellen nahmen zu. Verminderte PEPCK-mRNA Expression (Gluconeogenese)  KG-Zunahme trotz verringerter Nahrungs- und Wasseraufnahme.	Diese Ergebnisse zeigen mögliche antidiabetische Wirkmechanismen von NHF: Senkung des BZ, Erhöhung der Insulinsensitivität, der GLUT4-Expression und Abschwächung der hepatischen PEPCK Expression.  NHF könnte nützlich sein bei der Verbesserung der glykämischen Gesamtsituation und zur Reduktion des Risikos diabetische Komplikationen zu entwickeln.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C35) Effects of the Chinese medicine, TSJN on insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats					
Li Y.; Higashiura K.; 2000	Tierversuch T2DM Sprague- Dawley Ratten  Diät 60% Fruktose  Dauer 6 Wochen	TCM Rezeptur <i>TSJN</i> 4 Bestandteile Rehmanniae radix, Panax ginseng radix, Rhei rhizoma, Cinnamomi cortex <b>Intervention:</b> TSJN 800 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> 2,5% Gummi arabicum	T2DM Ratten: erhöhter systolischen Blutdruck und BZ Die Einnahme von TSJN 800 mg/kg/d senkte nach 4 Wochen sign. den erhöhten systolischen RR und FBG. Der Glukose Clamp Test zeigte eine signifikante Besserung der Insulinsensitivität. Steigerung der Glukoseinfusionsrate durch TSJN von 10,9 auf 15 mg/kg/min.  TSJN normalisierte den bei T2DM verringerten Typ I und vermehrten Typ IIa Muskelfaseranteil des M. soleus. Die Faserzusammensetzung des SKM scheint eine wichtige Rolle bei der IR durch fruktosereiche Diät zu spielen.	Eine fruktosereiche Diät führte zur IR, Bluthochdruck und zu Veränderungen der Typ I und Typ IIa Faseranteile im Skelettmuskel. TSJN konnte die IR, den erhöhten Blutdruck und das veränderte Verhältnis von Typ I/Typ IIa Fasern im Skelettmuskel (SKM) signifikant verbessern.  TSJN könnte bei der Therapie von insulinresistenten, hypertensiven Patienten nützlich sein.	positiv
(C36) Stimulation of insulin release in rats by Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine					
Cheng J.-T.; Liu I-M. 2001	Tierversuch Gesunde Wistar Ratten STZ T1DM Wistar Ratten T2DM/IR Wistar Ratten	TCM-Rezeptur: ( <i>Liu</i> ) <i>Die-Huang- Wan</i> (DHW): 6 Drogen mit Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> DHW: 5,0 mg/kg, 15,0 mg/kg, 26,0 mg/kg <b>Kontrollen:</b> NaCl 0,9%, Tolbutamid 10 mg/kg	BZ senkende Wirkung von Tolbutamid 10 mg/kg bei Wistar Ratten: 26,1%. DHW senkte den BZ bei gesunden Ratten dosisabhängig (5,0 mg/kg, 15,0 mg/kg, 26,0 mg/kg) nach etwa 1 h. Bei DHW 26,0 mg/kg um minus -19,8 %.  DHW senkte bei T2DM/IR Ratten den BZ erst ab einer DHW-Konzentration von 26,0 mg/kg. Bei DHW 26,0 mg/kg um minus -28,2%. DHW keine Senkung des BZ bei T1DM.	DHW scheint eine insulinabhängige Wirkung zu besitzen und die Insulin Sekretion zu erhöhen.  DHW ist nützlich für T2DM Patienten aber nicht für T1DM Patienten.	positiv
(C37) Jinlida reduces insulin resistance and ameliorates liver oxidative stress in high-fat fed rats					
Liu Y. Song A; 2015	Tierversuch T2DM Sprague Dawley Ratten Fettreiche Diät  Dauer 8 Wochen	TCM-Rezeptur: <i>Jinlida</i> Pulver (JLD): 17 Bestandteile, darunter Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> JLD-L 0,75 g/kg/d JLD-M 1,5 g/kg/d JLD-H 3,0 g/kg/d  <b>Kontrolle:</b> Metformin (Met) 200 mg/kg/d	JLD dosisabhängig sign. Senkung: BZ, HbA1c, FINS + KG. Metformin stärkere BZ-Senkung als JLD.  ipGTT: JLD + Metformin sign. Hemmung des BZ-Anstiegs nach 30 und 60min.  Euglykämischen Clamp-Test: JLD + Metformin sign. Steigerung der MCR + Verringerung der IR. JLD reduzierte dosisabhängig stärker die Dyslipidämie als Metformin. JLD zeigte antioxidative Wirkungen durch Senkung der Lipidperoxidation und des ROS-Spiegels und Erhöhung der CAT-, SOD-, GSH-Px-Aktivität.  JLD + Metformin aktivierten AKT-vermittelte Insulinsignalwege durch Phosphorylierung von AKT und deaktivierten JNK und p38MAPK Wege sowie IRS-1 durch Dephosphorylierung.	Bei T2DM liegt eine verringerte Expression von INSR, IRS-1, PI3K, AKT, GLUT2 und eine Aktivierung/ Phosphorylierung von pJNK, p38MAPK, p-IRS-1 vor. Dies führt zur Beeinträchtigung der Aktivierung/ Phosphorylierung der pAKT-vermittelten Insulinsignalwege und zur IR.  JLD und Metformin konnten diese Entwicklung umkehren und die IR bei T2DM verringern. Metformin war etwas stärker wirksam als JLD.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C38) Effect of Gosha-jinki-gan (Chinese herbal medicine:Niu- Che-Se-Qi-Wan) on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats					
Hu X.; Sato J. 2003	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten  gesunde Ratten	TCM Rezeptur <i>Goshajinkigan</i> Modifikation von <i>Liuwei dihuang</i> 10 Drogen, Hauptbestandteil, Rehmanniae radix 17,9 % <b>Intervention:</b> GJG 800 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> GJG 800 mg/kg/d+ L-NMMA	T2DM führte zu einer sign. Verringerung des KG, des FINS, zur Erhöhung des Blutzuckers und im euglykämischen Clamp Test zur Verringerung der MCR (Glukose-metabolisierungsrate) um -32%. T2DM: Therapie mit einer Einmaldosis GJG 800 mg/kg führte zum signifikanten Anstieg der MCR. T2DM: Durch den Zusatz des NO-Synthasehemmers L-NMMA zur Einmaldosis GJG 800 mg/kg wurde die Wirkung von GJG aufgehoben.	Diese Studie zeigt eine signifikante Verbesserung der IR bei T2DM Ratten durch GJG. Die GJG-Wirkung scheint über den NO-Weg vermittelt zu werden. Weitere Studien sind nötig zur Erforschung des molekularen Wirkmechanismus.	positiv
(C39) Hypoglycemic effect of rehmannia Radix preparata (Sookjihwang) extract in streptozotocin-induced diabetic rats					
Kang S-J.; Bao C.L. 2010	Tierversuch STZ T2DM Sprague- Dawley Ratten  Dauer 21 Tage	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix praep. (RRP) Extrakte mit 3 verschiedenen Lösungsmitteln: a) Wasser 100 °C/5h b) EtOH 50% 25 °C/24h c) EtOH 100% 25 °C/24h <b>Intervention:</b> RRP-H2O 5 mg/kg/d RRP-EtOH 50% 5 mg/kg/d RRP-EtOH 100% 5 mg/kg/d	Je lipophiler das Lösungsmittel, desto stärker konnte der Blutzucker bei T2DM gesenkt werden. RRP-H2O: um minus 49%, RRP-EtOH 50% um minus 58%, RRP-EtOH 100% um minus 67%. Die lipophilen EtOH 50/100% RRP- Extrakte verbesserten die bei T2DM verringerten Enzymaktivitäten des Kohlehydratstoffwechsels (hepatische Glucokinase, G6PD, G6PDH, Acetyl-CoA und Carboxylase) Der hydrophile wässrige RRP-Extrakt verbesserte nur die Acetyl-CoA Carboxylase Aktivität. Der Insulinspiegel wurde nicht angehoben.	Lipophile Inhaltsstoffe in den EtOH 50/100% RRP-Extrakten zeigten signifikante hypoglykämische, insulinunabhängige Wirkungen und stellten die Aktivitäten der Schlüsselenzyme des Glukose-Metabolismus wieder her. RRP-ETOH-Extrakte könnten komplementär therapeutisch bei Diabetes nützlich sein.	positiv
(C40) Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats					
Hirota Y.; Ikeda T. 2007	Tierversuch STZ T2DM Wistar Ratten  Dauer 4 Wochen	TCM Rezeptur <i>Bawei Dihuang Wan</i> Granulat (HJ) = Modifikation von <i>Liuwei Dihuang Wan</i> Hauptbestandteil: Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> Pellet-Futter + HJ 1%	HJ 1% führte bei T2DM ab der 3.Woche zum signifikanten Abfallen des Blutzuckerspiegels. In der 4. Woche stieg der Insulinspiegel an, der Insulingehalt des Pankreas erhöhte sich auf fast das Doppelte und die Pankreas-Amylase-Gesamtaktivität stieg sign. an. Weiter normalisierte HJ 1% die pathologisch erhöhte GLUT2-Expression (Aufnahme/Freisetzung von Glukose in der Leber) und verringerte die Glukose Freisetzung aus der Leber. Die verringerte $\beta$ -Zellfläche wurde durch HJ1% Therapie nicht vergrößert.	HJ 1% wirkte antihyperglykämisch, ohne die $\beta$ -Zellfläche zu vergrößern. Der erhöhte Insulinspiegel scheint durch eine verstärkte Insulinsynthese oder Insulinsekretion zustande zu kommen. HJ 1% verringerte die hepatische Glukosefreisetzung. HJ 1% kontrolliert den BZ nicht durch denselben Wirkmechanismus wie Insulin. HJ 1% könnte adjuvant vorteilhaft bei T2DM sein und vor T2DM Komplikationen schützen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C41) <i>Rehmannia glutinosa</i> (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice					
Zhou J.;  Xu G. 2015	Tierversuch STZ-T2DM Kunming Mäuse Zellkultur  Dauer 4 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix RGP = Polysaccharidfraktion <b>Intervention:</b> RGP 20 mg/kg/d RGP 40 mg/kg/d RGP 80 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> Metformin 150 mg/kg/d	T2DM + RGP 80 mg/kg/d führte zur sign. Senkung von BZ, TC, TG, LDL-C, PEPCK mRNA-Expression sowie zum Ansteigen von HDL-C, KG, Glykogengehalt der Leber, Pankreas-Insulingehalt der basalen und Glukose-stimulierten Insulinsekretion.  RGP 40 mg/kg/d und 80 mg/kg/d hatten antioxidative und antiinflammatorische Wirkungen. Sie verringerten bei T2DM erhöhte MDA, TNF- $\alpha$ , IL-6 und MCP-1 Werte und erhöhten bei T2DM erniedrigte SOD und GPx-Aktivitäten.	RGP wirkte antiglykämisch, verringerte die Dyslipidämie, vaskuläre Entzündungen, oxidativen Stress, verbesserte die Insulinsynthese, die basale und die Glukose-induzierte Insulinsekretion bei T2DM Mäusen.  RGP könnte ein neuer adjuvanter Therapieansatz bei T2DM sein. Weitere Studien sind nötig zur Erforschung der zugrunde liegenden Wirkmechanismen.	positiv
(C42) Ameliorating effect and potential mechanism of <i>Rehmannia glutinosa</i> oligosaccharides on the impaired glucose metabolism in chronic stress rats fed with high-fat diet					
Zhang R.; Zhou J. 2014	Tierversuch IGT Wistar Ratten Fetteiche Diät, chronischer Stress  Gesunde Ratten Dauer 5 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix Oligosaccharide (ROS) <b>Intervention:</b> low dose: L-ROS 100 mg/kg high dose: H-ROS 200 mg/kg <b>Kontrollen:</b> Ginseng Saponine 200 mg/kg/d Wasser	Bei Ratten mit IGT, chronischem Stress und fettreicher Diät konnte H-ROS 200 mg/kg/d den Insulinspiegel, das KG, das Thymus- und Milzgewicht steigern und das Nebennieren-Gewicht verringern. Der erhöhte Nüchternblutzucker konnte signifikant gesenkt werden.  Im i.p.GTT konnte der BZ nach 30 und 60 min durch ROS-Therapie signifikant schneller als in der Wasserkontrollgruppe gesenkt werden.  ROS 200 mg/kg senkte den bei IGT erhöhten Kortikosteron-Spiegel, TC, TAG und FFA, hemmte die Gluconeogenese, erhöhte signifikant den Glykogengehalt der Leber und der Muskulatur sowie den verringerten Leptin-Spiegel.	<i>Rehmannia</i> -Oligosaccharide (ROS) konnten eine IGT bei Ratten mit HFD und chronischem Stress signifikant verringern.  Die Wiederherstellung der Glukose-homöostase könnte im neuroendokrinen Immunmodulationsnetzwerk durch multiple Verknüpfungen vermittelt werden.	positiv
(C43) Evaluating the antidiabetic effects of Chinese herbal medicine: <i>Xiao-Ke-An</i> in 3T3-L1 cells and KKAY mice using both conventional and holistic omics approaches					
Yang Z.; Wang L. 2015	Tierversuch T2DM KKAY-Mäuse, fetteiche Diät, IR  C57BL/6J Mäuse  Zellkultur 3T3-L1-Prädipozyten	TCM-Rezeptur <i>Xiao-Ke-An</i> (XKA) mit 8 Drogen Hauptbestandteil: Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> XKA-L 0,75 mg/kg XKA-H 1,5 mg/kg	Bei T2DM Mäusen senkte XKA 1,5 mg/kg sign. nach 4 Wochen den FBG um minus -26,4%, den ppBZ um minus -16,8%, den TG um minus -30,3% und erhöhte den HDL-C um plus + 24,5%. Die Wirkung entsprach der von Metformin 250 mg/kg. Metformin und XKA hatten keinen Einfluss auf das KG.  Die Differenzierung zu Adipozyten konnten XKA 500 $\mu$ g/ml und XKA250 $\mu$ g/ml wirksam hemmen. XKA verringerte signifikant den TC- und TG-Gehalt.	XKA brachte insgesamt 68% aller bei T2DM veränderten Gen-expressionen wieder zurück in den Ausgangszustand.  XKA konnte bei T2DM Mäusen den Blutzucker senken, die IR verringern und den Fettstoffwechsel verbessern.  XKA brachte das molekulare T2DM Krankheitsnetzwerk zurück in einen balancierten Zustand.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer 32Tage	<b>Kontrolle:</b> Metformin 250 mg/kg Präadipozyten: XKA 500 µg/ml, XKA 250 µg/ml	Die Microarray Datenanalyse ergab, dass durch XKA insgesamt 68% (568 von 835) aller bei T2DM veränderten Gen-expressionen wieder in den Ausgangszustand gebracht werden konnten.		
(C44) Hypoglycemic effect of Catalpol on high-fat diet/ streptozotocin-induced diaetic mice by increasing skeletal muscle mitochondrial biogenesis					
Li X.; Xu Z. 2014	Tierversuch STZ-T2DM C57BL/6J Mäuse fettreiche Diät  Dauer 4 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix Inhaltsstoff: Catalpol (= Iridoidglykosid)  <b>Intervention:</b> Catalpol: 50 mg/kg/d Catalpol:100 mg/kg/d Catalpol: 200 mg/kg/d <b>Kontrolle:</b> Metformin 200 mg/kg/d	Bei T2DM Mäusen reduziert Catalpol 50-200 mg/kg/d dosisabhängig die FBG. Catalpol 200 mg/kg/d erhöhte signifikant die MCR und verringerte die IR. Catalpol 200 mg/kg/d und Metformin 200 mg/kg/d senkten signifikant TG und TC, aber nur Metformin steigerte das KG Catalpol 200 mg/kg erhöhte 3-fach den bei T2DM erniedrigten ATP-Gehalt. Catalpol 100 mg/kg erhöhte ihn 2,5-fach und Metformin hatte kein Effekt. Catalpol 200 mg/kg konnte bei T2DM das um 60% erniedrigte mitochondriale Membranpotential wieder nahezu normalisieren und erhöhte den bei T2DM verringerten PGC1α Spiegel im SKM. (= Peroxisomen Proliferator activated Receptor γ Coactivator 1α). PGC1α reguliert Gene des Energiemetabolismus.	Catalpol wirkte bei T2DM hypoglykämisch, verringerte die mitochondriale Dysfunktion im Skelettmuskel durch Hochregulierung von PGC1α, verbesserte die mitochondriale Ultrastruktur, verringerte oxidativen Stress und die Insulinresistenz.  Catalpol könnte ein neues Therapeutikum zur Behandlung der Insulinresistenz und T2DM sein	positiv
(C45) Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF-KB					
Zhou J.; Xu G.; 2015	Tierversuch insulinresistente C57BL/6J Mäuse fettreiche Diät  Dauer 4 Wochen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix Inhaltsstoff:Catalpol (= Iridoidglykosid) <b>Intervention:</b> Catalpol 100 mg/kg/d	Bei IR adipösen Mäusen senkte Catalpol 100 mg/kg/d sign. FBG, HOMA-IR, FINS. Im oGTT nach Catalpol 100 mg/kg/d Vorbehandlung traten sign. niedrigere BZ-Werte, eine verbesserte MCR und eine verringerte IR auf. Catalpol verringerte die Makrophageninfiltration ins Fettgewebe, den Gehalt von proinflammatorischen Zytokinen: TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, iNOS, CD11c und erhöhte den Gehalt von antiinflammatorischen Zytokinen Arginase 1, Ym-1, IL-10, MGL1, Clec7a, MMR.	Catalpol verringerte die IR durch Verringerung der Entzündung im Fettgewebe und Hemmung der IR verstärkt aktivierten JNK und NF-KB Signalwege.  Catalpol könnte bei der adjuvanten Therapie von T2DM hilfreich sein. Weitere Studien sollten folgen.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C46) Antidiabetic and antioxidative effect of jiang tang xiao ke granule in high-fat diet and low-dose streptozotocin induced diabetic rats					
Zhao D.-D.; Yu N. 2014	Tierversuch STZ-T2DM Sprague Dawley Ratten fettreiche Diät  Dauer 4 Wochen	TCM-Rezeptur: <i>Jiang Tang Xiao Ke</i> (JTXK) Granulat mit Rehmanniae radix  <b>Intervention:</b> JTXK: 9 g/kg/d  <b>Kontrolle:</b> Pioglitazon: 1,5 mg/kg/d	Bei T2DM senkten JTXK als auch Pioglitazon sign. die FBG und den BZ (JTXK: FBG um minus -12%, BZ um minus -16%, Pioglitazon: FBG um minus -14%, BZ um minus -17%) Beide senkten auch die TC-, TG-, LDL-C-Spiegel und erhöhte den HDL-C Spiegel.  Gegen den oxidativen Stress bei T2DM wirkten JTXK als auch Pioglitazon antioxidativ (Senkung von NO, MDA, ALT, Anstieg von SOD) JTXK: NO -52%, MDA -34%, ALT - 50%, SOD + 60%.  Bei T2DM lag eine destruktive Pankreas- und Leber-Histologie vor mit verschmälerten Inselzellen, nekrotischen Zellen, eine massive hepatische Steatosis, Lymphozyten-Infiltrationen und Leberzellhypertrophien. Pioglitazon und JTXK verringerten diese pathohistologische Veränderungen.	JTXK-Granulat verbesserte nach 4 Wochen die Insulinsensitivität, wirkte antioxidativ und hatte protektive Wirkung bei Pankreas- und Leber.  JTXK könnte ein wirksames Therapeutikum bei T2DM sein.	positiv
(C47) Putative identification of components in Zengye Decoction and their effects on glucose consumption and lipogenesis in insulin-induced insulin-resistant HepG2 cells"					
Liu Z. et al. 2018)	Zellkulturstudie insulinresistente HepG2-Zellkultur  Chemische Analyse	TCM-Rezeptur: <i>Zengye Tang</i> (ZYD) mit Rehmanniae radix, Scrophulariae radix, Ophiopogonis rhizoma (5:4:4)  <b>Intervention:</b> ZYD 0,17 µg/ml ZYD 0,50 µg/ml ZYD 1,50 µg/ml	In ZYD wurden 45 aktive Inhaltsstoffe identifiziert. Die wichtigsten waren Iridoidglykoside: Catalpol, Aucubin und Harpagid.  ZYD 1,5 µg/ml wirkte inhibitorisch auf Wachstum von IR-HepG2-Zellen.  ZYD 0,5µg/ml und 1,5µg/ml erhöhten bei IR-HepG2-Zellen signifikant die Aufnahme und den Verbrauch von Glukose, verringerten die Lipogenese, steigerten die Phosphorylierung der AMP-aktivierten Proteinkinase-α (AMPKα), der Acetyl-CoA-Carboxylase-1 (pACC1), der Carnitin-Palmitoyl-Transferase-1A (CPT1A) und aktivierten die Hexokinase (HK).	Diese Ergebnisse zeigen, dass ZYD die Aufnahme und den Umsatz von Glukose fördert sowie die Lipogenese in IR-HepG2-Zellen abschwächt.  Der Wirkmechanismus könnte mit der aktivierenden Phosphorylierung von AMPKα sowie der Regulierung nachgeschalteter Faktoren wie HK, pACC1 und CPT1A zusammenhängen.	positiv
(C48) Rehmannia glutinosa suppresses inflammatory responses elicited by Advanced Glycation End Products					
Baek G.-H.; Jang Y.-S. 2012	Zellkulturstudie THP-1 Zellen RAW264.7 Zellen	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix (RRx)  <b>Intervention:</b> Vorbehandlung mit RRx 0,1 mg/ml/2h	Rehmanniae radix hatte im 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)-Test eine hohe Radikalfänger-Aktivität.  Die antioxidative Kapazität war etwas geringer als die der positiven Kontrolle BHT (Butylhydroxytoluol)  THP-1 Zellen mit AGEs10mM Zusatz: Der AGE-Zusatz führt zum Anstieg der ROS, zum Abbau von I-KB-α und dadurch	Die therapeutischen Wirkungen von Rehmanniae radix bei Diabetes mellitus waren assoziiert mit einer Unterdrückung von Entzündungsmediatoren und der RAGE-Expression.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Koreanisch: Saeng-jihwang (SJH) = Rehmanniae radix (RRx)	RRx 0,5 mg/ml/2h RRx 1,0 mg/ml/2h Zusatz: AGEs10mM oder LPS <b>Freies Radikal Kontrolle:</b> 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)- <b>Antioxidative Kontrolle:</b> BHT (Butylhydroxytoluol)	zur NF- $\kappa$ B Translokation in den Zellkern und zur Transkription von inflammatorischen Zytokinen. Eine 2h Vorbehandlung mit RRx 0.1 mg/ml, 0.5 mg/ml oder 1,0 mg/ml konnte dosisabhängig den intrazellulären ROS-Anstieg und die Expression von proinflammatorischen Genen: TNF- $\alpha$ , MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1), IP-10 (inducible protein 10), COX-2, RAGE sowie die Aktivierung von NF- $\kappa$ B hemmen. Die COX-1 Expression (NF- $\kappa$ B unabhängig) wurde nicht verändert. Der Zusatz von LPS führte bei THP-1 Zellen zur NF- $\kappa$ B induzierten Expression von iNOS/NO. Durch eine Vorbehandlung mit RRx konnte die iNOS /NO Bildung signifikant gehemmt werden.	Rehmanniae Radix könnte ein alternatives Therapeutikum für Diabetes-assoziierte Krankheiten sein.	
(C49) Extracts of Rehmanniae Radix, Ginseng Radix and Scutellariae Radix improve glucose-stimulated insulin secretion and $\beta$ -cell proliferation through IRS-2 induction					
Park S.M.; Hong S.M. 2008	Zellkulturstudie Ratten Pankreas Inselzellen  Inkubation 16h in niedriger Glukosekonzentration 5 mM/16h oder in hoher Glukosekonzentration 20 mM/16h	TCM-Einzeldrogen EtOH 70% Extrakte von 6 antidiabetisch angewendeten TCM-Drogen, darunter Rehmanniae radix, Ginseng radix und Scutellariae radix. <b>Intervention:</b> Rehmanniae radix 50 $\mu$ g/ml <b>Kontrolle:</b> Lösungsmittel Dimethylsulfoxide (DMSO) in NaCl 0,9% <b>Pos. Kontrolle:</b> Exendin-4 (2,5 nM) = GLP-1 Agonist (verstärkt die Insulinsekretion)	Die EtOH-Extrakte der TCM-Drogen wurden auf ihre Fähigkeit zur IRS2-Induktion, zur Steigerung der Glukose-stimulierten Insulinsekretion und das $\beta$ -Zellüberleben zu fördern untersucht. Nach 16h Vorinkubation in niedriger Glukosekonzentration wurden isolierte Mäuseinzelzellen mit den ETOH TCM-Extrakten (50 $\mu$ g/ml) oder der positiven Kontrolle Exendin-4 30 Minuten lang niedrigem (5mM) oder hohem Glukosegehalt (20 mM) ausgesetzt und anschließend die glukosestimulierte Insulinsekretion gemessen. Bei hohem Glukosegehalt steigerten Rehmanniae radix, Ginseng radix und Scutellariae radix die Glucose-stimulierte Insulinsekretion signifikant um 49%, 67% bzw. 58 %, erreichten aber nicht ganz das Niveau der positiven Kontrolle Exendin-4 2,5 nM (GLP-1 Agonist) Niedrige Glukosekonzentration (5mM) hatte keinen Einfluss auf die Insulinsekretion. Rehmanniae radix steigerte die Expression von IRS-2, von 1PDX-1 und von Glucokinase. Die höhere 1PDX-1 Expression ging mit einer gesteigerten Proliferation und einer verlängerten Überlebenszeit von $\beta$ -Zellen einher.	Rehmanniae radix steigerte die $\beta$ -Zellproliferation und Überlebenszeit und verstärkte das Insulin-/IGF-1 Signal. Rehmanniae radix Extrakt hatte wie Ginseng radix und Scutellariae radix eine insulinotrope Wirkung vergleichbar mit dem GLP-1-Agonist Exendin-4.	positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
(C50) Catalpol suppresses advanced glycation end-products-induced inflammatory responses through inhibition of reactive oxygen species in human monocytic THP-1 cells					
Choi H.-J.; Jang H.-J. 2013	Zellkultur THP-1 Zellen  AGE (200 mg/mL) Zusatz	TCM-Einzeldroge Rehmanniae radix Einzelwirkstoff: Catalpol <b>Intervention:</b> Vorbehandlung 1h +Catalpol 100µM +Catalpol 300µM +Catalpol 500µM AGE (200 mg/mL) Zusatz <b>Kontrolle:</b> Lösungsmittel: Fatty acid free human serum albumin (HSA)	Catalpol hemmte die AGE's induzierte Expression von proinflammatorischen Zytokinen: MCP-1, TNF-α, RAGE, iNOS und unterdrückt die Transkriptionsaktivität von NF-κB. Catalpol hemmte den Abbau von IκBα, die Translokation von NF-κB in den Zellkern und die Phosphorylierung von MAP-Kinasen. Catalpol verringert den intrazellulären ROS-Spiegel via ROS Radikalfänger Aktivität und Unterdrückung der NADPH Oxidase Aktivität. Catalpol hatte bis 1000µM keine zytotoxische Wirkung auf THP-1 Zellen.	Catalpol ist ein potentes hypoglykämisch wirkendes Naturprodukt. Es hemmt die AGEs induzierte proinflammatorische Signalkaskade und verringert den intrazellulären ROS-Spiegel. Catalpol könnte daher zur Prävention diabetischer Komplikationen beitragen.	positiv

## 4.4 Gruppe C: Studien mit *Rehmanniae radix*

### 4.41 Metaanalysen, Systematische Reviews

#### **(C1) „Western medicine in treating type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials“ (Pu R. et al. 2013) Systematischer Review / Metaanalyse**

In China wird die chinesische Medizin in der klinischen Praxis häufig zur Behandlung von Diabetes mellitus angewendet. Insbesondere Liuwei Dihuang (Wan =) Pillen (LDP) werden häufig mit westlichen Antidiabetika kombiniert, um Typ 2 Diabetes mellitus und seine Komplikationen zu behandeln oder zu verhindern. LDP besteht aus *Rehmanniae praeparatae radix*, *Corni fructus*, *Dioscoreae rhizoma*, *Poriae sclerotium*, *Alismatis rhizoma*, und *Moutan cortex*. Diese Metaanalyse/ systematischer Review bewertete die Wirksamkeit der komplementären Gabe von LDP. MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, chinesische Datenbanken wurden von zwei unabhängigen Autoren durchsucht. Eingeschlossen wurden zuletzt nur chinesische randomisierte klinische Studien, die die Gabe von LDP adjuvant zu westlichen Antidiabetika mit der alleinigen Einnahme westlicher Antidiabetika verglichen. Dabei wurden der Nüchternblutzucker, der 2h postprandiale Blutzucker und der HbA1c-Spiegel verglichen und die Odds-Ratio (OR), Mean Deviation (MD) sowie die 95%-Konfidenzintervalle (95% KI) berechnet. Die methodologische Qualität der RCTs wurde anhand der Kriterien des Cochrane Handbook for Systematic Reviews bewertet.

Von 16 eingeschlossenen RCTs beschrieb nur eine Studie die angewendete Randomisierungsmethode. Keine Studie lieferte Informationen zur Verblindung, zu Studienabbruchern, einer Intention-to-Treat Analyse oder Angaben zur Stichprobengröße. Die meisten Studien gaben an, ausreichend verblindet zu sein, machten hierzu aber keine detaillierten Angaben. Dementsprechend konnte ein methodologisches Bias Risiko nicht ausgeschlossen werden. Die Studiendauer variierte zwischen 4 -24 Wochen. 1.609 Patienten aus insgesamt 16 chinesischen RCTs wurden eingeschlossen. Die untersuchten westlichen

Arzneimittel waren: Metformin, Repaglinid, Gliclazid, Glibenclamid, Sulfonylharnstoff + Metformin, Metformin + Acarbose und Insulin. Unter diesen wurden am häufigsten Metformin und Gliclazid verwendet. Sechs Studien bewerteten die Wirksamkeit der zusätzlichen Gabe von LDP zu Metformin.

Von den 16 Studien gaben acht an, dass keine offensichtlichen Nebenwirkungen auftraten, die anderen acht machten dazu keine Angaben. Bei sieben Studien konnte die zusätzliche Einnahme von LDP den FBG-Spiegel senken. Bei sieben Studien führte die zusätzliche Einnahme von LDP zur wirksamen Senkung der 2hPG. Drei Studien berichteten, dass die Zugabe von LDP den HbA1c-Spiegel senken konnte. Es gab signifikante Verbesserungen bei den Ansprechraten (OR = 3,41, 95% CI [2,38, 4,90], P <0,01) und Kontrollraten (OR = 2,47, 95% CI [1,91, 3,20], P <0,01). Kontrollrate = Prozentsatz der Patienten mit Verbesserung der Diabetes-Syndrome um  $\geq 70\%$ , oder Normalisierung/Absenkung  $\geq 40\%$  des FBG und 2hPG-Spiegels oder Absenkung  $\geq 30\%$  des HbA1c-Spiegels bzw.  $\leq 6,2\%$ . Ansprechrate = Prozentsatz der Patienten mit Verbesserung der Diabetes-Syndrome  $\geq 30\%$  oder Absenkung der FBG- und 2hPG-Spiegel um 20% oder des HbA1c-Spiegels um 10%.

Die systematische Überprüfung der 16 Studien ergab, dass die adjuvante Gabe von *Liuwei Dihuang* Pillen mit konventionellen Antidiabetika im Vergleich zu Antidiabetika allein zu einem signifikanten Abfall der FBG, des 2hPG und des HbA1c führt (FBG: (MD=0,54 mmol/L, 95% CI [0,15, 0,93], P=0,007), 2hPG (MD=1,05 mmol/L, 95% CI [0,29, 1,81] P <0,01), HbA1c (MD=0,23, 95%CI [0,02, 0,45] P=0,008)) und sowohl Ansprech- als auch Kontrollraten verbessern kann. Die Einbeziehung von LDP in die westliche Medizin könnte daher nach Meinung der Autoren die Behandlungsergebnisse von Typ 2 Diabetes mellitus verbessern. Allerdings war die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien überwiegend unklar und nicht ausreichend. Daher enthalten die Studien Bias-Risiken. Weitere robustere Studien sind erforderlich zur Bestätigung der Ergebnisse (Pu et al., 2013).

**(C2) „Effectiveness of traditional Chinese medicine Jinlida granules as an add-on therapy for type 2 diabetes: A system review and meta-analysis of randomized controlled trials“ (Lian F.et al. 2019) Systematischer Review / Metaanalyse**

*Jinlida*-Granulat ist ein in China häufig verschriebenes TCM-Arzneimittel, das in Kombination mit konventionellen Antidiabetika zur Senkung des Blutzuckers eingesetzt wird. Diese Studie analysierte randomisierte kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von *Jinlida*-Granulat als adjuvantes Therapeutikum bei T2DM untersucht haben. In den Datenbanken der China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wang Fang, PubMed, China Biology Medicine (CBM) und VIP Database for Chinese Technical Periodicals (VIP) wurde bis 1.7.2018 nach geeigneten randomisierten kontrollierten Studien gesucht und eine gepoolte Analyse mit den extrahierten Daten unter Verwendung eines Random-effects-model durchgeführt. Insgesamt wurden die Daten von 15 RCT-Studien mit 1810 Teilnehmern ausgewertet. Diese Arbeit wurde auf der Grundlage der PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) durchgeführt und im Internationalen prospektiven Register für systematische Reviews (PROSPERO; Registrierungsnummer CRD4201810014) registriert. Einschlusskriterien waren: randomisierte kontrollierte Phase-2-Studien (RCT) mit *Jinlida*-Granulat in Kombination mit Antidiabetika (Metformin, Gliclazid, Repaglinid, Liraglutid, Sitagliptin und Pioglitazon), Teilnehmer jeglicher ethnischen Herkunft, Geschlechts und Alters mit der Diagnose T2DM (WHO 1999 oder ADA 2017). Die Interventionsdauer betrug mindestens 12 Wochen, verglichen wurde die adjuvante Anwendung mit einem Antidiabetikum gegen Antidiabetikum allein oder Placebo, bewertet wurden der HbA1c, der Nüchternblutzucker (FBG), der 2-stündige postprandiale Blutzucker (2hPG), das Homeostatic Modell Assessment der Insulinresistenz (HOMA-IR) und der  $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ), der Body-Mass-Index (BMI) und unerwünschte Ereignisse (UAWs). Zwei unabhängig voneinander arbeitende Prüfer (QB und YZ) haben die Daten erhoben. Das Cochrane Risk of Bias Tool (CRBT) wurde verwendet, um die RCTs mit einem niedrigen, hohen oder unklaren Biasrisiko zu bewerten.

Die Qualität der Evidenz dieser Studien wurde anhand der GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) Einstufung beurteilt.

*Jinlida* Granulat der Firma Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. (Shijiazhuang, China) ist ein von der chinesischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde für die Therapie von T2DM zugelassenes und klinisch getestetes chinesisches Patentarzneimittel. *Jinlida* wird aus 17 chinesischen Heilkräutern hergestellt, einschließlich Ginseng, Polygonati, *Atractylodis lanceae*, *Sophorae flavescens*, *Ophiopogon japonicus*, *Rehmanniae*, *Polygoni multiflori*, Hartriegel, *Poria*, *Perrin*, *Coptis chinensis*, *Anemarrhena*, *Epimedium*, *Salviae* und *Lycii radices*. Die Qualität wird nach Vorschriften des chinesischen Arzneibuchs (2005) getestet. Qualitätskontrollmarker sind neun chemischen Inhaltsstoffe, einschließlich Dashensu, Puerarin, Salvianolsäure B, Epimedin B, Epimedin C, Icariin, Ginsenosid Rb1, Ginsenosid Rc und Ginsenosid Rb2.

Der HbA1c sank in der adjuvanten *Jinlida*-Granulat Gruppe signifikant stärker als in den Kontrollgruppen (n=1810; mittlere Differenz - 0,66; 95% -Konfidenzintervall - 0,72, -0,60; P <0,00001). Die adjuvante Behandlung mit *Jinlida*-Granulat führte auch zu einer klinisch und statistisch signifikanten Senkung des Nüchtern-Blutzuckers, des 2-Stunden-Blutzucker-Werts und des HbA1c-Spiegels. Überdies verringerte das *Jinlida*-Granulat den Body-Mass-Index und wirkte sich günstig auf die Beurteilung des HOMA- $\beta$  und des HOMA-IR aus. Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse gemeldet. Neun Studien berichteten über unerwünschte Wirkungen (UAW). Die meisten Ereignisse waren Magen-Darm-Reaktionen. Daneben wurde über Hautausschläge, Schwäche, vermindertes Hämoglobin, Kopfschmerzen, Herzklopfen, Hypoglykämie und Leberfunktionsstörungen berichtet (vgl. Abbildung 101). Die Analyse zeigte, dass zwischen der *Jinlida*-Gruppe und der Kontrollgruppe (n = 1168; RR: 0,40; 95% CI: 0,25–0,63) ein signifikanter Unterschied zugunsten der *Jinlida*-Gruppe bestand. *Jinlida* Granulat scheint das Potenzial zu haben, UAW zu reduzieren.

Die vorliegende Analyse weist einige Einschränkungen auf. Es wurden nur relativ wenige Studien (1 englische und 14 chinesische) untersucht, dies schränkt die statistische Aussagekraft ein. *Jinlida* wurde mit vielen unterschiedlichen Antidiabetika kombiniert. Alle Studien in dieser Analyse wurden nur an

chinesischen Probanden durchgeführt. Über UAW wurde nicht in allen Studien berichtet. Nur 1 der 15 Studien wurde registriert. Die methodologische Qualität war gering.

Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass die adjuvante Behandlung mit *Jinlida*-Granulat zusätzlichen Nutzen bei der Behandlung von T2DM zu haben scheint, insbesondere in Bezug auf den HbA1c, FPG und 2hPG. Da Quantität und Qualität der vorhandenen Forschung jedoch unzureichend sind, sollten die Ergebnisse dieser Studie mit Vorsicht interpretiert werden. Strengere und umfassendere RCTs sind unerlässlich, um den potenziellen Nutzen und die Sicherheit von *Jinlida* bei der Behandlung von T2DM-Patienten eingehender beurteilen zu können (Lian et al., 2019).

### **(C3) „Review of systematic reviews and Meta-analyses investigating Traditional Chinese Medicine treatment for type 2 diabetes mellitus“ (Liu M. et al. 2016) Review**

Dieser Review reevaluierte 18 systematische Reviews oder Metaanalysen zum Thema TCM-Therapie bei T2DM. Dazu wurden folgende Datenbanken von zwei Gutachtern durchsucht: PubMed, Cochrane, Web of Science, chinesischer Datenbank für biomedizinische Literatur (CBM), chinesischer nationale Wissensinfrastruktur (CNKI), chinesische Datenbank für Wissenschafts- und Technologiejournalen (VIP), Wanfang und andere Datenbanken bis Mai 2014. Das Messinstrument zur Bewertung systematischer Überprüfungen (AMSTAR = „A Measurement Tool to Assess systematic Reviews“) wurde zur Klassifizierung der Forschungsqualität verwendet und die Evidenzqualität wurde nach dem Grad der Empfehlung, Bewertung, Entwicklung und Bewertung (GRADE) beurteilt. Fünfzehn Reviews untersuchten die Wirkungen von TCM-Fertigarzneimitteln darunter Liuwei Dihuang Pillen, TCM-Extrakte mit Berberin, mit grünem Tee, TCM-Injektionen von Einzeldrogen bei T2DM Patienten. Drei Reviews untersuchten die Auswirkung der Akupunktur bei T2DM. Unter den eingeschlossenen Reviews von Liu et al. 2016 sind auch zwei Reviews, welche in der vorliegenden Arbeit eingeschlossen wurden: Der Systematische Cochrane Review „Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus“ von Liu JP et al. 2004 und die Metaanalyse „*Liuwei Dihuang* Pills Enhance the Effect

of Western Medicine in Treating Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ von Pu R et al. 2013. Die AMSTAR-Bewertung der Studien reichte von 3 bis 10. Eine Neubewertung der Hauptergebnisse ergab, dass die Behandlung von T2DM mit TCM-Arzneimitteln im Vergleich zu konventionellen westlichen Arzneimitteln Vorteile hat.

Die Evidenzqualität war jedoch im Allgemeinen gering. Das am häufigsten untersuchte chinesische Patentarzneimittel war *Liuwei Dihuang Wan*, bestehend aus *Shu Dihuang* (Radix Rehmanniae praep.), *Shanzhuyu* (Fructus Corni), *Shanyao* (Rhizoma Dioscoreae Oppositae), *Zexie* (Rhizoma Alismatis), *Mudanpi* (Cortex Moutan) und *Fuling* (Poria). Bei Diabetespatienten, die 12 Wochen lang mit *Liuwei Dihuang*-Pillen behandelt wurden, nahmen die Nüchternblutzucker- und HbA1c-Werte ab, der NO-Spiegel im Blut stieg an, der Endothelin-Gehalt verringerte sich, die Superoxiddismutase und Glutathionperoxidase stiegen signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe an.

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Anwendung von *Liuwei Dihuang*-Pillen im Frühstadium von Typ 2 Diabetes dazu beitragen kann, den Blutzuckerspiegel zu senken, den oxidativen Stress zu verringern und die NO /Endothelin-Werte wieder zu normalisieren. Dadurch können Endothelzellen geschützt und makrovaskulären Komplikationen von Diabetes verhindert werden. Diese Arbeit befürwortet den klinischen Einsatz der TCM bei T2DM. Aufgrund der bislang nicht ausreichenden GRADE-Scores der Studien empfehlen die Autoren, eine höhere Qualität der klinischen TCM-Forschung zu erreichen. Durch weitere Studien könnten die Qualität der Evidenz verbessert werden (Liu et al., 2016).

#### **4.42 Human Studien**

##### **(C4) „Efficacy and safety of Sancai powder in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial“ (Guo Q. et al. 2016) Klinische Studie**

Eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie beurteilte die Wirksamkeit und Sicherheit von "Sancai"-Pulver bei T2DM Patienten.

Die Studie wurde unter der Chinese Trial Register number (ChiCTR-TRC-13003368) registriert. 132 Patienten mit T2DM wurden in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterium unter anderem war, dass T2DM Patienten

eine schon mindestens 3 Monate andauernde Metformin-Therapie (500-1000 mg/d) erhalten hatten und trotzdem weiter eine unzureichende Blutzuckerkontrolle ( $\geq 7,0\%$  und  $\leq 9,0\%$  HbA1c) aufwiesen. Für einen Auswaschzeitraum von 3 Wochen mussten die Patienten die Einnahme von Metformin aussetzen und erhielten eine Anleitung für Ernährung und Bewegung gemäß den in China geltenden T2DM Richtlinien für die klinische Praxis von 2010. Am Ende der Auswaschphase erfüllten noch 105 Patienten die Einschlusskriterien. Die Randomisierung erfolgte per Computer unter Verwendung von Zufallszahlentabellen in die *Sancai*-Pulvergruppe oder die Metformin-Gruppe (1500 mg/d). Metformin wurde wegen seiner positiven Wirksamkeit und Sicherheit als Kontrollarzneimittel verwendet.

Einschlusskriterien: Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM), der mit oralem Metformin nur unzureichend kontrolliert wird. Die Diagnose erfolgte nach Kriterien der WHO für Diabetes (1999): ( $\geq 126$  mg/dl) Nüchternplasmaglukose (FPG) oder  $\geq 200$  mg/dl postprandiale Plasmaglukose (PPG) oder 2h Plasmaglukose (2hPG) im oralen Glukosetoleranztest (oGTT). Alter von 18 bis 70 Jahren, BMI von 18,5 kg/m<sup>2</sup> bis 30 kg/m<sup>2</sup>, Einnahme mindestens drei Monaten lang Metformin (500 bis 1000 mg/d) mit HbA1c im Bereich von 7% bis 9%. Ausschlusskriterien: neu diagnostizierter T2DM, Alkoholmissbrauch in der Anamnese, zerebrovaskuläres Trauma in der Anamnese, maligne Hypertonie, akutes Koronarsyndrom in den letzten 12 Monaten, Schwangerschaft oder Stillzeit, allergische Konstitution oder allergische Vorgeschichte gegenüber TCM-Arzneimitteln. Einnahme von Medikamenten in den letzten drei Monaten, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen, chronische Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, chronische Niereninsuffizienz, psychische Störungen; Krankheiten, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen, wie Schilddrüsenerkrankungen und Nebennierenerkrankungen; Teilnahme an anderen klinischen Studien in den letzten drei Monaten. *Sancai*-Pulver Zusammensetzung: *Renshen* (Radix Ginseng), *Tiandong* (Radix Asparagi), *Dihuang* (Radix Rehmanniae), *Huanglian* (Rhizoma Coptidis), *Rougui* (Cortex Cinnamomi Cassiae) und *Wumei* (Fructus Mume), hergestellt von New Pharmaceutical Development Holdings Ltd. (Chengdu, China).

Es wurden keine genauen Mengenangaben der Einzeldrogen angegeben. Einnahmedosis war: „eine Vierteldosis des Pulvers“ mit 200 ml gekochtem Wasser, 20 Minuten vor den Mahlzeiten und vor dem Schlafengehen. Metformin 500 mg wurde dreimal täglich vor den Mahlzeiten eingenommen.

Berechnung der Stichprobengröße:  $\alpha = 0,05$ , Test-Power: 0,80,  $\delta = 10\%$  und Verlustverhältnis = 10%.  $HOMA-\beta = [20 \times \text{Nüchtern-Insulin (FINS)}] / (\text{FPG} - 3,5)$ ,  $HOMA-IR = (\text{FPG} \times \text{FINS}) / 22,5$ , Insulinsensitivitätsindex (ISI) =  $1 / (\text{FPG} \times \text{FINS})$ . Für die Randomisierung und Datenanalyse wurde SPSS 19.0 verwendet. Normalverteilte Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung ( $\bar{x} \pm s$ ) dargestellt. Die Messdaten wurden mit dem Full-Analysis-Set (FAS) analysiert und durch Varianzanalyse und T-Test verglichen. Das statistische Signifikanzniveau wurde auf  $P < 0,05$  festgelegt.

Insgesamt schlossen 96 Patienten die Studie ab. Während des Beobachtungszeitraums von 12 Wochen mit Kontrollbesuchen alle 2 Wochen traten in beiden Gruppen keine schweren Hypoglykämien auf.

Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich HbA1c, FPG und 2hPG, bei signifikanter Abnahme der Werte in beiden Gruppen ( $P < 0,01$ ). (Verringerung HbA1c: *Sancai*-Gruppe von 7,91% auf 7,18%, Metformin-Gruppe: von 7,82% auf 7,07% ( $P < 0,01$ )). Verringerung FPG: *Sancai*-Gruppe um 1,46 mmol/l sowie PPG um 4,91 mmol/l ab ( $P < 0,01$ ), Metformin-Gruppe: Verringerung FPG um 1,49 mmol/l und PPG nahm um 3,72 mmol/l ab ( $P < 0,01$ ). Infolgedessen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nach der Behandlung ( $P > 0,05$ ). Der HOMA- $\beta$  verbesserte sich in der *Sancai*-Gruppe signifikant ( $P < 0,01$ ), der HOMA-IR und der ISI (Insulinsensitivitätsindex) verbesserten sich in beiden Gruppen signifikant ( $P < 0,05$ ). *Sancai*-Pulver reduzierte den Triglycerid-Spiegel signifikant ( $P < 0,05$ ). In beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Körpergewichts und des BMI. FAZIT: In dieser Studie konnte *Sancai*-Pulver, vergleichbar mit Metformin, den HbA1c-, FPG- und 2hPG-Spiegel signifikant senken sowie die  $\beta$ -Zellfunktion und die Insulinresistenz signifikant verbessern. Diese Studie dauerte nur 12 Wochen, weitere Studien sollten zur Bestätigung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von T2DM folgen (Guo et al., 2016).

**(C5) „The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Jinlida as Add-On Medication in Type 2 Diabetes Patients Ineffectively Managed by Metformin Monotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial“ (Lian F. et al. 2015) Klinische Studie**

Die doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrischen Studie untersuchte den Nutzen der adjuvanten Anwendung der TCM Kräuterrezeptur *Jinlida* mit Metformin bei Typ-2-Diabetes-Patienten, deren HbA1c mit Metformin allein nicht effektiv gesenkt werden konnte. *Jinlida* Granulat von Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co. (Shijiazhuang, China) hat eine braune bis dunkelbraune Farbe, einen bitteren Geschmack und besteht aus 17 chinesischen Heilkräutern: Ginseng, Polygonati, *Atractylodis lanceae*, *Sophorae flavescens*, *Ophiopogon japonicus*, *Rehmanniae radix*, *Polygoni multiflori*, *Corni fructus*, *Poria*, *Eupatorii herba*, *Coptis chinensis*, *Anemarrhena*, *Epimedium*, *Salviae radix*, *Puerariae radix*, *Lychii semen* und *Lycii Cortex*. Die Qualität dieser Kräuter- und Dekokt Zubereitung entsprach den Vorschriften des chinesischen Arzneibuchs 2005. Das Placebo Granulat enthielt Malz, Dextrin und Lactose. Farbe, Geruch, Form, Geschmack und Verpackung des Placebos waren im Wesentlichen identisch mit dem *Jinlida* Granulat. Beide wurden vom Hersteller kostenlos zur Verfügung gestellt, der Hersteller war jedoch nicht an der Konzeption und Analyse dieser Studie beteiligt. 192 Diabetiker wurden in die Studie eingeschlossen (Verumgruppe 96/ Placebogruppe 96). Insgesamt beendeten 186 Diabetespatienten die Studie, es gab 6 drop-outs (Verumgruppe 4/ Placebogruppe 2). Nach dem Zufallsprinzip erhielten die Teilnehmer 12 Wochen lang entweder *Jinlida* (9 g) 3x täglich oder ein in Geschmack, Geruch, Form und Verpackung identisches Placebo 3x tgl. Alle Patienten nahmen zusätzlich ihre übliche Metformin Dosierung ein. Während des 12-wöchigen Zeitraums wurden HbA1c, FPG, 2hPG Körpergewicht, BMI, HOMA-Insulinresistenz (HOMA-IR) und die  $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ) bestimmt.

Nach 12 Wochen verringerte sich der HbA1c-Wert der *Jinlida*-Gruppe im Vergleich zum Ausgangswert signifikant um  $0,92 \pm 1,09\%$  (95% CI: 0,69-1,14) und in der Placebogruppe um  $0,53 \pm 0,94\%$ . (95% CI: 0,34 - 0,72). Der Unterschied der HbA1c-Reduktion zwischen Verum und Placebogruppen war signifikant ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu Placebo verringerte sich auch die FPG, der

2hPG signifikant ( $p < 0,01$ ) weiter verbesserte sich die  $\beta$ -Zellfunktion mit einem signifikanten HOMA- $\beta$ -Anstieg ( $p < 0,05$ ) in der *Jinlida*-Gruppe. Hinsichtlich des Körpergewichts und BMIs wurde keine statistisch signifikanten Veränderungen beobachtet. Es traten auch keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. *Jinlida* verstärkte die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin signifikant, im Vergleich zur Anwendung von Metformin mit Placebo. Das TCM Arzneimittel *Jinlida* könnte ein nützliches adjuvantes Therapeutikum zur Metformin-Therapie sein (Lian et al., 2015).

### **(C6) „Effects of Goshajinkigan on insulin resistance in patients with type 2 diabetes“ (Uno T. et al. 2005) Klinische Studie**

Die Studie untersuchte die Auswirkung des TCM-Arzneimittels *Goshajinkigan* (GJG), eine erweiterte *Liuwei Dihuang Wan* Rezeptur, auf die Insulinsensitivität bei Typ-2-Diabetes unter Verwendung des Homöostase-Modells zur Bewertung der Insulinresistenz (HOMA-IR) und der euglykämischen Insulin-Clamp-Technik. *Goshajinkigan* (GJG) enthält 10 Bestandteile. Zusätzlich zu *Liuwei Dihuang Wan* sind *Achyranthis radix*, *Plantaginis semen*, *Aconiti radix* und *Cinnamomi cortex* enthalten. Der Hauptbestandteil von GJG ist *Rehmanniae radix* (17,9%).

71 Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus erhielten in der GJG-Interventions-Gruppe 1 Monat lang GJG-Pulver 7,5 g pro Tag. Der HOMA-IR wurden vor und nach dem Behandlungszeitraum berechnet und mit dem der 44 Typ-2-Diabetes-Patienten der Kontroll-Gruppe verglichen. Die Kontrollgruppe wurde hinsichtlich Geschlechtes, Alter, BMI und HbA1c-Wert mit der experimentellen Gruppe gematcht. Die bisherige T2DM Therapie/ Diät wurde beibehalten. 61 Patienten der 71 GJG-Behandlungsgruppe wurden mit oralen Antihyperglykämika (OAH) behandelt. 40 Patienten erhielten einen Sulfonylharnstoff, drei einen  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor und 18 erhielten eine Kombination von Sulfonylharnstoff und  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor. 33 der 44 Patienten in der Kontrollgruppe erhielten OAH. Davon 22 einen Sulfonylharnstoff, drei einen  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor und 8 Patienten erhielten eine Kombination von Sulfonylharnstoff und  $\alpha$ -Glucosidase-Inhibitor. Keiner der gemessenen klinischen Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, T2DM-Krankheitsdauer, T2DM-Therapie, systolischer und diastolischer

Blutdruck und HbA1c) unterschieden sich signifikant zwischen der GJG-Behandlungs-Gruppe und der Kontrollgruppe.

Bei 64 Patienten der GJG-Behandlungs-Gruppe wurde der HOMA-IR zusätzlich einen Monat nach Absetzen der Behandlung berechnet. Bei acht Patienten wurde vor und nach der GJG-Behandlung ein euglykämischer Clamp-Test durchgeführt. Der HOMA-IR lag vor der Intervention bei:  $4,78 \pm 0,37$  und sank durch die GJG-Therapie signifikant auf  $4,02 \pm 0,25$  ab. ( $P = 0,019$ ).

Einen Monat nach Absetzen der GJG-Behandlung stieg der HOMA-IR wieder auf das Ausgangsniveau. Die im euglykämischen Clamp-Test ermittelten Glukoseinfusionsraten (GIR) und metabolische Clearance-Raten (MCR) stiegen nach 1 Monat GJG-Behandlung sign. an (GIR von  $9,6 \pm 1,1$  auf  $11,1 \pm 0,7$  mg/kg/min ( $P=0,045$ ) / MCR von  $7,9 \pm 0,8$  auf  $9,1 \pm 0,8$  ml/kg/min ( $P=0,046$ ). Diese Ergebnisse zeigen, dass die GJG-Verabreichung bei der Verringerung der Insulinresistenz bei Typ-2-Diabetikern nützlich sein kann (Uno et al., 2005).

**(C7) „Effects of yixin jiangya capsules on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in cases of primary hypertension with left ventricular hypertrophy“ (Duan X. et al. 2007) Klinische Studie**

Die Studie untersuchte die Auswirkungen von *Yixin Jiangya Capsules* ("Kapseln zur Stärkung des Herzens und Senkung des Blutdrucks") auf die Insulinresistenz (IR) und den Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Spiegel bei Patienten mit primärer Hypertonie und ventrikuläre Hypertrophie, sowie dem TCM Syndrommuster: Relativer Yang-Überschuss durch Yin-Mangel mit Blutstase. *Yixin Jiangya* Kapsel der Hongjitang Pharmaceutical Company enthalten 12 TCM-Kräuter, *Rehmanniae radix* ist Hauptbestandteil. 1 Kapsel wiegt 0,5 g und entspricht 2,325 g der Rohdrogen. 93 Patienten wurden zufällig eingeteilt in eine Enalapril-Kontrollgruppe (31 Patienten/ Enalapril 10 mg 1x tgl.) und eine Interventionsgruppe (62 Patienten/ Enalapril 10 mg 1x tgl. plus *Yixin Jiangya* Kapseln 3x tgl. 5 Kapseln für 8 Wochen). Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe war zu Beginn der Therapie bei den insulinresistenten und hypertensiven Patienten das Nüchterninsulin (FSI) und TNF- $\alpha$  signifikant erhöht und der Insulin-Sensitive Index (ISI) abgesunken. Am Ende des Behandlungszeitraums von 8 Wochen waren FSI, TNF- $\alpha$  und der

Nüchternblutzucker (FBG) in der Interventionsgruppe signifikant stärker gesunken und der ISI signifikant stärker angestiegen als in der Kontrollgruppe.

Der Heileffekt in der Interventionsgruppe war dem der Kontrollgruppe deutlich überlegen. *Yixin Jiangya* Kapseln könnten die IR verbessern und den TNF- $\alpha$  Spiegel verringern (Duan et al., 2007).

**(C8) „Employing observational method for prospective data collection: A case study for analyzing diagnostic process and evaluating efficacy of TCM treatments for diabetes mellitus“ (Gu X. et al. 2016)**  
**Kohortenstudie/Fallstudie**

Die Studie wurde an zwei großen chinesischen TCM-Krankenhäusern (Longhua und Shuguang Hospitals) in Shanghai mit je 50 (minus 2 drop-outs) neu nach WHO-Kriterien diagnostizierten T2DM-Patienten durchgeführt. Über einen Zeitraum von vier Wochen wurden die Patienten mit individuellen TCM-Rezepturen behandelt. Allgemeine TCM-Symptome, Blutzuckerparameter sowie allgemeine metabolische Biomarker wurden über den Therapiezeitraum erfasst und ausgewertet. Das Durchschnittsalter lag bei 53 Jahren, der BMI im Durchschnitt an der Obergrenze des Normalbereichs (25,1+24,1 kg/m<sup>2</sup>). Das TCM-Syndrommuster, nachdem die TCM-Kräuter ausgewählt wurden, sowie deren Zusammenhang mit Änderung des Blutzuckerspiegels und der Verwendung von bestimmten Kräutern wurde analysiert. Die Fallstudien wurden als Beobachtungskohorte eingestuft, für die eine Registrierung nicht erforderlich war. Basierend auf den Richtlinien: „Traditional Chinese Medicine New Drug Clinic Research Guideline 2002, SFDA“ wurden beim ersten Krankenhausbesuch insgesamt 24 diabetesbedingte Symptome untersucht, darunter ständiger Durst, ständiger Hunger und häufiges Wasserlassen, Stuhlabnormität, Müdigkeit usw. Anhand der TCM-Symptome, Zungenzustand und Pulscharakteristik wurde von TCM-Ärzten eines von 5 Hauptsyndrom-Muster von *Xiaoke* (Diabetes-Syndrome) diagnostiziert und individuell die entsprechende pflanzliche Rezeptur verschrieben. („Yin-Mangel und übermäßige Hitze“ = Muster A, „feuchte Hitze, die die Milz beeinträchtigt“ = Muster B, „Mangel an Qi und Yin“ = Muster C, „Yin- und Yang-Mangel mit innerer Feuchtigkeit“ = Muster D „Blutstase“ = Muster E). Muster C und A waren die Hauptmuster, gefolgt

von Muster B. Kein Patient gehörte zu Muster D oder E, welche in der Regel erst im fortgeschrittenen Diabetes Stadium auftreten. Dieses Phänomen entsprach dem Studiendesign, da nur neu diagnostizierte T2DM-Patienten in die Studie aufgenommen wurden.

Die TCM-Rezeptur, Dosierung jeder TCM-Droge und seine TCM-Funktion (Fürst, Minister und Assistent und Bote) wurden für jeden Patienten ausgewählt und aufgezeichnet. Um zu untersuchen, ob Hintergrundparameter mit einem diabetischen TCM-Muster assoziiert waren, wurde ein ANOVA-Test durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit Muster B einen höheren BMI hatten als die beiden anderen Typen, während Muster C niedrigere 2hPG-Werte aufwies. Da Muster B mit Fülle und Hitze definiert ist, scheint eine Übereinstimmung zwischen der diagnostischen Richtlinie und den tatsächlichen biometrischen Messungen zu bestehen.

Daneben waren die Ausgangswerte von FBG, FINS, postprandialer Insulin-Spiegel, TG, TC, HDL-C, LDL-C und Serumkreatinin unter den drei Mustern des TCM-Diabetes-Syndroms ähnlich.

Die Patienten nahmen in dieser Zeit keine anderen Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel ein, erhielten aber von den Ärzten Empfehlungen zur gesunden Ernährung und zur Steigerung der körperlichen Aktivität. Blutdruck, Gewicht, Körpergröße und biologische Parameter wurden vor Beginn, 2 und 4 Wochen nach Beginn der TCM-Intervention gemessen. Nach der TCM-Therapie über einen Zeitraum von 4 Wochen nahmen sowohl die FPG- als auch die 2hPG-Werte signifikant ab, es gab keinen sign. Unterschied zwischen den beiden Krankenhäusern. Nach 2 Wochen waren der FPG und der 2hPG bereits um 6% bzw. 9% gegenüber dem Ausgangswert verringert und am Ende der Studie um 8% bzw. 18%. Während des 4-wöchigen Follow-up-Zeitraums der Studie wurde von den Patienten kein unerwünschtes Ereignis gemeldet. Auch bei den Labormarkern gab es keine signifikante Änderung der AST-, ALT-Aktivität oder der Serumkreatinin-Konzentration.

Die 16 am häufigsten angewendeten TCM-Kräuter wurden entsprechend ihrer individuellen Anwendungshäufigkeit den verschiedenen Mustern (A, B, C) des diabetischen TCM-Syndroms zugeordnet. Kudzuvinerwurzel (*Puerariae radix*),

Anemarrhenae rhizoma, Figwort-Wurzel (Scrophulariae radix) Rehmanniae radix und chinesischer Yam (Dioscoreae Rhizoma) kamen mit hoher Wahrscheinlichkeit in Rezepturen für Patienten mit Muster A und C vor, während Atractylodis rhizoma und Indian Bread (Poria) üblicherweise für Patienten mit Muster B verwendet werden. Mulberry leaf (Mori folia) war das einzige Kraut, das in allen drei TCM-Mustern gleichermaßen verwendet wurde. Die acht meist verwendeten Kräuter wurden einer multivariaten Pearson-Regression unterzogen, um ihren Beitrag zur beobachteten Reduktion von FPG und 2hPG zu testen. Das Ergebnis war, dass die Kräuter in verschiedenen Dosierungen nur 11% ( $p = 0,221$ ) zur FPG Senkung und 10% ( $p = 0,287$ ) zur 2h PG Verringerung beitrugen. Auf Ebene der Einzelkräuter korrelierten ansteigende Dosierungen von Puerariae radix ( $p = 0,029$ ) und von Rehmanniae radix ( $p = 0,033$ ) signifikant mit der Abnahme der FPG. Die ansteigende Dosierung von Scrophulariae radix zeigte eine signifikante Korrelation mit der Reduktion von 2hPG ( $p = 0,044$ ). Einen endgültigen Zusammenhang zwischen TCM-Therapie und gebesserem T2DM-Zustand könne laut Autoren aufgrund der beschränkten Aussagekraft einer beobachtenden Kohortenstudie und des Fehlens einer Placebo-kontrollierten Intervention bisher nicht hergestellt werden. Die Berücksichtigung der TCM-Syndrom-Muster bei einer TCM-Kräutertherapie scheint Vorteile bei der Kontrolle der Blutzuckerwerte zu haben. Diese Studie lieferte dazu stärkere direkte Beweise als Literaturreviews zu einzelnen TCM-Kräutern (Gu et al., 2016).

**(C9) „Liu Wei Di Huang Wan and the Delay of Insulin Use in Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Nationwide Study“ (Chen H.-H. et al. 2021)  
Fall-Kontroll Studie**

In Taiwan wird die traditionelle chinesische Medizin (TCM), insbesondere Liu Wei Di Huang Wan (LWDHW), adjuvant mit oralen Antidiabetika angewendet, um diabetische Folgekrankheiten wie das Auftreten von Nierenversagen zu verzögern. Die Evidenz dieser Kombinationstherapie steht noch aus.

Diese Studie soll untersuchen, ob die Kombinationstherapie den Insulineinsatz bei Typ-2-Diabetikern verzögert. Für diese Fall-Kontroll-Studie wurde eine randomisierte Stichprobe mit 1 Million Fällen aus der National Health Insurance

Research Database in Taiwan (23 Millionen Krankenversicherte) gezogen. Ausgeschlossen wurden Probanden unter 20 Jahren. Unter den verbleibenden 669.347 Probanden waren 73.387 Typ2 Diabetiker. Davon wurden alle Diabetiker mit einer Insulintherapie, die vor 2001 begonnen wurde ausgeschlossen (3752 T2DM). Zuletzt wurden 70.036 T2DM eingeschlossen und die Auswirkungen von TCM und LWDHW wurden mit dem mit Cox-Proportional-Hazards-Modell für den Zeitraum 2000 bis 2012 abgeschätzt. Metformin ist eines der am häufigsten verschriebenen oralen Antidiabetika (OADs) für Typ-2-Diabetiker. Die Intensivierung der diabetischen Therapie nach Metformin mit zusätzlichen OADs oder Insulin, hängt von individuellen Merkmalen ab. Die Mehrheit der Diabetiker weltweit erreicht nicht das von den Leitlinien empfohlene HbA1c-Ziel. Im Allgemeinen ist eine verzögerte Insulininitiierung trotz erhöhtem HbA1c aus vielen Gründen üblich, z.B. Angst vor Nebenwirkungen wie Gewichtszunahme oder Hypoglykämie. In Taiwan werden zwei große medizinische Systeme, die moderne westliche Medizin und die TCM vom Krankenversicherungssystem abgedeckt. In der Regel wird die TCM adjuvant mit der westlichen Medizin kombiniert. Liu Wei Di Huang Wan (LWDHW) ist eines der häufigsten TCM-Arzneimittel, welches zur Behandlung von Diabetikern in Asien verschrieben wird. Die sechs Inhaltsstoffe von LWDHW sind *Rehmannia glut.* (Gaertn.) DC radix; *Dioscorea oppositifolia* L. radix, *Cornus officinalis* fructus, *Alismatis rhizoma*, *Poria cocos sclerotium* und *Paeonia suffruticosa* cortex. In der Studie wurde ein aus dem Dekokt hergestelltes konzentriertes Pulver verwendet. Der Studienzeitraum begann mit der Diagnose Diabetes und endete mit der ersten Verwendung von Insulin oder am 31. 12. 2012 für Fälle ohne Verwendung von Insulin. Die Analyse wurde unter Verwendung von SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC) durchgeführt, wobei die Hazard Ratio und das 95%-Konfidenzintervall unter Verwendung des Cox-Proportional-Hazards-Modells generiert wurden.

Das Geschlechterverhältnis von Insulin-Anwendern und Nicht-Anwendern war vergleichbar. Insulin-Anwender waren älter als Nicht-Verwender. Die Prävalenz von Komorbiditäten wie Bluthochdruck, koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und chronischer Nierenerkrankung war bei Insulin-Anwendern höher, mit Ausnahme der Hyperlipidämie. Insulin-Anwender verwendeten mehr antidiabetische Arzneimittel wie Thiazolidindion,

Sulfonylharnstoff und Metformin. Insulin-Nicht-Anwender verwendeten häufiger TCM-Arzneimittel, einschließlich LWDHW.

Die Studie zeigte: von 70.036 Diabetikern verwendeten 17.451 (24,9%) Insulin an. Die TCM-Anwender hatten ein geringeres Risiko für einen Insulineinsatz. Im Vergleich mit T2DM Patienten, die keine TCM adjuvant einnahmen, betrug die Hazard Ratio von Patienten, die LWDHW verwendeten 0,52 (95% CI: 0,50-0,54) und bei Patienten, die andere TCM-Arzneimittel adjuvant einnahmen, betrug sie 0,58 (95% CI: 0,56-0,60). Das Risiko für einen Insulin-Einsatz lag für LWDHW-Anwender um 0,86 niedriger als das von LWDHW Nicht-Anwendern (95% KI: 0,82-0,90). LWDHW zeigte eine dosisabhängige Wirkung. Die Wirkung von LWDHW nahm kumulativ mit der Dosis und der Zeit zu. Im Vergleich zu Nicht-Anwendern von LWDHW hatten LWDHW-Anwendern ein signifikant verringertes Risiko für einen Insulin-Einsatz, wenn die Dosis  $\geq 90$  Gramm oder die Anwendung länger als 21 Tage betrug. Die Hazard Ratio betrug 0,85 (95 % KI: 0,79–0,91) und 0,75 (95 % KI: 0,69–0,80), wenn die kumulativen LWDHW-Dosen zwischen 90 und 265 Gramm bzw. über 265 Gramm lagen. Ferner betrug die Hazard Ratio 0,86 (0,80–0,92) und 0,71 (0,65–0,76), wenn die kumulierten Zeiten der Anwendung von LWDHW zwischen 21 und 60 Tagen bzw. länger als 60 Tage lagen.

Bei der Verwendung von Fang Ji als TCM-Kontrolldroge im Vergleich zu Nichtbenutzern von Fang Ji konnte das Risiko für eine Insulin-Therapie im Gegensatz zu LWDHW weder hinsichtlich der kumulativen Dosis noch der kumulativen Zeit signifikant verringert werden. Fang Ji als TCM-Kontrolldroge zeigte, dass die Ergebnisse von LWDHW nicht durch einen Placebo-Effekt erklärt werden können.

Nach dem Fazit der Autoren ist die adjuvante Verwendung von LWDHW mit oralen Antidiabetika mit einer starken Verzögerung des Einsatzes von Insulin verbunden. Ärzte können dies bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes Patienten berücksichtigen (Chen et al., 2021).

**(C10) „Complementary therapy of traditional Chinese medicine for blood sugar control in a patient with type 1 diabetes“ (Cheng M.-H. et al. 2017)**

**Fallstudie**

Bei einem 4-jährigen Mädchen mit plötzlich aufgetretener Polyurie, Nykturie und einem Nüchternblutzucker von 270 mg/dl wurde ein Typ 1 Diabetes mellitus diagnostiziert. Trotz mehrerer adaptierter Insulininjektionen (2x täglich Normal-Insulin Actrapid sowie NPH-Insulin Insulatard), waren ihre Plasmaglukosespiegel weiter instabil. Sie erhielt ergänzend 3 Monate lang eine TCM-Therapie mit einer modifizierten *Liuwei-Dihuang-Wan* Rezeptur (3,0 g/Tag, 3x täglich). *Liuwei-Dihuang*: = *Rehmanniae praeparatae radix*, *Corni fructus*, *Dioscoreae rhizoma*, *Moutan cortex*, *Poria*, *Alismatis rhizoma*. Die Modifikation enthielt zusätzlich *Astragali radix* + *Trichosanthis radix*. Nach 23-tägiger TCM-Therapie stabilisierten sich zunehmend die Blutzucker-Spiegel. Die Insulininjektionen konnten auf 1x täglich reduziert werden. Durch die TCM-Therapie verringerte sich auch der benötigte Insulinbedarf.

Die Ergebnisse legen nahe, dass bei einigen T1DM Patienten eine ergänzende TCM-Therapie helfen könnte den Plasmaglukosespiegel zu senken. Für Patienten kann es daher von Vorteil sein, sowohl mit westlicher Medizin als auch mit TCM therapiert zu werden (Cheng et al., 2017).

**4.43 Narrative Reviews (klinischen Studien, überwiegend Tierversuche, experimentelle Studien)**

**(C11) „Review of the effects of the traditional Chinese medicine Rehmannia Six Formula on diabetes mellitus and its complications“ (Poon T.Y.C. et al. 2011) Review**

Rehmannia Six Formula (RSF) (= *Liuwei Dihuang Wan*) ist eine Rezeptur, die häufig in der Traditionellen Chinesischen Medizin zur Behandlung von Diabetes mellitus Patienten verwendet wird. In PubMed wurde eine Literaturrecherche für die Jahre 2000–2009 mit den Schlüsselwörtern RSF, *Rehmannia glutinosa*, *Fructus Corni*, *Dioscorea sp.* (*D. alata*, *D. opposita*, *D. batatas*), *Poria cocos*, *Alismatis sp.* (*A. orientalis*, *A. plantago aquatica*) und *Paeonia suffruticosa*

/Cortex Moutan durchgeführt. Die Literaturrecherche fand 832 Studien, davon genügten 56 den Einschlusskriterien (45 englisch- und 11 chinesisch-sprachige Studien). 94% der Studien stammten aus Asien. Die Studien wurden unterteilt in klinische Studien (4 chinesische RCT), Tierversuchsstudien, Zellkulturstudien und biochemische Studien und weiter in Studien, die direkte oder indirekte Beweise vorlegen. Direkte Beweise waren solche, die direkte Auswirkungen auf Glukose, Lipide oder diabetische Komplikationen zeigten. Indirekte Beweise lieferten Studien, die über Mechanismen berichteten, die indirekt Auswirkungen auf Diabetes haben, wie Verringerung von oxidativem Stress oder Entzündungen. Abschließend wurde die Zusammensetzung von RSF, Behandlungsdauer, Probengröße und -qualität, Anpassung für Störfaktoren usw., in den verschiedenen Studien verglichen. 15 Studien gaben das Verhältnis der Einzelkomponenten von RSF an. Auch das Gewicht der verschiedenen Komponenten in RSF spielt eine wichtige Rolle.

Die klassische Zusammensetzung von RSF entspricht: *Rehmanniae radix* 24 g, *Dioscoreae batatatis rhizoma* 12 g, *Corni fructus* 12 g, *Alismatis rhizoma* 9 g, *Poriae sclerotium* 9 g, *Moutan cortex* 9 g. Nur wenige Studien beschrieben die genaue Gewichtszusammensetzung. Einige gaben nur das Verhältnis der einzelnen Kräuter in der Zubereitung an. Einige Studien verwendeten RSF-Fertigarzneimittel. Um eine annähernde Vergleichbarkeit der Studien zu ermöglichen, reduzierten die Autoren die Zusammensetzung auf das einfachste Verhältnis. Nach dieser Vereinfachung verwendeten acht von 15 Studien (53%) ein Verhältnis von 8 (*Rehmanniae radix*): 4 (*Dioscoreae rhizoma*): 4 (*Corni fructus*): 3 (*Alismatis rhizoma*): 3 (*Poriae sclerotium*): 3 (*Moutan cortex*), welches mit der klassischen Rezeptur der TCM-Literatur übereinstimmt. Aufgrund festgestellter methodischer Mängel war der Evidenzlevel gering.

Im Tierversuch konnte RSF in verschiedenen T2DM-Rattenmodellen Diabetes mellitus bedingte Symptome verbessern, Pankreaszellen vor der Apoptose schützen, die Plasmaglukose senken und den Adiponectin-Spiegel erhöhen. *Rehmanniae radix*, *Alismatis rhizoma* und *Dioscoreae rhizoma* zeigten hypoglykämische Wirkungen.

Rehmanniae radix hatte antiinflammatorische Wirkungen (CRP senkend), erhöhte die Proinsulin Produktion, verbesserte die Glukoseutilisation in 3T3-L1 Adipozyten, verringerte den oxidativen Stress und war hilfreich bei Ulcera und Nephropathie. Auf der Grundlage der gefundenen Publikationen scheint RSF positive Auswirkungen auf Blutzucker, Neuropathie und Nephropathie zu haben. Es gibt auch Hinweise auf entzündungshemmende und antioxidative Wirkungen. Es gab viele Studien zu Drogeninhaltsstoffen, aber nicht viele zur RSF-Rezeptur. RSF scheint nützliche antidiabetische Wirkungen zu haben, daher wäre es nach Meinung der Autoren sinnvoll klinische Studien durchzuführen. Für künftige klinische Studien sollten genaue Einzelheiten zu den Kräutern, wie Art der Prozessierung (Paozhi) angegeben und das Verhältnis der Einzelkomponenten in der Rezeptur sollte standardisiert werden, damit die Studienergebnisse vergleichbar werden (Poon et al., 2011).

**(C12) „Characteristics of the traditional Liu-Wei-Di-Huang prescription reassessed in modern pharmacology“ (Cheng X.-R. et al. 2019) Review**

Der Review untersucht die vielversprechenden pharmakologischen Eigenschaften der klassischen TCM-Rezeptur *Liu-Wei-Di-Huang* (LW), die TCM aus sechs Kräutern besteht: *Rehmannia glutinosa* Libosch. var. *purpurea* Makino, *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., *Dioscorea japonica* Thunb., *Alisma orientale* Juzep., *Paeonia suffruticosa* (= Moutan cortex) und *Poria cocos* Wolf im Verhältnis von 8: 4: 4: 3: 3: 3.

LW wird oral als Abkochung /Dekokt (Suppe) oder in Form von Pillen, Kapseln oder Pulver verabreicht. Seit über 1000 Jahren wird LW in großem Umfang zur Vorbeugung oder Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten angewendet, die das Immunsystem, das endokrine System, das Verdauungssystem, die Atemwege, die Harnwege und das Nervensystem betreffen. Bisher wurden mindestens 224 Inhaltsstoffe in LW identifiziert. LW reguliert oder stellt das Gleichgewicht des neuroendokrinen Immunmodulationsnetzwerk her, welches ein bidirektionales Zusammenspiel zwischen neuroendokrinem System und Immunsystem darstellt.

Eine populationsbasierte Fallkontrollstudie zeigte, dass die adjuvante Integration von LW in die Diabetesversorgung das Risiko der Entwicklung einer

Niereninsuffizienz und diabetischen Nephropathie bei Typ-2-Diabetikern senken, die Nüchternblutzucker-Werte (FBG) sowie die postprandialen Blutglukosewerte (2hPG) verbessern könnte. Eine weitere populationsbezogene Studie zeigte, dass LW und LW-Modifikationen in Taiwan die meist verschriebenen Kräuterrezepturen bei der TCM-Behandlung von Diabetes mellitus sind. LW könnte zu einer Erhöhung der Insulinsekretion, der Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe, zu einer Hemmung der Gluconeogenese, zu einer Verringerung der Insulinresistenz oder Erhöhung der Insulinsensitivität führen. Die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie zeigten, dass eine 36-monatige adjuvante Behandlung mit LW diabetische mikrovaskuläre Komplikationen verringern konnte sowie eine diabetesbedingte Nephropathie, Hyperglykämie und Niereninsuffizienz.

Tierversuchsstudien erbrachten zahlreiche Hinweise, dass LW bei der Behandlung von diabetischen Erkrankungen hilfreich sein könnte. LW konnte bei Ratten die Insulinsekretion stimulieren, die Insulinsensitivität erhöhen und die Entwicklung einer Insulinresistenz verzögern. Die Insulinsensitivität verbesserte sich durch LM schneller als durch Metformin. Zusätzlich konnten eine Fibrosierung der Pankreasinseln, Hyperglykämien, eine Insulinresistenzbildung sowie die Inzidenz von T2DM bei Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Ratten verringert und der Adiponectin-Spiegel erhöht werden. Über eine verstärkte Ach-Freisetzung wurden muskarinische M3-Rezeptoren stimuliert und die Insulinfreisetzung verstärkt. Bei der diabetischen Nephropathie scheint LW zu einer Unterdrückung des Nieren-Endothelin-1-reaktiven oxidativen Spezies (ET-ROS) Systems und zu einer Steigerung der Aktivität von Matrixmetalloproteinasen (MMPs) zu führen. Im T2DM-Tiermodell (Zucker- und fettreiche Ernährung plus STZ-Injektion bei Sprague-Dawley-Ratten) verringerte LW die Insulinresistenz durch Regulation des PI3K / Akt-Signalwegs in der Leber. LW besitzt eine einzigartige Kombination von pharmakologischen Eigenschaften, die sicher zur Behandlung sehr unterschiedlicher Krankheiten verwendet werden können.

Die Autoren postulieren, dass die Modulation des miteinander verbundenen neuroendokrinen Immunnetzwerks der zugrunde liegende Mechanismus der vielfältigen pharmakologischen Aktivitäten ist. Basierend auf den jüngsten

Ergebnissen klinischer Studien hat LW therapeutische Wirkungen auf Krebs, Bluthochdruck, kognitive Dysfunktion, Depression, Diabetes, Nierenerkrankungen, Mundtrockenheit, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und ein klimakterisches Syndrom. Es sind jedoch weitere Forschungsstudien und klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit von LW zu bewerten (Cheng et al., 2019).

**(C13) „Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Liuwei Dihuang pills in the treatment of type 2 diabetes“ (Zheng W. et al. 2020) Review**

In der Traditionellen Chinesischen Medizin wird Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) als *Xiao-Ke*-Krankheit angesehen. *Liuwei Dihuang Wan* (LWP), eine klassische TCM-Rezeptur mit wird häufig in der Klinik zur Behandlung der *Xiao-Ke*-Krankheit eingesetzt. In diesem Review wurden die neuesten Erkenntnisse zu LWP- und T2DM-Daten aus klinischen Studien und Tierstudien systematisch zusammengetragen, die klinische Anwendung, der pharmakologische Mechanismus und die Wirkstoffe von LWP zur Behandlung von T2DM zusammengefasst. Dabei wurde auch der Aufbau der TCM-Rezeptur berücksichtigt. (Zheng et al., 2020) Die Analyse der Bestandteile von LWP ergab folgende Einzelwirkungen der Bestandteile: *Rehmanniae radix praeparatae* (RRP) ist die prozessierte Droge von *Rehmannia glutinosa* Libosch. Während der Verarbeitung wird *Radix Rehmanniae* neunmal abwechselnd gedämpft und in der Sonne getrocknet. Nach TCM-Theorien nährt RRP das Yin, ergänzt Blut, vermehrt Essenz und das Knochenmark. Bisher wurden über 140 verschiedene Inhaltsstoffe isoliert und identifiziert, darunter Polysaccharide, Oligosaccharide, Glykoside, Iridoidglykoside, Flavonoide, Phenolglykoside, Furfurale und Spurenelemente. Die wichtigen chemischen Bestandteile sind Polysaccharide, die antidiabetische, angstlösende, anti-fatigue, antitumoröse, immunstärkende und an der Darmschleimhaut antientzündliche Wirkungen zeigten.

Ansonsten kehrten Polysaccharide die erhöhte mRNA-Expression der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase um und erhöhten den verringerten hepatischen Glykogengehalt diabetischer Mäuse. Das RRP-Dekokt verbesserte wirksam das Gedächtnis und konnte die Proliferation von Endothelzellen fördern.

Der Alkoholextrakt von RRP zeigt Anti-Aging-Effekte und fördert die Regeneration von Erythrozyten. Rhizoma Dioscoreae (RD) verbesserte die Insulinresistenz bei Fructose-induzierten Ratten, zeigte hypoglykämische Wirkungen, indem es die Aktivitäten von Schlüsselenzymen wie Hexokinase, Succinatdehydrogenase und Malatdehydrogenase erhöht. Ferner wurde gezeigt, dass RD das Tumorwachstum unterdrücken, die Immunität regulieren und die Magenentleerung hemmen kann. Fructus Corni (FC) eine Aktivierung des TGF- $\beta$ 1/Smad7-Signaltransduktionsweges (durch erhöhte Blutzuckerspiegel, AGEs, Proteinkinase C (PKC) und Renin-Angiotensin-System) bei Ratten mit diabetischer Nephropathie hemmen. Der Serumtriglyceridspiegel konnte bei diabetischen Mäusen gesenkt werden. Bioaktive Inhaltsstoffe von FC scheinen  $\beta$ -Zellen vor einem Zytokin bedingtem Zelltod zu schützen und ihre Funktion zu verbessern. FC scheint neuroprotektive, kardioprotektive, antioxidative und antitumoröse Wirkungen zu besitzen. Aus Cortex Moutan (CM) wurden 119 Verbindungen isoliert (Flavonoide, Tannine, Monoterpene, Monoterpenglykoside, Triterpenoide, Phenole und andere) CM weist antioxidative, entzündungshemmende, antitumoröse, antidiabetische, kardiovaskuläre, hepatische, neuro- und endothelprotektive Wirkungen auf. Rhizoma Alismatis (RA) enthält Triterpene, Sesquiterpene, Diterpene, Alisol sowie Polysaccharide, Phenolverbindungen und neuartiges Lektin. RA hat diuretische, lipidsenkende, antimetabolische, hepatoprotektive, hypoglykämische, immunmodulatorische, entzündungshemmende und antitumoröse Wirkungen. Sein antihyperglykämischer Mechanismus scheint mit der Förderung der Freisetzung von Insulin aus Beta-Zellen in Inseln verbunden sein. Poria Cocos (PC) ist ein essbarer Heilpilz, der auf den Wurzeln von Kiefern wächst. Die chemischen Bestandteile von PC umfassen: Triterpene, Polysaccharide und Steroide. Pachymaran senkt den Blutzucker und verringert die Lipidperoxidation.

Der hypoglykämische Mechanismus von PC scheint mit der Hemmung der Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und der Verringerung der Schädigung von  $\beta$ -Inselzellen zusammenhängen. PC hat weiter antitumoröse, antioxidative und Abstoßungsreaktionen verringemde Wirkungen.

LWP konnte den FBG- und den Insulinspiegel bei spontanen T2DM-Mäusen senken. Es verbesserte die Insulinresistenz in der Leber, indem es die Aktivität des wichtigsten Enzyms für die Gluconeogenese in der Leber hemmte und die Expression von Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) und Insulinrezeptorsubstrat-2 (IRS-2) im Insulinsignalweg verstärkte. LWP konnte vaskuläre endotheliale diastolische Dysfunktionen bei T2DM-Ratten signifikant verbessern und das vaskuläre Endothel schützen, indem es die Expression von Malondialdehyd (MDA)/Protein-Arginin-Methyltransferase1/NO regulierte und die durch oxidativen Stress verursachten Schäden verringerte. In der klinischen Anwendung von LWP bei der Behandlung von T2DM konnte in den letzten Jahren nachgewiesen werden, dass LWP, Modifikationen von LWP oder die komplementäre Anwendung von LWP mit westlichen Antidiabetika erfolgreich T2DM- und T2DM-Komplikationen behandeln können. Die komplementäre Gabe von LWP in Kombination mit Metformin-Tabletten bei T2DM Patienten zeigte in randomisierten kontrollierten Studien, dass die komplementäre LWP-Interventionsgruppe stärker den FBG, 2hpG und HbA1c senken konnte als Metformin allein. LWP in Kombination mit Gliclazid wirkte schneller als Gliclazid alleine und verringerte das Risiko für Hypoglykämien. LWP verbesserte signifikant die Blutfettwerte und erzielte gute Ergebnisse bei der Therapie von T2DM-Komplikationen. Zusammenfassend zeigten diese klinischen Studien nach Zheng et al., dass LWP bei der Behandlung von T2DM und seinen Komplikationen wirksam ist und im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimitteln geringere Nebenwirkungen aufweist. Die Behandlung eines Typ-2-Diabetes mellitus durch LWP basiert jedoch auf einer genauen TCM-Musterdifferenzierung (Zheng et al., 2020).

Die Wirkung einer TCM-Rezeptur ist nicht nur eine Kombination der enthaltenen Drogen, sondern besitzt eine synergistische Wirkung über die vielen verschiedenen enthaltenen Wirkstoffe. Die therapeutische Wirkung besteht aus mehreren Komponenten, mehreren Zielen und mehreren Signalwegen.

Daher ist es relativ schwierig, die komplizierten Mechanismen der TCM nur unter Verwendung traditioneller experimenteller Ansätze zu analysieren. Die Netzwerkpharmakologie integriert Systembiologie, Bioinformatik und Multipharmakologie und klärt so nicht nur komplexen Wechselwirkungen

zwischen Genen, Proteinen und Metaboliten im Zusammenhang mit Krankheiten und Arzneimitteln, sondern entspricht auch der ganzheitlichen Perspektive der TCM. Frühere Studien haben gezeigt, dass LWP 11 aktive Biomarker enthält: Gallussäure (GA), Protocatechinsäure (PA), 1,2,3,4,6-o-Pentagalloylglucose (PG), Paenol (PN), Morronisid (MR), Loganin (LG), Swerosid (SR), Paeoniflorin (PF), Benzoessäure, Benzoylpaeoniflorin (BPF) und 5-HMF.

Das Mehrkomponenten-Behandlungssystem LWP übt multiple Effekte auf T2DM aus. Es wurde ein auf der Netzwerkpharmakologie basierender Ansatz verwendet, um die gemeinsamen Zielgene der aktiven Biomarker von LWP und T2DM zu identifizieren und die Beziehungen zwischen den aktiven Biomarkern, Zielproteinen und T2DM aufzudecken. Die Strukturformeln der aktiven Biomarker wurden in der PubChem-Datenbank (<https://pubchem.Ncbi.nlm.nih.gov/>) gesucht. Die Schweizerische Datenbank zur Zielvorhersage (<http://www.Swisstargetprediction.ch/>) wurde verwendet, um die Ziele der aktiven Biomarker von LWP zu überprüfen.

Die Ziele bei T2DM wurden aus der OMIM-Datenbank (<http://omim.org/>) und der Therapeutic Targets Database (<http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd/>) erhalten. Als Ergebnis wurden 417 Zielgene von T2DM und 313 Zielgene von LWP gefunden. Daraus ergaben sich 35 kollektive Ziele von T2DM und LWP. Diese wurden zum Aufbau des Protein-Protein-Netzwerks verwendet, das aus 35 Verbindungsknoten besteht. Die Analyse der Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) ergab, dass sich die 35 gemeinsamen Ziele hauptsächlich auf 17 Signalwege konzentrieren.

Die Autoren nehmen an, dass LWP über diese Signalwege T2DM therapeutisch beeinflusst. Die Wirkung von LWP bei T2DM sollte in klinischen Studien noch langfristig nachverfolgt werden (Zheng et al., 2020).

#### **4.44 Narrative Reviews (Tierversuche)**

Keine

#### 4.45 Tierversuche, Zellkulturstudien, experimentelle Studien

##### **(C14) „Prepared Rehmanniae Radix oligosaccharide regulates postprandial and diabetic blood glucose in mice“ (Chiu C.-Y. et al. 2018) Tierversuch**

Rehmanniae radix (RR), eine häufig in der TCM verwendete Droge, wird sowohl in getrockneter (DRR) als auch in präparierter (PRR) Form in chinesischen Rezepturen angewendet. Beide Formen haben jedoch unterschiedliche klinische Indikationen. DRR wird nach TCM-Theorien zum Klären von Hitze und zum Kühlen von Blut *Xue* verwendet, während PRR zum Supplementieren von *Yin* und Ergänzen von Blut *Xue* eingesetzt wird. PRR wird insbesondere bei hämorrhologischen oder diabetesbedingten Erkrankungen angewendet.

Aus RR wurden unterschiedliche Verbindungen isoliert, darunter Iridoidglykoside, Phenethylalkoholglykoside, Ionoglykoside, Furfurale, Oligosaccharide und Polysaccharide. Das Haupt-Iridoidglykosid Catalpol von DRR hatte bei STZ-induzierten diabetischen Ratten antihyperglykämische Wirkungen. Catalpol wird aber während des häufig wiederholten Prozessierungsvorgangs bei der Herstellung von PRR zersetzt.

In dieser Studie wurde daher die Oligosaccharid-Fraktion (OPRR) aus PRR (100 mg/kg/d für 2 oder 4 Wochen) auf antihyperglykämische Wirkungen untersucht. OPRR senkte im bei gesunden Mäusen im oralen Stärketoleranztest (oSTT 2 g/kg) die postprandialen Glukosespiegel signifikant und verringerte signifikant die intestinale  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität. OPRR scheint die Glukoseresorption zu verzögern. Diabetische db/db-Mäusen zeigten im oralen Glukosetoleranztest (oGTT 2 g/kg) im Vergleich zu gesunden Mäusen eine signifikante Glukoseintoleranz, welche nach 2- oder 4-wöchiger Applikation von OPRR (100 mg/kg/d) signifikant verringert werden konnte.

In H4IIE-Leberzellkulturen konnte OPRR die hepatische Gluconeogenese durch Hemmung der Expression der hepatischen Phosphoenolpyruvatcarboxykinase mRNA (PEPCK) (katalysiert den geschwindigkeitsbestimmende Teilschritt der Gluconeogenese: die Umwandlung von Oxalacetat mittels GTP zu Phosphoenolpyruvat) im Vergleich zu Dexamethason und 8-Bromo-cAMP (starke Induktion der PEPCK mRNA) signifikant verringern. Als positive Kontrolle diente Insulin. Diese Ergebnisse legen nahe, dass OPRR den postprandialen

Glukosespiegel und die intestinale  $\alpha$ -Glucosidase-Aktivität wirksam senken kann. Zur antidiabetischen Wirkung von OPRR trägt zumindest teilweise auch die Hemmung der hepatischen Gluconeogenese bei. PRR-Oligosaccharide könnten ein natürliches Therapeutikum mit vorteilhaften antidiabetischen Wirkungen sein (Chiu et al., 2018).

### **(C15) „Global gene expression analysis in liver of db/db mice treated with catalpol“ (Liu J. et al. 2018) Tierversuch**

Catalpol ist ein wichtiger Inhaltsstoff von *Rehmanniae glutinosae radix*. Beide werden zur Behandlung von Diabetes eingesetzt. Diese Studie untersuchte die antidiabetischen Wirkungen und Wirkungsmechanismen von Catalpol bei db/db-Mäusen.

Dabei wurden db/db-Mäuse (FBG >12.0 mmol/L) zufällig in sechs diabetische Gruppen mit je 10 Mäusen/Gruppe eingeteilt: db/db-diabetischen Kontrollgruppe, Metformin-Gruppe (positive Kontrolle, ohne Mengen- + Dosierungsangabe) und vier Verum-Gruppen (25, 50, 100 und 200 mg/kg Catalpol). 10 db/m Mäuse dienten als gesunde Kontrolle.

Alle Gruppen wurden 8 Wochen lang oral therapiert. Analysiert wurden der Nüchternblutzucker (FBG), der zufällige Blutzucker (RBG), die Glukosetoleranz, die Insulintoleranz und glykiertes Serumprotein (GSP). Weiter wurden Gen-Expressionsänderungen in Lebergeweben untersucht.

Die Ergebnisse zeigten, dass die Behandlung mit Catalpol die Wasser- und Nahrungsaufnahme dosisabhängig verringerte. Catalpol senkte auch dosisabhängig den FBG- und den RBG-Spiegel signifikant. Die Wirkung von Catalpol auf den RBG-Spiegel war stärker als die von Metformin. Überdies verbesserte Catalpol signifikant die Glukosetoleranz und Insulinsensitivität. Weiter senkte Catalpol das glykosylierte Serumprotein-Niveau signifikant ab.

Der Genexpressionsvergleich des Lebergewebes von gesunden Kontrollmäusen, diabetischen db/db-Mäusen und den mit Catalpol behandelten diabetischen Mäusen (200 und 100 mg/kg Catalpol) zeigte, dass es durch die Catalpol Therapie zu einer signifikanten Zunahme der Expression von 287 Genen kam, die hauptsächlich am Lipidstoffwechsel, der Reaktion auf Stress,

dem Energiestoffwechsel und zellulären Prozessen beteiligt waren sowie zu einer signifikanten Abnahme der Expression von 520 Genen, die hauptsächlich an Zellwachstum, Tod, Immunsystem und Reaktion auf Stress beteiligt waren.

Vier unterschiedlich exprimierte Gene standen in Verbindung mit dem Glukosestoffwechsel oder den Insulinsignalwegen, einschließlich dem IRS1 (Insulinrezeptorsubstrat 1), der IDH2 (Isocitratdehydrogenase (NADP+) 2), der mitochondrialen G6PD2 (Glucose-6-phosphatdehydrogenase 2) und dem SOCS3 (Suppressor of cytokine signaling 3).

Die Studie kam zu dem Schluss, dass Catalpol eine signifikante hypoglykämische Wirkung zeigte und eine bemerkenswerte therapeutische Wirkung bei diabetischen db/db-Mäusen hatte, durch Variation verschiedener Genexpressionen (Liu, J. et al., 2018).

**(C16) „Jiang Tang Xiao Ke Granule Play an Anti-diabetic Role in Diabetic Mice Pancreatic Tissue by Regulating the mRNAs and MicroRNAs Associated with PI3K-Akt Signaling Pathway“ (Mo F.-F. et al. 2017)**  
**Tierversuch /Zellkultur**

Die zehnwöchige Studie erforschte die zugrundeliegenden molekularen Mechanismen und Reaktionswege der antidiabetischen Wirkung von JTXK-Granulat. JTXK-Granulat wird aus *Rehmanniae radix (Dihuang)*, *Puerariae radix (Gegen)*, *Corni fructus (ShanYuRou)*, *Ginseng radix (RenShen)*, *Salviae miltiorrhizae radix (DanShen)* hergestellt.

In vorangehenden Studien konnte JTXK-Granulat den Lipid- und Glukosespiegel, die Expression von GLUT4, der Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) und des Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1) bei T2DM Mäusen verbessern, zeigte antioxidative Wirkungen und hemmte die Apoptose bei einer INS-1 pankreatischen  $\beta$ -Zellkultur. Die Hauptinhaltsstoffe wurden per HPLC ermittelt. Nach der Therapie wurde die Wirkung von JTXK-Granulat in Bezug auf das Expressionsmuster von miRNA im Pankreasgewebe von KKAY-diabetischen Mäusen ausgewertet.

Die unterschiedlich exprimierten MicroRNAs (miRNAs): „Differentially Expressed MicroRNAs“ (DEMs) bei diabetischen KKAY-Mäusen (n=6), bei mit JTXK behandelten diabetischen KKAY-Mäusen (n = 6) und bei gesunden C57BL/6J-

Mäusen (n=6) wurden mithilfe von miRNA-Microarrays, miRNA-Target Gene Prediction, einer Gene Ontology (GO)-Analyse und einer Pathway-Analyse verglichen. Der antidiabetische Wirkmechanismus von JTXK-Granulat wurde in vitro an einer INS-1  $\beta$ -Zellkultur getestet.

Pathologische Grundlagen des T2DM sind Hyperglykämie, Insulinresistenz (IR) und beeinträchtigte  $\beta$ -Zellfunktion. Der PI3K-Akt-Signalweg kann die Insulinresistenz verringern, die Glukoseaufnahme in periphere Zielgewebe fördern und spielt eine wichtige Rolle bei der Insulinsekretion von  $\beta$ -Pankreaszellen. Akt und PI3K haben weiter einen signifikanten Einfluss auf die Insulin-Signaltransduktion. Bei Insulinresistenz ist der Tyrosin-Phosphorylierungsgrad des Insulinrezeptorsubstrats (IRS) verringert und die Aktivierung von PI3K und Akt gestört. Dies führt zu einer abnormalen Expression des Insulin-PI3K-Akt-Signalwegs mit einer Überexpression von Foxo1. Auch eine erhöhte Fettaufnahme fördert die Überexpression von Foxo1. Foxo 1, ein Downstream-Transkriptionsfaktor, wird durch den PI3K-Akt-Signalweg aktiviert. Seine Transkriptionsaktivität wird durch Phosphorylierung durch Akt reguliert. Akt kann phosphoryliertes Foxo1 direkt bilden, p-Foxo1 kann vom Zellkern auf das Zytoplasma übertragen werden und verliert dann seine Aktivität. Foxo 1 ist am zellulären Energiestoffwechsel, an der Zellapoptose und am Insulinsignal beteiligt. Eine abnormale Expression von Foxo1 steht in einem engen Zusammenhang mit der Insulinresistenz. Daher scheint eine Hemmung der Foxo1 Überexpression ein vielversprechender therapeutischer Ansatz bei der Diabetes mellitus Therapie zu sein.

Die Studie zeigte, dass JTXK-Granulat eine gute Schutzwirkung auf das Pankreasgewebe bei KKAY-diabetischen Mäusen hatte. Der pharmakologische Mechanismus wurde mit miRNA-Mikroarrays auf der Ebene der miRNA im Pankreasgewebe diabetischer Mäuse untersucht. MicroRNAs sind kurze nichtcodierende regulatorische RNA-Moleküle, die einen wichtigen Teil der Genregulation darstellen. MiRNAs sind Schlüsselregulatoren im Lipid- und Glucosestoffwechsel und spielen eine zentrale Rolle bei der Pathogenese von Stoffwechselerkrankungen. Bei einer Insulinresistenz scheinen miRNAs einen posttranskriptionellen regulatorischen Einfluss auf die Insulinsekretion und  $\beta$ -Zell-Differenzierung haben. Dabei können sie mehrere Signalwege oder

Netzwerke, durch Beeinflussung der Expression von mehreren Zielgenen regulieren.

Insgesamt wurden 1174 miRNAs nachgewiesen. Davon zeigten 45 miRNAs signifikante Unterschiede zwischen diabetischer und mit JTXK-behandelter Gruppe. ( $P \leq 0,05$ ). In der JTXK-Gruppe waren 18 miRNAs hochreguliert und 27 herunterreguliert. Ferner zeigte die miRNA-mRNA-Analyse, dass verschiedenartige Expressionen von mmu-miR-192-5p, mmu-miR-291a-3p, mmu-miR-320-3p, mmu-miR-139-5p und mmu-miR-378a-3p in engem Zusammenhang mit histologischen Veränderungen der Bauchspeicheldrüse stehen. Die Pathway-Analyse zeigte durch Vergleich der diabetischen mit der JTXK-behandelten Gruppe, dass die DEMs im Pankreasgewebe in engem Zusammenhang mit dem PI3K-Akt- und Foxo1-Signalweg stehen.

Auch die miRNA-mRNA-Netzwerk-Analyse zeigte, dass die potenziellen Zielgene *Crtc2* (miR-291a-3p), *Pik3* (miR-320-3p) und *Pik3ca* (miR-320-3p) mit dem PI3K-Akt- und Foxo1-Signalweg assoziiert sind. Die antidiabetische Wirkung scheint daher über die Regulierung pankreatischer mRNAs und miRNAs, die mit dem PI3K-Akt-Signalweg assoziiert sind, vermittelt zu werden. In INS-1-FOXO1-überexprimierten Zellkulturen wurde im Vergleich zu gesunden Zellen ein erniedrigter Akt-, p-Akt- und p-Foxo1-Spiegel gefunden.

JTXK förderte die Phosphorylierung von PI3K und AKT und hob den Spiegel von p-PI3K und p-Akt in INS-1 Foxo1 wieder an und verringerte die Foxo1-Expression. Das Expressionsniveau von miR-139-5p im Pankreasgewebe von KKAY-diabetischen Mäusen wurde durch fettreiche Ernährung (HFD) hochreguliert und konnte durch JTXK-Granulat wieder gesenkt werden.

Die Autoren schlossen, dass der hypoglykämische Effekt von JTXK-Granulat durch die Down-Regulation der Expression von miR-139-5p, die Erhöhung der Expression von AKT im Pankreasgewebe, der Förderung der Phosphorylierung von Foxo1 sowie der Aktivierung der PI3K / Akt und FoxO1-Signalwege zustande kommt (Mo et al., 2017).

**(C17) „Synergistic interactions of catalpol and stachyose in STZ-HFD induced diabetic mice: Synergism in regulation of blood glucose, lipids, and hepatic and renal function“ (Chen X-F. et al. 2019) Tierversuch**

Rehmanniae Radix wird traditionell zur Behandlung von Diabetes eingesetzt. Catalpol (CAT) und Stachyose (STA) sind zwei der wichtigsten bioaktiven Inhaltsstoffe mit ähnlichen therapeutischen Wirkungen bei Diabetes und diabetischen Folgeerkrankungen. Frische Rehmannia Wurzel enthält ca. 3% - 4% Catalpol und 26% Stachyose. Am STZ T2DM Mausmodell mit fettreicher Diät (HFD) wurden CAT, STA und 3 unterschiedliche Kombinationen von CAT und STA 6 Wochen lang auf eine synergistische antidiabetische Wirkung untersucht. CAT, STA und deren drei Kombinationen (1: 1, 1: 2, 2: 1) in der Dosierung von 200 mg/kg/d verringerten eine Zunahme von Körpergewicht, senkten den Blutzucker, das Nieren- und Lebergewicht sowie die wichtigsten Lipidstoffwechselfparameter TG, TC, HDL-C, und LDL-C. ALT, AST, Albumin- und der Gallensäurespiegel dienten zusammen mit histopathologischen Veränderungen der Leberstruktur als Indikatoren für eine pathologische Veränderung der Leberfunktion. CAT und CAT Kombination mit STA konnten einen T2DM bedingten Leberschaden verringern. Als Kontrolle dienten gesunde Mäuse (NaCl 0,9%), T2DM Mäuse (NaCl 0,9%) und als positive Kontrolle Metformin (200 mg/kg/d).

STA und CAT und deren Kombinationen konnten die Nierenfunktion verbessern. (Serum-Kreatinin und Urin-Kreatinin, Kreatinin-Clearance-Rate und Harnstoff) Besonders die Kombination von CAT und STA im Verhältnis 1: 1 verringerte das Nieren- und Lebergewicht sowie die Spiegel von ALT, Serumkreatinin, Urin-Kreatinin und verbesserte die Kreatinin-Clearance-Rate. Die Kombination CAT/STA 1: 1, war der alleinigen Gabe von CAT bei der Prophylaxe von Nieren- und Leberschäden überlegen. Basierend auf allen getesteten Parametern zeigte die Kombination von CAT / STA 1: 1 gleiche oder bessere Wirkungen bei T2DM und Diabetes-assoziierten Erkrankungen im Vergleich zur alleinigen CAT- oder STA-Therapie. Somit scheinen synergistische therapeutische Effekte zwischen CAT und STA beim T2DM Mausmodell vorzuliegen (Chen et al., 2019).

**(C18) „Anti-diabetic and anti-obesitic effects of aqueous extracts of Yangkyuksanhwa-tang and its two major compositions on db/db mice“ (Lee I.-S. et al. 2016) Tierversuch**

Die Rezeptur *Yangkyuksanhwa-tang* (YKSHT) (Rp. *Lonicerae* Jap. flos 7,5 g, *Rehmanniae* radix 7.5g, *Forsythiae* fructus 7,5 g, *Gardeniae* fructus 3,75 g, *Menthae* herba 3,75 g, *Anemarrhenae* rhizoma 3,75 g, *Gypsum fibrosum* 3,75 g, *Schizonepetae* herba 3,75 g, *Ledebouriellae* radix 3,75 g) wird in der Traditionellen Koreanischen Medizin häufig zur Behandlung von T2DM verschrieben.

Die antidiabetischen Wirkungen wurden mit *Lonicerae* flos (LJT), *Rehmanniae* radix (RG) und YKSHT im oralen Glukosetoleranztest (oGTT) (5 g/kg), Multiplextests zur Stimulierung der Glucagon-like Peptide 1 (GLP-1) -Sekretion und der HbA1c im T2DM Tiermodell bei db/db-Mäusen untersucht. Zur Analyse der Wirkungen von LJT, RG oder YKSHT auf Körperfett und Blutlipide wurden die Blutprofile von Triglyceriden (TG), Gesamtcholesterin (TC), LDL- und HDL-Cholesterinspiegel gemessen. Zusätzlich wurden das Gewicht der Leber und des retroperitonealen und epididymalen Fettgewebes bestimmt.

Alle Mäuse wurden in 5 Gruppen (n = 6–7) eingeteilt. Die verschiedenen Gruppen erhielten 8 Wochen lang jeden zweiten Tag oral in Kochsalzlösung gelöst: 100 mg/kg Metformin, 100 mg/kg LJT, 100 mg/kg RG, 300 mg/kg YKSHT-Extrakt oder nur Kochsalzlösung. GLP-1 bewirkte einen Anstieg des Insulinspiegels und erhöht die Insulinsensitivität von  $\beta$ -Pankreaszellen.

Im OGTT zeigten mit YKSHT behandelte Mäuse niedrigere Blutzuckerspiegel als mit Metformin behandelte Mäuse. RG wirkte vergleichbar wie Metformin. Dagegen senkte LJT den Blutzuckerspiegel nicht signifikant. Mit RG oder YKSHT behandelte Mäuse zeigten signifikant erhöhte GLP-1-Plasmaspiegel. Der Nüchterninsulin-Spiegel und das Insulin-Sekretionsniveau waren nach der Behandlung mit den pflanzlichen Arzneimitteln signifikant niedriger als in der T2DM NaCl 0,9% Gruppe. Der anhaltend niedrigeren Blutzucker- und Insulinspiegel sowie der verringerte HbA1C-Wert weisen darauf hin, dass die LJT-, RG- und YKSHT-Therapie die Insulinresistenz verringern kann.

Plasma-Ghrelin, ein appetitanregendes Hormon, wies aufgrund der Behandlung mit YKSHT und den beiden Einzelkräutern LJT und RG ein verringertes Sekretionsniveau auf. Ein weiteres gastrointestinales Hormon PYY, dessen Freisetzung durch Fette induziert wird, verringert den Appetit. Es wurde durch

YKSHT und LJT verstärkt sezerniert. Die Plasma-TG-Spiegel verringerten sich durch die Behandlung von LJT, RG und YKSHT im Vergleich zu der Kochsalzlösung Gruppe signifikant. Das retroperitoneale Fettgewebe verringerte sich signifikant um 15% (Metformin), 8% (LJT), 14% (RG) und 17% (YKSHT).

YKSHT verringerte das Gewicht des Nebenhodenfettgewebes (zum viszeralen Fett zugehörig) signifikant. Die YKSHT-Behandlung verbesserte die Glukosetoleranz, den Fettstoffwechsel und hemmte gleichzeitig die Ansammlung von überschüssigem Körperfett stärker als die Therapie mit LJT oder RG alleine. YKSHT könnte gleichzeitig zur Vorbeugung und Behandlung von T2DM und Adipositas eingesetzt werden (Lee et al., 2016).

### **(C19) „Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice“ (Bao Q. et.al. 2016)**

#### **Tierversuch**

Rehmanniae glutinosa wird in China in der TCM zur klinischen Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt. Catalpol, ein aus Rehmanniae radix isoliertes Iridoidglykosid zeigt eine Vielzahl biologischer Aktivitäten, darunter eine hypoglykämische Wirkung.

Da T2DM häufig mit Adipositas assoziiert ist, verwendete diese Studie ein T2DM-Tiermodell mit STZ db/db Mäusen mit angeborener Adipositas, verursacht durch einen Mangel an Leptinrezeptoren. Die T2DM Mäuse wurden zufällig eingeteilt in eine T2DM Vergleichsgruppe (destilliertes Wasser) Catalpol 40 mg/kg/d Gruppe, Catalpol 80 mg/kg/d Gruppe, Catalpol 160 mg/kg/d Gruppe und Metformin 250 mg/kg/d Gruppe. Gesunde db/m-Mäuse dienten als Kontrollgruppe (destilliertes Wasser). Catalpol suspendiert in destilliertem Wasser wurde den Mäusen 4 Wochen lang einmal täglich per Sonde verabreicht. Die Blutzucker-Werte wurden im oGTT kontrolliert.

Nach 4 Wochen wurden der Nüchternblutzucker (FBG), glykosyliertes Serumprotein, Insulin (INS), Triglycerid (TG), Gesamtcholesterin (TC) und Adiponectin im Serum bestimmt und der HOMA-IR-Index berechnet. (HOMA-IR =  $\text{FBG mg/dl} \times \text{Insulin mIU/ml} / 405$ ). Mittels Western Blot wurde die Proteinexpression von phosphoryliertem-AMPK $\alpha$ 1/2 in der Leber, von phosphoryliertem-AMPK $\alpha$ 1/2 und GLUT-4 im Skelettmuskel- und Fettgewebe nachgewiesen. Realtime-PCR diente dem Nachweis der mRNA-Expression von

Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC) und 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl-CoA-Reduktase (HMGCR) in der Leber.

Catalpol konnte signifikant die Insulinresistenz, den Insulinspiegel, das glykosylierte Serumprotein, die TG und das TC senken. Die Proteinexpression von p-AMPK  $\alpha$ 1/2 war in der T2DM Gruppe im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe signifikant verringert ( $p < 0,01$ ). Catalpol (80 und 160 mg/kg) und Metformin (250 mg/kg) erhöhten signifikant die Proteinexpression von p-AMPK  $\alpha$ 1/2 sowohl in der Leber als auch im peripheren Gewebe. Die aktivierte p-AMPK verbessert die Glukoseverwertung durch verstärkte Expression und Translokation von GLUT4 zur Zellmembran im Skelettmuskel- und Fettgewebe.

Die erhöhte mRNA-Expression von ACC (Fettsäuresynthese) und HMGCR-mRNA-Expression (Cholesterolsynthese) in der steatotischen Leber von T2DM Mäusen konnte durch die Behandlung mit Catalpol (80 und 160 mg/kg) und Metformin (250 mg/kg) signifikant verringert werden ( $p < 0,01$  bzw.  $p < 0,05$ ). Die TC- und TG-Spiegel verringerten sich signifikant in den mit Catalpol behandelten Gruppen (80 und 160 mg/kg).

Die Adiponectin-Konzentration wurde durch Catalpol signifikant erhöht. Adiponectin, ein Adipokin, wird von Adipozyten sezerniert und bindet an spezifische Rezeptoren (AdipoR1 und AdipoR2) in der Leber und peripheren Geweben. Es reguliert den Glukose- und Lipidstoffwechsel, indem es den nachgeschalteten Faktor AMPK aktiviert. Catalpol könnte die AMPK-Phosphorylierung in Leber-, Fett- und Skelettmuskelgeweben über die Erhöhung des zirkulierenden Adiponectin erhöhen. Metformin stimuliert AMPK direkt und beeinflusst den Adiponectin-Spiegel nicht.

Catalpol konnte den Blutzucker bei T2DM Mäusen senken, die Glukosetoleranz, die Insulinresistenz (HOMA-IR-Index) verbessern und die Serumlipidkonzentration signifikant verringern. Catalpol hatte keinen Einfluss auf die Nahrungsaufnahme. Der Mechanismus kann indirekt oder direkt auf die Aktivierung von AMPK in Leber, Skelettmuskel und Fettgewebe zurückgeführt werden (Bao et al., 2016).

**(C20) „Anti-hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats“ (Deng Y.-X. et al. 2012) Tierversuch**

Die Rezeptur *Huanglian Wan* (HLW) wird in der TCM seit Jahrtausenden zur Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt. Diese Studie untersuchte die antihyperglykämischen Wirkungen bei STZ-induzierten diabetischen Ratten. HLW setzt sich aus *Rehmanniae radix* 50 g und *Coptidis rhizoma* 50g zusammen. Im wässrigen HLW-Extrakt wurde mittels HPLC der Gehalt der Hauptwirkstoffe bestimmt: Berberin 3,6% (aus *Coptidis rhizoma*) und Catalpol 1,29% (aus *Rehmanniae radix*). T2DM Ratten erhielten 33 Tage lang entweder eine niedrige Dosis HLW-Extrakt (0,75 g/kg), eine hohe Dosis HLW-Extrakt (1,5 g/kg), Acarbose oder nur das Lösungsmittel.

T2DM Ratten wiesen eine verringerte Gewichtszunahme und gesteigerte Futteraufnahme auf. HLW erhöhte dosisabhängig das Körpergewicht und verringerte die gesteigerte Futteraufnahme, die Polyurie und den erhöhten Nüchternblutzucker (gesunde Ratten: 6 mmol/L, T2DM: 22 mmol/L, H-HLW: 13 mmol/L und L-HLW: 16 mmol/L). Der Nüchtern-Insulinspiegel war bei T2DM 64% niedriger als bei gesunden Ratten und HLW bewirkte einen dosisabhängigen Anstieg bei H-HLW von +114% und bei L-HLW von +61%.

Im OGTT hatten T2DM Ratten signifikant höhere Blutzucker-Spiegel als gesunde Ratten. HLW senkte dosisabhängig signifikant die erhöhten Blutzucker-Spiegel. Bei T2DM Ratten traten erhöhte Aktivitäten von intestinalen Disaccharidasen (Saccharase, Maltase, Laktase) auf, diese konnten durch HLW dosisabhängig signifikant verringert werden.

HLW hatte eine starke antihyperglykämische Wirkung bei STZ-diabetischen Ratten. Teilweise kam diese Wirkung über die Hemmung der erhöhten Aktivitäten der intestinalen Disaccharidasen und die Anhebung des Plasmainsulinspiegels zustande (Deng et al., 2012).

## **(C21) „Gosha-jinki-gan (a Herbal Complex) Corrects Abnormal Insulin Signaling“ (Qin B. etal. 2004) Tierversuch**

Die Kampo Rezeptur *Goshajinkigan* (GJG) besteht aus einer Kombination von 10 pflanzlichen Arzneimitteln und wird in Japan häufig bei der Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt. In vorangehenden Studien konnte GJG die Insulinresistenz verringern und diabetische Neuropathien bessern. Hauptbestandteil ist *Rehmanniae radix* (17,9%). Die Rezeptur ist eine Variation des Rezepts *Liuwei Dihuang Wan*. Diese Studie analysierte den Einfluss von GJG auf die Insulin-induzierte Glukosemetabolisierungsrate (MCR) bei gesunden und STZ-T2DM Ratten unter Verwendung der euglykämischen Clamp-Technik. STZ-T2DM Wistar-Ratten wurden nach dem Zufallsprinzip drei T2DM Gruppen zugeordnet: a. GJG-Gp 800 mg/kg/d, b. GJG-Gp 800 mg/kg/d +2IE Insulin, c. NaCl 0,9% +2IE Insulin und die gesunden Ratten wurden zwei Gruppen: a. GJG 800 mg/kg/d, NaCl 0,9% zugeordnet.

Im Euglykämischen Clamp Test wurde bei kontinuierlicher Zufuhr von Insulin (6,0 mU/kg/min) der Blutzucker der T2DM Ratten konstant auf 140 mg/dl eingestellt. Dazu wurde der BZ regelmäßig gemessen und die Glukoseinfusionsrate/Glukosemetabolisierungsrate (MCR) entsprechend angepasst. Die MCR war bei T2DM mit NaCl 0,9%+ Insulin 2IE signifikant geringer (11,4+/-1,5ml/kg/min) als bei gesunden Ratten (44,1+/-1.0 ml/kg/min). Der GJG Zusatz (+/- Insulin) erhöhte bei T2DM signifikant die MCR (26,1+/-3,2ml/kg/min und 23,1+/-2,0 ml/kg/min). Bei gesunden Ratten hatte GJG keinen Einfluss auf die MCR. Im Insulintoleranz-Test erhielten fastende T2DM Ratten 2IE Insulin. Die Blutzucker-Bestimmung erfolgte nach 0, 10, 30, 60 und 120 Minuten aus Blutproben der Schwanzvene. Der Blutzucker der T2DM-Interventionsgruppe (GJG 800 mg/kg/d +2IE Insulin) war signifikant niedriger als in der T2DM-Modellgruppe (+2IE Insulin) (94+/-24 versus 167+/-43 mg/dl).

Der IR- $\beta$  Protein Gehalt im SKM war bei T2DM+ 2 IE im Vergleich zur gesunden Kontrolle (128%) signifikant erhöht. Durch GJG ergab sich keine Veränderung. Der IRS-1 Gehalt im SKM bei T2DM+ 2IE Insulin war sign. verringert. (47%). Der Therapie mit GJG 800 mg/kg/d+2IE Insulin führte bei T2DM zur Erhöhung des IRS-1 Gehalts auf 65%. Bei T2DM Ratten lag eine signifikant erhöhte

Tyrosinphosphorylierung von IR- $\beta$  + IRS-1 im Skelettmuskel vor. Durch Therapie mit GJG 800 mg/kg/d+ 2IE Insulin konnte diese Überphosphorylierung rückgängig gemacht werden. Die Therapie mit GJG scheint die Insulinsensitivität zumindest teilweise durch Korrektur des abnormalen Insulinsignals bei STZ-T2DM zu verbessern. Weitere Untersuchungen zu anderen molekularen Details in Bezug auf GJG sind erforderlich (Qin et al., 2004).

**(C22) „Goshajinkigan (Chinese herbal medicine niu-che-sen-qi-wan) improves insulin resistance in diabetic rats via the nitric oxide pathway“ (Hu X. et al. 2010) Tierversuch**

Die Studie von Qin et al. 2004 mit *Goshajinkigan* Granulat an STZ T2DM Ratten wurde von Hu et al. 2010 mit leichter Variation wiederholt. Die Kampo Rezeptur *Goshajinkigan* (GJG) besteht aus einer Kombination von 10 pflanzlichen Arzneimitteln und wird in Japan häufig bei der Behandlung von Diabetes mellitus eingesetzt. Hauptbestandteil ist *Rehmanniae radix* (17,9%). Die Rezeptur ist eine Variation des Rezepts *Liuwei Dihuang Wan*.

Diese Studie analysierte den Einfluss von GJG auf die Insulin-induzierte Glukosemetabolisierungsrate (MCR) bei gesunden und STZ-T2DM Ratten unter Verwendung der euglykämischen Clamp-Technik. STZ-T2DM Wistar-Ratten wurden nach dem Zufallsprinzip in drei T2DM Gruppen eingeteilt: a.GJG-Gp 800 mg/kg/d, b.GJG-Gp 800 mg/kg/d+ L-NMMA, c.NaCl 0,9%. Ebenso die gesunden Ratten in die Gruppen: a.NaCl 0,9%, b.GJG 800 mg/kg/d, c.GJG 800 mg/kg/d +L-NMMA. Nach einer Woche wurde ein euglykämischer Clamp-Tests durchgeführt. Die Glukosemetabolisierungsrate war in der T2DM GJG-Gruppe signifikant höher als die der T2DM NaCl 0,9% Gruppe und der T2DM GJG+L-NMMA-Gruppe.

Zwischen den drei gesunden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Die Verringerung der Insulinresistenz durch GJG konnte bei T2DM Ratten durch L-NMMA Zusatz (NO-Synthasehemmer) aufgehoben werden. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Therapie mit GJG-Gabe die Insulinresistenz bei STZ-diabetischen Ratten verringern kann, dabei scheint der Stickstoffmonoxidweg die Wirkung von GJG zu vermitteln (Hu et al., 2010).

**(C23) „Characterization of the anti-diabetic and antioxidant effects of rehmannia glutinosa in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats“ (Waisundara H. et al.2008) Tierversuch**

Diabetes-induzierte Hyperglykämie verursacht oxidativen Stress durch Aktivierung der Proteinkinase-C (PKC), Bildung von AGE's und der Aktivierung des Polyolwegs. Ziel dieser Studie war es, die antioxidativen Wirkungen von *Rehmanniae radix* bei STZ-T2DM Ratten zu bewerten. Ansonsten wurde auch die Wirkungen einer komplementären Anwendung mit Metformin untersucht. 30 Tage lang erhielten T2DM Ratten *Rehmanniae radix* (RG) (Ethanol 80% Extrakt) 200 mg/kg/d, Metformin 500 mg/kg + RG 200 mg/kg/d, Metformin 500 mg/kg/d oder keine Therapie.

Insgesamt zeigte RG wie in den vorangegangenen Studien hypoglykämische Wirkungen bei STZ-T2DM Ratten. Die Verringerung der Blutzuckerspiegel war jedoch nicht so ausgeprägt wie bei der Metformin-Behandlung. RG zeigte jedoch eine signifikante antioxidative und antiinflammatorische Wirkung. RG führte zu einer signifikanten Abnahme des C-reaktiven Proteins (CRP) ( $p < 0,05$ ). Der CRP-Abfall war in der adjuvanten Anwendung von Metformin und RG noch stärker ausgeprägt. ( $p < 0,05$ ). RG hatte keinen Einfluss auf die Plasma-TC- und TG-Spiegel, erhöhte aber die antioxidativen Enzymaktivitäten von Superoxid-Dismutase, Glutathionperoxidase und Glutathion S Transferase, andererseits verringerte RG die Lipidperoxid-Konzentrationen in Plasma und Organgeweben. In klassischen TCM-Rezepturen wird RG in Kombination mit anderen Kräutern zur Therapie von T2DM verwendet. Es ist nicht zu erwarten, dass RG als Einzeldroge alleine eine Verbesserung des diabetischen Zustands bewirkt.

RG könnte hilfreich sein bei der Verringerung von Diabetes-induzierten Entzündungen (Waisundara et al., 2008).

**(C24) „Effects of the Chinese medicine Jiang-Tang-Ke-Li on insulin resistance in fructose-fed rats“ (Wang L. et al. 2001) Tierversuch**

Die Wirkung der antidiabetischen Rezeptur *Jiang-Tang-Ke-Li* (JTKL) auf Insulinresistenz und Bluthochdruck wurde im T2DM Tiermodell analysiert. (T2DM Sprague-Dawley Ratten mit Bluthochdruck, induziert durch Fruktose-reiche Diät). Die Interventionsgruppe erhielt 3,24 g/kg/d JTKL, gesunde Ratten und die T2DM

Kontroll-Gruppe erhielten 2,5% Gummi arabicum Lösung. JTKL setzt sich zusammen aus Panax ginseng radix, Rehmanniae radix, Asparagi radix, Puerariae radix, Polygonii multiflori radix, Curcumae zedoariae radix. T2DM-Ratten hatten signifikant erhöhte Nüchterninsulin-Spiegel (265+/-57pmol/l) im Vergleich zu gesunden Ratten (120+/-29pmol/l). T2DM+JTKL konnte den Nüchterninsulin-Spiegel nicht signifikant senken (213+/-28pmol/l). Die Metabolische Clearance Rate (MCR) im Euglykämischen Clamp Test war bei T2DM sign. im Vergleich zu gesunden Ratten verringert: (11,5+/-0,6 / 15,5+/-1,0 mg/kg/min). JTKL normalisierte die MCR signifikant bei T2DM von 11,5+/-0,6 auf 15,0+/-0,7 mg/kg/min ( $p < 0,01$ ). Der erhöhte systolische Blutdruck bei T2DM konnte durch JTKL nicht beeinflusst werden. TNF $\alpha$  wurde in den Mm. soleus u. extensor digit. longus mittels ELISA-Test bestimmt und lag bei T2DM Ratten signifikant höher als bei gesunden Ratten. Die 2-wöchige Behandlung mit JTKL senkte den TNF $\alpha$ -Spiegel auf das Niveau der gesunden Ratten. JTKL scheint die Insulinresistenz zu verbessern und den TNF $\alpha$  Spiegel bei hypertensiven, insulinresistenten Ratten zu normalisieren (Wang et al., 2001).

**(C25) „Chinese medicine, Jiang-Tang-Ke-Li, improves insulin resistance by modulating muscle fiber composition and muscle tumor necrosis factor-alpha in fructose-fed rats“ (Wang L. et al. 2003) Tierversuch**

Diese Studie untersuchte erneut, wie die Studie von Wang L. et al. 2001 die Wirkung von *Jiang-Tang-Ke-Li* (JTKL) auf die Insulinresistenz und den Bluthochdruck in einem diätinduzierten Insulinresistenz-Tiermodell (Fruktose-reiche Diät 60%). Die Ergebnisse aus der Studie von 2001 konnten reproduziert werden. Zusätzlich wurde die Muskelfaserzusammensetzung im M. soleus analysiert. Der Typ I Faseranteil nahm mit zunehmender Insulinresistenz ab und der Typ II Faseranteil stieg dabei an. Eine zweiwöchige Therapie mit JTKL führte zur Normalisierung des Faseranteilverhältnisses im Muskel. JTKL, konnte die Insulinresistenz verringern, die Muskelfaserzusammensetzung modulieren und normalisieren sowie den TNF- $\alpha$  Gehalt in der Skelettmuskulatur bei hypertensiven und insulinresistenten T2DM Ratten verringern (Wang, L. et al., 2003).

**(C26) „Antihyperglycemic effect of catalpol in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Huang W.-J. et al. 2010) Tierversuch**

Die antihyperglykämische Wirkung von Catalpol (Iridoidglykosid) aus *Rehmanniae radix*, wurde an STZ-T2DM Ratten untersucht. Eine intravenöse Bolus-Injektion von Catalpol wirkte bei T2DM Ratten dosisabhängig antihyperglykämisch. Catalpol senkte den Blutzucker dosisabhängig ab 0,01 mg/kg um minus 8,53 +/-2,85% bis 0,1 mg/kg um minus 24,33 +/-2,94%. Ab 0,15 mg/kg Catalpol erfolgte keine Steigerung der Blutzuckersenkung mehr. Metformin 100 mg/kg oral senkte den Blutzucker um minus 32 +/- 5%. Die Vorbehandlung von T2DM Ratten mit 0,1 mg/kg Catalpol verringerte im intravenösen Glukose-Belastungstest signifikant den Anstieg der Plasmaglukose im Vergleich zu T2DM Ratten, die eine NaCl 0,9% Injektion erhielten (nach 5 bis 20 min.). Ab 30 min war der Unterschied nicht mehr signifikant. Weiter verstärkte Catalpol dosisabhängig die Aufnahme von radioaktiver Glukose (2-DG) in den isolierten Skelettmuskel (*M. soleus*) bei T2DM Ratten. Überdies erhöhte Catalpol dosisabhängig die Glykogensynthese in Hepatozyten von T2DM Ratten. Die Ergebnisse zeigen, dass eine intravenöse Injektion von Catalpol bei T2DM Ratten die Glukoseverwertung in peripheren Geweben durch einen insulinunabhängigen Mechanismus verbessert. Catalpol könnte ein geeignetes adjuvantes Therapeutikum zur Diabetestherapie in der Zukunft sein (Huang et al., 2010).

**(C27) „Plasma glucose lowering mechanisms of catalpol, an active principle from roots of *Rehmannia glutinosa*, in streptozotocin-induced“ (Shieh J.-P. et al.2011) Tierversuch**

Catalpol, ein Iridoidglykosid-Inhaltsstoff aus *Rehmanniae Radix*, konnte bei T2DM Ratten dosisabhängig signifikant den Blutzucker senken.

Catalpol 0,1 mg/kg intravenös senkte den Blutzucker um 23,4 +/-2.3% auf 15.5 +/- 0.9 mmol/L ( $p < 0.001$ ;  $n = 8$ ), Metformin 100 mg/kg oral führte zu einer Blutzuckersenkung von 32,4 +/-8.8%. Catalpol erhöhte dosisabhängig die Endorphin-Freisetzung. Dabei erhöhte Catalpol 0,1 mg/kg intravenös den Endorphinspiegel von 52,0 +/-2,2 auf 86,1 +/-1,5 pg/ml. Metformin 100 mg/kg oral erhöhte den Endorphinspiegel von 49.6 +/-3.1 auf 87.4 +/-2.7 pg/mL.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Catalpol konnte durch Vorbehandlung mit Naloxon oder Naloxonazin abgeschwächt werden. Bei bilateral adrenalectomierten Ratten war die blutzuckersenkende Wirkung von Catalpol aufgehoben. Auch bei Opioid- $\mu$ -Rezeptor-Knockout-Mäusen hatte Catalpol keine blutzuckersenkende Wirkung mehr. Am isolierten Nebennierenmark von T2DM Ratten konnte Catalpol die  $\beta$ -Endorphin-Freisetzung verstärken. Die wiederholte Verabreichung von Catalpol über 3 Tage bei T2DM Ratten führte zu einer deutlichen Reduktion der Überexpression von Phosphoenolpyruvat-carboxykinase (PEPCK) in der Leber und einer Erhöhung der GLUT 4 Expression im Skelettmuskel. Diese Effekte konnten durch die Blockade der Opioid- $\mu$ -Rezeptoren durch Naloxon oder Naloxonazin aufgehoben werden. Catalpol scheint die Glukosemetabolisierung über eine  $\beta$ -Endorphin Freisetzung und  $\mu$ -Opiatrezeptor Aktivierung mit anschließender verstärkter GLUT4 Genexpression zu erhöhen (Shieh et al., 2011).

**(C28) „Effects of a multi-herbal extract on type 2 diabetes“ (Yeo J. et al.2011) Tierversuch / Zellkultur**

Ein wässriger Extrakt (multi-herbal extract = MHE) aus 7 Kräutern mit antidiabetischen Wirkungen (Panax Ginseng C. A. Meyer, Pueraria lobata, Dioscorea batatas, Rehmannia glutinosa, Amomum cadamomum, Poncirus fructus und Evodia officinalis) wurde an T2DM db/db-Mäusen (genetisches Tiermodell für Typ-2-Diabetes) und Zellkulturen (HEK293-, 3T3 Adipozyten- und HepG2-Zellkulturen) auf potenzielle PPAR $\gamma$ -Agonisten Aktivität, antiphlogistische Wirkung, AMPK-Aktivator Wirkung und Anti-ER-Stress Wirkung analysiert.

Der wässrige Extrakt der sieben Kräuter zeigte multiple antidiabetische therapeutische Wirkungen. Nachgewiesen wurden die Stimulierung der PPAR $\gamma$  abhängigen Luciferase-Aktivität indem HEK293 Zellen 24h mit MHE 5  $\mu$ g/ml, Rosiglitazon 10 $\mu$ M (PPAR $\gamma$  Agonist) oder Macelignan 10 $\mu$ M (dualer PPAR  $\alpha/\gamma$  Agonist) inkubiert wurden. MHE erhöhte signifikant die PPAR $\gamma$  abhängige Luciferaseaktivität ( $p=0,035$ ) ähnlich wie Rosiglitazon und Macelignan. Bei 3T3 Adipozyten konnte die Öl-rot-O Färbung zeigen, dass der Multi Herbal Extract (MHE) signifikant die Adipogenese und Lipidtropfenbildung steigerte. MHE erhöhte auch die Expression des adipose fatty acid-binding protein (ap2). MHE

wirkte als PPAR $\gamma$  Agonist. Zur Analyse des Aktivierungspotentials der Proteinkinase AMPK (Phosphorylierung) und der Expression von Fettsäureoxidationsgenen wurden C2C12-Zellen verglichen: Inkubation mit MHE, Zusatz des AMPK-Aktivators Aminoimidazol-4-carboxamid-1- $\beta$ -D-ribofuranosid (AICAR), Zusatz von Macelignan oder bei Nicht-Behandlung. Wie der AMPK-Aktivator AICAR (P = 0,001) oder Macelignan (P = 0,042) aktivierte MHE im Vergleich zur Nicht-Behandlung signifikant die AMPK in C2C12-Zellen (P = 0,007). Auch die Expression von Fettsäureoxidationsgenen (Acyl-CoA-Synthetase und Carnitinpalmitoyl-transferase) wurde durch MHE signifikant erhöht. Da entzündliche Prozesse in der Pathogenese der Insulinresistenz eine Rolle spielen, wurde MHE auf entzündungshemmende Wirkungen untersucht. MHE konnte die Aktivierung der TNF- $\alpha$ -stimulierten IKK $\beta$ /NF $\kappa$ B-Signalübertragung bei HepG2 Zellen signifikant hemmen (P = 0,034) und den durch die TNF- $\alpha$ -Behandlung verringerten I $\kappa$ B $\alpha$ -Spiegel erhöhen, ähnlich wie Rosiglitazon oder Macelignan. Weiter übte MHE eine Schutzwirkung gegenüber ER-Stress aus, indem er in HepG2 Zellen, die mit dem ER-Stress-Induktor Thapsigargin inkubiert waren, den ER-Stress signifikant blockieren konnte. In vivo wurden die antidiabetischen Wirkungen des MH-Extrakts an T2DM C57BL/KsJ-db / db Mäusen untersucht. 3 Wochen lang wurden Rosiglitazon (10 mg/kg), Macelignan (15 mg/kg) und MH-Extrakt (150 mg/kg) 1x tgl. oral verabreicht. Der MH-Extrakt hatte im intraperitonealen Glukosetoleranztest eine signifikante blutzucker-senkende und Insulinsensitivität verstärkende Wirkung. Weiter verringerte er signifikant die TG-, FFAs-, TC-, HbA1c- und Glukagon-Spiegel und erhöhte den Insulin- und C-Peptidspiegel. Das Körpergewicht blieb unverändert, im Gegensatz zur Rosiglitazongruppe, in der es anstieg. Der wässrige Extrakt der sieben TCM-Kräuter (MHE) zeigte multiple antidiabetische Wirkungen bei T2DM Ratten (Yeo et al., 2011).

**(C29) „Stachyose extract from *Rehmannia glutinosa* Libosch. to lower plasma glucose in normal and diabetic rats by oral administration“ (Zhang R.X. et al. 2004) Tierversuch**

Die Studie untersuchte die hypoglykämischen Wirkungen des Wasserextrakts von *Rehmanniae radix* und des daraus gewonnenen Stachyose-Extrakts (Stachyose 60.51%). Dazu wurden die Extrakte oral an Alloxan-T2DM Ratten

verabreicht oder an gesunde Ratten nach Induktion eines hyperglykämischer Zustands durch Gabe von Glukose oder Adrenalin. Gesunde Ratten erhielten *Rehmanniae radix* Wasserextrakt 200 mg/kg oral für 6 Tage oder einen Stachyose-Extrakt 200 mg/kg oral für 6 Tage. Dann wurde eine Hyperglykämie durch Glukose (2,5 g/kg) (BZ-Messung nach 0, 30, 60, 90 und 120 min) oder durch Adrenalin (300 µg/kg) (BZ-Messung nach 30 und 90 min) induziert. Sowohl der *Rehmanniae radix* Wasserextrakt als auch der Stachyose-Extrakt konnten den BZ signifikant senken ( $p < 0,05$ ). Eine Dosisabhängigkeit war nicht feststellbar.

Bei Alloxan-T2DM Ratten konnte der Stachyose-Extrakt 200 mg/kg oral für 15 Tage signifikant den erhöhten Blutzuckerspiegel senken, erhöhte das verringerte Körpergewicht der T2DM Ratten nicht signifikant ( $p < 0,01$ ). Die Verabreichung der positiven Kontrolle Metformin (500 mg/kg) zeigte eine vergleichbare hypoglykämische Wirkung bei T2DM Ratten ( $p < 0,05$ ).

Die Ergebnisse stützen stark die Schlussfolgerung, dass Stachyose-Extrakt aus *Rehmanniae glutinosa radix* ein neuer Wirkstoff mit hypoglykämischer Wirkung neben Catalpol und Polysacchariden ist. Stachyose ist ein unverdauliches Oligosaccharid mit einer präbiotischen Wirkung auf die Erhöhung der Anzahl und / oder Aktivität von Bifidobakterien und Milchsäurebakterien im Körper (Loo et al. 1999). Der hypoglykämische Mechanismus des Stachyose-Extrakts aus *Rehmannia glutinosa* Libosch. bleibt noch weiter zu untersuchen. (Zhang, R. X. et al., 2004)

**(C30) „UPLC-Q/TOF-MS-Based Serum Metabolomics Reveals Hypoglycemic Effects of *Rehmannia glutinosa*, *Coptis chinensis* and Their Combination on High-Fat-Diet-Induced Diabetes in KK-Ay Mice“ (Qin Z. et al. 2018) Tierversuch**

Die getrockneten Wurzeln von *Rehmannia glutinosa* *Sheng Dihuang* und *Coptidis chinensis* *Huanglian* gehören zu den bei T2DM vielfach verschriebenen TCM-Kräutern, sowohl in klassischen als auch in modernen TCM-Rezepturen. Die Rezeptur *Huanglian Wan* wurde erstmals in der Tang-Dynastie von Sun Simiao in die Rezeptursammlung „*Qian-Jin-Yao-Fang*“ (Verschreibungen, die tausend Goldstücke wert sind) aufgenommen. Sie besteht aus dem Rhizom von

*Coptis chinensis* (CC) und den Wurzeln von *Rehmannia glutinosa* (RG) und wurde im alten China für das *Xiaoke* Symptom (Synonym für Diabetes mellitus) verwendet.

In früheren Studien wirkte die unpräparierte *Rehmanniae radix Sheng Dihuang* stärker antidiabetisch als die mit Wein gedämpfte *Rehmanniae radix praeparatae Shu Dihuang*, andererseits wirkte die mit *Evodiae rutaecarpae fructus* oder mit Wein prozessierte Form von *Coptidis rhizoma Wuyuzhi Huanglian* bzw. *Juizhi Huanglian* stärker antidiabetisch. Basierend auf diesen früheren Studien wurden T2DM KK-Ay-Mäusen *Rehmanniae radix Sheng Dihuang* (RG), die prozessierte *Coptidis rhizoma praeparatae* (CC) und deren Kombination im Verhältnis 1:1 (jeweils 10 g/kg/d) verabreicht und die antidiabetischen Wirkungen nach 8-wöchiger Anwendung verglichen.

Metformin (MET) (200 mg/kg/d) diente als positive Kontrolle, die T2DM-Modellgruppe und die gesunden C57BL/6J Kontroll-Mäuse erhielten 0,9% NaCl. Alle Therapeutika konnten den Nüchternblutzucker-Spiegel (FBG) signifikant senken, die Glukosetoleranz verbessern und Gesamtcholesterin- (TC), Triglycerid- (TG), LDL-Cholesterin- (LDL-C) und HDL-Cholesterin-Werte (HDL-C) normalisieren. RG, CC, die Kombination RG/CC und Metformin konnten den durch fettreiche Diät (HFD) kontinuierlich ansteigenden FBG-Spiegel bei T2DM Mäusen signifikant hemmen und ihn im diabetischen Frühstadium fast auf Normalniveau senken. Die Einzelkräuter RG und CC konnten den Glucosespiegel schneller senken als die Kombination von RG/CC oder Metformin.

In der 8. Behandlungswoche wurde ein oraler Glukosetoleranztest (oGTT) durchgeführt. Der Blutzucker-Spiegel erreichte bei den Mäusen aller Gruppen nach 30 Min. den Maximalwert und fiel nach zwei Stunden zurück auf den ursprünglichen Wert. Die T2DM Modellgruppe (M) hatte im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (C) und den therapeutischen Gruppen (CC, RG, RG/CC, MET) eine deutlich schlechtere Glukosetoleranz. Die Blutzucker-Spiegel der vier therapeutischen Gruppen und der gesunden Kontrollgruppe waren zu jedem Zeitpunkt signifikant niedriger als die der unbehandelten T2DM Modellgruppe (M) ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ).

Die obigen biochemischen Ergebnisse zeigten, dass die Verabreichung von RG und CC und RG/CC den erhöhten Glukose- und abnormalen Lipidstoffwechsel im Serum von diabetischen Mäusen modulieren kann. Um die hypoglykämischen Wirkungen von RG, CC und ihrer Kombination RG/CC auf Diabetes auf Ebene der Metaboliten aufzudecken, wurden am Ende der Verabreichung Serumproben der fünf verschiedenen Behandlungsgruppen für die UPLC-Q-TOF-MS-Metabolomanalyse gesammelt.

Das UHPLC-Q/TOF-MS-basierte metabolische Profiling mit multivariater Datenanalyse untersuchte die potenziell modulierenden Wirkungen von RG, CC und RG/CC in Bezug auf die Metaboliten im Serum von T2DM KK-Ay-Mäusen und verglich deren pharmakologischen Unterschiede.

Zur Auswertung wurden die erhaltenen Metabolomdaten zwei multivariaten statistischen Methoden unterzogen. Die Hauptkomponenten Analyse (PCA) zur Beobachtung der allgemeinen Clustering-Trends und die orthogonale Diskriminanzanalyse der kleinsten Quadrate (OPLS DA).

In den Maus-Serumproben wurden 3299 positive Ionenpeaks bzw. 786 negative Ionenpeaks nachgewiesen. Sowohl in PCA- als auch in OPLS-DA-Score-Plots konnte eine klare Unterscheidung zwischen T2DM Modell (M) - und gesunder Kontrollgruppe (C) beobachtet werden, was darauf hinweist, dass sich die Stoffwechselprofile signifikant unterscheiden.

Im Positivionenmodus ESI+ und im Negativionenmodus ESI – wurden mit CC- und RG/CC-behandelte diabetische Gruppen klar von der gesunden Kontroll- (C) und der T2DM Modellgruppe (M) getrennt. Die RG- und MET-behandelten Diabetikergruppen waren näher an der T2DM Modellgruppe (M).

Diese Beobachtung zeigt, dass die Therapie mit RG, CC und ihre Kombination RG/CC das Metabolitenprofil in diabetischen Seren veränderten. CC- und RG/CC-behandelte Gruppen waren enger gruppiert als RG-verabreichte Gruppen, was darauf hinweist, dass CC und RG/CC im Vergleich zu RG ähnlichere pharmakologische Wirkungen auf das Serum-Metabolom von Diabetes hatten.

Die Analyse ergab, dass durch die Therapie mit RG, CC oder deren Kombination RG/CC etwa 30% (ESI -) und etwa 50% (ESI +) der durch Diabetes induzierten Metaboliten-Veränderungen wieder rückgängig gemacht werden konnten. Im Positiv-Ionen-Modus (ESI+) wurden bei T2DM insgesamt 79 anders exprimierte Metaboliten gefunden. Davon wurden 25 verstärkt und 54 verringert exprimiert. Im negativen Ionenmodus (ESI-) zeigten sich im Vergleich zu den gesunden Kontrollmäusen insgesamt 76 unterschiedlich exprimierte Metaboliten. Davon wurden 26 verstärkt und 50 verringert exprimiert. Mit CC und RG/CC behandelte T2DM-Gruppen wichen von der Modellgruppe (M) ab.

Die Ergebnisse zeigen, dass CC und seine Kombination mit RG näher an der gesunden Kontrollgruppe (C) gruppiert waren. Dies weist darauf hin, dass CC und RG+CC eine bessere Modulationskapazität bei den Metaboliten-Änderungen bei T2DM besitzen als RG alleine. Das Potenzial T2DM-induzierte Metaboliten-Veränderungen rückgängig zu machen war unterschiedlich stark ausgeprägt. CC und RG+CC zeigten die stärkste Modulationsfähigkeit. Der Unterschied zwischen RG und CC könnte auf unterschiedliche Wirkmechanismen der beiden Kräuter bei T2DM hinweisen (Qin et al., 2018).

**(C31) „Hypoglycemic effect of Rehmannia glutinosa oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism“ (Zhang R. et al. 2004) Tierversuch**

Die vorliegende Studie untersuchte die hypoglykämische Wirkung von Rehmannia glutinosa Oligosacchariden (ROS) bei Glucose-induzierter Hyperglykämie und Alloxan-induzierten diabetischen Ratten und den zugrundeliegenden Wirkmechanismus.

Der wässrige Rehmaniae radix Extrakt wurde chromatographisch aufgetrennt in 4 Eluate: Teil I (3,21 g) Monosaccharide und Bisaccharide, Teil II (13,80 g) Trisaccharide, Teil III = ROS (Rehmannia Oligosaccharide) (11,57 g) Tetrosen und Teil IV (2,91 g) andere Oligosaccharide. Durch HPLC-Analyse wurden im Teil III (ROS) ca. 60% Stachyose und ca. 30% Manninotriose identifiziert. Dieser Teil wurde in diesem Experiment angewendet.

Nach 3-tägiger Vorbehandlung gesunder Ratten mit ROS (100 mg/kg, i.p.) wurde 6 h nach der letzten ROS-Verabreichung eine Hyperglykämie durch Glukose-

Injektion (2 g/kg, i.p.) induziert und der BZ-Spiegel nach 0, 30, 60, 90 und 120 min gemessen. Das BZ-Maximum trat nach 30 min auf und war signifikant niedriger ( $P < 0,05$ ) als in der Kontrollgruppe ohne ROS-Vorbehandlung. Die Vorbehandlung von adrenaletomierten (ADX) Ratten mit ROS (100 mg/kg, i.p.) zeigte keine vorbeugende Wirkung mehr gegen die Glucose induzierte Hyperglykämie, im Gegenteil die mit ROS behandelten ADX-Ratten hatten nach 30 min sogar einen signifikant höheren BZ-Spiegel als ADX Ratten ( $P < 0,05$ ).

Die Behandlung von T2DM-Ratten mit ROS (100 mg/kg, i.p.) über 15 Tage führte zu einer signifikanten Abnahme des Blutzucker-Spiegels ( $P < 0,01$ ) im Vergleich zur T2DM-Kontrollgruppe. Die Verabreichung von Insulin (5 I.E./kg/15d) wirkte bei T2DM-Ratten ebenso hypoglykämisch ( $P < 0,05$ ). Die Behandlung von T2DM-Ratten mit ROS (100 mg/kg) über 15 Tage führte zu einem Anstieg des Leberglykogengehalts ( $P < 0,05$ ) und einer Abnahme der hepatischen Glukose-6-Phosphatase-Aktivität ( $P < 0,05$ ). Die Verabreichung von Insulin (5 I.E./kg/15d) verursachte nur einen Anstieg des Leberglykogengehalts hatte aber keinen Einfluss auf die hepatische Glukose-6-Phosphatase-Aktivität. Darüber hinaus hatten T2DM Ratten im Vergleich zu gesunden Ratten verringerte Insulin- und Kortikosteron-Spiegel (NaCl 0,9%) ( $P < 0,05$ ). Durch die Therapie mit ROS kam es bei den T2DM Ratten zu einem Anstieg des Insulinspiegels, andererseits zu einer Abnahme des Kortikosteron-Spiegels ( $P < 0,05$ ). Bei mit Insulin behandelten Ratten änderte sich der Kortikosteron-Spiegel nicht signifikant.

ROS-Extrakt übte eine signifikante hypoglykämische Wirkung bei normalen und T2DM Ratten aus. Der Regulationsmechanismus von ROS im Glukosestoffwechsel war von der Nebenniere abhängig und hatte eine enge Beziehung zum neuroendokrinen System (Zhang, R. et al., 2004).

**(C32) „Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received die-huang-wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine“ (Wu Y.-C. et al. 2002) Tierversuch**

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von *die-huang-wan* auf die Insulinsensitivität anhand verschiedener insulinresistenten Tiermodellen untersucht: an adipöse insulinresistente Zuckerratten mit leichter Hyperglykämie, Glukoseintoleranz und Hyperinsulinämie, an durch repetitive intraperitoneale

Injektionen von lang wirksamem Insulin (Monotard HM 0,5I.E./kg 3x tgl.) insulinresistenten Ratten und an insulinresistenten Ratten durch STZ intravenöse Injektion.

Untersucht wurde das Granulat *die-huang-wan* der Firma Cheng-Hoo Pharmaceutical Co, Tainan, Taiwan. (vgl. Abbildung 117) gelöst in NaCl 0,9%. Hauptbestandteil der Rezeptur *Die Huang Wan* (DHW) (= *Liuwei Dihuang Wan*) ist *Rehmanniae Radix*. Die Insulinresistenz wurde anhand der Verringerung der blutzuckersenkenden Wirkung von Tolbutamid (10 mg/kg) bestimmt. Adipösen insulinresistenten Zuckerratten, denen 3 Tage lang wiederholt *die-huang-wan* verabreicht wurde, zeigten eine signifikant verstärkte blutzuckersenkende Wirkung durch Tolbutamid. Der BZ-Spiegel wurde durch Behandlung von *DHW* nicht signifikant verändert. *DHW* scheint die Insulinsensitivität bei insulinresistenten Ratten erhöhen zu können.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Tolbutamid blieb bei Ratten, die 15 Tage nach der Induktion der Insulinresistenz *die-huang-wan* erhielten erhalten. Im Gegensatz dazu war Tolbutamid bei Ratten, die keine *die-huang-wan* Behandlung erhielten, nicht mehr wirksam. Zusätzlich stieg während der Induktion der IR bei Ratten, die eine *DHW*-Behandlung erhielten, der BZ-Spiegel nicht an. Daher scheint *DHW* die Entwicklung der Insulinresistenz verzögern zu können.

Zur Bewertung des Einflusses auf die Insulinsensitivität wurde ein intravenöser Insulin-Challenge-Test bei STZ-Ratten durchgeführt, der auf Bolus-Injektionen von Alt-Insulin basiert. Bei den STZ-Ratten dieser Studie war das endogene Insulin vernachlässigbar. Die blutzuckersenkende Wirkung war direkt auf die Aktivität von exogenem Insulin zurückzuführen. Die Veränderungen der blutzuckersenkenden Wirkung des exogenen Insulins waren auf Änderungen der Insulinsensitivität zurückzuführen. Die tägliche Behandlung mit *die-huang-wan* (26,0 mg/kg) verstärkte nach 10 Tagen die blutzuckersenkende Wirkung von exogenem Insulin bei STZ-Ratten signifikant. Die orale Verabreichung von Metformin (320 mg/kg 1x tgl.) bei STZ-Ratten erhöhte nach 15 Tagen die blutzuckersenkende Wirkung von exogenem kurz wirksamem Insulin signifikant.

Die Besserung der Insulinsensitivität scheint sich durch *DHW* schneller einzustellen als durch Metformin. Die vorliegende Studie zeigte, dass die orale Verabreichung von *DHW* die Insulinsensitivität erhöhen und die Entwicklung einer Insulinresistenz bei Ratten verzögern kann. *DHW* könnte adjuvant bei manifester Insulinresistenz nützlich sein (Wu et al., 2002).

**(C33) „Antihyperglycemic and antioxidative effects of new herbal formula in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Kim J.-O. et al. 2009 Tierversuch**

Die vorliegende Studie untersuchte die antidiabetischen Wirkungen einer neuen Kräuterformel (NHF), die aus 6 Einzeldrogen mit antidiabetischen Wirkungen besteht: Polygonati rhizoma, **Rehmanniae radix**, Salviae miltiorrhizae radix, Puerariae radix, Schizandrae fructus und Glycyrrhizae radix im Verhältnis 6:6:6:3:3:1,2. Das Mischungsverhältnis wurde von klassischen Texten abgeleitet.

6 Wochen alte STZ-induzierte diabetische Sprague-Dawley-Ratten erhielten 4 Wochen lang NHF (300 mg/kg/d). Die diabetischen Ratten wiesen erhöhte Blutzuckerwerte auf, hatten trotz gesteigerter Futter- und Wasseraufnahme eine signifikant verlangsamte Körpergewichtszunahme, verminderte hepatische antioxidative Enzymaktivitäten (verringerte Superoxiddismutase [SOD], Katalase [CAT] und Glutathionperoxidase [GSH-Px] Aktivität) und eine erhöhte hepatische Lipidperoxidation. Weiter lag bei T2DM im M. Soleus eine verringerte Expression der mRNA des Glukosetransporters 4 (GLUT4) und in der Bauchspeicheldrüse eine verringerte Anzahl insulinpositiver  $\beta$ -Zellen und eine  $\beta$ -Zellgrößenminderung vor. Durch die Therapie mit NHF konnte der Blutzuckerspiegel signifikant gesenkt, die Futter- und Wasseraufnahme verringert und andererseits die Gewichtszunahme wieder gesteigert werden. Auch der Insulinspiegel im Plasma erhöhte sich signifikant. In der Bauchspeicheldrüse kam es zu einer Abnahme der destruktiven Veränderungen und zu einer Zunahme von insulinpositiven Zellen. Die Verabreichung von NHF verringerte auch signifikant die Lipidperoxidation und erhöhte die Aktivitäten von SOD, CAT und GSH-Px in der Leber. Überdies erhöhte die Behandlung mit NHF die mRNA-Expression von GLUT4 im M. Soleus.

NHF könnte ein wirksames prophylaktisches und therapeutisches Arzneimittel bei Diabetes mellitus sein (Kim, Kim et al., 2009).

**(C34) „Anti-diabetic effects of new herbal formula in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats“ (Kim J.-O., Lee G.-D. et al. 2009)**

**Tierversuch**

Die Studie von Kim J.O., Kim K.-S. 2009 mit NHF, einer neuen Kräuterformel (NHF), die aus 6 Einzeldrogen mit antidiabetischen Wirkungen besteht: Polygonati rhizoma, Rehmanniae radix, Salviae miltiorrhizae radix, Puerariae radix, Schizandrae fructus und Glycyrrhizae radix (im Verhältnis 6:6:6:3:3:1,2) wurde mit 2 Tage alten männlichen neonatalen Ratten wiederholt und kam zu vergleichbaren Ergebnissen.

Die Injektion von STZ (70 mg/kg) intraperitoneal induzierte einen NIDDM (T2DM) mit ansteigendem Blutzucker-Spiegel. Die Verabreichung von NHF (300 mg/kg/d) über 4 Wochen verringerte signifikant den Blutzuckerspiegel, die Futter- und Wasseraufnahme und steigerte andererseits die Gewichtszunahme in der STZ-T2DM-Gruppe signifikant. Durch die Behandlung mit NHF wurde auch der Insulinspiegel im Plasma sowie Anzahl und Größe von Insulin enthaltenden  $\beta$ -Zellen im Pankreas signifikant erhöht. Außerdem führte die Behandlung mit NHF zu einer erhöhten Expression der GLUT4 mRNA im M. Soleus und zu einer verminderten Expression von PEPCK-mRNA (Gluconeogenese) in der Leber. Diese Ergebnisse zeigen mögliche antidiabetische Wirkmechanismen von NHF: eine Abnahme des Blutzuckerspiegels, eine Erhöhung der Insulinsensitivität, eine Erhöhung der GLUT-4-Genexpression und eine Abschwächung der hepatischen PEPCK-Genexpression (Kim, Lee et al., 2009).

**(C35) „Effects of the Chinese medicine, TSJN on insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats“ (Li Y. et al. 2000) Tierversuch**

Das antidiabetische TCM Arzneimittel *Tang-Shen-Jiao-Nang* (TSJN) setzt sich aus Panax Ginseng radix, Rhei radix et rhizoma, Rehmanniae radix und Cinnamomi cortex zusammen. Die Studie untersuchte die Wirkungen von TSJN auf Insulinresistenz und Bluthochdruck im T2DM-Rattentiermodell. Sprague-Dawley Ratten erhielten eine Fruktose-reiche Diät (60% Fruktose) und entwickelten dadurch einen T2DM mit Insulinresistenz (IR), Bluthochdruck und einem veränderten Typ I und Typ IIa Faserverhältnis im Skelettmuskel. Die

Ratten erhielten 2 oder 4 Wochen lang TSJN 800 mg/kg/Tag. Die Kontrollen erhielten eine Lösung aus 2,5% Gummi arabicum.

Der systolische Blutdruck während des euglykämischen Clamp-Tests war in der T2DM-Gruppe signifikant höher als in der gesunden Kontroll-Gruppe. Eine 2-wöchige Therapie mit TSJN hatte keinen Einfluss auf den Blutdruck. Aber T2DM Ratten, die vier Wochen mit TSJN behandelt wurden, hatten einen deutlich niedrigeren systolischen Blutdruck als T2DM Ratten. Die durchschnittliche Glukoseinfusionsrate als Maß für die Insulinsensitivität war in der T2DM Gruppe signifikant niedriger als in der gesunden Kontrollgruppe (T2DM  $10,9 \pm 0,6$  und Kontrolle  $15,4 \pm 0,4$  mg/kg/min)  $p < 0,01$ ). Durch die Behandlung T2DM Ratten mit TSJN für 2 Wochen steigerte sich die Glukoseinfusionsrate im Vergleich zur T2DM Kontrollgruppe (T2DM+TSJN  $15,1 \pm 0,5$  und T2DM  $10,9 \pm 0,6$  mg/kg/min) signifikant. Der Anteil von Typ-I-Fasern im M. Soleus war bei T2DM Ratten signifikant verringert. Nach 2 Wochen Gabe von TSJN stieg der Anteil der Typ I Fasern signifikant an und normalisierte sich wieder. TSJN konnte die Insulinresistenz verbessern, den systolischen Blutdruck senken und die Muskelfaserzusammensetzung bei hypertensiven und insulinresistenten Ratten normalisieren TSJN könnte bei der Therapie von insulinresistenten, hypertensiven Patienten nützlich sein (Li et al., 2000).

**(C36) „Stimulation of insulin release in rats by Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine“ (Cheng J.-T. et al. 2001)**  
**Tierversuch**

Eine weitere Studie untersuchte die blutzuckersenkende Wirkung der Rezeptur "Die-Huang Wan" (= *Liuwei Dihuang Wan*), die in der TCM häufig zur Behandlung von diabetischen Erkrankungen eingesetzt wird. „Die-Huang-Wan“ (DHW) enthält Rehmanniae radix 8 g, Corni fructus 4 g Dioscoreae rhizoma 4 g, Moutan cortex 3 g, Alismatis rhizoma 3 g, Hoelen (Poria) 3 g.

Die Wirkung von DHW wurde in verschiedenen Dosierungen (5,0 mg/kg, 15,0 mg/kg oder 26,0 mg/kg) an drei verschiedenen Rattenmodelle analysiert: gesunde Wistar-Ratten, insulinresistente T2DM Ratten (NIDDM) (induziert durch rezidivierende Injektion von Langzeitinsulin) und STZ-induzierte T1DM-Ratten (IDDM).

Bei den gesunden Ratten nahm etwa 1 Stunde nach der oralen Verabreichung von DHW der Blutzucker dosisabhängig ab. DHW 26,0 mg/kg führte zu einer Senkung der Plasmaglukose von minus  $-19,8\pm 4,2\%$ . Durch Tolbutamid 10 mg/kg konnte die Plasmaglukose um minus  $-26,1\pm 5,1\%$  gesenkt werden. Bei insulinresistenten T2DM Ratten konnte die Plasmaglukose erst ab einer Dosis von DHW 26 mg/kg um minus  $-28,2\pm 5,2\%$  gesenkt werden. Bei T1DM Ratten konnte die Plasmaglukose durch DHW nicht gesenkt werden auch nicht bei Dosen höher als DHW 26,0 mg/kg. Dies deutet darauf hin, dass die Wirkung von DHW insulinabhängig ist. DHW scheint die Insulinsekretion dosisabhängig zu stimulieren. DHW scheint hilfreich bei der Verbesserung des T2DM zu sein, nicht aber bei T1DM (IDDM) (Cheng et al., 2001).

**(C37) „Jinlida reduces insulin resistance and ameliorates liver oxidative stress in high-fat fed rats“ (Liu Y. et al. 2015) Tierversuch**

*Jinlida* (JLD) Granulat von Shijiazhuang Yiling Pharmaceuticals, eine klassische TCM-Rezeptur aus 17 Einzelkräutern (mit *Rehmanniae radix*), wurde in China 2005 offiziell zur Behandlung von Typ-2-Diabetes (T2DM) zugelassen (National Drug Approval No. Z20050845e). JLD hatte in früheren Studien Insulinsensitivität verbessernde und der antioxidative Eigenschaften gezeigt.

An insulinresistenten Sprague Dawley Ratten analysierte diese Studie den Wirkmechanismus von JLD. Die Ratten entwickelten nach 6 Wochen fettreicher Nahrung (HF) eine Insulinresistenz. Die IR/T2DM Ratten wurden in fünf Gruppen unterteilt und 8 Wochen lang mit JLD-Pulver (0,75 g/kg/d JLD-L, 1,5 g/kg/d JLD-M oder 3,0 g/kg/d JLD-H) oder Metformin (200 mg/kg/d) (MET) therapiert. Gemessen wurden der Blutzucker, HbA1c, Nüchterninsulin (FINS), Blutfettwerte und antioxidative Enzyme. Die Insulinsensitivität wurde mithilfe eines intraperitonealen Glukosetoleranztests (ipGTT) und eines hyperinsulinämischen euglykämischen Clamp-Test bestimmt.

Veränderungen der Genexpressionen der wichtigsten Signalwegmoleküle, die die Glukoseaufnahme regulieren, einschließlich Insulinrezeptor (INSR), Insulinrezeptorsubstrat-1 (IRS-1), Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), Proteinkinase B (PKB/AKT) und Glukosetransporter Typ 2 (GLUT2) wurden durch quantitative RT-PCR bewertet. Die Proteinexpressionsspiegel und

Phosphorylierungslevel von IRS-1, AKT, JNK und p38MAPK wurden durch Western Blot bestimmt. Die Kontrollgruppen (gesund oder insulinresistent) erhielten nur 0,5% Natriumcarboxymethylcellulose.

Am Ende der 8-wöchigen Studiendauer zeigte die HF-Gruppe einen signifikanten Anstieg des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme im Vergleich zu gesunden Ratten ( $P < 0,05$ ). JLD verringerte dosisabhängig wie auch MET, das Körpergewicht ( $P < 0,05$ ), beeinflusste die Nahrungsaufnahme aber nicht signifikant. Dies weist darauf hin, dass die Verringerung des Körpergewichts unabhängig von der Nahrungsaufnahme war. HF-Ratten entwickelten im Vergleich zu gesunden Ratten eine signifikante Hyperglykämie, Hyperinsulinämie und Hyperlipidämie ( $P < 0,05$ ). Der BZ-, HbA1c- und Insulin-Spiegel war in der HF-Gruppe signifikant ( $P < 0,05$ ) erhöht. Die 8-wöchige Behandlung mit JLD-L, JLD-M, JLD-H oder MET senkte den Blutzucker-, HbA1c- und Seruminsulinspiegel dosisabhängig ( $P < 0,05$ ). MET senkte den erhöhten Blutzucker-Spiegel effektiver als JLD. Im ipGTT konnte JLD dosisabhängig wie auch MET die verstärkte Blutzucker Erhöhung nach 30 und 60 Minuten signifikant hemmen ( $P < 0,05$ ) und auch im euglykämischen hyperinsulinämischen Clamp-Test konnten JLD und MET die in der HF-Gruppe verringerte Glukoseverwertung nach 8 Wochen ( $P < 0,05$ ) wieder rückgängig machen ( $P < 0,05$ ). Die Ergebnisse zeigen, dass beide Arzneimittel vergleichbar die Insulinresistenz verringern können. Weiter konnte auch die Dyslipidämie (erhöhte TG-, TC-, LDL-C- und VLDL-C-Spiegel) der HF-Gruppe durch JLD-Behandlung dosisabhängig reduziert werden ( $P < 0,05$ ). JLD-H besserte die Dyslipidämie wirksamer als MET.

Die Lipidperoxidation (LPO) und die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies in der Leber waren in der HF-Gruppe im Vergleich zur gesunden Gruppe ( $P < 0,05$ ) signifikant erhöht. Dieser Anstieg wurde durch JLD und MET signifikant verringert ( $P < 0,05$ ). Die Aktivitäten der Enzyme Superoxiddismutase (SOD) und Glutathionperoxidase (GSH-Px) sowie der GSH-Spiegel waren in der HF-Gruppe ( $P < 0,05$ ) signifikant verringert. JLD- und MET konnte diese Entwicklung rückgängig machen ( $P < 0,05$ ).

Die Ergebnisse zeigen, dass JLD und MET oxidativen Stress in der Leber reduzieren können. Anschließend wurde analysiert, ob oxidativer Stress

verschiedene Signalwege induzieren kann. Sowohl der JNK- als auch der p38MAPK-Weg wurden nach 8 Wochen fettreicher Diät aktiviert. Parallel zur erhöhten Phosphorylierung von JNK und p38MAPK wurde die Phosphorylierung am Serin 636 in IRS-1 durch die fettreiche Diät aktiviert. Die obigen Änderungen führten zu einer beeinträchtigten Phosphorylierung von AKT.

Anschließend wurde untersucht, ob JNK und p38MAPK als Signalzwischenprodukte zur Verringerung der Insulinresistenz nach JLD- und Metformin-Behandlung fungierten. Wie erwartet kehrte die Verabreichung von JLD und Metformin die erhöhte Phosphorylierung von JNK und p38MAPK um. ( $P < 0,05$ ). In der Folge wurde die Serin-Phosphorylierung von IRS-1 reduziert und der AKT-vermittelte Insulinsignalweg durch verstärkte Phosphorylierung von AKT zu p-AKT aktiviert.

Die Ergebnisse zeigen, dass JLD und MET die Leberinsulinresistenz über die Aktivitätsverringern der JNK- und p38MAPK-Wege und Aktivierung des p-AKT Wegs verringern können. Die Ratten der insulinresistenten HF-Kontrollgruppe zeigten im Vergleich zur gesunden Kontroll-Gruppe eine signifikant ( $P < 0,05$ ) verringerte mRNA-Expression von INSR, IRS-1, PI3K, AKT und GLUT2.

JLD und MET führten zu einer moderaten Hochregulation von INSR, IRS-1, AKT und GLUT2 ( $P < 0,05$ ). Der mRNA-Spiegel von PI3K war nur in der MET-Gruppe ( $P < 0,05$ ) signifikant hochreguliert ( $P < 0,05$ ). Folglich scheint MET wirksamer zu sein als JLD (Liu, Y. et al., 2015).

**(C38) „Effect of Gosha-jinki-gan (Chinese herbal medicine: Niu-Che-Sen-Qi-Wan) on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Hu X. et al.2003) Tierversuch**

Gosha-jinki-gan (GJG) ist eine Modifikation der klassischen TCM Rezeptur Liuwei Dihuang Wan, welches zur Therapie von Diabetes mellitus häufig verwendet wird.

Im T2DM Rattentiermodell wurde die Wirkung von GJG auf die Insulinresistenz mit dem Euglykämischen-Clamp-Test untersucht. Sowohl T2DM Ratten und gesunde Kontrollratten erhielten eine Einmaldosis in 10-fach höherer Dosierung als eine vergleichbare Humandosis: 1x GJG (800 mg/kg) oder 0,9% NaCl-

Lösung (5ml/kg) oder 1x GJG (800 mg/kg) + NO Synthase-Inhibitor: N-Monomethyl-L-arginin (L-NMMA 1 mg/kg). Bei den T2DM Ratten T2DM waren das Körpergewicht und das Nüchterninsulin signifikant verringert, der Blutzucker signifikant erhöht und die Glukosemetabolisierungsrate (MCR) bei einer Insulininfusionsrate von 3,0mU/kg/min sign. um - 32% verringert.

Nach Therapie mit GJG stieg die MCR bei T2DM Ratten signifikant an. Durch den Zusatz von L-NMMA zur GJG-Therapie konnte die Wirkung von GJG aufgehoben werden. Bei gesunden Kontrollratten wurden keine signifikanten Unterschiede bei den MCR beobachtet.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass GJG die Glukose-Metabolisierung und die Insulinresistenz bei T2DM Ratten verbessern kann, möglicherweise über den Stickoxidweg (NO) (Hu et al., 2003).

**(C39) „Hypoglycemic effect of Rehmanniae Radix Preparata (Sookjihwang) extract in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Kang S.-J. et al. 2010)**

**Tierversuch**

Die Polarität eines Lösungsmittels (lipophiler oder hydrophiler) bei der Herstellung von Extrakten aus Rehmanniae radix praeparatae führte zu unterschiedlichen Auswirkungen auf Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels bei STZ T2DM Ratten. Untersucht wurden ein wässriger Rehmanniae praeparatae radix Extrakt (RRP-W), ein 50% Ethanol Extrakt (RRP-50) und ein 100% Ethanol Extrakt (RRP-100). Die orale Behandlung mit RRP-W, RRP-50, RRP-100 (5 mg/kg/d) bei T2DM Ratten über 21 Tage führte zu einer signifikanten, aber unterschiedlich stark ausgeprägten Abnahme des bei T2DM erhöhten BZ-Spiegels ( $p < 0,05$ ). Je lipophiler das Lösungsmittel war, desto stärker wurde der Blutzucker gesenkt. RRP-W: senkte den Blutzucker um 49%, RRP-50 um 58% und RRP-100 um 67%. Die bei T2DM pathologisch verringerten Enzymaktivitäten des Kohlehydratstoffwechsels bei T2DM (hepatische Glucokinase, 6-Phosphogluconat Dehydrogenase (6PGD), Glucose-6-phosphat Dehydrogenase (G6PDH), Acetyl-CoA-Carboxylase (ACC)) konnten durch die ethanolischen (lipophileren) Rehmanniae radix praeparatae Extrakte RRP-50/100 signifikant verbessert werden. Der wässrige Extrakt RRP-W konnte nur die Aktivität der Acetyl-CoA Carboxylase verbessern.

Der Plasma-Insulinspiegel wurde durch die orale Verabreichung der RRP-Ethanol-Extrakte nicht angehoben, durch die RRPW-Gruppe sank er sogar ab. ( $P < 0,05$ ). Dies deutete stark darauf hin, dass bestimmte lipidlösliche Substanzen in RRP unabhängig von der Insulinsekretion eine hypoglykämische Wirkung ausüben. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der RRP-Ethanol-Extrakt eine komplementäre nützliche Wirksamkeit bei der Behandlung von Diabetes zu haben scheint. Die modulatorischen Wirkungen von RRP-100 auf die Kohlenhydrat-Enzymaktivitäten scheinen für die Behandlung von Diabetes mellitus vielversprechend zu sein (Kang et al., 2010).

**(C40) „Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats“ (Hirotani Y. et al. 2007) Tierversuch**

*Ba-Wei-Di-Huang-Wan* (HJ) (= eine Erweiterung des Rezepts *Liuwei Dihuang Wan* +2 Drogen) enthält *Rehmanniae radix* (6 g), *Corni fructus* (3 g), *Dioscoreae rhizoma* (3 g), *Alismatis rhizoma* (3 g), *Poria* (3 g), *Moutan cortex* (2.5 g) plus *Cinnamomi cortex* (1 g), und *Aconiti tuber* (0.5 g). (chin. *Liu* = 6 und chin. *Ba* = 8) Bei STZ-T2DM Ratten, die Futterpellets mit HJ 1% Granulat erhielten, sank nach 4 Wochen signifikant der BZ-Spiegel. Trotz destruktiver Veränderungen der  $\beta$ -Pankreaszellen durch STZ, stieg der Insulinspiegel wieder an.

Der Blutzucker-Spiegel begann ab der dritten Woche in der T2DM + HJ 1% Gruppe signifikant zu fallen. (T2DM-Gp: 623,7 $\pm$ 27,9 mg/dl, T2DM +HJ 1%-Gp: 382,7 $\pm$ 122,8 mg/dl ( $p < 0,01$ )). Der Serum-Insulinspiegel lag bei gesunden Ratten zu Beginn bei 3,59 $\pm$ 1,37 ng/ml und bei T2DM Ratten bei 0,65 $\pm$ 0,04 ng/ml. In der 4. Woche stieg der Insulinspiegel in der T2DM +HJ 1% Gruppe auf 2,11 $\pm$ 9,59 ng/ml an. Der Pankreas Insulingehalt von gesunden Ratten betrug 463,8  $\pm$ 164,2 ng/mg, der von T2DM Ratten war mit 15,3  $\pm$ 3,6 ng/mg deutlich verringert ( $p < 0,01$ ).

Die Therapie mit HJ 1% erhöhte den Pankreas Insulingehalt auf fast das Doppelte: 28,2  $\pm$ 14,1 ng/mg ( $p < 0,01$ ). T2DM-Ratten hatten eine signifikant niedrige Serumamylase und Pankreas-Amylase-Gesamtaktivität. HJ 1% Therapie konnte die Pankreas-Amylase-Gesamtaktivität signifikant verbessern. HJ 1% scheint daher bei T2DM Ratten die Amylase-Sekretion, die

Insulinsynthese und Insulinfreisetzung zu erhöhen. HJ 1% konnte auch die bei T2DM pathologisch erhöhte GLUT2-Expression (Aufnahme und Freisetzung von Glukose in der Leber) normalisieren.

Die bei T2DM deutlich verringerte  $\beta$ -Zellfläche wurde durch HJ 1% Therapie nicht vergrößert. Der erhöhte Insulinspiegel kommt daher durch eine verstärkte Insulinsynthese oder Insulinsekretion zustande. HJ 1% scheint durch Verringerung der hepatischen Glukosefreisetzung und durch Erhöhung der Insulinsekretion aus Restpankreaszellen hypoglykämisch zu wirken. Da HJ den BZ nicht durch denselben Wirkmechanismus wie Insulin kontrolliert, könnte eine adjuvant Therapie mit HJ vorteilhaft sein und vor T2DM Komplikationen schützen (Hirotsani et al., 2007).

**(C41) „Rehmannia glutinosa (Gaertn.) DC. polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice“ (Zhou J. et al. 2015) Tierversuch**

Die Studie untersuchte die antihyperglykämische und anti-hyperlipidämische Wirkung der oralen Verabreichung der gereinigten Polysaccharidfraktion von Rehmanniae radix (RGP) und die zugrunde liegenden Mechanismen bei STZ-T2DM Mäusen. RGP, sulfatierte Polysaccharide, setzen sich aus Rhamnose, Arabinose, Mannose, Glucose und Galactose im Verhältnis von 1,00: 1,26: 0,73: 16,45: 30,40 zusammen.

RGP wurde in Dosen von 20, 40 und 80 mg/kg/d gesunden und T2DM Mäusen 4 Wochen lang oral verabreicht und mit destilliertem Wasser und Metformin als positive Kontrolle verglichen. Die Verabreichung von RGP 80 mg/kg/d verringerte bei T2DM Mäusen signifikant die Blutspiegel von Glukose, Gesamtcholesterin, Triglyceriden und LDL-Cholesterin und erhöhte den Blutspiegel von HDL-Cholesterin, das Körpergewicht, den Pankreasinsulingesamtgehalt, den Insulinspiegel und die basale sowie Glukose-stimulierte Insulinsekretion.

Ansonsten konnte RGP die erhöhte mRNA-Expression von PEPCK bei diabetischen Mäusen rückgängig machen und den reduzierten Glykogengehalt in der Leber erhöhen und normalisieren. RGP hatte starke entzündungshemmende und antioxidative Aktivitäten, RGP verringerte die Blutspiegel von TNF- $\alpha$ , IL-6, Monozyten-Chemoattraktant-Protein-1, MDA und

erhöhte Blutspiegel und Aktivitäten von SOD (Superoxiddismutase) und GPx (Glutathionperoxidase).

RGP konnte die Hyperglykämie, Hyperlipämie, vaskuläre Entzündungen und den oxidativen Stress bei STZ-induzierten diabetischen Mäusen wirksam verbessern und kann daher eine potenzielle therapeutische Option bei Diabetes sein. Es sind jedoch weitere Studien erforderlich, um den Wirkmechanismus und die Wirksamkeit von RGP als adjuvantes Therapeutikum zu bewerten (Zhou, Xu, Yan et al., 2015).

**(C42) „Ameliorating effect and potential mechanism of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on the impaired glucose metabolism in chronic stress rats fed with high-fat diet“ (Zhang R. et al. 2014) Tierversuch**

Ziel der Studie war es festzustellen, ob *Rehmannia glutinosa*-Oligosaccharide einen durch chronischen Stress und fettreiche Diät gestörten Glukosestoffwechsel bei Ratten verbessern können und deren möglichen Wirkmechanismus zu bestimmen. Wistar Ratten erhielten 5 Wochen eine fettreiche Diät und chronischen Stress. Die Interventionsgruppen erhielten *Rehmannia glutinosa*-Oligosaccharide (L-ROS 100 mg/kg/d und H-ROS 200 mg/kg/d). Das Körpergewicht, die Nüchtern glukose, ein intraperitonealer Glukosetoleranztest, die Plasmalipide, die Gluconeogenese, der Glykogengehalt, die Kortikosteron-, Insulin- und Leptin Spiegel wurden bei Ratten mit und ohne Belastung, mit und ohne L-ROS/ H-ROS Gabe sowie unter Therapie mit Ginseng-Saponinen (TSPG) verglichen. Ginseng Saponine wurden als positive Kontrolle verwendet, da sie hypoglykämische Wirkungen bei einer durch Stress induzierten Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achsenfunktion besitzen.

Die ROS-Verabreichung (L-ROS 100 mg/kg/d und H-ROS 200 mg/kg/d) führte bei gestressten und fettreich ernährten Ratten dosisabhängig nach 5 Wochen zur Erhöhung des pathologisch erniedrigten Körpergewichts und Organgewichts von Thymus und Milz, zur Senkung des erhöhten FBG, zur Erhöhung des Glykogengehalts in Leber und Muskeln, zur Hemmung der Gluconeogenese, zur Verringerung des FFA-, TG- und TC-Spiegel. Weiter wurde der Kortikosteron-Spiegel verringert und der Leptinspiegel erhöht. L-ROS/ H-ROS konnten die

beeinträchtigte Glukosetoleranz signifikant verbessern. Der im chronischen Stress-Modell (CS) im Vergleich zur Kontrollgruppe um 73,9% ( $p < 0,01$ ) angestiegene Kortison-Spiegel wurde nach 5 Wochen ROS-Behandlung um 16,9% (L-ROS,  $p < 0,05$ ) bzw. um 21,5% (H-ROS,  $p < 0,05$ ) gesenkt. Der Insulinspiegel stieg um 5,8% (L-ROS) bzw. um 17,4% (H-ROS) an, was darauf hinweist, dass Schädigungen der Inselfunktion durch die ROS-Verabreichung verringert werden konnten.

Der potenzielle Wirkmechanismus könnte durch die Wiederherstellung der Glukosehomöostase im neuroendokrinen Immunmodulationsnetzwerk durch multiple Verknüpfungen und Ansatzpunkte vermittelt werden. (Zhang et al., 2014)

**(C43) „Evaluating the antidiabetic effects of Chinese herbal medicine: Xiao-Ke-An in 3T3-L1 cells and KKAY mice using both conventional and holistic omics approaches“ (Yang Z. et al. 2015) Tierversuch/ Zellkultur**

Die TCM-Rezeptur Xiao-Ke-An (XKA) wird zur Behandlung von Typ 2 Diabetes mellitus angewendet. Xiao-Ke-An (XKA) ist ein traditionelles chinesisches Arzneimittel für das TCM *Xiaoke* Syndrom (T2DM in der TCM), welches von der chinesischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde dafür zugelassen wurde. XKA konnte in früheren Studien Hyperglykämie und Hyperlipämie lindern.

XKA wird aus acht pflanzlichen Arzneimitteln, darunter *Rehmanniae radix*, *Anemarrhenae rhizoma*, *Coptidis rhizoma*, *Lycii cortex*, *Lycii fructus*, *Polygonati odorati rhizoma*, *Ginseng radix* und *Salviae miltiorrhizae radix* im Verhältnis 6:5:2:2:3:2:2:2 mit 70% Ethanol Extrakt hergestellt.

XKA 500/ 250  $\mu\text{g/ml}$  übten keinen Einfluss auf die Zellüberlebenszeit aus. Mit Ölrot-O-Färbung wurde die intrazelluläre Lipidansammlung bestimmt. Beide Konzentrationen konnten wirksam die 3T3-L1 Präadipozyten-Differenzierung zu Adipozyten hemmen ( $p < 0,01$ ). Der intrazelluläre Gesamtcholesterin- (TC)- und Triglycerid- (TG) Gehalt konnte durch XKA 500/250  $\mu\text{g/ml}$  signifikant um 41,3% ( $p < 0,01$ ) bzw. um 25,0% ( $p < 0,05$ ) verringert werden.

Im T2DM-KKAY-Maus-Modell wurden signifikant höhere Blutzuckerwerte im Vergleich zu gesunden C57BL/6J Mäusen gemessen. Die Therapie mit XKA

1,5 mg/kg senkte nach 4 Wochen den Nüchtern-Blutzuckerspiegel und den postprandialen Blutzuckerspiegel um 26,4% ( $p < 0,01$ ) bzw. 16,8%. XKA 1,5 mg/kg zeigte die gleiche Wirkung wie Metformin. T2DM-KKAY Mäuse litten unter einer Dyslipidämie. Durch XKA 1,5 mg/kg konnte der TG-Spiegel um 30,3% gesenkt und der HDL-C Spiegel um 24,5% erhöht werden. Das Körpergewicht der gesunden C57BL/6J Mäuse war signifikant geringer. Metformin und XKA 1,5 mg/kg hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Körpergewicht von T2DM-KKAY-Mäusen.

TCM-Arzneimittel üben wie viele andere pflanzliche Arzneimittel multiple Wirkungen durch Mehrkomponentenmischungen aus. Zur Erfassung dieser komplexen Wirkungen wurde in dieser Studie eine Strategie der Integration von Netzwerkpharmakologie-Analysetechnologie und Omics-Daten verwendet. Als Schlüsselgewebe zur Regulierung von Stoffwechselwegen wurde das Lebergewebe von Mäusen untersucht. In einer vorherigen Studie war ein T2DM-assoziiertes molekulares Netzwerk mit T2DM-bezogenen Stoffwechselwegen aufgebaut worden. Die Microarray-Daten der Leber wurden in dieses molekulare T2DM-Netzwerk integriert. Zur Bewertung der Wirksamkeit von XKA auf Molekularebene wurden dessen Umkehrraten  $R_r$  (= Reverse rate) bezüglich veränderter Genexpressionen im diabetischen Modell untersucht. Die  $R_r$ -Werte wurden den Knoten im T2DM-Netzwerk zugeordnet.

Bei T2DM-KKAY-Mäusen waren 71 Gene up- und 91 Gene down-reguliert. Diese Veränderungen wurden zu 93,0% (66 von 71) bei den up-regulierten und zu 80,2% (73 von 91) bei den down-regulierten Genen durch XKA wieder rückgängig gemacht. Insgesamt konnten XKA 68% (568 von 835) der veränderten Genexpression wieder rückgängig machen. Um die Wirksamkeit von XKA quantitativ zu bewerten, wurden mehrere mit dem Netzwerkwiederherstellungsindex (NRI = Network recovery index) verbundene Indizes berechnet.  $R_r$ -up,  $R_r$ -down und  $R_r$ -total betragen 0,930, 0,802 bzw. 0,680. Die Werte von  $R_r$ -up und  $R_r$ -down waren beide höher als die von  $R_r$ -total, was implizierte, dass XKA im Krankheitszustand größere umkehrende Effekte in stark abweichenden Knoten zeigte. Der NRI von XKA wurde mit 0,804 berechnet, was auf eine gute Netzwerk-Wiederherstellungs-Wirkung von XKA hinweist.

Die NRIs der T2DM-bezogenen Signalwege sind nützliche Hinweise auf die wahrscheinlichen Wirkmechanismen von XKA. Die Top-2-NRIs stammten aus dem „Glykolyse- und Gluconeogenese-Weg“ sowie dem „Fettsäuresynthese- und Fettsäurestoffwechsel-Weg“ mit NRIs von 0,947 bzw. 0,938.

XKA verbesserte die Glukosehomöostase, den Fettstoffwechsel, hatte antidiabetische Wirkungen und verringerte die Insulinresistenz bei T2DM-KKAY-Mäusen. Auf molekularer Ebene konnte XKA Veränderungen der Genexpression, die bei T2DM auftraten, umkehren (Yang et al., 2015).

**(C44) „Hypoglycemic effect of catalpol on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice by increasing skeletal muscle mitochondrial biogenesis“ (Li X. et al.2014) Tierversuch**

Die Studie untersuchte die hypoglykämischen Wirkungen von Catalpol, einem Iridoidglykosid aus *Rehmanniae radix*. Von Interesse waren die bei T2DM vorliegenden mitochondrialen Dysfunktionen. Diese wurden 4 Wochen lang bei STZ-T2DM C57BL/6J Mäusen untersucht. Dabei wurden die Wirkungen von Catalpol 50 mg/kg/d, 100 mg/kg/d und 200 mg/kg/d, Metformin 200 mg/kg/d oder nur die Gabe von destilliertem Wasser wurden verglichen.

Catalpol hatte auf das bei T2DM Mäusen erniedrigte Körpergewicht keinen Einfluss, Metformin erhöhte es nach 3 Wochen Therapie signifikant. Catalpol reduzierte ab der 2. Woche dosisabhängig den Nüchternblutzucker (FBG). Im intraperitonealen Glukose-Toleranztest hatten T2DM Mäuse, die mit Catalpol 200 mg/kg/d behandelt wurden, nach 30, 60 und 120 min. eine signifikant höhere Glukosemetabolisierungsrate ( $P < 0,01$ ) im Vergleich zur diabetischen Modellgruppe. Der Blutzuckerabfall entsprach dem von Metformin. Die maximale Glukosemetabolisierungsrate wurde mit Catalpol 200 mg/kg/d erreicht. Die Hyperlipidämie bei T2DM Mäusen wurden deutlich gebessert. Catalpol zeigte eine dosisabhängige Verringerung der TG- und TC-Spiegel Insbesondere reduzierten Catalpol (200 mg/kg/d) als auch Metformin (200 mg/kg/d) signifikant die TG ( $P < 0,01$ ) um 30% und 35% und die TC um 45% und 36% im Vergleich zu T2DM-Modell Mäusen.

Der mitochondriale ATP-Gehalt der Skelettmuskulatur von T2DM Mäusen war im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe ( $P < 0,01$ ) um das 2,0-fache verringert.

Dieser Effekt konnte dosisabhängig durch orale Verabreichung von Catalpol wieder rückgängig gemacht werden. Die ATP-Bildung erhöhte sich signifikant ( $P < 0,01$ ) nach Verabreichung von 200 mg/kg/d und 100 mg/kg/d Catalpol im Vergleich zum T2DM Mausmodell um das 3,0- und 2,5-fache. Die Verabreichung von Metformin zeigte jedoch keine signifikanten Veränderungen des ATP-Gehalts.

Das Mitochondrien-Membranpotential im Skelettmuskel von T2DM Mäusen war im Vergleich zu gesunden Mäusen um 60% verringert. Durch die Catalpol-Behandlung stieg das Membranpotential dosisabhängig wieder an. Catalpol 200 mg/kg/d konnten das Membranpotential nahezu normalisieren.

Die Therapie mit Metformin verbesserte das Membranpotential nicht. Die Zahl der mtDNA Kopien von T2DM Mäusen war im Vergleich zu den gesunden Mäusen um 30% verringert ( $P < 0,05$ ). Nach der Catalpol Therapie zeigte sich ein signifikanter dosisabhängiger Anstieg der mtDNA Kopien. Im Gegensatz dazu wurde bei Metformin 200 mg/kg/d keine Verbesserung beobachtet. Die Muskel-Mitochondrien-Ultrastruktur von T2DM Mäusen zeigte ausgedehnte Mitochondrien-Läsionen wie eine gestörte Kristallanordnung, Verlust von Innen- und Außenmembranen sowie eine Verringerung der Dichte der Mitochondrien. Die Verabreichung von 200 mg/kg/d Catalpol konnte die mitochondrialen Schädigungen wieder normalisieren. Der relative mRNA-Spiegel von PGC1 $\alpha$  im Skelettmuskel von T2DM Mäusen war um 45% verringert ( $P < 0,01$ ), konnte aber durch die Therapie mit Catalpol dosisabhängig hochreguliert werden. Metformin hatte keinen Effekt auf den PGC1 $\alpha$  Spiegel.

Die Ergebnisse weisen stark darauf hin, dass die hypoglykämische Wirkung von Catalpol durch die Verbesserung der mitochondrialen Dysfunktion bei T2DM Mäusen und der Hochregulierung von PGC1 $\alpha$  zustande kommt. Daneben verringert Catalpol den oxidativen Stress und die Insulinresistenz. Catalpol könnte ein mögliches Therapeutikum zur Behandlung der Insulinresistenz und T2DM sein (Li et al., 2014).

**(C45) „Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF-κB pathways“ (Zhou J. et al. 2015) Tierversuch**

Durch fettreiche Diät (HFD) entwickelten C57BL/6J Mäuse eine Insulinresistenz, Adipositas und eine Entzündung des Fettgewebes. Die Therapie mit Catalpol 100 mg/kg/d für 4 Wochen hatte keinen Einfluss auf das Körpergewicht der Mäuse, verbesserte jedoch deren Nüchternblutzucker (FBG), Nüchterninsulinspiegel (FINS), die Glukosetoleranz (IGT), die Insulinresistenz (IR) und den HOMA-IR-Wert signifikant. Ferner verringerte Catalpol die bei insulinresistenten Mäusen erhöhte Infiltration von Makrophagen in das Fettgewebe sowie die erhöhte mRNA-Expression von M1 proinflammatorischen Zytokinen (TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, iNOS, CD11c) im Fettgewebe. Andererseits steigerte Catalpol die antiinflammatorischen M2-Genexpressionen (Arginase1, Ym-1, IL-10, MGL1, Clec7a, MMR) im Fettgewebe. Catalpol verminderte signifikant die Entzündungsreaktion im adipösen Gewebe.

Gleichzeitig unterdrückte Catalpol signifikant die Signalwege der c-Jun-NH<sub>2</sub>-terminalen Kinase (JNK) und des Kernfaktors Kappa B (NF-κB) im Fettgewebe. Catalpol konnte die Phosphorylierung von JNK und IKKβ (Aktivierung der Signalwege) verringern und damit die Entzündungsreaktion bei den adipösen insulinresistenten Mäusen signifikant hemmen (p<0,01). Die Studie zeigt neue Mechanismen der antidiabetischen Wirkung. Catalpol verringerte die durch fettreiche Ernährung induzierte Insulinresistenz bei Mäusen durch Verringerung der Entzündung im Fettgewebe und Hemmung der JNK- und NF-κB-Wege. Catalpol könnte bei der adjuvanten Therapie von T2DM hilfreich sein (Zhou et al. 2015a).

**(C46) „Antidiabetic and antioxidative effect of jiang tang xiao ke granule in high-fat diet and low-dose streptozotocin induced diabetic rats“ (Zhao D.-D. et al.2014) Tierversuch**

*Jiang Tang Xiao Ke* (JTXK) Granulat, ein pflanzliches TCM-Antidiabetes-Arzneimittel enthält *Rehmannia radix*, *Corni fructus*, *Ginseng radix*, *Salviae miltiorrhizae radix*, *Coptidis rhizoma* (3:1:1:3:1). 4 Wochen lang wurden JTXK-Granulat (9 g/kg/d Rohdrogenäquivalent) und Pioglitazon 1,5 mg/kg/d (positive

Kontrolle) an STZ-T2DM-Ratten bei fettreicher Diät oral verabreicht. Untersucht wurden die Wirkungen auf den Blutzucker, die Blutfettwerte und den oxidativen Stress.

Bei T2DM Ratten stieg der Nüchternblutzucker (FBG) und den Blutzucker (BZ) auf das Vierfache an. Im Vergleich zu den T2DM Ratten konnte JTXK-Granulat den FBG um 12% und den BZ um 16% senken. Pioglitazon senkte den FBG um 14% und den BZ um 17%. ( $p < 0,05$ ).

JTXK-Granulat oder Pioglitazon konnten die bei T2DM signifikant erhöhten TC-, TG- und LDL-C-Spiegel signifikant senken und den erniedrigten HDL-C-Spiegel wieder anheben: JTXK senkte: TC um 33%, TG um 57% und LDL-C um 44% und hob HDL-C um 69% an. Pioglitazon senkte: TC um 34%, TG um 73% und LDL-C um 46%. HDL-C. stieg um 31% an ( $p < 0,05$ ). JTXK-Granulat verringerte den oxidativen Stress. Der oxidative Stressmarker Malondialdehyd (Lipidperoxidationsprodukt) und der Stickoxid-Serumspiegel fielen um 34% bzw. 52%, dabei stieg das den oxidativen Stress verringende Enzym Superoxiddismutase im Serum um 60%. JTXK-Granulat senkte die Alanin-Aminotransferase-Aktivität (ALT/GPT) bis zu 50% und verringerte pathologische Veränderungen des Pankreas- und Lebergewebes bei T2DM-Ratten. T2DM-Ratten hatten schmalere Pankreasinselzellen mit vergrößerten Azini, nekrotische Zellen, Zellen mit pyknischen Zellkernen und dichtem eosinophilem Zytoplasma. JTXK und Pioglitazon verbesserten die Pankreasinsel-Struktur. Die T2DM Leber wies eine massive Steatosis, Lymphozyteninfiltrationen und Leberzellhypertrophien auf. Pioglitazon machte diese pathologischen Erscheinungen teilweise rückgängig und JTXK konnte die Steatose lindern. JTXK-Granulat könnte ein wirksames adjuvantes Arzneimittel bei der Therapie von Diabetes mellitus sein (Zhao et al., 2014).

**(C47) „Putative identification of components in Zengye Decoction and their effects on glucose consumption and lipogenesis in insulin-induced insulin-resistant HepG2 cells“ (Liu Z. et al. 2018) Zellkulturstudie**

Zengye Decoction (ZYD) ist eine klassische TCM-Rezeptur, die zur Behandlung von TCM "Yin-Mangel" Krankheiten, wie *Xiaoke* (Diabetes mellitus), verwendet wird. Sie besteht aus *Scrophulariae radix*, *Rehmanniae radix* und *Ophiopogonis*

rhizoma (5:4:4) Über die Inhaltsstoffe, pharmakologische Wirkungen und zugrunde liegende Wirkmechanismen sind jedoch nur wenige Informationen verfügbar.

Diese Studie identifizierte 45 aktive Inhaltsstoffe, darunter Iridoid-Glykoside wie Catalpol, Aucubin und Harpagid als Hauptinhaltsstoffe.

Mit insulinresistenten Hepatozyten (IR-HepG2-Zellen) wurden Auswirkungen und Wirkmechanismen von ZYD (0,17, 0,5 und 1,5µg/ml) hinsichtlich der Glukose-Aufnahme, des Glukose-Verbrauchs und der Lipogenese bewertet. Die Lipogenese in IR-HepG2-Zellen wurde durch Färbung mit Ölrot O (ORO) untersucht. Mit Western Blots wurden Veränderungen einiger Schlüsselfaktoren im Kontext mit dem Glukosestoffwechsel und der Lipogenese beobachtet. ZYD (1,5µg/ml) hatte inhibitorische Wirkung auf das Wachstum von IR-HepG2-Zellen. ZYD (0,5 und 1,5µg/ml) erhöhten den Glukose-Verbrauch, die Glukose-Aufnahme und verringerten die Lipogenese in den IR-HepG2-Zellen signifikant. Die Western-Blot-Studien ergaben, dass ZYD in IR-HepG2-Zellen die Phosphorylierung der AMP-aktivierter Proteinkinase- $\alpha$  (AMPK $\alpha$ ), der Acetyl-CoA-Carboxylase-1 (pACC1) und der Carnitin-Palmitoyltransferase-1A (CPT1A) steigerte und die Hexokinase (HK) hochregulierte.

Diese Ergebnisse zeigen, dass ZYD die Glukose-Aufnahme und den Glukose-Umsatz fördert sowie die Lipogenese in IR-HepG2-Zellen abschwächt. Der Wirkmechanismus könnte mit der aktivierenden Phosphorylierung von AMPK $\alpha$  sowie der Regulierung nachgeschalteter Faktoren wie HK, pACC1 und CPT1A zusammenhängen (Liu, Z. et al., 2018).

**(C48) „Rehmannia glutinosa suppresses inflammatory responses elicited by advanced glycation end products“ (Baek G.-H. et al. 2012)**  
**Zellkulturstudie**

Durch nicht-enzymatische Maillard Reaktionen zwischen Proteinen und reduzierenden Zuckern entstehen Advanced Glycation Endproducts (AGEs). Diese binden an den Rezeptor RAGE und führen zu Entzündungsreaktionen und einem schnellen intrazellulären Anstieg von Reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). In der Folge kommt es zu diabetischen Folgekrankheiten wie diabetische

Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie, zur Proliferation vaskulärer glatter Muskelzellen und zur Arteriosklerose.

Die Zellkulturstudie untersuchte die Auswirkungen von *Rehmanniae radix* (= Saeng-jihwang in Korea: „SJH“) auf durch AGEs induzierte Entzündungsreaktionen und Bildung von ROS.

AGEs werden in Entzündungszellen gespeichert, induzieren die Sekretion von inflammatorischen Zytokinen, die zur Produktion der reaktiven Sauerstoffspezies führen. AGEs halten die Sekretion von wachstumsfördernden Zytokinen aufrecht und induzieren Apoptose.

*Rehmanniae radix* 100 g/ wässriges Dekokt ergaben 8.4 g Lyophilisat. Daraus wurden die Untersuchungslösungen mit 0,1 mg/ml, 0,5 mg/ml, 1,0 mg/ml *Rehmanniae radix* („SJH“) hergestellt. Sie hatten keinen Einfluss auf die Zellüberlebensfähigkeit. Mittels Western Blotting und semi-quantitative RT-PCR wurden die Wirkungen von *Rehmanniae radix* analysiert. *Rehmanniae radix* hatte *in vitro* im 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)-Test eine hohe Radikalfängeraktivität. Die antioxidative Kapazität war etwas geringer als die der positiven Kontrolle BHT (Butylhydroxytoluol). Bei mit AGEs inkubierten THP-1 Zellen hemmte *Rehmanniae radix* dosisabhängig die Bildung von intrazellulären ROS. Die Vorbehandlung von THP-1 Zellen mit *Rehmanniae radix* Extrakt unterdrückte dosisabhängig die Expression proinflammatorischer Gene, einschließlich TNF- $\alpha$ , MCP-1, IP-10, COX-2, RAGE und iNOS und führte zur Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivität. Die COX-1 Expression (NF- $\kappa$ B unabhängig) wurde nicht beeinflusst. Ein Lipopolysaccharid (LPS) Zusatz führt zu einer NF- $\kappa$ B vermittelten Expression von iNOS/NO. Die Vorbehandlung mit *Rehmanniae radix* Extrakt konnte die iNOS/NO Bildung signifikant hemmen.

Die therapeutischen Wirkungen von *Rehmanniae radix* bei Diabetes mellitus sind assoziiert mit einer Unterdrückung von Entzündungsmediatoren und der RAGE Expression. *Rehmanniae radix* könnte ein alternatives Therapeutikum für Diabetes-assoziierte Erkrankungen sein (Baek et al., 2012).

**(C49) „Extracts of Rehmanniae radix, Ginseng radix and Scutellariae radix improve glucose-stimulated insulin secretion and beta-cell proliferation through IRS-2 induction“ (Park S.M. et al. 2008) Zellkultur-Studie**

Die  $\beta$ -Zelldysfunktion ist ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung von T2DM. Sie hängt mit der Beeinträchtigung der Insulin-IGF-1-Signalkaskade (Insulin-like growth factor-1) durch das Insulinrezeptorsubstrat-2 (IRS-2) zusammen.

Bei sechs TCM-Kräutern, die in der TCM zur Behandlung von Diabetes verwendet werden, wurde untersucht, ob sie die IRS-2-Induktion bei Pankreas- $\beta$ -Zellen von Ratten fördern, die Glukose stimulierte Insulinsekretion und das Überleben von Pankreas- $\beta$ -Zellen verbessern können. (Galla rhois, Rehmanniae radix, Machilus thunbergii cortex, Polygonatum radix, Ginseng radix, Scutellariae radix).

Ratten-Pankreas-Inselzellen wurden in Glukose-Lösung mit niedriger oder hoher Konzentration (5mM /20mM) 16h inkubiert. Durch die hohe Glukosekonzentration (20mM) konnte die Glukose-stimulierte Insulinsekretion um das 4-fache gesteigert werden. Die niedrige Glukosekonzentration (5mM) hatte kein Effekt auf die Insulinsekretion. Nach 16 Stunden wurden 50  $\mu$ g/ml Rehmanniae radix (hergestellt aus 70% EtOH-Extrakt) zugesetzt. Als positive Kontrolle diente Exendin-4 (2,5 nM), ein Glukagon-like-Peptid (GLP-1) Agonist, der die Insulinsekretion verstärkt. Von den sechs TCM-Drogen verstärkten Rehmanniae radix, Ginseng radix und Scutellariae radix die Glukose-stimulierte Insulinsekretion signifikant um 49%, 67% und 58%. Die Kräuter induzierten die Expression von IRS-2, Pankreas-Duodenum-Homöobox-1 (PDX-1) und die Glucokinase. Der erhöhte Glucokinase-Spiegel könnte die Verstärkung der Glucose-stimulierten Insulinsekretion mit diesen Extrakten erklären. Eine erhöhte PDX-1-Expression war mit einer Proliferation und verlängerter Überlebenszeit von  $\beta$ -Zellen verbunden. Rehmanniae radix, hatte wie Ginseng radix und Scutellariae radix eine ähnliche insulinotrope Wirkung wie Exendin-4 (Park, S. M. et al., 2008).

**(C50) „Catalpol suppresses advanced glycation end-products-induced inflammatory responses through inhibition of reactive oxygen species in human monocytic THP-1 cells“ (Choi H.-J. et al. 2013) Zellkultur-Studie**

Die frischen Wurzeln von *Rehmannia glutinosa* Libosch werden in der Traditionellen Koreanischen Medizin zur Behandlung von Diabetes verwendet. Sie haben die Fähigkeit, die Advanced Glycationendproducts (AGEs)-vermittelte Entzündungsreaktion in THP-1-Zellen zu unterdrücken. Die AGE-Bindung an den Rezeptor (RAGE) verstärkt die ROS-Bildung durch die NADPH-Oxidase. ROS bewirken eine NF- $\kappa$ B Translokation in den Zellkern.

NF- $\kappa$ B veranlasst dort eine erhöhte Transkriptionsaktivität von proinflammatorischen Zytokinen. Der Hauptinhaltsstoff Catalpol reduzierte die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie MCP-1 (chemotaktisches Monozytenprotein-1), TNF- $\alpha$ , iNOS und den Rezeptor für AGE (RAGE). Die transkriptionelle Aktivierung von NF- $\kappa$ B wurde durch Catalpol deutlich reduziert. Catalpol unterdrückte auch die AGE-induzierte Phosphorylierung von MAP-Kinasen, den Abbau von I $\kappa$ B $\alpha$  und die Kerntranslokation von NF- $\kappa$ B. Die durch AGEs hervorgerufene Bildung von intrazellulären reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) wurde durch Catalpol unterdrückt, indem es als Radikalfänger wirkte und die NADPH-Oxidase-Aktivität inhibierte.

Catalpol könnte zur Prophylaxe von AGE-vermittelten diabetischen Komplikationen beitragen (Choi et al., 2013).

## 4.5 Risk of Bias Assessment

Flow-chart: Prozess der Studienauswahl für das Risk of Bias Quality Assessment nach EPHPP (Effective Health Practice Project)

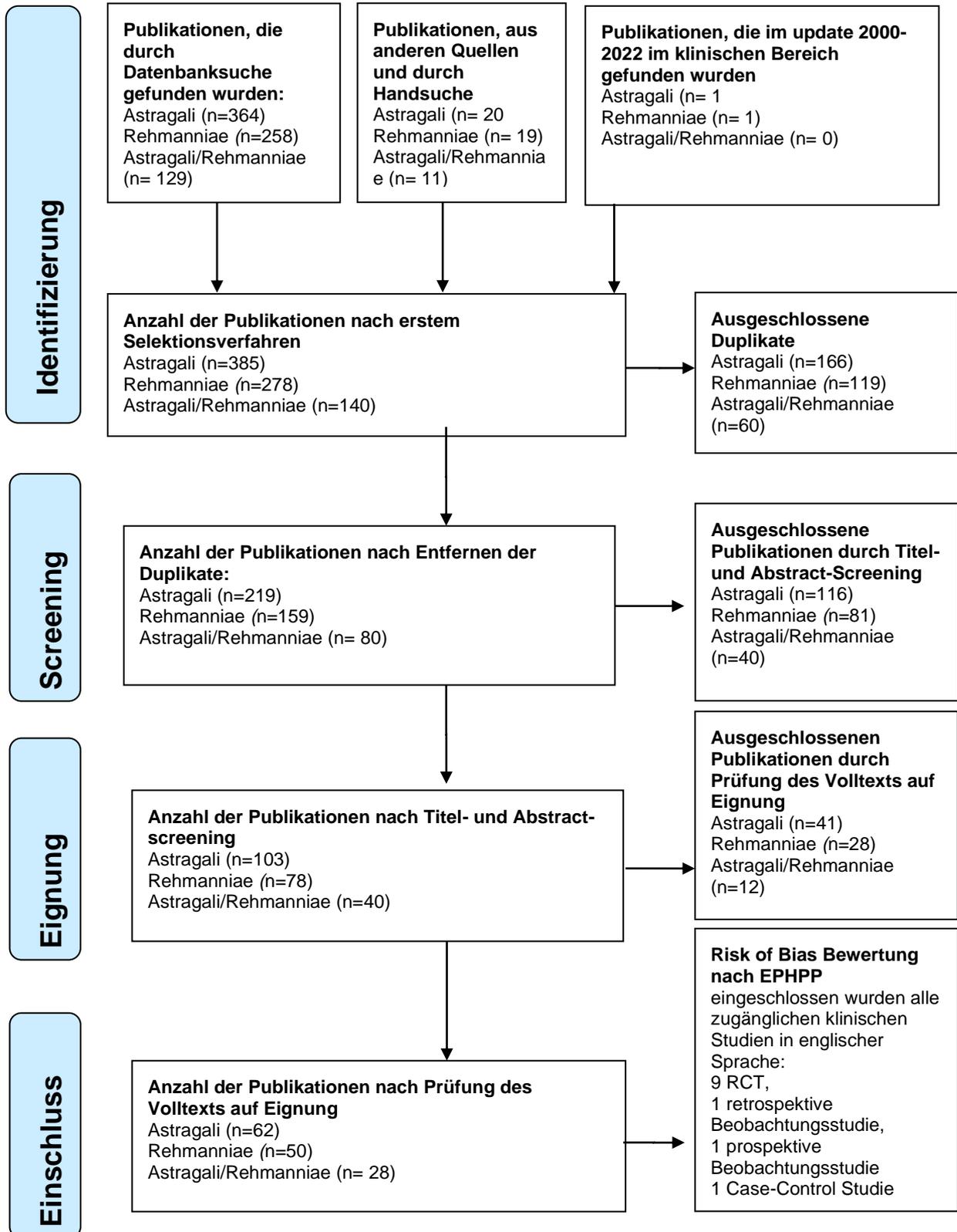


Abbildung 6: Studienauswahl Risk of Bias Assessment nach EPHPP

Zur Bewertung des Bias-Risikos wurden alle verfügbaren, englischsprachigen klinischen Studien (RCTs und Beobachtungsstudien) zu Astragali radix und Rehmanniae radix in die Qualitätsprüfung einbezogen. Alle eingeschlossenen Meta-Analysen und Systematischen Reviews wurden ebenfalls auf relevante Studien überprüft. Die Durchsicht zeigte einerseits, dass alle englischsprachigen Studien der Meta-Analysen und systematischen Reviews schon erfasst waren und andererseits, dass diese Meta-Analysen und Systematischen Reviews überwiegend chinesischsprachige RCT's analysierten.

<b>Risk of Bias Assessment: Prozess der Studienauswahl</b>				
<b>Astragali radix, Rehmanniae radix/Rehmanniae radix praep.</b>				<b>Einschluss</b>
<b>A1</b> Grant S.J. 2009	Meta-Analyse Cochrane Review	16 RCT	15 <b>chin.</b> RCT 1 engl. RCT	- <i>andere Drogen</i>
<b>A2</b> Jin D. 2019	Meta-Analyse	10 RCT	4 <b>chin.</b> RCT 5 engl. RCT 1 engl. RCT	- <i>andere Drogen</i> (C5 doppelt)
<b>A3</b> Pang B. 2018	Meta-Analyse	18 RCT	15 <b>chin.</b> RCT 1 engl. RCT 2 engl. RCT	- <i>andere Drogen</i> (B3 doppelt) (B5 doppelt)
<b>A4</b> Liu J.P. 2014	Systematischer Cochrane Review	66 RCT	60 <b>chin.</b> RCT 6 engl. RCT	- <i>andere Drogen</i>
<b>A5</b> Yu A. 2018	Systematischer Review	58 RCT	55 <b>chin.</b> RCT 2 engl. RCT 1 engl. RCT	<i>andere Drogen</i> (B6 doppelt)
<b>A6</b> Gu X. 2016	Prospektive Beobachtungsstudie	1 PB- Studie	1 engl. Studie	<b>Einschluss: A6</b>

Tabelle 10: Risk of Bias Assessment Astragali radix, Rehmanniae radix (praep.)

<b>Astragali radix</b>				<b>Einschluss</b>
<b>B0</b> Tian H. 2016	Meta-Analyse	13 RCT	13 <b>chin.</b> RCT	-
<b>B1</b> Gao H. 2019	Meta-Analyse	17 RCT	17 <b>chin.</b> RCT	-
<b>B2</b> Pang B. 2017	Meta-Analyse	6 RCT	5 <b>chin.</b> RCT 1 engl. RCT	- (B5 doppelt)
<b>B3</b> Wei Y. 2008	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: B3</b>
<b>B4</b> Wang H. 2017	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: B4</b>
<b>B5</b> Lian F. 2014	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: B5</b>
<b>B6</b> Chao M. 2009	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: B6</b>
<b>B7</b> Zhu L. 2000	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: B7</b>

Tabelle 11: Risk of Bias assessment: Astragali radix

<b>Rehmanniae radix/Rehmanniae radix praep.</b>				<b>Einschluss</b>
<b>C1</b> Pu R. 2013	Meta-Analyse	16 RCT	16 <b>chin.</b> RCT	-
<b>C2</b> Lian F. 2019	Meta-Analyse	15 RCT	14 <b>chin.</b> RCT 1 engl. RCT	- (C5 doppelt)
<b>C3</b> Liu Z. 2016	Systematischer Review über system. Reviews + Metaanalysen	18 RCT	18 <b>chin.</b> RCT	-
<b>C4</b> Guo Q. 2016	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: C4</b>
<b>C5</b> Lian F. 2015	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: C5</b>
<b>C6</b> Uno T. 2005	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: C6</b>
<b>C7</b> Duan X. 2007	RCT	1 RCT	1 engl. RCT	<b>Einschluss: C7</b>
<b>C8</b> Gu X. 2016	Retrospektive Beobachtungsstudie	1 RB- Studie	1 engl. Studie	<b>Einschluss: C8</b>
<b>C9</b> Chen H.-H. 2021	Retrospektive Case-Control Studie	1 RCC- Studie	1 engl. Studie	<b>Einschluss: C9</b>

Tabelle 12: Risk of Bias assessment: Rehmanniae radix (praep.)

Unter Verwendung des kanadischen „Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool for Quantitative Studies“ (EPHPP-QAT) wurden in jeder Studie die 6 Einzelkomponenten: Selection Bias, Study Design, Confounders, Blinding, Data Collection Methods und Withdrawals and Drop-outs mit *strong*, *moderate* oder *weak* bewertet. Studien, bei denen keine Einzelkomponente mit *weak* bewertet wurde, erhielten im Endergebnis die Bewertung *strong*. Wurde eine Einzelkomponente mit *weak* bewertet, erhielt die Studie *moderate*. Wurden mehr als eine Einzelkomponente mit *weak* bewertet, erhielt die Studie in der Gesamtbewertung *weak*.

	Selection Bias	Study Design	Confounders	Blinding	Data Collection Methods	Withdrawals and Dropouts	
Huang C.-Y. 2013	+	+	+	+	++	-	<b>MODERATE</b>
Wei Y.; Hong Y. 2008	+	++	++	-	++	++	<b>MODERATE</b>
Wang H.; Guo L. 2017	+	++	++	++	++	++	<b>STRONG</b>
Lian F.; Li G. 2014	+	++	++	++	++	++	<b>STRONG</b>
Chao M.; Zou D. 2009	+	++	++	++	++	++	<b>STRONG</b>
Zhu L.; Li H. 2000	+	-	-	-	++	-	<b>WEAK</b>
Guo Q.; Zhang H. 2016	+	++	++	+	++	++	<b>STRONG</b>
Lian F.; Tian J. 2015	+	++	++	++	++	++	<b>STRONG</b>
Uno T.; Ohsawa I. 2005	-	++	++	-	++	-	<b>WEAK</b>
Duan X.; Zhong S. 2007	+	++	++	-	++	-	<b>WEAK</b>
Gu X.; Huang N.; 2016	+	+	++	+	++	++	<b>STRONG</b>
Chen H.-H.; Wu C.-T. 2021	+	+	-	+	++	+	<b>MODERATE</b>
<b>Strength of Evidence</b>	<b>++ STRONG</b>		<b>+ MODERATE</b>		<b>- WEAK</b>		

Abbildung 7: Ergebnis Risk of Bias assessment nach EPHPP-QAT

## Qualitative Analyse der zugänglichen 12 klinischen englischen Studien

Tabelle 13: Qualitative Analyse der zugänglichen 12 klinischen englischen Studien

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(A6) Prescription pattern of chinese herbal Products for Diabetes mellitus in Taiwan: a Population-Based Study</b>					
Huang C.-Y.; Tsai Y.-T. et al. 2013	Bevölkerungs- bezogene Retrospektive Studie  TCM-Therapie wird in Taiwan vom NHI bezahlt	Häufigste TCM-Arzneien bei T2DM: <i>Liuwei Dihuang Wan</i> und vier Rezeptvariationen mit dem Hauptbestandteil: Rehmanniae radix, <i>Baihu Tang</i> <i>Yuan Quan Wan</i> (mit Astragali radix) <i>Xue Fu Zhu Yu Tang</i> , <i>Gan Lu Yin</i> (mit Rehmanniae radix) <b>Vergleiche:</b> TCM-Therapeutika adjuvant mit konventionellen Antidiabetika versus Antidiabetika allein	Einschluss: neu diagnostizierter T2DM (n= 40.163), Ew. >20 Jahre, 1997-2008. Die Prävalenz betrug 4%. Von den neu diagnostizierten T2DM Patienten wendeten 31.289 (77,9%) generell TCM-Arzneimittel an. 4.328 (13,9%) wendeten TCM-Arzneimittel zur Behandlung des T2DM an. 91,2% wendeten die TCM-Arzneimittel adjuvant zu konventionellen Antidiabetika an.  Am häufigsten wird in Taiwan für die T2DM Therapie: <b>Liuwei Dihuang Wan</b> und Modifikationen (mit der Hauptarznei <b>Rehmanniae radix</b> ) verschrieben.  Sie scheint die Insulinsekretion zu erhöhen, die Glukoseaufnahme in Fett- und Muskelgewebe zu erhöhen, die Gluconeogenese zu hemmen, die Insulinresistenz zu verringern und/ oder die Insulinsensitivität zu erhöhen.	TCM-Arzneimittel wurden in der Regel adjuvant mit Antidiabetika angewendet.  Die TCM-Wirkung auf den Blutzucker, HbA1c konnte aufgrund fehlender Daten nicht interpretiert werden. Die TCM-Selbstmedikation wurde in der Studie nicht berücksichtigt.  Retrospektiv war kein Vergleich mit einer Placebogruppe möglich.  <b>Adjuvant könnten TCM-AZ für die Gesamtgesundheit, Komorbiditäten und die Lebensqualität von T2DM Patienten von Nutzen sein.</b>  Für die endgültige Evidenz fehlen für Liuwei Dihuang Wan und Modifikationen noch RCT's.	
<b>A. Selection Bias</b>	<p>Bevölkerungsbasierte Studie: Analyse der Anwendung von TCM-AZM bei Typ-2-Diabetikern in Taiwan. Stichprobe: zufällig ausgewählte Kohorte von 1.000.000 Versicherten aus 22 Millionen Versicherten des nationalen Krankenversicherungssystems Taiwans (National Health Insurance Research). Die Identifikationsnummern aller Personen wurden verschlüsselt. Ausgewertet wurden ambulante Besuche und Krankenhausaufenthalte, verschriebene Medikamente und deren Dosierungen, darunter Verschreibungen von TCM-Kräuter Rezepturen sowie drei ICD9-Hauptdiagnosen.</p> <p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neu diagnostizierte T2DM Fälle bei Erwachsenen zwischen 1. Januar 1998 und 31. Dezember 2008, bei drei oder mehr ambulanten Arztbesuchen innerhalb von einem Jahr oder bei einer oder mehreren Krankenseinweisungen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> T1DM, &lt; 20 Jahre, fehlende Angaben zu Geschlecht und Alter, neue T2DM Fälle vor Ende 1997</p> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Randomly sampled cohort</li> <li>○ <b>Q1 = 1 (very likely to be representative)</b></li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p>				<b>Q1 = 1 Q2 = 5</b>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 5 can't tell</li> </ul>				MODERATE
<b>B. Study Design</b>	<p><b>Was the study described as randomized? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ randomly sampled cohort</li> <li>○ = <b>Retrospective Cohort analytic study</b></li> <li>○ But no pre- and post-comparatives groups</li> </ul> <p><b>Was the method described? YES</b></p> <p><b>Was the method appropriate? YES</b></p>				Cohort analytic study YES YES MODERATE
<b>C. Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups (prior to the intervention)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ no pre- and post-comparatives groups</li> </ul> <p>Basierend auf früheren Studien wurden die wichtigsten unabhängigen Variablen für die Anwendung der TCM bei Diabetespatienten bestimmt und Gruppen gebildet. Einteilung in Altersstufen: 20–39, 40–59, 60–79 und ≥80 Jahre, in sieben geografische Regionen in Taiwan, in vier Monatseinkommens-Stufen, in Anzahl an klinischen Komplikationen und nach Diabetes Therapeutika (Sulfonylharnstoffe, Biguanide, <math>\alpha</math>-Glucosidase, Thiazolidindione, Insulin u.a.).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 2</b></li> </ul>				Q1 = 2 Q2 = 4  MODERATE
<b>D. Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ blinding was not described</li> <li>○ <b>Q1 = 3</b></li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ blinding was not described</li> <li>○ <b>Q2 = 3</b></li> </ul>				Q1 = 3 Q2 = 3  MODERATE
<b>E. Data Collection Methods</b>	<p><b>Q1 Were data collection tools shown to be valid?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 Yes</b></li> <li>○ routine blood test, liver and kidney function</li> </ul> <p><b>Q2 Were data collection tools shown to be reliable?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 YES</b></li> </ul>				Q1 = 1 Q2 = 1  STRONG
<b>F. Withdrawals and drop-outs</b>	<p><b>Q1 Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 4 not applicable</b></li> </ul> <p><b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 5 not applicable</b></li> </ul>				Q1 = 4 Q2 = 5  WEAK

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<p>Global rating for this paper</p> <p style="text-align: center;"><b>MODERATE</b></p>					
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>		<b>STRONG</b> <b>MODERATE</b> <b>WEAK</b> 1            2            3		
<p><b>(B3) Effect of Tang No.1 granule (1) in treating patients with impaired glucose tolerance</b></p>					
Wei Y.; Hong Y. 2008	Klinische Studie, RCT 140 IGT-Patienten TCM-Diagnose: "Xiao Ke" Milz Mangel, Feuchtigkeit-Hitze Dauer: 6 Monate	antidiabetische TCM-Rezeptur: <i>Tang No.1</i> Granulat 13 Bestandteile: Astragali radix +12 weitere Drogen <b>Vergleich:</b> Tang Nr.1: 2 x <i>tgl.</i> 20 g plus Information zu IGT versus Info zu IGT allein	Tang No.1 Granulat plus LM führte zur sign. stärkeren Senkung der FBG, 2hBZ im oGGT, HbA1C, FINS, TG und HOMA-IR. Tang Nr.1 Granulat plus LM führte zur Normalisierung der BZ-Werte bei IGT bei 13 von 68 Patienten (19,12%). In der Kontrollgruppe normalisierte sich der BZ nur bei 3 von 64 Patienten (3,12%).	Tang No. 1 Granulat zeigte eine gute klinische Wirkung bei einer gestörten Glukosetoleranz. Es könnte geeignet sein postprandiale Blutzucker- und Blutfett-Werte zu senken und evtl. die Entwicklung zu einem Diabetes mellitus zu verhindern.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>A.</b> <b>Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IGT WHO 1999: 2h postprandiale Plasmaglukose 2hPG ≥ 7,8 mmol/L (140 mg/dl), aber &lt; 11,1 mmol/L (200 mg/L)</li> <li>• Alter: zwischen 25 und 70 Jahren, BMI: 18,5-35,0 kg/m<sup>2</sup>, nie zuvor eine Therapie für IGT erhalten</li> <li>• bereit an der Studie teilzunehmen</li> <li>• Pi-Mangel mit Feuchtigkeits-Hitze-Syndrom (nach Leitlinien der klinischen Forschung zu neuen TCM-Arzneimitteln für Diabetes, herausgegeben von der chinesischen Staatlichen Arzneimittel- und Lebensmittelbehörde)</li> <li>• Krankenhausaufenthalt oder Besuch: 3/2006-9/2007</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jedes kardiovaskuläre Ereignis in den letzten 6 Monaten, gestresst oder sekundäre Hyperglykämie,</li> <li>• schwangere Frauen oder in der Stillzeit, endokrine Erkrankungen, primäre oder sekundäre Hypertonie ab Grad 2, Einnahme von Hypoglykämika wahrscheinlich allergisch gegen die Testarzneimittel</li> <li>•</li> </ul> <p><b>EPHPP Assessment Tool Dictionary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es ist wahrscheinlicher, dass die Teilnehmer repräsentativ für die Zielpopulation sind, wenn sie zufällig aus einer umfassenden Liste von Personen in der Zielpopulation ausgewählt werden.</li> <li>• Sie sind möglicherweise nicht repräsentativ, wenn sie systematisch von einer Quelle Klinik (eher wahrscheinlich) oder selbstbezogen (Ergebnis unwahrscheinlich) stammen.</li> <li>•</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From source (clinic): inpatients and outpatients, hospitalized or visiting</li> <li>○ <b>Q1 = 2 (somewhat likely)</b></li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 5 (can't tell)</b></li> <li>○</li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b>  <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>
<b>B.</b> <b>Study Design</b>	<p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>EPHPP Quality Assessment tool Dictionary:</b> When authors used the words random allocation, randomly assigned, random assignment.</li> <li>○ "140 patients were assigned randomly according to their visiting sequence in two equal groups"</li> <li>○ PubMed Mesh: RCT</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Patients were arranged in two groups by using a randomizing digital table“</li> <li>○ 70 in each group</li> </ul> <p><b>Was the method appropriate? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "According to sequence of first visit, each enrolled patient was assigned a serial number,</li> <li>○ then they were arranged into two groups by using a randomizing digital table."</li> </ul>				<p><b>RCT</b></p> <p><b>YES</b>  <b>YES</b>  <b>YES</b></p> <p><b>STRONG</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>C.</b> <b>Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to the intervention? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2</b></li> <li>○ Control Gp.70: 32 male/38 female, Treatment Gp.70: 31 male/39 female</li> <li>○ 33-69 yrs old, C-Gp: 50,7 years on average and T-Gp 51,3 years on average</li> <li>○ Both groups were insignificantly different at the time of their first visit in aspects of sex, age, blood pressure, BMI, TG, LDL, FPG, 2hPG, FINS, No pre-intervention (Table 1 + 2)</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1</b> (80%-100% most)</li> <li>○</li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>
<b>D.</b> <b>Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 YES</b> - no blinding</li> </ul>				<p><b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>WEAK</b></p>
<b>E.</b> <b>Data Collection Methods</b>	<p><b>Q1 Were data collection tools shown to be valid?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 Yes</b></li> <li>○ routine blood test, liver and kidney function</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Were data collection tools shown to be reliable?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 YES</b></li> <li>○ EPHPP: Standardbewertungsinstrumente haben eine bekannte Zuverlässigkeit und Gültigkeit</li> <li>○</li> </ul>				<p><b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>
<b>F.</b> <b>Withdrawals and drop-outs</b>	<p><b>Q1 Were withdrawals and drop-outs reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Total drop-out rate: 8 patients from 140</li> <li>○ Control Gp.: 6 (3 change of address, 3 unknown causes)</li> <li>○ Treatment Gp.: 2 (2 unknown causes)</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Completion-rate = 84,3 % (80-100%)</li> <li>○ <b>Q2 = 1</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>Global rating for this paper</b>					
<b>MODERATE</b>					
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>(B4) JinqiJiangtang tablets for pre-diabetes: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial and study protocol</b>					
Wang H.; Guo L. 2017	Klinische Studie, RCT 400 Prädiabetiker Einschluss: 362 Prädiabetiker  Dauer:	Antidiabetische TCM- Rezeptur <i>Jin Qi Jiang Tang</i> Tbl. (JQJT) mit Astragali radix Coptidis rhizoma Lonicerae flos	Bei Einnahme von JQJT Tbl Gp. hatten die Teilnehmer ein 0,58-fach geringeres T2DM Risiko als bei der Einnahme von Placebo. Diabetesinzidenz: JQJT + LM nach 12 Monaten 16,5%, nach 24 Monaten 20,3%. Placebo + LM nach 12 Monaten 28,9%, nach 24 Monaten 32,8%.	JQJT-Tabletten verringerten die T2DM-Inzidenz und erhöhten die Wahrscheinlichkeit einer Blutzucker-Normalisierung.  Die Wirkung der JQJT-Tabletten trat nach ca. 3 Monaten ein. Nach der 12 Monate anhaltenden Intervention nahmen die hypoglykämischen Wirkungen wieder ab.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	24 Monate Intervention 12 Monate	<b>Vergleich:</b> <i>Jin Qi Jiang Tang</i> Tbl. + LM versus Placebo Tbl. + LM 2x tgl. 7 Tbl.	Normalisierung des BZ: JQJT + LM nach 12 Monaten 41,8%, nach 24 Monaten 45,1%. Placebo + LM nach 12 Monaten 27,8% und nach 24 Monaten bei 30,0%. Die Wahrscheinlichkeit einen normalen BZ zu erreichen lag in der JQJT-Gruppe 1,41-fach höher als in der Placebo-Gruppe. UAW: kein sign. Unterschied zwischen beiden Gruppen JQJT-Gruppe: 1,7% Ereignisse, Placebo 22,8% Ereignisse	JQJT könnten eine wirksame Intervention für die Prävention von T2DM sein. Die Autoren empfehlen die kurzfristige Anwendung von JQJT-Tabletten.	
<b>A.</b> <b>Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b> 2008 Guidelines for Diabetes Treatment American Diabetes Assoziation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prädiabetes-Diagnosekriterien <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ IGT (FPG &gt;-5,6-6,5 mmol/L and oGTT 2-hPG 7.8-11-1 mmol/L) IFG, (FPG 5,6-6,9 mmol/L)</li> </ul> </li> <li>• • Alter: 18 -75 Jahre</li> <li>• • TCM-Symptome: dualer Mangel an Qi und Yin oder Mangel an Yin mit Hitze</li> <li>• • Ausgefüllte und eingereichte Einverständniserklärung</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabetes in der Vorgeschichte außer Schwangerschaftsdiabetes, kardiovaskuläre Ereignisse, eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Nüchtern-Triglyceride &gt;10 mmol/l, endokrine Erkrankung, antiallergische Erkrankung, Krebs oder andere tödliche Erkrankung, frühere Anwendung von Glukokortikoiden, <math>\beta</math>-Rezeptorblockern, Thiaziddiuretika, Nikotinsäuren, Schwangerschaft, geplante Schwangerschaft, stillende Frauen, Geisteskrankheit, Teilnahme an anderen klinischen Studien innerhalb der letzten zwei Wochen, fehlende Zustimmung zur Teilnahme an der Studie.</li> <li>• <b>Screening:</b></li> <li>• 400 Patienten mit Prädiabetes aus 5 Forschungszentren in Krankenhäusern erfüllten die Einschlusskriterien.</li> <li>• Study flow chart: 400 assessed for eligibility got randomized, 38 were excluded (19 did not meet inclusion criteria, 9 withdrew, 10 other reasons)</li> </ul> <p><b>JQJT-Gp.182 / Placebo-Gp. 180</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 Monate Behandlung, 12 Monate follow-up</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ From source (clinic): inpatients and outpatients, hospitalized or visiting</li> <li>◦ <b>Q1 = 2 (somewhat likely)</b> Research Center of a clinic</li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ <b>Q2 = 5 (can't tell)</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>
<b>B.</b> <b>Study Design</b>	<p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <p>“This was a randomized, double-blind and placebo-controlled clinical study”, “Research type: RCT”</p> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Randomization by independent data center (IVRS), Random sequence table (generated by SAS8.2)</li> <li>◦ Participants will be allocated randomly into one of the two groups. The identification code and random number, which is unique for each participant, will be generated by the IVRS, Assignments in opaque envelopes by individual who was not involved in this trial</li> </ul>				<p><b>RCT</b> <b>YES</b> <b>YES</b> <b>YES</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Was the method of randomization appropriate? YES				STRONG
<b>C. Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to the intervention? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q1 = 2</li> <li>○ Table 1: the baseline characteristics were reasonably well-balanced, except that the mean age in the Placebo group was younger: 53,49 versus the JQJT group: 55,49 (p = 0,036)</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 1 (80%-100% most)</li> <li>○</li> </ul>				<p>Q1 = 2 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>
<b>D. Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q1 = 2 NO</li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 2 NO</li> </ul>				<p>Q1 = 2 Q2 = 2</p> <p>STRONG</p>
<b>E. Data Collection Methods</b>	<p><b>Q1 Were the data collection tools shown to be valid?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q1 = 1 YES</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Were the data collection tools shown to be reliable?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 1 YES</li> <li>○</li> </ul>				<p>Q1 = 1 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>
<b>F. Withdrawals and drop-outs</b>	<p><b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ JQJT Gp.: 13 dropouts (5 lost to follow-up, 7 subject unwillingness, 1 discontinued intervention)</li> <li>○ Placebo Gp.: 18 dropouts (5 lost to follow-up, 10 subject unwillingness, 3 discontinued intervention)</li> <li>○ Q1 = 1 YES</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 331/362 = 91,4% follow up rate is &gt; 80%</li> <li>○ Q2 = 1</li> </ul>				<p>Q1 = 1 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>Global rating for this paper</b>					
<b>STRONG</b>					
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>(B5) Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial</b>					
Lian F.; Li G. 2014	Klinische Studie, RCT 480 IGT-Patienten Einschluss: 420 IGT-Patienten  Dauer 12 Monate	<i>Tianqi</i> Kapseln (1,6 g/ Kps) enthalten Hauptwirkstoffe von 10 TCM-Drogen: Astragalosid IV, Berberin, Magnoflorin, Ginsenoside u.a. <b>Vergleich:</b>	T2DM Inzidenz nach 12 Monaten: <i>Tianqi</i> -Gruppe: T2DM bei 36 Patienten (18,18%) Placebogruppe: T2DM bei 56 Patienten (29,32%) Normale Glukosetoleranz nach 12 Monaten: <i>Tianqi</i> -Gruppe BZ Normalisierung bei 125 Patienten (63,13%), Placebo-Gruppe BZ-Normalisierung bei 89 Patienten (46,60%).	<i>Tianqi</i> -Kapsel verringerten nach 12 Monaten das Risiko an T2DM zu erkranken um 32,1% bei IGT-Patienten im Vergleich zu Placebo.  <i>Tianqi</i> Kapseln waren sicher in der Anwendung. Während der 12-monatigen Studie traten keine schweren Nebenwirkungen auf.	Positiv

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		Tianqi Kapseln versus Placebo Kapseln. 3 x täglich 5 Kps. (1,6 g)	Es lagen keine statistischen Unterschiede bezüglich des KG oder des BMI vor.		
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ IGT WHO (oGTT: 2hPG 7,8-11,1 mmol/L und FPG &gt; 7,0 mmol/L, IGT 140-199 mg/dl FPG ≥ 126 mg/dl), Alter 25-70, keine Konsumanamnese</li> <li>○ Medikamente für IGT, keine Teilnahme an klinischen Studien innerhalb von 3 Monaten vor der Studie</li> <li>○ unterschriebene Einverständniserklärung</li> <li>○ Für eine 80% power wurden 155 Patienten benötigt (unter Berücksichtigung von Studienabbrechern wurden 210 Patienten pro Gruppe rekrutiert).</li> <li>○ Alle erhielten eine einmonatige Lifestyle-Schulung und einen erneuten oGTT, um den IGT-Status weiter zu bestätigen.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ akute kardiocerebrovaskuläre Erkrankung oder Myokardinfarkt in den letzten 6 Monaten</li> <li>○ unter starkem Stress oder sekundärer Hyperglykämie</li> <li>○ Unfähigkeit die Kontrolldiät einzuhalten oder schlechte Compliance</li> <li>○ psychischen Störungen</li> <li>○ schwanger, stillend, eine Schwangerschaft planen oder sexuell aktiv, aber ohne Verhütungsmaßnahmen</li> <li>○ Allergien gegen Tianqi oder seine Bestandteile</li> <li>○ andere endokrine Störungen oder schwere Primärerkrankungen, systolischer Blutdruck 160 mm Hg oder höher und diastolischer Blutdruck 100 mm Hg oder höher, Gesamtcholesterin 240 mg/dL oder höher oder LDL-Cholesterin 160 mg/dl oder höher</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Study subjects were recruited from <b>11 research sites</b> in China 8/2008-3/2010.</li> <li>○ 804 subjects participated in the initial screening. 480 subjects were recruited as having IGT after OGTT.</li> <li>○ A total of 420 patients remained eligible and were subsequently randomized to receive either Tianqi or placebo</li> <li>○ for 12 months</li> <li>○ <b>Q1 = 2 (somewhat likely) From source:</b> Research Center of a clinic</li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Informed consent was obtained from each study subject.</li> <li>○ <b>Q2 = 1 (80-100%)</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>
<b>B. Study Design</b>	<p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "A double-blind, randomized, Placebo-controlled Multicenter Trial"</li> <li>○ "Individuals with IGT were randomly allocated in double-blind manner to receive Tianqi or a Placebo for 12 months".</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "A stratified, block randomization method was conducted by the study center".</li> <li>○ Study drugs were packed and numbered according to the random coding form and randomly allocated to each research site using concealed opaque envelopes. These envelopes and case report forms were not collected until the end of the trial. Study drugs were provided based on the assigned numbers, which were determined according to the visit sequence and study drug number sequence and remained unchanged throughout the trial.</li> <li>○ Independent statisticians performed data analysis (Peking Uni. Health Science Center, Chin-Jap. Friendship Hospital).</li> </ul>				<p><b>RCT</b></p> <p><b>YES</b> <b>YES</b> <b>YES</b></p> <p><b>STRONG</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
Was the method of randomization appropriate? YES					
<b>C. Confounders</b>	<b>Q1 Were there important differences between groups prior to the intervention? NO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ They were controlled by block randomization</li> <li>○ There were no significant differences at baseline in subjects: Table 1</li> <li>○ <b>Q1 = 2</b></li> <li>○</li> </ul> <b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1</b> (80%-100% most)</li> <li>○</li> </ul>				<b>Q1 = 2</b>  <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>
<b>D. Blinding</b>	<b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 2 NO</b></li> </ul>				<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 2</b>  <b>STRONG</b>
<b>E. Data Collection Methods</b>	<b>Q1 Were the data collection tools shown to be valid?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <b>Q2 Were the data collection tools shown to be reliable?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 YES</b></li> </ul>				<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 2</b>  <b>STRONG</b>
<b>F. Withdrawals and drop-outs</b>	<b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tianqi Gp.: 10 failed to follow up, 1 adverse event, 1 failed inclusion criteria, 198 completed the trial</li> <li>○ Placebo Gp.: 18 failed to follow up, 1 adverse event, 191 completed trial</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> <li>○</li> </ul> <b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Percentage completing the study: 389/420 = 92,6%</li> <li>○ <b>Q2 = 1</b></li> </ul>				<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>Global rating for this paper</b>					
<b>STRONG</b>					
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>(B6) Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients</b>					
Chao M. Zou D. 2009	Klinische Studie Multizentrisch RCT 43 T2DM Patienten neu- (diagnostiziert)  Dauer 3 Monate	TCM-Tabletten 3 mg eines Pflanzen- pulvers aus Astragali radix 30 mg, Coptidis rhizoma 50 mg, Lonicerae flos 120 mg <b>Vergleich:</b> TCM-Tabletten plus LM oder Placebo Tabletten plus LM 3 x täglich 7 Tabletten	Glukosemetabolisierungsrate: Euglykämischer hyperinsulinämischer Clamp-Test nach 3 Monaten: TCM-Pulver-Gp.: sign. Anstieg der Glukoseumsatzrate (GDR) von 5,12+/-2,20 auf 6,37+/-3,51 mg/kg/min, keine Verbesserung in der Placebo-Gruppe von 5,42+/-2,15 auf 5,82+/-2,23 mg/kg/min.  Es fanden sich keine statistisch relevanten Verbesserungen bezüglich der FBG, des postprandialen BZ, HbA1c, systol./diastol. RR gegenüber Placebo.  Es traten keine schweren NBW oder Hypoglykämien auf.	Die multizentrische randomisierte kontrollierte Studie zeigte, dass das TCM- Pflanzenpulver die IR bei T2DM signifikant verringern konnte.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>A.</b> <b>Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erstscreening: Anamneseerhebung, körperliche Untersuchung, Nieren- und Leberfunktion, Serumlipid-Konzentrationen, Blutbild, Standard-Glukosetoleranztest und hyperinsulinämische euglykämische Clamp-Studie</li> <li>○ neu diagnostizierter Typ-2-DM (WHO 1999: FPG ≥ 7 mmol/l und/oder oGTT 2 h C 11,1 mmol/l)</li> <li>○ bisher keine Antidiabetika Einnahme</li> <li>○ Altersbereich: 18–70 Jahre, übergewichtig mit BMI von 23–35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>○ schlechte Glukosekontrolle nach 1-monatiger Diät, d. h. zweimal FPG zwischen 7,0 und 10,0 mmol/l</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ keine Einnahme von Antidiabetika</li> <li>○ keine Gesundheitsprobleme bezüglich Herz-, Leber-, Nieren- oder anderen chronischen Erkrankungen</li> <li>○ keine akuten diabetischen Komplikationen (diabetische Ketoazidose, hyperosmolares hyperglykämisches nicht-ketoazidotisches Koma)</li> <li>○ schwangere Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die eine Schwangerschaft planen</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "Participants were recruited between September 2006 and November 2007 from the Shanghai Jiao-Tong University School of Medicine Affiliated Rui-Jin Hospital and the Second Military Medical University Affiliated Chang-Hai Hospital in Shanghai."</li> <li>○ <b>Q1 = 2 (somewhat likely) from source:</b> University research Centers of hospitals</li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 5 (can't tell)</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 2</b></p> <p><b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>	
<b>B.</b> <b>Study Design</b>	<p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "This randomized, double-blind, placebo-controlled study consisted of a 2-week run-in and a 3-month treatment period."</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "Patients were allocated randomly into TCM and placebo groups. Randomization was performed centrally and was concealed and stratified in blocks of four."</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization appropriate? YES</b></p>			<p><b>RCT</b></p> <p><b>YES</b></p> <p><b>YES</b></p> <p><b>YES</b></p> <p><b>STRONG</b></p>	
<b>C.</b> <b>Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to the intervention? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ They were controlled by block randomization</li> <li>○ There were no significant differences in clinical characteristics between two groups (Table 1)</li> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled (in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 (80%-100% most)</b></li> <li>○</li> </ul>			<p><b>Q1 = 2</b></p> <p><b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>	
<b>D.</b> <b>Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ They received a mixture of TCM plants in powder form or placebo prepared in indistinguishable tablets, respectively.</li> </ul>			<p><b>Q1 = 2</b></p> <p><b>Q2 = 2</b></p>	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	○ Q2 = 2 NO				STRONG
E. Data Collection Methods	Were the data collection tools shown to be valid? Q1 = 1 YES Were the data collection tools shown to be reliable? Q2 = 1 YES				Q1 = 1 Q2 = 1  STRONG
F. Withdrawals and drop-outs	Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group ? ○ Fig.1: TCM Gp. 2 drop-outs (stopped early), Placebo Gp. 0 drop-outs ○ Q1 = 1 Yes Q2 Indicate the percentage of participants completing the study. ○ Q2 = 1 (80-100%, 41/43 = 95,4%)				Q1 = 1 Q2 = 1  STRONG

Global rating for this paper

**STRONG**

A	SELECTION BIAS	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		
B	STUDY DESIGN	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		
C	CONFOUNDERS	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		
D	BLINDING	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG MODERATE WEAK		
		1 2 3		

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(B7) Study on prevention and treatment of diabetes in middle and aged women with kidney deficiency and bone metabolic</b>					
Zhu L.; Li H. 2000	Klinische Studie, RCT  52 Frauen mit T2DM TCM-Diagnose: „Nieren- Schwäche“ Dauer 3 Monate	TCM-Rezeptur Dekokt mit 8 TCM-Drogen darunter Astragali radix  <b>Vergleich:</b> TCM-Rezeptur adjuvant zu Glibenclamid 5- 7,5 mg 2x tgl. plus LM versus Glibenclamid 5- 7,5 mg 2 x tgl. plus LM LM = 3 x tgl. Vitamin C 100 mg, Vit. B1 20 mg, Reduktionsdiät	Nach Ansicht einiger Forscher gibt es bei Diabetes mellitus aufgrund einer Störung des Glukosestoffwechsels ein negatives Calciumgleichgewicht und eine Calciumerhöhung im Urin. Eine Verringerung des Estradiol-Spiegels trifft mit einem TCM-„Nieren-Schwäche- Muster zusammen (mit Demineralisierung der Knochen bei postmenopausaler Osteoporose).  Die adjuvante Anwendung des TCM-Dekokts bei T2DM hatte nach 3 Monaten keinen Einfluss auf die erniedrigten Östradiol (E2) -Spiegel, konnte aber signifikant die erhöhten HbA1c-, FBG-, Serum/Urin $\beta$ 2 Microglobulin ( $\beta$ 2 MG) -, Alkalische Phosphatase-(AP), Ca+ und Phosphat- Werte senken.  Auch die pathologischen TCM-Symptome (LWS- Schmerzen, Palpitationen, Kraftlosigkeit, Schwindel und Polyurie) verringerten sich.	Die adjuvante Anwendung des TCM- Dekokts zusätzlich zur konventionellen Antidiabetika Therapie hatte synergistische Wirkungen und war bei den T2DM Patientinnen signifikant wirksamer als die konventionelle Therapie allein.  Auch TCM-Symptome und Pathologien sollten mitberücksichtigt werden.	Positiv
<b>A.</b> <b>Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T2DM Patientinnen mittleren und älteren Alters, Hypoglykämika Einnahme nur intermittierend, keine Kontrolle über T2DM</li> <li>○ Diagnostischen Standards für Diabetes WHO 1980</li> <li>○ TCM-Nieren-Schwäche (lumbodorsale Schmerzen, Kraftlosigkeit, Schwindel, trockener Hals und häufiges Wasserlassen).</li> <li>○ Gruppe A: 24 Diabetikerinnen 51–64 Jahre, Durchschnittsalter 57,4 Jahre</li> <li>○ Gruppe B 28 Diabetikerinnen 50 – 66 Jahre, Durchschnittsalter 58,2 Jahre</li> <li>○ Gesunde Kontroll-Gruppe 27 Frauen 50-60 Jahre, Durchschnittsalter 55,7 Jahre</li> <li>○ Beide T2DM Gruppen zeigten erhöhte Werte von alkalischer Phosphatase, <math>\beta</math>2-MG-Mikroglobulin, Calcium und Phosphor im Blut und <math>\beta</math>2-MG im Urin sowie niedrigere Estradiolspiegel im Serum im Vergleich zu Gesunden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Leber-, Nieren- oder diabetischen Vorerkrankungen</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Nicht generell für T2DM (WHO 1980), sondern postmenopausale Frauen mit TCM-Nierenschwäche.</li> <li>○ geringe Compliance bezüglich Hypoglykämika Einnahme.</li> <li>○ Repräsentative für bezüglich AR, RR bei T2DM generell? nein</li> <li>○ <b>from source:</b> The First Central Hospital, Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Hospital of TCM of Heping District, Tianjin</li> <li>○ <b>Der Auswahlprozess wird nicht beschrieben</b></li> <li>○ <b>Q1 = 2 somewhat likely</b></li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 5 (can` t tell)</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MOERATE</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>B.</b> <b>Study Design</b>	<p><b>Study design:</b> clinical observation</p> <p><b>Was the study described as randomized? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "Clinical observation was taken in 52 patients"</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ "Patients were divided randomly into two groups"</li> <li>○ <b>Group A 24</b> cases of postmenopausal diabetes, age 51-64 mean age 57.4</li> <li>○ <b>Group B 28</b> cases of postmenopausal diabetes aged 50-66, mean age 58,2.</li> <li>○ <b>Normal Group</b> with 27 cases 50-60 years, mean age 55,7 no past history of liver, kidney or diabetes disease</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization appropriate? NO</b></p>			<p><b>Clinical observation</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>WEAK</b></p>	
<b>C.</b> <b>Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to the intervention?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Es wurden nur Unterschiede zur gesunden Kontrollgruppe beschrieben.</li> <li>○ <b>Q1 = 3 can't tell</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 4 can't tell</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 3</b></p> <p><b>Q2 = 4</b></p> <p><b>WEAK</b></p>	
<b>D.</b> <b>Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b> – no blinding</li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 YES</b> – no blinding</li> </ul>			<p><b>Q1 = 1</b></p> <p><b>Q2 = 1</b></p> <p><b>WEAK</b></p>	
<b>E.</b> <b>Data Collection Methods</b>	<p><b>Were the data collection tools shown to be valid?</b></p> <p><b>Q1 = 1 YES</b></p> <p><b>Were the data collection tools shown to be reliable?</b></p> <p><b>Q2 = 1 YES</b></p>			<p><b>Q1 = 1</b></p> <p><b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>	
<b>F.</b> <b>Withdrawals and drop-outs</b>	<p><b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Table 1: BT = before treatment, AT = after treatment</li> <li>○ Gp.A: BT 24 and AT 21 (possibly 3 drop-outs)</li> <li>○ Gp.B: BT 28 and AT 23, (possibly 5 drop-outs)</li> <li>○ keine Angaben in der Legende oder im Text zu drop-outs</li> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 4 can't tell</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 2</b></p> <p><b>Q2 = 4</b></p> <p><b>WEAK</b></p>	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
Global rating for this paper					
<b>WEAK</b>					
A	SELECTION BIAS		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
B	STUDY DESIGN		STRONG MODERATE <b>WEAK</b> 1 2 3		
C	CONFOUNDERS		STRONG MODERATE <b>WEAK</b> 1 2 3		
D	BLINDING		STRONG MODERATE <b>WEAK</b> 1 2 3		
E	DATA COLLECTION METHOD		<b>STRONG</b> MODERATE WEAK 1 2 3		
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS		STRONG MODERATE <b>WEAK</b> 1 2 3		

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(C4) Efficacy and safety of Sancai powder in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial</b>					
Guo Q., Zhang H. 2016	Klinische Studie <b>RCT, englisch</b> T2DM Patienten: 105 ≥ 3 Mo. Metformin 500 -1000 mg/d Einnahme ohne ausreichende BZ- Kontrolle HbA1c ≥7,0% ≤ 9,0% Dauer 12 Wochen	TCM Rezeptur <i>Sancai</i> Pulver: New Pharmaceutical Development Holdings Ltd. (Chengdu) 6 Drogen mit Rehmanniae radix <b>Intervention:</b> <i>Sancai</i> Pulver 4x tgl. <b>Kontrolle:</b> Metformin 1500 mg/d Auswaschphase 3 Wo. mit Lifestyle-Modifikation	<i>Sancai</i> Pulver hatte eine vergleichbare Wirkung wie Metformin. HbA1c, FPG und 2hPG nahmen in beiden Gruppen signifikant ab. <i>Sancai</i> senkte den HbA1c von 7,91% auf 7,18%. Metformin senkte den HbA1c von 7,82% auf 7,07%. <i>Sancai</i> senkte den FBG um -1,46 mmol/l und der 2hPG um - 4,91 mmol/l. Metformin senkte die FPG um - 1,49 mmol/l und der 2hPG um - 3,72 mmol/l. <i>Sancai</i> : Verbesserung von HOMA-β und TG. <i>Sancai</i> und Metformin: sign. Verbesserung von HOMA-IR und ISI. In beiden Gruppen traten keine schweren Hypoglykämien auf.	In dieser 12-wöchigen Studie konnte <i>Sancai</i> -Pulver ebenso gut wie Metformin, den HbA1c-, FPG- und 2hPG-Spiegel signifikant senken, die β-Zellfunktion und die Insulinresistenz signifikant verbessern. Die Autoren empfehlen längerdauernde Studien zur Bestätigung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit bei der Behandlung von T2DM.	
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ambulante Patienten mit T2DM WHO 1999: 10 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ≤ Nüchtern-Plasmaglukose (FPG) oder 11,1 mmol/L (200 mg/dL) ≤ postprandialer Plasmaglukose (PPG) oder 2 h Plasmaglukose (2hPG) im oGTT</li> <li>○ Alter 18 bis 70 Jahre, BMI im Bereich von 18,5 kg/m<sup>2</sup> bis 30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>○ Drei Monate lang Einnahme von Metformin (500–1000 mg/Tag) und HbA1c im Bereich von 7 % bis 9%.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neu diagnostizierter T2DM, Alkoholmissbrauch in der Vorgeschichte, zerebrovaskulärer Vorfall in der Vorgeschichte, maligne Hypertonie, akutes Koronarsyndrom innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>○ Schwangerschaft oder Stillzeit</li> <li>○ allergische Konstitution oder allergische Vorgeschichte gegen TCM.</li> <li>○ Medikamenteneinnahme in den letzten drei Monaten: Medikamenten die den Glukosestoffwechsel beeinflussen</li> <li>○ chronische Herzinsuffizienz, Leberfunktionsstörung, chronische Niereninsuffizienz und psychische Störungen</li> <li>○ Krankheiten, die den Glukosestoffwechsel beeinflussen, wie z. B. Schilddrüsenerkrankungen und Nebennierenerkrankungen</li> <li>○ in den letzten drei Monaten Teilnahme an anderen klinischen Studien</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ from source: multi-centered, outpatients</li> <li>○ <b>Q1: 2</b> somewhat likely</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ all patients and/or their guardians giving signed informed consent.</li> <li>○ 7 withdrew consent, no report about the % who agreed</li> <li>○ <b>Q2: 5</b> can't tell</li> <li>○</li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERAT E</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>B. Study Design</b>	<p><b>Study design:</b> RCT</p> <p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ “multi-centered, randomized controlled trial”</li> <li>○ sponsored by Teaching Hospital of Chengdu University of TCM, conducted at 7 hospitals in Sichuan province, China</li> <li>○ Trial Registration: Chinese Clinical Trial Register number (ChiCTR-TRC-13003368)</li> <li>○ Patients who still met the inclusion criteria at the end of the washout period <b>were randomized</b> into the Sancai powder group and the metformin group.</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Randomization was undertaken by a computer using random number tables for each condition.</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization appropriate? YES</b></p>			<p>RCT</p> <p>YES YES YES</p> <p>STRONG</p>	
<b>C. Confounder s</b>	<p><b>Were there important differences between groups prior to the intervention?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ There were no significant differences in the baseline characteristics of the two groups of patients (P &gt; 0.05, Table 1)</li> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1</b> (80%-100% most)</li> </ul>			<p>Q1 = 2 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>	
<b>D. Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Allocation of treatment conditions was known to the physicians and nurses who physically administered the drugs to the patients. Single-blinded</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ They received a mixture of TCM plants in powder form or placebo prepared in indistinguishable tablets.</li> <li>○ <b>Q2 = 2 NO</b></li> </ul>			<p>Q1 = 1 Q2 = 2</p> <p>MODERATE</p>	
<b>E. Data Collection Methods</b>	<p><b>Were the data collection tools shown to be valid?</b></p> <p><b>Q1 = 1 YES</b></p> <p><b>Were the data collection tools shown to be reliable?</b></p> <p><b>Q2 = 1 YES</b></p>			<p>Q1 = 1 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>	
<b>F. Withdrawals and drop- outs</b>	<p><b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 4 Drop-outs in the Sancai Gp. (47+5) and 5 drop-outs in the Metformin Gp. (49+4)</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study. (96/105 x 100 = 91,4%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1</b> (80-100%)</li> </ul>			<p>Q1 = 1 Q2 = 1</p> <p>STRONG</p>	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
Global rating for this paper					
<b>STRONG</b>					
A	SELECTION BIAS		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
B	STUDY DESIGN		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
C	CONFOUNDERS		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
D	BLINDING		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
E	DATA COLLECTION METHOD		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS		STRONG MODERATE WEAK 1 2 3		
<b>(C5) The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Jinlida as Add-On Medication in Type 2 Diabetes Patients Ineffectively Managed by Metformin Monotherapy: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial</b>					
Lian F.; Tian J.; 2015	<b>Multicenter RCT</b> T2DM Patienten: 192  Metformin konnte den HbA1c nicht effektiv senken.	TCM Rezeptur <i>Jinlida</i> Granulat 17 Drogen mit <i>Rehmanniae radix</i>  <b>Vergleich:</b> <i>Jinlida</i> Gran. 3 x 9g tgl. adjuvant zu Metformin	<i>Jinlida</i> -Granulat adjuvant zur Metformin-Einnahme senkte die FPG und die 2hPG signifikant stärker und verbesserte die $\beta$ -Zellfunktion (HOMA- $\beta$ ) im Vergleich zum Placebo-Granulat signifikant besser.	<i>Jinlida</i> verstärkte signifikant die blutzuckersenkende Wirkung von Metformin, im Vergleich zu Placebo.  Das TCM Granulat <i>Jinlida</i> könnte ein nützliches adjuvantes Therapeutikum zur Metformin-Therapie sein.	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	Dauer 12 Wochen	<b>Kontrolle:</b> Placebo 3x 9g tgl. adjuvant zu Metformin	Beim KG und BMI traten keine statistisch signifikanten Veränderungen auf. Während der 12-wöchigen Studiendauer traten keine schweren UAW auf.		
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Typ 2-Diabetiker WHO, 18–70 Jahre. Durch Standarddiätkontrolle, Bewegungstherapie, Einnahme von Metformin in konstanter Dosis über mehr als drei Monate keine wirksame Kontrolle des BZ. HbA1c-Wert: <math>\geq 7,0\%</math>; FPG: 7,0–13,9 mmol/l oder 2 h PG: <math>\geq 11,1</math> mmol/l.</li> <li>○ BMI: <math>&gt; 18</math>, aber <math>&lt; 40</math> kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul> <p><b>Abschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T1DM, Schwangerschaftsdiabetes oder andere spezifische Arten von Diabetes</li> <li>○ in den letzten 3 Monaten Einnahme eines Medikaments zur Gewichtskontrolle oder zusätzlich zu Metformin Einnahme eines oralen Antidiabetikums oder Insulin Anwendung</li> <li>○ schwere GI-Erkrankungen wie Magengeschwüre, Magen-Darm-Blutungen, Gastroparese, Pylorusstenose oder Magenbypass-Operation</li> <li>○ Stresssituationen wie diabetische Ketoazidose, nicht-ketoazidotisches, hyperosmolares, diabetisches Koma, schwere Infektion oder Operation im Vormonat</li> <li>○ abnormales EKG, schwere Leberinsuffizienz oder Niereninsuffizienz mit Serumkreatinin (Cr) <math>&gt; 132,6</math> <math>\mu\text{mol/L}</math> (1,5 mg/dl)</li> <li>○ unkontrollierter Bluthochdruck, hohe Blutfette oder Triglyzeride (TG) <math>&gt; 5,65</math> mmol/L 9)</li> <li>○ Diabetes Komplikationen</li> <li>○ Geisteskrankheit, Missbrauch oder Abhängigkeit von Alkohol, psychoaktiven Substanzen oder anderen Drogen</li> <li>○ schwanger, stillend oder geplante Schwangerschaft</li> <li>○ eine Vorgeschichte von Medikamentenallergien</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ from source 7 clinical research centers</li> <li>○ <b>Q1 = 2</b> somewhat likely</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <p>326 subjects participated in the initial screening, 186 diabetes patients were enrolled in this double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. (Für eine 80-prozentige power: 77 Probanden pro Gruppe nötig, bei zusätzlicher Berücksichtigung von Dropouts: 96 Probanden pro Gruppe nötig)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 5 (can't tell)</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>
<b>B. Study Design</b>	<p><b>Study design:</b> RCT</p> <p><b>Was the study described as randomized? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ “double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial”</li> <li>○ Between 4/2013-10/2013 192 subjects were enrolled from 7 clinical research sites and entered the randomization.</li> </ul> <p><b>Was the method of randomization described? YES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ “A stratified, block randomization method was conducted by the study center. Study drugs were packed and numbered according to the random coding form and randomly allocated to each research site using concealed opaque envelopes. These envelopes and case report forms were not collected until the end of the trial. Study drugs were provided based on the assigned numbers, which were determined according to the visit sequence and study drug number sequence, and remained unchanged throughout the trial. During</li> </ul>				<p><b>RCT</b></p> <p><b>YES</b> <b>YES</b> <b>YES</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis	
				the trial, neither the clinicians nor the patients were aware of the grouping. The only basis of drug distribution was the unique drug number. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Independent statisticians performed the data analysis.”</li> </ul> <b>Was the method of randomization appropriate? YES</b>		<b>STRONG</b>
<b>C. Confounders</b>				<b>Q1 Were there important differences between groups prior to intervention?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Table 1 HbA1c, daily metformin dose, body weight and BMI.</li> <li>○ kein statistischer Unterschied</li> <li>○ weitere Baseline Charakteristika in Tabelle ohne p-Wert.</li> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> <li>○</li> </ul> <b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 (80-100% most)</b></li> <li>○</li> </ul>		<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>
<b>D. Blinding</b>				<b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> <li>○</li> </ul> <b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 2 NO</b></li> </ul>		<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 2</b>  <b>STRONG</b>
<b>E) Data Collection Methods</b>				<b>Were the data collection tools shown to be valid?</b> <b>Q1 = 1 YES</b> <b>Were the data collection tools shown to be reliable?</b> <b>Q2 = 1 YES</b>		<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>
<b>F) Withdrawals and drop- outs</b>				<b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From 192 subjects completed 186 the study. 92 of the Jinlida group (4 drop-outs), 94 of the placebo group (2 drop-outs)</li> <li>○ 4 Drop-outs Jinlida group: 3 x incomplete therapy, 1 x lost follow-up</li> <li>○ 2 Drop-outs placebo group: 1 x incomplete therapy, 1 x protocol violation</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> <li>○</li> </ul> <b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 (80-100%)</b></li> </ul>		<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>Global rating for this paper</b>					
<b>STRONG</b>					
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>		<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1 2 3		
<b>(C6) Effects of Goshajinkigan on insulin resistance in patients with type 2 diabetes</b>					
Uno T.; Ohsawa I.; 2005	Klinische Studie <b>RCT</b>  T2DM Patienten  Dauer 1 Monat	TCM-Rezeptur <i>Goshajinkigan</i> Pulver (GJG) 10 Bestandteile, Hauptbestandteil und höchster Gehaltsanteil: Rehmanniae radix <b>Intervention</b> GJG Pulv. 7,5g tgl. <b>71 T2DM Patienten</b>	Der HOMA-IR lag vor der GJG-Intervention bei: 4,78±0,37 und sank durch die GJG-Therapie signifikant auf 4,02±0,25 (P = 0,019).  Einen Monat nach Absetzen der GJG-Behandlung stieg der HOMA-IR wieder auf das Ausgangsniveau.  Der hyperinsulinische, euglykämische Clamp Test zeigte einen sign. Anstieg der Glukose-Infusionsraten (GIR) und der metabolischen Clearance-Raten (MCR). GIR von	GJG = eine Modifikation von <i>Liuwei dihuang Wan</i> .  Nach Meinung der Autoren zeigen die Ergebnisse, dass die Verabreichung von GJG zu einer Verringerung der	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
		<b>Kontrolle:</b> konventionelle T2DM Therapie <b>44 T2DM Patienten</b>	9,6±1,1 auf 11,1±0,7 mg/kg/min (P=0,045), MCR von 7,9±0,8 auf 9,1±0,8 ml/kg/min (P=0,046).	Insulinresistenz bei Patienten mit Typ-2-Diabetes beitragen kann.	
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Ein- und Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ all participants of this study were outpatients with T2DM</li> <li>○ keine weiteren Angaben</li> </ul> <p><b>Intervention:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ GJG Treatment-Gp. 71 T2DM: 7.5 g/day of GJG (Tsumura Co., Tokyo, Japan) orally a.c. for 1 month</li> <li>○ HOMA-Rs were calculated before and after 1 month of GJG treatment</li> <li>○ 64 patients of the GJG treatment group: HOMA-R was calculated 1 month after discontinuation of treatment.</li> <li>○ No changing of diet and daily life</li> </ul> <p><b>Control:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Control-Gp: 44 T2DM patients were matched in terms of sex, age, body mass index (BMI) and HbA1c levels with the experimental group.</li> <li>○ No changing of diet and daily life</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Selektionsprozess unklar, keine Einschluss- und Ausschlusskriterien</li> <li>○ <b>Q1: 4 can't tell</b></li> </ul> <p><b>Q2 What % of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2: 5 can't tell</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 4</b> <b>Q2 = 5</b></p> <p><b>WEAK</b></p>
<b>B. Study Design</b>	<p>PubMed: Controlled Clinical Trial</p> <p><b>Was the study described as randomized = NO</b></p> <p><b>Was the method of randomization described = NO</b></p> <p><b>Appropriate randomization method = NO</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 44 T2DM patients who were matched in terms of sex, age, BMI, and HbA1c levels with 71 patients of the GJG treatment group were <b>selected</b> as the control group.</li> </ul>				<p><b>Controlled Clinical Trial</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>NO</b></p> <p><b>STRONG</b></p>
<b>C. Confounder s</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to intervention?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ None of the measured clinical characteristics was significantly different between GJG treatment group and the control group Table 1</li> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 (80-100% most)</b></li> </ul>				<p><b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b></p> <p><b>STRONG</b></p>
<b>D. Blinding</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ We informed the participants about adverse reactions of GJG that might occur and obtained consent from all of them</li> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <p><b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ The participants were informed about adverse reactions of GJG and gave consent.</li> <li>○ All participants were informed of the nature, purpose and possible risks of the euglycemic clamp procedure and gave written consent.</li> </ul>				<p><b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 2</b></p> <p><b>WEAK</b></p>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 1 YES</li> </ul>				
E. Data Collection Methods	Were the data collection tools shown to be valid? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q1 = 1 YES</li> </ul> Were the data collection tools shown to be reliable? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 1 YES</li> </ul>				Q1 = 1 Q2 = 1 <b>STRONG</b>
F. Withdrawals and drop- outs	Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group? <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q1 = 3 can't tell</li> <li>○ possible 7 drop-out in the follow-up (Table 2 and 3)</li> </ul> Q2 Indicate the percentage of participants completing the study. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 4 can't tell withdrawals and drop-outs were not described</li> </ul>				Q1 = 3 Q2 = 4 <b>WEAK</b>

Global rating for this paper			<b>WEAK</b>		
A	SELECTION BIAS	STRONG	MODERATE	<b>WEAK</b>	
		1	2	3	
B	STUDY DESIGN	<b>STRONG</b>	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
C	CONFOUNDERS	<b>STRONG</b>	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
D	BLINDING	STRONG	MODERATE	<b>WEAK</b>	
		1	2	3	
E	DATA COLLECTION METHOD	<b>STRONG</b>	MODERATE	WEAK	
		1	2	3	
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG	MODERATE	<b>WEAK</b>	
		1	2	3	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(C7) Effects of yixin jiangya capsules on insulin resistance and tumor necrosis factor-alpha in cases of primary hypertension with left ventricular hypertrophy</b>					
Duan X.; Zhong S. 2007	<b>RCT</b> T2DM Patienten 93 mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie Dauer 8 Wochen	TCM Rezeptur <i>Yixin Jiangya</i> (XJ) Kapseln (12 Kräuter) mit Rehmanniae radix 1 Kapsel: 2,325 g Rohdrogen <b>Vergleich:</b> TCM-XJ 3x5 Kps./d adjuvant+ Enalapril Tbl. 10 mg/d versus Enalapril Tbl. 10 mg/d	Nach 8 Wochen adjuvanter Therapie mit <i>Yixin Jiangya</i> Kapseln: sign. Erniedrigung des FSI und TNF- $\alpha$ Spiegels und sign. Anstieg des Insulin-Sensitivitätsindex (ISI). In der TCM Interventions-Gruppe als auch in der IR/ Hypertonie-Kontroll-Gruppe wurde der systolische und diastolische Blutdruck sign. gesenkt, der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant.	Yixin Jiangya Kapseln können die Insulinresistenz verbessern und den TNF- $\alpha$ Spiegel senken. Die TCM-Interventionsgruppe war der Kontrollgruppe deutlich überlegen.	
<b>A. Selection Bias</b>	<b>Einschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Patienten mit primärer Hypertonie und mit linksventrikulärer Hypertrophie.</li> <li>o Auswahl der Patienten anhand von biochemischen Blutuntersuchungen, Sono, Thorax-Röntgenbild, EKG, Cardio-Sono,</li> <li>o TCM Yang-Hyperaktivität durch Yin-Mangel und Blutstase (nach China Association of Integrated Chin. Medicine and Western Medicine)</li> </ul> <b>Ausschlusskriterien:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Sekundäre Hypertonie, Diabetes, koronare Herzkrankheit, Leber- oder Nierenerkrankungen, primäre Hypertonie im Stadium I und II (WHO/ISH 1999)</li> </ul> <b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o outpatients and inpatients from 2 hospitals were randomly divided into 2 groups.</li> <li>o <b>Q1: 2 somewhat likely</b></li> </ul> <b>Q2 What percentage of the selected individuals agreed to participate?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>Q2: 5 can't tell</b></li> </ul>				<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 5</b>  <b>MODERATE</b>
<b>B. Study Design</b>	<b>RCT? NO = Clinical Controlled Trial</b> <b>Was the study described as randomized = YES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o 93 cases were randomly divided into a control group of 31 cases and a treatment group of 62 cases</li> <li>o PubMed: RCT</li> <li>o Allocation process is not described</li> </ul> <b>Was the method of randomization described? = No</b> <b>Was the method of randomization appropriate = No</b>				<b>Clinical Controlled Trial</b>   <b>STRONG</b>
<b>C. Confounder s</b>	<b>Q1 Were there important differences between groups prior to intervention?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o There was comparability in sex, age, illness course and blood pressure between the 2 groups (<math>p &gt; 0,05</math>) Table 1</li> <li>o <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>o <b>Q2 = 1 (80-100% most)</b></li> </ul>				<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b> <b>STRONG</b>
<b>D. Blinding</b>	<b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b> <b>Q1 = 3 can't tell</b> <b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b> <b>Q2 = 3 can't tell</b>				<b>Q1 = 3</b> <b>Q2 = 3</b> <b>WEAK</b>

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
E. Data Collection Methods	Were the data collection tools shown to be valid? Q1 = YES				Q1 = 1
	Were the data collection tools shown to be reliable? Q2 = Yes				Q2 = 1
					<b>STRONG</b>
F. Withdrawals and drop- outs	Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group? Q1 = 3 can't tell				Q1 = 3
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Withdrawals and drop-outs were not described, Table 1: all subjects finished the trial</li> </ul>				Q2 = 4
	Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Q2 = 4 can't tell withdrawals and drop-outs were not described</li> </ul>				<b>WEAK</b>
<b>Global rating for this paper</b>					
<b>WEAK</b>					
A	SELECTION BIAS	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	
B	STUDY DESIGN	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	
C	CONFOUNDERS	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	
D	BLINDING	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG MODERATE WEAK			
		1	2	3	

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(C8) Employing observational method for prospective data collection: A case study for analyzing diagnostic process and evaluating efficacy of TCM treatments for diabetes mellitus</b>					
Gu X.; Huang N.; 2016	Beobachtungs-kohorten / Fallstudie 100 neu diagnostizierten T2DM-Patienten 2 drop-outs  Studiendauer 4 Wochen	<b>Vergleich:</b> Individuelle TCM-Rezepturen nach TCM Syndrom Muster, darin häufig blutzuckersenkende TCM-Drogen: Rehmanniae radix, Puerariae radix, Anemarrhenae rhizoma, Scrophulariae radix, Dioscoreae rhizoma a. Yin-Mangel + Hitze, b. feuchte Hitze schadet der Milz c. Qi + Yin Mangel d. Yin-, Yang-Mangel + Nässe e. Blutstase	Die häufigsten TCM-Hauptmuster waren Muster c. (44) und a. (36) gefolgt von Muster b. (18). Kein Patient hatte Muster d. oder e. Diese Muster treten in der Regel erst im fortgeschrittenen Diabetes Stadium auf. Muster b. (Fülle feuchte Hitze) zeigte einen höheren BMI. Muster c. (Qi + Yin Mangel) hatten niedrigere 2hPG-Werte Nach 8 Wochen Therapie war der FPG um 8% und der 2hPG um 18% gesunken. Auf Ebene der Einzelkräuter korrelierte eine steigende Dosis von Puerariae radix (p = 0,029) oder Rehmanniae radix (p = 0,033) signifikant mit der FPG-Abnahme.	Die individuellen TCM-Rezepturen zeigten ein gutes klinisches Ergebnis und Vorteile bei der T2DM Therapie. Eingeschränkt wurde dies durch das Fehlen einer Placebo-kontrollierten Intervention. Die Berücksichtigung der TCM-Syndrom-Muster zeigte Vorteile bei der Kontrolle der Blutzuckerwerte. Die Assoziationsanalyse der TCM-Einzelkräuter und dem klinischen Ergebnis stützen die Möglichkeit effektive Rezepturen mit Hilfe von großangelegten Studien zu entwickeln.	
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T2DM (neu diagnostiziert) nach WHO-Kriterien: Nüchtern-Glukose (FPG) zwischen 7,0 mmol/L und 11,1 mmol/L oder 2 h postprandiale Plasmaglukose (PG) zwischen 7,8 mmol/L und 16 mmol/L)</li> <li>○ Durchführung an zwei großen TCM-Krankenhäusern (Longhua und Shuguang Hospitals) in Shanghai, China</li> <li>○ Beobachtungskohortenstudie</li> <li>○ Am Longhua Hospital wurde Coptidis rhizoma nicht verschrieben, am Shuguang Hospital durfte Coptidis rhizoma innerhalb der TCM-Rezeptur verschrieben werden.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Einnahme von T2DM Medikamenten</li> <li>○</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ From a source (The study was conducted at two major TCM hospitals (Longhua and Shuguang Hospitals) in Shanghai,</li> <li>○ <b>Q1: 2 somewhat likely</b></li> </ul> <p><b>Q2 What percentage of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Genehmigung zur Durchführung der Studie unter vollständiger Einhaltung des Einwilligungsverfahrens.“</li> <li>○ Keine Angabe dazu viele % der potentiellen Teilnehmer einwilligten.</li> <li>○ <b>Q2: 5 can't tell</b></li> <li>○</li> </ul>				<b>Q1 = 2 Q2 = 5  MODERATE</b>

<b>B.</b> <b>Study Design</b>	<b>RCT? NO</b> <b>= Observational prospective cohort study</b> <b>Was the study described as randomized = NO</b> <b>Was the method described? = Yes</b> <b>Was the method appropriate = Yes</b>	<b>Cohort Study-design</b>  <b>MODERATE</b>
<b>C.</b> <b>Confounders</b>	<b>Q1 Were there important differences between groups prior to intervention?</b> According to TCM symptoms, tongue condition, pulse characteristic, participants were categorized into five patterns of TCM diabetic syndromes, namely Yin deficiency and excessive heat (Pattern A), Damp-heat trapped spleen (Pattern B), Dual deficiency of Qi and Yin (Pattern C), Yin and Yang deficiency with internal fluid dampness (Pattern D), or Blood stasis (Pattern E) General baseline characteristics were even (Table 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 2 NO</b></li> </ul> <b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g.stratification, matching) or analysis</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 (80-100% most)</b></li> </ul>	<b>Q1 = 2</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>
<b>D.</b> <b>Blinding</b>	<b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blinding is not described</li> <li>○ <b>Q1 = 3 can't tell</b></li> </ul> <b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Blinding is not described</li> <li>○ <b>Q2 = 3 can't tell</b></li> </ul>	<b>Q1 = 3</b> <b>Q2 = 3</b>  <b>MODERATE</b>
<b>E.</b> <b>Data Collection Methods</b>	<b>Were the data collection tools shown to be valid?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = YES</b></li> </ul> <b>Were the data collection tools shown to be reliable?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = Yes</b></li> </ul>	<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b>  <b>STRONG</b>
<b>F.</b> <b>Withdrawals and drop-outs</b>	<b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 1 completion rate (80-100%)</b></li> </ul>	<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b> <b>STRONG</b>

Global rating for this paper			<b>STRONG</b>		
A	SELECTION BIAS	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3
B	STUDY DESIGN	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3
C	CONFOUNDERS	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3
D	BLINDING	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3
E	DATA COLLECTION METHOD	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3
F	WITHDRAWALS AND DROPOUTS	STRONG MODERATE WEAK	1	2	3

Autor/Jahr	Design Teilnehmer Dauer	Chinesische Medizin Intervention Kontrollen	Relevante Ergebnisse	Schlussfolgerung der Autoren	Ergebnis
<b>(C9) Liu Wei Di Huang Wan and the Delay of Insulin Use in Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Nationwide Study</b>					
Chen, H.-H.; Wu, C.-T. 2021	Fall-Kontroll-Studie T2DM Patienten 70.036 Randomisierte Stichprobe: 1 Million	TCM-Rezeptur:  Intervention: adjuvant Liuwei Dihuang (LWDHW)	Von den 70.036 eingeschlossenen T2DM Probanden mussten im Verlauf 17.451 (24,9%) Insulin neu anwenden. 52.585 (75,1%) mussten kein Insulin anwenden.  Kontroll-Gruppe <b>ohne TCM-Therapie</b> :	In Taiwan wird in der TCM insbesondere <i>Liuwei Dihuang Wan</i> (LWDHW) adjuvant bei T2DM	

	<p>aus 23 Millionen Versicherten der National Health Insurance Research Database Taiwan</p> <p>Untersuchungszeitraum: 2001-2012</p> <p>Studienzeitraum von Beginn des T2DM bis zur ersten Insulin-Anwendung</p>	<p>6 Bestandteile, darunter als Hauptbestandteil: Rehmanniae radix In Form eines konzentrierten Pulvers, hergestellt aus dem wässrigen Dekokt.</p> <p>Hazard Ratio (HR) (95%CI)</p> <p>Ausschluss eines Placeboeffekts</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 9.414 (53,9%) benötigten Insulin</li> <li>• 22.715 (43,2%) kamen ohne Insulin aus</li> </ul> <p><b>TCM-Therapie (nicht LWDHW):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4.486 (25,7%) benötigten Insulin,</li> <li>• 16.476 (31,3%) kamen ohne Insulin aus</li> </ul> <p><b>TCM-Therapie (LWDHW):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3.551 (20,3%) benötigten Insulin</li> <li>• 13.394 (25,5%) kamen ohne Insulin aus</li> </ul> <p>TCM-Anwender hatten im Vgl. zu TCM Nicht-Anwendern ein geringeres Risiko Insulin zu benötigen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TCM (nicht LWDHW) HR: 0,58 (0,56-0,60)</li> <li>• TCM (LWDHW) HR: 0,51 (0,49-0,54)</li> </ul> <p>TCM-LWDHW im Vgl. zu anderen TCM-AZM hatten geringeres Risiko Insulin zu benötigen: HR: 0,86 (0,82-0,90)</p>	<p>angewendet, um Komplikationen wie z.B. Nierenversagen zu vermeiden.</p> <p>Durch adjuvante TCM-Therapie sank das Risiko, Insulin anwenden zu müssen. Durch die adjuvante LWDHW Therapie sank das Risiko noch stärker. Dabei konnte eine dosisabhängige Wirkung nachgewiesen werden.</p> <p>Fazit. Die adjuvante Verwendung von TCM/ LWDHW und oralen Antidiabetika ist in hohem Maße mit der Verzögerung der Insulinanwendung verbunden und zeigt eine signifikante dosisabhängige Wirkung.</p>	
<b>A. Selection Bias</b>	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ T2DM</li> <li>○ Untersuchungszeitraum 2001-2012</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ausschluss &lt;20 Jahren, Probanden mit Insulin Therapie vor 2001</li> </ul> <p><b>Q1 Are Participants likely to be representative?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Stichprobe: 1 Million aus 23 Millionen Versicherten der National Health Insurance Research Database Taiwan</li> <li>○ <b>Q1: 1 very likely</b></li> </ul> <p><b>Q2 What percentage of the selected individuals agreed to participate?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ „Genehmigung zur Durchführung der Studie unter vollständiger Einhaltung des Einwilligungsverfahrens.“</li> <li>○ Keine Angabe dazu viele % der potentiellen Teilnehmer einwilligten.</li> <li>○ <b>Q2: 5 can` t tell</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 1</b></p> <p><b>Q2 = 5</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>	
<b>B. Study Design</b>	<p><b>RCT? NO</b></p> <p><b>= Observational retrospective cohort study</b></p> <p><b>Was the study described as randomized = randomisierte Stichprobe</b></p> <p><b>Was the method described? = No</b></p> <p><b>Was the method appropriate = No</b></p>			<p><b>Cohort Study-design</b></p> <p><b>MODERATE</b></p>	
<b>C. Confounders</b>	<p><b>Q1 Were there important differences between groups prior to intervention?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 1 YES</b></li> </ul> <p><b>Q2 Percentage of relevant confounders that were controlled in design (e.g. stratification, matching) or analysis</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q2 = 4 can` t tell</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 1</b></p> <p><b>Q2 = 4</b></p> <p><b>WEAK</b></p>	
<b>D.</b>	<p><b>Q1 Was (were) the outcome assessors aware of the intervention or exposure status of the participants?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Q1 = 3 Not Applicable (retrospective case-control)</b></li> </ul>			<p><b>Q1 = 3</b></p>	

<b>Blinding</b>	<b>Q2 Were study participants aware of the research question?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Q2 = 3 Not Applicable (retrospective case-control)</li> </ul>	<b>Q2 = 3</b>  <b>MODERATE</b>
<b>E. Data Collection Methods</b>	<b>Were the data collection tools shown to be valid?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Q1 = YES</li> </ul> <b>Were the data collection tools shown to be reliable?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Q2 = Yes</li> </ul>	<b>Q1 = 1</b> <b>Q2 = 1</b> <b>STRONG</b>
<b>F. Withdrawals and drop-outs</b>	<b>Q1 Were withdrawals and drop-out reported in terms of numbers and/or reasons per group?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Q1 = 4 Not Applicable (retrospective case-control)</li> </ul> <b>Q2 Indicate the percentage of participants completing the study.</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Q2 = 5 Not Applicable (retrospective case-control)</li> </ul>	<b>Q1 = 4</b> <b>Q2 = 5</b> <b>MODERATE</b>

<b>Global rating for this paper</b>			
<b>MODERATE</b>			
<b>A</b>	<b>SELECTION BIAS</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	
<b>B</b>	<b>STUDY DESIGN</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	
<b>C</b>	<b>CONFOUNDERS</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	
<b>D</b>	<b>BLINDING</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	
<b>E</b>	<b>DATA COLLECTION METHOD</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	
<b>F</b>	<b>WITHDRAWALS AND DROPOUTS</b>	<b>STRONG MODERATE WEAK</b> 1      2      3	

## 5 Diskussion und Schlussfolgerung

Aufgrund von Vorstudien des chinesisch-europäischen Forschungsprojekt SEPP (Sino-European Prevention Project) unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Dieter Melchart wurde der Einsatz von chinesischen Heilkräutern beim metabolischen Syndrom untersucht. In Bezug auf den Teilbereich Diabetes mellitus wurde mit der vorliegenden Arbeit die Verwendung von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* systematisch recherchiert. Diese Drogen werden in China in der TCM aufgrund einer langen klinischen Erfahrung im Bereich bei Typ 2 Diabetes mellitus prophylaktisch und therapeutisch angewendet. Der wissenschaftliche Nachweis für deren antidiabetische Wirksamkeit steht bisher noch aus.

Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen Aufschluss geben über den aktuellen Forschungsstand, potenzielle antidiabetische Wirkprinzipien, über die Eignung dieser TCM-Drogen für einen präventiven und/ oder therapeutischen Einsatz aus westlicher Sicht bei T2DM und ob diese Drogen bei der Versorgung des T2DM einen zusätzlichen klinischen Nutzen bringen können.

Es muss davon ausgegangen werden, dass dieser Review nur einen Teil der Studien erfasst, die zu diesem Thema tatsächlich vorliegen, obwohl umfangreiche Recherchen in gängigen englischsprachigen Datenbanken durchgeführt wurden. Ein gewisser Teil der chinesischen Arbeiten findet sich aber indirekt in Reviews und Metaanalysen wieder, die zum großen Teil chinesischsprachige Studien analysierten. So enthält die Metaanalyse von (Pang et al., 2018) „Traditional Chinese Patent Medicine for Treating Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials“ 18 RCTs, davon sind 14 RCTs in chinesischer Sprache. Durch die vielen überwiegend chinesischsprachigen RCTs, die nicht erfasst werden konnten, kommt es dazu, dass scheinbar mehr Metaanalysen/Systematische Reviews (8/3) als RCTs (9) vorliegen.

Die Ergebnisse aller eingeschlossenen Studien wurden im Kapitel 4 „Ergebnisse“ chronologisch nach absteigender Evidenz geordnet, nummeriert, in Tabellen zusammengefasst und anschließend beschrieben.

Dabei erfolgte eine Aufteilung der Studien in drei Unterkapitel: A. Studien, die Astragali radix und Rehmanniae radix gemeinsam enthalten, B. Studien, die nur Astragali radix enthalten und C. Studien, die nur Rehmanniae radix enthalten.

Der Schwerpunkt der 140 eingeschlossenen Studien liegt im vorklinischen Bereich. Tierversuche, Zellkulturen oder experimentelle Studien machen 67,7 % der 140 Studien aus. Zählt man auch die narrativen Reviews, die überwiegend über Tierversuche und experimentelle Studien berichten, in diesen Bereich, liegen 114 Studien (81,4%) im vorklinischen Bereich. Bei den meisten englischsprachigen Studien handelt es sich um vorklinische Studien. Klinische Studien zu diesem Thema wurden vorwiegend in chinesischer Sprache veröffentlicht und waren daher nicht zugänglich. Die Sprachbarriere scheint die Hauptursache für den geringen Anteil klinischer Studien zu sein. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit, dass auf der westlichen Seite das Interesse an der TCM noch fehlt.

Ein großer Teil der Studien hat Rezepturen analysiert. Im klinischen Teil wurden fast ausschließlich Rezepturen auf deren antidiabetische Wirkungen untersucht. Dies entspricht der realen Praxis, da es in der TCM nicht üblich ist, Einzeldrogen klinisch anzuwenden. Insgesamt haben von den 140 eingeschlossenen Studien 77 Studien (55%) Rezepturen untersucht. Von diesen 77 antidiabetischen Rezepturen enthalten 23 Astragali radix und Rehmanniae radix gemeinsam, 22 Rezepturen enthalten nur Astragali radix und 32 Rezepturen nur Rehmanniae radix.

Im klinischen Teil ergab die Auswertung der Metaanalysen, systematischen Reviews, klinischen Studien und Fallstudien, dass alle untersuchten antidiabetischen Rezepturen multiple direkte antidiabetische und weitere vorteilhafte indirekte antidiabetische Eigenschaften aufweisen. Der überwiegende Teil der Studien berücksichtigte keine TCM-Differenzialdiagnostischen Aspekte wie Unterscheidung und Einteilung der Patienten nach unterschiedlichen Syndrom-Mustern. Eingeschränkt werden diese positiven Ergebnisse der Studien durch zum Teil fehlende methodologische Angaben oder methodologische Einschränkungen. Nur eine Metaanalyse hat Astragali radix als Einzeldroge untersucht. In den restlichen klinischen Studien kommen Astragali

radix und Rehmanniae radix zusammen mit anderen Drogen innerhalb von Rezepturen vor.

Hier können die positiven klinischen Studienergebnisse trotz der hohen Rangposition in der Evidenzhierarchie nur als starke Hinweise auf ein mögliches antidiabetisches Potenzial der Einzeldrogen Astragali radix und Rehmanniae radix gewertet werden. Die antidiabetischen Wirkungen könnten auch von anderen in den Rezepturen enthaltenen Drogen und deren Inhaltsstoffen ausgehen oder erst in Kombination mit anderen Drogen entstehen.

Die ermittelten narrativen Reviews berichten überwiegend über antidiabetische oder weitere nützliche Wirkungen von Astragali radix und Rehmanniae radix anhand von Tierversuchsstudien und Zellkulturstudien. Nur wenige Reviews berichten auch über Ergebnisse von klinischen chinesischen Studien. Auch diese klinischen Studien untersuchten, wie in der TCM üblich, keine Einzeldrogenextrakte, sondern wiederum antidiabetische Rezepturen, die Astragali radix und/oder Rehmanniae radix enthalten und durchwegs multiple antidiabetische Eigenschaften aufwiesen.

Mehrere narrative Reviews analysierten die Zusammensetzung von antidiabetischen TCM-Arzneimitteln. Etwa 33 TCM-Drogen kommen in verschiedenen antidiabetischen TCM-Arzneimitteln gehäuft vor. Astragali radix ist in fast jeder dieser antidiabetischen TCM-Rezepturen vertreten (Li et al., 2004). Das häufige Vorkommen von Astragali radix und Rehmanniae radix zeigt, dass beide Kräuter eine wichtige Funktion in antidiabetischen TCM-Rezepturen und der antidiabetischen TCM-Prävention/Therapie besitzen. Dies weist auch darauf hin, dass beide Drogen antidiabetische Wirkungen besitzen könnten.

Die Zusammenfassungen der narrativen Reviews zu antidiabetischen Wirkungen von Astragali radix und/oder Rehmanniae radix sowie deren Inhaltsstoffe in Tierversuchen und Zellkulturstudien wurden dem vorklinischen Bereich zugeordnet und dort ausgewertet.

In vorklinischen Studien wurden neben antidiabetischen Rezepturen vermehrt auch Einzeldrogen, Einzeldrogenextrakte (mit wässrigen oder organischen Lösungsmitteln) sowie isolierte Einzelinhaltsstoffe in Bezug auf ihre antidiabetischen Wirkungen untersucht. Dabei wurden diese mit Placebo,

konventionellen Antidiabetika oder mit Lifestylemodifikationen verglichen. Weiter wurde untersucht, ob ein zusätzlicher Nutzen bei einer adjuvanten Gabe zusammen mit konventionellen Antidiabetika besteht und ob die TCM-Kräuter ein mögliches präventives Potenzial zur Verringerung der Diabetesinzidenz besitzen.

Von weiterem Interesse war die Suche nach den antidiabetischen Wirkprinzipien, den Hauptwirkstoffen und deren Zielstrukturen und deren Angriffspunkte, den antidiabetischen Wirkmechanismen und Möglichkeiten der Einflussnahme auf metabolische Signalwege. In Tierversuchen und Zellkulturstudien konnten multiple Wege und unterschiedliche pharmakologische Zielstrukturen aufgezeigt werden, über die die vielfältigen antidiabetischen Wirkungen, die Astragali radix, Rehmanniae radix zeigten, zustande kamen. Ansonsten konnte gezeigt werden, dass die untersuchten TCM-Drogen im Tierversuch und in Zellkulturstudien eine Vielzahl weiterer bei T2DM nützlicher Wirkungen, wie immunmodulatorische, antiinflammatorische und antioxidative Wirkungen besitzen. Ein großer Teil der vorklinischen Studien konnte zeigen, dass mehrere Inhaltsstoffe von Astragalus radix oder Rehmanniae radix in Tierversuchen, Zellkulturen oder experimentellen Studien multiple antidiabetische Wirkungen besitzen. Diese werden später näher erläutert.

### **Analyse der Metaanalysen**

Bei den ermittelten Metaanalysen fällt zunächst eine große Heterogenität der verwendeten TCM-Interventionen auf. Die Metaanalysen im Teil A: von (Grant et al., 2009), (Pang et al., 2018) und (Jin et al., 2019) analysierten jeweils verschiedene RCTs mit unterschiedlich zusammengesetzten, antidiabetischen TCM-Kräuter-Arzneimitteln. (Grant et al., 2009) wählten 8 RCTs mit 8 verschieden zusammengesetzten antidiabetischen TCM-Rezepturen, (Jin et al., 2019) 10 RCTs mit 9 verschieden zusammengesetzten antidiabetischen TCM-Rezepturen und (Pang et al., 2018) 18 RCTs mit 15 verschieden zusammengesetzten antidiabetischen TCM-Rezepturen aus. Bei diesen drei Metaanalysen kamen nur drei teildentische RCTs vor. Bei (Jin et al., 2019) umfassten die 9 verschiedenen Interventionen insgesamt 50 TCM-Kräuter. Unter den 16 häufigsten TCM-Kräutern stand in diesem Review an 1.Stelle Coptidis rhizoma, an 2.Stelle Rehmanniae radix praep., an 3.Stelle Panax Ginseng radix,

an 4.Stelle *Puerariae radix* und an 5.Stelle *Astragali radix*. Bei (Pang et al., 2018) kam *Astragali radix* in 9 der 15 Rezepturen vor und *Rehmanniae radix* in 2 der 15 Rezepturen. Die Häufigkeit des Vorkommens der untersuchten Drogen hängt stark von den wenigen eingeschlossenen RCTs und den untersuchten Interventionen ab. Relative und absolute Mengen der in den Rezepturen enthaltenen Drogen wurden weder angegeben noch berücksichtigt. Trotz der großen Vielfalt der Interventionen und der schwankenden Häufigkeit des Vorkommens der Drogen wurde nicht die „Chinesische Medizin“ generell bei IGT/T2DM untersucht. Bei den eingeschlossenen Interventionen handelt es sich erfahrungstheoretisch um häufig bei IGT/T2DM angewendete Rezepturen. Sie enthalten entsprechend nur einen bestimmten Anteil von TCM-Kräutern, die sich für diesen Einsatz eignen. *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* gehören zu dieser Gruppe und waren erwartungsgemäß in den Interventionen häufig vertreten.

Vier Metaanalysen begutachteten in Teil B/C: RCTs, die jeweils ein bestimmtes antidiabetisches TCM-Fertigarzneimittel untersuchten. Darin kam *Astragali radix* in *Jinqi Jiang Tang* Tabletten (Gao et al., 2019) und in *Tianqi* Kapseln (Pang et al., 2017) sowie *Rehmanniae radix* in *Liuwei Dihuang* Pillen (Pu et al., 2013) und in *Jinlida* Granulat vor (Lian et al., 2019). Eine Metaanalyse (Tian et al., 2016) untersuchte, die die Wirkung von *Astragali radix* als Einzeldroge im Rahmen einer adjuvanten Therapie bei Diabetes mellitus.

Alle Metaanalysen stellen signifikante Vorteile durch die Anwendung von TCM-Arzneimittel bei IGT/IFG oder T2DM fest. Die Autoren geben aber vorläufig noch keine klare Empfehlung für eine klinische Anwendung der TCM-Arzneimittel, da ein methodologisches Biasrisiko aufgrund unvollständiger Methodenangaben oder einer unzureichenden methodologischen Qualität der Primärstudien besteht. Die positiven Ergebnisse der Metaanalysen sollten durch weitere Studien mit hoher methodologischer Qualität bestätigt werden.

Tabelle 14: Metaanalysen mit *Astragali radix* und *Rehmanniae radix*

<b>A. Metaanalysen mit <i>Astragali radix</i> und <i>Rehmanniae radix</i></b>				
<b>Autor/ Jahr Herkunft</b>	<b>Design/ Teilnehmer Dauer</b>	<b>Interventionen/ Primärstudien mit Teilnehmerzahlen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Schlussfolgerung der Autoren</b>
<b>(A1) Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose</b>				
<p>A1: Grant S.J.; Bensoussan A. et al. 2009</p> <p>University of Western Sydney Australia und Centre for Evidence-Based Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China</p>	<p>Metaanalyse 8 RCTs Teilnehmer: insgesamt 1391 bzw. in der Metaanalyse 681 Patienten mit IGT oder IFG Dauer: zwischen 4 Wochen und 2 Jahren</p>	<p>8 verschieden zusammengesetzte antidiabetische TCM-Arzneimittel (AZ) Vergleich TCM-AZ plus Lifestyle-Modifikationen (LM) versus LM</p> <p><b>Studien der Metaanalyse:</b> Fan (2004) <i>Jiang tang Bushen Tang</i> Teilnehmer 51 I:25, C:26 Li (2004) <i>Qimai Jiangtang Yin</i> Teilnehmer 64 I: 31, C 33 Tang (2004) <i>Jian Pi Zi Shen Hu Xue</i> Teilnehmer 120, I: 40, C1: 40 Acarbose, C2: 40 LM Yang (2004) <i>Tang Kang Yin</i> Teilnehmer 76, I: 40, C: 36 Yao (2001) <i>Teng Heng I</i> Teilnehmer 42, I:22, C: 20</p> <p><b>Überschneidung mit der Metaanalyse Pang (2018)</b> Hao (2004) <i>Xiaoke hua yu</i> Teilnehmer 168 I:86, C:82 Wei (2001) <i>Xiaoke Yuye</i> Teilnehmer 72, I: 36, C: 36 Zhou (2001) <i>Jinqi Jiang Tang</i> Teilnehmer 88, I:46, C:42</p>	<p>TCM-Therapeutika plus LM versus LM hatten</p> <p>a. eine &gt; 2-fach höhere Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung des Nüchtern-Blutzuckers (FBG) (RR: 2.07; KI 95%: 1,52 - 2,82)</p> <p>b. ein sign. verringertes T2DM Inzidenz-Risiko während der Studiendauer (RR 0,33; KI 95%: 0,19 bis 0,58)</p>	<p>Bestimmte antidiabetische TCM-Arzneimittel scheinen erhöhte Blutzuckerspiegel zu senken oder zu normalisieren.</p> <p>Die positive Evidenz wird eingeschränkt durch ein nicht ausschließbares Biasrisiko durch methodologische Mängel.</p>
<b>(A2) Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes</b>				
<p>Jin D.; Tian J. et al. 2019</p> <p>GuangAn Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China</p>	<p>Metaanalyse 10 RCTs Teilnehmer: insgesamt 2004 T2DM Patienten Dauer: 12 bis 96 Wochen</p>	<p>9 verschieden zusammengesetzte antidiabetische TCM-Arzneimittel (AZ) adjuvant mit konventionellen Antidiabetika (Metformin, Glibenclamid) versus Antidiabetika allein</p> <p>Hu (2016): <i>Jian Yu Tang</i> Kang Granulat + Metformin Ji (2013a/b): <i>Xiao Ke</i> Pillen + Metformin, Glibenclamid Lian (2011): <i>Tian Qi Jiang Tang</i> Kapseln + Metformin Wang (2014): <i>Liuwei Dihuang wan mit Ginkgo folium</i> Tbl. Wangshu (2014): <i>Tang Ke</i> Soft Kapseln + Metformin Xu (2014) <i>Gegen Qin lian tang</i> + Metformin (Zhang (2008): <i>Berberin</i> + Metformin) Tong (2009/2013) TM81(Tang <i>Ming-ling Pillen</i>) +Metformin</p> <p><b>Überschneidung mit Metaanalyse Lian 2019</b> Lian (2015) <i>Jin li da</i> Granulat + Metformin</p>	<p>Outcome-Parameter: FBG, 2hPG, HbA1c%, BMI</p> <p>Die adjuvante Anwendung von TCM AZ zeigte ein signifikant besseres Blutzuckerprofil (HbA1c, FBG, 2hPG) und eine stärkere Reduktion des Körpergewichts.</p>	<p>Einschränkungen der positiven Ergebnisse: 50% der Studien hatten keine Registrierung bei WHO International Clinical Trials Registry Plattform und methodologische Mängel</p>

<b>A. Metaanalysen mit Astragali radix und Rehmanniae radix</b>				
<b>Autor/ Jahr Herkunft</b>	<b>Design/ Teilnehmer Dauer</b>	<b>Interventionen/ Primärstudien mit Teilnehmerzahlen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Schlussfolgerung der Autoren</b>
<b>(A3) Traditional Chinese Patent Medicine for Treating Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials</b>				
Pang B.;Ni Q. et al. 2018  Department of Endocrinology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China.	Metaanalyse 18 RCTs PROSPERO-Registrierung I Teilnehmern insgesamt 3172 IGT-Patienten Dauer: 3-36 Monate Nachbeobachtung: 6-36 Monate	15 verschieden zusammengesetzte antidiabetische TCM-Arzneimittel (AZ)  18 Vergleiche: TCM-AZ plus LM versus Kontrolle LM  Xiao (2007) <i>Xiao ke jian pi</i> Kapseln T: 80 Yang (2011) <i>Fu fang jian yi</i> Kapseln T: 60 Gao (2013) <i>Tang zhi ping</i> Granulat Teilnehmer (T): 510 Fang (2014) <i>Shen zhu tiao pi</i> Granulat T: 514 Wei (2008): <i>Tang No.1</i> Granulat T:140 Luo (2011) <i>Tang yi kang</i> Pillen T: 120 Zhu (2010) <i>Jian pi qing hua</i> Granulat T: 60 Zhang (2011) <i>Tian mai xiao ke</i> Tbl T: 120 Chen (2009) <i>Shen qi jiang tang</i> Kapseln T: 125 Tian (2012) <i>Shen qi jiang tang</i> Granulat T: 60 <b>Überschneidung mit der Metaanalyse von Pang 2017</b> Lian (2014) <i>Tianqi</i> Kps T: 420 Sun (2011) <i>Tianqi</i> Kps T:216 Wang (2011) <i>Tianqi</i> Kps T: 168 <b>Überschneidung von Studien mit der Studie von Grant (2009):</b> Hao (2004) <i>Xiao ke hua yu</i> Tabletten T: 168 Zhou (2003) <i>Jin qi jiang tang</i> Tbl T:88 Wei (2001) <i>Xiao ke yu ye</i> T: 72	TCM-Arzneimittel/LM sign. bessere a. Senkung der T2DM Inzidenz (RR 0,45; 95% -CI) b. Normalisierung des BZ (RR 0,72; 95% CI) c. Senkung des 2hPG-Spiegels, BMI, FINS, 2hPG als LM alleine. Astragali radix: in 9 von 15 Rezepturen Rehmanniae radix: in 2 von 15 Rezepturen	Diese Studie liefert vorläufige Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von TCM-Arzneimittel.  In Kombination mit einer LM könnten sie eine wirksame und sichere Therapie von IGT sein und T2DM verhindern oder hinauszögern.  Einschränkungen durch eine heterogene methodologische Qualität und heterogene Zusammensetzung der TCM-AZ. Weitere Studien werden daher bis zur klinischen Empfehlung benötigt.

## **A. Metaanalysen mit Astragali radix und Rehmanniae radix**

A. Die Cochrane Studie von (Grant et al., 2009) enthält 16 RCTs, die 15 unterschiedliche Rezepturen bei Patienten mit IGT oder IFG untersuchten. Darunter waren 9 TCM-Fertigarzneimittel und 7 TCM-Dekokte. Astragali radix kam 10 x und Rehmanniae radix 6 x in den TCM-Arzneimitteln vor. Verglichen wurde die komplementäre Gabe von TCM-Arzneimitteln zu konventionellen Antidiabetika mit der alleinigen Gabe der Antidiabetika. Daneben wurden die

TCM-Arzneimittel auch mit Placebo, Metformin, Acarbose und einer Lebensstiländerung (LM) verglichen. Die Metaanalyse schloss 8 RCTs mit insgesamt 681 Teilnehmern bis zum Jahr 2004 ein. Eine vergleichbare aktuellere und größer angelegte Metaanalyse von (Pang et al., 2018) untersuchte 18 RCTs mit insgesamt 3272 Teilnehmern mit IGT bis zum Jahr 2014. Auch hier wurden überwiegend RCTs mit unterschiedlichen TCM-Interventionen eingeschlossen. Die bei IGT/T2DM häufig angewendeten Rezepturen: *Liuwei dihuang* (2x), *Shenqi jiang Tang* (2x) und *Tian Qi* (3x) kamen in dieser Studie mehrfach vor. Beide Metaanalysen weisen nur drei identische Studien auf: Hao (2004) mit *Xiao ke hua yu* Tabletten, (Zhou et al. 2003) *Jin qi jiang tang* und (Wei et al. 2001) mit *Xiao ke yu ye*. Sowie eine Studie im systematischen Review Teil von (Grant et al., 2009): (Zeng et al., 2006) mit *Liuwei dihuang* Pillen.

Die vielen unterschiedlichen TCM-Interventionen stehen stellvertretend für die Vielfältigkeit der TCM und der hier möglichen individualisierten Auswahl von TCM-Arzneimitteln. Da die Metaanalysen eine individuelle Auswahl nach TCM-Syndrom-Mustern nicht berücksichtigten, scheinen die untersuchten TCM-Interventionen sehr vielfältig zu sein und sich aus vielen unterschiedlichen Kräutern zusammensetzen. Die hier häufig verwendeten Kräuter gehören aber überwiegend zu einer überschaubaren Gruppe von antidiabetisch angewendeten TCM-Kräutern. Deren Auswahl erfolgt erfahrungstheoretisch und auf Basis der vorliegenden individuellen TCM-Syndrommuster, Krankheitsstadien und den jeweils zugehörigen klassischen Rezepturen.

In den TCM-Fertigarzneimitteln der Metaanalyse für IGT von (Pang et al., 2018) waren am häufigsten die TCM-Drogen *Astragali radix Huang Qi*, *Dioscoreae rhizoma Shan Yao*, *Coptidis rhizoma Huang Lian*, *Puerariae radix Gegen* und *Rehmanniae radix Di Huang* enthaltenen. Nach Theorien der TCM behandeln die verschiedenen Rezepturbestandteile unterschiedliche Aspekte eines Syndrommusters. Die Vielfältigkeit der Interventionen stellt ein Charakteristikum und eine Stärke der TCM-Therapie dar. In Bezug auf die Beurteilung der Studienevidenz schränkt sie jedoch die Aussagekräftigkeit der Metaanalysen ein.

Die Studie von (Jin et al., 2019) schloss 10 RCTs ein. Diese verglichen bei T2DM Patienten die adjuvante Gabe von 9 unterschiedlichen TCM-Arzneimitteln zu

konventionellen Antidiabetika mit der alleinigen Gabe von konventionellen Antidiabetika. Die Metaanalyse konnte einen positiven Nutzen durch die adjuvante Anwendung der TCM-Kräuter bei T2DM Patienten zeigen. Es gab deutliche Unterschiede in der Gesamtwirksamkeitsrate zwischen den Interventions- und den Kontrollgruppen. Die komplementäre Gabe von TCM-Arzneimitteln ergab ein signifikant besseres Blutzuckerprofil (HbA1c, FBG, 2hPG ( $p < 0,05$ )) sowie eine stärkere Reduktion des Körpergewichts. Alle 10 RCTs berichteten bezüglich unerwünschter Wirkungen nur von leichten, tolerierbaren Nebenwirkungen. Die Metaanalyse von (Jin et al., 2019) enthält keine identischen Studien mit den Metaanalysen (Grant et al., 2009) und (Pang et al., 2018). Dies erklärt sich aus dem Einschluss von unterschiedlichen Studienpopulationen. Bei (Jin et al. 2019) wurden nur RCTs mit T2DM Patienten, bei (Grant et al. 2009) nur RCTs mit IGT/IFG Patienten und bei (Pang et al. 2018) nur RCTs mit IGT-Patienten eingeschlossen.

Beim Vergleich der Metaanalysen von (Grant et al., 2009) und (Pang et al., 2018) konnten bei gleichem Thema nur 3 identische RCTs gefunden werden. Abweichungen beim Einschluss von RCTs können sich schon durch geringe Unterschiede bei den Ein- und Ausschlusskriterien, dem Durchführungsort, bei der Zugänglichkeit von Datenbanken, durch Sprachbarrieren, der Autorenschaft (Grant: Australien/ China, Pang: China) und durch die berücksichtigte Zeitspanne ergeben. Trotz der Abweichungen bezüglich der eingeschlossenen RCTs kamen beide Metaanalysen zu vergleichbaren Ergebnissen.

(Grant et al., 2009): TCM-Arzneimittel plus Lebensstilmodifikation hatten gegenüber einer Lebensstilmodifikation alleine eine mehr als 2-fach höhere Wahrscheinlichkeit, den Blutzucker bei IGT/IFG wieder zu normalisieren und konnten das Risiko an einem T2DM zu erkranken während der Studiendauer signifikant verringern. (Pang et al., 2018): TCM-Arzneimittel plus Lebensstilmodifikation zeigten gegenüber Placebo/Lebensstilmodifikation eine signifikant bessere Senkung der T2DM Inzidenz und eine signifikant bessere Senkung/Normalisierung des BZ (2hPG-Spiegel, FINS, BMI). Keine Studie berichtete von schweren UAW wie Hypoglykämien.

Tabelle 15: Metaanalysen mit Astragali radix

<b>B. Metaanalysen mit Astragali radix</b>				
<b>Autor/ Jahr</b>	<b>Design/ Teilnehmer Dauer</b>	<b>Interventionen/ Primärstudien mit Teilnehmerzahlen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Schlussfolgerung der Autoren</b>
<b>(B0) The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: A (preliminary) meta-analysis</b>				
Tian H.; Lu J. 2016	Metaanalyse Systematischer Review <b>13 RCTs</b> <b>13 x chinesisch</b> Teilnehmer insgesamt 1054 T2DM Patienten Dauer:	<b>Einzeldroge;</b> Astragali radix adjuvante T2DM Therapie Kontroll-Gp.; Placebo, OAD, LM  Vergleich; Kontroll-Gp. vs. Astragali radix-Injektion (AI) Kontroll-Gp. vs. wässriger Astragalus radix Dekokt (AAD)	Astragalus adjuvant bei der Behandlung T2DM. Die gepoolten Ergebnisse zeigten im Vergleich zur Kontroll-Gp: Astragali-radix-Injektion-(AI)-Gp. als auch die Astragali Dekokt-(AAD)-Gp. reduzierten sign. <b>FPG und PPG</b> AAD-Gruppe allein reduzierte sign. <b>FINS, HOMA-IR und HbA1c</b>	Astragalus kann als adjuvante Therapie bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes von Vorteil sein. Aufgrund der begrenzten Qualität bestehender Studien sollten weitere qualitativ hochwertige Studien zur Bestätigung der Ergebnisse folgen.
<b>(B1) A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine Jinqi Jiangtang Tablet in the treatment of type 2 diabetes</b>				
Gao H.; Yang Y. 2019 TsingHua Beijing, China	Metaanalyse/ system. Review 17 RCTs Teilnehmer: Insgesamt 1425 T2DM Patienten Dauer: von 20 Tagen bis zu 6 Monaten <i>Jin Qi Jiang Tang</i> 0,56 g/Tbl. oder 0,42 g/Tbl. Einnahmemodus: zwischen: 3 x1 Tablette und 3 x 12 Tabletten tgl.	<i>Jinqi Jiang Tang tablets</i> (Astragali radix, Coptidis rhizoma, Lonicerae flos) JQJTT Vergleich: <i>Jinqi Jiang Tang</i> adjuvant zu konventionellen Antidiabetika (Metformin 250 mg bis 2000 mg, Pioglitazon 15mg-50 mg, Glipizid 5-15 mg, Glimepirid 2 mg, Gliclazid 160-240 mg, Saxagliptin 2,5 mg, Acarbose 50 mg) versus Antidiabetika oder Placebo <b>Keine Überschneidungen mit anderen Metaanalysen</b>	JQJTT adjuvant zu Antidiabetika versus Antidiabetika alleine oder Placebo: konnte den Glukose- und Lipidstoffwechsel signifikant besser regulieren (RR 1,34; 95% CI [1,02, 1,75]; p = 0,04) und FBG, 2hPG, HbA1c, PINS, HOMA-IR, LDL-C, TC besser senken. TCM-Syndrom-Diagnosen und Verbesserungen von TCM-Symptomen wurde nicht berücksichtigt.	JQJTT adjuvant zu konventionellen Antidiabetika bei T2DM zeigte einen zusätzlichen Nutzen.  Weitere größere und qualitativ hochwertige RCTs werden empfohlen.
<b>(B2) Prevention of Type 2 Diabetes with the Chinese Herbal Medicine Tianqi Capsule: A Systematic Review and Meta-Analysis</b>				
Pang B. et al. 2017  Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China	Metaanalyse Systematischer Review 6 RCTs Studienteilnehmer: zwischen 60 und 420 IGT (beeinträchtigtiger Glukosetoleranz)	Antidiabetische TCM-Rezeptur <b>Vergleich:</b> <i>Tianqi-Kapseln</i> plus Lifestyle-Modifikation (LM) im Vergleich zu Placebo plus LM Hong SD (2013) Wei Y (2009)	<i>Tianqi</i> -Kapseln plus Lifestyle-Modifikation (LM) im Vergleich zu Placebo plus LM: geringere Wahrscheinlichkeit an T2DM zu erkranken (RR 0,55, 95% CI 0,44–0,68) und	Lt. Autoren wurden nur Studien mit höherer Qualität nach Jadad-Score eingeschlossen.  Einschränkungen: geringe Studienanzahl, durchschnittlicher Follow-up Zeitraum betrug max.1 Jahr, nur

<b>B. Metaanalysen mit Astragali radix</b>				
<b>Autor/ Jahr</b>	<b>Design/ Teilnehmer Dauer</b>	<b>Interventionen/ Primärstudien mit Teilnehmerzahlen</b>	<b>Ergebnis</b>	<b>Schlussfolgerung der Autoren</b>
	Insgesamt 1027 IGT-Patienten <i>Tianqi</i> Kapseln enthalten Astragali radix, Coptidis rhizoma, Trichosanthis radix Ginseng radix, Dendrobii caulis, Ecliptae herba, Lycii cortex, Ligustri fructus und Corni fructus	Wang Q (2010) <b>Überschneidungen mit der Metaanalyse Pang 2018</b> Lian F (2014) Sun FX (2011) Wang YR (2011)	doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit der Normalisierung der FBG (RR 0,69; 95% CI 0,62–0,78) und niedrigere FBG, 2 h PG.  UAW:  Es traten nur leichte GI-Nebenwirkungen in beiden Gruppen auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede.	chinesische Probanden <i>Tianqi</i> -Kapseln könnten potenziell präventiv gegen Diabetes wirksam sein. Weitere größere und qualitativ hochwertige RCTs werden empfohlen.

## **B. Metaanalysen mit Astragali radix**

Die Metaanalyse von (Tian et al., 2016) war die einzige Studie, die die Wirkung von Astragali radix als Einzeldroge bei einer adjuvanten Therapie von Diabetes mellitus untersuchte. Astragali radix *Huangqi* wird in der TCM häufig zur *Tonisierung von Qi (Lebensenergie)* bei der Behandlung von Diabetes mellitus und diabetischen Folgekrankheiten eingesetzt und wird routinemäßig als Schlüsselkomponente in traditionellen chinesischen antidiabetischen Rezepturen verwendet. 13 chinesische RCTs wurden in diese Metaanalyse einbezogen. Astragalus wurde in zwei Untergruppen eingeteilt: Kontrollgruppe vs. Astragalus-Injektion (9x) und Kontrollgruppe vs. Astragalus wässriges Dekokt (4x). Die Teilnehmer der Kontrollgruppe verwendeten orale Antidiabetika (OADs) und/oder Insulin oder eine konventionelle Behandlung (moderate Bewegung, Diätkontrolle, Diabetesschulung) oder Placebo.

Im Vergleich zu den Kontroll-Gruppen senkten sowohl die Astragalus-Injektions-Gruppen (AI) als auch die Astragalus Dekokt-Gruppen (ADD) signifikant im Plasma den Nüchternblutzucker (FPG) und den postprandialen Blutzucker (PPG). Aber allein die Dekokt-Gruppe (AAD) konnte auch die Nüchterninsulin-

(FINS), HOMA-IR- und HbA1c-Werte signifikant senken. Dies verdeutlicht, dass die Zubereitungsart (z. B. wässriges Dekokt (ADD) oder Injektion (AI)) ebenfalls eine wichtige Rolle spielt und Auswirkungen auf die Wirkung hat. Die genaue Zusammensetzung beider galenischer Formen, deren Herstellung, das verwendete Lösungsmittel, die enthaltenen Inhaltsstoffe und deren Konzentrationen wurden nicht angegeben. Zukünftige Studien sollten diese Angaben berücksichtigen und genauer erforschen. Mit Ausnahme von einer Studie wurden keine genauen Angaben zu Randomisierungsmethoden gemacht. Die Studien waren wahrscheinlich heterogen bezüglich der Dosierungen und der Behandlungsdauer. Ein Bias-Risiko im Zusammenhang mit Verblindung, Patientenzuordnung und Fehlen von detaillierten Beschreibungen von Patientenmerkmalen (wie BMI) konnte nicht ausgeschlossen werden. Drei Studien untersuchten die Sicherheit von *Astragalus radix*. Diese drei Studien stellten keine Nebenwirkungen fest.

Das Ergebnis dieser Metaanalyse zeigt, dass die Einzeldroge *Astragalus radix* antidiabetische Wirkprinzipien besitzt. Als adjuvante Therapie bei der Behandlung von Typ-2-Diabetes könnte *Astragalus radix* zur Blutzuckerkontrolle und möglicherweise zur Prävention oder Verzögerung von Langzeitkomplikationen beitragen. Aufgrund der geringen Anzahl an Studien und der begrenzten Qualität bestehender Studien sollten weitere qualitativ hochwertige Studien folgen, um die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von *Astragalus* bei der Behandlung von T2DM zu bestätigen.

Die Metaanalyse von (Gao et al., 2019) schloss 17 chinesische RCTs ein, die ein bei T2DM häufig angewendetes TCM-Fertigarzneimittel *Jinqi Jiang Tang Tabletten* adjuvant untersuchten. Keine der 17 RCTs konnte aufgrund der Sprachbarriere in der Literatursuche dieses Reviews ermittelt werden. *Jinqi Jiang Tang* leitet sich von der klassischen Rezeptur *Qianjin Huanglian* Pille ab, die seit über tausend Jahren in China zur Behandlung von *Xiaoke Zheng* (Diabetes mellitus) eingesetzt wird. Die Rezeptur enthält *Astragalus radix Huangqi*, *Coptidis rhizoma Huang lian* und *Lonicerae japonica flos Jin yin hua*. *Jinqi Jiang Tang* wird auch in der vorklinischen Diabetes-Forschung häufig untersucht und auch als *JQJTT*, *JQ-R*, *Jin Qi*, *Jinqi Jiang* oder *JQ* bezeichnet. *JQJTT* wurde in die Ausgaben 2010 und 2015 der Chinesen Pharmacopeia aufgenommen. *JQJT-*

Tabletten enthalten aus *Astragali radix* stammende Saponine, Polysaccharide und Flavonoide. Die Hauptmetaboliten sind Astragalosid I, II, III und IV sowie Isoastragalosid I und II, welche mehr als 80% der gesamten Saponine ausmachen. Aus *Coptidis rhizoma* stammen Alkaloide und aus *Lonicerae flos* stammen Polyphenole (Gao et al., 2014; Liu et al., 2017; Liu et al., 2019; Qian et al., 2012; Wang, H. et al., 2017).

Als Hersteller von *Jin Qi Jiang Tang* Tabletten wurde in der Metaanalyse „LSR Pharmaceutical factory“ mit 0,56 g/Tablette oder 0,42 g/Tablette und „Tianjin traditional chinese medicine factory“ ohne Angaben zum Drogengehalt pro Tablette genannt. 3 Studien weitere machten weder Angaben zum Hersteller noch zum Drogengehalt der Tabletten. Auch die relativen Gewichtsanteile der einzelnen Drogen in der Rezeptur wurden nicht angegeben. Die Angaben zum Hersteller und der Zusammensetzung der TCM-Tabletten und den Placebo-Tabletten sind nicht vollständig und eindeutig. Der Hersteller scheint aber in allen Studien der gleiche zu sein: Long Shun Rong Pharmaceutical Inc. (Tianjin, China).

Die Menge der eingenommenen Tabletten variierte stark je nach RCT von 3x1 Tablette täglich bis zu 3x12 Tabletten täglich. Diese Dosierungsunterschiede wurden nicht weiter analysiert. Trotz der stark abweichenden Dosierungen zeigten alle Studien in der adjuvanten Anwendung mit konventionellen T2DM Antidiabetika eine signifikante Überlegenheit bezüglich der positiven Beeinflussung des Glukose- und Lipid-Stoffwechsels (FBG, 2hPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, LDL-C, TC, TG) sowie eine IR-Verringerung im Vergleich zur alleinigen Gabe von konventionellen Antidiabetika bzw. der Gabe von Placebo mit konventionellen Antidiabetika. Keine Studie berichtete über schwere Nebenwirkungen.

Die Metaanalyse von (Pang et al., 2017) untersuchte ein weiteres, häufig bei IGT oder T2DM angewendetes TCM-Fertigarzneimittel *Tianqi* Kapseln plus LM im Vergleich zu Placebo plus LM. Die Inhaltsstoffe von *Tianqi* Kapseln wurden in dieser Studie mit 9 TCM-Drogen angegeben: *Radix Astragali Huangqi*, *Radix Trichosanthis Tian hua fen*, *Rhizoma Coptidis Huang lian*, *Radix Ginseng Ren shen*, *Caulis Dendrobii Shi hu*, *Herba Ecliptae Mo han lian*, *Cortex Lycii Di gu pi*,

Fructus Ligustri lucidi *Nu zhen zi* und Fructus Corni *Shan zhu yu*. Genauere Angaben zur relativen Zusammensetzung fehlen auch hier. Bei *Tianqi* Kapseln besteht eine Verwechslungsmöglichkeit mit anderen *Tianqi* Kapseln, welche die TCM-Droge Notoginseng radix, genannt „*Tianqi*“ oder „*Sanqi*“, enthalten. Der Einnahmemodus war 3x5 Kapseln täglich. Von den 6 RCTs der Metaanalyse (Pang et al. 2017) konnte aufgrund der Sprachbarriere nur eine Studie: (B5) (Lian et al., 2014) „Chinese herbal medicine *Tianqi* reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial“ erfasst und eingeschlossen werden. Die Zusammensetzung von *Tianqi* Kapseln wird hier abweichend mit 10 Drogen angegeben: *Astragali radix*, *Coptidis rhizoma*, *Trichosanthis radix*, *Ligustri lucidi fructus*, *Dendrobii caulis*, *Ginseng radix*, *Lycii cortex*, *Ecliptae herba*, *Galla chinensis* und *Corni fructus*. Hersteller: Heilongjiang Baoquan Pharmaceutical Co. Diese Rezeptur enthält im Gegensatz zu den Angaben des Reviews von (Pang et al., 2017) zusätzlich *Galla chinensis*. Unklar bleibt, ob die Zusammensetzung von *Tianqi* je nach Hersteller variiert oder ob diese Droge bei (Pang et al., 2017) versehentlich nicht mitangegeben wurde. Trotz eventueller Abweichungen in der Zusammensetzung der Rezeptur und unterschiedlicher Schwerpunkte der outcome Parameter wie T2DM Inzidenz, Normalisierung des Blutzuckers, Stabilisierung der IGT, Senkung des BMI, der FBG und der 2hPG kamen alle Studien zu vergleichbaren Ergebnissen. *Tianqi* Kapseln konnten bei IGT die Wahrscheinlichkeit an T2DM zu erkranken signifikant verringern. Die Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung der FBG erhöhte sich durch die Einnahme von *Tianqi* plus LM auf mehr als das Doppelte im Vergleich zu einer LM allein. Bezüglich der Nebenwirkungen von *Tianqi* wurde nur von leichten gastrointestinalen Nebenwirkungen berichtet.

Tabelle 16: Metaanalysen mit *Rehmanniae radix*

<b>C. Metaanalysen mit <i>Rehmanniae radix</i></b>				
<b>Autor/Jahr</b>	<b>Design Teilnehmer Dauer</b>	<b>Chinesische Medizin Intervention Kontrollen</b>	<b>Relevante Ergebnisse</b>	<b>Schlussfolgerung der Autoren</b>
<b>(C1) Liuwei Dihuang Pills Enhance the Effect of Western Medicine in Treating Type 2 Diabetes: A Metaanalysis of Randomized Controlled Trials</b>				
Pu R.; Geng X.-N. 2013	Metaanalyse Systematischer Review 16 RCT (chinesische Studien) Teilnehmer: 1609 T2DM Patienten  Dauer 4 bis 24 Wochen	<i>Liuwei Dihuang</i> Pillen: 6 Bestandteile ( <i>Rehmanniae radix</i> , <i>Corni fructus</i> , <i>Dioscoreae rhizoma</i> , <i>Poria</i> , <i>Alismatis rhizoma</i> , <i>Moutan cortex</i> ) Hauptbestandteil: <i>Rehmanniae radix</i>  <i>Liuwei Dihuang</i> Pillen adjuvant zu konventionellen Antidiabetika: (Metformin, Gliclazid, Repaglinid, Glibenclamid, Metformin und Sulfonylharnstoff, Metformin, Acarbose oder Insulin) versus Antidiabetika allein  <b>Keine Überschneidungen mit anderen Metaanalysen</b>	<i>Liuwei Dihuang</i> steigerte sign. den Anteil an Patienten bei denen sich T2DM- Symptome $\geq 70\%$ besserten (FBG, 2hPG Normalisierung oder Abfall $\geq 40\%$ , HbA1c Spiegel unter $< 6,2\%$ oder Abfall $\geq 30\%$ )  <i>Liuwei Dihuang</i> adjuvant zu konventionellen Antidiabetika hatte eine signifikant bessere hypoglykämische Wirkung als Antidiabetika allein. Signifikante Senkung von FBG, 2hPG, HbA1c.  8 Studien berichteten über NBW: keine offensichtlichen NBW	Die Autoren beurteilen die adjuvante Gabe von <i>Liuwei Dihuang</i> bei T2DM als nützlich. Konventionelle Antidiabetika könnten dadurch geringer dosiert und die Compliance verbessert werden  Einschränkungen der Autoren: oft fehlende methodologische Angaben oder methodologisches Biasrisiko
<b>(C2) Effectiveness of traditional Chinese medicine Jinlida granules as an add-on therapy for type 2 diabetes: A system review and meta-analysis of randomized controlled trials</b>				
Lian F.; Jin D. 2019 GuangAn Men Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, China	Systematischer Review Metaanalyse 15 RCTs  Insgesamt 1810 T2DM Patienten  Dauer $\geq 12$ Wochen	TCM Rezeptur <i>Jinlida</i> Granulat (17 Kräuter) mit <i>Rehmanniae radix</i>  <b>Vergleich:</b> <i>Jinlida</i> adjuvant zu konventionellen Antidiabetika (Metformin, Gliclazid, Repaglinid, Liraglutid, Sitagliptin, Pioglitazon) versus Antidiabetika allein  <b>Kontrolle:</b> Placebo adjuvant zu konventionellen versus Antidiabetika allein  <b>Überschneidung mit der Metaanalyse Jin D 2019</b>  Lian F. (2015)	Durch die adjuvante Anwendung von <i>Jinlida</i> Granulat mit Antidiabetika sank der HbA1c signifikant stärker als in den Placebo-Gruppen mit Antidiabetika (mittlere Differenz $-0,66$ ; 95%-KI $-0,72, -0,60$ ; $P$ $< 0,00001$ ). Weiter sank der FBG, der 2h- postprandale BZ und der BMI. <i>Jinlida</i> Granulat verbesserte auch den HOMA- $\beta$ ( $\beta$ - Zellfunktion) und die HOMA-IR. Es wurden keine schweren unerwünschten Ereignisse gemeldet.	Die Autoren sehen in der adjuvanten Behandlung mit <i>Jinlida</i> - Granulat einen positiven Nutzen bei der T2DM Therapie.  Sie schränken dies aufgrund relativ weniger Studien, (1 englische und 14 chinesische) ein.  Weitere Studien mit höherer methodologischer Qualität mit gering bewertet und höherwertige Studien wurden empfohlen.

### C. Metaanalysen mit *Rehmanniae radix*

Die Metaanalyse von (Pu et al., 2013) untersuchte die adjuvante Anwendung der bei T2DM häufig angewendeten Rezeptur „*Liuwei dihuang wan*“ mit konventionellen Antidiabetika wie Metformin, Glibenclamid, Gliclazid, Repaglinid, Insulin und Acarbose. Dazu wurden 16 chinesische RCTs eingeschlossen. Auch diese chinesischen RCTs wurden aufgrund der Sprachbarriere in der vorliegenden Recherche nicht erfasst. Trotz häufiger Anwendung von *Liuwei dihuang wan* (*wan* = Pille) fand sich keine Überschneidung der RCTs mit *Liuwei dihuang* Pillen und den anderen Metaanalysen. (Grant et al., 2009) und (Pang et al., 2018) enthielten zwei weitere Studien mit *Liuwei dihuang* Pillen (Zeng et al., 2006) und (Cheng et al., 2014). Die Zusammensetzung wird wie folgt angegeben: *Liuwei dihuang* Pillen bestehen aus „*Rehmannia praep.*, *Cornus*, *Dioscorea*, *Poria*, *Alismatis*, *Moutan*“ ergänzt durch Honig. Hier fehlen Angaben zu den verwendeten Pflanzenteilen (*radix*, *fructus*, *rhizoma*, *sclerotium*, *cortex*). *Liuwei dihuang* ist in China eine häufig angewendete klassische Rezeptur, daher könnte in China diese fehlenden Informationen als bekannt vorausgesetzt werden. Davon kann aber in einer wissenschaftlichen, internationalen Studie nicht ausgegangen werden. Weiter fehlen Angaben zu den pharmazeutischen Herstellern, den relativen Mengenangaben der Drogen in der Rezeptur, die Drogenkonzentration pro Pille und der tägliche Einnahmemodus. Das Ergebnis der Studie bestätigte den Nutzen, der in China gängigen Praxis *Liuwei Dihuang* Pillen adjuvant zu konventionellen Antidiabetika einzunehmen. Die Interventionsgruppe zeigte bei  $\geq 70\%$  der Patienten eine signifikante Besserung der FBG-Werte, eine Normalisierung des 2hPG-Wertes bzw. einen BZ-Abfall um mindestens 40% sowie einen HbA1c Abfall unter  $< 6,2\%$  oder mindestens um 30%. *Liuwei Dihuang* Pillen zeigte signifikante hypoglykämische Wirkungen. Die adjuvante Gabe ist nach Meinung der Autoren bei T2DM nützlich. Von den 16 RCTs berichteten acht RCTs, dass es keine offensichtlichen Nebenwirkungen gab. Die anderen acht RCTs machten keine Angaben zu Nebenwirkungen.

C. Die Metaanalyse von (Lian et al., 2019) untersuchte 15 RCTs zur adjuvanten Einnahme von *Jinlida* Granulat (Shijiazhuang Yiling Pharmaceutical Co.

Shijiazhuang, China) bei T2DM. *Jinlida* Granulat ist ein weiteres TCM-Fertigarzneimittel, welches in China häufig adjuvant mit konventionellen Antidiabetika angewendet wird. Unter den 15 RCTs waren eine englische und 14 chinesische Studien. Allein die englische Studie (C5) konnte von dem vorliegenden Review erfasst und eingeschlossen werden.

Das Granulat *Jinlida* wurde bei insgesamt 1810 T2DM Patienten untersucht. *Jinlida* Granulat enthält 17 TCM-Drogen, darunter *Rehmanniae radix*. Die Metaanalyse (Lian et al. 2019) sieht in der adjuvanten Behandlung mit *Jinlida*-Granulat einen positiven Nutzen bei der T2DM-Therapie. *Jinlida* Granulat hatte adjuvant mit Metformin eine signifikant bessere blutzuckersenkende Wirkung (HbA1c, FBG, 2hPG, HOMA-IR) als Placebo plus Metformin. *Jinlida* Granulat wurde von der chinesischen Food and Drug Administration als antidiabetisches Arzneimittel offiziell anerkannt und zugelassen. Die Autoren schränken die positiven Ergebnisse ein, da insgesamt nur wenige Studien vorhanden waren, UAW nicht gut dokumentiert wurden, nur eine der 15 Studien registriert wurde und nur chinesische Probanden an den Studien teilnahmen. Studien mit höherer methodologischer Qualität sollten folgen.

Beim Vergleich der einzelnen eingeschlossenen Studien in den Metaanalysen fällt auf, dass es nur wenige Studien gibt, die in mehr als einer Metaanalyse eingeschlossen wurden. Dies kann durch unterschiedliche Einschlusskriterien bedingt sein. (Grant et al., 2009) und (Pang et al., 2018) untersuchten Patienten mit IGT, (Jin et al., 2019) untersuchte T2DM Patienten. Auch die abweichenden berücksichtigten Zeiträume und Interventionen tragen dazu bei, dass sich nur wenige identische Studien in den Metaanalysen finden. Die große Zahl chinesischer RCTs in den Metaanalysen zeigt noch einmal deutlich, dass uns nur ein kleiner Teil der Forschung zu diesem Thema überhaupt zugänglich ist. Weiter ist festzustellen, dass von westlicher Seite wenig auf dem Gebiet der potenziell antidiabetischen TCM-Drogen geforscht wird.

Tabelle 17: Teilidentische Studien in den Metaanalysen

Teilidentische Studien in den Metaanalysen								
Autor Jahr	Grant S.J. 2009	Pang B. 2018	Jin D. 2019	Pang B. 2017	Gao H. 2019	Pu R. 2013	Lian F. 2019	Tian H. 2016
Herkunfts-ort	Australien China	China	China	China	China	China	China	China
Anzahl RCTs	8 RCTs	16 RCTs	10 RCTs	6 RCTs	17 RCTs	16 RCTs	15 RCTs	13 RCTs
Inter-vention	Chinese Herbal Medicine	TCM Patent Medicine	Chinese Herbal Medicine	Tian Qi	Jin Qi Jiang Tang	Liuwei Di huang	Jin Li Da	Astragali radix
identische Studien	Hao A.Z. (2004) Xiaoke Huayu Pian	Hao A.Z. (2004) Xiaoke Huayu Pian						
	Wei AS (2001) Xiaoke Yuye	Wei AS (2001) Xiaoke Yuye						
	Zhou DY (2001) Jinqi Jiang Tang	Zhou DY (2001) Jin Qi Jiang Tang						
			Lian F (2015) Jin Li Da				Lian F (2015) Jin Li Da	
			Lian F (2014) Tian Qi Kapseln	Lian F (2014) Tian Qi Kapseln				
			Sun FX (2011) Tian Qi Kapseln	Sun FX (2011) Tian Qi Kapseln				
			Wang YR (2011) Tian Qi Kapseln	Wang YR (2011) Tian Qi Kapseln				

Zusammengefasst beurteilten die Metaanalysen aufgrund der positiven Ergebnisse die antidiabetischen TCM-Rezepturen und TCM-Fertigarzneimittel als vielversprechend und einen zusätzlichen Nutzen bringend bei der Therapie von IGT und T2DM. Die adjuvante oder alleinige Anwendung von TCM-Arzneimitteln führte zu einer besseren Kontrolle des Blutzuckers und die Diabetes-Inzidenz konnte verringert werden. Dabei machte es keinen

Unterschied, ob unterschiedliche zusammengesetzte antidiabetische TCM-Arzneimittel (Grant et al., 2009, Jin et al., 2019, Pang et al., 2018) oder nur ein bestimmtes antidiabetisches TCM-Fertigarzneimittel untersucht wurde. Ebenso wurden durchgehend positive Ergebnisse sowohl bei kurzen als auch längeren Studien festgestellt. Die Studiendauer der RCTs lag zwischen 20 Tagen und 36 Monaten.

Bei der abschließenden Bewertung der Autoren wurde jedoch häufig eine nicht adäquate methodologische Qualität der Primärstudien festgestellt. Eine eindeutige Empfehlung zur klinischen Anwendung bei T2DM konnte daher bislang nicht gegeben werden. Oftmals zeigten die Primärstudien folgende methodologische Mängel: zu geringe Studienzahlen, zu geringe Teilnehmerzahlen, zu kurze Studienzeiten, heterogen aufgebaute Studien mit unterschiedlichen Interventionen und heterogenen Vergleichen, unpräzise Angaben zu den Interventionen, Vergleichen und Placebos und fast ausschließlich asiatische Studienteilnehmer. Viele Studien gaben an, ausreichend verblindet zu sein, machten aber häufig nur unvollständige oder keine Angaben zu den Randomisierungs- und Verblindungsmethoden, zu Stichprobengrößen oder zur drop-out Quote. Es wurden keine intention-to-treat Analysen gemacht und follow-up Untersuchungen waren nicht vorgesehen. Möglicherweise haben manche Studien unvollständige Angaben bei den Ergebnisdaten gemacht, verwendeten ungeeignete Placebos und zu kleine Stichprobengrößen. Einige Studien waren gar nicht oder nur unzureichend verblindet. Bezüglich der verwendeten Pflanzen wurde deren Identität nicht immer sichergestellt, es fehlten häufig Angaben zum verwendeten Pflanzenteil, der Form der Prozessierung *Paozhi*, der Herstellungsqualität, den Gewichtsverhältnissen, den Dosierungen und des Einnahmemodus.

Daher konnte ein methodologisches Biasrisiko bei den meisten Studien nicht ausgeschlossen werden. Alle Metaanalysen empfahlen, dass die positiven Ergebnisse weiter durch qualitativ höherwertige Studien bestätigt werden sollten.

Nach (Vickers et al., 1998) veröffentlichen einige Länder, darunter China, Japan, Hongkong und Taiwan ungewöhnlich hohe Anteile positiver Ergebnisse. Ein Publikationsbias ist dafür eine mögliche Erklärung (Vickers et al., 1998). Eine

aktuellere Arbeit von (Tang, 2019) stellte fest, dass bis 11/2017 Chinas Anteil an allen weltweit veröffentlichten wissenschaftlichen Artikeln 8% betrug, andererseits war China bis 2017 auch für 24% aller zurückgezogener wissenschaftlicher Artikel verantwortlich.

## **Probleme bei der Durchführung von Studien mit Naturstoffen**

### **Einschränkungen der Evidenz durch unvollständige Angaben der verwendeten TCM Pflanzen Interventionen.**

Die Inhaltsstoffangaben in verschiedenen RCTs, die das gleiche antidiabetische Fertigarzneimittel *Jinlida* untersuchten, variierten deutlich. Die Studie von (Lian et al. 2019) gab an: „In *Jinlida* gibt es neun Inhaltsstoffe, nämlich Danshensu-Natriumsalz, Puerarin, Salviaanolsäure B, Epimedin B, Epimedin C, Lcariin und Ginsenoside Rb1, Rc und Rb2“ (Lian et al., 2019).

Die Studie von (Liu et al. 2015), die ebenfalls *Jinlida* untersuchte, gab dagegen alle 17 in *Jinlida* enthaltenen TCM-Drogen an: „Ginseng radix, Polygonati rhizoma, Atractylodis rhizoma, Sophorae flavescentis radix, Ophiopogonis radix, Rehmanniae radix, Polygoni multiflori radix praeparatae, Corni fructus, Poria, Eupatorii herba, Coptidis rhizoma, Anemarrhenae rhizoma, Epimedii folium, Salviae miltiorrhizae radix, Puerariae thomaonii radix, Litchi Semen, Lycii cortex.“

Die Studie von Shi YL. et al. 2016 dagegen beschrieb die in der Rezeptur *Jinlida* enthaltenen Drogen: „JLD enthält über ein Dutzend chinesischer Heilkräuter, darunter Ginseng (*Renshen*), Puerarin (*Gegen*), Atractylodes-Rhizom (*Cangbaizhu*), *Coptis chinensis* (*Huanglian*), *Poria Cocos* (*Fuling*), *Radix Polygonati officinalis* (*Yuzhu*) und so weiter.“

Generell fehlen relative Gewichtsangaben, die Gesamtmenge des abgepackten Granulats und der Einnahmemodus. Die Angaben von (Shi et al. 2016) sind nicht nur unvollständig, sondern auch unpräzise. Die Angabe von *Cangbaizhu* ist verwirrend. Es gibt entweder *Cangzhu*: *Cang* = grau-schwarzes Atractylodis Rhizom gemeint, welches von Atractylodes lanceae (Thunb.) DC oder von Atractylodes chinensis (DC.) KOIDZ. stammt oder *Baizhu*: *Bai* = weißes

*Atractylodis macrocephalae* Rhizom. Dieses stammt von *Atractylodes macrocephalae* KOIDZ., dem großköpfigen *Atractylodes* Rhizom.

Gebräuchlich sind weitere Unterscheidungen, je nach Anbauregion: *Atractylodes lanceae* (Thunb.) DC wird hier als *Bei* (Norden) *Cangzhu* oder *Jin Cangzhu* bezeichnet und *Atractylodes chinensis* (DC.) KOIDZ als *Mao Cangzhu*, *Nan* (Süden) *Cangzhu* oder *Han Cangzhu* geführt. Die genaue Unterscheidung und Bezeichnung der Pflanzen sind nicht unerheblich, da sich die verschiedenen Pflanzen deutlich im Gehalt und der Zusammensetzung der Inhaltsstoffe unterscheiden. Zum Beispiel enthält *Atractylodis macrocephalae rhizoma Baizhu* reichlich Atractylon und kein Atractylodin, während *Atractylodis rhizoma Cangzhu* einen hohen Gehalt an Atractylodin,  $\beta$ -Eudesmol und Hinesol, aber wenig Atractylon enthält. Innerhalb von *Cangzhu* unterscheiden sich die beiden officinellen Stammpflanzen im Gehalt an Ätherischen Ölen: *Atractylodes lanceae* (Thunb.) DC enthält zwischen 5-9% Ätherisches Öl und *Atractylodes chinensis* (DC.) KOIDZ. bis zu 1,5% Ätherisches Öl (Körfers A. & Sun Y., 2009; Zhang et al., 2021).

### **Verwechslungsmöglichkeiten durch den im asiatischen Raum nicht immer einheitlichen Gebrauch von TCM-Pflanzenarten**

Zusätzliche Verwechslungsmöglichkeiten ergeben sich durch den im asiatischen Raum nicht immer einheitlichen Gebrauch von TCM-Pflanzenarten. Zu *Atractylodes* gibt es in der chinesischen Pharmacopoeia zwei Monographien: *Atractylodes macrocephalae rhizoma Baizhu* und *Atractylodes rhizoma Cangzhu*. Die Monographie „*Atractylodes rhizoma*“ *Cangzhu* lässt in der chinesischen Pharmacopoeia andere Pflanzen zu (*Atractylodes lanceae* (Thunb.) DC. und *Atractylodes chinensis* DC. Koiz.) als die japanische Pharmacopoeia. Dort stehen unter der Monographie „*Atractylodes rhizoma*“ *Atractylodes japonica* Koidzumi ex Kitamura und *Atractylodes macrocephalae* Koidzumi.

Eine korrekte, eindeutige Bezeichnung müsste neben dem Monographie-Namen auch den genauen Pflanzenart-Namen sowie den Pinyin-Namen angeben. Eine genaue Angabe aller in einer Studie verwendeten Pflanzenarten sowie deren Identifizierung und Authentifizierung sind grundlegend für eine vergleichbare und reproduzierbare Forschung und Evidenz. Auch sollten die verwendeten

Pflanzenteile, die relativen und absoluten Mengenangaben, verwendete Lösungsmittel, der Gesamtgehalt pro Anwendungsdosis und der Einnahmemodus genannt werden.

Auch bei (Grant et al., 2009) werden die analysierten TCM-Interventionen teilweise nur unvollständig gelistet. Die Bestandteile von „*Xiaoke yuye decoction*“ werden nur mit „*Astragali radix, Polygonati rhizoma, Polygoni multiflori radix praeparatae, Anemarrhenae rhizoma*“ angegeben. Hier fehlen wie in den meisten Studien die relativen und absoluten Mengenangaben der Drogen, die pro Einnahmedosis enthaltene Drogenmenge und der tägliche Einnahmemodus. Bei weiteren Rezepturen wurden Inhaltsstoffe sogar nur unvollständig mit „etc.“ angegeben wie bei „*Xiaoke huayu pian tablet*“. Hier steht als Inhaltsstoffangabe: „*Anemarrhenae rhizoma, Euonymi ramulus etc.*“ Unklar ist hier, ob vom Hersteller keine genaueren Angaben zur Zusammensetzung verfügbar sind, ob die Autoren die genauen Inhaltsstoffe bei den Lesern als bekannt voraussetzen oder dies aus anderen Gründen versäumt haben anzugeben.

Bei Fertigarzneimitteln fehlen immer wieder Angaben zum Hersteller, den Hilfsstoffen, der Inhaltsstoffkonzentration sowie Angaben zur empfohlenen täglichen bzw. maximalen Dosierung. Unklar war meist auch, ob standardisierte Arzneimittel nach den Vorgaben der chinesischen Pharmacopoeia verwendet wurden, ob Fertigarzneimittel von unterschiedlichen pharmazeutischen Herstellern mit abweichenden Inhaltsstoffmengen existieren, ob abweichende Rezeptur-Zusammensetzungen bei gleichem Rezepturnamen verwendet wurden und ob unter Umständen nicht oder nicht vollständig deklarierte Inhaltsstoffe in den Fertigarzneimitteln enthalten waren.

### **Verwechslungsmöglichkeiten durch Verwendung einer uneinheitlichen Nomenklatur**

In den Untersuchungen zu TCM-Drogen und TCM-Arzneimitteln fällt auf, dass die verwendeten Namen der TCM-Drogen erheblich variieren. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass es keine international verbindlichen Namensstandards gibt. Die gleiche TCM-Droge kann unter Verwendung verschiedener Namen wie dem lateinischen wissenschaftlichen Namen, dem lateinischen pharmazeutischen Namen, dem gebräuchlichen Umgangsnamen in

verschiedenen Sprachen, dem chinesischen Namen (mit vereinfachten und traditionellen Zeichen), dem transliterierten Namen in Pinyin- und deren Gegenstücke aus japanischen und anderen asiatischen Sprachen beschrieben werden. Hinzukommen unterschiedliche Bezeichnungen für die Pflanzenteile, für ihre Prozessierung (*Paozhi*) sowie für die Koch- oder Extraktionsmethoden. Nur der lateinische wissenschaftliche botanische Name kennzeichnet eine einzelne Pflanzenart eindeutig. Die veröffentlichten Arbeiten verwenden diese Namen nur selten. Dadurch bestehen Unklarheiten, welche Pflanzenart in einer Studie tatsächlich verwendet wurde. Problematisch ist weiter, dass viele TCM-Kräuter nach chinesischem Arzneibuch auch von mehr als einer Pflanzenart stammen können (Chan et al., 2012). Ein Beispiel hierfür ist wie schon zuvor beschrieben, dass unter der *Pinyin* Bezeichnung *Huangqi* im chinesischen Arzneibuch sowohl die Wurzeln von *Astragalus membranaceus* (FISCH.) BGE. var. *mongholicus* (BGE.) P.K. HSIAO (Syn. *Astragalus mongholicus* BGE.) als auch die von *Astragalus membranaceus* (FISCH) BGE. zugelassen sind.

### **Verwechslungen durch fehlende Angabe des verwendeten Pflanzenteils**

Zur korrekten Bezeichnung der Intervention muss zusätzlich zur Pflanzenart auch der verwendete Pflanzenteil eindeutig angegeben werden. Die häufige Angabe von „Astragali“ oder „Astragalus“ ist nicht ausreichend, da neben den Wurzeln auch andere Pflanzenteile wie die Samen von *Astragalus* angewendet werden. *Astragali semen Sha Yuan Zi* stammen darüber hinaus von einer anderen *Astragalus* Art, von *Astragalus complanatus* Bunge ab. Unterschiedliche Pflanzenteile können völlig unterschiedliche bis gegenteilige Wirkungen besitzen wie z. B. bei *Ephedrae herba Mahuang*. Das Kraut hat eine schweißtreibende Wirkung, die Wurzeln *Ephedrae radix Mahuang gen* dagegen besitzen eine schweißhemmende Wirkung.

### **Verwechslungen durch fehlende Angabe der *PaoZhi* Form einer TCM-Droge**

*Astragali radix Huangqi* wird im Rahmen der TCM-Phytotherapie in einer weiteren Form angewendet. Es gibt eine in Honig geröstete prozessierte *Paozhi* Form: (*Mi*) *Zhi Huangqi*, *Astragali praeparatae radix cum melle*. Durch die *PaoZhi* Prozessierung werden Eigenschaften der Droge verändert. Bei vielen TCM-Drogen sind multiple Prozessierungsmethoden z.B. mit Wein, Essig, Salz, Ingwer

oder Honig üblich. Diese führt dazu, dass diese Drogen in multiplen Formen mit unterschiedlichen Wirkungen zur Verfügung stehen. Bedingt durch unterschiedliche Verarbeitungsmethoden liegt auch *Rehmanniae radix* in unterschiedlichen Formen vor: als frische *Rehmannia* Wurzel „*Xian Dihuang*“, in einer langsam getrockneten Form „*Sheng dihuang*“, in einer mit Wein gekochten bzw. gedämpften, präparierten Form „*Shu dihuang*“ bzw. „*Jiu Shu dihuang*“, in einer mit *Amomi xanthioidis fructus* präparierten Form „*Sharen zhi Shu dihuang*“ sowie in zwei karbonisierten Formen „*Sheng Dihuang tan*“ und „*Shu dihuang tan*“ (Hu et al., 2018). In den vorliegenden Studien besteht keine einheitliche Handhabung. Einige Studien differenzieren zwischen *Sheng Dihuang* und *Shu Dihuang*, andere sprechen nur von *Rehmannia*.

Es besteht daher die Notwendigkeit, die untersuchten TCM-Drogen präzise, unmissverständlich und ohne Übersetzungsfehler nach einer international einheitlichen Nomenklatur zu bezeichnen und dabei auch die verwendete Pflanzenart, den verwendeten Pflanzenteil und die vorliegende *Paozhi* Form zu berücksichtigen.

### **Probleme durch Übersetzungsfehler oder Verfälschungen**

Weitere Unsicherheiten bezüglich der tatsächlich verwendeten Intervention ergeben sich durch die Verwendung von englischen Namen wie „Membranous milkvetch root“ für *Astragali radix* (Xie et al., 2011) oder „Milkvetch root (*Hedysarum Multijugum Maxim.*)“. In Klammern steht aber eine Verfälschung von *Astragali radix*: *Hedysari radix* (Jin et al., 2019). Hier stellt sich die Frage, ob es sich um einen Übersetzungsfehler handelt oder ob tatsächlich alle eingeschlossenen Studien statt mit *Huangqi* *Astragali radix* mit der in China eher ungebräuchlichen Droge *Hedysarum radix Hongqi* durchgeführt wurden. *Hedysarum radix Hongqi* besitzt in der chinesischen Pharmacopoeia eine eigene Monographie und gilt in China als Verfälschung von *Astragali radix*. In Taiwan werden *Astragalus membraneus* (Fisch.) Bunge *Huangqi* und *Hedysarum polybotrys* Handel-Mazzetti *Hongqi* gleichermaßen häufig für ähnliche klinische Indikationen verwendet, obwohl ihre chromatographischen Eigenschaften, das heißt die Zusammensetzung, unterschiedlich sind (Huang, G.-C. et al., 2013).

### **Verwechslungsmöglichkeiten durch fehlende Authentifizierung**

Eine korrekte Benennung der verwendeten TCM-Drogen und deren Identifizierung sind im Wesentlichen getrennte Schritte. Für eine ausreichende Evidenz sollten TCM-Drogen vor der Anwendung in einer Studie von einem qualifizierten Botaniker sicher identifiziert worden sein (Chan et al., 2012). Angaben zur Identifizierung der untersuchten Drogen fehlten beim überwiegenden Teil der Studien. Wenige Studien wie (Juan et al., 2011) aus Taiwan machten dagegen Angaben wie: „Die getrocknete Wurzeln von Astragali membranaceus wurde als Pflanzenmaterial aus China gekauft und von Prof. Kuo authentifiziert. Ein Belegexemplar wurde beim National Research Institute of Chinese Medicine (Taipei, Taiwan) hinterlegt“ (Juan et al., 2011, p. 2).

### **Notwendige Differenzierung bei den Interventionen zwischen Rezepturen, Einzeldrogen und Einzelwirkstoffen**

Die eingeschlossenen Studien müssen unterschieden werden nach Studien, die ganze Rezepturen, Einzeldrogen oder einzelne Wirkstoffe untersuchten. Die Wirkungen einzelner Inhaltsstoffe entsprechen nicht immer gänzlich denen der ganzen Droge. Sie liefern jedoch wertvolle Hinweise zu den grundlegenden Wirkprinzipien der Droge und kommen der in der westlichen Medizin üblichen chemischen Einzelstoffanwendung am nächsten. Dieses Vorgehen entspricht nicht den TCM therapeutischen Grundprinzipien, es kann aber bei der Suche nach neuen therapeutischen Wirkstoffen oder Wirkprinzipien hilfreich sein und stützt die Evidenz für antidiabetische Wirkprinzipien einer Droge.

### **Fehlende Angaben bei den Interventionen zur verwendeten galenischen Form**

TCM-Kräuter werden in der klinischen Praxis grundsätzlich kombiniert angewendet, in Form von Rezepturen. Die gebräuchlichste klassische Form der Einnahme von TCM-Kräutern ist die wässrige Abkochung (Dekokt *tang*). Die Interventionen der ermittelten Studien umfassten im klinischen Bereich

durchgängig Rezepturen, überwiegend aber in Form von Fertigarzneimitteln. Diese kamen in multiplen galenischen Formen wie Granulaten, Pillen und Tabletten vor. Klassische wässrige Dekokte wurden selten verwendet. Die Ursache hierfür könnten eine verlässlichere Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse und eine sicherere Placebo-Verabreichung bei Patienten sein, denen der Geschmack vieler TCM-Drogen bekannt ist. Für eine Vergleichbarkeit der Studien sind präzise Angabe zur angewendeten Intervention nötig. Angegeben werden sollte hier die vollständige Rezeptur mit der genauen Bezeichnung der verwendeten Drogen und deren Pflanzenteile sowie deren relativen und absoluten Mengen in der Rezeptur, das verwendete Lösungsmittel, die galenische Anwendungsform, die Drogenkonzentration pro Einheit und der Einnahmemodus.

### **Einfluss des Lösungsmittels auf die extrahierten Inhaltsstoffe**

Weiter fiel auf, dass alle 140 eingeschlossenen Studien bis auf eine Zellkulturstudie positive Ergebnisse aufwiesen. Diese Zellkulturstudie untersuchte an insulinresistenten HepG2 Zellen einen Extrakt von *Astragali radix* mit dem Lösungsmittel Methanol. Dieser Extrakt konnte die IR nicht verringern und die Glukoseaufnahmefähigkeit nicht steigern. Er zeigte keine Toxizität. Drogenextrakte mit Methanol zeigten andere biologische Aktivitäten als wässrige Drogenextrakte. Die traditionelle TCM-Anwendungsform ist ein wässriges Dekokt. Dies sollte bei zukünftigen Studien bedacht werden (Ma et al., 2014).

Drei Studien hatten keine direkten antidiabetischen Wirkungen, sie zeigten aber andere nützliche Wirkungen. In der Tierversuchsstudie mit T2DM Ratten (Waisundara et al., 2008) hatte ein 80% EtOH-Extrakt von *Rehmanniae radix* keine signifikante blutzuckersenkende Wirkung, zeigte aber signifikante antioxidative und antiinflammatorische Effekte. Hier ist auch zu bedenken, dass das verwendete Lösungsmittel einen wichtigen Einfluss auf das Inhaltsstoffmuster und letztlich die Wirkung eines Extrakts hat. Durch einen 80% EtOH-Extrakt werden vermehrt lipophile Inhaltsstoffe gelöst. Dadurch wird sich das Inhaltsstoffmuster von dem eines klassischen wässrigen Dekokts, der hydrophile Inhaltsstoffe enthält, deutlich unterscheiden. Der unterschiedliche Inhaltsstoffgehalt des 80% EtOH-Extrakts könnte die hier ausgebliebene

blutzuckersenkende Wirkung erklären. Die verwendeten Lösungsmittel, Vorbehandlungen bzw. die Zubereitungsarten der Drogen müssen daher bei der Beurteilung von Drogenwirkungen mitberücksichtigt werden.

In der Fall-/Kontrollstudie mit T2DM Ratten (Juan et al., 2011) wurden die Inhaltsstoffe in verschiedenen LM verglichen. Der EtOH-Auszug von *Astragalus radix* enthielt Saponine und Flavonoide und der wässrige *Astragali radix* Dekokt enthielt Saccharose- und *Astragalus*-Polysaccharide (ASP) in nahezu gleichen Anteilen. Nach der täglichen Gabe des wässrigen *Astragali radix* Dekokts AR-W (500 mg/kg, tägl. i.p.) für zwei Monate, kam es zu einer Verringerung des Körpergewichts, einer Besserung der Insulinsensitivität und dem Rückgang einer Fettleber. Überraschenderweise zeigten der FBG und der intravenöse GTT keine signifikante Besserung der BZ-Werte und der  $\beta$ -Zellfunktion bei T2DM-Ratten. Die Ursache hierfür scheint der hohe Anteil an Saccharose zu sein.

Die Studie von (Shimada et al., 2011), wies keine blutzuckersenkende Wirkung auf. Das Kampo-Granulat *Boiogito* (mit *Astragali radix*) hatte keinen signifikanten Einfluss auf eine IGT oder IR bei adipösen T2DM Mäusen, konnte aber den subkutanen Fettanteil signifikant verringern und den Fettstoffwechsel verbessern. Hier wurde der Herstellungsprozess des Granulats und das dabei verwendete Lösungsmittel nicht angegeben. Diese Angaben sind für die Vergleichbarkeit von Studien und Beurteilung ihrer Evidenz nicht vernachlässigbar.

### **Häufigkeit des Vorkommens von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* in den Rezepturen**

Typisch für die TCM-Arzneitherapie ist die Anwendung von Rezepturen. Wie schon erwähnt kamen *Astragali radix* *Huangqi* und *Rehmanniae radix* *Sheng Dihuang* bzw. *Rehmanniae radix* *Shu Dihuang* in den klinischen Studien fast ausschließlich innerhalb von antidiabetischen Rezepturen vor. Meist stellten sie den Hauptbestandteil dieser Rezepturen dar und hatten auch mengenmäßig oft den größten Anteil in den Rezepturen. Antidiabetische Wirkungen von *Astragali radix* *Huangqi* oder *Rehmanniae radix* *Sheng Dihuang* können diesen

antidiabetischen Rezepturen nicht direkt abgeleitet werden. Beide TCM-Drogen sind jedoch auffallend häufig in antidiabetischen TCM-Arzneimitteln anzutreffen. Von der chinesischen SFDA (State Food and Drugs Administrator) wurden 30 antidiabetische TCM-Fertigarzneimittel und Rezepturen offiziell zur Diabetestherapie zugelassen (Stand 2011). Die meisten dieser antidiabetischen TCM-Arzneimittel werden adjuvant mit westlichen Antidiabetika wie Glibenclamid oder Metformin angewendet. Trotz der Vielfalt der chinesischen antidiabetischen Rezepturen kommen bestimmte TCM-Kräuter gehäuft vor: Astragali radix ist in 23 und Rehmanniae radix in 22 der 30 zugelassenen antidiabetischen TCM-Arzneimitteln enthalten. An dritter Stelle folgt Trichosanthis radix, welche in 19 der 30 TCM-Rezepturen vorkommt. Häufig kommen auch Panax Ginseng radix, Puerariae radix, Ophiopogonis rhizoma, Anemarrhenae rhizoma, Lycii fructus, Schisandrae fructus, Poria und Coptidis rhizoma vor. Auch der Review von (Qi et al., 2010) zeigt, dass Astragali radix und Rehmanniae radix zu den 10 häufigsten antidiabetischen TCM-Drogen gehören. Sie stehen in diesem Review an oberster Stelle. (Qi et al., 2010).

Der Review „Diabetes is an inflammatory disease“ von (Xie W. et al., 2011) zeigte darüber hinaus, dass viele der häufig angewendeten antidiabetischen TCM-Drogen neben ihren antihyperglykämischen Eigenschaften auch antiphlogistische Wirkungen besitzen. Am stärksten antidiabetisch und antiphlogistisch wirksam war hier Astragali radix und an zweiter Stelle folgte Rehmanniae radix. Die antiinflammatorischen Wirkungen der TCM-Drogen kamen durch die Hemmung der Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-6, NO zustande.

Die Studie von (He et al., 2011) fand durch die Auswertung der klassischen chinesischen Rezeptursammlung *Jingui Yaolue* (Essentielle Rezepte aus der goldenen Schatulle) und anhand von chinesischen Veröffentlichungen im Zeitraum 1980–2009 heraus, dass von 34 häufig verwendeten antidiabetischen TCM-Drogen, Astragalus radix die meistverwendete Droge war. Rehmanniae radix folgte an vierter Stelle (He et al., 2011).

Der Cochrane Review von (Liu et al., 2004) „Chinese herbal medicine for type 2 Diabetes mellitus“ untersuchte 69 unterschiedlich zusammengesetzte

antidiabetische TCM-Kräuterrezepturen. Astragali radix war die häufigste Droge. Sie war in 44 von den 69 Rezepturen enthalten. Rehmanniae radix kam 28-mal in den 69 Rezepturen vor und hier 24-mal mit Astragali radix gemeinsam (Liu et al., 2004). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen (Wang, Q., 2003). Die Analyse von mehreren hundert antidiabetischen TCM-Rezepturen zeigte, dass die am häufigsten angewendeten antidiabetischen TCM-Drogen Astragali radix *Huangqi* und Rehmanniae radix *Sheng Dihuang* sind. Daneben werden auch häufig Trichosanthis radix *Tian Hua Fen*, Ophiopogonis rhizoma *Mai Men Dong*, Schisandrae fructus *Wu Wei Zi* und Lycii fructus *Gou Qi Zi* verwendet (Wang, Q., 2003). Diese Untersuchungen bestätigen den häufigen Einsatz und den hohen Stellenwert, den Astragali radix und Rehmanniae radix in der antidiabetischen TCM-Therapie besitzen. Dies ist ein starker Hinweis auf mögliche antidiabetische Wirkprinzipien bei Astragali radix und Rehmanniae radix. Antidiabetische Wirkungen könnten unter Umständen auch erst im Zusammenspiel mit weiteren TCM-Drogen in einer Rezeptur entstehen oder sich synergistisch verstärken.

Die Zusammensetzungen der untersuchten antidiabetischen Rezepturen erscheinen auf den ersten Blick sehr vielfältig, aber die meisten der darin enthaltenen chinesischen Kräuter gehören zu einer überschaubaren Gruppe von antidiabetischen TCM-Drogen, die schon seit sehr langer Zeit klinisch in der TCM zur Senkung erhöhter Blutzuckerspiegel und zur Prophylaxe von Diabetes mellitus und Diabetes Folgekrankheiten angewendet werden. Daher ist es nicht ganz korrekt wie (Grant et al., 2009), (Jin et al., 2019) und (Pang et al., 2018) von chinesischen Kräuterarzneimitteln „chinese herbal medicines“ allgemein bei IGT oder T2DM zu sprechen. Untersucht wurde eine erkennbare Untergruppe von häufig antidiabetisch angewendeten TCM-Kräutern. Hier fällt auf, dass durchgehend in allen Studien, die diese Gruppe analysierten, Astragali radix und Rehmanniae radix sehr häufig vorkamen oder sogar die häufigsten TCM-Drogen waren.

Über 200 TCM-Pflanzen sollen hypoglykämische Eigenschaften besitzen. Diese Pflanzen enthalten häufig Polysaccharide (Jia et al., 2003). Die antidiabetische TCM-Forschung wendet zur Erfassung der dieser Gruppe zugehörigen TCM-Drogen zwei unterschiedliche Methoden an. Einerseits orientiert sie sich erfahrungstheoretisch und TCM-theoretisch an klassischen Materia Medica

Büchern, klassischen TCM-Rezeptursammlungen, der TCM Forschung sowie an der Zusammensetzung von TCM-Fertigarzneimitteln, die von der chinesischen Food and Drug Administration offiziell zugelassenen wurden und den Nachweis einer antidiabetischen Wirkung besitzen andererseits erfolgt eine Orientierung an der modernen westlichen Forschung und den Ergebnissen von pharmakologischen experimentellen Studien. Mit diesen Methoden wurden der antidiabetischen Gruppe Terminalia chebula fructus, Poria cocos, Zea mays, Puerariae radix, Cucurbita moschata fructus, Lycii fructus, Glycine max. ferm., Glycyrrhizae radix, Dioscoreae opposita rhizoma, Morus alba L. folium et fructus und Polygonatum odoratum rhizoma zugeordnet (Wang et al., 2018).

Eine einzelne TCM-Droge stellt schon ein Vielstoffgemisch dar, Rezepturen enthalten ein Vielfaches mehr an Inhaltsstoffen. Oftmals wird bei Patienten mit Diabetes mellitus das Rezept „*Liuwei Dihuang Wan*“ verwendet. Die Rezeptur enthält sechs TCM-Drogen, einschließlich Rehmanniae radix als Hauptdroge. Es gibt mehr als 1.000 aktive Verbindungen in der Rezeptur. Beim Herstellungsprozess eines Dekokts bzw. Fertigarzneimittels aus mehreren TCM-Einzeldrogen kommt es zur Veränderung der Inhaltsstoffe durch Wärme, Reaktion mit dem Lösungsmittel oder Reaktionen mit anderen Inhaltsstoffen. Es können dabei neue Muster von Inhaltsstoffen entstehen. Diese sind abhängig von den enthaltenen Drogen, den Gewichtsanteilen, dem verwendeten Lösungsmittel, der einwirkenden Temperatur und der Dauer des Herstellungsprozesses. Abhängig von der Drogenkombination können additive, synergistische oder antagonistische Wirkungen auftreten. Dabei könnten bestimmte Inhaltsstoffe Einfluss auf das Löslichkeitsverhalten anderer Inhaltsstoffe haben und somit das Wirkstoffmuster und die Wirkung der Rezeptur beeinflussen.

Analysen können auf verschiedenen Untersuchungsebenen stattfinden. Zum Beispiel kann die Rezeptur „Rehmannia Six Formula“ (*Liuwei Dihuang Wan*) von der Rezepturebene: „*Liuwei Dihuang Wan*“, von der Kräuterebene: 6 TCM-Drogen „Rehmanniae radix, Corni fructus, Dioscoreae radix, Poria cocos, Alismatis rhizoma, Paeoniae suffruticosa cortex“ oder von der Inhaltsstoffebene: mit mehr als 1000 Inhaltsstoffen, die bei Herstellungsprozess miteinander interagieren können, betrachtet werden. *Liuwei Dihuang Wan* entspricht einer

kleinen TCM-Rezeptur. Eine durchschnittliche TCM-Rezeptur enthält zwischen 10 und 15 TCM-Drogen.

*Liuwei Dihuang Wan* ist in Taiwan das häufigste adjuvant mit konventionellen Antidiabetika angewendete TCM-Arzneimittel bei T2DM. Durch die adjuvante Anwendung konnte der Nüchternblutzucker, die 2hPG und der HbA1c signifikant besser gesenkt werden. Im Tierversuch schütze *Liuwei Dihuang Wan* Pankreaszellen vor Apoptose, erhöhte die Glukoseaufnahme in Muskel- und Fettgewebe, den Adiponectin-Spiegel, die Insulinsensitivität und verzögerte die Entwicklung einer Insulinresistenz. Weiter konnte eine dosisabhängige Erhöhung der Insulinsekretion bei gesunden und T2DM Ratten festgestellt werden. Es traten keine offensichtlichen Nebenwirkungen auf (Cheng et al., 2019; Poon et al., 2011).

### **Unterschiedliche Mengenverhältnisse der Kräuter in einer Rezeptur haben Einfluss auf die Wirkstärke oder die biologische Wirkung.**

Ein wichtiges Grundprinzip der TCM ist die Kombination von zwei TCM-Drogen *Dui Yao* (Kräuterpaare). Entsprechend den klinischen Erfahrungen, können bei TCM-Drogen bestimmte Wirkungen durch spezifische Kombinationspartner betont, hervorgebracht oder zum Verschwinden gebracht werden. Auch das Mengenverhältnis eines Kräuterpaares hat einen Einfluss auf die Wirkstärke oder die biologische Wirkung (Sionneau, 1997). Die Studie von (Dong et al., 2006) verglich die Auswirkung von unterschiedlichen Mengenverhältnissen in der klassischen Rezeptur *Danggui Buxue Tang* (DBT) mit den beiden Drogen *Astragali radix Huangqi* und *Angelicae sinensis Danggui*. Den höchsten Gehalt an Astragalosid IV, Calycosin und Formononetin aus *Astragali radix* und Ferulasäure aus *Angelicae sinensis radix* im Dekokt konnte nur bei dem klassischen Drogenverhältnis von 5:1 aus dem Jahr 1247 n. Chr. erzielt werden. Andere Mengenverhältnisse ergaben schlechtere Ergebnisse. Auch bezüglich der biologischen Wirkungen von DBT (Stimulierung der Osteoblastenproliferation, Hemmung der Thrombozytenaggregation) ergab das Drogenverhältnis von 5:1 die besten Ergebnisse. Ansonsten zeigte die Studie, dass auch die Vorbehandlung von Drogen (*Paozhi*) Wirkungen der Rezeptur

beeinflussen kann. Die mit Alkohol prozessierte *Angelicae sinensis radix* konnte die Wirkung von DBT verstärken (Dong et al., 2006). Auch die Studie von (Gao et al., 2007) zeigte, dass DBT mit AR und ASR im Verhältnis 5:1 den größten Anteil an Hauptwirkstoffen, einschließlich Astragalosid IV, Calycosin, Formononetin und Ferulasäure, enthielt. Andere getestete AR: ASR-Verhältnisse ergaben nur suboptimale Konzentrationen der Hauptwirkstoffe (Gao et al., 2007).

### **Der Austausch von nur einer Droge veränderte die Wirkung einer Rezeptur *Boi-ogi-to* grundlegend**

Die blutzuckersenkenden Eigenschaften der Rezeptur *Boi-ogi-to* konnten durch den Austausch von nur einer Droge signifikant verändert werden. *Boi-ogi-to* ist ein japanisches Kampo-Arzneimittel, welches *Astragali radix*, *Sinomeni caulis*, *Atractylodes lanceae rhizoma*, *Zizyphi fructus*, *Glycyrrhizae radix*, *Zingiberis rhizoma* enthält. Die chinesische Variante heißt *Fang-ji-huang-qi-tang* (FJHQ) und enthält statt *Sinomeni caulis* (SiCx): *Stephaniae Radix* (StRx). FJHQ mit (StRx) verringerte bei T2DM Mäusen den erhöhten Blutzucker- und Insulinspiegel signifikant. Die Kampo-Rezepturvariante mit SiCx hatte keinen signifikanten blutzuckersenkenden Effekt (Liu et al., 2002). *Stephaniae radix Han Fang Ji* ist keine spezifisch blutzuckersenkende Droge, sondern eine diuretische, Wind-Feuchtigkeit ausleitende Droge, wie auch *Sinomeni caulis Qing Feng Teng*.

### **Zusammenfassung der Ergebnisse des vorklinischen Teils mit Einzeldrogen und einzelnen Inhaltsstoffen**

In der Evidenzhierarchie der westlichen Forschung stehen Studien der Grundlagenforschung und der präklinischen Forschung mit in-vitro-Studien und in-vivo-Tiermodellstudien an der Basisstufe. Auf dem Gebiet der Naturstoffforschung liefern die Ergebnisse von präklinischen Studien sehr wertvolle Einblicke in die komplexen Wirkmechanismen von Vielstoffgemischen. Nachdem *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* schon seit langer Zeit klinisch bei T2DM angewendet werden und sich in der TCM erfahrungstheoretisch bei T2DM bewährt haben, erfolgt nun quasi die Erforschung der Evidenz in

umgekehrter Reihenfolge wie üblich. Im Gegensatz zu den klinischen Studien lag der Schwerpunkt in dieser Studiengruppe nicht auf Rezeptur-Ebene, sondern untersuchte vermehrt die Einzeldrogen und noch spezieller die Wirkungen von einzelnen Inhaltsstoffen. Im Folgenden werden die wichtigsten direkten und indirekten nachgewiesenen Wirkungen von Astragali radix, Rehmanniae radix und den Hauptinhaltsstoffen in Tabellen mit den Studienkurzbezeichnungen und zugehörigen Referenzen zusammengefasst und anschließend gemeinsam diskutiert.

Tabelle 18: Astragali radix direkte und indirekte antidiabetischen Wirkungen (Vorklinik)

<b>Astragalus radix</b>	
TCM-Einzeldroge: enthält mehr als 100 Inhaltsstoffe (B10, B14) Hauptinhaltsstoffe: Triterpensaponine, Flavonoide, Isoflavonoide, Astragalus Polysaccharide (B10, B14)	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
hypoglykämisch: Senkung von FBG, PPG (B0, B9, B10, B15, B45)	antioxidativ: durch Steigerung der Aktivität von Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase, (GPx), Katalase (CAT), Senkung der MDA, Hemmung der Lipidperoxidation (B14, B15, B45)
Insulinsensibilität erhöhend (B9, B15) HOMA-IR verringernd B0, (B22)	Verringerung der Lipidakkumulation in der Leber (B22), Verbesserung des Lipidprofils (B14) Verringerung des KG (B22)
β-Pankreaszellsensibilität erhöhend Insulinspiegel erhöhend (B45)	nephroprotektiv: durch Senkung von Serumkreatinin, Serumharnstoff, Hemmung von renaler Hypertrophie und Mikroalbuminurie (A15, B15, B45)
Hemmung der α-Glucosidase (B61)	kardioprotektiv (A15, B10, B15), hepatoprotektiv (B10)
Aktivitätssteigerung von PPARα um 60% und von PPARγ um 120% (B53)	Diabetische PNP verzögernd, PNP-Schmerzen lindernd (B10)
Steigerung des pAMPK Gehalts in der Leber (B22)	wundheilungsfördernd, antineoplastisch (B10)
Steigerung der Glykogensynthese (B22)	antiinflammatorisch: durch Hemmung der Zytokin-Expression von iNOS, COX-2, IL-6, IL-1β, TNF-α und der NF-KB Aktivierung, Reduktion der NO-Produktion (B10, B14)
antiglykativ: Senkung des HbA1c (A28, B0) Hemmung der Aldosereduktase (A15)	Aktivierung des Immunsystems, immunmodulatorisch (B10)

Hemmung der AGE induzierte Bildung von inflammatorischen Enzymen in Makrophagen (B53)	
MetOH Extrakt konnte die Glukose-Aufnahmefähigkeit nicht steigern (B56)	Keine Toxizität, keine UAW (B14)

A15 = (Li et al., 2004), A28 = (Chen et al., 2011), B0 = (Tian et al., 2016), B9 = (Agyemang et al., 2013), B10 = (Chu et al., 2010), B14 = (Fu et al., 2014), B15 = (Zhang et al., 2015), B22 = (Juan et al., 2011), B45 = (Huo et al., 2016), B53 = (Shen et al., 2006), B54 = (Qin et al., 2012), B56 = (Ma et al., 2014)

### **Astragalus radix**

Astragali radix (AR) zeigte im T2DM Tiermodell direkte antidiabetische Wirkungen wie Senkung des Nüchternblutzuckers, Steigerung der Insulinsensibilität und Verringerung der Insulinresistenz. Durch Erhöhung der  $\beta$ -Pankreaszellsensibilität konnte die Insulinfreisetzung gesteigert werden. Im Darm führte die Hemmung der  $\alpha$ -Glucosidase zu einer verlangsamten Glukoseresorption. Durch AR wurde die Aktivität von PPAR $\alpha$  um 60% (beteiligt an Fettsäure- $\beta$ -Oxidation und Regulation der Energiehomöostase) und von PPAR $\gamma$  um 120% (Regulation der Fettsäurespeicherung, des Glukosestoffwechsels und Erhöhung der Insulinsensitivität) gesteigert. In der Leber führte AR zu einer Steigerung des aktiven pAMPK Gehalts. Durch pAMPK werden Zellen vor ATP-/Energimangel durch Abschalten von energieaufwendigen Biosynthesen geschützt. Weiter steigerte AR in der Leber die Speicherung von Glukose in Form von Glykogen.

Bei Diabetes mellitus entsteht bei hoher Glukosekonzentration durch die Aldosereduktase viel Sorbit, welches sich in Zellen ansammelt und Schäden durch hohen osmotischen Druck verursacht. AR hatte einen hemmenden Einfluss auf die Aldosereduktase. Bei Hyperglykämie entstehen weiter durch Glykation ohne Beteiligung von Enzymen vermehrt Advanced Glycation Endproducts (AGE's). Bei der Glykation von Hämoglobin entsteht HbA1c. AGE's gelten als Auslöser zusammen mit oxidativem Stress von Gefäßschäden (Mikro- und Makroangiopathien) und können zu Diabetes Folgeschäden führen. Der wässrige AR-Extrakt zeigte experimentell eine hohe antiglykative Aktivität. In nur einer Studie zeigte AR keine nützliche Wirkung. Ein Methanol-Extrakt aus AR

konnte die Glukoseaufnahme in einer HepG2 Zellkultur nicht steigern. Zusätzlich hatte Astragalus radix multiple nützliche indirekte antidiabetische Wirkungen. AR wirkte antioxidativ über Hemmung der Lipidperoxidation, Anhebung des Superoxiddismutase- (SOD), Glutathionperoxidase- (GPx) und Katalase-Spiegels (CAT) sowie über die Senkung des Malondialdehyd-Spiegels (MDA). Dadurch können die im Nebenprodukt des Sauerstoffmetabolismus entstehenden Superoxidanionen, welche multiple Zellschäden verursachen können, durch die Superoxiddismutase unschädlich gemacht werden. Dabei erfolgt zunächst eine Umwandlung zu Wasserstoffperoxid und molekularem Sauerstoff. Das schädliche Wasserstoffperoxid wird weiter durch CAT und GPx abgebaut. Malondialdehyd ist ein hochreaktives Dialdehyd, welches biochemisch als Abbauprodukt bei der Lipidperoxidation von mehrfach ungesättigten Fettsäuren entsteht. MDA stellt einen wichtigen Biomarker für oxidativen Stress dar (Robert Koch-Institut, 2008).

In der Leber konnte AR die Lipidakkumulation verringern. In der Niere wirkte AR nephroprotektiv durch Senkung des Serumkreatinins, des Serumharnstoffs, Hemmung einer renalen Hypertrophie und Mikroalbuminurie. Weiter besaß AR kardioprotektive Wirkungen, konnte eine diabetische PNP verzögern und PNP-Schmerzen lindern. Hinzu kamen antiphlogistische Wirkungen. AR hemmte die Zytokin Bildung IL-6, IL-1 $\beta$  und TNF $\alpha$ , die Aktivierung von NF-KB, die Expression von iNOS, COX-2 und führte zur Verringerung der NO-Bildung. Daneben aktivierte AR das Immunsystem.

Weitere Studien untersuchten einzelne Inhaltsstoffe von Astragali radix. Die untersuchten Hauptinhaltsstoffe von Astragali radix zeigte vielfältige antidiabetische Wirkprinzipien. Hieraus ergeben sich nur wertvolle Hinweise auf die antidiabetische Wirkung von Astragali radix, da die Einzelwirkungen der verschiedenen Inhaltsstoffe nicht immer der Gesamtwirkung einer Droge entsprechen. Die Anwendung von einzelnen Inhaltsstoffen kommt der in der westlichen Medizin üblichen Einzelstoffanwendung für ein Symptom oder eine Krankheit am nächsten. Sie entspricht aber nicht den Anwendungsgewohnheiten der chinesischen Medizin.

Tabelle 19: Astragalus Polysaccharide (APS): ASP I,II,III direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)

<b>Astragalus-Polysaccharide (APS): APS I,II,III</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
hypoglykämisch HbA1c senkend (B10, B13, B14, B15, B20, B21, B24, B28, B31, B35, B40, B46)	antiinflammatorisch (B9, B13, B20, B31, B59, B60)
Insulinresistenz, HOMA-IR senkend Insulinsensitivität verbessernd (B10, B11, B14, B15, B21, B24, B28, B31, B35, B40, B41, B44, B46)	immunmodulatorisch (B9, B13, B20, B31)
Insulinsignalverstärkend durch Hemmung der Überexpression von PTP1B (= negativer Regulator des Insulinsignalwegs) und des aktivierenden Transkriptionsfaktors 6 (ATF6) von PTP1B PTP1B Überexpression könnte die molekulare Verbindung zwischen Adipositas und IR sein. (B10, B15, B24, B31, B46)	Förderung der Sekretion des Schutzfaktors Adiponectin, Leptin-Resistenz mindernde Wirkung (B46, B59)
Erhöhung der $\beta$ -Zellmasse Verringerung der $\beta$ -Zell-Apoptose (B13, B20)	ER-Stress verringernd ER Stress scheint eine Schlüsselrolle zwischen Insulinresistenz, Adipositas und T2DM zu spielen (B15, B46) Verringerung von ER-Stress-Mediatoren (PERK, ATF-6, XBP1) (B9)
Steigerung der GLUT4-Translokation in der Skelettmuskulatur und der Glukoseaufnahme in Maus-C2C12 Adipozyten durch Aktivierung der AMP-Kinase (AMPK) (B21)	Hemmung von ER-Stress durch hohe Glukosekonzentrationen, ER Stress (Überlastung durch falsch gefaltete Proteine), Erhöhung der ER-Kapazität (B46)
Steigerung der insulinstimulierten Proteinkinase-B Phosphorylierung und GLUT4 Translokation (B28)	Verringerung des Körpergewichts (B28, B35, B40, B41, B44, B46)
Steigerung der Glykogensynthese der Leber (B21)	Senkung Blutfettwerte, der Triglycerid-Spiegel, Erhöhung von HDL-Cholesterin, Verringerung der Lipidakkumulation (B14, B28, B35, B40, B41, B46)
Verringerung der erhöhten Myostatin-Expression im SKM durch Down-Regulierung des ROS-ERK-NF-KB Wegs. Myostatin stört das Insulinsignal (B40)	Hemmung Neuropeptid-Y (spielt Rolle u.a. bei der Steuerung des Hungergefühls) (B9)
Erhöhung Protein C Spiegel (B11, B33)	

<b>Astragalus-Polysaccharide (APS): APS I,II,III</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
Erhöhung der insulinunabhängigen Glukoseaufnahme in L6 Myoblasten über den AMP-AMPK/AS-160 Weg (B58, B60)	Erhöhung des Genexpressionsniveau von IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$ , Bcl-2 und SOD im Pankreasgewebe (B31, B60)
Verstärkung PPAP $\gamma$ / PPAP $\alpha$ Aktivität (B9, B13, B20, B44)	Antiphlogistisch, immunmodulatorisch, Normalisierung des Th1/Th2 Zytokin-Verhältnisses, Verringerung des Genexpression von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , Fas und iNOS. Verringerte Expression von Th1 Zellen (B9, B13, B20, B31, B60)
Down-Regulation der Ubiquitinierung von IRS-1 sowie Hemmung der nukleären hepatischen Ubiquitin-Überexpression: dadurch Senkung des BZ, KG + TG (B41)	Senkung erhöhter ACTH/Cortisol Spiegel Wirkung auf Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, Anstieg HDL-C (B42)
Hemmung der GSK3 (Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta) Aktivität (negativer Regulator des Insulinsignals) durch GSK3 Phosphorylierung (= inaktive Form) (B35)	veränderte Genexpression: 28 Genstränge wurden vermehrt und 35 Genstränge vermindert transkribiert. 17 Genstränge betrafen das Immunsystem (B13)
Verstärkung der insulininduzierten Tyrosin-Phosphorylierung von IRS- $\beta$ und IRS-1 im Skelettmuskel (B31)	

B9 = (Agyemang et al., 2013), B10 = (Chu et al., 2010), B11 = (Liu, J. et al., 2011), B13= (Yang et al., 2011), B14 = (Fu et al., 2014), B 15 = (Zhang et al., 2015), B20 = (Li et al., 2007), B21 = (Zou et al., 2009), B24 = (Wang et al., 2009), B28 = (Liu et al., 2010), B31 = (Wu et al., 2005), B33 = (Chen et al., 2008), B35 = (Mao et al., 2007), B40 = (Liu, M. et al., 2013), B41 = (Ye et al., 2014), B42 = (Si et al., 2015), B44 = (Gu et al., 2015), B46 = (Mao et al., 2009), B58 = (Liu, J. et al., 2013), B59 = (Liu et al., 2014), B60 = (Lu et al., 2013)

### **Astragalus Polysaccharide (APS): APS I,II,III**

In der heterogenen Gruppe der Astragalus Polysaccharide sind 24 verschiedene Arten von APS bekannt. APS können in die Untergruppen: Glucane und Heteropolysaccharide eingeteilt werden. Zusammengefasst zeigten die wichtigsten Astragalus Polysaccharide APS I,II,III im Tierversuch folgende direkte antidiabetische Wirkungen. Sie verringerten dosisabhängig den Blutzucker, Nüchternblutzucker, den HbA1c, die Insulinresistenz und den HOMA-IR. Sie erhöhten den Protein-C-Spiegel, verstärkten das Insulinsignal durch

Hemmung der Überexpression von PTP1B (= negativer Regulator des Insulin-signalwegs) und des aktivierender Transkriptionsfaktors 6 (ATF6) von PTP1B. In der PTP1B Überexpression vermuteten die Autoren eine molekulare Verbindung zwischen Adipositas und IR. Die  $\beta$ -Zellmasse wurde erhöht und die  $\beta$ -Zell-Apoptose verringert. APS I,II,III verstärkten die insulinstimulierte Phosphorylierung der Proteinkinase-B (PKB) und steigerten so die GLUT4-Translokation und die Glukoseaufnahme. Zusätzlich aktivierten APS I,II,III AMP-Kinasen (AMPK) und steigerten die Glukoseaufnahme weiter über den insulinunabhängigen AMP-AMPK-AS160-Weg.

Eine Akkumulation des Wachstumsfaktors Myostatin im Skelettmuskel scheint eine Rolle bei der Störung des Insulinsignals und der Insulinresistenz zu spielen. APS I,II,III verringerten eine bei T2DM erhöhte Myostatin-Expression im Skelettmuskel durch Down-Regulierung des ROS-ERK-NF-KB Wegs. Weiter konnten APS I,II,III durch Down-Regulation der Ubiquitinierung von IRS-1 sowie durch Hemmung der nukleären hepatischen Ubiquitin-Überexpression den Blutzucker, das Körpergewicht und die Triglycerid-Werte verringern.

In der Leber steigerten APS I,II,III die Glykogensynthese. Weiter verstärkten sie die PPAP $\gamma$ - und PPAP $\alpha$ -Aktivität. Die Steigerung der Insulinsensibilität war vergleichbar mit Rosiglitazon, aber im Gegensatz zu Rosiglitazon trat keine Zunahme des Körpergewichts auf. APS I,II,III hemmten die GSK3 (Glykogen-Synthase-Kinase-3-beta) Aktivität. GSK3 ist ein negativer Regulator des Insulinsignals.

Die indirekten antidiabetischen Wirkungen der APS I,II,III umfassten antiinflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen. Dabei konnte das Th1/Th2 Zytokin-Verhältnis normalisiert, die Genexpression von IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , INF- $\gamma$ , Fas und iNOS verringert und das Genexpressionsniveau von IL-4, IL-5, IL-10, TGF- $\beta$ , Bcl-2 (antiapoptotisch) und SOD (Superoxid-Dismutase, antioxidativ) erhöht werden. Die Sekretion des Schutzfaktors Adiponectin wurde gefördert, die Leptin-Resistenz vermindert und Neuropeptid-Y (spielt u.a. eine Rolle bei der Steuerung des Hungergefühls) gehemmt.

Hohe Glukosekonzentrationen verursachen ER-Stress (Überlastung durch falsch gefaltete Proteine), Lipidakkumulation und Zelltod. ER-Stress scheint eine

Schlüsselrolle zwischen Insulinresistenz, Adipositas und T2DM zu spielen. APS I,II,III konnten die ER-Kapazität verstärken und den ER-Stress verringern. APS I,II,III verringerten die Transkription von PTP1B, ER-Chaperonen und ER-Stress-Mediatoren (PERK, ATF-6, XBP1).

APS I,II,III verringerten den Triglycerid-Spiegel, die Lipidakkumulation, das Körpergewicht und erhöhten den HDL-Cholesterin-Spiegel. APS I,II,III zeigten weiter eine Wirkung auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse. Sie senkten einen bei T2DM erhöhten ACTH/Cortisol Spiegel. APS I,II,III veränderten die Gentranskription: 28 Genstränge wurden vermehrt und 35 Genstränge vermindert transkribiert. 17 Genstränge betrafen das Immunsystem.

## Astragalus-Saponine

Tabelle 20: Astragalus Saponine direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)

<b>Astragalosid IV (Triterpensaponin)</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
dosisabhängig hypoglykämisch (B15, B29)	Antioxidativ (B15)
Verringerung des Insulinspiegels, trotz blutzuckersenkender Wirkung (B29)	Verringerung der GP und G6Pase Expression und Aktivität in der Leber (B10, B29)
HbA1c senkend (B15)	Körpergewicht verringernd (B29)
dosisabhängige Verringerung der Endothelpermeabilität einer HUVEC Zellkultur in hoch konzentrierter Glukoselösung (B48)	Antiinflammatorisch: Verringerung von TNF $\alpha$ , MCP-1 und ICAM-1 Spiegel (B15)
Hemmung der Aldosereduktase und AGE-Bildung (B9, B57)	Hemmung einer erhöhten Endothelpermeabilität in hoch konzentrierter Glukoselösung durch Hemmung der F-Aktin Zytoskelett Umverteilung. (B48)
Verstärkung der PPAR $\gamma$ Expression und der Glukoseaufnahme in Adipozyten, vergleichbar mit Rosiglitazon (B50)	Progressionshemmung Polyneuropathie (B10)

B9 = (Agyemang et al., 2013), B10 = (Chu et al., 2010), B15 = (Zhang et al., 2015), B28 = (Liu et al., 2010), B29 = (Lv et al., 2010), B48 = (Li et al., 2006), B50 = (Xu et al., 2006), B57 = (Motomura et al., 2009)

<b>Isoastragalosid I / Astragalosid I, II, III, IV, V, VI, VIII (Triterpensaponine)</b>	
<b><i>Direkte antidiabetische Wirkungen</i></b>	<b><i>Indirekte antidiabetische Wirkungen</i></b>
hypoglykämische Wirkung Verringerung der IGT und IR Adiponectin-knockout-Mäuse zeigten diese Wirkungen nicht. (B25)	Erhöhung des Adiponectin-Spiegels bei adipösen Mäusen Adiponectin-knockout-Mäuse zeigten diese Wirkungen nicht. (B12, B25)
AS V: stärkste Hemmung der AGE's Bildung Marker: Pentosidin = für Glyoxalweg Marker: N-Carboxymethyl-Lysin (CML) = für Amadoriprodukt Oxidation AS V hemmte beide Wege AS IV hemmte nur den Pentosidin Weg (B57)	

B12 = (Elekofehinti et al., 2017), B25 = (Xu et al., 2009), B57 = (Motomura et al., 2009)

### **Astragalus-Saponine (Isoastragalosid I / Astragalosid I, II, III, IV, V, VI, VIII)**

Bei Astragali radix sind mehr als 40 verschiedene Astragalus-Saponine bekannt. Die Einteilung erfolgt in 4 Hauptkategorien: Astragaloside I-VIII, Acetylastragalosid, Isoastragaloside I-IV und Sojasaponin. Astragalosid IV (AS IV) ist ein Qualitätsmarker für Astragali radix in der Chinesischen Pharmacopoeia. Astragali radix muss mindestens 0,04% Astragalosid IV neben 0,02% Calycosin 7-O- $\beta$ -D-Glykosid (Isoflavonoid) enthalten.

Astragalosid IV (AS IV) senkte im Tierversuch dosisabhängig den Blutzuckerspiegel, den HbA1c und den Insulinspiegel. In hoch konzentrierten Glukoselösungen kommt es an der Endothelschranke durch Umverteilung von F-Actin (Zytoskelett-Komponente) zu einer interzellulären Lückenbildung mit erhöhter Endothelpermeabilität. AS IV verringerte dosisabhängig die gesteigerte Endothelpermeabilität in einer HUVEC-Zellkultur in hoch konzentrierter Glukoselösung. AS IV hemmte die Aldosereduktase und verringerte die Bildung von AGE's. Die Expression von PPAR $\gamma$  und die Glukoseaufnahme in Adipozyten wurden im gleichen Maße wie bei Rosiglitazon verstärkt.

AS IV hatte weitere nützliche indirekte antidiabetische Wirkungen. Es wirkte antioxidativ, antiinflammatorisch, verringerte den TNF $\alpha$ -Spiegel (proinflammatorisches Zytokin), den MCP-1-Spiegel (chemotaktisch wirkendes

Zytokin) und den ICAM-1-Spiegel. ICAM-1 ist ein Zelladhäsionsmolekül auf Endothelzellen für die Bindung von Lymphozyten und ein zentraler Bestandteil bei entzündlichen Prozessen. AS IV verringerte die Expression und Aktivität der Glykogen-Phosphorylase (GP) und Glucose-6-Phosphatase (G6Pase) in der Leber, verringerte das Körpergewicht und hemmte die Progression einer Polyneuropathie.

Die Triterpensaponine Isoastragalosid I /Astragalosid I, II, III, IV, V, VI, VIII verringerten den Blutzucker, eine IGT und IR. Bei Adiponectin-knockout-Mäusen blieben diese Wirkungen aus. AS I, IV, V hemmten die Aldosereduktase und die AGE-Bildung. AS V hemmte die Bildung von AGE's am stärksten. Als AGE-Marker dienten Pentosidin und N-Carboxymethyl-Lysin (CML). AS II und Iso-AS I erhöhten die Adiponectin-Sekretion aus Adipozyten und den Adiponectin-Spiegel bei adipösen Mäusen. Adiponectin wirkte insulinsensibilisierend, hypoglykämisch, IR verringern, antiinflammatorisch and antiarteriosklerotisch. Adiponectin-knockout-Mäuse zeigten diese positiven Wirkungen nicht.

## Astragalus Flavonoide

Tabelle 21: Astragalus Flavonoide direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)

<b>Formononetin und Calycosin (Isoflavonoide) aus Astragali radix</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
Hypoglykämisch, Insulinsekretion fördernd (B30, B36)	TG und FFA senkend (B36)
IR senkend, Insulinsensibilität fördernd (B36)	Neuroprotektiv (B15)
dosisabhängige Hemmung der $\alpha$ -Glucosidase (B61)	Aktivierung der PPAR- $\gamma$ induzierten 3T3-L1 Präadipozyten Differenzierung PPAR- $\gamma$ hat eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Reifung von Fettzellen. Formononetin wirkte stärker als Calycosin. (B15)
schwache Aktivierung von PPAR $\alpha$ , Es traten keine schweren Nebenwirkungen wie bei reinen PPAR $\alpha$ Agonisten (Pioglitazon) auf. (B53)	antioxidativ Radikalfänger-Eigenschaften (B15)
	antiinflammatorische Wirkung

<b>Formononetin und Calycosin (Isoflavonoide) aus Astragali radix</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
	dosisabhängige Reduktion der Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-6 und MCP-1) bei THP-1-Makrophagen (B36)
dosisabhängige Verringerung einer AGE's induzierten Endothelzell-Apoptose in HUVEC Zellkultur (B55)	dosisabhängige Verringerung Lipopolysaccharid induzierter NF- $\kappa$ B Aktivierung bei Maus Makrophagen (B36)
	dosisabhängiger Schutz vor IL-1 $\beta$ induzierter Apoptose durch Hemmung der Expression von Bax, Bad, Caspase und Erhöhung der antiapoptotischen Bcl-2 Expression (B55)
	Hemmung der Makrophagen Migration und Adhäsion an Endothelzellen (B51)

B15 = (Zhang et al., 2015), B30 = (Rey et al., 2019), B36 = (Hoo et al., 2010), B51 = (Xu et al., 2011), B53 = (Shen et al., 2006), B55 = (Wang et al., 2012), B61 = (Jiang et al., 2015)

### **Astragalus Flavonoide**

Fünf Flavonarten und 12 Isoflavonarten sind bekannt. Zu den wichtigsten Inhaltsstoffen von Astragali radix gehören die Isoflavonoide Formononetin und Calycosin (Qualitätsmarker für Astragali radix). Auch Formononetin und Calycosin besitzen direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen. Im Tierversuch konnten sie den Blutzucker und die Insulinresistenz senken sowie die Insulinsensibilität fördernd. Sie konnte dosisabhängig die  $\alpha$ -Glucosidase hemmen und damit die Kohlehydratresorption im Darm hemmen. Weiter konnten sie dosisabhängig eine AGE's induzierte Apoptose in der HUVEC Zellkultur hemmen.

Weitere nützliche indirekte antidiabetische Wirkungen waren die Fähigkeit den Triglycerid- und FFA-Spiegel senken zu können sowie neuroprotektive Wirkungen. Überdies verstärkten sie eine PPAR- $\gamma$  induzierte Differenzierung von 3T3-L1-Prädipozyten. PPAR- $\gamma$  spielt eine Schlüsselrolle bei der Differenzierung und Reifung von Fettzellen. Formononetin aktivierte PPAR- $\gamma$  stärker als

Calycosin. Weiter konnten Radikalfänger-Eigenschaften und antiinflammatorische Wirkungen nachgewiesen werden. Formononetin und Calycosin konnten dosisabhängig die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-6 und MCP-1) bei THP-1-Makrophagen hemmen. Ferner konnten sie dosisabhängig eine durch Lipopolysaccharid induzierte NF- $\kappa$ B Aktivierung bei Maus Makrophagen hemmen. Auch führten sie dosisabhängig zum Schutz vor einer IL-1 $\beta$  induzierten Apoptose durch Hemmung der Expression von Bax, Bad und Caspasen und Erhöhung der antiapoptotischen Bcl-2 Expression. Die Makrophagen Migration und Adhäsion an Endothelzellen wurde gehemmt.

### Rehmanniae radix

Einige Studien unterschieden nicht sicher zwischen den verschiedenen Rehmannia Formen. Durch die Prozessierung besitzen die verschiedenen Formen unterschiedliche Inhaltsstoffmuster und unterschiedliche Wirkungen (Hu et al., 2018). Qin et al. verwendeten in ihrer Studie gezielt Rehmanniae radix *Sheng Dihuang*, da diese in vorangegangenen Tierversuchsstudien eine stärkere antidiabetische Wirkung hatte als die prozessierte (mit Wein gedämpfte) Rehmanniae radix *praeparatae Shu Dihuang* (Qin et al., 2018). *Dihuang* steht in der Regel in China für Rehmanniae radix *Sheng Dihuang*. Bei unklaren Angaben wie „Rehmannia“ oder „Rehmannia glutinosa Libosch.“ wurden diese bei Rehmanniae radix *Sheng Dihuang* eingeordnet.

Tabelle 22: Rehmanniae radix (*Sheng dihuang*) direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)

<b>Rehmanniae radix <i>Sheng Dihuang</i></b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
blutzuckersenkend (A16, A19, C18, C23)	antiinflammatorisch durch Hemmung der Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NO Verringerung des CRP-Spiegels (C23)
Verbesserung bei Pankreas $\beta$ -Zellen der Expression von IRS-2, von PDX-1, der $\beta$ -Zellproliferation und Verstärkung des Insulin-Signals (C49)	antioxidativ durch Erhöhung von CAT-, SOD-GPx- und Glutathion S Transferase-Spiegeln Senkung des erhöhten Sauerstoffradikal O <sub>2</sub> - und Myeloperoxidase-Spiegels (C23, C48)

<b>Rehmanniae radix <i>Sheng Dihuang</i></b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
Förderte die Glukose stimulierte Insulinsekretion ähnlich wie Exendin-4 (ein Glukagon-like Peptid-1 (GLP-1) Agonist) (C18, C49)	Dosisabhängige Verringerung der ROS (reactive oxygen species) Bildung bei AGE behandelten THP-1 Zellen (C48)
Insulinspiegel und hepatischen Glykogengehalt anhebend, hepatische Glukose-6-Phosphatase Aktivität und Kortisol-Spiegel verringern (C29, B29)	Hemmung der Expression von proinflammatorischen Genen, einschließlich TNF- $\alpha$ , MCP-1, IP-10, COX-2, RAGE und iNOS und Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivität. (C48)
Verbesserung der Glukosetoleranz, Verzögerung der Ausbildung einer IR Verringerung der manifesten IR-Inzidenz (A16, C30)	Hemmung der Expression von proinflammatorischen Genen, einschließlich TNF- $\alpha$ , MCP-1, IP-10, COX-2, RAGE und iNOS und Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivität. (C48)
Steigerung der Insulinsekretion, Verbesserung der $\beta$ -Zellfunktion (A16, A19)	schützende Wirkung vor T2DM Folgekrankheiten (A16)
keine Hemmung $\alpha$ -Glucosidase, keine PPAR- $\gamma$ agonistische Aktivität (A27)	

A16 = (Wang et al., 2008), A19 = (Wang, N. et al., 2017), A 27 = (Shin et al., 2012), C18 = (Lee et al., 2016), C23 = (Waisundara et al., 2008), C30 = (Qin et al., 2018), C48 = (Baek et al., 2012), C49 = (Park, S. M. et al., 2008)

### **Rehmanniae radix *Sheng Dihuang***

Untersucht wurden alkoholische und wässrige Extrakte. Alle hatten blutzuckersenkende Wirkungen. Im diabetischen Frühstadium konnte die Nüchternglukose fast auf Normalniveau zurückgeführt werden. Die wässrigen Extrakte konnten den Insulinspiegel und den hepatischen Glykogengehalt anheben, die hepatischen Glukose-6-Phosphatase Aktivität und den Kortisol-Spiegel verringern, führten zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz, einer Verzögerung der IR und Verringerung der IR-Inzidenz. Rehmanniae radix verbesserte bei Pankreas  $\beta$ -Zellen die Expression des Insulinrezeptorsubstrat-2 (IRS-2), der Pankreas-Duodenum-Homöobox 1 (PDX-1), die  $\beta$ -Zellproliferation, das Zellüberleben und verstärkte das Insulinsignal. Weiter verbesserte Rehmanniae radix die Glucose-stimulierte Insulinsekretion ähnlich wie Exendin-4, einem Polypeptid, das im Speichel der nordamerikanischen Gila-Krustenechse (*Heloderma suspectum*) gefunden und als erste Substanz der Inkretinmimetika

(GLP-1-Rezeptor-agonist) als Zusatztherapie bei Typ-II-Diabetes mellitus zur Blutzuckersenkung zugelassen wurde (Rowzee et al., 2011).

Weiter wirkte *Rehmanniae radix* antiinflammatorisch durch Hemmung der Freisetzung von TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NO, Verringerung des CRP-Spiegels, Hemmung der Expression proinflammatorischer Gene, einschließlich TNF- $\alpha$ , MCP-1, IP-10, COX-2, RAGE und iNOS und Hemmung der NF- $\kappa$ B Aktivität. Die NF- $\kappa$ B unabhängige COX-1 Expression wurde nicht beeinflusst. *Rehmanniae radix* verringerten oxidativen Stress, steigerte die antioxidative Kapazität der Enzyme Katalase (CAT), Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPx) und Glutathiontransferase und verringerte die Konzentration von Lipidperoxid im Plasma und Gewebe.

*Rehmanniae radix* hemmte AGE's vermittelte Entzündungsreaktionen und verringerte dosisabhängig die ROS-Bildung bei THP-1 Monozyten. (ROS = Reaktive Sauerstoffspezies: wie Hyperoxidanione (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), Hydroxyl-Radikale (OH<sup>·</sup>), Wasserstoffperoxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), Hydroperoxide (ROOH), Ozon (O<sub>3</sub>), Hypochlorite (OCl<sup>-</sup>), Peroxylradikale (ROO<sup>·</sup>), Alkoxylradikale (RO<sup>·</sup>)).

Die Serum-Metabolomics Analyse von Qin et al. 2018 zeigte, dass *Rehmanniae radix* die Fähigkeit besitzt einen großen Teil der Diabetes-indizierten pathologischen Metaboliten Veränderungen wieder rückgängig zu machen

*Tabelle 23: Rehmanniae radix praep. (Shu dihuang) direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)*

<b>Rehmanniae radix praeparatae Shu Dihuang (RRP)</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
<p>wässrige und alkoholische Extrakte:  beide blutzuckersenkende Wirkung:  RRP H<sub>2</sub>O/100C° BZ-Senkung um 49%,  RRP EtOH 50%/25C° BZ-Senkung um 58%  RRP EtOH 100%/25C°BZ Senkung um 67%  Je lipophiler das LM desto stärker war die BZ senkende Wirkung  Die blutzuckersenkende Wirkung war Insulin unabhängig (C39)</p>	<p>wässrige und alkoholische Extrakte:  alle verbesserten von pathologisch verringerten Enzymaktivitäten des Fettstoffwechsels (Acetyl-CoA Carboxylase) (C39)</p>

wässriger Extrakt: °: leichte Senkung des Insulinspiegels, Verbesserung von pathologisch verringerten Schlüsselenzymaktivitäten des KH- Stoffwechsels (hepatische Glucosidase, G6PD, G6PDH, Acetyl-CoA Carboxylase) Die alkoholischen Extrakte hatten keinen Einfluss auf den Insulinspiegel. (C39)	
---	--

C39 = (Kang et al., 2010)

### **Rehmanniae radix praeparatae *Shu Dihuang***

Die blutzuckersenkende Wirkung nahm mit Zunahme der Lipophilie des Lösungsmittels zu. Die Abkochung mit Wasser (100C°) senkte den Blutzucker um 49%, der alkoholische Extrakt EtOH 50% (25 C°) senkte den Blutzucker um 58%, der alkoholische Extrakt EtOH 100% (25 C°) senkte den Blutzucker um 67%. Ferner führte die wässrige Abkochung zu einer leichten Senkung des Insulinspiegels. Die alkoholischen Extrakte hatten keinen Einfluss auf den Insulinspiegel. Je lipophiler das Lösungsmittel war, desto stärker war die blutzuckersenkende Wirkung. Lipidlösliche Inhaltsstoffe scheinen für die blutzuckersenkende Wirkung verantwortlich zu sein. Die blutzuckersenkende Wirkung scheint insulinunabhängig zu sein. *Rehmanniae praeparatae radix* verbesserte pathologisch verringerte Aktivitäten von Schlüsselenzymen des Kohlehydratstoffwechsels (hepatische Glucosidase, G6PD, G6PDH, Acetyl-CoA Carboxylase). Die durch GLUT ins Zytosol transportierte Glucose wird zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert, damit diese im Zytosol der Zelle bleibt und nicht wieder heraus diffundiert. Die Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PDH) oxidiert Glucose-6-phosphat zu 6-Phosphogluconolacton, gleichzeitig wird NADP+ zu NADPH reduziert. G6PDH ist ein Schlüsselenzym für den oxidativen Anteil des Pentosephosphatwegs. Sowie die Acetyl-CoA Carboxylase (ACC), die den ersten und geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Fettsäuresynthese katalysiert (Kang et al., 2010).

Tabelle 24: *Rehmanniae Polysaccharide, Oligosaccharide direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)*

<b>Rehmannia Polysaccharide, Oligosaccharide</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
Hypoglykämische Wirkung (C14, C41, C42)	Antihyperlipidämische Wirkung, Senkung von TC, TG, LDL-C, Anhebung von HDL-C (C40, C42)
Insulinsekretion fördernd Erhöhung des Insulin-Spiegels und des Pankreasinsulingehalts (C41, C42)	Minderung von oxidativem Stress durch Erhöhung der Aktivität von SOD (Superoxiddismutase) und GPx (Glutathionperoxidase) (C41)
Senkung des Glykogengehalts der Leber (C40, C41)	Zunahme des Körpergewichts (C41)
Erhöhung der mRNA-Expression von PEPCK und Normalisierung des Leberglykogen-gehalts (C41)	antiinflammatorische Wirkung Hemmung vaskulärer Entzündungen durch Senkung der Blutspiegel von TNF- $\alpha$ , IL-6, Monozyten-Chemoattraktant-Protein1, MDA (C42)
Verbesserung der beeinträchtigten Glukosetoleranz (C14)	Erhöhung des Leptinspiegels im Plasma (C42)
Hemmung der hepatischen Glukoneogenese durch Hemmung der PEPK (Phosphoenolpyruvatcarboxykinase katalysiert den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt) (C14)	Verringerung des Kortikosteron-Spiegels (C42)
Hemmung der intestinalen $\alpha$ -Glucosidase (C14)	

C14 = (Chiu et al., 2018), C40 = (Hirotsu et al., 2007), C41 = (Zhou, Xu, Yan et al., 2015), C42 = (Zhang et al., 2014)

### **Rehmannia Polysaccharide und Oligosaccharide**

Rehmannia Polysaccharide und Oligosaccharide verringerten eine IGT, senkten dosisabhängig den Blutzucker, erhöhten die basale und Glucose-stimulierte Insulinsekretion sowie den Insulingehalt der Pankreasinseln. Sie verzögerten durch die Hemmung der intestinalen  $\alpha$ -Glucosidase die Resorption von Glukose aus dem Darm. Die hepatische Glukoneogenese wurde gehemmt durch Verringerung der bei T2DM erhöhten mRNA-Expression von PEPCK (Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase), welche die Umwandlung von Oxalacetat zu Phosphoenolpyruvat katalysiert, den geschwindigkeitsbestimmenden

Teilschritt der Gluconeogenese. Weiter erhöhten sie den bei T2DM verringerten Glykogengehalt der Leber.

Die indirekten antidiabetischen Wirkungen umfassten antiinflammatorische Effekte durch Senkung von TNF- $\alpha$ , IL-6, und MCP-1, Verbesserungen des Fettstoffwechsels durch Senkung der FFA-, TAG-, Cholesterol- sowie durch Anhebung der HDL-C-Spiegel. Ansonsten wurde der Kortikosteroid-Spiegel gesenkt, der verringerte Leptin-Plasmaspiegel angehoben und oxidativer Stress durch Erhöhung der SOD- und GPx-Aktivität und Senkung des MDA-Spiegels verringert.

Tabelle 25: Catalpol direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen (Vorklinik)

<b>Catalpol (Iridoidglykosid)</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
dosisabhängige blutzuckersenkende Wirkung FBG, RBG, HbA1c (C15, C17, C19, C26, C27, C44, C45, C50)	Erhöhung der Adiponectin Sekretion im Gegensatz zu Metformin (C19)
Erhöhung der Glukoseverwertung durch einen insulinunabhängigen Mechanismus über eine Erhöhung der $\beta$ -Endorphin Freisetzung, $\mu$ -Opiatrezeptor Aktivierung mit anschließender verstärkter GLUT4 Genexpression. Bilateral adrenal ektomierte oder Opioid- $\mu$ - Rezeptor-knockout Ratten zeigten keine blutzuckersenkende Wirkung. (C27)	Die Anhebung des Endorphin-Spiegels konnte durch eine Naloxon Vorbehandlung gehemmt werden. (C27)
konzentrationsabhängige Steigerung der Glukoseaufnahme in den Skelettmuskel (C26)	Verbesserung der Serumlipide (C19)
dosisabhängige Erhöhung der Glykogensynthese in Hepatozyten (C26)	dosisabhängige antihyperlipidämische Wirkung durch Verbesserung der mitochondrialen Dysfunktion bei T2DM (C44)
Verringerung der Insulinresistenz Verbesserung der Glukosetoleranz (C15, C19, C44, C45)	Erhöhung der Mitochondrien-ATP-Produktion Normalisierung des bei T2DM verringerten Mitochondrienmembran Potentials und der mtDNA-Kopien Zahl im Skelettmuskel (C44)
Dosisabhängige Steigerung des mRNA Peroxisome Proliferator Activated Receptor $\gamma$ Coactivator 1 $\alpha$ (PPAR $\gamma$ C1 $\alpha$ )-Spiegels im Skelettmuskel (C44)	Antioxidative Wirkung: Verringerung der intrazellulären reaktiven Sauerstoffspezies (ROS). Unterdrückung der AGE's induzierten Bildung von intrazellulären ROS.

<b>Catalpol (Iridoidglykosid)</b>	
<b>Direkte antidiabetische Wirkungen</b>	<b>Indirekte antidiabetische Wirkungen</b>
	Catalpol wirkte als Radikalfänger und inhibiert die NADPH-Oxidase-Aktivität (C50)
Verringerung der AGE-induzierten Phosphorylierung von MAP-Kinasen, des Abbaus von I $\kappa$ B $\alpha$ und der Kerntranslokation von NF- $\kappa$ B (C50)	Verringerung der bei T2DM erhöhten Infiltration von Makrophagen in das Fettgewebe und der erhöhten Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , MCP-1, iNOS, CD11c) (C45)
Variation der Genexpression: Up-Regulation von 287 Genen des Energie-, Lipid- und Stress-Stoffwechsels. Down-Regulation von 520 Genen des Zellwachstums, der Apoptose, des Immunsystems und von Stressreaktionen. 4 unterschiedlich exprimierte Gene standen direkt in Verbindung mit dem Glukosestoffwechsel und Insulinsignalwegen. (C15)	Steigerung der antiinflammatorischen Genexpression (Arginase1, Ym-1, IL-10, MGL1, Clec7a, MMR) im Fettgewebe. Hemmung der Signalwege c-Jun-NH2-terminalen Kinase (JNK) und des Kernfaktors Kappa B (NF- $\kappa$ B) im Fettgewebe verringerte Phosphorylierung von JNK, IKK $\beta$ Hemmung der AGE vermittelten Entzündungsreaktion in TH-1-Zellen (C45)
Eine verstärkte pAMK-Aktivierung führte zur Erhöhung der GLUT4 Expression und Translokation und damit zur Steigerung der Glukoseverwertung. (C19)	Verringerung der Expression von proinflammatorischen Zytokinen der induzierbaren NO-Synthase (iNOS) und dem Rezeptor für AGE (RAGE). Verringerung der Transkriptionsaktivität von NF- $\kappa$ B (C50)
Catalpol: Stachyose 1:1 zeigten synergistische Effekte (C17)	nephroprotektiv hepatoprotektiv (C17)

C15 = (Liu, J. et al., 2018), C17 = (Chen et al., 2019), C19 = (Bao et al., 2016), C26 = (Huang et al., 2010), C27 = (Shieh et al., 2011), C44 = (Li et al., 2014), C45 = (Zhou, Xu, Ma et al., 2015), C50 = (Choi et al., 2013)

### **Catalpol (Iridoidglykosid)**

Catalpol ist einer der Hauptwirkstoffe von *Rehmanniae radix*, ein Iridoidmonosaccharidglykosid. Die *Daodi* Premiumqualität sowie Drogen mit einem dicken Wurzeldurchmesser besitzen einen hohen Gehalt an Catalpol. Mit zunehmender *PaoZhi* Prozessierung nimmt der Gehalt an Catalpol ab. *Rehmanniae praeparatae radix Shu Dihuang* enthält nur noch 1/20 bis 1/30 des Catalpol-Gehalts von *Rehmanniae radix Sheng Dihuang*.

Catalpol senkte dosisabhängig, besser als Metformin, den Nüchternblutzucker, den zufällig gemessenen Blutzucker und den HbA1c. Es verringerte die IR, verbesserte die IGT, steigerte konzentrationsabhängig die Glukoseaufnahme in die Skelettmuskulatur, erhöhte dosisabhängig die Glykogensynthese und die Glykogenspeicherung in Hepatozyten. Catalpol steigerte die Glukoseverwertung durch einen insulinunabhängigen Mechanismus. Es verstärkte die Freisetzung von  $\beta$ -Endorphin aus dem isolierten Nebennierenmark von STZ-diabetischen Ratten und verstärkte dadurch die Glukoseverwertung. Diese Wirkungen konnte durch eine Vorbehandlung mit Naloxon, einem Opioid- $\mu$ -Rezeptor Antagonist, gehemmt werden. Auch bei bilateral adrenal ektomierten oder bei Opioid- $\mu$ -Rezeptor-knockout Ratten hatte Catalpol keine blutzuckersenkende Wirkung. Catalpol scheint die Glukoseverwertung über eine  $\beta$ -Endorphin-Freisetzung und  $\mu$ -Opiatrezeptor-Aktivierung mit anschließender verstärkter GLUT4 Genexpression zu erhöhen.

Nach Therapie mit Catalpol (200/100 mg/kg) zeigten T2DM db/db Mäusen im Lebergewebe eine veränderte Genexpressionen. 287 Genen des Energie-, des Lipid- und des Stress-Stoffwechsels waren up-reguliert und 520 Gene, die hauptsächlich am Zellwachstum, Zelltod, Immunsystem und an Stressreaktionen beteiligt sind, waren down-reguliert. Vier differenziell exprimierte Gene waren mit dem Glucosestoffwechsel oder den Insulinsignalwegen verbunden (IRS1, IDH2 (Isocitrat-Dehydrogenase2), mitochondriale G6PD2 (Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase 2) und SOCS3 (Suppressor des Zytokin-Signals 3). Catalpol wirkte über eine Modulation der Expression bestimmter Gene signifikant hypoglykämisch.

Weiter führte es über eine Verstärkung der Aktivierung (Phosphorylierung) der AMP-abhängigen Kinase (AMPK) zu pAMK zu einer Erhöhung der GLUT4 Expression, der GLUT4-Translokation in die Zellmembran und damit zu einer verbesserten Glukoseverwertung.

Indirekt antidiabetisch wirkte Catalpol durch eine dosisabhängige antihyperlipidämische Wirkung. Bei T2DM Mäusen war das Mitochondrien-Membranpotential um 60% verringert. Auch der mRNA-PPAR $\gamma$ C1 $\alpha$ -Spiegel war verringert. PPAR $\gamma$ C1 $\alpha$  reguliert Gene des Energiemetabolismus. Catalpol konnte

den PPAR $\gamma$ C1 $\alpha$ -Spiegel dosisabhängig in der Skelettmuskulatur wieder anheben und führte damit zu einer Verbesserung der mitochondrialen Dysfunktion, einer Erhöhung der Mitochondrien-ATP-Produktion, einer Normalisierung des verringerten Mitochondrien-Membranpotentials und der mtDNA-Kopienzahl. Catalpol konnte auch die mitochondrialen Ultrastruktur im Skelettmuskel wieder herstellen. Catalpol hatte antiinflammatorische Wirkungen. Es verringerte die AGE-induzierte Phosphorylierung von Mitogen-aktivierten Proteinkinasen (MAPK), verringerte den Abbau von I $\kappa$ B $\alpha$  und die Kerntranslokation von NF- $\kappa$ B. Es hemmte auch Entzündungsreaktionen im Fettgewebe. Die bei T2DM erhöhte Makrophagen-Infiltration in das Fettgewebe und die erhöhte Genexpression von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , MCP-1, iNOS) sowie des AGE-Rezeptors (RAGE) konnte durch Catalpol verringert werden. Andererseits steigerte Catalpol die Genexpression von antiinflammatorischen Zytokinen (Arginase1, IL-10) im Fettgewebe, hemmte die Signalwege der c-Jun-NH2-terminalen Kinase (JNK) und des Kernfaktors NF- $\kappa$ B. Ferner hatte Catalpol antioxidative Wirkungen. Es unterdrückte die durch AGE's hervorgerufene Bildung von ROS (reactive oxygene species), wirkte als Radikalfänger und inhibierte die NADPH-Oxidase-Aktivität. Im Gegensatz zu Metformin konnte Catalpol die Adiponectin Sekretion erhöhen.

Catalpol (CAT) und Stachyose (STA) sind Inhaltsstoffe aus *Rehmanniae radix*. Ein Stachyose-Extrakt sowie ein Catalpol-Extrakt konnten dosisabhängig den Blutzucker signifikant senken. Die Kombination CAT:STA (1:1) hatte synergistische Effekte und zeigte die ausgeprägtesten antidiabetischen, nephroprotektiven und hepatoprotektiven Wirkungen.

### **Häufige antidiabetische TCM-Rezepturen und TCM-Fertigarzneimittel mit *Astragali radix* und /oder *Rehmanniae radix***

Studien, die die antidiabetischen Wirkungen von TCM-Rezepturen oder TCM-Fertigarzneimitteln mit *Astragali radix* und /oder *Rehmanniae radix* untersuchten, zeigten durchgehend vielfältige direkte und indirekte antidiabetische Effekte. Die Studien können aufgrund der vielfältigen Rezepturzusammensetzungen nicht direkt miteinander verglichen werden. Antidiabetische TCM-Rezepturen sind

komplexe Vielstoffgemische, die an zahlreichen antidiabetisch wirkenden pharmakologischen Zielen ansetzen. Durch das Zusammenwirken vieler unterschiedlicher Inhaltsstoffe kommen die antidiabetischen Wirkungen zustande. Das häufige Vorkommen und die wichtige Stellung von *Astragali radix* und/ oder *Rehmanniae radix* in den antidiabetischen TCM-Rezepturen lassen deren antidiabetische Wirksamkeit stark vermuten, aber nicht direkt ableiten oder beweisen. Die multiplen positiven antidiabetischen Ergebnisse von Studien mit wichtigen antidiabetischen TCM-Rezepturen und TCM-Patentarzneimitteln, die *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* enthalten werden nachfolgend zusammengefasst.

*XiaokeLing Tabletten* enthalten 10 TCM-Drogen, darunter *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* und *Rehmanniae praeparatae radix*. Sie wirkten blutzuckersenkend, verstärkten die Glykogenspeicherung, verringerten den Insulinspiegel, die Glukose-6-Phosphatase-Aktivität und verbesserten die Pankreashistologie (Tao et al., 2007).

*Danggui liuhuang (DGLHD)* enthält 7 TCM-Drogen (*Astragali radix*, *Rehmanniae radix* und *Rehmanniae praeparatae radix*, *Angelicae sin. radix*, *Scutellariae radix*, *Coptidis rhizoma*, *Phellodendri cortex*). Die Rezeptur verbesserte die Glukosetoleranz, die Insulinsensitivität, senkte den Blutzucker, den Insulinspiegel, steigerte die Glukoseaufnahme und die Adiponectin-Expression (Cao et al., 2017).

*XiaoKeWan* Pillen enthalten u.a. AR und RR. Das Fertigarzneimittel hemmte signifikant die  $\alpha$ -Glucosidase und ACE-Aktivität (He et al., 2011).

*Yi-Qi-Yang-Yin-Ye (YQYYY)* besteht aus 4 TCM-Drogen, darunter AR und RR. Die Rezeptur wirkte signifikant hypoglykämisch, verbesserte dosisabhängig die Glukosetoleranz, erhöhte den Insulinspiegel, verbesserte den Glukoseumsatz, erhöhte die Insulinrezeptorzahl und Insulinrezeptoraffinität und senkte den Triglycerid-, LDL-Cholesterin- und freien Fettsäure-Spiegel ab (He et al., 2008).

*TianQi Kapseln* enthalten 10 TCM-Kräuter, darunter *Astragali radix*. IGT-Patienten, die Tianqi-Kapseln plus Lifestyle-Modifikation (LM) im Vergleich zu Placebo plus LM erhalten hatten, hatten eine geringere Wahrscheinlichkeit an T2DM zu erkranken (RR 0,55, 95% CI 0,44–0,68) und eine doppelt so hohe

Wahrscheinlichkeit für eine Normalisierung der FBG (Pang et al., 2017). In einer weiteren RCT-Studie mit IGT-Patienten verringerte eine 12-monatige Einnahme von *TianQi* Kapseln im Vergleich zu Placebo das Risiko an T2DM zu erkranken um 32,1%. Am Ende der Studie wiesen 63,1% eine normale Glukosetoleranz auf. Während des Studienzeitraums traten keine schweren Nebenwirkungen auf (Lian et al., 2014).

*Tang No.1 Granulat* enthält 13 TCM-Kräuter, darunter *Astragali radix*. In einer RCT-Studie mit IGT-Patienten führte die Einnahme von *Tang No. 1 Granulat* nach 6 Monaten zu einer signifikanten Verringerung von FBG, FINS, 2hoGTT-Blutzuckerwerten, HbA1c, HOMA-IR und Triglyzerid-Werten. In der Interventionsgruppe normalisierte sich der Blutzucker bei 19.12% der Patienten, in der Kontrollgruppe nur bei 3,12% der Patienten (Wei et al., 2008).

*Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan* (JWJTW) enthält sieben TCM-Kräuter darunter *Astragali radix*. JWJTW verbesserte im Tierversuch die IGT, die Insulinfreisetzung, die Insulintoleranz, wirkte antioxidativ, verringerte den NO- und MDA-Spiegel, erhöhte die Aktivität von SOD und GSH-px, senkte den Lipidspiegel und verbesserte die  $\beta$ -Zellfunktion. JWJTW stellte die gestörte Insulinsignalisierung wieder her, regulierte die Expression des Insulinrezeptors, die Tyrosin-Phosphorylierung des Insulinrezeptorsubstrats (IRS), führte zur Up-Regulation der Phosphatidyl-inositol-3-Kinase (PI3K) (p85) und des Glukosetransporter-4 (GLUT4) und verringerte die Serin-Phosphorylierung des IRS (Chen et al., 2017).

*Qijian* setzt sich aus vier TCM-Kräutern zusammen, darunter *Astragali radix*. Im Tierversuch wirkte es hypoglykämisch, antiphlogistisch, verbesserte den Insulin- und Triglyzerid-Spiegel sowie die Glukosetoleranz, war aber weniger effektiv als Metformin. Es verbesserte die Histologie der Leber und der Nieren. Die 1H-NMR-Metabolomstudie fand stark veränderte Metaboliten (55 Proteine und 4 Signalwege) Die PCoA-Analyse (principal coordinate analysis) der Darmflora zeigte, dass *Qijian* Bakteroides-Darmbakterien stark anreicherte. Bei T2DM wurde ein Darmmikrobiom-Shift gefunden mit erhöhtem Anteil an Firmicutes und verringertem Anteil an Bacteroides. Dies verursacht eine Entzündungsreaktion bei T2DM durch erhöhte LPS- und verminderte GLP-2-Spiegel sowie eine

erhöhte Darmpermeabilität für LPS. Die Multi-target Analyse zeigte, dass *Qijian* über TP53-, AKT1- und PPAR $\alpha$ -Proteine wirkte (Gao et al., 2018).

*ZhenQi* Kapseln bestehen aus *Astragali radix* und *Polygonatum rhizoma*. Bei T2DM Ratten konnte *ZhenQi* die Blutzucker- AST- und ALT-Werte signifikant stärker senken als bei T2DM Kontroll-Ratten. *ZhenQi* förderte das Überleben von  $\beta$ -Zellen und reduzierte hepatozelluläre Fett-Tröpfchen (Nozaki et al., 2017). *Huangqi San* (HQS) setzt sich aus *Astragali radix*, *Puerariae radix* und *Mori cortex* zusammen. HQS verringerte das Körpergewicht, den Leberfettgehalt, die viszerale und subkutane Fettmasse, senkte den TC-, TG- und FFA-Spiegel, senkte den Blutzucker- und Insulinspiegel und verbesserte die Glukosetoleranz. Die RNA-Sequenz-Analyse/qPCR ergab eine Änderung der mRNA-Expression wichtiger Gene des Glucose- und Lipidstoffwechsels (Li et al., 2020).

*Yi-Qi-Zeng-Min Tang* (YQZMT) enthält 10 TCM-Drogen, darunter *Astragali radix* (Anteil 16%). YQZMT verringerte die IR vergleichbar mit Rosiglitazon, führte aber im Gegensatz zu Rosiglitazon nicht zu einer Gewichtszunahme. YQZMT verbesserte dosisabhängig das Glukoseprofil, senkte den Blutzucker, den Insulinspiegel, die IR, den HOMA-IR, verbesserte das Lipidprofil, senkte TG, TC, LDL-C, HDL-C und FFA, verbesserte Adipokine, wirkte antiphlogistisch und verringerte den IL-6 und TNF- $\alpha$  Spiegel (Zhang et al., 2011).

*Danggui BuxueTang* (DBT) besteht aus *Astragali radix* und *Angelicae sinensis radix* im Verhältnis 5:1. Die Rezeptur senkte im Tierversuch den Blutzucker, verringerte die IR, verbesserte die Postrezeptor Insulinsignalübertragung, verbesserte den IRS-1 assoziierten Phosphatidyl-3-Kinase-Schritt und die GLUT4 Translokation. DBT hatte keinen Einfluss auf den Fettstoffwechsel (Liu, I.-M. et al., 2011).

*Jinlida Granulat* (JLD) enthält 17 Kräuter, darunter *Rehmanniae radix*. JLD senkte den HbA1c, FBG, 2hPG, HOMA-IR, BMI, TC, TG, LDL-C und erhöhte den Glukoseumsatz im euglykämischen Clamp Test. Auf molekularer Ebene verringerten JLD und Metformin die Insulinresistenz über eine pAKT vermittelte Aktivierung des Insulinsignalwegs und erhöhten die mRNA Expression von INSR, INS1, PI3K, AKT und GLUT2 (Liu, Y. et al., 2015).

*Sancai Pulver* enthält *Rehmanniae radix* und sechs weitere Drogen. Die Wirkung war vergleichbar mit der von Metformin. *Sancai Pulver* konnte den HbA1c, FBG, 2hPG, die IR, den HOMA-IR und die TG signifikant senken und die  $\beta$ -Zell-Funktion signifikant verbessern (Guo et al., 2016).

*Huanglian Wan* besteht aus *Rehmanniae radix* und *Coptidis rhizoma* im Verhältnis (1:1). Die Rezeptur enthält 1,29% Catalpol und 3,6% Berberin. *Huanglian Wan* senkte dosisabhängige den Blutzuckerspiegel bei T2DM Ratten und verringerte die Aktivität von intestinalen Disaccharidasen (Deng et al., 2012).

*JiangTang KeLi* besteht aus 6 TCM-Kräutern, darunter *Rehmanniae radix*. Die Rezeptur konnte die Metabolische Glukoseumsatzrate erhöhen sowie die Insulinresistenz, den TNF- $\alpha$  Spiegel und eine abnormale Muskelfaserzusammensetzung der Typ I und II Muskelfasern normalisieren (Wang et al., 2001; Wang, Q., 2003).

*Tang Shen Jiao Nang* (TSJN) besteht aus *Rehmanniae radix*, *Panax Ginseng*, *Rhei rhizoma*, *Cinnamomi cortex*. TSJN verringerte die IR, senkte den systolischen Blutdruck und den pathologisch erhöhten Typ-I Faseranteil im Skelettmuskel von T2DM Ratten (Li et al., 2000).

„*Multih herbal Extract*“, ein Kräuterextrakt aus sieben TCM-Kräutern (*Rehmanniae radix*, *Panax Ginseng radix*, *Puerariae radix*, *Dioscoreae rhizoma*, *Amomi fructus*, *Ponciri fructus* and *Evodiae fructus*) hatte PPAR- $\gamma$  agonistische Wirkungen ähnlich wie Rosiglitazon, wirkte als AMPK-Aktivator ähnlich wie Metformin, hatte antiinflammatorische Wirkungen durch Hemmung des IKK- $\beta$ /NF $\kappa$ B Wegs nach TNF- $\alpha$  Zusatz, wirkte blutzuckersenkend, Insulinsensitivität verstärkend ohne Zunahme des Körpergewichts in Gegensatz zu Rosiglitazon, verringerte den HbA1c, TG-, FFA-, TC und Glukagon-Spiegel und erhöhte den Insulin- sowie den C-Peptid-Spiegel (Yeo et al., 2011).

*XiaokeAn*, eine antidiabetische Rezeptur mit dem Hauptbestandteil *Rehmanniae radix*, hatte hypoglykämische, antihyperlipidämische und Insulinresistenz mindernde Wirkung. Bei T2DM KKAY-Mäusen waren durch T2DM 71 Gene up- und 91 Gene down-reguliert. *XiaokeAn* konnte 93,0% (66 von 71 Genen) der up-Regulierungen und 80,2% (73 von 93 Genen) der down-Regulierungen wieder rückgängig machen (Yang et al., 2015).

*Zengye Tang* (ZYD) enthält die Hauptbestandteile *Rehmanniae radix*, *Scrophulariae radix*, *Ophiopogonis rhizoma* und die Hauptinhaltsstoffe Catalpol, Aucubin und Harpagid (Iridoidglykoside). ZYD führte zur Steigerung der Glukosemetabolisation und zur Verringerung der Lipogenese in insulinresistenten HepG2 Zellen. Auf molekularer Ebene kam es zur verstärkten Phosphorylierung der AMP-aktivierten Proteinkinase- $\alpha$  (AMPK- $\alpha$ ), der Acetyl-CoA-Carboxylase-1 (pACC1) und der Carnitin-Palmitoyltransferase-1A (CPT1A) (Liu, Z. et al., 2018).

Die Rezeptur *YangkyuksanhwaTang* (YKSHT) besteht aus 9 Drogen. Die Hauptbestandteile sind *Rehmanniae radix* (RG) und *Lonicerae flos* (LJT). Der Vergleich der Rezeptur YKSHT mit den Einzalextrakten von *Rehmanniae radix* und *Lonicerae flos* zeigte, dass YKSHT bei T2DM Mäusen im oGTT den Blutzucker stärker senken konnte als Metformin. Die Wirkung von *Rehmanniae radix* entsprach der Wirkung von Metformin. *Lonicerae flos* hatte keine blutzuckersenkende Senkung. YKSHT und RG erhöhten signifikant den Plasmaspiegel von Glucagon-like-Peptide-1 (GLP-1) und die Insulinsensitivität. YKSHT, RG und LJT verringerten den Plasmaspiegel von Ghrelin (appetitanregendes Hormon). YKSHT und LJT verstärkten die Sekretion von PYY (appetithemmendes GI-Hormon) und senkten den Triglycerid-Spiegel. Das retroperitoneale Fettgewebe wurde unterschiedlich stark verringert: durch LJT um minus 8%, durch RG um minus 14%, durch Metformin um minus 15% und durch YKSHT um minus 17%. YKSHT verbesserte die Glukosetoleranz, die Insulinresistenz, den Fettstoffwechsel und verringerte den Körperfettanteil stärker als LJT oder RG alleine. Die Studie wies multiple antidiabetische und antihyperlipämische Wirkungen des *Rehmanniae radix* Einzalextrakts nach. Die Rezeptur YKSHT hatte aber insgesamt stärkere, synergistische Wirkungen im Vergleich zum Einzalextrakt von *Rehmanniae radix*. Sie könnte gleichzeitig zur Vorbeugung und Behandlung von T2DM und Adipositas eingesetzt werden (Lee et al., 2016).

## **Besonderheiten der TCM-Arzneimitteltherapie**

In der Studie von (Lee et al., 2016) wurde die Rezeptur *Yangkyuksanhwa Tang*, die aus 9 Bestandteilen besteht, analysiert. Die Hauptbestandteile sind *Rehmanniae radix* und *Lonicerae flos*. Die Studie konnte zeigen, dass die Wirkungen einer TCM-Rezeptur nicht einfach der Summe der Wirkungen der enthaltenen Einzeldrogen entsprechen. Die Rezeptur konnte stärkere, synergistische Wirkungen nachweisen als die Einzeldrogen.

Durch den gemeinsamen Kochvorgang bei der Herstellung eines Dekokts kommt es zu Wechselwirkungen zwischen den Inhaltsstoffen. Auch kann es zu Wechselwirkungen zwischen den Inhaltsstoffen und dem Lösungsmittel kommen. Daher verändert die Art der Herstellung das Inhaltsstoffmuster und das Wirkmuster. Durch neu entstehende Stoffe sind neue Wirkungen oder synergistische Wirkungen denkbar sowie eine Abschwächung von unerwünschten Wirkungen. Dabei spielen auch die Mengenverhältnisse der Drogen eine Rolle. Zur besseren Vergleichbarkeit der Studienergebnisse sollten die antidiabetischen Rezepturen in standardisierter Form untersucht werden.

Die Grundlagen, Konzepte der chinesischen Medizin, deren Physiologie und Pathologie wurde in vielen Studien nicht berücksichtigt. Als Voraussetzung für eine (richtige) Wirkung der Traditionellen Chinesischen Arzneimitteltherapie wird eine korrekte chinesische Diagnose nach den diagnostischen Verfahren der TCM erstellt, danach die dazu passende Rezeptur ausgewählt, modifiziert und dem Patienten verordnet. Grundprinzip ist die Kombination von 2 bis 15 Arzneikräutern in einer individuellen Rezeptur. Die Rationalen sind Wirkverstärkung, Nutzung von Synergismen einzelner Arzneipflanzen, Minderung von Geruchs- und Geschmacksbelästigung sowie von unerwünschten Arzneiwirkungen. Klassisch werden die Mittel zusammen als Abkochung (Dekokt) verabreicht. Vorausgehend werden viele Arzneidrogen in einer spezifischen Art und Weise vorbearbeitet (= prozessiert *Paozhi*) (Hempfen & Hummelsberger, 2020).

In einer Beobachtungskohortenstudie an zwei großen TCM-Krankenhäusern (Longhua und Shuguang Hospitals) in Shanghai, wurden 98 neu diagnostizierte T2DM-Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen untersucht.

Eines von 5 Hauptmustern von *Xiaoke* (Diabetes mellitus) wurde diagnostiziert und entsprechend mit individualisierten TCM-Rezepten therapiert. Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Reduktion der FBG- und 2hPG-Spiegel sowie der TAG-Spiegel. *Puerariae radix*, *Rehmanniae radix*, *Scrophulariae radix* und *Mori folia* wurden hauptsächlich mit der hypoglykämischen Wirkung in Verbindung gebracht (Gu et al., 2016). Von Interesse wäre hier eine vergleichbar angelegte Studie, welche zusätzlich analysiert, ob eine Berücksichtigung der TCM-Syndrom-Muster Einfluss auf die hypoglykämische Wirkung hat.

In den untersuchten antidiabetischen Rezepturen kamen sowohl *Rehmanniae radix Sheng Dihuang* als auch *Rehmanniae radix praeparatae Shu Dihuang* vor. Beide Drogen werden in der antidiabetischen TCM-Therapie verwendet, aber mit anderen Schwerpunkten. Je nach vorliegendem TCM-Syndrom-Muster kann die eine oder die andere *Rehmanniae radix* Form indiziert sein. Viele Studien gaben nicht zweifelsfrei an, welche *Rehmanniae radix* Form verwendet wurde.

Am Beispiel von *Rehmanniae radix* kann nachvollzogen werden, warum die Unterscheidung von unterschiedlich prozessierten Drogenformen nicht unerheblich ist und diese bei unterschiedlichen TCM-Syndrom-Mustern eingesetzt werden. Bei oberem *Xiaoke*, mit ausgeprägtem Durst, trockenem Mund, **Polydipsie**, trockener Hitze, innerer Unruhe, Polyurie, roter Zungenspitze und schnellem Puls werden Rezepturen wie *Yu Quan Wan* (mit *Rehmanniae radix Sheng Dihuang*, *Astragali radix Huangqi* sowie *Ge Gen*, *Tian Hua Fen*, *Mai Men Dong*, *Ren Shen*, *Fu Ling*, *Wu Wei Zi*, *Wu Mei*, *Gan Cao*) angewendet.

Bei mittlerem *Xiaoke* besteht **Polyphagie**, Durst und Reizbarkeit. Eine mögliche Rezeptur wäre hier *Yu Nu Jian* mit *Rehmanniae praeparatae radix Shu Dihuang* sowie *Shi Gao*, *Zhi Mu*, *Mai Men Dong*, *Niu Xi*.

Bei unterem *Xiaoke* kommt es zu einer ausgeprägten **Polyurie**, Gewichtsverlust, Durst, Dyspnoe, warmen Handflächen und Fußsohlen. Hier kommt die häufig verwendete Rezeptur *Liuwei Dihuang Wan* mit *Rehmanniae praeparatae radix Shu Dihuang*, *Ze Xie*, *Shan Yao*, *Fu Ling*, *Shan Zhu Yu*, *Mu Dan Pi* zum Einsatz. Bei weiterem Fortschreiten von *Xiaoke* kommt eine ausgeprägte körperliche Schwäche mit Auszehrung und zusätzlicher Nykturie hinzu (Wang et al., 2008). Die passende Rezeptur hierzu stellt eine Erweiterung von *Liu (= 6) Wei Dihuang*

*Wan* dar. Sie hat 8 Bestandteile und heißt „*Ba (= 8) Wei dihuang Wan*“. Die Rezeptur enthält zusätzlich *Fuzi* und *Rougui*. *Xiaoke* geht mit einer zunehmenden Schwäche einher, daher wird *Astragali radix Huangqi* in vielen antidiabetischen Rezepturen als tonisierende Droge eingesetzt.

*Sheng Dihuang* wird am Feuer getrocknet und *Shu Dihuang* wird in 9 Zyklen abwechselnd mit Reiswein gekocht bzw. gedämpft und anschließend getrocknet. Dabei verändern sich nach TCM-Theorien deren charakterisierende Eigenschaften. Z.B. *Sheng Dihuang* ist „kalt“, aber *Shu Dihuang* ist „warm“. (Hu et al., 2018).

Auf molekularer Ebene kommt es durch die unterschiedlichen Herstellungsverfahren zu unterschiedlichen Inhaltsstoffmustern. Die chemische Analyse der Veränderungen der Inhaltsstoffe zeigte, dass die wichtigsten charakteristischen Komponenten von *Rehmanniae radix*, Polysaccharide und Iridoidglykoside sind, die während der Prozessierung schrittweise zu Trisacchariden, Disacchariden und Monosacchariden hydrolysiert werden. Anschließend werden diese dann weiter zu Diglykosylierten-HMF, Monoglykosylierten-HMF und HMF (Hydroxymethylfurfural) umgewandelt. Diese stellen die charakteristischen Inhaltsstoffe von *Rehmanniae praeparatae radix* dar.

Ein weiteres Beispiel für die Veränderung des Inhaltsstoffmusters einer Droge durch Vorbehandlung ist *Aconiti radix lateralis Fuzi*. *Aconiti radix lateralis* ist hochtoxisch. Es existieren mehrere unterschiedliche *Paozhi* Entgiftungsverfahren. Bei allen kommt es zur hydrolytischen Zerstörung der toxischen Diterpenesteralkaloide *Aconitin*, *Mesaconitin* und *Hypaconitin*. Durch hydrolytische Abspaltung der Acetylgruppe erhält man zunächst Monoester-Diterpenoid-Alkaloide: *Benzoylaconitin*, *Benzoylmesaconitin* und *Benzoylhypaconitin*. Durch weitere Hydrolyse spaltet sich auch die Benzoylgruppe ab und man erhält die wenig toxischen Dialkoholalkaloide: *Aconin*, *Mesaconin* und *Hypaconin*. Nur *Aconiti radix lateralis praep. Zhi Fuzi* kann in TCM-Rezepturen verwendet und eingenommen werden. Im Handel gibt es beide Formen (Hu et al., 2018). Daher müssen sowohl aus Sicherheitsgründen als auch für die Reproduzierbarkeit von Studienergebnissen die untersuchten

Drogen, Ausgangsstoffe oder Rezepturen vor Beginn einer Studie zweifelsfrei identifiziert und authentifiziert werden. Keine Studie berücksichtigte die Pflanzenqualität. Der Inhaltsstoffgehalt von Pflanzenprodukten kann stark variieren, abhängig vom Anbauort, dem Zeitpunkt der Ernte oder der Art der verwendeten Stammpflanzen. Zur Qualitätsbeurteilung von *Astragali radix Huangqi* fordert die chinesische Pharmacopoeia einen Mindestgehalt von 0,04% Astragalosid IV, bei *Astragali radix praeparatae Zhi Huangqi* 0,03% Astragalosid IV. Bei beiden Formen wird ein Mindestgehalt von 0,02% Calycosin 7-O-β-D-Glykosid gefordert. In diesem Zusammenhang werden die Astragalus Polysaccharide, die auch für die Wirkung wichtig sind, überhaupt nicht beachtet. Viele Studien haben dosisabhängige antidiabetische Wirkungen nachgewiesen. Daher wären Inhaltsstoffanalysen und genaue Konzentrationsbestimmungen der enthaltenen Inhaltsstoffe nötig, um die Studien reproduzierbarer, vergleichbarer und besser beurteilbar zu gestalten.

Dazu gehört auch, wie schon zuvor erwähnt, die genaue Bezeichnung der Interventionen. Dadurch können Verwechslungen z.B. bei *Astragali semen* und *radix* vermieden werden. Neben der vollständigen pharmazeutischen und lateinischen Bezeichnung sollte auch der chinesische *Pinyin* Name berücksichtigt werden. Bei einigen Drogen ist hier eine noch weitergehende Unterteilung der Pflanzenteile gebräuchlich wie z.B. bei *Angelicae radix Danggui* wird zwischen dem Wurzelkopf *Danggui Tou*, dem Wurzelkörper *Danggui Shen* und dem Wurzelschwanz *Danggui Wei* unterschieden. Den drei Wurzelteilen werden unterschiedliche Wirkungen zugesprochen. Der Wurzelkopf wirkt am stärksten *xue „Blut“* tonisierend und bewegt *xue „Blut“* am schwächsten, der Wurzelkörper tonisiert und bewegt *xue „Blut“* ungefähr gleich stark und der Wurzelschwanz bewegt *xue „Blut“* am stärksten, hat aber eine geringere *xue „Blut“* tonisierende Wirkung (Hu et al., 2018). Es ist anzunehmen, dass die verschiedenen Wurzelteile unterschiedliche Inhaltsstoffmuster und Inhaltsstoffkonzentrationen enthalten.

Die Evidenz der vielen positiven Ergebnisse wird verringert durch die große Heterogenität der untersuchten TCM-Phytotherapeutika und eine fehlende Standardisierung von Rezepturen. Untersucht wurden klassische Rezepturen, individualisierte Rezepturen, Einzelkräuter, verschiedene Extrakt-Fractionen mit

unterschiedlichen Lösungsmitteln sowie einzelne Inhaltsstoffe. Unterschiedlich waren auch die in den Rezepturen enthaltenen Drogen, die Anzahl der enthaltenen Drogen, die verwendeten relativen und absoluten Drogenmengen und die galenischen Anwendungsformen wie Fertigarzneimittel, Dekokte, Tabletten, Pillen, Extrakte, Tropfen, Infuse, Pulver, Granulate und Injektionen. Inhaltsstoffangaben, Mengenangaben oder Verhältnisangaben fehlten häufig. Das Fertigarzneimittel " *Xiaoke Wan Pillen*" enthielt unerwarteterweise zusätzlich zur TCM-Kräutermischung 2,5 mg Glibenclamid pro Pille. Die multiplen Wirkstoffkomponenten von Phytotherapeutika liegen meist in sehr niedrigen und häufig auch schwankenden Konzentrationen vor. Sie wirken an einer Vielzahl von pharmakologischen Zielen. Abgesehen von den stark wirksamen Alkaloiden, die sehr spezifische Bindungen eingehen, gehen die meisten pflanzlichen Wirkstoffe eher schwache, unspezifische Bindungen ein, wie z.B. Polyphenole. Es kommt dabei zu multiplen, vielschichtigen Wirkungen, aber nicht zu vollständigen Blockaden, Stimulierungen oder Sättigungen von pharmakologischen Zielen und Rezeptoren. Auch die häufig langsamere Wirkgeschwindigkeit von pflanzlichen Drogen sollte berücksichtigt werden.

Bezüglich der Evidenz von Studien, die Phytotherapeutika untersuchen, werden nach Saller et al. 2014 spezifische phytotherapeutische Gesichtspunkte wie z.B. Besonderheiten von Extrakten oder Vergleichbarkeit von Phytotherapeutika bislang kaum wissenschaftlich angemessen berücksichtigt.

Phytotherapeutika sind Vielstoffgemische mit in stofflicher und funktioneller Hinsicht pleiotropen Eigenschaften. Dies wird bislang in der pharmakologischen Forschung, nur selten adäquat berücksichtigt. Pflanzliche Arzneimittel werden überwiegend noch unter dem eher realitätsfernen Grundsatz gesehen: «one drug, one indication». Aufgrund ihrer netzwerkartigen Charakteristik ist die Erforschung von Phytotherapeutika unter dem Konzept der evidenzbasierten Medizin (EbM) mit Schwerpunkt auf "best research evidence" schwierig. David Sackett, einem der Mitbegründer der EbM, fasst 3 Kernaspekte im Prozess der evidenzbasierten Entscheidungsfindung zusammen: EbM is «the integration of (a) best research evidence with (b) clinical expertise and (c) patient values». Auch die klinische Erfahrung und die Patientenwerte (z.B. Präferenzen, Bedenken, Erwartungen) sollten berücksichtigt werden (Saller et al., 2014).

## **Schlussfolgerung**

Mit der vorliegenden Arbeit wurde das Ziel verfolgt, im Rahmen des europäisch-chinesischen Forschungsprojektes SEPP-MS den aktuellen wissenschaftlichen Status zu den zuletzt ausgewählten TCM-Drogen *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* im Teilbereich Diabetes mellitus Typ 2 zu ermitteln. Dabei sollte zunächst verfügbares Erkenntnismaterial inventarisiert, nach Evidenz geordnet und dann bewertet werden, ob diese Studien eine therapeutische oder präventive Anwendung der beiden TCM-Drogen bei Diabetes mellitus - auch von westlicher Seite - rechtfertigen können. Für die Beantwortung wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Das wissenschaftliche Erkenntnismaterial wurde auf einer breiten Basis eingeschlossen, nach Evidenzgrad geordnet und bewertet. Aus den Ergebnissen der 140 eingeschlossenen Studien dieses Reviews geht hervor, dass wissenschaftliche Arbeiten zu antidiabetischen Wirkungen von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* vorliegen. Die Studien weisen fast durchgängig direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen für *Astragali radix*, *Rehmanniae radix* sowie deren Hauptinhaltsstoffe nach. Ferner zeigten auch zugelassene antidiabetische TCM-Fertigarzneimittel, die neben anderen TCM-Drogen *Astragali radix* und /oder *Rehmanniae radix* enthielten, direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen.

Dieser Review deckt durch sein breites Spektrum der verschiedenen Studientypen alle 3 geforderten Kernaspekte im Prozess der evidenzbasierten Entscheidungsfindung ab. Die zahlreichen Studien der Grundlagenforschung konnten durch experimentelle Studien, Zellkulturstudien und Tierversuchsstudien neue systembiologische Erkenntnisse zu *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* gewinnen. Wie zuvor zusammengefasst, konnten bei beiden TCM-Drogen auf Molekülebene, Genomebene, Epigenomebene, Transkriptomenebene und Proteomebene vielschichtige, netzartige, direkte und indirekte antidiabetische Wirkungen nachgewiesen werden. Fallstudien und Beobachtungsstudien legten klinische Erfahrungen und Patientenwerte dar wie Präferenzen für Naturheilmittel und die Möglichkeit, die Dosierung konventioneller Antihyperglykämika und deren Nebenwirkungen zu verringern. Reviews, RCT und Metaanalysen mit Rezepturen, die *Astragali* und *Rehmanniae radix* und weitere TCM-Drogen aus der TCM antidiabetischen Drogengruppe enthielten, wiesen adjuvant mit

konventionellen Antihyperglykämika antihypoglykämische und vielschichtige potenziell nützliche Wirkungen auf. Da in den klinischen Studien *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* nicht als Einzeldrogen, sondern innerhalb von antidiabetischen Rezepturen angewendet wurden, können die dort nachgewiesenen antidiabetischen Wirkungen nur den ganzen Rezepturen und nicht den einzelnen Drogen zugeschrieben werden. Antidiabetische Wirkprinzipien konnten bei *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* in Studien der Grundlagenforschung, die auch die Einzeldrogen und deren wichtigsten Inhaltsstoffe untersuchten, vielfältig und auf multiplen Ebenen nachgewiesen werden. Klinische RCT-Studien dazu stehen aber immer noch aus.

Die meisten klinischen Studien, in denen antidiabetische Rezepturen mit *Astragali radix* und/oder *Rehmanniae radix* untersucht wurden, zeigten neben der Problematik der multiplen Vielschichtigkeit und den speziellen Herausforderungen von Phytotherapeutika beim Evidenznachweis ein niedriges methodologisches Qualitätsniveau. Einige Studien machten keine oder unvollständige Angaben zum methodischen Vorgehen. Es fehlten Angaben zu den Randomisierungsmethoden, zur Verblindung, zur Anzahl der notwendigen Behandlungen (number needed to treat), zu Studienabbruchern, zu Gründen für einen Studienabbruch oder zu follow-up Untersuchungen. Die Dauer der Studien war größtenteils vergleichsweise kurz. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass kurzfristige Verbesserungen bei chronischen Krankheiten, wie bei Diabetes mellitus, weniger aussagekräftig sind als Veränderungen, die über einen längeren Zeitraum beobachtet werden können. Die Studienteilnehmerzahlen waren überwiegend klein, dies verringert weiter die Aussagekräftigkeit der Studien. Die klinischen Studien enthalten somit überwiegend ein hohes methodische Biasrisiko. Durch Analyse der Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Metaanalysen und Systematischen Reviews kann davon ausgegangen werden, dass dieser Review aufgrund der Sprachbarriere und der Nichtzugänglichkeit chinesischer Datenbanken nur einen kleinen Teil, der im asiatischen Raum zum Thema vorliegenden Studien erfassen konnte. Auch die eingeschlossenen englischsprachigen Studien stammen überwiegend aus dem asiatischen Raum.

Bei fast durchgängig positiven Studienergebnissen dieses Reviews der überwiegend aus Asien stammenden Studien sollte auch an einen möglichen Publikationsbias gedacht werden. Dieser kommt dadurch zustande, dass Studien, die keine signifikante antidiabetische Wirkung nachweisen konnten, nicht veröffentlicht wurden.

Zur Frage, ob *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* antidiabetische Wirkungen besitzen, liegen überwiegend Studien der Grundlagenforschung vor. Diese weisen multiple direkte antidiabetische und indirekte antidiabetische Wirkungen von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* sowie von einzelnen Inhaltsstoffen auf Tierversuchsebene und experimenteller Ebene nach. Bislang gibt es nur wenige RCT-Studien mit der Einzeldroge *Astragali radix*. RCT-Studien mit der Einzeldroge *Rehmanniae radix* stehen noch aus. Aufgrund der in der TCM üblichen Anwendung von TCM-Drogen innerhalb von Rezepturen werden Studien, die sich ausschließlich mit Einzeldrogen befassen, eher die Ausnahme sein.

TCM-Phytotherapeutika besitzen eine besonders lange klinische Erfahrung von ca. 2000 Jahren. Für einen zusätzlichen Nutzen, den *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* in der Diabetestherapie zu besitzen scheinen, spricht die lange klinische antidiabetische Anwendung, Erfahrung und Beibehaltung bewährter antidiabetischer Rezepturen und deren Modifikationen wie z.B. die klassische Rezeptur *Liuwei Dihuang Wan*. Diese Rezeptur wird derzeit im asiatischen Raum häufig adjuvant mit konventionellen Antidiabetika angewendet.

In den neuen NV-Leitlinien für T2DM 2023 wird nach Diagnosestellung eines T2DM eine Pharmakotherapie erst empfohlen, wenn eine nicht-medikamentöse Basistherapie mit einem Lebensstilwechsel ausgeschöpft wurde und das Therapieziel unter Berücksichtigung der individuellen Situation des Patienten wiederholt nicht erreicht wurde. Die Lebensstiländerung umfasst eine ausgewogene Ernährung und ausreichend körperliche Betätigung.

Die TCM-Phytotherapie weist Ähnlichkeiten mit der Ernährungstherapie auf, aus der sie ihren Ursprung hatte, was sich in der Bezeichnung Dekokt *tang* = Suppe widerspiegelt. Ihr Wirkungsgrad ist zwischen moderner westlicher Pharmakotherapie und Ernährungstherapie einzuordnen. *Astragali radix* und

Rehmanniae radix könnten die diabetische Stoffwechsellage durch die multiplen im Tierversuch gezeigten direkten antidiabetischen Wirkungen verbessern. Durch hypoglykämische, IR-reduzierende, Insulinsignal-verstärkende,  $\beta$ -Zell-Sensitivität erhöhende, HbA1c senkende, Aldosereduktase und AGE-Bildung hemmende, GLUT4-Translokation fördernde, Glykogensynthese in der Leber fördernde Wirkungen könnten sie ergänzend den Blutzucker senken oder normalisieren. Bei IGT oder IFG könnten sie dazu beitragen, das T2DM-Inzidenzrisiko zu senken (Grant et al., 2009; Pang et al., 2018). Ansonsten könnten sie die Stoffwechselsituation auch bei den Patienten verbessern, die Medikamentenunverträglichkeiten aufweisen oder eine Lebensstiländerung nicht oder nur teilweise umsetzen können.

Die Behandlungsstrategie der neuen NVL T2DM 2023 legt den Fokus stärker auf Endpunkte wie eine Erhöhung der Überlebensraten, eine Reduktion kardiovaskulärer, renaler und mikrovaskulärer Ereignisse sowie auf eine Senkung der diabetischen Komplikationsraten. Hier könnten Astragali radix und Rehmanniae radix aufgrund ihrer indirekten antidiabetischen Wirkungen einen zusätzlichen Nutzen erbringen, darunter antiinflammatorische, antioxidative, kardioprotektive, nephroprotektive, neuroprotektive, hepatoprotektive, ER-Stress verringernde, antihyperlipämische, Körpergewicht und Appetit verringernde, immunmodulatorische und wundheilungsfördernde Wirkungen.

Die nicht-medikamentöse Basistherapie soll nach den neuen NVL T2DM 2023 auch neben einer benötigten Pharmakotherapie stets fortgeführt werden. Als Erweiterung der Basistherapie könnten Astragali radix und Rehmanniae radix adjuvant zu einer erforderlichen Pharmakotherapie den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen.

Weitere Hinweise auf nützliche antidiabetische Wirkungen geben die positiven Ergebnisse der Metaanalysen und klinische Studien mit antidiabetischen TCM-Rezepturen, die Astragali radix und Rehmanniae radix enthielten. Viele dieser TCM-Arzneimittel wurden offiziell von der chinesischen FDA für die antidiabetische Therapie zugelassen. Die Rezepturen besitzen eine lange klinische Erfahrung in der antidiabetischen Therapie. Sie werden im asiatischen Raum gegenwärtig häufig adjuvant mit konventionellen Antidiabetika

angewendet. Astragali radix und Rehmanniae radix sind in diesen Rezepturen häufig die Hauptbestandteile und gehören zu den am häufigsten verschriebenen antidiabetischen TCM-Kräutern.

Die meisten klinischen Studien wiesen allerdings aufgrund methodologischer Qualitätsmängel ein hohes Biasrisiko auf. Antidiabetische TCM-Rezepturen, insbesondere solche, die Astragali radix und Rehmanniae radix als Hauptdrogen oder in hoher Konzentration enthalten, könnten bei T2DM nützlich sein. In der Zusammenschau aller Studien scheint ein antidiabetisches Potenzial der beiden Drogen sehr wahrscheinlich. Eine klare Empfehlung zur therapeutischen Anwendung kann aber aufgrund des bestehenden Biasrisiko und der fehlenden klinischen Studien mit den Einzeldrogen nicht gegeben werden. Die Forderung nach methodologisch exzellenten Studien, auch aus dem europäischen Raum, stellt sich seit Jahrzehnten und wird durch diesen Review noch einmal untermauert. Dieser Review enthält aufgrund der Sprachbarriere und der schwierigen Zugänglichkeit zu chinesischen wissenschaftlichen Datenbanken nicht alle zu diesem Thema verfassten Studien und unterliegt damit ebenfalls einem Biasrisiko.

## **Ausblick**

Aufgrund der multiplen und vielversprechenden antidiabetischen Studienergebnisse der Grundlagenforschung mit potenziellem Nutzen von *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* bei T2DM, sollten gut angelegte qualitativ hochwertige klinische RCT-Studien zunächst mit den Einzeldrogen und den Hauptinhaltsstoffen durchgeführt werden.

Im nächsten Schritt sollten weitere Studien mit *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* im Rahmen von standardisierten antidiabetischen Rezepturen folgen. Hier wäre von weiterem Interesse, ob die Berücksichtigung von TCM-Syndrom-Mustern bei der Auswahl der antidiabetischen Rezeptur zusätzliche Vorteile in der antidiabetischen Therapie mit sich bringen kann. Im Kontext der TCM sollte auch die TCM-Ätiologie des Diabetes mellitus *Xiaoke* und das Krankheitsstadium mitberücksichtigt werden.

Weiterführende pharmakologische und toxikologische Studien wie Hepatotoxikogenomik Studien (Zytotoxizitätsexperimente, Microarray-basierte mRNA-Expressionsprofile), Metabolomics Analysen, Erforschung der additiven, synergistischen oder antagonistischen Effekte (Schachbrettanalysen), genaue Identifizierungsmethoden (Barcode-DNA-Analysen und Microarray-Techniken), Dosis-Findungsstudien und randomisierte Kontrollstudien sollten folgen.

Zusammen mit einer Änderung des Lebensstils und Beseitigung von krankmachenden Lebens- und Ernährungsgewohnheiten erscheint eine Kombinationstherapie bei T2DM mit Anwendung von TCM-Phytotherapeutika, insbesondere von solchen, die *Astragali radix* und *Rehmanniae radix* enthalten, vielversprechend. Der große zusätzliche Nutzen, den eine pflanzliche antidiabetische „TCM-Poly-Pille“ bringen könnte, ist eine Einsparung oder Reduktion der Dosis von konventionellen Antidiabetika, eine Verringerung der Nebenwirkungsraten, eine Verringerung der Diabetes-Inzidenz sowie eine Prävention oder Verzögerung von Diabetes mellitus Folgekrankheiten. Weiterführende klinische Studien sollten zur endgültigen Beurteilung durchgeführt werden.

## Literaturverzeichnis

- Agyemang, K., Han, L., Liu, E., Zhang, Y., Wang, T., & Gao, X. (2013). Recent Advances in *Astragalus membranaceus* Anti-Diabetic Research: Pharmacological Effects of Its Phytochemical Constituents. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2013, 654643.
- Alban, S. (2015). Kohlehydrate II: Polysaccharide und Polysacchariddrogen. In O. Sticher, J. Heilmann, & I. Zündorf (Eds.), *Hänsel/ Sticher Pharmakognosie - Phytopharmazie* (10. vollständig überarbeitete Auflage, pp. 350–439). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Armijo-Olivo, S., Stiles, C. R., Hagen, N. A., Biondo, P. D., & Cummings, G. G. (2012). Assessment of study quality for systematic reviews: A comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: Methodological research. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 18(1), 12–18.
- Baek, G.-H., Jang, Y.-S., Jeong, S.-I., Cha, J., Joo, M., Shin, S.-W., Ha, K.-T., & Jeong, H.-S. (2012). *Rehmannia glutinosa* suppresses inflammatory responses elicited by advanced glycation end products. *Inflammation*, 35(4), 1232–1241.
- Bao, Q., Shen, X., Qian, L., Gong, C., Nie, M., & Dong, Y. (2016). Anti-diabetic activities of catalpol in db/db mice. *The Korean Journal of Physiology & Pharmacology : Official Journal of the Korean Physiological Society and the Korean Society of Pharmacology*, 20(2), 153–160.
- Bensky, D., Clavey, S., & Stöger, E. (2004). *Chinese herbal medicine: Materia medica* (3rd ed.). Eastland Press.
- Berufsverband Deutscher Endokrinologen (2023). Mitteilungen des BDE. *Die Diabetologie*, 19(8), 955–956.

- Blaschek, W., Hager, H., & Blaschek, W. (Eds.). (2007). *Hagers Enzyklopädie der Arzneistoffe und Drogen: Mit 600 Tabellen* (6., neu bearb. und erg. Aufl.). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Brockamp, C., Landgraf, R., Müller, U. A., Müller-Wieland, D., Petrak, F., & Uebel, T. (2023). Shared Decision Making, Diagnostic Evaluation, and Pharmacotherapy in Type 2 Diabetes: Nationale VersorgungsLeitlinie. *Deutsches Arzteblatt International*, 120(47), 804–810.
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2023). *Nationale VersorgungsLeitlinie Typ-2-Diabetes – Langfassung. Version 3.0. 2023*. <http://www.leitlinien.de/diabetes>
- Cao, H., Tuo, L., Tuo, Y., Xia, Z., Fu, R., Liu, Y., Quan, Y., Liu, J., Yu, Z., & Xiang, M. (2017). Immune and Metabolic Regulation Mechanism of Dangguiliuhuang Decoction against Insulin Resistance and Hepatic Steatosis. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 445.
- Chan, J. Y.-W., Lam, F.-C., Leung, P.-C., Che, C.-T., & Fung, K.-P. (2009). Antihyperglycemic and antioxidative effects of a herbal formulation of Radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Phytotherapy Research : PTR*, 23(5), 658–665.
- Chan, J. Y.-W., Leung, P.-C., Che, C.-T., & Fung, K.-P. (2008). Protective effects of an herbal formulation of Radix Astragali, Radix Codonopsis and Cortex Lycii on streptozotocin-induced apoptosis in pancreatic beta-cells: An implication for its treatment of diabetes mellitus. *Phytotherapy Research : PTR*, 22(2), 190–196.
- Chan, K., Shaw, D., Simmonds, M. S. J., Leon, C. J., Xu, Q., Lu, A., Sutherland, I., Ignatova, S., Zhu, Y.-P., Verpoorte, R., Williamson, E. M., & Duez, P. (2012). Good practice in reviewing and publishing studies on herbal

medicine, with special emphasis on traditional Chinese medicine and Chinese materia medica. *Journal of Ethnopharmacology*, 140(3), 469–475.

- Chang, W.-T., Choi, Y. H., van der Heijden, R., Lee, M.-S., Lin, M.-K., Kong, H., Kim, H. K., Verpoorte, R., Hankemeier, T., van der Greef, J., & Wang, M. (2011). Traditional processing strongly affects metabolite composition by hydrolysis in *Rehmannia glutinosa* roots. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 59(5), 546–552.
- Chao, M., Zou, D., Zhang, Y., Chen, Y., Wang, M., Wu, H., Ning, G., & Wang, W. (2009). Improving insulin resistance with traditional Chinese medicine in type 2 diabetic patients. *Endocrine*, 36(2), 268–274.
- Chen, G., Yang, X., Yang, X., Li, L., Luo, J., Dong, H., Xu, L., Yi, P., Wang, K., Zou, X., & Lu, F. (2017). Jia-Wei-Jiao-Tai-Wan ameliorates type 2 diabetes by improving  $\beta$  cell function and reducing insulin resistance in diabetic rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 17(1), 102.
- Chen, H.-H., Wu, C.-T., Tsai, Y.-T., Ho, C.-W., Hsieh, M.-C., & Lai, J.-N. (2021). Liu Wei Di Huang Wan and the Delay of Insulin Use in Patients with Type 2 Diabetes in Taiwan: A Nationwide Study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2021, 1298487.
- Chen, W., Li, Y.-M., & Yu, M.-H. (2008). Astragalus polysaccharides: An effective treatment for diabetes prevention in NOD mice. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*, 116(8), 468–474.
- Chen, X.-f., Liao, D.-q., Qin, Z.-x., & Li, X.-e. (2019). Synergistic interactions of catalpol and stachyose in STZ-HFD induced diabetic mice: Synergism in regulation of blood glucose, lipids, and hepatic and renal function. *Chinese Herbal Medicines*, 11(1), 70–77.

- Chen, Y.-F., Hsiao-Yuh Roan, Chong-Kuei Lii, Yuan-Ching Huang, & Tsu-Shing Wang (2011). Relationship between antioxidant and antiglycation ability of saponins, polyphenols, and polysaccharides in Chinese herbal medicines used to treat diabetes. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(11), pp. 2322-2331, . <http://www.academicjournals.org/JMPR>
- Cheng, J. T., Liu, I. M., Chi, T. C., Su, H. C., & Chang, C. G. (2001). Stimulation of insulin release in rats by Die-Huang-Wan, a herbal mixture used in Chinese traditional medicine. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53(2), 273–276.
- Cheng, M.-H., Hsieh, C.-L., Wang, C.-Y., Tsai, C.-C., & Kuo, C.-C. (2017). Complementary therapy of traditional Chinese medicine for blood sugar control in a patient with type 1 diabetes. *Complementary Therapies in Medicine*, 30, 10–13.
- Cheng, X.-R., Qi, C.-H., Wang, T.-X., Zhou, W.-X., & Zhang, Y.-X. (2019). Characteristics of the traditional Liu-Wei-Di-Huang prescription reassessed in modern pharmacology. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 17(2), 103–121.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. (2010). *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* [9. ed.], English version 2010). China Medical Science Press.
- Chiu, C.-Y., Hsu, W.-H., Liu, H.-K., Liu, S.-H., & Lin, Y.-L. (2018). Prepared Rehmanniae Radix oligosaccharide regulates postprandial and diabetic blood glucose in mice. *Journal of Functional Foods*, 41, 210–215.
- Choi, H.-J., Jang, H.-J., Chung, T.-W., Jeong, S.-I., Cha, J., Choi, J.-Y., Han, C. W., Jang, Y.-S., Joo, M., Jeong, H.-S., & Ha, K.-T. (2013). Catalpol suppresses advanced glycation end-products-induced inflammatory responses through inhibition of reactive oxygen species in human monocytic THP-1 cells. *Fitoterapia*, 86, 19–28.

- Christel, C. M., & Denardo, D. F. (2006). Release of exendin-4 is controlled by mechanical action in Gila monsters, *Heloderma suspectum*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part A, Molecular & Integrative Physiology*, *143*(1), 85–88.
- Chu, C., Qi, L.-W., Liu, E.-H., Li, B., Gao, W., & Li, P. (2010). Radix Astragali (Astragalus): Latest Advancements and Trends in Chemistry, Analysis, Pharmacology and Pharmacokinetics. *Current Organic Chemistry*, *14*(16), 1792–1807.
- Cui, K., Zhang, S., Jiang, X., & Xie, W. (2016). Novel synergic antidiabetic effects of Astragalus polysaccharides combined with Crataegus flavonoids via improvement of islet function and liver metabolism. *Molecular Medicine Reports*, *13*(6), 4737–4744.
- Deng, Y.-x., Zhang, X.-j., Shi, Q.-z., Chen, Y.-s., Qiu, X.-m., & Chen, B. (2012). Anti-hyperglycemic effects and mechanism of traditional Chinese medicine Huanglian Wan in streptozocin-induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, *144*(2), 425–432.
- Dong, T. T. X., Zhao, K. J., Gao, Q. T., Ji, Z. N., Zhu, T. T., Li, J., Duan, R., Cheung, A. W. H., & Tsim, K. W. K. (2006). Chemical and biological assessment of a chinese herbal decoction containing Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis: Determination of drug ratio in having optimized properties. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *54*(7), 2767–2774.
- Duan, X., Zhong, S., Sun, X., & Cai, X. (2007). Effects of yixin jiangya capsules on insulin resistance and timor necrosis factor-alpha in cases of primary hypertension with left ventricular hypertrophy. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, *27*(2), 96–99.
- Elekofehinti, O. O., Ejelonu, O. C., Kamdem, J. P., Akinlosotu, O. B., & Adanlawo, I. G. (2017). Saponins as adipokines modulator: A possible

therapeutic intervention for type 2 diabetes. *World Journal of Diabetes*, 8(7), 337–345.

EPHPP. (2019, September 23). *Quality Assessment Tool for Quantitative Studies*. <https://www.ehphp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/>

European Medicines Agency. (2023). *Mounjaro, INN-Tirzepatid: Übersicht über Mounjaro und warum es in der EU zugelassen ist*. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_de.pdf)

European Medicines Agency. (2024, February 1). *Jardiance: Fachinformation*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jardiance>

Fintelmann, V., Weiss, R. F., & Kuchta, K. (2017). *Lehrbuch Phytotherapie* (13., überarbeitete Auflage). Karl F. Haug Verlag.

Forth, W. (Ed.). (2005). *Spektrum-Lehrbuch. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie, Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker* (9., voll. überarb. Aufl.). Spektrum.

Fu, J., Wang, Z., Huang, L., Zheng, S., Wang, D., Chen, S., Zhang, H., & Yang, S. (2014). Review of the botanical characteristics, phytochemistry, and pharmacology of *Astragalus membranaceus* (Huangqi). *Phytotherapy Research : PTR*, 28(9), 1275–1283.

Gao, H., Yang, Y., Deng, J., Liang, J., Zhang, W., & Feng, X. (2019). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and safety of traditional Chinese patent medicine Jinqi Jiangtang Tablet in the treatment of type 2 diabetes. *Complementary Therapies in Medicine*, 47, 102021.

Gao, K., Yang, R., Zhang, J., Wang, Z., Jia, C., Zhang, F., Li, S., Wang, J., Murtaza, G., Xie, H., Zhao, H., Wang, W., & Chen, J. (2018). Effects of

- Qijian mixture on type 2 diabetes assessed by metabonomics, gut microbiota and network pharmacology. *Pharmacological Research*, 130, 93–109.
- Gao, L.-h., Liu, Q., Liu, S.-n., Chen, Z.-y., Li, C.-n., Lei, L., Sun, S.-j., Li, L.-y., Liu, J.-l., & Shen, Z.-f. (2014). A refined-JinQi-JiangTang tablet ameliorates prediabetes by reducing insulin resistance and improving beta cell function in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 151(1), 675–685.
- Gao, Q., Li, J., Cheung, J. K. H., Duan, J., Ding, A., Cheung, A. W. H., Zhao, K., Li, W. Z., Dong, T. T., & Tsim, K. W. K. (2007). Verification of the formulation and efficacy of Danggui Buxue Tang (a decoction of Radix Astragali and Radix Angelicae Sinensis): An exemplifying systematic approach to revealing the complexity of Chinese herbal medicine formulae. *Chinese Medicine*, 2(12), 1–10.
- Grant, S. J., Bensoussan, A., Chang, D., Kiat, H., Klupp, N. L., Liu, J. P., & Li, X. (2009). Chinese herbal medicines for people with impaired glucose tolerance or impaired fasting blood glucose. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*(4), CD006690.
- Gu, C., Zeng, Y., Tang, Z., Wang, C., He, Y., Feng, X., & Zhou, L. (2015). Astragalus polysaccharides affect insulin resistance by regulating the hepatic SIRT1-PGC-1 $\alpha$ /PPAR $\alpha$ -FGF21 signaling pathway in male Sprague Dawley rats undergoing catch-up growth. *Molecular Medicine Reports*, 12(5), 6451–6460.
- Gu, X., Huang, N., Gu, J., Joshi, M. K., & Wang, H. (2016). Employing observational method for prospective data collection: A case study for analyzing diagnostic process and evaluating efficacy of TCM treatments for diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, 192, 516–523.

- Guo, Q., Zhang, H., Li, M., Zhao, Z., Luo, Y., Luo, Y., Cao, W., Zhao, H., Zhu, R., Lei, X., Chen, H., Gan, H., Zuo, Z., Chen, Q., Shi, C., Zhang, X., Guo, J., Zhong, S., & Chen, Q. (2016). Efficacy and safety of Sancai powder in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 36(5), 640–648.
- Han, C. (2009). Comparison of anti-hyperglycemic effect of inorganic constituents and organic in traditional Chinese medicine, Jinqi compound recipe. *Biological Trace Element Research*, 131(1), 55–61.
- He, G.-W., Qu, W.-J., Fan, B., Jing, R., & He, R. (2008). The protective effect of Yi-Qi-Yang-Yin-Ye, a compound of traditional Chinese herbal medicine in diet-induced obese rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(4), 705–717.
- He, K., Li, X., Chen, X., Ye, X., Huang, J., Jin, Y., Li, P., Deng, Y., Jin, Q., Shi, Q., & Shu, H. (2011). Evaluation of antidiabetic potential of selected traditional Chinese medicines in STZ-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(3), 1135–1142.
- Heilmann, J. (2015). Alkaloide. In O. Sticher, J. Heilmann, & I. Zündorf (Eds.), *Hänsel/ Sticher Pharmakognosie - Phytopharmazie* (10. vollständig überarbeitete Auflage, pp. 860–968). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hempfen, C.-H. (2006). *Leitfaden chinesische Rezepturen* (1. Aufl.). Elsevier, Urban und Fischer.
- Hempfen, C.-H., & Hummelsberger, J. (2020). Traditionelle Chinesische Medizin (TCM) – vom Mythos zur Evidenz [Traditional Chinese medicine (TCM)- what is myth and what is the state of evidence today?]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 63(5), 570–576.

- Hirofani, Y., Ikeda, T., Yamamoto, K., & Kurokawa, N. (2007). Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30(5), 1015–1020.
- Hoo, R. L., Wong, J. Y., Qiao, C., Xu, A., Xu, H., & Lam, K. S. (2010). The effective fraction isolated from Radix Astragali alleviates glucose intolerance, insulin resistance and hypertriglyceridemia in db/db diabetic mice through its anti-inflammatory activity. *Nutrition and Metabolism*, 7, 67.
- Hu, C., Nögel, R., Hummelsberger, J., & Engelhardt, U. (Eds.). (2018). *Paozhi: Die Aufbereitung chinesischer Arzneimittel: Methoden und klinische Anwendung*. Springer Berlin Heidelberg.
- Hu, X., Sato, J., Bajotto, G., Khookhor, O., Ohsawa, I., Oshida, Y., & Sato, Y. (2010). Goshajinkigan (Chinese herbal medicine niu-che-sen-qi-wan) improves insulin resistance in diabetic rats via the nitric oxide pathway. *Nagoya Journal of Medical Science*, 72(1-2), 35–42.
- Hu, X., Sato, J., Oshida, Y., Xu, M., Bajotto, G., & Sato, Y. (2003). Effect of Gosha-jinki-gan (Chinese herbal medicine: Niu-Che-Sen-Qi-Wan) on insulin resistance in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 59(2), 103–111.
- Huang, C.-Y., Tsai, Y.-T., Lai, J.-N., & Hsu, F.-L. (2013). Prescription pattern of chinese herbal products for diabetes mellitus in taiwan: A population-based study. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2013, 201329.
- Huang, G.-C., Lee, C.-J., Wang, K.-T., Weng, B.-C., Chien, T.-Y., Tseng, S.-H., & Wang, C.-C. (2013). Immunomodulatory effects of Hedysarum polybotrys extract in mice macrophages, splenocytes and leucopenia. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18(12), 14862–14875.

- Huang, W., Liu, J., Zhao, J., Wang, B., Liu, B., & Xie, M. (2018). Yiqi Yangyin and Huatan Quyu granule can improve skeletal muscle energy metabolism in a type 2 diabetic rat model by promoting the AMPK/SIRT/PGC-1 $\alpha$  signalling pathway. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 5(2), 128–138.
- Huang, W.-J., Niu, H.-S., Lin, M.-H., Cheng, J.-T., & Hsu, F.-L. (2010). Antihyperglycemic effect of catalpol in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Natural Products*, 73(6), 1170–1172.
- Huo, M.-l., Yuan, K., Liang, X.-r., Li, H., & Li, G.-m. (2016). Effect of Astragalus membranaceus (Fisch) Bunge extract on streptozocin-induced diabetic in rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(7), 1465–1471.
- IDF. (2021). *IDF Atlas 10th edition: 537 million people worldwide have diabetes*. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
- Jackson, N., & Waters, E. (2005). Criteria for the systematic review of health promotion and public health interventions. *Health Promotion International*, 20(4), 367–374.
- Jia, W., Gao, W., & Tang, L. (2003). Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phytotherapy Research : PTR*, 17(10), 1127–1134.
- Jiang, W., Kan, H., Li, P., Liu, S., & Liu, Z. (2015). Screening and structural characterization of potential  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from Radix Astragalii flavonoids extract by ultrafiltration LC-DAD-ESI-MS n. *Analytical Methods*, 7(1), 123–128.
- Jin, D., Tian, J., Bao, Q., Zhang, H., Ding, Q., Lian, F., & Xiao-lin, T. (2019). Does Adjuvant Treatment with Chinese Herbal Medicine to Antidiabetic Agents Have Additional Benefits in Patients with Type 2 Diabetes? A System Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2019(7), 1825750.

- Juan, Y.-C., Kuo, Y.-H., Chang, C.-C., Zhang, L.-J., Lin, Y.-Y., Hsu, C.-Y., & Liu, H.-K. (2011). Administration of a decoction of sucrose- and polysaccharide-rich radix astragali (huang qi) ameliorated insulin resistance and Fatty liver but affected Beta-cell function in type 2 diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2011, 349807.
- Kang, S.-J., Bao, C. L., Park, S., & Kim, A.-J. (2010). Hypoglycemic effect of Rehmannie Radix Preparata (Sookjihwang) extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research and Practice*, 4(5), 438–442.
- Karow, T., Lang-Roth, R., & Karrow, T. (2023). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden für Studium und Praxis : 2024/25* (32. Auflage). Thomas Karow.
- Kim, H.-b. (2015). *Handbook of Oriental medicine* (5th ed.). AcupunctureMedia.com.
- Kim, J.-O., Kim, K.-S., Lee, G.-D., & Kwon, J.-H. (2009). Antihyperglycemic and antioxidative effects of new herbal formula in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 12(4), 728–735.
- Kim, J.-O., Lee, G.-D., Kwon, J.-H., & Kim, K.-S. (2009). Anti-diabetic effects of new herbal formula in neonatally streptozotocin-induced diabetic rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 32(3), 421–426.
- Körfers A., & Sun Y. (2009). *Traditionelle Chinesische Medizin: Arzneidrogen und Therapie ; mit 70 Tabellen*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Kreis, W., & Matern, U. (2015). Prinzipien der Biosynthese pflanzlicher Naturstoffe. In O. Sticher, J. Heilmann, & I. Zündorf (Eds.), *Hänsel/ Sticher Pharmakognosie - Phytopharmazie* (10. vollständig überarbeitete Auflage, pp. 3–31). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Reuter, H.-M., & Siegel, E. (2019). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie Und Stoffwechsel*, *14*(S 02), S167-S187.
- Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H. H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Wiesner, T., & Siegel, E. (2022). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie*, *18*(5), 623–656.
- Landgraf, R., Aberle, J., Birkenfeld, A. L., Gallwitz, B., Kellerer, M., Klein, H. H., Müller-Wieland, D., Nauck, M. A., Wiesner, T., & Siegel, E. (2023). Therapie des Typ-2-Diabetes. *Die Diabetologie*, *19*(5), 658–697.
- Lee, I.-S., Kim, K.-S., Kim, K.-H., Park, J., Jeong, H.-S., Kim, Y., Na, Y.-C., Lee, S.-G., Ahn, K. S., Lee, J. H., & Jang, H.-J. (2016). Anti-diabetic and anti-obesitic effects of aqueous extracts of Yangkyuksanhwa-tang and its two major compositions on db/db mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, *83*, 431–438.
- Li, H.-B., Ge, Y.-K., Le Zhang, & Zheng, X.-X. (2006). Astragaloside IV improved barrier dysfunction induced by acute high glucose in human umbilical vein endothelial cells. *Life Sciences*, *79*(12), 1186–1193.
- Li, R.-J., Qiu, S.-D., Chen, H.-X., Tian, H., & Wang, H.-X. (2007). The immunotherapeutic effects of Astragalus polysaccharide in type 1 diabetic mice. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, *30*(3), 470–476.
- Li, W. L., Zheng, H. C., Bukuru, J., & Kimpe, N. de (2004). Natural medicines used in the traditional Chinese medical system for therapy of diabetes mellitus. *Journal of Ethnopharmacology*, *92*(1), 1–21.
- Li, X., Xu, Z., Jiang, Z., Sun, L., Ji, J., Miao, J., Zhang, X., Li, X., Huang, S., Wang, T., & Zhang, L. (2014). Hypoglycemic effect of catalpol on high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic mice by increasing skeletal muscle

mitochondrial biogenesis. *Acta Biochimica Et Biophysica Sinica*, 46(9), 738–748.

- Li, Y., Higashiura, K., Ura, N., Torii, T., Agata, J., Wang, L., Togashi, N., & Shimamoto, K. (2000). Effects of the Chinese medicine, TSJN on insulin resistance and hypertension in fructose-fed rats. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 23(2), 101–107.
- Li, Y., Wang, C., Jin, Y., Chen, H., Cao, M., Li, W., Luo, H., & Wu, Z. (2020). Huang-Qi San improves glucose and lipid metabolism and exerts protective effects against hepatic steatosis in high fat diet-fed rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 126(109734), 1–10.
- Lian, F., Jin, D., Bao, Q., Zhao, Y., & Tong, X. (2019). Effectiveness of traditional Chinese medicine Jinlida granules as an add-on therapy for type 2 diabetes: A system review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Diabetes*, 11(7), 540–551.
- Lian, F., Li, G., Chen, X., Wang, X., Piao, C., Wang, J., Hong, Y., Ba, Z., Wu, S., Zhou, X., Lang, J., Liu, Y., Zhang, R., Hao, J., Zhu, Z., Li, H., Fang Liu, H., Cao, A., Yan, Z., An, Y., Bai, Y., Wang, Q., Zhen, Z., Yu, C., Wang, C.-Z., Yuan, C.-S., & Tong, X. (2014). Chinese herbal medicine Tianqi reduces progression from impaired glucose tolerance to diabetes: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(2), 648–655.
- Lian, F., Tian, J., Chen, X., Li, Z., Piao, C., Guo, J., Ma, L., Zhao, L., Xia, C., Wang, C.-Z., Yuan, C.-S., & Tong, X. (2015). The Efficacy and Safety of Chinese Herbal Medicine Jinlida as Add-On Medication in Type 2 Diabetes Patients Ineffectively Managed by Metformin Monotherapy: A

Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *PLoS One*, 10(6), e0130550.

- Liu, D.-S., Gao, W., Lin, W.-W., Hao, Y.-Y., Zhong, L.-H., Li, W., Inoguchi, T., & Takayanagi, R. (2011). Effects of the Chinese Yi-Qi-Bu-Shen Recipe extract on brainstem auditory evoked potential in rats with diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 414–420.
- Liu, H., Bai, J., Weng, X., Wang, T., & Li, M. (2014). Amelioration of insulin resistance in rat cells by Astragalus polysaccharides and associated mechanisms. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(6), 1599–1604.
- Liu, I.-M., Tzeng, T.-F., & Liou, S.-S. (2011). A Chinese Herbal Decoction, Dang Gui Bu Xue Tang, Prepared from Radix Astragali and Radix Angelicae sinensis, Ameliorates Insulin Resistance Induced by A High-Fructose Diet in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2011, 248231.
- Liu, J. P., Zhang, M., Wang, W. Y., & Grimsgaard, S. (2004). Chinese herbal medicines for type 2 diabetes mellitus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*(3), CD003642.
- Liu, J., Zhang, J.-f., Lu, J.-z., Zhang, D.-l., Li, K., Su, K., Wang, J., Zhang, Y.-m., Wang, N., Yang, S.-T., Bu, L., & Ou-Yang, J.-p. (2013). Astragalus polysaccharide stimulates glucose uptake in L6 myotubes through AMPK activation and AS160/TBC1D4 phosphorylation. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34(1), 137–145.
- Liu, J., Zhang, H.-R., Hou, Y.-B., Jing, X.-L., Song, X.-Y., & Shen, X.-P. (2018). Global gene expression analysis in liver of db/db mice treated with catalpol. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 16(8), 590–598.
- Liu, J., Zhao, Z.-z., & Chen, H.-b. (2011). Review of Astragali Radix. *Chinese Herbal Medicines*, 3(2), 90–105.

- Liu, M., Liu, Z., Xu, B., Zhang, W., & Cai, J. (2016). Review of systematic reviews and Meta-analyses investigating Traditional Chinese Medicine treatment for type 2 diabetes mellitus. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 36(5), 555–563.
- Liu, M., Qin, J., Hao, Y., Luo, J., Luo, T., & Wei, L. (2013). Astragalus polysaccharide suppresses skeletal muscle myostatin expression in diabetes: Involvement of ROS-ERK and NF- $\kappa$ B pathways. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2013, 782497.
- Liu, M., Wu, K., Mao, X., Wu, Y., & Ouyang, J. (2010). Astragalus polysaccharide improves insulin sensitivity in KKAY mice: Regulation of PKB/GLUT4 signaling in skeletal muscle. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 32–37.
- Liu, Q., Liu, S., Gao, L., Sun, S., Huan, Y., Li, C., Wang, Y., Guo, N., & Shen, Z. (2017). Anti-diabetic effects and mechanisms of action of a Chinese herbal medicine preparation JQ-R in vitro and in diabetic KKAY mice. *Acta Pharmaceutica Sinica. B*, 7(4), 461–469.
- Liu, W. J. H. (2015). What has been overlooked on study of Chinese materia medica in the West? *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 21(7), 483–492.
- Liu, Y., Wang, A., Wen, L., Yang, Z., Yang, X., Zhang, X., & Yan, D. (2019). A Chinese medicine formula (Jinqi Jiangtang Tablet): A review on its chemical constituents, quality control, pharmacokinetics studies, pharmacological properties and clinical applications. *Journal of Ethnopharmacology*, 236, 1–8.
- Liu, Y., Song, A., Zang, S., Wang, C., Song, G., Li, X., Zhu, Y., Yu, X., Li, L., Wang, Y., & Duan, L. (2015). Jinlida reduces insulin resistance and ameliorates liver oxidative stress in high-fat fed rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 162, 244–252.

- Liu, Y. Y., Tsutsumi, T., Zhang, C., & Matsumoto, I. (2002). The Effects of a Traditional Medicine, Fang-ji-huang-qi-tang (Boi-ogi-to), on Urinary Sugar and Sugar Alcohols in Streptozotocin-induced Diabetic Mice. *Journal of Health Science*, 48(2), 168–172.
- Liu, Z., Kuang, W., Xu, X., Li, D., Zhu, W., Lan, Z., & Zhang, X. (2018). Putative identification of components in Zengye Decoction and their effects on glucose consumption and lipogenesis in insulin-induced insulin-resistant HepG2 cells. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 1073, 145–153.
- Lu, J., Chen, X., Zhang, Y., Xu, J., Zhang, L., Li, Z., Liu, W., Ouyang, J., Han, S., & He, X. (2013). Astragalus polysaccharide induces anti-inflammatory effects dependent on AMPK activity in palmitate-treated RAW264.7 cells. *International Journal of Molecular Medicine*, 31(6), 1463–1470.
- Lv, L., Wu, S.-Y., Wang, G.-F., Zhang, J.-J., Pang, J.-X., Liu, Z.-Q., Xu, W., Wu, S.-G., & Rao, J.-J. (2010). Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Phytotherapy Research : PTR*, 24(2), 219–224.
- Ma, J.-Z., Yang, L.-X., Shen, X.-L., Qin, J.-H., Deng, L.-L., Ahmed, S., Xu, H.-X., Xue, D.-Y., Ye, J.-X., & Xu, G. (2014). Effects of Traditional Chinese Medicinal Plants on Anti-insulin Resistance Bioactivity of DXMS-Induced Insulin Resistant HepG2 Cells. *Natural Products and Bioprospecting*, 4(4), 197–206.
- Ma, X. Q., Shi, Q., Duan, J. A., Dong, T. T. X., & Tsim, K. W. K. (2002). Chemical Analysis of Radix Astragali (Huangqi) in China: A Comparison with Its Adulterants and Seasonal Variations // Chemical analysis of Radix Astragali (Huangqi) in China: A comparison with its adulterants and seasonal variations. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(17), 4861–4866.

- Mao, X.-Q., Wu, Y., Wu, K., Liu, M., Zhang, J.-f., Zou, F., & Ou-Yang, J.-p. (2007). Astragalus polysaccharide reduces hepatic endoplasmic reticulum stress and restores glucose homeostasis in a diabetic KKAY mouse model. *Acta Pharmacologica Sinica*, 28(12), 1947–1956.
- Mao, X.-Q., Yu, F., Wang, N., Wu, Y., Zou, F., Wu, K., Liu, M., & Ouyang, J.-P. (2009). Hypoglycemic effect of polysaccharide enriched extract of *Astragalus membranaceus* in diet induced insulin resistant C57BL/6J mice and its potential mechanism. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 16(5), 416–425.
- Mo, F.-F., An, T., Zhang, Z.-J., Liu, Y.-F., Liu, H.-X., Pan, Y.-Y., Miao, J.-N., Zhao, D.-D., Yang, X.-Y., Zhang, D.-W., Jiang, G.-J., & Gao, S.-H. (2017). Jiang Tang Xiao Ke Granule Play an Anti-diabetic Role in Diabetic Mice Pancreatic Tissue by Regulating the mRNAs and MicroRNAs Associated with PI3K-Akt Signaling Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 795.
- Motomura, K., Fujiwara, Y., Kiyota, N., Tsurushima, K., Takeya, M., Nohara, T., Nagai, R., & Ikeda, T. (2009). Astragalosides isolated from the root of *astragalus radix* inhibit the formation of advanced glycation end products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(17), 7666–7672.
- 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. *Diabetologie Und Stoffwechsel*, 15(S 01), S9-S17.
- Novo Nordisk. (2023). *Fachinformation Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen: Stand Juli 2023*.  
[https://www.novonordiskpro.de/content/dam/Germany/AFFILIATE/www-novonordiskpro-de/de\\_de/diabetes/fi/FI\\_Victoza.pdf](https://www.novonordiskpro.de/content/dam/Germany/AFFILIATE/www-novonordiskpro-de/de_de/diabetes/fi/FI_Victoza.pdf)

- Nozaki, T., Minaguchi, J., Takehana, K., & Ueda, H. (2017). Anti-diabetic activities of traditional Chinese herbal medicine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Okajimas Folia Anatomica Japonica*, 93(4), 111–118.
- Pang, B., Ni, Q., Lin, Y.-Q., Wang, Y.-T., Zheng, Y.-J., Zhao, X.-M., Feng, S., & Tong, X.-L. (2018). Traditional Chinese Patent Medicine for Treating Impaired Glucose Tolerance: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 24(7), 634–655.
- Pang, B., Zhang, Y., Liu, J., He, L.-S., Zheng, Y.-J., Lian, F.-M., & Tong, X.-L. (2017). Prevention of Type 2 Diabetes with the Chinese Herbal Medicine Tianqi Capsule: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Therapy : Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*, 8(6), 1227–1242.
- Pang, G.-M., Li, F.-X., Yan, Y., Zhang, Y., Kong, L.-L., Zhu, P., Wang, K.-F., Zhang, F., Liu, B., & Lu, C. (2019). Herbal medicine in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Chinese Medical Journal*, 132(1), 78–85.
- Park, S. Y., Choi, Y. H., & Lee, W. (2008). Dangnyohwan improves glucose utilization and reduces insulin resistance by increasing the adipocyte-specific GLUT4 expression in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 473–482.
- Park, S. M., Hong, S. M., Sung, S. R., Lee, J. E., & Kwon, D. Y. (2008). Extracts of *Rehmanniae radix*, *Ginseng radix* and *Scutellariae radix* improve glucose-stimulated insulin secretion and beta-cell proliferation through IRS2 induction. *Genes & Nutrition*, 2(4), 347–351.
- Poon, T. Y. C., Ong, K. L., & Cheung, B. M. Y. (2011). Review of the effects of the traditional Chinese medicine *Rehmannia Six Formula* on diabetes mellitus and its complications. *Journal of Diabetes*, 3(3), 184–200.

- Pu, R., Geng, X.-n., Yu, F., Liang, H.-g., & Shi, L.-w. (2013). Liuwei dihuang pills enhance the effect of Western medicine in treating type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 19(10), 783–791.
- Qi, L.-W., Liu, E.-H., Chu, C., Peng, Y.-B., Cai, H.-X., & Li, P. (2010). Anti-diabetic agents from natural products--an update from 2004 to 2009. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(4), 434–457.
- Qi, L., Hummelsberger, J., & Zimmermann, P. (2012). *Diabetesbehandlung mit chinesischer Medizin* (1. Aufl.). Elsevier, Urban und Fischer.
- Qian, Q., Liu, X., He, W., An, Y., Chen, Q., Wu, J., Deng, Y., Guo, L., Zhang, Y., & Wang, T. (2012). Tg accumulation inhibitory effects of Jinqi formula by AMPK signaling pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 143(1), 41–48.
- Qin, B., Nagasaki, M., Ren, M., Bajotto, G., Oshida, Y., & Sato, Y. (2004). Gosha-jinki-gan (a Herbal Complex) Corrects Abnormal Insulin Signaling. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 1(3), 269–276.
- Qin, Q., Niu, J., Wang, Z., Xu, W., Qiao, Z., & Gu, Y. (2012). Astragalus membranaceus inhibits inflammation via phospho-P38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) and nuclear factor (NF)- $\kappa$ B pathways in advanced glycation end product-stimulated macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(7), 8379–8387.
- Qin, Z., Wang, W., Liao, D., Wu, X., & Li, X.'e. (2018). Uplc-Q/TOF-MS-Based Serum Metabolomics Reveals Hypoglycemic Effects of *Rehmannia glutinosa*, *Coptis chinensis* and Their Combination on High-Fat-Diet-Induced Diabetes in KK-Ay Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(12).
- Rey, D., Miranda Sulis, P., Alves Fernandes, T., Gonçalves, R., Silva Frederico, M. J., Costa, G. M., Aragon, M., Ospina, L. F., & Mena Barreto Silva, F.

- R. (2019). Astragaloside augments basal calcium influx and insulin secretion in rat pancreatic islets. *Cell Calcium*, 80, 56–62.
- Robert Koch-Institut (2008). Oxidativer Stress und Möglichkeiten seiner Messung aus umweltmedizinischer Sicht: Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin". *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*, 51(12), 1464–1482.
- Rote Liste Service GmbH. (2023). *ROTE LISTE 2023 Buchausgabe Einzelausgabe: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)* (1. Auflage). Rote Liste Service GmbH.
- Rowzee, A. M., Cawley, N. X., Chiorini, J. A., & Di Pasquale, G. (2011). Glucagon-like peptide-1 gene therapy. *Experimental Diabetes Research*, 2011, 601047.
- Saller, R., Melzer, J., Meng, G., Mandach, U. von, Fürer, K., Schwabl, H., & Vennos, C. (2014). Wirksamkeitsnachweis in der phytotherapie. *Forschende Komplementärmedizin (2006)*, 21 Suppl 1, 19–28.
- Sattar, N., McGuire, D. K., & Sattar, N. (2021). Prevention of CV outcomes in antihyperglycaemic drug-naïve patients with type 2 diabetes with, or at elevated risk of, ASCVD: To start or not to start with metformin. *European Heart Journal*, 42(26), 2574–2576.
- Schmeisl, G.-W. (2023). *Schulungsbuch Diabetes* (10. Auflage). Elsevier, Urban und Fischer.
- Shang, W., & Cheng, H. (2001). Advances in TCM research of insulin resistance. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 21(2), 141–146.
- Shen, P., Liu, M. H., Ng, T. Y., Chan, Y. H., & Yong, E. L. (2006). Differential effects of isoflavones, from *Astragalus membranaceus* and *Pueraria*

- thomsonii, on the activation of PPARalpha, PPARgamma, and adipocyte differentiation in vitro. *The Journal of Nutrition*, 136(4), 899–905.
- Sheng-Ji, P. (2001). Ethnobotanical approaches of traditional medicine studies: Some experiences from Asia. *Pharmaceutical Biology*, 39 Suppl 1, 74–79.
- Shi, W., & Jin, X. (2005). Dr. Zang Kuntang's experience in treating diabetes. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 25(1), 42–44.
- Shieh, J.-P., Cheng, K.-C., Chung, H.-H., Kerh, Y.-F., Yeh, C.-H., & Cheng, J.-T. (2011). Plasma glucose lowering mechanisms of catalpol, an active principle from roots of *Rehmannia glutinosa*, in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(8), 3747–3753.
- Shimada, T., Akase, T., Kosugi, M., & Aburada, M. (2011). Preventive Effect of Boiogito on Metabolic Disorders in the TSOD Mouse, a Model of Spontaneous Obese Type II Diabetes Mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2011, 931073.
- Shin, S. M., Jeong, Y. J., Park, D. W., Ko, H., Kim, G. T., Kim, E.-H., Kim, T., Sohn, E.-H., Kwon, J.-E., Koo, H. J., & Kang, S. C. (2012). Screening for Anti-diabetic Effects of Prescribed Korean Traditional Medicines. *Korean Journal of Plant Resources*, 25(6), 670–681.
- Si, M. W., Yang, M. K., & Fu, X. D. (2015). Effect of hypothalamic-pituitary-adrenal axis alterations on glucose and lipid metabolism in diabetic rats. *Genetics and Molecular Research : GMR*, 14(3), 9562–9570.
- Sionneau, P. (1997). *Dui yao: The art of combining Chinese medicinals* (1st ed.). Blue Poppy Press.
- Sticher, O. (2015). Phenolische Verbindungen. In O. Sticher, J. Heilmann, & I. Zündorf (Eds.), *Hänsel/ Sticher Pharmakognosie - Phytopharmazie* (10.

vollständig überarbeitete Auflage, pp. 741–858). Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

- Stier-Jarmer, M., Throner, V., Kirschneck, M., Frisch, D., & Schuh, A. (2021). Effects of Kneipp Therapy: A Systematic Review of Current Scientific Evidence (2000–2019) [Effekte der Kneipp-Therapie: Ein systematischer Review der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse (2000-2019)]. *Complementary medicine research*, 28(2), 146–159.
- Stöger, E., Friedel, & Fritz, Stöger, E. (2017). *Arzneibuch der chinesischen Medizin: Monographien des Arzneibuches der Volksrepublik China 2005, 2010 und 2015*. Einführung von Fritz Friedl Illustriert von Lou Zhicen / Zhao Dawen / Shen Yuan (2. Aufl. inkl. 16. Akt.lfg. 2017). Deutscher Apotheker Verlag.
- Tang, L. (2019). Five ways China must cultivate research integrity. *Nature*, 575(7784), 589–591.
- Tao, X., Wang, X., & Jia, W. (2007). Using Chinese natural products for diabetes mellitus drug discovery and development. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2(7), 977–986.
- Tian, H., Lu, J., He, H., Zhang, L., Dong, Y., Yao, H., Feng, W., & Wang, S. (2016). The effect of Astragalus as an adjuvant treatment in type 2 diabetes mellitus: A (preliminary) meta-analysis. *Journal of Ethnopharmacology*, 191, 206–215.
- Uno, T., Ohsawa, I., Tokudome, M., & Sato, Y. (2005). Effects of Goshajinkigan on insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(2), 129–135.
- Vickers, A., Goyal, N., Harland, R., & Rees, R. (1998). Do Certain Countries Produce Only Positive Results? A Systematic Review of Controlled Trials. *Controlled Clinical Trials*, 19(2), 159–166.

- Wagner, H., Bauer, R., Melchart, D., Xiao, P.-G., & Staudinger, A. (2011). *Chromatographic Fingerprint Analysis of Herbal Medicines Volumes I, II: Thin-layer and High Performance Liquid Chromatography of Chinese Drugs* (Second, Revised and Enlarged Edition). Springer-Verlag/Wien.
- Wagner, H., Bauer, R., & Wagner, H. (1999). *Arzneidrogen und ihre Inhaltsstoffe: Mit 81 Tabellen* (6., neu bearb. und erw. Aufl.). *Pharmazeutische Biologie: Vol. 2. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.*
- Waisundara, V. Y., Huang, M., Hsu, A., Huang, D., & Tan, B. K.-H. (2008). Characterization of the anti-diabetic and antioxidant effects of rehmannia glutinosa in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *The American Journal of Chinese Medicine*, 36(6), 1083–1104.
- Wang, E., Wylie-Rosett, J., & Wang, E. (2008). Review of selected Chinese herbal medicines in the treatment of type 2 diabetes. *The Diabetes Educator*, 34(4), 645–654.
- Wang, H., Guo, L., Shang, H., Ren, M., Wang, X., Wang, D., Chen, J., Li, S., Chen, L., Wang, Y., Liu, Z., Zhai, J., Song, Y., Cao, H., Zhang, J., Liu, C., Sun, X., Huo, D., Mu, W., Zhang, L., Zheng, W., Yan, X., & Yao, C. (2017). Jinqijiangtang tablets for pre-diabetes: A randomized, double-blind and placebo-controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 7(1), 11190.
- Wang, H., Shi, S., & Wang, S. (2018). Can highly cited herbs in ancient Traditional Chinese medicine formulas and modern publications predict therapeutic targets for diabetes mellitus? *Journal of Ethnopharmacology*, 213, 101–110.
- Wang, L., Higashiura, K., Togashi, N., Saitoh, S., Ura, N., & Shimamoto, K. (2001). Effects of the Chinese medicine Jiang-Tang-Ke-Li on insulin resistance in fructose-fed rats. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 24(3), 303–309.

- Wang, L., Higashiura, K., Ura, N., Miura, T., & Shimamoto, K. (2003). Chinese medicine, Jiang-Tang-Ke-Li, improves insulin resistance by modulating muscle fiber composition and muscle tumor necrosis factor-alpha in fructose-fed rats. *Hypertension Research : Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 26(7), 527–532.
- Wang, N., Zhang, D., Mao, X., Zou, F., Jin, H., & Ouyang, J. (2009). Astragalus polysaccharides decreased the expression of PTP1B through relieving ER stress induced activation of ATF6 in a rat model of type 2 diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 307(1-2), 89–98.
- Wang, N., Zhu, F., & Chen, K. (2017). Advances in Chinese herbal medicine for the treatment of diabetes. *Int J Clin Exp Med*, 10(9), 13025–13036.
- Wang, Q. (2003). The present situation of TCM treatment for diabetes and its researches. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 23(1), 67–73.
- Wang, Y., Zhu, Y., Gao, L., Yin, H., Xie, Z., Wang, D., Zhu, Z., & Han, X. (2012). Formononetin attenuates IL-1 $\beta$ -induced apoptosis and NF- $\kappa$ B activation in INS-1 cells. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(9), 10052–10064.
- Watzl, B. (2008). Sekundäre Pflanzenstoffe-viel hilft viel ? *Ernährungsumschau*, 55(8), 486–487.
- Wei, Y., Hong, Y.-z., & YE, X. (2008). Effect of Tang No.1 granule in treating patients with impaired glucose tolerance. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 14(4), 298–302.
- Winters, W. D., Huo, Y. S., & Yao, D.-L. (2003). Inhibition of the progression of type 2 diabetes in the C57BL/6J mouse model by an anti-diabetes herbal formula. *Phytotherapy Research : PTR*, 17(6), 591–598.
- Wu, Y.-C., Hsu, J.-H., Liu, I.-M., Liou, S.-S., Su, H.-C., & Cheng, J.-T. (2002). Increase of insulin sensitivity in diabetic rats received die-huang-wan, a

- herbal mixture used in Chinese traditional medicine. *Acta Pharmacologica Sinica*, 23(12), 1181–1187.
- Wu, Y., Ou-Yang, J.-p., Wu, K., Wang, Y., Zhou, Y.-f., & Wen, C.-y. (2005). Hypoglycemic effect of Astragalus polysaccharide and its effect on PTP1B. *Acta Pharmacologica Sinica*, 26(3), 345–352.
- Xie, W., Zhao, Y., & Zhang, Y. (2011). Traditional chinese medicines in treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2011, 726723.
- Xu, A., Wang, H., Hoo, R. L. C., Sweeney, G., Vanhoutte, P. M., Wang, Y., Wu, D., Chu, W., Qin, G., & Lam, K. S. L. (2009). Selective elevation of adiponectin production by the natural compounds derived from a medicinal herb alleviates insulin resistance and glucose intolerance in obese mice. *Endocrinology*, 150(2), 625–633.
- Xu, M.-e., Xiao, S.-z., Sun, Y.-h., Ou-Yang, Y., & Zheng, X.-X. (2006). Effects of astragaloside IV on pathogenesis of metabolic syndrome in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, 27(2), 229–236.
- Xu, Y., Feng, L., Wang, S., Zhu, Q., Zheng, Z., Xiang, P., He, B., & Tang, D. (2011). Calycosin protects HUVECs from advanced glycation end products-induced macrophage infiltration. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 359–370.
- Xu, Y.-H., Xiong, J., Wang, S.-S., Tang, D., Wang, R.-S., & Zhu, Q. (2014). Calycosin entered HUVECs and ameliorated AGEs-promoted cell apoptosis via the Bcl-2 pathway. *Journal of Natural Medicines*, 68(1), 163–172.
- Xue, S., Wang, L., Chen, S., & Cheng, Y. (2018). Simultaneous Analysis of Saccharides between Fresh and Processed Radix Rehmanniae by HPLC and UHPLC-LTQ-Orbitrap-MS with Multivariate Statistical Analysis.

*Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(3).

<https://doi.org/10.3390/molecules23030541>

- Yang, L.-X., Liu, T.-H., Huang, Z.-T., Li, J.-E., & Wu, L.-L. (2011). Research progress on the mechanism of single-Chinese medicinal herbs in treating diabetes mellitus. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 17(3), 235–240.
- Yang, Z., Wang, L., Zhang, F., & Li, Z. (2015). Evaluating the antidiabetic effects of Chinese herbal medicine: Xiao-Ke-An in 3T3-L1 cells and KKAY mice using both conventional and holistic omics approaches. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15, 272.
- Yap, M. K. K., & Misuan, N. (2019). Exendin-4 from *Heloderma suspectum* venom: From discovery to its latest application as type II diabetes combatant. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 124(5), 513–527.
- Ye, Y., Deng, T., Wan, X.-Y., Ouyang, J.-P., Liu, M., & Mao, X.-Q. (2014). The role of quantitative changes in the expression of insulin receptor substrate-1 and nuclear ubiquitin in abnormal glycometabolism in the livers of KKAY mice and the relative therapeutic mechanisms of *Astragalus polysaccharide*. *International Journal of Molecular Medicine*, 33(2), 341–350.
- Yeo, J., Kang, Y.-M., Cho, S.-I., & Jung, M.-H. (2011). Effects of a multi-herbal extract on type 2 diabetes. *Chinese Medicine*, 6, 10.
- Yin, L.-P., Deng, X.-F., & Du, R.-L. (2010). Prof. Xie Chun-Guang's experience in treating diabetes. *Journal of Traditional Chinese Medicine = Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 30(1), 40–43.
- Yu, A., Adelson, D., & Mills, D. (2018). Chinese Herbal Medicine Versus Other Interventions in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review

of Randomized Controlled Trials. *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 23, 2515690X18781519.

- Zhang, K., Pugliese, M., Pugliese, A., & Passantino, A. (2015). Biological active ingredients of traditional Chinese herb *Astragalus membranaceus* on treatment of diabetes: A systematic review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 15(4), 315–329.
- Zhang, R. X., Jia, Z. P., Kong, L. Y., Ma, H. P., Ren, J., Li, M. X., & Ge, X. (2004). Stachyose extract from *Rehmannia glutinosa* Libosch. To lower plasma glucose in normal and diabetic rats by oral administration. *Die Pharmazie*, 59(7), 552–556.
- Zhang, R., Zhou, J., Jia, Z., Zhang, Y., & Gu, G. (2004). Hypoglycemic effect of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharide in hyperglycemic and alloxan-induced diabetic rats and its mechanism. *Journal of Ethnopharmacology*, 90(1), 39–43.
- Zhang, R., Zhou, J., Li, M., Ma, H., Qiu, J., Luo, X., & Jia, Z. (2014). Ameliorating effect and potential mechanism of *Rehmannia glutinosa* oligosaccharides on the impaired glucose metabolism in chronic stress rats fed with high-fat diet. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 21(5), 607–614.
- Zhang, R.-X., Li, M.-X., & Jia, Z.-P. (2008). *Rehmannia glutinosa*: Review of botany, chemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, 117(2), 199–214.
- Zhang, W.-J., Zhao, Z.-Y., Chang, L.-K., Cao, Y., Wang, S., Kang, C.-Z., Wang, H.-Y., Zhou, L., Huang, L.-Q., & Guo, L.-P. (2021). *Atractylodis Rhizoma*: A review of its traditional uses, phytochemistry, pharmacology, toxicology and quality control. *Journal of Ethnopharmacology*, 266, 113415.

- Zhang, Z., Xue, H.-L., Liu, Y., & Wang, W.-J. (2011). Yi-Qi-Zeng-Min-Tang, a Chinese medicine, ameliorates insulin resistance in type 2 diabetic rats. *World Journal of Gastroenterology*, 17(8), 987–995.
- Zhao, D.-D., Yu, N., Li, X.-K., Fang, X., Mu, Q.-Q., Qin, P.-J., Ma, Y., Mo, F.-F., Zhang, D.-W., & Gao, S.-H. (2014). Antidiabetic and antioxidative effect of jiang tang xiao ke granule in high-fat diet and low-dose streptozotocin induced diabetic rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : ECAM*, 2014, 475192.
- Zheng, W., Wang, G., Zhang, Z., Wang, Z., & Ma, K. (2020). Research progress on classical traditional Chinese medicine formula Liuwei Dihuang pills in the treatment of type 2 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 121, 109564.
- Zhou, J., Xu, G., Ma, S., Li, F., Yuan, M., Xu, H., & Huang, K. (2015). Catalpol ameliorates high-fat diet-induced insulin resistance and adipose tissue inflammation by suppressing the JNK and NF- $\kappa$ B pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 467(4), 853–858.
- Zhou, J., Xu, G., Yan, J., Li, K., Bai, Z., Cheng, W., & Huang, K. (2015). *Rehmannia glutinosa* (Gaertn.) DC. Polysaccharide ameliorates hyperglycemia, hyperlipemia and vascular inflammation in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 164, 229–238.
- Zhu, L., Hongying, L. I., & Liu, Y. (2000). Study on prevention and treatment of diabetes in middle and aged women with kidney deficiency and bone metabolic disturbance. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 6(3), 192–195.
- Zou, F., Mao, X.-Q., Wang, N., Liu, J., & Ou-Yang, J.-p. (2009). Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose

homeostasis in diabetic states via activation of AMPK. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30(12), 1607–1615.

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich auf unterschiedliche Art und Weise bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Melchart für die Überlassung des Themas und die ausgezeichnete Betreuung. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Außerdem möchte ich allen Mitarbeitern des Kompetenzzentrums für Komplementärmedizin und Naturheilkunde, insbesondere Herrn Prof. Dr. Linde, Dr. Weidenhammer und Frau Lisa Dersch, für die hilfreichen Anregungen danken.

Danken möchte ich auch allen deutschen und chinesischen Mitarbeitern des Sino-European-Prevention Programms für deren visionäre Arbeit, die meine Dissertation letztlich ermöglicht hat.

Mein herzlicher Dank gilt auch Herrn Prof. H. Wagner und Herrn Prof. Bauer, die mich im Rahmen der pharmazeutischen Biologie auf das große pharmazeutische Potenzial chinesischer Drogen aufmerksam gemacht und mein Interesse für die Traditionelle Chinesische Medizin geweckt haben.

Auch möchte ich Herrn Prof. Dr. Hempen meinen Dank aussprechen, der mich im Rahmen meines Studiums der traditionellen chinesischen Medizin mit Anregungen und produktiven Gesprächen begleitet hat.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. Andreas Marek für die Ermutigungen, das Korrekturlesen sowie Anregungen und Gedanken, die meine Arbeit beeinflusst haben.

Zum Schluss möchte ich auch meinen Eltern und meinem Partner für die emotionale Unterstützung von Herzen danken.