Pathogenese und pleiotrope Behandlungsansätze bei diabetischen Folgeerkrankungen – Übersicht über Wirkmechanismen von Padma® 28

Cécile Vennos · Christian Loepfe

Padma AG, Hinwil, Schweiz

Schlüsselwörter

Diabetische Folgeerkrankungen · Antioxidantien · Advanced glycation endproducts, AGE · Phytotherapie · Padma® 28 · Tibetische Medizin

Zusammenfassung

Diabetes mellitus Typ 2 hat aufgrund seiner hohen Prävalenz, seines chronischen Verlaufs und seiner Folgeerkrankungen eine grosse medizinische, aber auch eine sozioökonomische Bedeutung. Es handelt sich um eine komplexe Erkrankung mit einer Vielzahl an pathogenen Faktoren, wobei neben der metabolischen Störung vor allem auch chronisch entzündliche Prozesse beteiligt sind. Oxidativer Stress und die Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGE) spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und dem Fortschreiten diabetischer Folgeerkrankungen, wie z.B. mikro- und makrovaskulärer Störungen, akzelerierter Arteriosklerose, diabetischer Neuro-, Nephro- und Retinopathie sowie anderer assoziierter chronisch entzündlicher Erkrankungen. Die pathogenen Mechanismen sind komplex; sie beinhalten redundante Signalwege sowie positive Rückkoppelungen und verstärken sich gegenseitig. Daher sind zur Behandlung und Prävention vor allem Arzneimittel geeignet, die ebenfalls ein netzwerkartiges, pleiotropes Wirkmuster haben und an mehreren Stellen im Krankheitskomplex angreifen. Phytotherapeutika besitzen in der Regel eine solche komplexe Wirksignatur. Ein Beispiel für ein solches Phytotherapeutikum mit komplexer Signatur ist das Arzneimittel Padma® 28, das in der Schweiz nach den Traditionen der Tibetischen Medizin hergestellt wird. In der vorliegenden Arbeit werden die Wirkmechanismen dieses Vielstoffgemischs in den Kontext der pathogenen Vorgänge des Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen gestellt und diskutiert. Unter diesen scheinen vor allem vielfältige direkte und indirekte antioxidative Effekte, die Hemmung der Bildung von AGE und Advanced Oxidation Protein Products (AOPP) sowie die antientzündliche Aktivität im Vordergrund zu stehen. Das Wirkprofil von Padma 28 scheint damit über arterielle Durchblutungsstörungen hinaus auch die bei Diabetes verstärkten und beschleunigten pathogenen Prozesse günstig

beeinflussen zu können. Die Resultate weisen auf einen möglichen Nutzen des Präparats auch bei Diabetes-bedingten vaskulären Störungen und assoziierten chronisch entzündlichen Erkrankungen hin.

Keywords

Diabetes complications · Antioxidants · Advanced glycation endproducts, AGE · Phytotherapy · Padma® 28 · Tibetan medicine

Summary

Pathogenesis and Pleiotropic Treatment Approaches in Diabetic Complications – Overview of Modes of Action of Padma® 28

Due to its high prevalence, its chronic course, and its sequelae, type 2 diabetes mellitus is of large medical but also of socio-economic importance. It is a complex disorder with a variety of pathogenic factors. In addition to metabolic disorders, especially chronic inflammatory processes are involved. Oxidative stress and the formation of advanced glycation endproducts (AGE) play a pivotal role in the development and progression of diabetic complications such as micro- and macrovascular disorders, accelerated atherosclerosis, and diabetic neuro-, nephro- and retinopathy as well as other associated chronic inflammatory diseases. The pathogenic mechanisms are complex, involve redundant signaling pathways as well as positive feedback mechanisms, and amplify each other. Therefore, especially medicines possessing a network-like and pleiotropic activity profile and targeting several aspects in the disease complex are suited for treatment and prevention. Usually phytotherapeutics have such a complex action signature. An example of such a phytotherapeutic agent with a complex signature is the medicine Padma® 28, which is produced in Switzerland according to the traditions of Tibetan medicine. In the following article, the mechanisms of action of this multi-herbal mixture are presented and discussed in the context of the pathogenic processes of diabetes mellitus and its complications. Among these, especially various direct and indirect antioxidative effects, the inhibition of AGE and advanced oxidation protein products (AOPP) formation as well as an anti-inflammatory activity

are of major importance. In addition to arterial circulatory disorders, the activity profile of Padma 28 thus appears to favorably influence also the pathogenic processes that are accelerated and increased in diabetes. Therefore, the results suggest a possible benefit of the preparation also in diabetes-related vascular disorders and associated chronic inflammatory diseases.

Mots clés

Complications du diabète · Antioxydants · Produits finaux de glycation avancée, AGE · Phytothérapie · Padma® 28 · Médecine tibétaine

Résumé

Pathogénèse et réponse thérapeutique pléiotrope dans les complications du diabète – aperçu des mécanismes d'action de Padma® 28

Le diabète de type 2 revêt une grande importance médicale mais aussi socio-économique en raison de sa prévalence élevée, de son évolution chronique et des complications qu'il cause. Il s'agit d'une maladie complexe ayant une multitude de facteurs pathogènes qui, en plus d'un dysfonctionnement métabolique, implique surtout des processus inflammatoires chroniques également. Le stress oxydatif et la formation de produits finaux de glycation avancée (AGE) jouent un rôle clé dans l'apparition et l'évolution des complications du diabète, comme par exemple les troubles micro- et macrovasculaires, l'athérosclérose accélérée, la neuropathie, la néphropathie et la rétinopathie dues au diabète ainsi que d'autres maladies inflammatoires chroniques associées. Les mécanismes pathogènes sont complexes: ils comportent des voies de signalisation redondantes et une rétroaction positive et se renforcent mutuellement. Par conséquent, ce sont surtout les médicaments ayant également un schéma d'action semblable à un réseau, pléiotropes et agissant à plusieurs endroits du complexe pathologique, qui sont adaptés pour le traitement et la prévention. Les médicaments phytothérapeutiques possèdent en général ce type de champ d'action complexe. Un exemple de ce type de médicament phytothérapeutique à champ d'action complexe est le Padma® 28 qui est fabriqué en Suisse suivant les traditions de la médecine tibétaine. Dans le présent mémoire, les mécanismes d'action de ce mélange à plusieurs composants sont présentés et discutés dans le contexte des processus pathogènes du diabète et de ses complications. Parmi ces derniers, les nombreux effets antioxydants directs et indirects, l'inhibition de la formation d'AGE et des produits avancés de l'oxydation de protéines (AOPP) ainsi que l'activité anti-inflammatoire semblent être au premier plan. Ainsi, le profil d'action du Padma 28 semble, au-delà des troubles de la circulation artérielle, pouvoir également influencer positivement les processus pathogènes renforcés et accélérés du diabète. Les résultats indiquent un bénéfice possible du médicament également en cas de troubles vasculaires dus au diabète et de maladies inflammatoires chroniques associées.

Gestörte Glukosetoleranz – der Beginn von Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) ist eine komplexe, chronische Erkrankung. In Europa leiden 53 Millionen Menschen (8,1% der Gesamtbevölkerung) zwischen 20 und 79 Jahren an Diabetes mellitus (DM), und 63 Millionen Menschen zeigen eine gestörte Glukosetoleranz (Stand 2011) [1]. In der Schweiz beträgt die Prävalenz des DM 4,7% (Stand 2012) [2].

Das Anfangsstadium des T2DM, der sogenannte Prädiabetes, wird durch eine beginnende Insulinresistenz und eine hierdurch bedingte gestörte Glukosetoleranz sowie erhöhte Nüchternglukosewerte gekennzeichnet. Diese Kennzeichen sind nur durch Laboruntersuchungen festzustellen und rufen per se keine Beschwerden hervor. Deshalb bleibt ein T2DM oft über Jahre unbemerkt.

Die Ätiologie ist noch nicht völlig geklärt, jedoch scheint neben einer genetischen Prädisposition und Risikofaktoren wie Übergewicht, Bewegungsmangel und zunehmendes Alter [1] insbesondere oxidativer Stress eine zentrale Rolle zu spielen. Zusammen mit Insulinresistenz und Hyperglykämie bildet er einen Circulus vitiosus, der die Entstehung und das Fortschreiten des T2DM zur Folge hat [3–5].

Die verminderte zelluläre Glukoseaufnahme hat eine Hyperglykämie zur Folge, die sowohl direkt als auch indirekt über die Bildung von Advanced Glycation Endproducts (AGE) in einer Erhöhung des oxidativen Stresses resultiert (Abb. 1) [4, 6]. Beide Faktoren führen über redundante Mechanismen und Rückkoppelungen zur Entstehung eines entzündlichen Milieus, einer sogenannten Low-level-Inflammation. Sie lösen auch in den Betazellen des Pankreas eine entzündliche Reaktion aus, wobei IL(Interleukin)-1 β eine Hauptrolle zu spielen scheint und dabei eine Reihe anderer proinflammatorischer Mediatoren reguliert [7]. Zusätzlich zur durch die Hyperglykämie verursachten Desensibilisierung kann diese Entzündungsreaktion zur Betazell dysfunktion und/oder zum Zelltod führen. Dies treibt die Hyperglykämie weiter an und führt schliesslich zu einem entzündlichen Basiszustand, der die Grundlage für die Entstehung DM-assoziierter Erkrankungen bildet.

Die Pathogenese DM-assoziierter Erkrankungen

Im Gegensatz zu den beschriebenen pathogenen Prozessen des T2DM stehen beim Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM) autoimmune Prozesse im Vordergrund. Beide Typen lösen jedoch dieselben pathogenen Kaskaden aus, die zu schwerwiegenden DM-Folgeerkrankungen führen können. Eine ganze Reihe von Faktoren ist an deren Entstehung beteiligt. Darunter befinden sich Risikofaktoren

Abb. 1. Pathogenetische Prozesse bei Diabetes und diabetischen Komplikationen. Oxidativer Stress und AGE führen über redundante Signalwege zu einem chronisch entzündlichen Zustand, der die Basis für eine Reihe von diabetischen Folgeerkrankungen bildet.

für Diabetes wie Übergewicht, Bluthochdruck, veränderte Blutfett- und Cholesterinwerte, oxidativer Stress, ungünstige Ernährung, Bewegungsmangel und Stress. Diese überschneiden sich stark mit den bekannten Risikofaktoren für Arteriosklerose und das metabolische Syndrom, die jeweils auch gegenseitige Risikofaktoren sind [1].

Die drei Hauptakteure in der Entstehung und dem Fortschreiten sowohl von DM als auch von DM-assoziierten Erkrankungen sind wie beschrieben oxidativer Stress, AGE und – daraus resultierend – eine chronische Low-level-Entzündung (Abb. 1) [8]. Diese beeinflussen und verstärken sich über oxidative und proinflammatorische Signalkaskaden gegenseitig. Die Redundanzen in diesen netzwerkartigen pathogenetischen Prozessen rufen nach einem therapeutischen Multi-target-Ansatz, der diese Vorgänge an mehreren Stellen gleichzeitig beeinflusst. Hier eignen sich besonders komplexe Pflanzenarzneien, die in der Regel ein pleiotropes Wirkprofil haben und über verschiedene, zum Teil voneinander unabhängige Mechanismen auf vielfältige pharmakologische Ziele einwirken [9]. Ein Beispiel für ein solches Phytotherapeutikum ist das auf der Tibetischen Medizin basierende Vielstoffgemisch Padma® 28 (Swissmedic 58436). Padma 28 ist identisch mit Padmed Circosan (Swissmedic Nr. 60131) und Arteria-vita (Swissmedic Nr. 62863), die in der Schweiz von der Grundversicherung erstattet werden. Ein pleiotropes Wirkprofil konnte für das Präparat bei der Atherogenese gezeigt werden [10].

Im Folgenden werden die drei Hauptakteure bei der Entwicklung diabetischer Folgeerkrankungen etwas genauer beschrieben und die bekannten Wirkmechanismen von Padma 28 diskutiert.

Oxidativer Stress

Ebenso wie bei der Arteriosklerose, bei der oxidativer Stress ebenfalls eine zentrale pathogenetische Rolle spielt, wurden die Effekte von Antioxidantien auf diabetische Folgeerkrankungen in verschiedenen Studien untersucht. Wie auch bei der Arteriosklerose, bei der eine erhöhte Zufuhr von niedermolekularen Antioxidantien wie Vitamin A, C oder E wenig Wirkung und zum Teil sogar schädliche Effekte zeigte, sind hier die Resultate jedoch nicht eindeutig [4, 11]. Ein Grund dafür könnte sein, dass meist nur chemisch gut definierte Einzelstoffe untersucht wurden. Zu einer Detoxifizierung von aggressiven Radikalen ist jedoch ein antioxidatives Netzwerk nötig, das aus einer Vielzahl unterschiedlich starker wie auch enzymatischer Antioxidantien besteht und das einen intrinsischen Recyclingprozess und die Regeneration der antioxidativen Kapazität des Systems erlaubt [4, 12].

Für Padma 28 belegen eine ganze Reihe von Studien ein starkes antioxidatives Potenzial mit vielfältigen Effekten auf unterschiedlichen Ebenen (Tab. 1). Dabei scheint das Präparat in unterschiedlichen Stadien zu wirken:

- Das Vielstoffgemisch reduzierte bereits die Bildung und Freisetzung von Oxidantien. Es hemmte nicht nur die intrazelluläre ROS (reactive oxygen species)-Bildung, sondern auch die induzierbare Stickoxid-Synthase, die nach Aktivierung z.B. durch IL-1, TNF (Tumornekrosefaktor)- α und IFN (Interferon)- γ grosse Mengen reaktives Stickstoffmonoxid generiert [13, 14]. Padma 28 beeinflusste auch die Neutrophilenfunktion und hemmte die respiratorische Burst-Reaktion in Neutrophilen und Monozyten [15–17].
- Padma 28 agierte bei einem Überschuss an oxidierenden Substanzen als Radikalfänger und Metallchelator und schützte biologische Strukturen wie

Tab. 1. Pathogenetische Faktoren bei der Entstehung von diabetischen Folgeerkrankungen, die von Wirkmechanismen von Padma 28 beeinflusst werden

Pathogener Faktor	Effekt von Padma 28	Referenzen
ROS, oxidativer Stress	verminderte intrazelluläre Bildung von ROS; Hemmung der induzierbaren Stickoxid-Synthase (iNOS); Radikalfänger, Schwermetallchelator, Unterbindung der Fenton-Reaktion; Hemmung der Oxidierbarkeit von Blutlipiden, LDL-Cholesterin und Intralipid; verminderte Schädigung von Bioproteinen durch ROS und RNS; Regeneration von Antioxidantien («Recycling»-Effekt); Aktivierung des ARE-Promotors, Upregulierung der HO-1	[13, 25] [14] [13, 18] [19, 22] [18] [18, 22] [13]
Neutrophilenfunktion, respiratory burst	Hemmung der respiratorischen Burst-Reaktion	[15–17]
AGE, AOPP, RAGE-Signaling	Hemmung der Glykation und Oxidation von BSA, Hemmung der AGE- und AOPP-Bildung	[20]
Low-level-Entzündung	Hemmung der Ausschüttung proinflammatorischer Th1-Zytokine IL-1β, IL-6, IL-8 und TNF-α; Hemmung der Neopterinproduktion in stimulierten Immunzellen; Hemmung der Expression des Adhäsionsmoleküls E-Selektin in Endothelzellen	[34] [35] [25]
Zellschutz und antiproteolytische Effekte	Protektion von Zellen vor bei Entzündungsreaktionen freigesetzten zytotoxischen Substanzen; Schutz von Nervenzellen vor neurotoxischen Substanzen; Hemmung der Proteaseaktivität von Elastase und Trypsin und von MMP-1 und MMP-9; Steigerung der Expression der zellprotektiven und antientzündlichen HO-1	[16] [21] [16, 38, 39] [13, 25]
Antimikrobielle Effekte	Wachstumshemmung (<i>S. aureus</i> , <i>MRSA</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>S. pyogenes</i>)	[40]

Lipide, Proteine und DNA vor oxidativer Schädigung. Darunter sind z.B. LDL(low-density lipoprotein)-Cholesterin, Albumin und DNA sowie epitheliale und neuronale Zellen [16, 18–21].

iii) Das Präparat scheint auch antioxidative Mechanismen in Gang zu setzen und zu unterstützen. Zum einen ist es in der Lage, andere, niedermolekulare Antioxidantien zu regenerieren und sozusagen zu «recyclen». Damit könnte es einen wichtigen Beitrag zur Aufrechterhaltung des antioxidativen Netzwerks leisten [18, 22]. Zum anderen induzierte der Padma 28-Extrakt den durch Nrf-2 vermittelten ARE(antioxidant response element)-Signalweg [13].

Der Nrf2-ARE-Signalweg wird normalerweise durch oxidativen Stress induziert und ist verantwortlich für die Hochregulierung einer ganzen Reihe von antioxidativen und zytoprotektiven Proteinen, darunter z.B. Katalase, Superoxiddismutase, Hämoxygenase-1 (HO-1), Glutamatcysteinylgase und Glutathionperoxidase [23]. Damit ist er entscheidend für die Funktionalität des körpereigenen antioxidativen Netzwerks verantwortlich. Dabei konnte nicht nur eine verminderte Aktivität des Nrf2-Signalwegs mit erhöhtem oxidativen Stress und Entzündungsprozessen bei chronischen Nierenerkrankungen in Verbindung gebracht werden, sondern Experimente zeigten auch, dass eine Nrf2-Induktion die antioxidative, an Energieverbrauch und Glukoneogenese beteiligte Genexpression beeinflusste und antidiabetisch wirkte [23, 24].

Eine Induktion der ARE-vermittelten Genexpression wurde nicht nur in ARE-Reporterzellen, sondern auch in der Genchip-Analyse (Expressionsassay) nachgewiesen [13]. Als Beispiel eines Nrf2-ARE-gesteuerten Enzyms konnte sowohl auf Expressions- als auch auf Protein-

Abb. 2. Bildung von AGE durch Glykation von Proteinen.

ebene eine bis zu 60-fache Hochregulierung der HO-1 gezeigt werden [13, 25]. Die HO-1 zeigt antioxidative, antiinflammatorische und zellprotektive Aktivität und hat einen hemmenden Einfluss auf die Atherogenese. Ausserdem scheint sie bei Diabetes auch die Herzfunktion zu schützen und neuroprotektive Eigenschaften zu haben [23, 26].

Advanced Glycation Endproducts

AGE entstehen durch Glykation von Proteinen. Im Gegensatz zur enzymatischen Glykosylierung werden bei der Glykation Zuckermoleküle nichtenzymatisch kovalent an Proteine wie z.B. Enzyme oder Strukturproteine gebunden. Sie können so deren Struktur verändern, deren Funktion stören und dazu führen, dass die so veränderten Proteine sich zu grossen, unlöslichen Agglomeraten verbinden (Abb. 2).

Neben der Beeinträchtigung der Proteinfunktion haben AGE auch noch weitere pathogene Eigenschaften. Wie Glukose und proinflammatorische Zytokine können sie einerseits neutrophile Granulozyten «primen» [6], d.h., diese werden voraktiviert, sodass sie auf nachfolgende proinflammatorische Stimuli übermässig reagieren und grosse Mengen an ROS ausschütten (respiratorischer Burst), was wiederum zur Zell- und Gewebeschädigung

führen kann. Andererseits sind sie, wie auch oxidativ modifizierte Proteine (advanced oxidation protein products (AOPP)), Liganden des AGE-Rezeptors (RAGE) [27, 28]. So aktivieren sie die NF- κ B-Signalkaskade und lösen eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen aus (Abb. 1) [4, 27, 29]. Eine pathogenetische Beteiligung des RAGE-Signaling konnte für verschiedene Diabetes-assoziierte Erkrankungen gezeigt werden, z.B. für die akzelerierte Arteriosklerose und die diabetische Nephro-, Neuro- und Retinopathie [29–31].

Auch auf die extrazelluläre Matrix hat die Bildung von AGE einen negativen Effekt. Der Extrazellulärraum ist durch ein Netzwerk von Glykoproteinen strukturiert und beinhaltet die Mikrokapillaren, die Nervenendigungen und die offenen Lymphgefäße [32]. Damit bildet die Funktionsfähigkeit der extrazellulären Matrix die Grundlage für die Sauerstoff- und Nährstoffversorgung der Zellen und für den Abtransport von Abfall- und Schadstoffen. Sie stellt aber auch die Schnittstelle für die hormonale und nervale Kommunikation mit den Zellen dar.

Durch eine Glykation können die Strukturmodule «verkleben» und damit die Matrixfunktion beeinträchtigen. Die AGE wirken ausserdem als Entzündungstrigger, können Nervenzellen schädigen und behindern die Zellversorgung. Im Kontext diabetischer Folgeerkrankungen hat dies z.B. bei der diabetischen Neuropathie sowie beim diabetischen Fussyndrom eine Bedeutung.

Für Padma 28-Extrakte konnte eine Hemmung der Glykation und der Oxidation von Albumin bzw. eine Reduktion der AGE- und AOPP-Bildung gezeigt werden (Abb. 3) [20]. Dies könnte sowohl zur Verminderung des oxidativen Stresses und der proinflammatorischen Mediatoren führen als auch die extrazelluläre Matrix schützen.

Chronische Low-level-Entzündung

Ein chronischer, systemischer Entzündungszustand ist der Ausgangspunkt vieler Krankheiten. Neben DM

gehören hierzu z.B. Arteriosklerose, T2DM, Parodontose sowie Morbus Alzheimer und Krebserkrankungen. Dieses proinflammatorische Milieu wird durch oxidativen Stress begünstigt und verstärkt und nimmt mit steigendem Alter zu. Dieser Prozess wird auch als «Inflammaging» bezeichnet [33]. Unter anderem führt die ständige niederschwellige Aktivierung des Immunsystems zu endothelialer Dysfunktion, zur Zellschädigung und zu einer verminderten zellulären Immunabwehr und bildet damit die Grundlage für mikro- und makrovaskuläre diabetische Störungen sowie andere Folge- und Begleiterkrankungen des DM.

Einige der bereits beschriebenen antioxidativen Mechanismen von Padma 28, wie etwa die Hemmung der respiratorischen Burst-Reaktion von aktivierten Neutrophilen und Monozyten [15–17], haben auch einen hemmenden Effekt auf entzündliche Prozesse. Darüber hinaus hemmte das Präparat die Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen und Entzündungsmediatoren wie IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α und Neopterin [34, 35]. Auch die Expression des Adhäsionsmoleküls E-Selektin wurde durch das Vielstoffgemisch gehemmt, wie sowohl auf Genexpressions- als auch auf Proteinebene gezeigt werden konnte [25]. Adhäsionsmoleküle werden unter anderem von durch Entzündungsmediatoren aktivierten Zellen exprimiert und ermöglichen es den Immunzellen, sich am Endothel festzuhalten und in das Gewebe an den Ort der Entzündung einzudringen. Damit wird die lokale Entzündungsreaktion verstärkt und perpetuiert, was z.B. im Falle der Arteriosklerose die Plaque-Entstehung fördern kann [12].

Auch wenn eine Hemmung der chronischen Aktivierung des Immunsystems erwünscht ist, sollte natürlich die Immunabwehr im Falle einer Infektion nicht geschwächt werden. Klinische Studien mit Padma 28 bei infektfälligen Kindern zeigen eine Verbesserung des Zustands, der sich in einer Reduktion der Frequenz der Atemwegsinfekte sowie in einer Verbesserung immunologischer Parameter wie Lymphozytenzahl und -subpopulationen und einer verstärkten phagozytischen Aktivität des Serums zeigte [36, 37]. Diese Daten deuten auf

Abb. 3. Padma 28 hemmt die Bildung von AGE (fluorimetrische Bestimmung über 8 Wochen Inkubation) und von AOPP (Bestimmung mit ELISA, nach 30 und 60 min Inkubation).

einen nicht rein hemmenden, sondern einen modulativen Effekt des Präparats auf das Immunsystem hin.

Zellschützende Eigenschaften von Padma 28

Die glykationshemmenden wie auch die direkten und indirekten antioxidativen und antiinflammatorischen Eigenschaften von Padma 28 schützen Zellen und Gewebe vor bei Diabetes verstärkt auftretender Schädigung. Die protektiven Effekte konnten experimentell gezeigt werden, einerseits in Nervenzellen, die das Vielstoffgemisch vor Schädigungen durch verschiedene neurotoxische Substanzen schützte [21], und andererseits in Epithelzellen, die Padma 28 vor einem im Entzündungsprozess freigesetzten zytotoxischen «Cocktail» aus Oxidantien, membranperforierenden Substanzen und Proteinasen schützte [16]. Spezifisch wurden die Proteaseaktivität von Elastase und Trypsin sowie die Produktion von Matrixmetalloproteinasen (MMP)-1 und -9 gehemmt [16, 38, 39]. Solche Proteasen sind nicht nur an der Zellschädigung beteiligt, sondern degradieren auch Strukturproteine der extrazellulären Matrix, was die Einwanderung von Immunzellen ins Gewebe erleichtert und z.B. bei der Atherombildung zur Instabilisierung der fibrösen Kappe und damit zu vulnerablen Plaques führen kann.

Es ist wahrscheinlich, dass an den beschriebenen zellprotektiven Effekten auch das Enzym HO-1 beteiligt ist, das – wie bereits beschrieben – durch Padma 28-Extrakte stark hochreguliert wurde [13, 25]. Die zellprotektiven Eigenschaften der HO-1, insbesondere die neuroprotektive Wirkung, sind möglicherweise bei der diabetischen Neuropathie von Bedeutung. Diese ist zusammen mit einer verminderten Durchblutung und einer gesteigerten Infektanfälligkeit auch an der Entstehung des diabetischen Fussyndroms beteiligt. Bei grampositiven Bakterien wie *Staphylococcus aureus*, Methicillin-resistentem *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus pyogenes* konnte für Padma 28 ein wachstumshemmender Effekt gezeigt werden [40]. Auf die Entstehung des diabetischen Fussyndroms könnten sich diese antimikrobiellen Effekte von Padma 28 positiv auswirken.

Schlussfolgerungen

Die experimentellen Daten zu Padma 28 im Zusammenhang mit Diabetes und seinen assoziierten Erkrankungen zeigen exemplarisch das pleiotrope Wirkprofil des Präparats. Eine solche weitverzweigte Wirksignatur ist charakteristisch für komplexe Phytotherapeutika, weshalb sie auch als Netzwerk-Arzneien bezeichnet werden.

Ein Netzwerk-Ansatz, bei dem verschiedene pharmakologische Ziele gleichzeitig angesprochen werden (der sogenannte Multi-target-Ansatz) ist notwendig bei der Behandlung von Erkrankungen mit einer so komplexen Ätiologie wie T2DM, seinen Folgeerkrankungen und anderen assoziierten chronisch entzündlichen Krankheitsbildern. Aufgrund der Redundanzen und Rückkoppelungen im pathogenen Netzwerk kann ein Single-target-Ansatz allenfalls kurzfristig eine Verbesserung erzielen, hat jedoch im chronischen Verlauf und in der Prävention wenige Erfolgsaussichten. Mit den verschiedenen antioxidativen Mechanismen, der Hemmung der AGE- und AOPP-Bildung sowie den antientzündlichen Eigenschaften greift Padma 28 dagegen an verschiedenen Hauptpfeilern in der Pathogenese diabetischer Erkrankungen an.

Bei den diabetischen Erkrankungen stehen mikro- und makrovaskuläre Störungen im Zentrum. Ein Einsatz des Pflanzenpräparats bei Symptomen diabetischer Folgeerkrankungen stellt daher nicht eigentlich eine Erweiterung des Anwendungsgebiets dar, sondern ist als Präzisierung innerhalb der gegebenen Indikation Durchblutungsstörungen zu werten, die bei Diabetespatienten verstärkt und akzeleriert auftreten, wie auch ein Fallbericht mit zwei Diabetikern mit Parästhesien, Dysästhesien und Schmerzen zeigt [41].

Die vorgestellten Resultate stützen den Einsatz von Padma 28 bei Diabetes-bedingten Durchblutungsstörungen und weisen auf einen möglichen Nutzen bei den pathogenen Vorgängen des Diabetes und seiner Folgeerkrankungen hin.

Disclosure Statement

Cécile Vennos und Christian Loepfe sind Mitarbeiter der Padma AG.

Literatur

- 1 ESC Task Force: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2013;34:3035–3087.
- 2 Bundesamt für Statistik. www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/themen/14/02/01/key/02/03.html.
- 3 Beale EG: Insulin signaling and insulin resistance. J Investig Med 2013;61:11–14.
- 4 Rösen P, Nawroth PP, King G, Möller W, Tritschler HJ, Packer L: The role of oxidative stress in the onset and progression of diabetes and its complications: a summary of a Congress Series sponsored by UNESCO-MCBN, the American Diabetes Association and the German Diabetes Society. Diabetes Metab Res Rev 2001;17: 189–212.
- 5 Pitocco D, Tesaro M, Alessandro R, Ghirlanda G, Cardillo C: Oxidative stress in diabetes: implications for vascular and

- other complications. *Int J Mol Sci* 2013;14: 21525–21550.
- 6 Omori K, Ohira T, Uchida Y, et al: Priming of neutrophil oxidative burst in diabetes requires preassembly of the NADPH oxidase. *J Leukoc Biol* 2008;84:292–301.
- 7 Cernea S, Doboreanu M: Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem Med (Zagreb)* 2013;23:266–280.
- 8 Vennos C, Uehlinger S: Das Potenzial von Padma 28 bei Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 2010;22:344–348.
- 9 Schwabl H, Vennos C, Saller R: Tibetische Rezepturen als pleiotrope Signaturen – Einsatz von Netzwerk-Arzneien bei Multimorbidität. *Forsch Komplementmed* 2013;20 (suppl 2):35–40.
- 10 Ueberall F, Fuchs D, Vennos C: Das anti-inflammatorische Potential von Padma 28 – Übersicht experimenteller Daten zur antiatherogenen Wirkung und Diskussion des Vielstoffkonzepts. *Forsch Komplementmed* 2006;13(suppl 1):7–12.
- 11 de M Bandeira S, da Fonseca LJ, da S Guedes G, Rabelo LA, Goulart MO, Vasconcelos SM: Oxidative stress as an underlying contributor in the development of chronic complications in diabetes mellitus. *Int J Mol Sci* 2013;14:3265–3284.
- 12 Vennos C, Schwabl H: Chronische Low-Level Entzündungen: Pflanzliche Vielstoffgemische als integrative Erweiterung antioxidativer Strategien. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 2006;18:333–338.
- 13 Klein A, Wrulich OA, Jenny M, Gruber P, Becker K, Fuchs D, Gostner JM, Ueberall F: Pathway-focused bioassays and transcriptome analysis contribute to a better activity monitoring of complex herbal remedies. *BMC Genomics* 2013;14:1–14.
- 14 Moeslinger T, Friedl R, Volf I, Brunner M, Koller E, Spieckermann PG: Inhibition of inducible nitric oxide synthesis by the herbal preparation Padma 28 in macrophage cell line. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78:861–866.
- 15 Matzner Y, Sallon S: The effect of Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation, on human neutrophil function. *J Clin Lab Immunol* 1995;46:13–23.
- 16 Ginsburg I, Sadovnik M, Sallon S, et al: Padma 28, a traditional Tibetan herbal preparation inhibits the respiratory burst in human neutrophils, the killing of epithelial cells by mixtures of oxidants and pro-inflammatory agonists and peroxidation of lipids. *Inflammopharmacology* 1999;7:47–62.
- 17 Winther K, Kharazmi A, Himmelstrup H, Drabæk H, Mehlsen J: Padma-28, a botanical compound, decreases the oxidative burst response of monocytes and improves fibrinolysis in patients with stable intermittent claudication. *Fibrinolysis* 1994;8(suppl 2):47–49.
- 18 Suter M, Richter C: Anti- and pro-oxidative properties of PADMA 28, a Tibetan herbal formula. *Redox Rep* 2000;5:17–22.
- 19 Brunner-La Rocca HP, Schindler R, Schlumpf M, Saller R, Suter M: Effects of the Tibetan herbal preparation Padma 28 on blood lipids and lipid oxidisability in subjects with mild hypercholesterolaemia. *Vasa* 2005;34:11–17.
- 20 Grzebyk E, Vennos C, Piwowar A: The Tibetan herbal formulas Padma 28 and Padma Circosan inhibit the formation of advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in vitro. Poster accepted for the International Phytotherapy Congress of the Swiss Medical Association for Phytotherapy, Winterthur, June 18–21 2014.
- 21 Ginsburg I, Rozenstein-Tsalkovich L, Koren E, Rosenmann H: The herbal preparation Padma 28 protects against neurotoxicity in PC12 cells. *Phytother Res* 2011; 25:740–743.
- 22 Ginsburg I, Sadovnik M, Oron M, Kohen R: Novel chemiluminescence-inducing cocktails, part II: measurement of the anti-oxidant capacity of vitamins, thiols, body fluids, alcoholic beverages and edible oils. *Inflammopharmacology* 2004;12:305–320.
- 23 Ruiz S, Pergola PE, Zager RA, Vaziri ND: Targeting the transcription factor Nrf2 to ameliorate oxidative stress and inflammation in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;83:1029–1041.
- 24 Uruno A, Furusawa Y, Yagishita Y, Fukutomi T, Muramatsu H, Negishi T, Sugawara A, Kensler TW, Yamamoto M: The Keap1-Nrf2 system prevents onset of diabetes mellitus. *Mol Cell Biol* 2013;33: 2996–3010.
- 25 Exner M, Raith M, Holzer G, Gmeiner B, Wagner O, Kapiotis S: Anti-inflammatory mechanisms of the Tibetan herbal preparation Padma 28 in the vessel wall. *Forsch Komplementmed* 2006;13(suppl 1):13–17.
- 26 Huang TC1, Lu KT, Wo YY, Wu YJ, Yang YL: Resveratrol protects rats from Aβ-induced neurotoxicity by the reduction of iNOS expression and lipid peroxidation. *PLoS One* 2011;6:e29102.
- 27 Guo ZJ, Niu HX, Hou FF, et al: Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway. *Antioxid Redox Signal* 2008;10:1699–1712.
- 28 Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M: AOPP and its relations with selected markers of oxidative/antioxidative system in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:188–192.
- 29 Yan SF, Ramasamy R, Schmidt AM: The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature. *Circ Res* 2010;106:842–853.
- 30 Ramasamy R, Yan SF, Schmidt AM: The diverse ligand repertoire of the receptor for advanced glycation endproducts and pathways to the complications of diabetes. *Vascul Pharmacol* 2012;57:160–167.
- 31 Jakuš V, Sándorová E, Kalinová J, Krahulec B: Monitoring of glycation, oxidative stress and inflammation in relation to the occurrence of vascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Physiol Res* 2014; Epub ahead of print. www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/prepress/932672.pdf.
- 32 Schwabl H, Vennos C: Chronische Entzündung und Extrazelluläre Matrix ECM: Ausgangspunkt für ein anti-inflammatorisches Interventionsschema. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 2007;19:269–276.
- 33 Ginsburg I, Vennos C, Koren E: Modulation synergistischer Prozesse bei Entzündungsvorgängen: Altern und Inflammaging. Das Beispiel Padma 28. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 2008;20:412–417.
- 34 Barak V, Kalickman I, Halperin T, Birkenfeld S, Ginsburg I: Padma 28, a Tibetan herbal preparation, is an inhibitor of inflammatory cytokine production. *Eur Cytokine Netw* 2004;15:203–209.
- 35 Neurauter G, Wirleitner B, Schroecksnadel K, Schennach H, Ueberall F, Fuchs D: Padma 28 modulates interferon-gamma-induced tryptophan degradation and neopterin production in human PBMC in vitro. *Int Immunopharmacol* 2004;4:833–839.
- 36 Jankowski S, Jankowski A, Zielinska S, Walczuk M, Brzosko WJ: Influence of Padma 28 on the spontaneous bactericidal activity of blood serum in children suffering from recurrent infections of the respiratory tract. *Phytother Res* 1991;5:120–123.
- 37 Jankowski A, Jankowska R, Brzosko WJ: Behandlung infektfälliger Kinder mit Padma 28. *Schweiz Zschr Ganzheitsmedizin* 1992;4(suppl 1):22–23.
- 38 Aslam MN, Fligel H, Lateef H, Fisher GJ, Ginsburg I, Varani J: Padma 28: a multi-component herbal preparation with retinoid-like dermal activity but without epidermal effects. *J Invest Dermatol* 2005;124: 524–529.
- 39 Aslam MN, Warner RL, Bhagavathula N, Ginsburg I, Varani J: A multi-component herbal preparation (PADMA 28) improves structure/function of corticosteroid-treated skin, leading to improved wound healing of subsequently induced abrasion wounds in rats. *Arch Dermatol Res* 2010;302:669–677.
- 40 Weseler A, Saller R, Reichling J: Comparative investigation of the antimicrobial activity of Padma 28 and selected European herbal drugs. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2002;9:346–351.
- 41 von Mural Portmann D: Parästhesien bei Diabetes mellitus – Therapieansätze mit Padma 28. *Schweiz Z Ganzheitsmed* 2010; 22:209–210.