

Glycowohl[®]

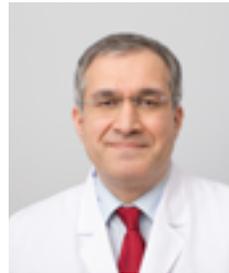
bei Diabetes



Fachinformation

Vorwort

Die Stoffwechselkrankheit Diabetes mellitus ist auf der ganzen Welt im Vormarsch. Gemäß Schätzungen der Internationalen Diabetes Föderation (IDF) leiden in Europa etwa 56 Millionen Personen an Diabetes, weltweit sind es 387 Millionen. Bis ins Jahr 2035 werden in Europa vermutlich etwa 69 Millionen und weltweit 590 Millionen an Diabetes erkrankt sein. In Deutschland gehen die Schätzungen von bis zu 10 Millionen Diabetikern aus.



Dr. Hari Sven Krishnan
Apotheker & Forscher

Als Heilpflanzenwohl AG wollen wir diesen Patienten mehr Lebensqualität schenken. Mit unserem neuen vom BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) offiziell zugelassenen Arzneimittel Glycowohl möchten wir einen wichtigen Beitrag zur unterstützenden Therapie von Patienten mit Typ 1 und Typ 2 Diabetes sowie auch bei Patienten mit einem Prä-Diabetes leisten. Die Wirksamkeit, Qualität und Sicherheit von Glycowohl ist amtlich bestätigt und durch klinische Studien umfassend belegt.

Glycowohl ist nicht verschreibungspflichtig und nur in Apotheken erhältlich (apothekenpflichtig). Es ist das erste und einzige OTC Arzneimittel für die Behandlung von Diabetikern.

Glycowohl ergänzt damit als pflanzliches Arzneimittel gezielt die ärztliche Therapie und kann somit helfen, bessere Behandlungsergebnisse bei Diabetikern zu erzielen.

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Hari Sven Krishnan

Inhalt

Glycowohl auf einen Blick	5
Charakterisierung von Glycowohl	11
Droge	11
Systematik	11
Glycowohl	13
Pharmakologie	15
Pharmakologische Untersuchungen zur Wirksamkeit	15
Präklinische Untersuchungen	16
Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit	24
Toxikologie	27
Untersuchungen an Samen und Früchten von Syzygium cumini	27
Untersuchungen an Blattmaterial von Syzygium cumini	28
Untersuchungen an der Rinde von Syzygium cumini	28
Schlussfolgerungen für die toxikologische Bewertung von Syzygium cumini	29
Sicherheitsprofil von Glycowohl	31
Gesamtbeurteilung zu Wirksamkeit und Sicherheit von Glycowohl	31
Literatur	33



Glycowohl auf einen Blick

Glycowohl: Ein modernes Phyto-Therapeutikum für Diabetiker

Mit Glycowohl steht in der Apotheke ein vom BfArM zugelassenes OTC Arzneimittel für die Zusatzbehandlung bei Diabetes zur Verfügung. Glycowohl enthält einen Extrakt aus dem indischen Jambulbaum (*Syzygium cumini*). In Studien konnte *Syzygium cumini* seine blutzuckersenkenden Eigenschaften mehrfach belegen. Nebenwirkungen wie beispielweise Hypoglykämien oder Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt. Glycowohl eignet sich daher ideal als wissenschaftlich belegte Zusatzempfehlung für Diabetiker in der Apotheke ergänzend zur ärztlich verordneten Therapie.

Erhöhte Blutzuckerwerte und Diabetes gehören zu den größten Gesundheitsrisiken überhaupt. Aktuell ist jeder zehnte Deutsche davon betroffen³. Mit Glycowohl steht jetzt ein vom BfArM zugelassenes OTC Arzneimittel für die Zusatztherapie bei Diabetikern zur Verfügung.

Glycowohl enthält einen Extrakt aus *Syzygium cumini* (Jambulbaum) in Form einer standardisierten Urtinktur. Die Gattung *Syzygium* gehört zur Familie der Myrtengewächse (Myrtaceae). *Syzygium cumini* ist im asiatischem Raum seit Jahrhunderten bekannt und vor allem in der indischen Heilkunde (Ayurveda) eines der am häufigsten verwendeten pflanzlichen Arzneimittel zur Behandlung und Vorbeugung von Diabetes.

Glycowohl kann dabei die ärztliche Therapie gezielt unterstützen bei allen Formen von Diabetes:

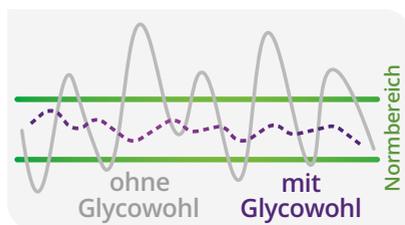
- 1 Diabetes Typ 1
- 2 Diabetes Typ 2
- 3 Erhöhtes Diabetes-Risiko (Prä-Diabetes oder familiäre Vorbelastung) oder erhöhte HbA1c Werte im Grenzbereich

Wissenschaftliche belegte Wirkung

Die Wirkstoffe des Jambulbaums sind seit Jahren Gegenstand systematischer wissenschaftlicher Untersuchungen. Für deren Einsatz im Kampf gegen Diabetes spricht neben der sehr guten Verträglichkeit ihr mehrfach belegter dualer Wirkmechanismus:

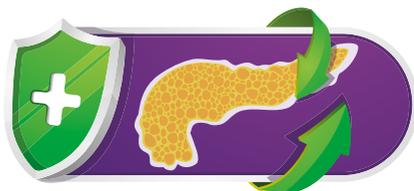
1. Sanfte Senkung des Blutzuckerspiegels

In klinischen Humanstudien konnte für Zubereitungen aus *Syzygium cumini* eine starke antidiabetische Wirkung mit einer signifikanten Verbesserung der Blutzuckerwerte nachgewiesen werden. Die Wirkung war vergleichbar mit der von chemisch-synthetischen Antidiabetika aus der Gruppe der Sulfonylharnstoffe. Ferner zeigte sich eine deutliche und progressive Verbesserung von Symptomen wie Polyurie, Polyphagie, Schwäche oder Gewichtsverlust.²



2. Schutz und Regeneration der Pankreaszellen

Bestimmte Flavonoide und Zimtsäurederivate des Jambulbaums, allen voran die stark antioxidativ wirkende Ferulasäure, zeichnen sich durch eine die Betazellen des Pankreas ebenso schützende wie regenerierende Wirkung aus. Damit, so die berechtigte Hoffnung zahlreicher Diabetologen, kann möglicherweise eine langfristige Verbesserung der endogenen Insulinproduktion bei Diabetikern herbeigeführt werden.⁴



Wirkprofil

Die bisher nachgewiesenen antidiabetischen Wirkmechanismen sind komplex. Positive Effekte auf Nüchternblutglucose, Glucosetoleranz sowie Glycogensynthese und Insulinfreisetzung ergänzen sich dabei in pharmakologisch sinnvoller Weise !:

1. **Hemmung der α -Glucosidase:** α -Glucosidasen sind im Darm für die Spaltung von Kohlenhydraten verantwortliche Enzyme. Eine Hemmung führt zu einer Verminderung der Resorption von Kohlenhydraten aus der Nahrung. Die Glukose-Konzentration im Blut steigt nach einer Mahlzeit entsprechend langsamer und weniger stark an.
2. **Hemmung des Enzyms DPP-IV:** Durch die Hemmung des Enzyms Dipeptidylpeptidase 4 (DPP-IV) wird der Abbau des Glucagon-like Peptid 1 (GLP-1) vermindert. Dies führt zur erhöhten Insulinausschüttung nach einer glucosehaltigen Mahlzeit. Zugleich wird über diesen Wirkmechanismus dem Risiko einer Unterzuckerung vorgebeugt. Auch viele chemisch-synthetische Antidiabetika verfolgen dieses moderne Wirkprinzip.
3. **Erhöhte Glucoseaufnahme:** In In-vitro-Modellen konnte der aktive Glucosetransport in die Zellen durch Jambulbaum-Extrakte deutlich erhöht werden. Zudem wurden verschiedene auf den aktiven Glucosetransport Einfluss nehmende Gene verstärkt exprimiert.⁴

Quellen: 1) Syama et al., *Syzygium cumini* seed exhibits antidiabetic potential via multiple pathways involving inhibition of α -glucosidase, DPP-IV, glycation, and ameliorating glucose uptake in L6 cell lines. *J Food Process Preserv.* 2018;42:e13464. 2) Kohli KR und Singh RH (1993). A clinical trial of jambu (*Eugenia jambolana*) in non-insulin-dependant diabetes mellitus. *J Res Ayurveda Siddha* 14(3-4):89-97 3) <https://www.welt.de/wissenschaft/ernaehrung/article159478582/Ueber-eine-Million-Deutsche-haben-Diabetes-und-wissen-es-nicht.html> 4) Anandharajan R et al (2006). In vitro glucose uptake activity of *Aegles marmelos* and *Syzygium cumini* by activation of Glut-4, PI3 kinase and PPARgamma in L6 myotubes. *Phytomedicine* 13(6):434-441.

Wichtig für das Beratungsgespräch

Glycowohl ist ein zeitgemäßes pflanzlich-homöopathisches Arzneimittel zur sicheren Zusatzbehandlung der ärztlichen Diabetes-Therapie. Die klinisch-pharmakologische Studienlage von Jambul-Extrakt ist überzeugend.

Auch aufgrund der sehr guten Verträglichkeit ist Glycowohl eine ideale Zusatzempfehlung für Diabetiker. Das Risiko von Unterzuckerungen ist nicht gegeben. Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten sind nicht bekannt.

Bei akuten Zuständen nehmen Erwachsene alle halbe bis ganze Stunde, höchstens 6-mal täglich, je 5 Tropfen ein. Bei chronischen Verlaufsformen sind 1- bis 3-mal täglich je 5 Tropfen empfohlen. Die Einnahme kann verdünnt mit ein wenig Wasser oder unabhängig von den Mahlzeiten erfolgen.



Glycowohl gibt es als Tropfen in folgenden Packungsgrößen:

50ml (PZN: 13749314, EVP: 29,95 Euro)

100ml (PZN: 13749320, EVP: 49,95 Euro)

Bei Interesse an Glycowohl stehen die Mitarbeiter des Kunden-Service-Center der Heilpflanzenwohl GmbH den Apothekenteams sehr gerne persönlich zur Verfügung (Telefon: +49 30 209 66 97 81).



Charakterisierung von Glycowohl

Das homöopathische Arzneimittel Glycowohl enthält als Wirkstoff eine homöopathische Urtinktur aus den getrockneten Früchten/Samen des Jambulbaumes, der von Botanikern auch *Syzygium cumini* genannt wird.

Droge

Syzygium cumini ist ein asiatischer immergrüner Laubbaum aus der Familie der Myrtengewächse. Weitere synonyme Bezeichnungen für *Syzygium cumini*, die in der Literatur zu finden sind, sind *Syzygium jambola* (Lam.) DC, *Eugenia jambolana* Lam., *Myrtus cumini* L. und *Eugenia cumini* (L.) Druce.

Systematik	
Ordnung	Myrtenartige (Myrtales)
Familie	Myrtengewächse (Myrtaceae)
Gattung	<i>Syzygium</i>
Art	<i>Syzygium cumini</i>
Wissenschaftliche Bezeichnung	<i>Syzygium cumini</i> (L.) SKEELS

Syzygium cumini erreicht eine durchschnittliche Wuchshöhe von 6 - 20 m und zählt zu den schnell wachsenden Bäumen. Nach 40 Jahren ist die endgültige Wuchshöhe erreicht. Die Früchte von *Syzygium cumini* sind rot bis schwarz gefärbt und ent-



halten ein weißlich bis rot gefärbtes Fruchtfleisch, welches einen sauren bis süßen Geschmack hat und zusammenziehend (adstringierend) wirkt. Geeignete Sorten können roh als Obst verzehrt oder verarbeitet werden. Aus den Früchten werden Saft, Wein, Spirituosen und Essig produziert. Im Fruchtfleisch eingebettet befinden sich bis zu fünf Samen.

Sein natürliches Verbreitungsgebiet erstreckt sich über den gesamten indischen Subkontinent bis nach Australien. Der Baum wird in seiner Heimat als heiliger Baum verehrt und neben buddhistischen Tempeln gepflanzt, da er der Überlieferung nach der Gottheit Krishna geweiht ist. Neben den essbaren Früchten führte auch der medizinische Nutzen des Jambulbaums, vor allem in der Behandlung von Diabetes mellitus, dazu, dass dieser Baum mittlerweile auch auf karibischen Inseln, Florida und Mauritius kultiviert wird.

Die Wirksamkeit dieser Pflanze für die Behandlung von Zuckerkrankheit ist seit langem bekannt und wird in der asiatischen und ajurvedischen Volksmedizin seit langem erfolgreich eingesetzt.

Seit Beginn des 20. Jahrhunderts wurde *Syzygium cumini* in Europa bereits in der Behandlung der Zuckerkrankheit eingesetzt und fand sich in medizinisch-pharmazeutischen Nachschlagewerken. In Deutschland ist die Arzneipflanze vor allem unter ihrem volkstümlichen Namen „Jambul“ in der homöopathischen Anwendung bekannt (Positiv bewertete Monographie BGA/BfArM der Kommission D als Zusatzmittel bei Zuckerkrankheit, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 54 a vom 17.03.1989). Neben der antidiabetischen Anwendung wird der Wirkstoff des Jambulbaums auch für die Linderung von Beschwerden von Magen und Pankreas, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse und anderen Erkrankungen eingesetzt. Medizinische Verwendung finden vor allem Samen, Früchte, Rinde und Blätter des Jambulbaumes. Eine blutzuckersenkende Wirkung wurde nachweislich für Samen und Früchte von *Syzygium cumini* beschrieben. *Syzygium cumini* enthält eine große Menge an Anthocyanen, Glucosiden, Elagsäure, Isoquercetin, Kampferol und Myrecetin.

Glycowohl

Glycowohl enthält als Wirkstoff eine Urtinktur aus *Syzygium cumini*. Die Urtinktur wird aus den getrockneten Früchten nach den Vorschriften des homöopathischen Arzneibuches hergestellt. Bei der Herstellung von Glycowohl wird die gesamte Frucht inklusive der Kerne verwendet, das heißt, alle relevanten Stoffe mit antidiabetogener Wirkung sind in der Urtinktur enthalten. Neben organoleptischen Eigenschaften (ethanolische, klare und bräunliche Flüssigkeit mit aromatischem Geruch) und den im HAB beschriebenen Parametern (DC, relative Dichte, Trockenrückstand) werden zusätzlich pH-Wert, Ethanolgehalt und mikrobielle Reinheit geprüft sowie eine Methanol-/Isopropylalkohol-Grenzbestimmung durchgeführt, um die Identität, Qualität und Reinheit zu überprüfen.

Die Wirkung von Glycowohl ist durch die gleichbleibende im homöopathischen Arzneibuch definierte Qualität gewährleistet. Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneimittelbildern ab. Dazu gehört die Verwendung als Zusatzmittel bei Zuckerkrankheit. Glycowohl kann dabei zur Senkung der Blutzuckerwerte beitragen (ohne Gefahr der Unterzuckerung).

Glycowohl ist gut verträglich bei unkomplizierter Anwendung und einfacher Dosierung.





Pharmakologie

Die blutzuckersenkende Wirkung der Samen und Früchte von *Syzygium cumini* ist im asiatischem Raum seit langer Zeit bekannt. *Syzygium cumini* ist dort eines der am häufigsten verwendeten pflanzlichen Arzneimittel zur Vorbeugung der Zuckerkrankheit [1-6]. Auch in Europa hat die Verwendung von *Syzygium* in der unterstützenden Anwendung bei Diabetes eine lange Tradition und ist in Deutschland mit einer Positiv-Monographie in der homöopathischen Anwendung belegt (Positiv bewertete Monographie BGA/BfArM der Kommission D als Zusatzmittel bei Zuckerkrankheit, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 54 a vom 17.03.1989). Bei Verwendung von Zubereitungen aus den Früchten oder Samen sind Blutzuckersenkungen um 30 % zu erwarten. Am blutzuckersenkenden Effekt beteiligte Inhaltsstoffe sind Flavonoide sowie lipophile Extraktbestandteile aus den Samen, die einen positiven Einfluss auf Nüchternglucose und Glucosetoleranz sowie Glycogensynthese und Insulinfreisetzung haben [7-8]. Die beobachteten antidiabetischen Effekte von Samenextrakt wurden zum Teil auf den Inhaltsstoff Ferulasäure zurückgeführt. Ferulasäure wirkt bei Diabetes möglicherweise über eine Regeneration der Betazellen der Bauchspeicheldrüse, an der auch antioxidative Effekte beteiligt sein können [9]. Die antioxidativen Eigenschaften der Inhaltsstoffe von *Syzygium cumini* tragen wesentlich zum Gesamteffekt bei. Dies zeigt sich bei der Messung von Parametern von oxidativem Stress und lässt sich auch pharmakologisch belegen [10].

Pharmakologische Untersuchungen zur Wirksamkeit

In der Literatur findet sich eine Vielzahl von experimentellen Untersuchungen zur Blutzuckersenkung durch *Syzygium cumini* Zubereitungen sowie zahlreiche Fallberichte zur Behandlung des Diabetes mit Zubereitungen aus *Syzygium cumini* [11-12]. Spezifisch wurde auch in einer wissenschaftlichen Untersuchung die Urtinktur aus *Syzygium jambolanum* positiv bestätigt, und damit die Zubereitungsform von Glycowohl, die aktuell therapeutischen Einsatz bei Diabetes vom Typ 2 findet [13]. Ergebnisse weiterer präklinischer und klinischer Untersuchungen von Zubereitungen aus den Früchten und Samen von *Syzygium cumini* sind im Folgenden näher beschrieben. In den meisten Untersuchungen konnte ein antidiabetischer Effekt bestätigt werden.

Präklinische Untersuchungen

Experimentelle Untersuchungen

Verschiedene Autoren bescheinigen *Syzygium cumini* als traditionelle indische Arzneipflanze einen antidiabetischen Effekt [14-16]. Eine plausible Erklärung für den antidiabetischen Effekt findet die traditionelle Verwendung von *Syzygium cumini* bei Diabetes in der experimentell nachgewiesenen Verbesserung der Insulinausschüttung und der Hemmung des Insulinabbaus [17].

In frühen In-vitro-Untersuchungen zeigte sich eine Hemmung kohlenhydratabbauender Enzyme um ca. 30 % durch gepulverte Samen von *Syzygium* [18,19]. Ähnliche Beobachtungen wurden auch mit dem Perikarp, den Früchten und der Rinde gemacht [20-21]. Nachdem zwischenzeitlich der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten auf tierexperimentellen Studien lag, wurden die Beobachtungen aus dem späten 19. Jahrhundert in jüngster Zeit durch neue In-vitro-Arbeiten ergänzt und bestätigt. So erwies sich die lipophile Fraktion aus den Samen von *Syzygium cumini* als Hemmstoff der α -Amylase und α -Glucosidase in vitro. Mit den Blättern wurde dieser Effekt dagegen nicht nachgewiesen. Eine ebenfalls nachgewiesene Hemmung der Adenosindeaminase – beteiligt an der Deaktivierung von Insulin – bietet einen weiteren Angriffspunkt im Glucosestoffwechsel [22-27]. Der antidiabetische Effekt scheint somit seine Wirkung über eine Regulation gestörter enzymatischer Vorgänge im Glucosestoffwechsel zu entfalten [24,25].

Bestimmte methanolische Extraktfraktionen erhöhten im Zellmodell den aktiven Glucosetransport in die Zellen hinein. Zudem wurden durch die methanolische Fraktion sowie den ethanolischen Extrakt verschiedene Gene des Glucosetransports verstärkt exprimiert [28, 29].

Antidiabetische Effekte von *Syzygium*-Früchten in vivo

Die blutzuckerregulierende Wirkung von *Syzygium*-Früchten wurde frühzeitig tierexperimentell beobachtet, zum Beispiel im Modell des Phloridzin-induzierten Diabetes am Hund. 18 g Fruchtextrakt pro Tag führte bei allen Tieren zu einer 90%igen Reduktion der renalen Glucoseausscheidung [30].

Obwohl Shrotri 1963 unter seinen Versuchsbedingungen mit einem wässrigen Extrakt aus den Früchten im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes des Hundes und des Kaninchens keinen signifikanten Effekt feststellen konnte, konnte Sharma 2006 im gleichen Modell des Alloxan-induzierten Diabetes am Kaninchen nach 15-tägiger oraler Applikation von wässrigem und ethanolischem Extrakt des Fruchtfleisches antidiabetische Effekte nachweisen [31-32].

Für das Fruchtfleisch wurden antidiabetische Effekte auch im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes beobachtet. Die Autoren berichten über ein schnelleres Eintreten des Effektes im Vergleich mit den Samen. Als Mechanismus stellen die Autoren eine Steigerung der Insulinausschüttung und eine Hemmung des Insulinabbaus zur Diskussion [33].

Pepato et al. untersuchten die Effekte von Zubereitungen aus dem Fruchtfleisch von *Syzygium cumini* auf den Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte, konnten aber keine Effekte auf die diabetischen Parameter feststellen [34]. Tanwar et al. verwendeten erneut das Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte für die Testung von Fruchtfleisch aus *Syzygium cumini*. Das Fruchtfleisch wurde fraktioniert und die Fraktionen einer Testung unterworfen. Die orale Gabe an Ratten in einer Dosis von 10-20 mg/kg zeigte für eine Fraktion mit niedermolekularen Inhaltsstoffen einen signifikanten und dosisabhängigen Rückgang der Blutglucose ($p < 0,001$). Bei 15 mg/kg zeigte sich eine Verbesserung bei Harnstoff, Kreatinin, Urinvolumen, Zucker im Urin und Mikroalbuminurie. Auch die renale Hypertrophie war signifikant reduziert [35].

Die auf den ersten Blick widersprüchlichen Resultate der In-vitro-Untersuchungen verdeutlichen, dass *Syzygium cumini* einen blutzuckersenkenden Effekt entfalten kann, die Behandlungsparameter (z. B. Art der Zubereitung, Dosis und Dauer der Anwendung)

hierbei aber einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit zu haben scheinen.

Antidiabetische Effekte von Syzygium-Samen in vivo

Die Samen sind hinsichtlich des antidiabetischen Effektes wesentlich besser untersucht als die Früchte, Rinde oder Blätter. Die Ergebnisse waren nicht immer einheitlich positiv.

Es zeigte sich, dass der ethanolische Extrakt aus den Samen wesentlich effektiver ist als wässrige Zubereitungen.

Der ethanolische Extrakt erreichte im experimentellen Versuch die Wirkstärke von Tolbutamid und Glimperid (orale Antidiabetika). Bei Gabe von 4 g/kg der Samen wurde eine Reduktion des Blutzuckerspiegels um 42,4 % und eine verbesserte Glucosetoleranz erreicht. Im Gegensatz zu Glimperid erzeugt der ethanolische Extrakt aus den Samen von *Syzygium cumini* im gesunden Organismus keine Hypoglykämie [12, 36-37].

Den Samen von *Zyzygium cumini* konnte ein ähnlicher Effekt wie den oralen Antidiabetika Tolbutamid und Glimperid bescheinigt werden [12, 36-37].

Die perorale Gabe von 50 mg/kg eines Extraktes aus den Samen über 32 Tage führte bei Alloxan-vorbehandelten Ratten zunächst zu einer vorübergehenden Erhöhung, nach sieben Tagen jedoch zu einer Erniedrigung der Blutzuckerspiegel auf Normalwerte. Wurde mit der oralen Gabe von 50 mg/kg Extrakt (mit Dosiserhöhung auf 250 mg/kg nach 20 Tagen für die Dauer von sieben Tagen) erst fünf Tage nach Alloxaninjektion begonnen, so verschwanden Glucosurie und Hyperglykämie vollständig. Außerdem verringerte sich die mit dem Diabetes einhergehende erhöhte Flüssigkeitsaufnahme. Bei gesunden, nicht-diabetischen Tieren war der antidiabetische Effekt deutlich geringer ausgeprägt, aber immer noch dosisabhängig in Form einer Senkung von Blutglucosespiegeln nachweisbar. Auch im Glucosetoleranztest zeigte sich ein verbessertes Ansprechen (10-30 %), wobei der Effekt in den normoglykämischen Tieren begrenzt

war [39-41]. Antidiabetische Effekte wurden auch am Kaninchen und an Wüstenratten beobachtet. So reduzierte ein nicht näher spezifizierter Extrakt aus *Syzygium cumini* bei der spontan-diabetischen Wüstenmaus den Blutzuckerspiegel um 60-70 %, und verhinderte auch Katarakt-Symptome [42].

Bei gesunden Ratten führte die tägliche orale Gabe von Samen in Wasser (170-510 mg/Tier) über 2 Wochen zu einer Erniedrigung der Blutzuckerspiegel gegenüber der Kontrollgruppe um ca. 50 %. Der Effekt entsprach dem der Gabe von 40 mg Chlorpropamid/Tier. Gleichzeitig erhöhte sich die Cathepsin-B-Aktivität unter Chlorpropamid um das 9,3fache, unter *Syzygium*-Samen um das 2,4-6,8fache [43].

Die orale Gabe von 1 g/kg Samen in einer Casein-Diät senkte im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte die postprandialen Blutzuckerwerte und die Blutfettwerte auf ein mit Phenformin vergleichbares Maß [44].

Nair et al. testeten die Samen im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte in einer Dosis von 1-6 g/kg. Der optimale Effekt hinsichtlich einer Senkung des Blutglucosespiegels wurde mit 4 g/kg erreicht (Reduktion um 42,4 %). Die Glucosetoleranz war verbessert. Der Effekt war vergleichbar mit dem von Tolbutamin, trat aber später ein und hatte eine kürzere Dauer [45].

Die sechswöchige orale Gabe von 2,5 und 5 g/kg eines wässrigen Extraktes aus den Samen von *Syzygium cumini* führte bei Ratten zu einer signifikanten Reduktion von Blutglucose. Bei 7,5 g/kg war dagegen kein signifikanter Effekt festzustellen. Bei 5 g/kg wirkte der Extrakt aber stärker als Glibenclamid [52].

Grover et al. beobachteten an diabetischen Ratten unter Gabe von *Syzygium cumini* stärkere hypoglykämische Effekte als mit *Tinospora cordifolia* und *Mucuna pruriens*. Darüber hinaus trug die Zubereitung auch zur Normalisierung von Glykogengehalten in Leber- und Skelettmuskelzellen sowie der Aktivität verschiedener Enzyme des Zuckerstoffwechsels bei [46]. Außerdem schwächten die Samen von *Syzygium cumini* auch Parameter der diabetischen Neuropathie im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes bei der Ratte ab [47].

Auch eine Verringerung der Insulinresistenz nach Fructosefütterung konnte an Ratten nachgewiesen werden. Eine 15-tägige Behandlung mit bis zu 400 mg/Tag eines wässrigen und alkoholischen Extraktes aus den Samen von *Syzygium cumini* verhinderte den Anstieg von Blutzucker und Insulin bei Fructose-gefütterten Tieren [48].

Bei Mäusen mit Streptozotocin-induziertem Diabetes führte die Gabe von Extrakt aus den Samen von *Syzygium cumini* (200 mg/kg) über 50 Tage zu einer Reduktion des Glucoseblutspiegels um 20,8 %. Der Extrakt hatte zudem einen positiven Effekt auf die gastrointestinale Passagezeit [49]. Pandey und Khan untersuchten den Effekt einer oralen Gabe von Extraktfraktionen aus den Samen von *Syzygium cumini* auf Glucosetoleranz und Nüchtern-glucose beim Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte. Der hypoglykämische Effekt konnte auf die wasserlösliche Fraktion des Gesamtextraktes zurückgeführt werden [6].

Folgende antidiabetische Effekte konnten für *Syzygium cumini* nachgewiesen werden:

- ▶ Reduktion des Blutzuckerspiegels
- ▶ Verbesserung der Glucosetoleranz

Außerdem:

- ▶ Reduktion der mit dem Diabetes einhergehenden erhöhten Flüssigkeitsaufnahme
- ▶ Normalisierung von Glykogengehalten in Leber- und Skelettmuskelzellen sowie der Aktivität verschiedener Enzyme des Zuckerstoffwechsels
- ▶ Schwächung der Parameter der diabetischen Neuropathie

Im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte verbesserte die Gabe von 200 mg/kg eines Extraktes aus den Samen von *Syzygium cumini* den Blutzuckerspiegel und schützte bei 4-monatiger Gabe vor der Entwicklung von Katarakt-Beschwerden am Auge [50].

Kar et al. fanden hypoglykämische Effekte im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte. Innerhalb einer Woche sanken bei täglicher Gabe von 250 mg/kg eines ethanolschen Extraktes aus dem Samen (Auszugsmittel 95 % Ethanol, DER ca. 9:1) die Blutglucosewerte von 185 auf 95 mg/dl, und der (allerdings auch zu Beginn der Untersuchung nur schwach ausgeprägte) Faktor Glucose im Urin war nicht mehr nachweisbar [15].

Sharma et al. setzten das Modell des Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte für die Untersuchung antidiabetischer Effekte von ethanolschen Extrakten aus dem Samen von *Syzygium cumini* ein. Sie fanden eine Verbesserung der diabetischen Parameter und der Blutfettwerte nach 15-tägiger oraler Gabe von 100 mg/kg des Extraktes [51].

Die 6-wöchige orale Gabe eines wässrigen Extraktes aus dem Samen von *Syzygium cumini* an Ratten führte im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes zu einer Verbesserung von Parametern für diabetisch induzierte Gewebeschäden am Gehirn. Der ethanolsche Extrakt hatte bei 100 mg/kg einen besseren Effekt als der wässrige Extrakt mit 5 g/kg. Bei 150 mg/kg wurde eine Senkung der Glucosespiegel im Blut und im Urin beobachtet [53-54].

Ravi et al. untersuchten die hypoglykämischen Effekte verschiedener Partien der Samen von *Syzygium cumini* im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte. Die stärkste antidiabetische Aktivität fand sich im Kern im Vergleich zur Samenschale. Gleichzeitig fanden sich eine Verbesserung der Lebertransaminasen, eine Normalisierung der Lipidwerte, antioxidative Effekte und eine Verbesserung der Pankreasfunktion [55-58].

Eine Kombination aus den wässrigen Extrakten von *Gymnema sylvestre*, *Syzygium cumini* (Samen), *Momordica charantia*, *Azadirachta indica*, *Cassia auriculata*, *Aegle marmelos*, *Withania somnifera* und *Curcuma longa* wurde im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Maus auf hypoglykämische Effekte untersucht. Die Kombination wurde in Dosen von 100-600 mg/kg sowohl akut als auch chronisch (6 Wochen) verabreicht. Sowohl bei gesunden als auch diabetischen Tieren wurden hypoglykämische Effekte und eine Verbesserung der Glucosetoleranz beobachtet. Die Kombination verbesserte die Werte von Triglyceriden, Cholesterin, Transaminasen,

Harnstoff und Kreatinin. Die histopathologische Untersuchung ergab einen leberprotektiven Effekt vor Streptozotocin-induzierten Veränderungen [59].

Im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte führte die 15-tägige Fütterung der Tiere mit 500-1000 mg eines Pulvers aus den Samen von *Syzygium cumini* zu einer Verbesserung der diabetischen Parameter. Die Untersuchung der subakuten Toxizität mit bis zu 5 g/kg des Pulvers ergab keine Mortalität oder abnorme Befunde [38].

Mallick et al. stellten einen methanolischen Trockenextrakt aus den Samen von *Syzygium cumini* her. Dieser Extrakt wurde im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes eingesetzt. Die diabetischen Ratten erhielten den Extrakt oral in der Dosis von 800 mg/kg täglich über 14 Tage. Eine weitere Gruppe erhielt einen Trockenextrakt aus Bananenwurzeln, und eine wurde mit der Kombination (1:1, Dosierung wie oben) getestet. Beide Extrakte senkten den Nüchternzucker, die Kombination erwies sich aber als effektiver. Ähnliche Befunde ergaben sich für Glykogenspiegel und den Seruminsulinspiegel: Verbesserungen wurden mit beiden Extrakten beobachtet, eine Normalisierung mit der Kombination [60, 61].

Mallick et al. setzten im Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte eine Kombination aus wässrig-methanolischen Extrakten aus *Musa paradisiaca*, *Tamarindus indica*, *Syzygium cumini* and *Coccinia indica* im Verhältnis 2:2:1:1 ein. Eine Dosis von 120 mg/Tag über 14 Tage verbesserte Nüchtern-glucose und Insulinspiegel, sowie die diabetisch geschädigte testikuläre Funktion. Es wurden keinerlei toxische Effekte auf Körpergewichtsentwicklung und Lebertransaminasen beobachtet [62].

Der ethanolische Extrakt aus den Samen von *Syzygium cumini* verbesserte im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes der Ratte signifikant die Blutzuckerwerte. Histopathologisch zeigte sich eine Verbesserung auf der Ebene der Inselzellen. Die Wirkung des Extraktes auf den Blutzuckerspiegel hielt auch nach Beendigung der Extraktgabe für weitere 2 Wochen an [63].

Mandel et al. untersuchten die Ether-Fraktion des ethanolischen Extraktes aus den Samen von *Syzygium cumini* im Modell des Strepto-

zotocin-induzierten Diabetes der Ratte. Die orale Gabe der Extraktfraktion verbesserte die diabetischen Parameter. Der Effekt wurde auf Ferulasäure als Inhaltstoff zurückgeführt. Dieser Inhaltstoff zeigt an gesunden Ratten keinen hypoglykämischen Effekt. Entsprechend könnte der Wirkmechanismus mit den in dieser Studie beobachteten regenerierenden Effekten an den Betazellen der Bauchspeicheldrüse und/oder den antioxidativen Effekten der Ferulasäure im Zusammenhang stehen [9].

***Syzygium cumini* bewirkt eine Steigerung der Aktivität der Schlüsselenzyme der Glykolyse und eine Hemmung der Aktivität der Enzyme der Gluconeogenese [8].**

Sharma et al. verwendeten das Modell des Streptozotocin-induzierten Diabetes der Ratte für die Testung eines flavonoidreichen Extraktes aus dem Samen von *Syzygium cumini*. Gemessen wurden die Reduktion von Nüchtern-glucose und der Effekt im Glucosetoleranztest, sowie die Parameter der Glycogensynthese. Der Extrakt bewirkte signifikante Verbesserungen dieser Parameter und steigerte darüber hinaus die Insulinfreisetzung aus den Inselzellen der Bauchspeicheldrüse um 16 % gegenüber Kontrolle [7].

Diese Beobachtung wurde aktuell von der gleichen Arbeitsgruppe im Modell des Alloxan-induzierten Diabetes des Kaninchens bestätigt. Der Effekt auf den Blutglucosespiegel wurde auf die lipophil extrahierbaren Bestandteile der Samen zurückgeführt. In vitro zeigte sich eine deutliche Steigerung der Insulinsekretion aus pankreatischen Inselzellen sowie eine Steigerung der Aktivität der Schlüsselenzyme der Glykolyse und eine Hemmung der Aktivität der Enzyme der Gluconeogenese [8].

Panda et al. beobachteten bei oraler Gabe der Ethylacetatfraktion aus den Samen von *Syzygium cumini* eine Normalisierung von Serum-glucose, Lipidprofilen, Glucosetoleranz und Glycogenspiegel in Leber und Muskel. Die Applikation erfolgte oral in der Dosis von 200 mg/kg über 90 Tage an Ratten mit Streptozotocin-induziertem Diabetes. Die Kombination mit einem Extrakt aus *Musa paradisiaca* erwies sich als noch effektiver als die Einzelgaben der Extrakte [64].

Klinische Untersuchungen zur Wirksamkeit

Erste Berichte über antidiabetische Effekte der Samen stammen aus dem Jahr 1885: Clasius berichtete, dass die Gabe von Pulver aus den Samen von *Syzygium* bei drei diabetischen Patienten zu einem bedeutenden Rückgang der Zuckerausscheidung geführt hat, mit Senkungen des Urinvolumens um bis zu 50 % und Reduktionen der renalen Zuckerausscheidung um bis zu 65 % nach dreiwöchiger Gabe [65]. Eine Vielzahl weiterer klinischer Beobachtungen mit Zubereitungen aus *Syzygium cumini*-Samen wurden im Verlaufe dieses Jahrhunderts beschrieben.

Die antidiabetische Wirksamkeit wurde anhand der Reduktion des Urinvolumens als auch durch Messung des Glukosespiegels im Urin bestimmt und die Behandlung mit *Syzygium cumini* lieferte in den meisten Fällen überzeugende Ergebnisse. Mahomed belegte 1888, dass der Effekt von *Syzygium cumini*-„Perlen“ auf Glucose im Urin reproduzierbar ist: Bei Gabe von 3x täglich 130 mg Perlen war der Urin nach einer Woche zuckerfrei. Durch ein Absetzexperiment konnte der Effekt wiederholt werden [66]. Eine klinische Untersuchung zu den blutzuckersenkenden Effekten des Fruchtfleisches von *Syzygium cumini* an einer kleinen Untersuchungspopulation mit fünf Diabetikern zeigte keine überzeugenden Ergebnisse [67].

Weitere Studien mit den Samen von *Syzygium cumini* bestätigten im Gegensatz dazu erneut einen starken antidiabetischen Effekt. In einer Studie mit über 30 Patienten mit Typ-2-Diabetes erhielten die Patienten über drei Monate 3 x 4 g Samenpulver/Tag. Monatlich wurde ein oraler Glucosetoleranztest durchgeführt. Dabei zeigte sich eine deutliche und progressive Verbesserung von Symptomen wie Polyurie, Polyphagie, Schwäche oder Gewichtsverlust. Der Glucosetoleranztest war nach drei Monaten signifikant gebessert. Nach zwei Monaten Behandlung waren die Werte nach einer und nach zwei Stunden gegenüber dem Kontrollwert um 30 % niedriger. Die Autoren bescheinigten den Samen einen ähnlichen Effekt wie mit dem oralen Antidiabetikum Chlorpropamid [68].

Bopp et al. führten klinische Untersuchungen mit einem wässrigen Extrakt aus den Samen von *Syzygium cumini* durch. Getestet wurde der Einfluss des Extraktes auf das Enzym Adenosindeaminase bei Diabetikern – ein Enzym, das an der Deaktivierung von Insulin be-

teiligt ist. Tatsächlich korrelierte in der Studie ein erhöhter Blutzuckerspiegel mit einer höheren Enzymaktivität. Dies könnte auf einen Wirkmechanismus der antidiabetischen Effekte von *Syzygium cumini* über die Regulation enzymatischer Vorgänge hinweisen [23].





Toxikologie

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen an *Syzygium cumini* zeigen kein toxikologisches Risiko. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der ayurvedischen und europäischen Medizin mit Zubereitungen aus *Syzygium cumini* wurden keine speziellen toxikologischen Untersuchungen zu Glycowohl durchgeführt. Exemplarisch sind im Folgenden Ergebnisse toxikologischer Untersuchungen verschiedener Pflanzenteile von *Syzygium cumini* aufgelistet und bewertet.

Untersuchungen an Samen und Früchten von *Syzygium cumini*

Protektive Effekte vor strahlungsinduzierten Schäden wurden für die orale, intraperitoneale und intravenöse Gabe von Extrakten aus dem Samen von *Syzygium cumini* an Mäusen beobachtet. Die Vorbehandlung der Tiere führte zu einer höheren Überlebensrate und einer Reduktion der Symptome der Strahlenkrankheit nach Exposition gegenüber einer normalerweise tödlichen Strahlendosis [69].

Bartolome et al. führten Untersuchungen zur Genotoxizität von *Syzygium cumini* in einem In-vitro-Modell an *Escherichia coli* RS4U durch. Getestet wurde das Verhalten gegenüber den Genotoxinen Mitomycin C, Nalidixinsäure und Wasserstoffperoxid. Ein wässriger Extrakt aus *Syzygium cumini* hemmte in allen drei Fällen die Genotoxizität der Testsubstanzen. Der anti-genotoxische Effekt wurde im Rec-Assay bestätigt [70].



Untersuchungen an Blattmaterial von *Syzygium cumini*

Die Effekte verschiedener Konzentrationen von Extrakt aus den Blättern von *Syzygium cumini* (0-100 µg/ml) wurden in kultivierten humanen Lymphozyten auf Veränderungen von Strahlung induzierter Mikronucleus-Bildung untersucht. Es wurde ein dosis-abhängiger protektiver Effekt von Strahlung bedingten Schäden beobachtet [71]. Dieser Effekt wurde in der Folge in In-vivo-Experimenten bestätigt. 5-tägige Gabe von Blattextrakt aus *Syzygium cumini* an Mäuse in Dosen von 20-40 mg/kg verringerte die Mortalität bei Bestrahlung mit tödlichen Dosen von Gammastrahlung, und reduzierte die Symptome der Strahlenkrankheit [72]. 7-tägige Vorbehandlung von Mäusen mit Blattextrakt von *Syzygium cumini* führte zu einer signifikanten Reduktion von Tetrachlorkohlenstoff-induzierter Lebertoxizität, was sich insbesondere an einer Reduktion der Transaminasewerte im Vergleich zu Kontrolle zeigte [73].

Untersuchungen an der Rinde von *Syzygium cumini*

Ein ethanolscher Extrakt aus der Rinde von *Syzygium cumini* zeigte keine Toxizität an Mäusen bis zu einer Dosis von 10,125 g/kg p.o. Bei der Testung auf ulcerogene Effekte zeigten sich bei oraler Gabe an Ratten keinerlei gastrische Läsionen [74].



Schlussfolgerungen für die toxikologische Bewertung von *Syzygium cumini*

Toxikologische Daten mit anderen Pflanzenteilen sind für die Bewertung der Früchte/Samen nicht direkt verwendbar. Dass entsprechende Daten hier dennoch aufgeführt sind, dient lediglich der Verdeutlichung, dass in bislang keinem Pflanzenteil von *Syzygium cumini* toxische Inhaltsstoffe gefunden wurden bzw. für keinen dieser Pflanzenteile Verdachtsmomente toxischer Effekte existieren. Diese Beobachtungen sind somit eine indirekte Unterstützung der Aussage eines Fehlens eines relevanten toxikologischen Risikos.





Sicherheitsprofil von Glycowohl

In die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Glycowohl fließen gesammelte Daten zu pharmakologischen, toxikologischen und klinischen Untersuchungen von Zubereitungen aus *Syzygium cumini* als auch Fallberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen ein.

Gesamtbeurteilung zu Wirksamkeit und Sicherheit von Glycowohl

Dem pharmazeutischen Unternehmer wurden seit Übertragung der Zulassung im Jahr 2002 keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet. In der Literatur wurden ebenfalls keine Berichte, klinischen Studien oder experimentellen Arbeiten über *Syzygium cumini* bzw. *Syzygium jambolanum* (= *Eugenia jambolanum*) identifiziert, die Anlass zu einer geänderten Beurteilung der Arzneimittelsicherheit bzw. des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Glycowohl geben. Die hier dargestellten und publizierten Arbeiten bestätigen die bekannten antidiabetischen Eigenschaften, welche für die therapeutische Anwendung als Zusatzmittel bei Diabetes in Ableitung vom homöopathischen Arzneimittelbild von Nutzen sind. Zusätzlich dazu zeigt *Syzygium cumini* antioxidative Effekte und hat einen positiven Einfluss auf den Lipidstoffwechsel – beides Effekte, die den positiven Nutzen für eine ganzheitliche Regulation bei Stoffwechselerkrankungen unterstützen.

Auch aus den tierexperimentellen Untersuchungen wurden keine unerwünschten Ereignisse berichtet. Es ergaben sich ebenfalls keine Hinweise auf toxische Eigenschaften in den untersuchten Dosierungen. Fallberichte über unerwünschte Arzneimittelreaktionen wurden seit der Übertragung der Zulassung ebenfalls nicht identifiziert. Hinweise auf neue Nebenwirkungen, Gegenanzeigen, Gewöhnung, Abhängigkeit oder Missbrauch liegen damit nicht vor.

Zusammenfassend kann Glycowohl als sicheres Arzneimittel mit guter Verträglichkeit und positiven Nutzen-Risiko-Profil für die unterstützende Behandlung bei Diabetes mellitus bewertet werden.

Literatur

- 1 Anon., *Syzygium cumini* (Linn.) Skeel. (= *Eugenia Jambolana* Lam.) (Fam. Myrtaceae)', in *Medicinal Plants of Bangladesh with Constituents and Uses*, ed. by A. Ghani (Dhaka: Asiatic Society of Bangladesh, 2003), p. 397.
- 2 *Syzygium cuminii* (Linn.) Skeels', in *Indian Medicinal Plants*, ed. by C. P. Khare (Berlin, Heidelberg: Springer, 2007), pp. 637-38.
- 3 Ayyanar M, Subash-Babu P (2012). *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A Review of Its Phytochemical Constituents and Traditional Uses. *Asian Pac J Trop Biome.* 2. 240-6.
- 4 Ayyanar M, Subash-Babu P, Ignacimuthu S (2013). *Syzygium cumini* (L.) Skeels., a Novel Therapeutic Agent for Diabetes: Folk Medicinal and Pharmacological Evidences. *Complement Ther Med.* 21. 232-43.
- 5 Ocvirk S, Kistler M, Khan S, Talukder SH, and Hauner H (2013). Traditional Medicinal Plants Used for the Treatment of Diabetes in Rural and Urban Areas of Dhaka, Bangladesh - an Ethnobotanical Survey. *J Ethnobiol Ethnome.* 9. 43.
- 6 Pandey M und Khan A (2002). Hypoglycaemic effect of defatted seeds and water soluble fibre from the seeds of *Syzygium cumini* (Linn.) skeels in alloxan diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 40(10):1178-1182.
- 7 Sharma B, Balomajumder C und Roy P (2008). Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoid rich extract from *Eugenia jambolana* seeds on streptozotocin induced diabetic rats. *Food Chem Toxicol* 46(7):2376-2383.
- 8 Sharma SB, Rajpoot R, Nasir A, Prabhu KM und Murthy PS (2010). Ameliorative effect of active principle isolated from seeds of *Eugenia jambolana* on carbohydrate metabolism in experimental diabetes. *eCAM* doi:10.1093/excam/nep233:1-9.
- 9 Mandal S, Barik B, Mallick C, De D und Ghosh D (2008). Therapeutic effect of ferulic acid, an ethereal fraction of ethanolic extract of seed of *Syzygium cumini* against streptozotocin-induced diabetes in male rat. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 30(2):121-128.
- 10 Ghosh A, Jana K, Ali KM, De D, Chatterjee K, Ghosh D (2013). *Andrologia* (Hrsg.): Corrective Role of *Eugenia Jambolana* on Testicular Impairment in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Albino Rat: An Approach through Genomic and Proteomic Study. 2013 (Wiley Online Library (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.12081/abstract>))
- 11 Helmstädter A (2007). Antidiabetic drugs used in Europe prior to the discovery of insulin. *Pharmazie* 62(9):717-720.
- 12 Helmstädter A (2008). *Syzygium cumini* (L.) SKEELS (Myrtaceae) against diabetes - 125 years of research. *Pharmazie* 63(2):91-101.
- 13 Maiti S, Ali KM, Jana K, Chatterjee K, De D, and Ghosh D (2013). Ameliorating Effect of Mother Tincture of *Syzygium Jambolanum* on Carbohydrate and Lipid Metabolic Disorders in Streptozotocin-Induced Diabetic Rat: Homeopathic Remedy. *J Nat Sci Biol Med.* 4. 68-73.
- 14 Grover JK, Yadav S und Vats V (2002b). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *J Ethnopharmacol* 81(1):81-100.
- 15 Kar A, Choudhary BK und Bandyopadhyay NG (2003). Comparative evaluation of hypoglycaemic activity of some Indian medicinal plants in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 84(1):105-108.

- 16 Khan, B., Arayne, M. S., Naz, S., and Mukhtar, N. (2005). Hypoglycemic activity of aqueous extract of some indigenous plants. *Pak. J. Pharm. Sci.* 18 (1): 62-64.
- 17 Rizvi SI, Mishra N (2013). Traditional Indian Medicines Used for the Management of Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2013. 712092.
- 18 Balfour TAE (1889). Report on the therapeutics and chemistry of jambul seed. *New Commercial Plants and Drugs* 11:26-34.
- 19 Christy T (1887). Jambul. *New Commercial Plants and Drugs* 10:63-67.
- 20 Colosanti G (1895). Über den therapeutischen Werth des *Syzygium jambolanum*. *Ther Wschr* 2:776-781; 800-804; 815-822; 837-841; 856-865.
- 21 Hildebrandt H (1892). Zur Wirkungsweise des *Syzygium jambolanum* beim Diabetes mellitus. *Berl Klin Wschr* 29:5-7.
- 22 Bhat M, Zinjarde SS, Bhargava SY, Kumar AR, Joshi BN (2011). Antidiabetic Indian Plants: A Good Source of Potent Amylase Inhibitor. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011. 810-207.
- 23 Bopp A, De Bona KS, Belle LP, Moresco RN und Moretto MB (2009). *Syzygium cumini* inhibits adenosine deaminase activity and reduces glucose levels in hyperglycemic patients. *Fundam Clin Pharmacol* 23(4):501-507.
- 24 Karthic K, Kirthiram KS, Sadasivam S und Thayumanavan B (2008). Identification of alpha amylase inhibitors from *Syzygium cumini* Linn seeds. *Indian J Exp Biol* 46(9):677-680.
- 25 Kotowaroo MI, Mahomoodally MF, Gurib-Fakim A und Subratty AH (2006). Screening of traditional antidiabetic medicinal plants of Mauritius for possible alpha-amylase inhibitory effects in vitro. *Phytother Res* 20(3):228-231.
- 26 Saha S, Verma R (2012). Inhibitory Potential of Traditional Herbs on Alpha-Amylase Activity. *Pharm Bio.,* 50. 326-31.
- 27 Shinde J, Taldone T, Barletta M, Kunaparaju N, Hu B, Kumar S, Placido J und Zito SW (2008). Alpha-glucosidase inhibitory activity of *Syzygium cumini* (Linn.) Skeels seed kernel in vitro and in Goto-Kakizaki (GK) rats. *Carbohydr Res* 343(7):1278-1281.
- 28 Anandharajan R, Jaiganesh S, Shankernarayanan NP, Viswakarma RA und Balakrishnan A (2006). In vitro glucose uptake activity of *Aegles marmelos* and *Syzygium cumini* by activation of Glut-4, PI3 kinase and PPARgamma in L6 myotubes. *Phytomedicine* 13(6):434-441.
- 29 Rau O, Wurglics M, Dingermann T, Abdel-Tawab M und Schubert-Zsilavecz M (2006). Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmazie* 61(11):952-956.
- 30 Gräser C (1889). Experimentelle Untersuchungen über *Syzygium jambolanum* gegen künstlichen Diabetes. *Centralblatt klin Med* 10(28):481-485.
- 31 Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM und Murthy PS (2006). Antihyperglycemic effect of the fruit-pulp of *Eugenia jambolana* in experimental diabetes mellitus. *J Ethnopharmacol* 104(3):367-373
- 32 Shrotri DS, Kelkar M, Deshmukg VK und Aiman R (1963). Investigation of the hypoglycemic properties of *Vinca rosea*, *Cassia auriculata* and *Eugenia jambolana*. *Ind J Med Res* 51:464-467.
- 33 Achrekar S, Kaklij GS, Pote MS und Kelkar SM (1991). Hypoglycemic activity of *Eugenia jambolana* and *Ficus bengalensis*: mechanism of action. *In Vivo* 5(2):143-147.
- 34 Pepato MT, Mori DM, Baviera AM, Harami JB, Vendramini RC und Brunetti IL

- (2005). Fruit of the jambolan tree (*Eugenia jambolana* Lam.) and experimental diabetes. *J Ethnopharmacol* 96(1-2):43-48.
- 35 Tanwar RS, Sharma SB, Singh UR und Prabhu KM (2010). Attenuation of renal dysfunction by anti-hyperglycemic compound isolated from fruit pulp of *Eugenia jambolana* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Indian J Biochem Biophys* 47(2):83-89.
- 36 Brahmachari HD und Augusti KT (1961). Hypoglycaemic agents from Indian indigenous plants. *J Pharm Pharmacol* 13:381-382.
- 37 Yadav M, Lavania A, Tomar R, Prasad GB, Jain S, and Yadav H (2010) Complementary and Comparative Study on Hypoglycemic and Antihyperglycemic Activity of Various Extracts of *Eugenia Jambolana* Seed, *Momordica Charantia* Fruits, *Gymnema Sylvestre*, and *Trigonella Foenum Graecum* Seeds in Rats. *Appl Biochem Biotechnol* 160, 2388-400.
- 38 Sridhar SB, Sheetal UD, Pai MR und Shastri MS (2005). Preclinical evaluation of the antidiabetic effect of *Eugenia jambolana* seed powder in streptozotocin-diabetic rats. *Braz J Med Biol Res* 38(3):463-468.
- 39 Sigogneau-Jagodzinski M, Bibal-Prot P, Chanez M und Boiteau P (1967a). Contribution à l'étude de l'action d'un principe extrait du *Rotra* de Madagascar (*Eugenia jambolana*, Myrtacées) sur la glycémie du rat normal. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 264(9):1223-1226.
- 40 Sigogneau-Jagodzinski M, Bibal-Prot P, Chanez M, Boiteau P und Ratsimamanga AR (1967b). Contribution à l'étude de activité hypoglycémiant et anti-diabétique d'un principe extrait du *Rotra* de Madagascar (*Eugenia jambolana* Lamarck). *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 264(8):1119-1123.
- 41 Sigogneau-Jagodzinski M und Bibal-Prot P (1968). Etude des modifications métaboliques induites par les extraits du *Rotra* de Madagascar (*Eugenia jambolana*, Myrtacées Lamarck) sur le rat et la souris. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 266(14):1514-1516.
- 42 Chirvan-Nia P und Ratsimamanga AR (1972). Régression de la cataracte et de l'hyperglycémie chez de rat des sables (*Psammomys obesus*) diabétique ayant reçu un extrait de *Eugenia jambolana* (Lamarck). *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 274(2):254-257.
- 43 Bansal R, Ahmad N und Kidwai JR (1981). Effects of oral administration of *Eugenia jambolana* seeds & chlorpropamide on blood glucose level & pancreatic cathepsin B in rat. *Indian J Biochem Biophys* 18(5):377.
- 44 Kedar P und Chakrabarti CH (1983). Effects of jambolan seed treatment on blood sugar, lipids and urea in streptozotocin induced diabetes in rabbits. *Indian J Physiol Pharmacol* 27(2):135-140.
- 45 Nair RB und Santhakumari G (1986). Anti-diabetic activity of the seed kernel of *Syzygium cumini* Linn. *Ancient Science of Life* 6:80-84.
- 46 Grover JK, Vats V und Rathi SS (2000). Anti-hyperglycemic effect of *Eugenia jambolana* and *Tinospora cordifolia* in experimental diabetes and their effects on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *J Ethnopharmacol* 73(3):461-470.
- 47 Grover JK, Vats V, Rathi SS und Dawar R (2001). Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *J Ethnopharmacol* 76(3):233-238.
- 48 Vikrant V, Grover JK, Tandon N, Rathi SS und Gupta N (2001). Treatment with extracts of *Momordica charantia* and *Eugenia jambolana* prevents hyperglycemia and hyperinsulinemia in fructose fed rats. *J Ethnopharmacol* 76(2):139-143.

- 49 Grover JK, Rathi SS und Vats V (2002a). Amelioration of experimental diabetic neuropathy and gastropathy in rats following oral administration of plant (*Eugenia jambolana*, *Mucuna pruriens* and *Tinospora cordifolia*) extracts. *Indian J Exp Biol* 40(3):273-276.
- 50 Rathi SS, Grover JK, Vikrant V und Biswas NR (2002). Prevention of experimental diabetic cataract by Indian Ayurvedic plant extracts. *Phytother Res* 16(8):774-777.
- 51 Sharma SB, Nasir A, Prabhu KM, Murthy PS und Dev G (2003). Hypoglycaemic and hypolipidemic effect of ethanolic extract of seeds of *Eugenia jambolana* in alloxan-induced diabetic rabbits. *J Ethnopharmacol* 85(2-3):201-206.
- 52 Prince PS, Menon VP und Pari L (1998). Hypoglycaemic activity of *Syzygium cumini* seeds: effect on lipid peroxidation in alloxan diabetic rats. *J Ethnopharmacol* 61(1):1-7.
- 53 Prince PS, Kamalakkannan N und Menon VP (2003). *Syzygium cumini* seed extracts reduce tissue damage in diabetic rat brain. *J Ethnopharmacol* 84(2-3):205-209.
- 54 Prince PS, Kamalakkannan N und Menon VP (2004). Antidiabetic and anti-hyperlipaemic effect of alcoholic *Syzygium cumini* seeds in alloxan induced diabetic albino rats. *J Ethnopharmacol* 91(2-3):209-213.
- 55 Ravi K, Rajasekaran S und Subramanian S (2005). Antihyperlipidemic effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on streptozotocin-induced diabetes in rats. *Food Chem Toxicol* 43(9):1433-1439.
- 56 Ravi K, Ramachandran B und Subramanian S (2004a). Effect of *Eugenia Jambolana* seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life Sci* 75(22):2717-2731.
- 57 Ravi K, Ramachandran B und Subramanian S (2004b). Protective effect of *Eugenia jambolana* seed kernel on tissue antioxidants in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 27(8):1212-1217.
- 58 Ravi K, Sivagnanam K und Subramanian S (2004c). Anti-diabetic activity of *Eugenia jambolana* seed kernels on streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food* 7(2):187-191.
- 59 Mutalik S, Chetana M, Sulochana B, Devi PU und Udupa N (2005). Effect of Dianex, a herbal formulation on experimentally induced diabetes mellitus. *Phytother Res* 19(5):409-415.
- 60 Mallick C, Maiti R und Ghosh D (2006a). Antidiabetogenic effects of separate and composite extract of seed of Jamun (*Eugenia jambolana*) and root of Kadali (*Musa paradisiaca*) in streptozotocin-induced diabetic male albino rat: a comparative study. *Int J Pharmacol* 2(5):492-503.
- 61 Mallick C, Maiti R und Ghosh D (2006b). Comparative study on antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of separate and composite extract of seed of *Eugenia jambolana* and root of *Musa paradisiaca* in streptozotocin-induced diabetic male albino rat. *Iran J Pharmacol Ther* 5(1):27-33.
- 62 Mallick C, Mandal S, Barik B, Bhattacharya A und Ghosh D (2007). Protection of testicular dysfunctions by MTEC, a formulated herbal drug, in streptozotocin induced diabetic rat. *Biol Pharm Bull* 30(1):84-90.
- 63 Singh N und Gupta M (2007). Effects of ethanolic extract of *Syzygium cumini* (Linn) seed powder on pancreatic islets of alloxan diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 45(10):861-867.
- 64 Panda DK, Ghosh D, Bhat B, Talwar SK, Jaggi M und Mukherjee R (2009). Diabetic therapeutic effects of ethyl acetate fraction from the roots of *Musa paradisiaca* and seeds of *Eugenia jambolana* in streptozotocin-induced male

- diabetic rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 31(9):571-584.
- 65 Clacius (1885). *Chicago Medical Journal*(August).
- 66 Mahomed G (1888). Jambul in glucosuria. *The Practitioner* 41:416-417.
- 67 Nande CV, Kale PM, Wagh SY, Antarkar DS und Vaidya AB (1983). Effect of jambu fruit pulp (*Eugenia jambolana* Lam.) on blood sugar levels in healthy volunteers and diabetics. *J Res Ayurveda Siddha* 4(1-4):1-5.
- 68 Kohli KR und Singh RH (1993). A clinical trial of jambu (*Eugenia jambolana*) in non-insulin-dependant diabetes mellitus. *J Res Ayurveda Siddha* 14(3-4):89-97.
- 69 Jagetia, G. C., Baliga, M. S., and Venkatesh, P. (2005). Influence of seed extract of *Syzygium Cumini* (Jamun) on mice exposed to different doses of gamma-radiation. *J. Radiat. Res. (Tokyo)* 46 (1): 59-65.
- 70 Bartolome, A., Mandap, K., David, K. J., Sevilla, F., III, and Villanueva, J. (2006). SOS-red fluorescent protein (RFP) bioassay system for monitoring of antigenotoxic activity in plant extracts. *Biosens. Bioelectron.* 21 (11): 2114-2120.
- 71 Jagetia, G. C. and Baliga, M. S. (2002). *Syzygium cumini* (Jamun) reduces the radiation-induced DNA damage in the cultured human peripheral blood lymphocytes: a preliminary study. *Toxicol Lett.* 132 (1): 19-25.
- 72 Jagetia, G. C. and Baliga, M. S. (2003). Evaluation of the radioprotective effect of the leaf extract of *Syzygium cumini* (Jamun) in mice exposed to a lethal dose of gamma-irradiation. *Nahrung* 47 (3): 181-185.
- 73 Moresco, R. N., Sperotto, R. L., Bernardi, A. S., Cardoso, R. F., and Gomes, P. (2007). Effect of the aqueous extract of *Syzygium cumini* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Phytother. Res.*
- 74 Muruganandan, S., Srinivasan, K., Chandra, S., Tandan, S. K., Lal, J., and Raviprakash, V. (2001). Anti-inflammatory activity of *Syzygium cumini* bark. *Fitoterapia* 72 (4): 369-375.

Herausgeber:
Heilpflanzenwohl GmbH · Helmholtzstrasse 2-9 · 10587 Berlin
Telefon: +49 30 209 66 97 81 · E-Mail: hpw@heilpflanzenwohl.com

Nummer: W600000BR02 · Stand: Februar 2019
Konzept, Design & Layout: Lara Kleiner

2019 © Berlin
Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck, auch auszugsweise, sowie Verbreitung durch Film, Fernsehen, Funk und Internet, durch fotomechanische Wiedergabe, Tonträger und Datenverarbeitungssysteme jeder Art nur mit schriftlicher Genehmigung des Autors.

Wichtiger Hinweis: Die Anregungen in dieser Broschüre sind nach bestem Wissen erstellt, recherchiert und mit größtmöglicher Sorgfalt überprüft worden. Sie bieten keinen Ersatz für medizinischen Rat. Jeder Leser ist für sein eigenes Tun und Lassen selbst verantwortlich. Der Autor kann für eventuelle Nachteile oder Schäden, die aus dieser Broschüre stammen, keine Haftung übernehmen.

Glycowohl® bei Diabetes



- ✓ kann den Blutzuckerspiegel senken¹
- ✓ kann die Bauchspeicheldrüse schützen²
- ✓ ergänzt ideal die ärztliche Diabetes Therapie

Wirksam bei:

- Typ-1 Diabetes
- Typ-2 Diabetes
- Prä-Diabetes³

www.glycowohl.de

50ml PZN 13749314
100ml PZN 13749320

1) V. Vikrant et al., J.Ethnopharmacol.,76 (2001), H. Syama et al., J Food Process Preserv., 42 (2018) 2) S. Mandal et al., Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.,30 (2008) 3) Prä-Diabetes = Vorstufe des Diabetes mellitus
Pflichttext: Glycowohl®. Wirkstoffe: Syzygium cumini Urtinktur. Anwendungsgebiete: Die Anwendungsgebiete leiten sich von den homöopathischen Arzneibildern ab. Dazu gehört: Verwendung als Zusatzmittel bei Zuckerkrankheit. Enthält 70 Vol.-% Alkohol. Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.