

NOTAT

Til _____, Fødevarestyrelsens Rejsehold, Kosttilskudsgruppen

Vedr. Risikovurdering af *Tribulus terrestris* i fire kosttilskud fra _____

Fra _____, DTU Fødevareinstituttet

18. august 2014
14/08007

Baggrund

Kosttilskudsgruppen har 13. august 2014 bedt om en risikovurdering af indholdet af Malteserkors (*Tribulus terrestris* L.) i fire kosttilskud, der sælges fra hjemmesiden _____. Tabellen nedenfor giver en oversigt over produktnavne, anvendte plantedele, indholdet af *T. terrestris* i en enkeltdosis og i den anbefalede dagsdosis samt DTU Fødevareinstituttets bemærkninger.

Produktnavn	Plantedel	Indhold per enkeltdosis	Anbefalet daglig dosering	Bemærkninger
a	Ikke oplyst	1666 mg ekstrakt (90% saponiner ~1500 mg)	3332 mg ekstrakt (med indhold af 3000 mg saponiner)	
	Ikke oplyst	2000 mg ekstrakt (90% saponiner ~1800 mg)	2000 mg ekstrakt (med indhold af 1800 mg saponiner)	
	<i>Tribulus terrestris</i> ekstrakt (frugt) og <i>Tribulus terrestris</i> pulveriseret (aerial)	625 mg ekstrakt og pulver	Op til 2500 mg ekstrakt og pulver	"Aerial" er engelsk for plantens overjordiske dele. Koncentration af ekstrakten oplyses ikke. Blandingsforholdet mellem ekstrakt og pulver oplyses ikke.
i,	Ikke oplyst	1600 mg ekstrakt (med indhold af 1280 mg saponiner)	1600 mg ekstrakt (med indhold af 1280 mg saponiner)	Saponinindholdet beregnet til at udgøre 80% af ekstrakten.

Det fremgår ikke i det tilsendte materiale hvilken plantedel fra *T. terrestris*, der anvendes i de tre kosttilskud: " " og ". For det fjerde kosttilskud " oplyses, at der indgår en ekstrakt af frugten og pulveriserede overjordiske dele, men blandingsforholdet oplyses ikke.

Der mangler også oplysninger om det eller de anvendte ekstraktionsmidler og evt. rester af disse. For alle kosttilskud mangler der oplysninger om koncentrationsforholdene af ekstrakterne dvs. hvor meget tørret plante ekstrakterne svarer til.

DTU Fødevarerinstitutionen har tidligere vurderet, at indtagelse af alle plantedele fra Malteserkors (*Tribulus terrestris* L.) er sundhedsmæssigt betænkelig, hvilket fremgår af Drogelisten (2000), som er tilgængelig på DTU Fødevarerinstitutionens hjemmeside og hvor det fremgår at alle plantedele er vurderet som ikke acceptable. Denne vurdering er siden år 2000 jævnligt blevet opdateret, hvor nye videnskabelige publikationer om planten er inddraget i vurderingen.

Vurdering

DTU Fødevarerinstitutionen vil i det følgende gennemgå indholdsstofferne i planten med særligt fokus på saponinindholdet og kort gennemgå den sundhedsmæssige vurdering af *T. terrestris*.

Indholdsstoffer

De kemiske analyser af planten har hovedsageligt interesseret sig for indholdet af steroidsaponiner (specielt et steroidsaponin kaldet protodioscin) og indholdet af β -carbolinerne: harman, norharman, harmalin og harmin (Ganzera & Khan 2001, Dinchev *et al.* 2008, Bourke *et al.* 1992, Nikam *et al.* 2009).

Ganzera *et al.* (2001) undersøgte indholdet af protodioscin, et steroidsaponin, i to prøver af frugten fra *T. terrestris* købt i Kina og fandt et indhold på 0,063 og 0,089% (g/100g). En prøve af stænglen fra Indien indeholdt 0,024%, en prøve af frugt fra Bulgarien havde et indhold på 0,245% og en prøve af bladet fra Bulgarien indeholdt 1,337%.

Dinchev *et al.* (2008) undersøgte indholdet af seks steroidsaponiner fra *T. terrestris* indsamlet i Bulgarien, Tyrkiet, Grækenland, Serbien, Georgien, Makedonien, Vietnam og Indien. Indholdet af protodioscin var højt i overjordiske dele fra planter indsamlet i Sydøsteuropa og Tyrkiet (1917-10270 μ g/g tørvægt), mens der i en prøve fra Vietnam blev fundet et indhold på 33 μ g/g. Koncentrationen af protodioscin i frugter fra Sydøsteuropa og Tyrkiet varierede fra 170-653, mens en prøve fra Vietnam indeholdt 13 μ g/g og to prøver fra Indien 2-7 μ g/g. Sæsonudviklingen i saponinindholdet blev undersøgt. Den største variation fandtes i en prøve fra Iran, hvor indholdet af protodioscin i de overjordiske dele var 268 μ g/g i planten, der havde sat frø, mens indholdet inden blomstring var 5090 μ g/g. Saponinet tribulosin fandtes med et indhold på op til 6442 μ g/g i bladet i en prøve fra Indien, mens indholdet i frugten var 11 μ g/g i to prøver fra Indien og op til 4197 μ g/g i frugten i en enkelt prøve fra Vietnam.

Det totale indhold af de seks steroidsaponiner: protodioscin, prototribestin, pseudoprotodioscin, dioscin, tribestin og tribulosin kan beregnes ud fra oplysninger i artiklen af Dinchev *et al.* (2008). Det højeste indhold af de seks steroidsaponiner blev fundet i en prøve fra bladet og var på 19210 µg/g svarende til et indhold på 1,92%. Det laveste totale indhold af de seks stoffer blev fundet i en prøve fra frugten og var 14,7 µg/g, hvilket svarer til et indhold på 0,0015%.

I en anden undersøgelse fandt man et samlet indhold af de tre steroidsaponiner: protodioscin, prototribestin og dioscin på op til 2,9% i en blanding af tørret blad og frugt (i forholdet 1:1) fra *T. terrestris*. Planterne i denne undersøgelse var dyrket i Bulgarien (Georgiev *et al.* 2010).

Toksiske effekter

Planten kan i får, der græsser planten, forårsage alvorlige toksiske effekter på leveren og eksperimentelt er der set effekter på leveren i rotter (Aslani *et al.* 2003, Kellerman *et al.* 1991, Paula-Lopes *et al.* 2006). Længere tids indtagelse af de overjordiske dele af *T. terrestris* hos får kan give anledning til irreversible skader på nervesystemet og kan have effekt på dopaminkoncentrationen i et bestemt område af hjernen, striatum (Bourke 1984, Bourke 1987). Effekter på centralnervesystemet er generelt meget svære at opdage. Derfor er det yderst betænkeligt, at indtagelse af de overjordiske dele af *T. terrestris* kan give anledning til irreversible skader på nervesystemet hos får og kan påvirke koncentrationen af signalstoffet (neurotransmitteren) dopamin i striatum. Parkinsons sygdom, en irreversibel hjernesygdom hos mennesker, er bl.a. kendetegnet ved en reduktion i indholdet af dopamin i striatum.

I nogle dyreforsøg er der også påvist andre betænkelige effekter på koncentrationer af kønshormon i blodet og på parringsadfærden, mens andre undersøgelser ikke har fundet sådanne effekter (Gauthaman *et al.* 2002, Gauthaman & Ganesan 2008, Tyagi *et al.* 2008, Anderson *et al.* 2010).

Effekterne på leveren og de mulige effekter på forskellige kønshormoner m.m. er tilskrevet indholdet af steroidsaponiner, mens det ikke er klarlagt, hvilke stoffer i planten, der giver effekt på centralnervesystemet.

Beregning af, hvor meget plante en person skal indtage for at indtage saponinmængder af samme størrelse som i kosttilskuddene

Hvis en person indtager den anbefalede daglige dosis på 3332 mg ekstrakt (90% saponiner) fra kosttilskuddet " " svarer det til, at personen skal indtage 103 g af en blanding af de tørrede frugter og blade fra *T. terrestris* med et indhold på 2,9% saponiner (det højest fundne niveau i en undersøgelse af Georgiev *et al.* (2010)) for at indtage tilsvarende mængde saponiner. Hvis indholdet af saponiner var max. 1,9% (fundet i undersøgelsen af Dinchev (2008)), skal personen indtage 158 g tørret blad per dag for at indtage den samme saponinmængde, som man indtager med " " Det skal bemærkes, at disse to saponinniveauer er de højest fundne koncentration i de to undersøgelser. Hvis saponinniveauerne er lavere, skal man indtage endnu mere plante for at komme op på det indhold af saponiner, der findes i kosttilskuddet.

Der kan foretages tilsvarende beregninger for kosttilskuddet * Her skal personen indtage 56 g tørret plante (med et saponinindhold på 2,9%) eller 85 g tørret plante (med et saponinindhold på 1,9%) for at indtage 1800 mg saponiner, som findes i den anbefalede daglige dosis af kosttilskuddet.

Med det tredje kosttilskud * indtager man 1280 mg saponiner, der udgør 80% af den anvendte ekstrakt. Her skal man indtage henholdsvis 44 g eller 67 g tørret plantedel afhængig af, om saponinindholdet i den tørrede plante er 2,9% eller 1,9%.

For det fjerde kosttilskud kan man ikke foretage en tilsvarende beregning, da blandingsforholdet mellem ekstrakt og pulver ikke er kendt.

WHO (2009) har i sin monografi om *Tribulus terrestris* som lægemiddel angivet en daglig dosis af den pulveriserede tørrede frugt på 3-6 g som enkelt dosering eller en daglig dosering på 6-9 g fordelt på flere daglige doser. Frugten indgives som dekokt dvs. man fremstiller et flydende lægemiddel ved udtrækning af drogen ved overhældning med vand og påfølgende opvarmning i vandbad.

Det skal bemærkes, at den mængde plante, man indtager med den anbefalede daglige dosis af kosttilskuddene er langt større, end den mængde WHO har anbefalet til lægemiddelbrug.

Konklusion

I den aktuelle sag har det ikke betydning for vurderingen, at den/de anvendte plantedele ikke er kendt for tre af kosttilskuddene, da DTUs vurdering gælder alle plantedele.

For tre af kosttilskuddene kan man beregne, at en person skal spise mindst 44-158 g tørret plante for at indtage lige så meget saponinblanding, som man indtager med en dagsdosis af kosttilskuddene. Det skal i øvrigt bemærkes, at planteindtaget med kosttilskuddene er langt højere end den dosis, der anbefales til lægemiddelbrug.

Det er ikke muligt på baggrund af de foreliggende data at fastsætte en grænse, hvorunder det er sundhedsmæssigt ubetænkeligt at anvende nogle plantedele af Maltserkors (*Tribulus terrestris* L.) i kosttilskud.

DTU Fødevareinstituttet vurderer derfor, at indholdene af *Tribulus terrestris* i de fire kosttilskud fra Internettfirmaet er sundhedsmæssigt betænkelige.

Referencer

Anderson JMA, Morais RN, Spercoski KM, Rossi SC, Vechi MF, Golin M, Lombardi NF, Greca CS, Dalsenter PR (2010) Effect of *Tribulus terrestris* on endocrine sensitive organs in male and female Wistar rats. *J Ethnopharmacol* 127: 165-170.

Aslani MR, Movassaghi AR, Mohri M, Pedram M, Abavisani A (2003) Experimental *Tribulus terrestris* poisoning in sheep: clinical, laboratory and pathological findings. *Vet Res Comm* 27: 53-62.

- Bourke CA (1984) Staggers in sheep associated with the ingestion of *Tribulus terrestris*. *Aust Vet J* 61: 360-363.
- Bourke CA (1987) A novel nigrostriatal dopaminergic disorder in sheep affected by *Tribulus terrestris* staggers. *Res Vet Sci* 43: 347-350.
- Bourke CA, Stevens GR, Carrigan MJ (1992) Locomotor effects in sheep of alkaloids identified in Australian *Tribulus terrestris*. *Aust Vet J* 69: 163-165.
- Dinchev D, Janda B, Evstatieva L, Oleszek W, Aslani MR, Kostova I (2008) Distribution of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* from different geographical regions. *Phytochem* 69: 176-186.
- Ganzera M, E, Khan IA (2001) Determination of steroidal saponins in *Tribulus terrestris* by reversed-phase high-performance liquid chromatography and evaporative light scattering detection. *J Pharm Sci* 90, 11: 1752-1758.
- Gauthaman K, Ganesan AP (2008) The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction – an evaluation using primates, rabbits and rats. *Phytomed* 15: 44-54.
- Gauthaman K, Adaikan PG, Prasad RNV (2002) Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (protodioscin) in normal and castrated rats. *Life Sci* 71: 1385-1396.
- Georgiev GI, Ivanova A, Mechkarova P, Ivanova A, Popova L. Rate and forms of mineral nutrition can influence dry matter accumulation and saponin content of puncture vine (*Tribulus terrestris* L.). *Biotechnol Biotechn Eq* 24: sup1: 49-52.
- Kellerman TS, Erasmus GL, Coetzer JAW, JMM Brown, Maartens BP (1991) Photosensitivity in South Africa. VI. The experimental induction of geeldikkop in sheep with crude steroidal saponins from *Tribulus terrestris*. *Onderstepoort J Vet Res* 58: 47-53.
- Nikam TD, Ebrahimi MA, Patil VA (2009) Embryogenic callus culture of *Tribulus terrestris* L. a potential source of harmaline, harmine and diosgenin. *Plant Biotechnol Rep*. 3: 243-250.
- Paula-Lopes TRV, Souza MA, Paz K, Lopes RA, Sala MA, Regalo SCH, Rodrigues ER (2006) Hepatotoxicity of medicinal plants. XXXIII. Action of *Tribulus terrestris* L. in rats. *Rev Bras PI Med* 8, 4: 150-156.
- Tyagi RM, Aswar UM, Mohan V, Bodhankar SL, Zambare GN, Thakurdesai PA (2008) Study of furostenol glycoside fraction of *Tribulus terrestris* on male sexual function in rats. *Pharmaceutical Biol* 46, 3: 191-198.



WHO (2009) Selected medicinal plants. Fructus tribuli. Volume 4 pp. 323-333. World Health Organization. ISBN 978 92 4 154705 5.