

Den Triterpenoiden als Gruppe sekundärer Pflanzenstoffe werden vielfältige Wirkungen zugesprochen, z. B. entzündungshemmende, antivirale, anti-HIV-, hepato- und kardioprotektive Eigenschaften, zit in [1]. Diese Übersicht stellt den Kenntnisstand zu hypoglykämischen, hypolipidämischen und antikanzerogenen Effekten von Erythrodiol, Oleanolsäure und Maslinsäure unter besonderer Berücksichtigung der Lebensmittel Olive und Olivenöl zusammen.

Triterpenoide in Oliven

Blutglukose- und -lipidsenkende sowie antikanzerogene Wirkung



Prof. Dr. Horst Schmandke
Eichhörnchenweg 22a
Bergholz-Rehbrücke
14558 Nuthetal

Einleitung

Pentazyklische Triterpene sind außer in Oliven (*Olea europaea*) in der Pflanzenwelt weit verbreitet. Oleanolsäure wurde beispielsweise in der Zuckerrübe (*Beta vulgaris*), in Ginseng (*Panax ginseng*), Breitwegerich (*Plantago major*), Kirschmyrte (*Eugenia jaumbolana*), zit. in [1], Pistazien (*Pistazia vera*) [2] nachgewiesen, Maslinsäure z. B. in Blasenspiere (*Physocarpus intermedius*) [3].

In China und Japan wird Oleanolsäure als orales Therapeutikum bei Lebererkrankungen (seit 1977), Hyperlipidämie (1986) und nichtlymphatischer Leukämie (1986) eingesetzt. In Japan dient oleanolsäurehaltige Creme zur Prävention von Hautkrebs (1990); außerdem wurde ein Gesundheitsgetränk mit Oleanolsäurezusatz patentiert, zit. in [4].

Chemische Struktur und Reaktivität

Die chemische Struktur der hier vorgestellten pentazyklischen Triterpene zeigt ◆ Abbildung 1. In der Olivenpflanze ist Erythrodiol (1) ein Zwischenprodukt der Bildung von Oleanolsäure (2) und Maslinsäure (3), zit. in [5]. So wird in Erythrodiol die primäre alkoholische Gruppe in Position 17 zur Carboxylgruppe oxidiert und in Position 2 eine Hydroxylgruppe eingefügt. Solche Reaktionen finden üblicherweise auch im

Säugetier-Organismus (einschließlich der Mikroflora) statt. Man kann deshalb durchaus spekulieren, dass sowohl Erythrodiol als auch Oleanolsäure in Position 2 hydroxyliert werden. Dafür spricht

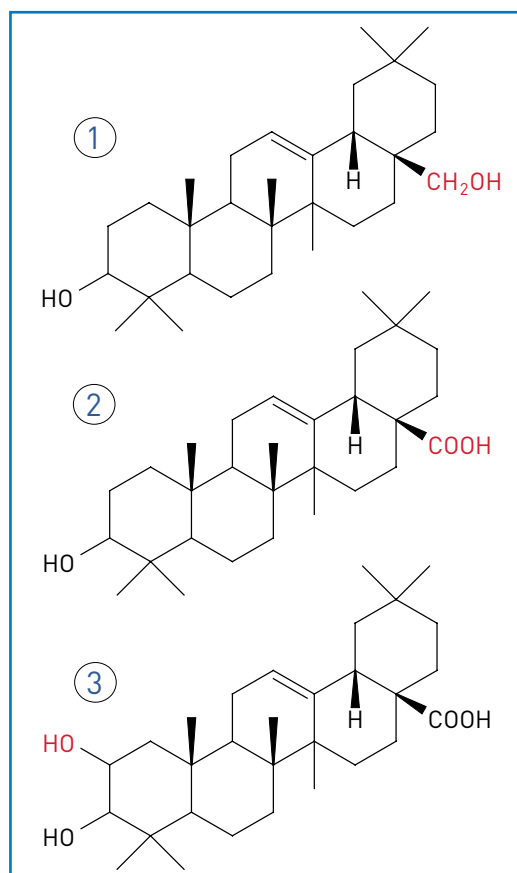


Abb. 1: Chemische Struktur von Erythrodiol (1), Oleanol- (2) und Maslinsäure (3)



Nicht nur Fettsäuren, auch die Triterpenoide sind gesundheitsrelevante Inhaltsstoffe der Oliven

der Nachweis von mono- und dihydroxylierter Oleanolsäure nach Inkubation von Oleanolsäure (60 Min.) mit Rattenlebermikrosomen [6]. Allerdings sind bisher die Positionen der Hydroxylgruppen in den hydroxylierten Oleanolsäuren nicht bekannt.

Gehaltsangaben und Gewinnung

Die pentazyklischen Triterpene kommen in Pflanzen sowohl als O-Glykoside als auch in freier Form vor. So ist z. B. das Oleanolsäuresaponin der Zuckerrübe ein Oleanolsäure-3-O-Glukuronid [7]. In den Olivenblättern, in der Olive selbst und auch in den Ölen kommen Erythrodiol, Oleanol- und Maslinsäure nur in freier Form vor, in der Olive vor allem in der Schale [8].

In **◆** Tabelle 1 sind die vorhandenen Daten über den Gehalt der pentazyklischen Triterpene in Oliven und entsprechenden Ölen sehr komprimiert dargestellt. Die erheblichen Schwankungen ergeben sich u. a. in Abhängigkeit von Olivenart, Reifegrad, Erntezeit, Region, Lagerzeit und Verarbeitungsart. Es ist aber deutlich, dass bei der Herstellung von „Nativem Öl Extra“ durch Kaltpressung die geringsten Mengen an besagten Substanzen in das Öl übergehen. Erst durch hydrolytische Prozesse während der Ölabtrennung bei Säuregraden ab 1,5 % erhöhen sich deren Gehalte im Öl. Raffinationsprozesse mit Bleicherde zur Desodorierung und vor allem mit Alkali zur

Neutralisation führen zu erheblichen Konzentrationseinbußen.

Aus **◆** Tabelle 1 ist weiterhin ersichtlich, dass im Press- oder Zentrifugationsrückstand der Olivenölproduktion, aus dem Oliventresteröl hergestellt werden kann, eine hohe Anreicherung von Oleanol- und Maslinsäure erfolgt ist. Deshalb werden aus diesen Rückständen beide Säuren durch aufeinanderfolgende Extraktion mit Hexan und Methanol gewonnen [14].

Für mediterrane Länder ist ein durchschnittlicher Verbrauch von ca. 40 g/Tag Oliven und ca. 33 g/Tag Olivenöl pro Person ermittelt worden. Daraus wurde ein entsprechender täglicher Verzehr von 28 mg Mas-

linsäure und 17 mg Oleanolsäure aus Oliven sowie 34 mg Maslinsäure und 25 mg Olenolsäure aus Olivenöl berechnet (auf der Basis eines Gehaltes von 681 mg/kg Maslinsäure und 420 mg/kg Oleanolsäure in Oliven sowie 172 mg/kg Maslinsäure und 231 mg/kg Olenolsäure in Olivenöl [15]).

Absorption und Stoffwechsel

Bisher ist hierzu nur wenig bekannt. Die vorhandenen quantitativen Daten über Oleanolsäure sind in **◆** Tabelle 2 aufgelistet. Danach ist die Absorption nach oraler Verabfolgung mit 0,7 % gering. Die Ausscheidung

Glossar:

O-Glykoside = Glykoside sind Verbindungen, bei denen Einfachzucker (Monosaccharide), z. B. Glukose als sog. Glykon an andere Zuckermoleküle oder Nicht-Kohlenhydrat-Verbindungen (sog. Aglykon) gebunden sind. Geschieht diese Bindung über die OH-Gruppe des Aglykons, spricht man von O-glykosidischer Bindung. Viele Glykoside sind pharmakologisch wirksam.

	ED	OS	MS
Olive		420	681
Olive*	14	377	1 073
Natives Olivenöl extra** Säuregehalt ≤ 1 %	0	17–85	–
Natives Olivenöl*** Säuregehalt ≤ 1,5 %		167–198	145–169
≤ 3 %	0,2–138	215–344	166–205
≤ 5,3 %		212	251
entfärbt	–	212	237
desodoriert	–	99	102
neutralisiert	–	7	0
Oliventresteröl**** roh	90	2 173–8 603	212–1 485
chemisch raffiniert	0	0	0

* stufenweise Tauchextraktion von intakten Oliven mit Chloroform und Methanol

** kaltgepresst

*** kaltgepresst oder durch 2- bzw. 3-Phasen-Zentrifugation abgetrennt

**** Hexanextraktion des Press- oder des Zentrifugationsrückstandes der gesamten Olive

Tab. 1: Gehalt an Erythrodiol (ED), Oleanolsäure (OS) und Maslinsäure (MS) in Oliven, Oliven- und Oliventresteröl (mg/kg) [8–13]

Glossar:

Intraperitoneal = innerhalb des Bauchfells (Peritoneum), d. h. in den Bauchraum

Cytochrom-P450 = Enzymsystem, das für die Umwandlung von Fremdstoffen (Giftstoffe, Pharmaka) im Körper bedeutend ist und – je nach Ausgangssubstanz – deren Wirkung im Körper erniedrigen, aber auch erhöhen kann. Lebensmittel-Arzneimittel-Interaktionen beruhen teilweise auf der Beeinflussung des Cyt P450.

Dosierung (mg/Organismus)	Absorption (%)	Blutserumkonz.* (ng/ml)		24h-Urinaussch. (%)
		15 Min	240 Min	
≈ 6 (Ratte, p. o.) [25 mg / kg]	0,7	70	4,5	0,05
≈ 12 (Ratte, p. o.) [50 mg / kg]	0,7	150	6	0,06
≈ 0,5 (Ratte i. v.) [2 mg / kg]	–	<1**	9	***
40 (Mensch p. o.) [≈ 0,6 mg / kg]	–	700	9	–

* aus einer Kurvendarstellung abgelesen
** nach 1 Min 10 000 ng/ml
*** unterhalb der Bestimmungsgrenze

Tab. 2: Oleanolsäure-Stoffwechsellaten für Ratte [6] und Mensch [16] nach oraler (p.o.) oder intravenöser (i. v.) Applikation

mit dem Urin beträgt 0,05 %; das sind etwa 7 % der absorbierten Menge. Die nicht nachweisbare Ausscheidung mit dem Urin nach intravenöser Dosierung von Oleanolsäure macht deutlich, dass die Eliminierung derselben aus dem Blutserum nicht auf renalem Wege erfolgt. Leider sind keine Daten über die Speicherung in Organen und über die Ausscheidung mit der Galle vorhanden. Allerdings ist darauf hinzuweisen, dass höchstwahrscheinlich auch eine Ausscheidung von Abbauprodukten der Oleanolsäure mit dem Urin stattfindet. Diese Annahme wird durch die weiter oben bereits beschriebene In-vitro-Bildung von Mono- und Dihydroxy-Oleanolsäure in der Leber gestützt, die ziemlich schnell abläuft [6].

Biochemische Wirkungen

Zur **antikanzerogenen Wirkung** liegen für Erythrodiol, Oleanol- und Maslinsäure In-vitro-Experimente mit menschlichen Krebszellkulturen vor, mit Oleanolsäure auch Untersuchungen mit Mäusen und Ratten.

So konnte an Mäusen das Wachstum von chemisch induziertem Hautkrebs [17] und an Ratten das von Dünndarmkrebs durch orale Verabfolgung von Oleanolsäure gehemmt werden; in letzterem Falle betrug die Dosis 200 mg/kg KG über 3 Wochen [18]. Gegenüber Lymphom- [19] und Melanomzelllinien, Lungen-, Ovarien- sowie Dickdarmkrebszellen und solchen des Zentralen Nervensystems weisen Oleanol- und Maslinsäure an-

tiproliferative Aktivität auf [3, 20]. An Dickdarmkrebszellen konnte für Erythrodiol, Oleanol- und Maslinsäure neben der antiproliferativen Wirkung auch Apoptoseaktivität nachgewiesen werden. Dabei wurde die Maslinsäure als die aktivste Verbindung ermittelt [5, 15, 21, 22]. Zu den bisher vorliegenden Kenntnissen über den entsprechenden Wirkmechanismus der pentacyklischen Triterpene siehe [1, 5, 15, 21–26]. Insgesamt erhärten diese Ergebnisse die aus epidemiologischen Daten abgeleitete Hypothese, wonach das in den mediterranen Ländern vergleichsweise geringe Dickdarmkrebs-Risiko mit dem bedeutenden Verzehr (insgesamt etwa 62 mg Maslinsäure und 42 mg Oleanolsäure/Tag/Person [15]) von Olivenöl und Oliven zusammenhängt [27, 28].

An der Maus [29] und der Ratte [30] ist die **glukosesenkende Wirkung** von oral verabfolgter Oleanolsäure und auch Oleanolsäure-3-glukuronid [7] im Blutserum belegt; an der Ratte konnte nach intraperitonealer Gabe der Oleanolsäure auch eine Erhöhung der Insulinkonzentration nachgewiesen werden. Angaben zum Mechanismus der Steigerung der Insulinausscheidung des Pankreas siehe in [29–31]. Die Glukosesenkung im Blutserum wird aber nicht nur durch die Stimulierung der Insulinsekretion des Pankreas [31], sondern auch durch Beeinträchtigung der Kohlenhydratspaltung mittels Hemmung der α-Glukosidase im Dünndarmepithel hervorgerufen [32].

Im Falle des Oleanolsäure-3-glukuronids kommt weiterhin eine Absorptionshemmung für Glukose ins Spiel [7]. Aufgrund dieser Fakten wird auch der Befund an Mäusen bei Hochfettdiät verständlicher, wobei nach 7-tägiger oraler Verabfolgung von 100 mg/kg KG Oleanolsäure der Glukosespiegel im Blutserum um ungefähr 40 % sank und das bei gleichzeitiger Abnahme des Insulinspiegels um 47 % [29]. Wenn auch bisher für Oleanolsäure nicht bekannt, ist auch ein insulinunabhängiger Anstieg des Glukoseverbrauches wahrscheinlich.

	Dosis/kg KG	Bemerkungen
Maus	600 mg (i. p.) [38]	keine Mortalität
Maus, Ratte	1 g (s. c.)	keine Mortalität
Maus	100 mg (p. o.) [29]	Leberenzyme erhöht (Transaminasen, alkalische Phosphatase); erhöhte Blut-Bilirubinkonz
Maus, Ratte	180 mg, 10 Tage (p. o.)	keine Abnormitäten an den Organen
Maus	300 mmol, 3 Tage (s. c.)	einige Fälle von Cholestasis (Gallestauung)
Mensch	60–90 mg, 30 Tage, 3 Monate (p. o.)	keine Nebenwirkungen

Tab. 3: Daten zu Toxizitätstests mit Oleanolsäure, zit. in [4]

Schließlich sei ergänzt, dass das in Oliven vorkommende Polyphenol Oleuropein ebenfalls über anti-diabetische Aktivität verfügt [33, 34].

Die hypolipidämische Wirkung von Oleanolsäure ist an Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten ermittelt worden. So wurde z. B. an hyperlipidämischen Ratten bei 9-tägiger Dosierung von 50 mg/kg KG/Tag Oleanolsäure der Cholesteringehalt im Blutserum um etwa 40 % gesenkt [35, 36]. An hyperlipidämischen Kaninchen wurde durch Oleanolsäure neben der Cholesterinsenkung gleichzeitig eine Abnahme des LDL- und Erhöhung des HDL-Spiegels beobachtet [37].

Insgesamt ist die gute Verträglichkeit der Oleanolsäure bemerkenswert. Das geht aus den Angaben in **◆** Tabelle 3 hervor. Daten für Maslinsäure und Erythrodiol liegen bisher nicht vor.

Der suppressive Effekt von Oleanolsäure gegenüber dem Cytochrom-P450-System ist mit 20–30 % nicht dramatisch [39], sodass der Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln gering sein dürfte.

Fazit

Möglicherweise können Oliven und gewisse Olivenölsorten in der Ernährung einen Beitrag zur Prävention von Dickdarmkrebs leisten. Aber auch die hypoglykämische und hypolipidämische Aktivität ist bemerkenswert.

Während die potenzielle Antikrebswirkung auf Erythrodiol, Oleanol- und Maslinsäure zurückgeführt werden kann, ist das bisher für die hypolipidämische und hypoglykämische Effekte nur für die Oleanolsäure nachgewiesen worden.

Es könnte sinnvoll sein, für Olivenöl den Gehalt an Oleanol- und Maslinsäure als Qualitätsmerkmal einzuführen. In der Olivenölindustrie fallen umfangreiche Olivenpress- und -zentrifugationsrückstände zur Gewinnung der beiden Säuren an, die wiederum Lebensmitteln beigesetzt werden könnten.

Bis zu einer möglichen therapeutischen Nutzung der pentacyklischen Triterpene (Ursolsäure eingeschlossen [42]) ist noch hoher Forschungsaufwand notwendig.

Die Literatur zu diesem Beitrag finden Sie im Internet unter www.ernaehrungs-umschau.de

Zusammenfassung

Oliven enthalten 14 mg Erythrodiol, 377–420 mg Oleanol- und 681–1 073 mg Maslinsäure pro kg. Native Olivenöle enthalten in Abhängigkeit vom Säuregrad bis zu 138 mg/kg Erythrodiol, bis zu 344 mg/kg Oleanol- und bis zu 251 mg/kg Maslinsäure. Native Olivenöle Extra enthalten nur Spuren von Erythrodiol und bis zu 85 mg/kg Oleanolsäure. Durch Raffination der Öle werden die Triterpenoide erheblich eliminiert. Aus den Press- und Zentrifugationsrückständen der Olivenölproduktion lassen sich Oleanol- und Maslinsäure durch Lösungsmittelextraktion gewinnen.

Oral applizierte Oleanolsäure wird nur zu 0,7 % absorbiert. Davon werden 7 % im 24-h-Urin ausgeschieden. In der Leber erfolgt durch Hydroxylierung der Oleanolsäure deren Metabolisierung.

Eine Reihe menschlicher Krebszellkulturen und Krebstumore von Maus und Ratte werden durch die Triterpenoide in ihrem Wachstum gehemmt. Dabei konnte vor allem die präventive Wirkung gegenüber Dickdarmkrebs deutlich gemacht werden.

Orale Verabfolgung von Oleanolsäure führt bei Mäusen und Ratten zu einer Senkung des Blutglukosespiegels um 40 % und zur Senkung des Insulinspiegels um 47 %. Allerdings wird nach intraperitonealer Injektion der Oleanolsäure die Insulinsekretion erhöht.

An einer Reihe hyperlipidämischer Tiere konnte eine Senkung der Cholesterinkonzentration im Blutserum durch Oleanolsäure p. o. nachgewiesen werden und das bei Senkung des LDL- und Zunahme des HDL-Spiegels.

Summary

Triterpenoids in olives:

Reductions in blood sugar and blood lipids, anticarcinogenic activity

H. Schmandke, Bergholz-Rehbrücke

Olives contain 14 mg erythrodiol, 377–420 mg oleanolic acid and 681–1 073 mg maslinic acid per kg. Depending on their acidity, native olive oils can contain up to 138 mg/kg erythrodiol, up to 344 mg/kg oleanolic acid and up to 251 mg/kg maslinic acid. Native olive oils of the Extra grade contain only traces of erythrodiol and up to 85 mg/kg oleanolic acid. The triterpenoids are largely eliminated when the oils are refined. Oleanolic and maslinic acids can be isolated by solvent extraction of the residues from pressing and centrifugation.

Only about 0.7 % of orally ingested oleanolic acid is absorbed. 7 % of this is eliminated in 24 h urine. Oleanolic acid is metabolised in the liver by hydroxylation.

Triterpenoids inhibit the growth of several human cancer cell lines and of malignant tumours in the mouse and rat. Oral oleanolic acid reduces the blood glucose concentration by 40 % and the insulin concentration by 47 %. On the other hand, intraperitoneal oleanolic acid enhances insulin secretion.

Orally administered oleanolic acid reduced serum cholesterol in models of hyperlipidaemia in different animals, coupled to decreases in LDL and increases in HDL.

Key words: Olives, olive oil, triterpenoids, blood sugar reduction, blood lipid reduction, cancer prevention

Ernährungs Umschau 56 (2009) S. 92–95