

PŘÍJEM, BIOLOGICKÁ DOSTUPNOST A METABOLISMUS ROSTLINNÝCH POLYFENOLŮ U ČLOVĚKA

JIŘÍ SLANINA A EVA TÁBORSKÁ

Biochemický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita v Brně, Komenského nám. 2, 662 43 Brno
jslanina@med.muni.cz

Klíčová slova: biologická dostupnost, polyfenoly, flavonoidy, fenolové kyseliny, kvercetin, chlorogenová kyselina, antioxidanty

Obsah

1. Úvod
2. Příjem polyfenolů
3. Resorpce a přeměny polyfenolů v trávicím traktu
 - 3.1. Procesy v tenkém střevě
 - 3.2. Procesy v tlustém střevě
4. Metabolismus polyfenolů po jejich resorpci
5. Analýza a koncentrace polyfenolů a jejich metabolitů v plazmě a moči
6. Biologická dostupnost a antioxidační kapacita plazmy
7. Závěr

1. Úvod

V rostlinách se vyskytují strukturně velmi různorodé fenolové sloučeniny. Vzhledem k jejich širokému rozšíření a vysoké koncentraci v rostlinách jsou běžnou součástí lidské potravy. Nejběžnějšími rostlinnými polyfenoly jsou flavonoidy, fenolové kyseliny a lignany. V současnosti roste zájem o studium těchto přírodních látek, protože jejich příjem v potravě je dáván do souvislosti se snížením výskytu závažných nemocí jako je rakovina a kardiovaskulární choroby. Zvýšený příjem červeného vína, které je zvláště bohaté na polyfenoly, je jedním z pravděpodobných vysvětlení tzv. „francouzského paradoxu“, tedy relativně vysokým obsahem tuků v potravě a nízkou mortalitou na kardiovaskulární onemocnění ve Francii¹. Epidemiologická data upozorňují na korelaci mezi množstvím flavonoidů v potravě a snížením rizika kardiovaskulárních onemocnění, v některých klinických studiích až o více než 50 % (cit.²). Nižší pravděpodobnost nádorových onemocnění u osob, které konzumují více potravin bohatých na polyfenoly, není tak zřejmá a akceptovaná u odborné veřejnosti, jako je tomu u kardiovaskulárních onemocnění. Přesto i zde některé studie naznačují, že příjem potravin obsahující určité polyfenoly, může chránit organismus před některými formami rakoviny, především rakoviny plic³, trávicího traktu^{4,5} a rakoviny prsu u žen a rakoviny prostaty u mužů⁵. Rovněž řada experimentů na laboratorních zvířatech a nádorových buňkách

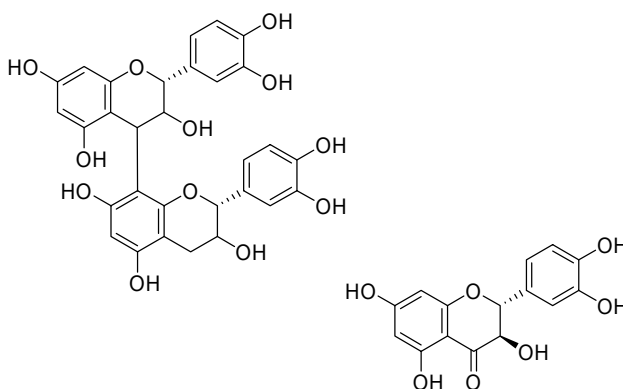
prokázala antikarcinogenní účinky rostlinných polyfenolů.

Předpokládá se, že na protektivním účinku se podílí schopnost rostlinných polyfenolů zhášet reaktivní kyslíkové radikály a omezovat jejich tvorbu chelatací iontů přechodných kovů, především kationtů železa, které jsou schopny generovat vysoce reaktivní hydroxylové radikály. Polyfenoly chrání lipoproteiny o nízké hustotě před oxidační modifikací, která je považována za jeden z klíčových dějů při rozvoji aterosklerózy. Mohou také působit proti vzniku krevních sraženin a tímto způsobem snižovat riziko infarktu myokardu nebo mozkové mrtvice. Mechanismy antiaterogenního působení polyfenolů byly nedávno shrnuty v přehledném článku⁶. Byla navržena řada mechanismů, kterými mohou polyfenoly přítomné v potravě člověka chránit před vznikem rakoviny⁷, zahrnují řadu účinků na úrovni přenosu signálů, které se uplatňují při kontrole buněčného cyklu, apoptózy a angiogenézy. Mohou se uplatnit také antiestrogenní účinky některých tříd polyfenolů, především isoflavonů, lignanů a stilbenů, shrnuté v přehledném článku⁸.

Málo je však známo o tom, zda a v jakém množství jsou rostlinné polyfenoly resorbovány z trávicího traktu člověka, jaké je rozpětí koncentrací v krevní plazmě, jak jsou metabolizovány a vylučovány z organismu. Rovněž znalosti o jejich množství v potravinách nejsou zdaleka kompletní.

2. Příjem polyfenolů

Rostlinné polyfenoly jsou nejrozšířenějšími sloučeninami s redukčními účinky v naší stravě. Jejich denní příjem byl odhadnut na 1 g a je tedy výrazně vyšší než je příjem antioxidačních vitamínů, jako jsou tokoferoly, karoteny nebo askorbová kyselina⁹. Rovněž v testech antioxidační aktivity polyfenoly často předčí vitamíny nebo endogenní antioxidanty jako je např. kyselina močová. Obsah polyfe-



Obr. 1. Strukturální vzorec prokyanidin(4→8)dimeru (proanthokyanidin) a (+)-katechinu (flavanol)

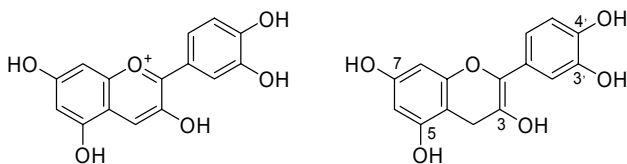
Tabulka I

Orientační obsah polyfenolů v běžně konzumovaném množství některých potravin a nápojů^{9,15,43,44}

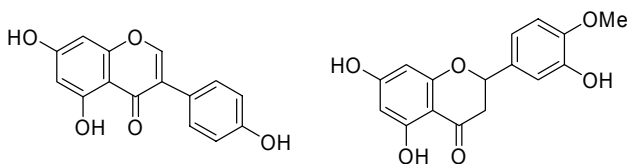
Potravina	Množství potraviny	Obsah polyfenolů		Hlavní polyfenoly
		HPLC	Folinovo činidlo ^a	
Brambory	200 g	30 mg	60 mg	chlorogenová kys.
Rajčata	100 g	10 mg	40 mg	fenolové kyseliny
Jablka	200 g	240 mg	460 mg	proanthokyanidiny
Višně	50 g	280 mg	280 mg ^b	anthokyany
Pšeničná mouka	100 g	75 mg	75 mg ^b	ferulová kyselina
Hořká čokoláda	20 g	100 mg	170 mg	proanthokyanidiny
Červené víno	100 ml	100 mg	200 mg	proanthokyanidiny
Káva	200 ml	150 mg	180 mg	chlorogenová kys.
Černý čaj	200 ml	140 mg	200 mg	katechiny

^a Stanoveno spektrofotometricky pomocí Folinova činidla na základě redukčních vlastností polyfenolů. Obsahy polyfenolů jsou nadhodnoceny u vzorků obsahujících askorbovou kyselinu, případně jiné redukující látky, např. siřičitany (víno).

^b Hodnoty stanovené pomocí Folinova činidla chybí, proto jsou nahrazeny hodnotami získanými pomocí HPLC



Obr. 2. Strukturální vzorec kyanidinu (anthokyanidin) a flavonolu kvercetinů (3,5,7,3',4'-pentahydroxyflavon)



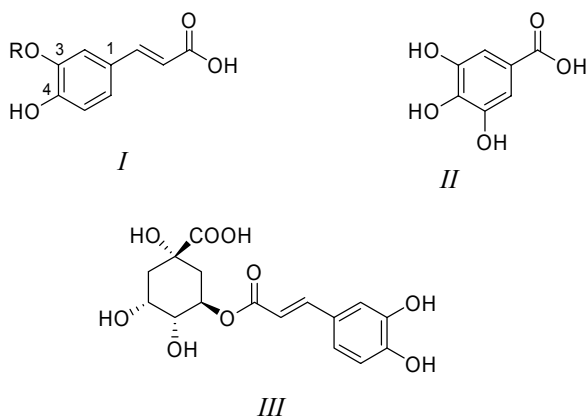
Obr. 3. Strukturální vzorec genisteinu (isoflavon) a hesperetinu (flavanon)

nolů v některých běžně konzumovaných potravinách je uveden v tab. I. Hlavními zdroji polyfenolů jsou především nápoje (víno, káva, čaj, ovocné džusy), čokoláda a ovoce. Celkový obsah polyfenolů v pivě je také vysoký, přibližně 350 mg.l⁻¹, ale část z toho připadá na Maillardovy produkty.

Na celkovém příjmu polyfenolů se flavonoidy podílí asi ze dvou třetin, fenolové kyseliny přibližně jednou třetinou a ostatní polyfenoly (např. lignany^{8,10} a stilbeny¹¹) tvoří minoritní podíl⁹. Flavonoidy můžeme rozdělit do několika

strukturálních tříd, v závislosti na oxidačním stavu heterocyklu obsahujícím atom kyslíku (obr. 1 až 3). Biosyntéza flavonoidů byla nedávno uvedena v tomto časopise¹². V rostlinách se flavonoidy vyskytují převážně jako β-glykosidy. Sacharidovou složkou je nejčastěji glukosa nebo rhamnosa, může to být také glukuronová kyselina, galaktosa nebo jiný sacharid. Nejčastěji je připojen jeden glykosyl, někdy však jsou substituovány dva nebo tři hydroxyly polyfenolu. Aglykon nebo sacharidová složka může být dále substituována hydroxykyselinou, např. kyselinou jablečnou nebo galovou.

Z flavonoidů se v potravě nejčastěji vyskytují oligomerní proanthokyanidiny a flavanoly (katechiny), viz obr. 1, průměrný denní příjem každé skupiny převyšuje 100 mg (cit.⁹). Oligomerní proanthokyanidiny, ve kterých je spojeno 2–11 flavanolových jednotek, nejčastěji vazbou C4–C8, mají výrazné adstringentní vlastnosti a vyskytují se zejména v ovoci, čokoládě a červeném víně. Katechiny přijímáme především v čaji, ovoci a čokoládě. Anthokyany (obr. 2) jsou barevné pigmenty ovoce a červeného vína, jejich denní příjem je velmi rozdílný, může dosáhnout až 200 mg (cit.^{9,22}). Flavonoly (obr. 2) se vyskytují v ovoci, zelenině (cibule) i v nápojích (čaj), avšak v poměrně malém množství a tedy jejich denní příjem byl odhadnut pouze na 20 mg (cit.¹³). Přesto patří, především kvercetin a jeho deriváty jako je rutin, k nejčastěji studovaným flavonoidům. Je to dáno jejich komerční dostupností a významnou biologickou aktivitou¹⁴. Rutin se používá jako venofarmakum. Isoflavony (obr. 3) se řadí mezi fytoestrogeny, vyskytují se především v sóji⁸, na celkovém příjmu flavonoidů se podílejí jen z malé části, jejich příjem byl v Japonsku stanoven jen na 30–40 mg.den⁻¹ (cit.⁹). Flavanony z citrusového ovoce



(obr. 3), stejně jako flavony a isoflavony, přispívají k průměrnému dennímu příjmu polyfenolů maximálně několika desítkami miligramů.

Fenolové kyseliny, např. kyselina kávová (*Ia*, R=H), ferulová (*Ib*, R=CH₃) nebo galová (*II*) se nejčastěji nacházejí v rostlinách ve formě esterů, v nichž se váží karboxylem na hydroxylové skupiny organických kyselin nebo sacharidů. Nejběžnější látkou tohoto typu je kyselina chlorogenová (*III*), tedy 5-koфейlchinová kyselina. Kyselina chlorogenová se vyskytuje ve vysokém množství v kávě (50–150 mg v šálku kávy). Konzumenti kávy tak mohou přijímat více fenolových kyselin než flavonoidů. Dále se nachází mimo jiné v bramborách a v mnoha dalších druzích zeleniny a ovoce. Kyselina ferulová je nejčastěji součástí vlákniny, kde je esterovou vazbou vázána na hemicelulose. Kyselina galová se vyskytuje rovněž ve formě esterů, např. v galotaninech je navázána na glukosu¹⁵.

Příznivý vliv rostlinných polyfenolů na zdraví člověka, dokumentovaný jak klinickými studiemi, tak pokusy na zvířatech a buněčných kulturách, podnítil zájem o studium biologické dostupnosti těchto látek. Nové poznatky, v mnohém revidující původní předpoklady, jsou předmětem tohoto sdělení, které je zaměřeno především na biologickou dostupnost a metabolismus glykosidů kvercetinů, jež jsou z flavonoidů nejčastěji studovány, a na chlorogenovou kyselinu, nejrozšířenější fenolovou kyselinu v naší potravě.

3. Resorpce a přeměny polyfenolů v trávicím traktu

Hlavním místem resorpce polyfenolů v trávicím traktu je tenké a tlusté střevo. Existují však důkazy, že některé polyfenoly přijímané v nápojích se mohou částečně resorbovat již v dutině ústní. Po vypití zeleného čaje byla koncentrace katechinů ve slinách o dva řády vyšší než v plazmě. Eliminace katechinů ze slin (poločas 10–20 min) byla mnohem rychlejší než z plazmy. Ve slinách byla také zjištěna esterasa hydrolyzující epigalokatechingalát (*IV*) na epigalokatechin¹⁶.

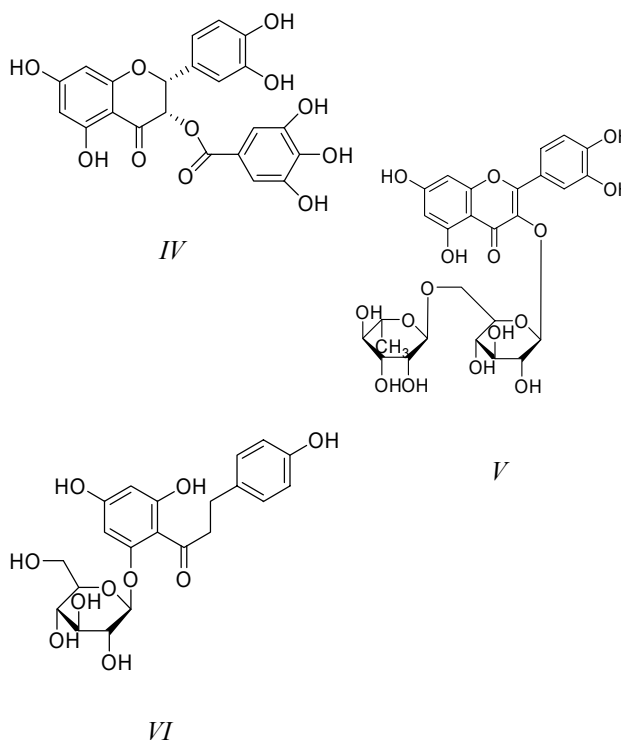
Tabulka II
Resorpce polyfenolů v tenkém střevě u osob s ileostomií

Polyfenol	Míra resorpce [%]	Lit.
Kvercetin	24 ± 9	17
Kvercetin-3-rutinosid	17 ± 15	17
Kvercetin-3-glukosid	52 ± 15	17
Chlorogenová kyselina	33 ± 17	18
Káвовá kyselina	95 ± 4	18

3.1. Procesy v tenkém střevě

Původně se předpokládalo, že polyfenoly nemohou být resorbovány z trávicího traktu člověka ve formě relativně polárních glykosidů nebo esterů. Míra jejich resorpce byla považována za nízkou a závislou na schopnosti střevní mikroflóry uvolnit nepolární aglykony, což je nutně spojeno s jejich rozsáhlou mikrobiální degradací. Tyto teoretické představy byly v souladu s experimentálními daty dokumentující nízkou a proměnnou absorpci některých polyfenolů u lidí a zvířat.

Překvapivé výsledky však přineslo studium resorpce polyfenolů v trávicím traktu u pacientů s ileostomií, tedy s chirurgickým vývodem poslední části tenkého střeva břišní



stěnou s odváděním jeho obsahu. Mikrobiální degradace sloučenin v tenkém střevě je minimální a podíl resorbovaného polyfenolu se dá vypočítat z jeho příjmu a z množství stanoveného v ileostomickém výtoku^{17,18}. Byla nalezena vysoká míra resorpce některých polyfenolů v tenkém střevě, viz tab. II. Resorpce kvercetin-3-*O*-glukosidu byla vyšší než resorpce rutinu (kvercetin-3-rutinosidu, *V*) a překvapivě vyšší než samotného aglykonu kvercetinu¹⁷. Zajímavým nálezem byla také vysoká míra absorpce fenolových kyselin, kyseliny kávové (*Ia*) a kyseliny chlorogenové (*III*), ukazující, že fenolové kyseliny mohou být snáze resorbovány z trávicího traktu než flavonoidy¹⁸. Všechny studie o biologické dostupnosti kyseliny chlorogenové publikované do roku 1999 vedly k závěru, že se tato fenolová kyselina neresorbuje z trávicího traktu člověka a živočichů¹⁹. Resorpce chlorogenové kyseliny z trávicího traktu však byla nedávno zjištěna u jedinců s ileostomií¹⁸ a je v souladu s jejím průkazem v plazmě a moči²⁰.

Přestože se některé flavonoidy pravděpodobně resorbují z trávicího traktu ve formě glykosidů, odštěpení polární složky je nebytné pro prostou difúzi většiny polyfenolů přes kartáčový lem tenkého střeva. Neenzymová deglykosidace v lidském těle, např. v kyselém prostředí žaludeční šťávy, neprobíhá. Pro přeměnu glykosidů v tenkém střevě má největší význam enzym laktasa (laktasa-florizin hydrolasa EC 3.2.1.23 a 62). Enzym je lokalizován na vnější straně membrány kartáčového lemu enterocytů, může tedy působit na polyfenoly v lumen tenkého střeva. Laktasa je především zodpovědná za hydrolyzu mléčného cukru, disacharidu laktosy. Enzym má i druhé aktivní místo schopné hydrolyzovat méně polární glykosidy, jako jsou β -glykosylceramidy a působí také na dihydrochalkonglukosid florizin (*VI*). Laktasa je poměrně nespecifická β -glukosidasa, která je schopna také štěpit flavonoidní monoglukosidy i diglukosidy, nehydrolyzuje však kvercetin-3-rhamnoglukosid (rutin, *V*). Glykosidy flavonoidů jsou překvapivě hydrolyzovány spíše laktasovou doménou laktasy-florizin hydrolasy²¹. Přes 75 % světové populace (90 % Afričanů a Asiátů, ale pouze 5 % Evropanů) má fenotyp spojený s nízkou aktivitou laktasy v dospělosti.

Laktasa není jedinou savčí glukosidasou. Cytosolová β -glukosidasa je lokalizována v různých tkáních včetně enterocytů a kolonocytů, zvláště pak v játrech. Má užší substrátovou specifitu než laktasa, na rozdíl od laktasy nehydrolyzuje např. kvercetin-3-glukosid²¹.

V krvi savců a člověka byly nalezeny některé glykosidy flavonoidů. Hydrolyza sacharidové složky není tedy pravděpodobně nutnou podmínkou účinné resorpce všech polyfenolů. V lidské plazmě a moči byly opakovaně nalezeny anthokyany, např. kyanidin-3-glukosid a kyanidin-3,5-diglukosid²². Glukosidy kvercetinu byly také detekovány v krevní plazmě dobrovolníků^{23,24}, tento náleze však není plně akceptován celou odbornou komunitou. Odpůrci upozorňují na možnost záměny glukosidů za glukuronidy, protože mají při HPLC na reverzní fázi v kyselém mobilní fázi velmi blízké retenční časy a na vysokou aktivitu tkáňových β -glukosidas. Předpokládá se, že glukosidy flavonoidů mohou být transportovány do enterocytů pomocí glukosového přenašeče

závislém na Na^+ (sodium-dependent glucose cotransporter – SGLT 1). V enterocytech mohou být hydrolyzovány na aglykony a transportovány do portální krve ve formě aglykonů nebo glykosidů²⁵.

3.2. Procesy v tlustém střevě

Polyfenoly, které nejsou resorbovány v tenkém střevě, se dostávají do tlustého střeva, kde jsou metabolizovány střevními bakteriemi. Z flavonoidu rutinu (kvercetin-3-rutinosid, *V*) je bakteriálními α -rhamnosidasami odštěpen aglykon kvercetin. Chlorogenová kyselina (*III*) je hydrolyzována bakteriálními esterasami na kyselinu kávovou a kyselinu chinovou. Produkty hydrolyzy, zbavené polární složky, se mohou resorbovat nebo častěji jsou dále metabolizovány střevními bakteriemi. Typickými přeměnami jsou redukční nebo hydrolytické reakce. Aglykony flavonoidů jsou rozštěpeny v místě pyranového cyklu, obvyklými produkty jsou fenolové kyseliny (např. 3-hydroxyfenytoctová a 3,4-dihydroxyfenytoctová kyselina, cit.^{9,26}). Fenolové kyseliny tvoří značnou část (30–60 %) metabolitů potravou přijatých flavanoidů²⁷. Fenolové kyseliny podléhají v tlustém střevě dehydroxylačním reakcím, častěji je redukován hydroxyl v *para* poloze aromatického jádra, např. z kyseliny kávové tak vzniká kyselina *meta*-kumarová (*VII*). Dále dochází k bakteriální hydrogenaci v místě dvojné vazby, kyselina kávová se přeměňuje na kyselinu 3,4-dihydroxyfenylpropionovou (*VIII*), zatímco zkrácení postranního řetězce za vzniku derivátů kyseliny benzoové probíhá pravděpodobně až po resorpci kyselin v játrech²⁶.

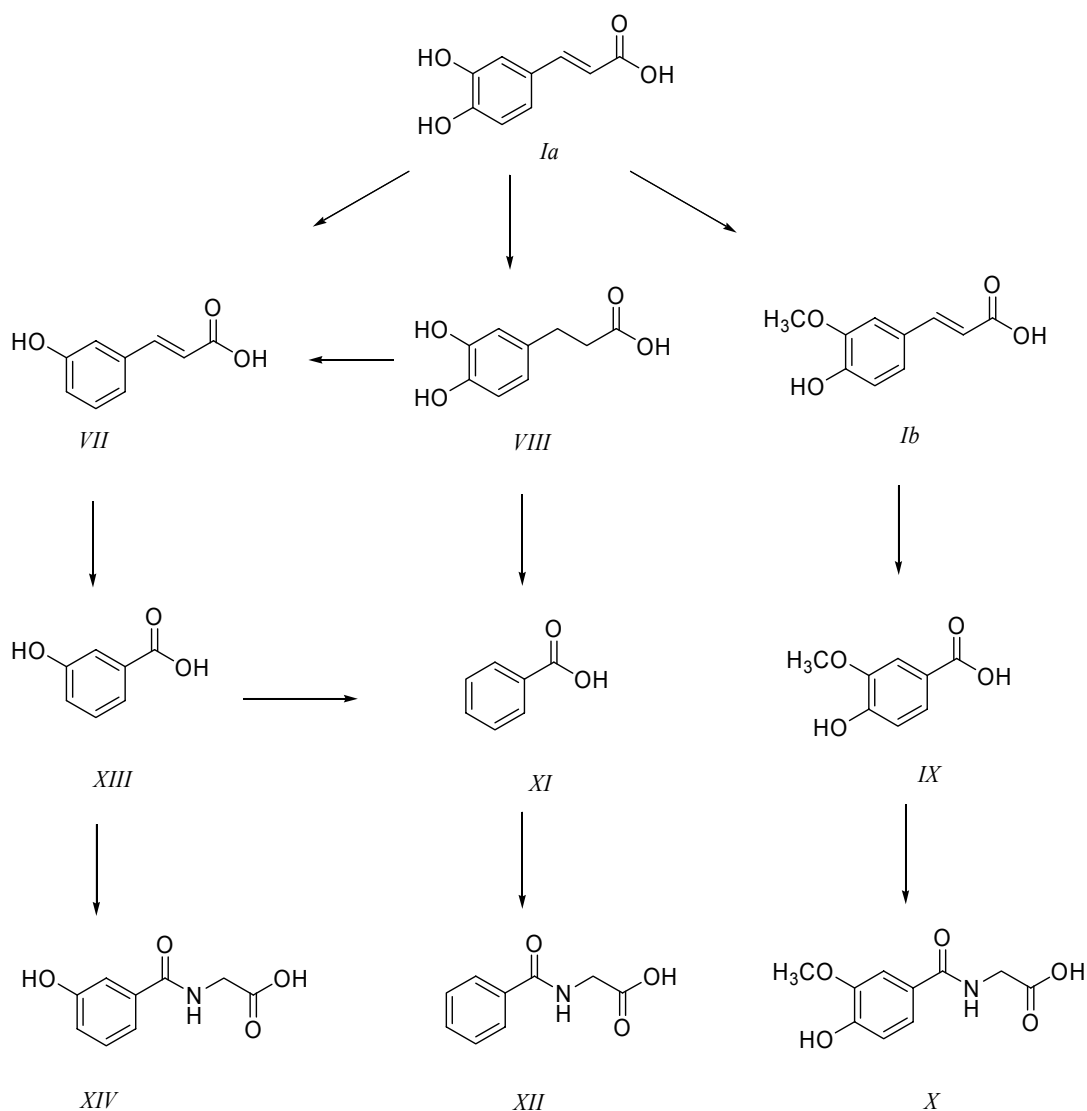
Je nutné poznamenat, že koncentrace polyfenolů v tlustém střevě vzhledem k jejich omezené resorpci v tenkém střevě a resorpci vody v tlustém střevě může dosáhnout vysokých hodnot, řádově v mmol.l^{-1} a může působit preventivně proti vzniku kolorektálního karcinomu⁹.

Polyfenoly omezují resorpci železa tvorbou stabilních komplexů s nehemovým železem v trávicím traktu²⁷. Nižší resorpce železa může mít negativní dopad na populaci náchylnou na jeho nedostatek (děti, těhotné ženy). Na druhou stranu zvýšený příjem železa je možný rizikový faktor aterosklerózy²⁸.

4. Metabolismus polyfenolů po jejich resorpci

Po resorpci z trávicího traktu jsou polyfenoly dále metabolizovány enzymy přítomnými v tkáních člověka. Přeměny jsou velmi podobné metabolismu léčiv a jiných xenobiotik. Polyfenoly se konjugují s kyselinou glukuronovou, sírovou nebo glycinem, podléhají methyloci nebo kombinaci těchto přeměn, což vede společně s bakteriálními přeměnami v trávicím traktu k velkému počtu metabolitů.

Po resorpci jsou polyfenoly konjugovány s kyselinou glukuronovou buňkami střevní mukózy²⁹, dále mohou být v játrech nebo i v jiných tkáních konjugovány s kyselinou glukuronovou nebo sulfatovány. Methyloci katechol-*O*-methyltransferasou (COMT) probíhá v játrech nebo v ledvinách. Kyselina kávová (*Ia*) se metabolizuje COMT na



Obr. 4. Zjednodušené schéma metabolických přeměn kyseliny kávové^{26,31}

kyselinu ferulovou (*Ib*), zkrácením postranního řetězce se tvoří kyselina vanilová (*IX*), konjugací s glycinem vanilylglycin (*X*), viz obr. 4. Methylována může být také hydroxylová skupina v *para* poloze aromatického jádra²⁶.

UDP-glukuronyltransferasy jsou lokalizovány na membránách endoplazmatického retikula a tvoří velkou skupinu enzymů. Jejich aktivita silně závisí na složení potravy, příjmu xenobiotik a genetickém polymorfismu. Fenolsulfotransferasy jsou cytosolové enzymy a jejich aktivita je v populaci velmi rozdílná a není indukovatelná xenobiotiky³⁰. Fenolové kyseliny také podléhají konjugaci s glycinem³¹ nebo jsou odbourány na hydroxyderiváty kyseliny benzoové, případně až na kyselinu benzoovou (*XI*), viz obr. 4. Kyselina benzoová poskytuje konjugaci s glycinem kyselinu hippurovou (benzoylglycin, *XII*). Značná část hippurátu vylučovaného močí je produktem odbourání fenolových

kyselin, případně flavonoidů. S glycinem se konjuguje také kyselina 3-hydroxybenzoová (*XIII*) a 4-hydroxybenzoová. Přesná struktura konjugátů polyfenolů (s kyselinou sírovou nebo glukuronovou) vznikajících v organismu většinou není známa²⁶.

Na rozdíl od většiny léčiv, které jsou často podány v jednorázové dávce větší než 100 mg, což vede k saturaci konjugčních enzymů a k významné koncentraci nekonjugovaného léčiva v krevním séru, koncentrace nekonjugovaných polyfenolů v plazmě po příjmu rostlinné potravy jsou velmi nízké. Jakmile jsou však rostlinné polyfenoly podány ve farmakologických dávkách, objeví se vysoká koncentrace nekonjugovaného polyfenolu v krvi. Dávka rovněž ovlivňuje hlavní místo biotransformace polyfenolu. Velké dávky polyfenolu jsou metabolizovány převážně v játrech, malá množství jsou přeměňována již střevní mukózou,

k sekundárním reakcím pak dochází v játrech⁹.

Předpokládá se, že konjugované polyfenoly díky své amfipatické struktuře mohou být lokalizovány na povrchu LDL-lipoproteinů a účinně tak bránit jejich oxidační modifikaci³². Byly zaznamenány velké interindividuální rozdíly v metabolismu polyfenolů pravděpodobně způsobené genetickým polymorfismem (např. rozdílná aktivita laktasy, glukuronyltransferas a COMT) a složením střevní mikroflóry.

5. Analýza a koncentrace polyfenolů a jejich metabolitů v plazmě a moči

Množství polyfenolu v krevní plazmě a moči se stanovuje většinou vysokoúčinnou kapalinovou chromatografií s elektrochemickou, fluorescenční nebo hmotnostní detekcí. Detekce v UV oblasti je méně vhodná s ohledem na nedostatečnou citlivost a specifitu detekce, někdy se používá pro stanovení v moči. Při některých aplikacích se stanovovaly pouze aglykony, většinou se však volí metody zahrnující stanovení konjugovaných polyfenolů. K hydrolyze konjugátů se nejčastěji používá enzymový preparát z *Helix pomatia* s β -glukuronidasovou a sulfatasovou aktivitou, méně často se používá kyselá hydrolyza.

Je-li polyfenol podán dobrovolníkům v množstvích vyskytujících se v potravě, jeho koncentrace v krevní plazmě většinou nepřekračuje $1 \mu\text{mol.l}^{-1}$, při vyšších dávkách $5 \mu\text{mol.l}^{-1}$. Rozdílný způsob metabolismu glukosidů kvercetinů a rutinů (kvercetin-3-rhamnoglukosidu) se odráží v rozdílných farmakokinetických datech. Hydrolyza glukosidů kvercetinů v tenkém střevě pomocí laktasy nebo cytosolové β -glukosidasy vede k rychlému nárůstu koncentrace kvercetinů v krvi dobrovolníků a maximální koncentrace kvercetinů je dosaženo již po 30 min od jeho příjmu. Naproti tomu z rutinů je uvolněn aglykon kvercetin až v tlustém střevě bakteriálními α -rhamnosidasami a vrcholu hladiny kvercetinů v krvi je dosaženo až po 6 h. Rovněž maximální koncentrace kvercetinů byla v případě podání kvercetin-4'-glukosidu ($3,5 \mu\text{mol.l}^{-1}$) podstatně vyšší než u rutinů ($0,2 \mu\text{mol.l}^{-1}$, cit.³³).

Polyfenoly se vylučují z organismu převážně ve formě polárních ve vodě dobře rozpustných konjugátů močí a žlučí. Předpokládá se, že může docházet k enterohepatálnímu oběhu polyfenolů, který prodlužuje vylučování polyfenolů z organismu. Poločas eliminace kvercetinů je neobvykle vysoký (18–24 h, cit.³⁴), způsobený pravděpodobně jeho silnou vazbou na plazmatické bílkoviny. U jiných polyfenolů byl zjištěn mnohem kratší poločas (1–2 h, cit.^{9,35}).

Močí se vylučuje většinou jen malá část přijatého polyfenolu. Výsledky velice závisí na typu původního polyfenolu a často se podstatně liší v různých studiích²⁷. Vysoký výdej byl zjištěn pro isoflavonoidy ze sóji (28–49 % podané sloučeniny)³⁶, flavonony citrusového ovoce (1–30 %)³⁷, katechiny z čaje (4–6 %)³⁸ a anthokyanidiny červeného vína (1–7 %)^{9,27}. Vysoké hodnoty výdeje močí byly zjištěny také u kyseliny kávové (11 %), pro její ester kyselinou chlorogenovou jsou téměř 100krát nižší³⁴. Výdej kvercetinů močí je

naopak poměrně nízký (přibl. 1 %)²⁷. Koncentrace některých metabolitů v moči (3-hydroxyhippurát (XIV), 4-hydroxyhippurát a 3-hydroxyphenylacetát) výrazně převyšuje koncentrace původních polyfenolů v moči.

6. Biologická dostupnost a antioxidační kapacita plazmy

Jak už bylo uvedeno, koncentrace původních rostlinných polyfenolů v plazmě jsou poměrně nízké a mohou jen málo přispívat ke zvýšení antioxidační kapacity plazmy, které bylo často zjištěno po příjmu potravy bohaté na rostlinné polyfenoly^{39,40}. K nárůstu antioxidační kapacity plazmy tak přispívají především metabolity. Antiradikálová aktivita některých metabolitů, které si zachovávají katecholovou strukturu nebo vznikají částečnou *O*-methylací (např. ferulová kyselina), je srovnatelná s výchozími polyfenoly⁴¹. Dlouhodobý zvýšený příjem polyfenolů vedl k vzestupu koncentrace lipofilních antioxidantů (α -tokoferol, β -karoten) v plazmě. Schopnost rostlinných polyfenolů chránit LDL lipoproteiny před oxidační modifikací je dobře dokumentována *in vitro*. Méně je zřejmé, zda skutečně dochází ke zvýšení odolnosti LDL lipoproteinů proti oxidaci po příjmu potravy bohaté na polyfenoly. Vazba polyfenolů na plazmatické bílkoviny může oslabit jejich schopnost chránit LDL před oxidací *in vivo*⁴¹.

7. Závěr

Příjem a metabolismus rostlinných polyfenolů u člověka patřily ještě nedávno k málo studovaným oblastem jejich výzkumu. Rostlinné polyfenoly představují významnou část antioxidantů přítomných v naší potravě a souvislost mezi jejich příjmem a zvýšením rizika onemocnění spojených s porušením antioxidační rovnováhy je v současnosti široce diskutována. Doposud nelze učinit jednoznačně závěry ohledně biologických účinků rostlinných polyfenolů v množstvích přijímaných potravou. Je však nutné zdůraznit, že některé polyfenoly ve vysokých koncentracích vykazují řadu nepříznivých účinků, např. prooxidační, mutagenní, genotoxickou a strumigenní aktivitu. Dlouhodobý efekt a bezpečnost příjmu rostlinných polyfenolů v dávkách, které převyšují jejich obsah v potravinách (např. různé potravinové doplňky), není známa⁴².

Biodostupnost a biotransformace jsou faktory, které významným způsobem limitují fyziologické účinky rostlinných polyfenolů. Výsledky získané v posledních letech ukazují, že po příjmu polyfenolů podléhají velice rozsáhlým a různorodým přeměnám jak v trávicím traktu, tak v samotném organismu. Proto je nutné věnovat více pozornosti studiu účinků jejich metabolitů. Znalost rozsahu koncentrací rostlinných polyfenolů a jejich metabolitů v krvi a tkáních je rovněž důležitá pro interpretaci výsledků experimentů získaných na buněčných kulturách, stejně jako pokusů na zvířecích modelech.

Autoři děkují Grantové agentuře ČR za finanční podporu projektu č. 303/00/D062 a 521/02/1129.

LITERATURA

1. Renaud S., De Lorgeril M.: *Lancet* 339, 1523 (1992).
2. Hollman P. C. H., Katan M. B.: *Food Chem. Toxicol.* 37, 937 (1999).
3. Le Marchand L., Murphy S. P., Hankin J. H., Wilkens L. R., Kolonel L. N.: *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 154 (2000).
4. Giovannucci E.: *Am. J. Epidemiol.* 147, 1043 (1998).
5. Adlercreutz H.: *Lancet Oncol.* 3, 364 (2002).
6. Matějková Š., Gut I.: *Remedia* 4, 272 (2000).
7. Tůmová L.: *Česk. Farm.* 44, 18 (1995).
8. Moravcová J., Kleinová T.: *Chem. Listy* 96, 282 (2002).
9. Scalbert A., Williamson G.: *J. Nutr.* 130, 2073S (2000).
10. Slanina J.: *Chem. Listy* 94, 111 (2000).
11. Šmidrkal J., Filip V., Melzoch K., Hanzlíková I., Buckiová D., Křisa B.: *Chem. Listy* 95, 602 (2001).
12. Čepička J., Karabín M.: *Chem. Listy* 96, 90 (2002).
13. Hertog M. G. L., Hollman P. C. H., Katan M. B., Kromhout D.: *Nutr. Cancer* 20, 21 (1993).
14. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T. C.: *Pharmacol. Rev.* 52, 673 (2000).
15. Clifford M. N.: *J. Sci. Food Agric.* 80, 1033 (2000).
16. Yang C. S., Lee M. J., Chen L.: *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 8, 83 (1999).
17. Hollman P. C. H., de Vries J. H., van Leeuwen S. D., Mengelers M. J., Katan M. B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 62, 1276 (1995).
18. Olthof M. R., Hollman P. C. H., Katan M. B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 131, 66 (2001).
19. Choudhury R., Srail S. K., Debnam E., Rice-Evans C. A.: *Free Radical Biol. Med.* 27, 278 (1999).
20. Cremin P., Kasim-Karakas S., Waterhouse A. L.: *J. Agric. Food Chem.* 48, 1747 (2001).
21. Day A. J., Canada F. J., Díaz J. C., Kroon P. A., Mclauchlan R., Faulds C. B., Plumb G. F., Morgan M. R. A., Williamson G.: *FEBS Lett.* 468, 166 (2000).
22. Mülleder U., Murkovic M., Pfannhauser W.: *J. Biochem. Biophys. Methods* 53, 61 (2002).
23. Paganga G., Rice-Evans C. A.: *FEBS Letters* 401, 78 (1997).
24. Aziz A. A., Edwards C. A., Lean M. E. J., Crozier A.: *Free Radical Res.* 29, 257 (1998).
25. Walgren R. A., Lin J. T., Kinne R. K. H., Walle T.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 294, 837 (2000).
26. Rechner A. R., Kuhnle G., Bremmer P., Hubbard G. P., Moore K. P., Rice-Evans C. A.: *Free Radical Biol. Med.* 33, 220 (2002).
27. Scalbert A., Morand C., Manach C., Rémésy C.: *Biomed. Pharmacother.* 56, 276 (2002).
28. Ma J., Stampfer M. J.: *Clin. Chem.* 48, 601 (2002).
29. Spencer J. P. E., Chowrimootoo G., Choudhury R., Debnam E. S., Srail S. K., Rice-Evans C.: *FEBS Lett.* 458, 224 (1999).
30. Tapiero H., Tew K. D., Ba G. N., Mathé G.: *Biomed. Pharmacother.* 56, 200 (2002).
31. Booth A. N., Emerson O. H., Jones F. T., DeEds F.: *J. Biol. Chem.* 229, 51 (1957).
32. Terao J., Piskula M. K.: *Nutrition* 15, 790 (1999).
33. Hollman P. C., Buijsman M. N., van Gameren Y., Cnossen E. P., de Vries J. H., Katan M. B.: *Free Radical Res.* 31, 569 (1999).
34. Olthof M. R., Hollman P. C. H., Vree T. B., Katan M. B.: *J. Nutr.* 130, 1200 (2000).
35. Donovan J. F., Bell J. R., Kasim-Karakas S., German J. B., Walzem R. L., Hansen R. J., Waterhouse A. L.: *J. Nutr.* 129, 1662 (1999).
36. Zhang Y., Wang G. Y., Song T. T., Murphy P. A., Hendrich S.: *J. Nutr.* 129, 957 (1999).
37. Erlund I., Meririnne E., Alfthan G., Aro A.: *J. Nutr.* 131, 235 (2001).
38. Lee M. J., Wang Z. Y., Li H., Chen L., Sun Y., Gobbo S., Balentine D. A., Yang C. S.: *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 4, 393 (1995).
39. Whitehead T. P., Robinson D., Allaway S., Syms J., Hale A.: *Clin. Chem.* 41, 32 (1995).
40. Serafini M., Maiani G., Ferro-Luzzi A.: *J. Nutr.* 128, 1003 (1998).
41. Pietta P. G.: *J. Nat. Prod.* 63, 1035 (2000).
42. Skibola C. F., Smith M. T.: *Free Radical Biol. Med.* 29, 375 (2000).
43. Adam A., Crespy V., Levrat-Verny M. A., Leenhardt F., Leuillet M., Demigné C., Rémésy C.: *J. Nutr.* 132, 1962 (2002).
44. Leontowicz H., Gorinstein S., Lojek A., Leontowicz M., Číž M., Soliva-Fortuny R., Park Y. S., Jung S. T., Trakhtenberg S., Martin-Belloso O.: *J. Nutr. Biochem.* 13, 603 (2002).

J. Slanina and E. Táborská (*Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno*): **Intake, Bioavailability, and Metabolisms of Plant Polyphenols in Humans**

The total intake of plant polyphenols in humans is ca. 1 g/day, a major part accounts for flavonoids and phenolic acids. The main polyphenol dietary sources are beverages (tea, coffee, wine, fruit juice) and fruits. There is a great uncertainty in the intake of several classes of plant polyphenols, such as oligomeric proanthocyanidins and phenolic acids. The intestinal absorption of polyphenols is probably high, but the plasma concentration of the parent polyphenol is low. A majority of polyphenols is subject to hydrolysis in digestive tract and is then metabolized by the colonic microflora largely to phenolic acids, which can be also absorbed. After absorption, polyphenols and their metabolites are further bound in tissues. These transformations lead to a number of metabolites, which mostly retain the antioxidant activity.