

VYBRANÉ RASTLINNÉ TOXÍNY V MEDE A ICH ÚČINKY NA ZDRAVIE

SELECTED PLANT TOXINS IN HONEY AND THEIR HEALTH EFFECTS

KATARÍNA KROMEROVÁ^{1, 2}, VLADIMÍR BENCKO²

¹Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, Bratislava

²Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Ústav hygieny a epidemiologie a Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

SÚHRN

Existuje množstvo informácií o výživových a liečivých vlastnostiach medu. Avšak med môže obsahovať zlúčeniny, ktoré môžu viesť ku jeho toxicite. Rastlinné toxíny, fytotoxíny, sú sekundárne rastlinné metabolity, ktoré vykazujú akútnu alebo chronickú toxicitu, alebo majú anti-nutričné účinky. Živenie včelstiev na kvetoch toxických rastlín môže mať za následok kontamináciu medu. Najvýznamnejšími rastlinnými toxínmi v mede sú pyrolizidínové alkaloidy a gyanotoxíny (GTX).

Kľúčové slová: med, xenobiotiká, fytotoxíny, kontaminácia potravín

SUMMARY

There is a lot of information about the nutritional and medicinal properties of honey. However, honey may contain compounds that can lead to toxicity. Plant toxins or phytotoxins are secondary plant metabolites that show acute or chronic toxicity or have anti-nutritional effects. Feeding bees on the flowers of toxic plants can result in the contamination of honey. The most important plant toxins in honey are pyrolizidine alkaloids and gyanotoxins (GTX).

Key words: honey, xenobiotics, phytotoxins, contamination of foodstuffs

<https://doi.org/10.21101/hygiena.a1602>

Úvod

Existuje mnoho druhov medu v závislosti na tom, ktoré druhy rastlín a ich kvetov boli zdrojom nektáru zbieraného včelami. Hlavnou zložkou medu sú sacharidy fruktóza a glukóza, fruktooligosacharidy predstavujú 95–99 % jeho suchej hmotnosti. Taktiež obsahuje vodu, organické kyseliny, vitamíny (vitamín C a vitamíny B6, B2 a B1), minerálne látky (najmä draslík a potom vápnik, horčík a sodík), enzýmy (katalázy, superoxiddismutázu) a stopové prvky (železo, meď, zinok a mangán). Podľa pôvodu medu sú v ňom často zisťované flavonoidy, fenolové kyseliny, tokoferoly a redukovaný glutatión, ako aj rôzne ďalšie peptidy. Med je najstaršie známe sladidlo a bol a je stále používaný taktiež pre predpokladané liečebné účinky (1). Existuje množstvo informácií o výživových a liečivých vlastnostiach medu (2). K ošetrovaniu rán a na zmiernenie gastrointestinálnych ťažkostí ho bežne používali starovekí Egypťania, Asýrčania, Gréci aj Rimania a tiež Indovia a Číňania. Problematike terapeutického využitia medu je venovaná rastúca pozornosť najmä v súvislosti s hojením rán. Zatiaľ je však kvalita väčšiny prezentovaných klinic-

kých referencií nízka, chýba overený dôkaz mechanizmov jeho terapeutických účinkov. Je však sľubné, najmä v kontexte stále narastajúcej rezistencie na antibiotiká, že mnoho štúdií in vitro dokazuje antimikrobiálne aktivity medu, vrátane popisu mechanizmu účinkov (1).

Avšak med môže obsahovať zlúčeniny, ktoré môžu viesť k toxicite (2). Množstvo chemických látok antropogénneho a prírodného pôvodu vstupuje do potravín ako nežiaduce kontaminanty. Legislatíva Európskej únie definuje kontaminanty ako látky, ktoré neboli zámerne pridané do potravy a ktoré sú v potravinách prítomné ako dôsledok produkcie (vrátane operácií uskutočnených v rámci pestovania a zberu plodín, chovu dobytka a veterinárneho lekárstva), výroby, spracovania, úpravy, ošetrovania, zabalenia, obalu, dopravy a skladovania alebo ako dôsledok kontaminácie životného prostredia, pričom cudzie predmety ako napr. časti hmyzu, živočíšna srst', atď. nespádajú pod túto definíciu. Niektoré zložky môžu byť nebezpečné vo vysokých koncentráciách, iné môžu vyvolať alergické reakcie u niektorých jedincov, môžu sa akumulovať v organizme. Niektoré spôsobujú nežiaduce účinky dlhodobou expozíciou nízkym dávkam (3).

Rastlinné toxíny alebo fytotoxíny sú sekundárne rastlinné metabolity, ktoré vykazujú akútnu alebo chronickú toxicitu alebo majú anti-nutričné účinky. Môžu pôsobiť ako chemická obrana s cieľom ochrany rastlín proti byľinožravcom, baktériám a hubám. Môžeme rozlišovať medzi vlastnými rastlinnými toxínmi, ktoré sú prítomné v jedlých plodinách a rastlinnými toxínmi vstupujúcimi do potravinového a krmivového reťazca kvôli kontaminácii nejedlými rastlinami. Príkladmi vlastných rastlinných toxínov v hlavných potravinových a krmivových komoditách sú glykoalkaloidy v zemiakoch a cyanogénne glykozidy v manioku a glukozinoláty u druhov z čeľade Brassicaceae. Aromatické rastliny používané ako zložka potravy (napríklad bylinky, korenie), ako suroviny pre chuťové a vonné látky (napríklad éterické oleje) alebo ako (tradičné) rastlinné lieky sú príkladmi menej významných výrobkov z hľadiska objemu, v ktorých ale môžu byť vlastné rastlinné toxíny veľmi významné z hľadiska príjmu. Kontaminácia je ďalšou cestou expozície ľudí a hospodárskych zvierat rastlinným toxínom. Burina a jej semená môžu byť zozbierané spolu s potravinami a krmivami a skončiť v potravinovom/krmivovom reťazci. Zvieratá sa môžu pásť na kontaminovaných pasienkoch alebo sa uchýliť ku skrmovaniu toxických rastlín v prípade nedostatku jedlých rastlín. To môže priamo ovplyvniť zdravie a produktivitu zvierat alebo viesť k nepriamej expozícii ľudí prostredníctvom kontaminácie živočíšnych produktov (napríklad mlieko, vajcia). Včely žijúce sa na kvetoch toxických rastlín môžu mať za následok kontamináciu medu. Pre rastlinné produkty je bežné, že suroviny sa zbierajú vo voľnej prírode. Necieľové druhy môžu byť zahrnuté buď náhodnou substitúciou alebo falšovaním. Nakoniec existujú rastlinné toxíny používané ako prípravok na ochranu rastlín, ktorých rezíduá môžu zostať v plodinách v čase zberu (4).

Rastliny obsahujúce sekundárne metabolity, ako sú pyrolizidínové alkaloidy, gyanotoxíny (GTX), hyoscyamín, hyoscín, saponín, strychnín, gelsemín, tutín, hyenanchín, oleandrín a oleandrigenín, majú toxické vlastnosti. Med zozbieraný v oblastiach, kde je rozšírené pestovanie maku pre ópium, má omamné vlastnosti. Úmrtia po konzumácii veľkého množstva medu pochádzajúceho z rôznych druhov rododendronov boli hlásené v oblasti Kaukazu, v Austrálii a úmrtia boli hlásené medzi Maormi a osadníkmi na novozélandskom North Island. Otravy nekončiacie smrťou boli rozšírené na Novom Zélande až do dvadsiateho storočia, kedy bola produkcia medu na North Island zastavená. Ako zdroj otravy bola identifikovaná kombinácia rastliny *Coriaria arborea* (tutu) a produkcie medovice z *Scolypopa australis*. V niektorých oblastiach North Island je teraz zakázaná produkcia medu a v iných oblastiach Nového Zélandu sa odporúča včelárom nezberať med v určitých obdobiach roka, kedy sú *Scolypopa australis* prevládajúce. Tutín patrí medzi pikrotoxíny a ovplyvňuje cicavce. Zdá sa, že nemá vplyv na včely a nedegraduje sa ohrevom alebo pri spracovaní medu. Tutín sa považuje za veľmi stabilný a má závažný vplyv na ľudský nervový systém (2).

V tomto článku sa budeme venovať podrobnejšie nasledovným dvom skupinám významných rastlinných toxínov v mede:

Pyrolizidínové alkaloidy (PA) sú sekundárne rastlinné metabolity, ktoré patria k heterocyklickým rastlinným toxínom a zohrávajú úlohu v mechanizmoch ochrany rastlín proti byľinožravcom a škodcom (5). PA sú toxíny syntetizované výlučne rastlinami (6). Odhaduje sa, že 6 000 rastlín môže obsahovať PA (3 % kvitnúcich rastlín). Len malá časť bola preskúmaná a bolo identifikovaných viac než 600 PA a N-oxidových, z ktorých 50 % má hepatotoxické vlastnosti. PA sú veľmi rozšírené v čeľadi Asteraceae, Boraginaceae, Orchidaceae a Fabaceae. Známe PA obsahujúce rastliny sú kostihoj lekársky (*Symphytum officinale*), starček Jakubov (*Senecio jacobaea*) a podbeľ liečivý (*Tussilago farfara*) (5). Obsah PA v rastlinnej surovine závisí od veľkého množstva faktorov (druh, časť rastliny, zber, skladovanie, extrakčné postupy) (6). EFSA vo svojom stanovisku z roku 2011 použila 1 324 vzoriek medu z maloobchodu. Počet PA na jednu vzorku bol v rozmedzí medzi 8 a 19. Tento med z maloobchodu obsahoval PA v množstve 14,5 až 27,5 µg/kg, pričom hlavnými prispievateľmi k celkovému množstvu PA vo vzorkách boli echimidín (44 %) a lykopsamín (37 %) (7).

Hlavné zdroje expozície pre ľudí a zvieratá sú napr. obilniny kontaminované rastlinami produkujúcimi PA, výživové doplnky obsahujúce byliny, bylenné čaje, čaje, med a peľ (5). Sú predmetom zvýšeného záujmu a obáv kvôli ich vysokému celosvetovému výskytu, mnohým prípadom kontaminácie potravín a krmív a výskytu v rastlinných preparátoch ako inherentný rastlinný toxín (4). EFSA dospela k záveru, že existuje potenciálne zdravotné riziko z príjmu PA pre batoľatá a deti, ktoré sú vysokými spotrebiteľmi medu. Pre jednotlivcov, ktorí pravidelne konzumujú miestne vyrábaný nezmiešaný med by mohla byť expozícia PA až dvojnásobná v porovnaní s tými, ktorí konzumujú maloobchodný med (6).

Toxické účinky PA u ľudí môžu byť akútne, subakútne a chronické. Akútna otrava je charakterizovaná hemoragickou nekrózou, hepatomegáliou a ascites s následným zlyhaním pečene a smrťou. Hepatomegália a ascites, endotelová proliferácia a mediálna hypertrofia vedúca k oklúzii hepatálnych žíl, ktoré vedú k veno-oklúzívnej chorobe, sú typické pre subakútne toxické účinky. Centrilobulárna kongescia, nekróza, fibróza a cirhóza pečene je koncový stupeň chronickej intoxikácie PA (5). 1,2-nenasýtené PA sú genotoxické a karcinogénne (6).

Gyanotoxíny (GTX)

Zloženie medu veľmi závisí od kvetov navštevujúcich včelami a poveternostných podmienok v oblasti, z ktorej sa zozbiera med. Kvety rodu *Rhododendron* sú široko rozšírené v krajinách ako Španielsko, Portugalsko, Japonsko, Brazília, Spojené štáty, Nepál, Veľká Británia a najmä Turecko. Rod *Rhododendron* obsahuje viac ako 750 druhov rastlín, z ktorých väčšina, aj keď nie všetky, obsahuje toxíny (napr. gyanotoxíny GTX). V Turecku bolo nájdených päť druhov, vrátane *R. ponticum* (fialový kvet), *R. luteum* (žltý kvet), *R. unguernii* (biely kvet), *R. smirnovii* (ružový kvet) a *R. caucasicum* (kavkazský rododendron) a ich 12 taxónov a tieto môžu rásť od hladiny mora

do výšky približne 3 200 m. Med získaný z nektáru rastlín z rodiny Rhododendron je známy ako „šialený“ med alebo „horký“ med v Turecku (8).

Grayanotoxíny (GTX) sú tvorené rastlinnou čeľaďou Ericaceae, rodmi Rododendron, Pieris (Andromeda), Leucothoe, Craibiodendron, Lyonia alebo Kalmia. Vďaka včelárstvu v regiónoch, kde rastú druhy produkujúce GTX, med môže byť kontaminovaný a jeho použitie môže mať za následok akútne toxické účinky. To sa môže vyskytnúť najmä v prípade konzumácie medu z východnej časti čiernomorského regiónu, kde je známy ako „šialený med“ (9). Pretože väčšina miestnych včelárov vyrába med v malom rozsahu, konečné produkty môžu pochádzať z oblastí husto pokrytých rastlinami čeľade Ericaceae a môžu tak obsahovať značné koncentrácie GTX (10).

Alimentárne otravy sú bežným problémom pre konzumentov „šialeného“ medu kvôli prítomnosti gryanotoxínov GTX, ktoré boli identifikované ako veľmi toxické v klinickom prípade. Tieto toxíny bez dusíka sú polyhydroxylované cyklické diterpény a tiež známe ako andromedotoxín, acetylandromedol a rhodotoxín. Zatiaľ čo GTX-I a GTX-II sa nachádzajú v menších množstvách, GTX-III izoforma je hlavný toxín v „šialenom“ mede. Bolo izolovaných viac ako 25 GTX izoformami z rastlín rodu Rhododendron (8). Avšak účinky jednotlivých toxínov u ľudí nie sú známe. Aktuálne poznatky o relatívnej toxicite rôznych toxínov sú obmedzené a informácie sú odvodené len z niekoľkých pokusov na zvieratách (9). V Turecku produkujú GTX len *R. ponticum* a *R. luteum* (8).

GTX má akútne toxické účinky a vzhľad dávky a účinku niektorých z nich bol intenzívne skúmaný u myši. Škodlivé účinky GTX sú výsledkom ich väzby na sodíkové kanály excitabilných membrán a výslednej inaktivácie ich akčného potenciálu. To vedie k nepretržitej depolarizácii a zvýšeniu influxu vápnikového katiónu. Najvýraznejšie symptómy boli nauzea, hypotenzia, bradykardia a poruchy vedomia (9). Počiatočné príznaky intoxikácie „šialeným“ medom sú nadmerné slinenie, nauzea, zvracanie, závrat, slabosť a parestézia v končatinách a okolo úst, hypotenzia a sínusová bradykardia. Príznaky sa môžu vyskytnúť do 10 minút alebo oneskorene až o 4 hodiny (11). V prípadoch požitia vysokého množstva GTX ľuďmi symptómy začali s latenciou 30 minút až 4 hodiny (9). Pri vyšších dávkach môžu príznaky zahŕňať stratu koordinácie, ťažkú a progresívnu svalovú slabosť, kompletný atrioventrikulárny blok, nodálny rytmus alebo Wolff-Parkinson-White syndróm a šok. Zvlášť u starších pacientov môže stav komplikovať akútny infarkt myokardu kvôli nízkemu kardiálnemu výdaju a zníženej koronárnej rezerve. Napriek potenciálnym kardiálnym problémom stav všeobecne trvá menej ako jeden deň (11).

Med obsahujúci grayanotoxín, nazývaný „šialený“ med, môže spôsobiť dramatické účinky pri požití, ako to zaznamenal už grécky bojovník Xenophon v roku 401 pred n. l. v jeho *Anabasis* „... ale v okolí boli početné roje včiel a všetci vojaci, ktorí jedli z medu, stratili hlavu, vracali, mali hnačku a ani jeden z nich by sa nemohol postaviť, ale tí, čo jedli len trochu, boli ako opití, zatiaľ čo tí, ktorí si zajedli veľa, sa zdali ako šialení, alebo dokonca v niektorých prípadoch ako na pokraji smrti. Takže tam ležali vo veľkom počte, akoby armá-

da utrpela porážku a vládlo veľké sklamanie. Nasledujúci deň ale nikto nezomrel a približne v rovnakú hodinu, ako keď jedli med, začali prichádzať ku zmyslu; a na tretí alebo štvrtý deň vstali, ako po požití drogy“ (10).

Jeden prípad hlásený v Nemecku (Severné Porýnie-Vestfálsko) v roku 2010 sa týkal spotrebiteľa, ktorý ochorel po konzumácii medu z čiernomorského regiónu. Vyvinula sa ťažká bradykardia a upadol do bezvedomia 4 h po požití tohto medu. Následná analýza vzorky medu odhalila hladinu GTX III 43 mg/kg, ako aj prítomnosť peľu pochádzajúceho z *Castanea sativa* Mill. a *Rhododendron ponticum* L. (12). Je popísaný prípad 56-ročného muža, ktorý spôsobil dopravnú nehodu po požití dvoch polievkových lyžíc divokého tureckého medu. Tri hodiny po konzumácii stratil vedomie kvôli vývoju ťažkej bradykardie, ktorá bola diagnostikovaná počas fyzického vyšetrenia v nemocnici. Analýza vzorky medu poskytnutej nemocnicou kvôli podozreniu na intoxikáciu po tom, ako sa u pacienta preukázali typické príznaky otravy GTX preukázala kontamináciu vysokými množstvami GTX. GTX III bol jednoznačne kvantifikovaný vo vzorke v koncentrácii 54 mg/kg a semikvantitatívne stanovenie iných toxínov viedlo k odhadu celkovej koncentrácie toxínu 358 mg/kg. Na základe hláseného požitého množstva medu bol odhadnutý príjem dávky na 8,9 mg (9).

Zdá sa, že intoxikácie medom sú najmä v regiónoch, kde sú rastliny s príslušnými toxínmi husto pestované a med sa vyrába v malom rozsahu bez akéhokoľvek ďalšieho riedenia s medom z iných produkčných oblastí (9). Ako ľudia zvyšujú používanie „prírodných“ výrobkov, prípady intoxikácie „šialeným“ medom možno pozorovať častejšie ako predtým v neendemických oblastiach. Preto by mali lekári myslieť na možnosť konzumácie „šialeného“ medu v prípadoch náhle nevysvetlenej hypotenzie a bradyarytmie u predtým zdravých pacientov (11).

Záver

Napriek nespochybniteľným výživovým a zdravotným prospešným vlastnostiam medu, ktoré sú všeobecne známe, je potrebné mať na zreteli aj aspekt zdravotnej bezpečnosti z hľadiska potencionalnej prítomnosti kontaminantov, konkrétne rastlinných toxínov. Živenie včiel na kvetoch toxických rastlín môže mať za následok kontamináciu medu rastlinnými toxínmi, z ktorých najvýznamnejšie sú pyrolizidínové alkaloidy a gryanotoxíny (GTX). Týka sa to prednostne endemických oblastí, ale vzhľadom na rozšírené používanie prírodných produktov a turizmus je potrebné, aby lekári mysleli na potenciálne riziko nielen alergických, ale aj toxických prejavov po požití medu exotického pôvodu.

Podakovanie

Článok vznikol v rámci aktivít podporovaných výskumným zámerom PROGRES Q29/LF1 a grantom GAČR 17-00859S.

LITERATÚRA

1. Bencko V, Myrvold EH, Šíma P. Med a zdravie. Prakt Lék. 2017;97(5):195-7.
2. Islam MN, Khalil MI, Islam MA, Gan SH. Toxic compounds in honey. J Appl Toxicol. 2014 Jul;34(7):733-42.

3. Kromerová K, Bencko V. Súčasný trendy v procese hodnotenia rizika expozície cudzorodým látkami vrátane expozície z potravín. *Hygiena*. 2017;62(2):54-61.
4. Mol HG, Van Dam RC, Zomer P, Mulder PP. Screening of plant toxins in food, feed and botanicals using full-scan high-resolution (Orbitrap) mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011 Oct;28(10):1405-23.
5. Huybrechts B, Callebaut A. Pyrrolizidine alkaloids in food and feed on the Belgian market. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2015;32(11):1939-51.
6. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed. *EFSA J*. 2011 Nov; 9(11):2406.
7. European Food Safety Authority (EFSA). Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population. *EFSA J*. 2016 Jul;14(8):4572.
8. Sahin H, Turumtay EA, Yildiz O, Kolayli S. Grayanotoxin-III detection and antioxidant activity of mad honey. *Int J Food Prop*. 2015;18(12):2665-74.
9. These A, Bodi D, Uecker S, Reimers K, Ronczka S, Preiss-Weigert A, et al. A case of human poisoning by grayanotoxins following honey ingestion: elucidation of the toxin profile by mass spectrometry. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2015;32(10):1674-84.
10. Jansen SA, Kleerekoper I, Hofman ZL, Kappen IF, Stary-Weinzinger A, van der Heyden MA. Grayanotoxin poisoning: 'mad honey disease' and beyond. *Cardiovasc Toxicol*. 2012 Sep;12(3):208-15.
11. Okuyan E, Uslu A, Ozan Levent M. Cardiac effects of "mad honey": a case series. *Clin Toxicol (Phila)*. 2010 Jul;48(6):528-32.
12. Cases of poisoning through grayanotoxins in rhododendron honey originating from the Turkish Black Sea Region [Internet]. Berlin: German Federal Institute for risk assessment (BfR); 2010 [cited 2018 Feb 3]. BfR Opinion Nr. 043/2010. Available from: http://www.bfr.bund.de/cm/349/cases_of_poisoning_through_grayanotoxins_in_rhododendron_honey_originating_from_the_turkish_black_sea_region.pdf.

Došlo do redakcie: 6. 2. 2018

Přijato k tisku: 4. 5. 2018

*MUDr. Katarína Kromerová
Odbor hygieny výživy, bezpečnosti potravín
a kozmetických výrobkov
Úrad verejného zdravotníctva SR
Trnavská 52
826 45 Bratislava
Slovenská republika
E-mail: katarina.kromerova@uvzsr.sk*