

Wirkstoffprofile im Visier

Klassifizierung, Analytik und Metabolismus am Beispiel der Flavonoide

Profiles of Active Ingredients

Classification, Analytics, and Metabolism as Exemplified by the Flavonoids

Autor

S. E. Kulling

Institut

Max Rubner-Institut, Karlsruhe

Schlüsselwörter

- Flavonoide
- Bioverfügbarkeit
- Fremdstoffmetabolismus
- Daidzein
- Metabolitenprofil

Keywords

- flavonoids
- bioavailability
- xenobiotic metabolism
- daidzein
- metabolite profile

Zusammenfassung

Flavonoide stellen mit mehr als 6500 bislang identifizierten Verbindungen eine sehr große und heterogene Gruppe sekundärer Pflanzenstoffe dar. Die Einteilung erfolgt entsprechend ihrer chemischen Struktur meist in 6 Hauptklassen. Auch wenn die Strukturunterschiede oft klein sind, bestimmen sie maßgeblich das biologische Verhalten, beeinflussen die Eigenschaften und Bioverfügbarkeit der einzelnen Flavonoide. Die Verstoffwechslung erfolgt in Leber und Darm durch fremdstoffmetabolisierende Enzyme sowie im Kolon durch die Darmmikrobiota. Dabei entstehen insbesondere im Kolon Metabolite mit unterschiedlichen biologischen Wirkungen. Ein Beispiel ist das Isoflavon Daidzein, das von der Darmmikrobiota zu Equol umgewandelt wird. Equol wirkt stärker östrogen als die Ausgangssubstanz. Die Metabolitenprofile können individuell stark unterschiedlich sein.

Abstract

With more than 6500 compounds identified thus far, flavonoids form a large and heterogeneous group of secondary phytochemicals. Based on their chemical structure they are usually classified into six classes. Even though the structural differences may be small, they determine the biological behaviours and influence the properties and bioavailability of the individual flavonoids. Flavonoids are metabolised in the liver and gut by means of enzymes and in the colon by gut microbiota. As a result of this, metabolites are developing in the gut that have different biological effects. One example is the isoflavone daidzein, which is metabolised by the gut microbiota into equol. Equol is more strongly oestrogenic than daidzein. The individual profiles of the metabolites may vary.

Flavonoide sind im Pflanzenreich weit verbreitet. Mit über 6500 charakterisierten Verbindungen sind sie die größte und vielleicht bedeutendste Gruppe sekundärer Pflanzenstoffe.

Allen Flavonoiden gemeinsam ist das Flavangrundgerüst. Es besteht aus 2 aromatischen Ringen (A- und B-Ring) und einem zentralen heterozyklischen Ring C. Je nach Oxidations- und Substitutionsgrad des C-Rings können die Flavonoide in 6 Strukturklassen eingeteilt werden: Flavanone, Flavone, Flavonole, Flavanole, Anthocyanidine und Isoflavone.

Auch wenn sich alle Verbindungen in ihrer Struktur ähneln, beeinflussen die kleinen Unterschiede in der Struktur das biologische Verhalten wesentlich (Abb. 1).

Vorkommen

Einige Verbindungsklassen kommen nur in bestimmten Lebensmittelgruppen in nennenswerten Konzentrationen vor. Flavanone sind bspw. charakteristisch für Zitrusfrüchte. Bereits 1 Glas Orangen- oder Grapefruitsaft liefert mit 50–100 mg recht hohe Mengen. Ein typischer Vertreter ist das Naringenin, das für die Bitternote von Grapefruits sorgt.

Isoflavone finden sich in relevanten Mengen vor allem in Soja. Sie zeichnen sich durch ihre schwach östrogene Wirkung aus, d.h. sie treten in Wechselwirkung mit den Östrogenrezeptoren. Ein typischer Vertreter ist das Daidzein. Auch Rotklee enthält hohe Konzentrationen an Isoflavonen; er ist inzwischen als Nahrungsergänzungsmittel im Handel.

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1265996>
 Aktuell Ernährungsmed 2011; 36, Supplement 1: S6–S9
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York ·
 ISSN 1862-0736

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Sabine Kulling
 Max Rubner-Institut
 Haid-und-Neu-Straße 9
 76131 Karlsruhe
 Tel.: 0721/6625452
 sabine.kulling@mri.bund.de

Flavonoide

· sechs Strukturklassen:

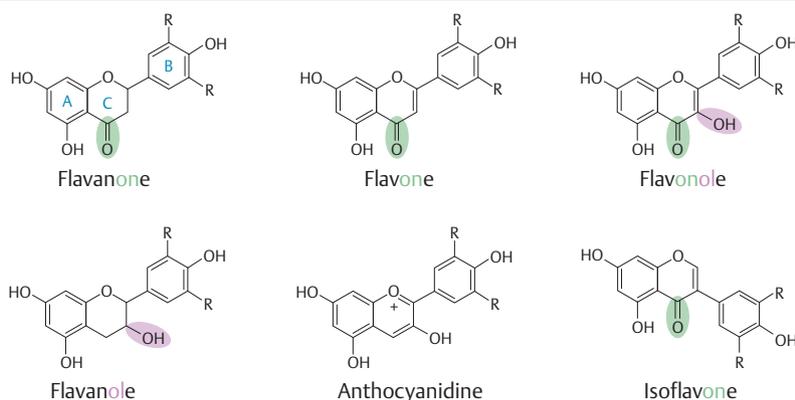


Abb. 1 Flavonoide lassen sich in 6 Hauptstrukturklassen einteilen. Kleine Unterschiede in der Struktur führen zu großen Unterschieden im biologischen Verhalten und der Wirkung (mit freundlicher Genehmigung von S. Kulling).

Andere Flavonoide sind in pflanzlichen Lebensmitteln ubiquitär vorhanden. Dazu gehören die Flavonole; sie sind weit verbreitet und kommen in Zwiebeln und Grünkohl genauso vor wie in Äpfeln, Kirschen, Rotwein und Tee. Eine Leitsubstanz der Flavonole ist Quercetin.

Ähnlich weit verbreitet sind die häufig adstringierend schmeckenden Flavanole; sie finden sich in vielen Obstsorten, z. B. in Beerenfrüchten, aber auch in Nüssen, Kakao oder Tee. Ein typischer Vertreter ist das Catechin. Die umfassende und präzise analytische Erfassung der Flavanole ist erst seit etwa 10 Jahren möglich. Flavone sind in Sellerie, Petersilie oder Thymian enthalten; ein typischer Vertreter für diese Gruppe ist das Apigenin.

Anthocyane kommen ebenfalls in vielen Lebensmitteln vor, sie finden sich als rotblaue Farbstoffe vor allem in Beeren, wie schwarzen Johannisbeeren, Erd-, Brom- und Himbeeren, aber auch in Kirschen oder der Schale roter Trauben [1].

Kleine Unterschiede – große Wirkung

Die Strukturvielfalt entsteht zum einen durch unterschiedliche Substituenten an den A- und B-Ringen, häufig handelt es sich dabei um Hydroxyl- oder Methoxygruppen. Die Sojaflavone Daidzein und Genistein unterscheiden sich bspw. nur durch eine zusätzliche Hydroxylgruppe am A-Ring. Zum anderen kommen Daidzein, Genistein und Glycitein in Lebensmitteln nicht frei als Aglyka vor, sondern als Glucoside. Sie sind also mit einem Glucosemolekül verknüpft.

Ähnlich ist es bei den Anthocyanen, deren Grundstruktur vor allem am B-Ring durch Substituenten modifiziert ist. Liegen sie als Aglyka vor, also ohne Zuckerrest, werden sie als Anthocyanidine bezeichnet und sind instabil. Je nach Substituent und pH-Wert ändert sich die Farbe – von orange über rot und violett bis zu blau. Anthocyane liegen in Lebensmitteln stets mit Zuckermolekülen verknüpft vor. Ein Beispiel ist das Cyanidin-3-glucosid in Brombeeren. Anthocyane sind häufig mit Mehrfachzuckern verknüpft; Beispiele sind das Cyanin in Holunderbeeren oder acylierte Anthocyane in Rotkohl. Solche Veränderungen des Molekül haben Einfluss auf die Bioverfügbarkeit.

Eine Ausnahme sind die Flavanole: Sie liegen meist nicht als Zuckerkonjugate vor, sondern frei oder als Di- oder Polymere. Die oligo- und polymeren Strukturen lassen sich analytisch schwer erfassen und quantifizieren. Deshalb wurde die Aufnahmemenge

der Flavanole in epidemiologischen Studien lange Zeit unterschätzt [1].

Unterschiedliche Bioverfügbarkeit

Aufschluss über die Metabolisierung der Flavonoide im Organismus geben Interventionsstudien: Nach einer Auswaschphase, während der sich gesunde Probanden einige Tage flavonoidfrei ernähren, nehmen sie eine physiologische, definierte Menge eines Flavonoids auf. In einem Zeitraum von bis zu 3 Tagen wird Blut entnommen und Urin gesammelt, um die Gesamtausscheidung zu quantifizieren. Dazu wird Blutplasma aus dem Vollblut gewonnen. Wichtig ist der Zusatz geeigneter interner Standards, um eine fehlerfreie Erfassung zu ermöglichen.

Die Methode der Wahl für eine Quantifizierung in Plasma oder Urin sind gekoppelte chromatografisch-massenspektrometrische Methoden wie GC/MSMS oder HPLC/MSMS. Sie ermöglichen, eine Verbindung sensitiv und selektiv zu erfassen. Das Ergebnis sind Plasmaspiegelzeitkurven: Ein typisches Flavonoid steigt im Plasma schnell an und fällt anschließend langsam wieder ab. In der Regel ist die Substanz nach 24 Stunden vollständig ausgeschieden.

Die Bioverfügbarkeit der Flavonoide kann sehr unterschiedlich sein. Die Isoflavone Genistein und Daidzein besitzen im Vergleich mit anderen Flavonoiden eine hohe Bioverfügbarkeit. Bei einer Aufnahme von 50 mg werden beachtliche Plasmakonzentrationen von 2–3 µmol/l erreicht. Bei der gleichen Aufnahmemenge an Anthocyanen ist die Plasmakonzentration 100–200-mal geringer als bei Isoflavonen [2,3].

Metabolisierung von Flavonoiden

Der Körper verstoffwechselt Flavonoide durch fremdstoffmetabolisierende Enzyme. Nach der Aufnahme mit der Nahrung gelangen sie in den Dünndarm und werden dort z.T. absorbiert. Ob dabei passive oder aktive Transportprozesse eine Rolle spielen, ist noch unklar. Ein Teil wird in die Darmepithelzelle aufgenommen – und dort beginnt der Fremdstoffmetabolismus durch die endogenen Enzyme der Phase I und II. Anschließend gelangen die Flavonoide mit dem Pfortaderblut in die Leber, wo sie erneut metabolisiert werden oder sie werden zurück in das Darmlumen

Metabolisierung von Flavonoiden in der Übersicht

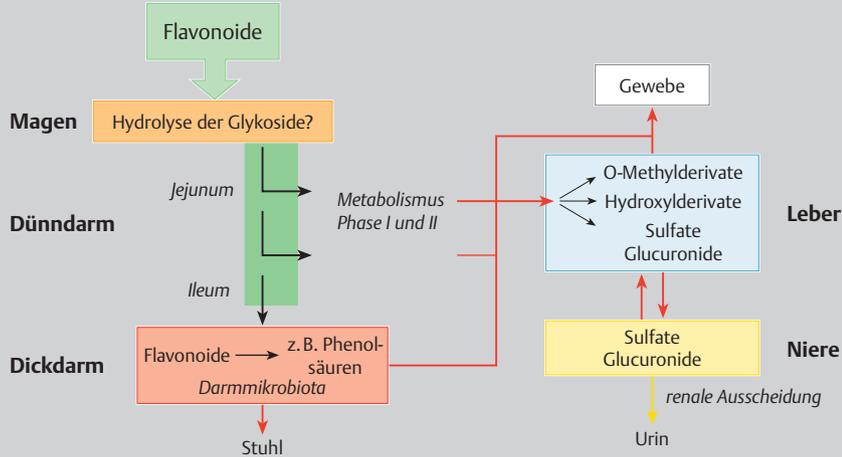


Abb. 2 Der Organismus behandelt Flavonoide als Fremdstoffe, die möglichst schnell ausgeschieden werden sollen (mit freundlicher Genehmigung von S. Kulling).

Daidzein-Plasmakonzentrationen

nach Aufnahme von Daidzeinglucosid (1 mg Daidzein/kg Körpergewicht)

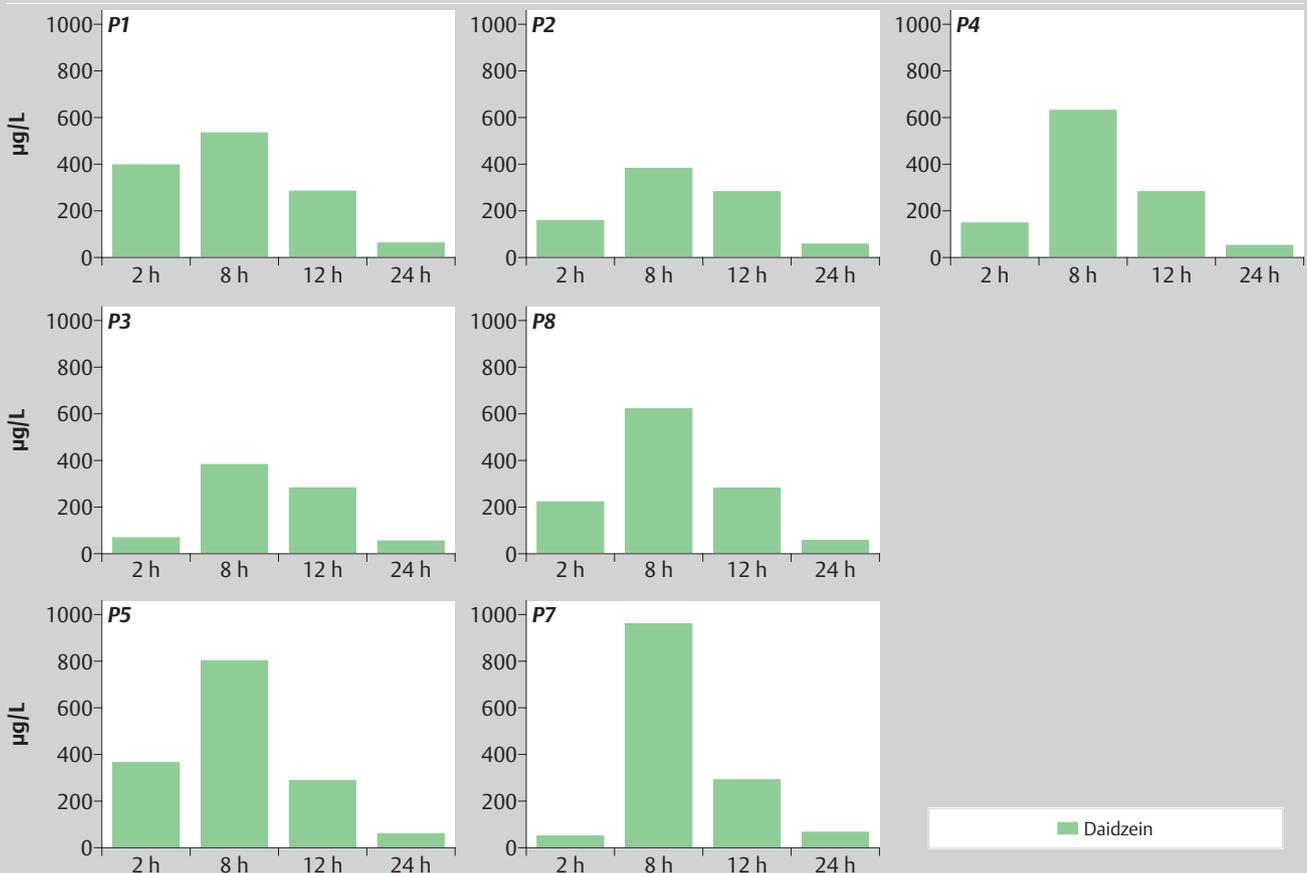


Abb. 3 Die Messung von Daidzein (nach Hydrolyse der Phase-II-Konjugate) im Blutplasma zu verschiedenen Zeitpunkten (2–24 Stunden) nach Aufnahme ergibt trotz der Konzentrationsunterschiede ein recht ähnliches Bild bei allen Probanden (mit freundlicher Genehmigung von S. Kulling).

geschleust. Im Phase-I-Metabolismus entstehen vor allem Hydroxylderivate, im Phase-II-Metabolismus Glucuronide und Sulfate. Mit der Umwandlung der Aglyka in Phase-II-Konjugate werden die Flavonoide in eine wasserlösliche Form überführt, die über die Niere ausgeschieden werden können (Abb. 2).

Alternativ treten Glucuronide in den enterohepatischen Kreislauf ein: Sie gelangen mit der Galle zurück in den Darm und werden

dort gespalten. Die Aglyka können anschließend erneut aufgenommen und zur Leber transportiert werden. Der nicht im Dünndarm absorbierte Teil der Flavonoide gelangt in den Dickdarm, wo ein komplexer Metabolismus durch die humane Darmmikrobiota erfolgen kann [2, 3].

Metabolitenprofil von Daidzein im Plasma

nach Aufnahme von Daidzeinglucosid (1 mg Daidzein/kg Körpergewicht)

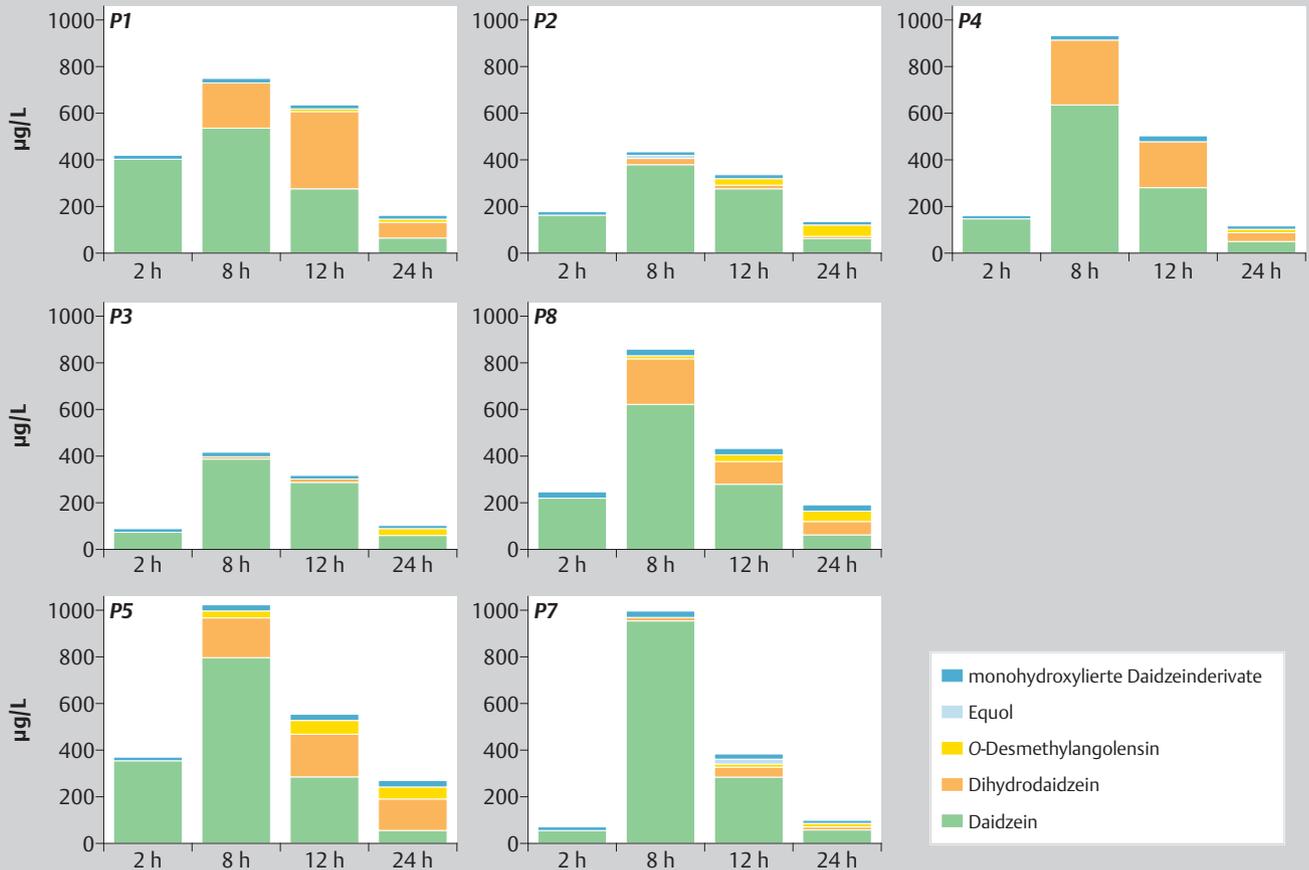


Abb. 4 Erst die differenzierte Analyse der Metabolite von Daidzein (nach Hydrolyse der Phase-II-Konjugate) offenbart die individuell unterschiedliche Metabolisierung (mit freundlicher Genehmigung von S. Kulling).

Individuell unterschiedliche Stoffwechslung

Die Vorgänge im Metabolismus lassen sich am Beispiel des Isoflavons Daidzein erläutern. Daidzein kann im Phase-I-Metabolismus durch Cytochrom-P450-Enzyme umgesetzt werden. Dabei finden kleine Veränderungen am Molekül statt, nämlich Hydroxylierungen. Im Kolon wird Daidzein durch die humane Mikrobiota weiter verstoffwechselt: Durch Hydrierung einer Doppelbindung entsteht Dihydrodaidzein, die Ringöffnung führt zu einer Verbindung namens O-Desmethylangolensin, und durch den Verlust der Ketogruppe im C-Ring entsteht das Isoflavan Equol.

Besonders die im Kolon gebildeten Verbindungen unterscheiden sich in ihren biologischen Wirkungen. Ein Beispiel: Daidzein wirkt schwach östrogen, Dihydrodaidzein hat keinerlei östrogene Wirkung und Equol besitzt eine deutlich stärkere östrogene Wirkung als Daidzein [3].

Aufgrund der Wirkungsunterschiede ist es wichtig, bei der Erfassung der Flavonoide die Metabolite mit einzubeziehen. Das zeigen auch die Ergebnisse einer humanen Interventionsstudie: 7 Probanden erhielten Daidzeinglucosid in einer Dosierung von 1 mg Daidzein-Äquivalent/kg Körpergewicht. 2, 8, 12 und 24 Stunden nach der Aufnahme von Daidzeinglukosid wurden die Metabolitenprofile bei jedem Probanden untersucht. Die Profile waren individuell unterschiedlich; bei jedem waren andere Konzentrationen der einzelnen Metabolite nachweisbar [4] (Abb. 3 u. Abb. 4).

Werden lediglich die Plasmakonzentrationen der Ausgangsverbindung bestimmt, im ungünstigsten Fall nur zu einem Zeitpunkt, und nicht das gesamte Metabolitenprofil, kann dies zu einer Fehlinterpretation führen: So kann der Eindruck entstehen, dass es keine interindividuellen Unterschiede gibt und Verfügbarkeit wie Stoffwechslung der Verbindung bei den Probanden sehr ähnlich sind. Das ist aber in der Regel nicht der Fall, häufig sind Art und Umfang der gebildeten Metabolite unterschiedlich. Dadurch wird auch die biologische Aktivität beeinflusst.

Interessenkonflikt

Die Autorin hat keinen Interessenkonflikt.

Literatur

- 1 Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep* 2009; 26: 1001–1043 Epub 2009 May 13
- 2 Manach C, Williamson G, Morand CC et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 230S–242S
- 3 Mortensen A, Kulling SE, Schwartz H et al. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53: S266–309
- 4 Rüfer CE, Bub A, Möseneder J et al. Pharmacokinetics of the soybean isoflavone daidzein in its aglycone and glucoside form: a randomized, double-blind, crossover study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 1314–1323

Aktuelle Ernährungsmedizin

Februar 2011 · Seite S1 – S44 · 36. Jahrgang

S1 · 2011

	Editorial		Editorial
S1	Pflanzenkost erhält gesund	S1	Plant-Derived Diets Help You Stay Healthy
	Übersichten		Reviews
S2	Fundort Pflanzenzelle – Einführung in Vorkommen, Eigenschaften und Wirkungsweise sekundärer Pflanzenstoffe <i>B. Watzl</i>	S2	Found in the Plant Cell – Introduction to Occurrence, Characteristics and Mechanisms of Action of Phytochemicals
S6	Wirkstoffprofile im Visier – Klassifizierung, Analytik und Metabolismus am Beispiel der Flavonoide <i>S. Kulling</i>	S6	Profiles of Active Ingredients – Classification, Analytics, and Metabolism as Exemplified by the Flavonoids
S10	Wie viel kommt an? – Die Bioverfügbarkeit sekundärer Pflanzenstoffe am Beispiel des Quercetins <i>S. Wolfram</i>	S10	How Much is Actually Reaching its Destination? – The Bioavailability of Phytochemicals as Exemplified by Quercetin
S15	Prävention statt Therapie? – Sekundäre Pflanzenstoffe und die Epidemiologie chronischer Krankheiten <i>U. Nöthlings</i>	S15	Prevention Rather Than Therapy? – Phytochemicals and the Epidemiology of Chronic Diseases
S18	Schach dem Krebs? – Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf die Karzinogenese <i>C. Gerhäuser</i>	S18	Keeping Cancer in Check? – The Influence of Phytochemicals on Carcinogenesis
S23	Das geht zu Herzen – Bedeutung der sekundären Pflanzenstoffe für die Prävention von Herz-Kreislauf-Leiden unter Berücksichtigung der genetischen Disposition <i>G. Rimbach</i>	S23	This Goes Straight to the Heart – Importance of Phytochemicals for the Prevention of Cardiovascular Disorders, Taking Genetic Disposition into Account
S26	Wohltat für den Teint? – Effekte sekundärer Pflanzenstoffe auf die Haut – Nachweis und Wirkungsmechanismen <i>W. Stahl</i>	S26	Benefit for the complexion? – Effects of Phytochemicals on the Skin – Evidence and Mechanisms of Action
S29	Wirkung steigern oder schwächen? – Chemische Umwandlung sekundärer Pflanzenstoffe durch Darmbakterien und deren physiologische Bedeutung <i>M. Blaut</i>	S29	Stronger or Weaker Effect? – Chemical Transformation of Secondary Phytochemicals by Intestinal Bacteria and their Physiological Importance
S33	Gegen Herzrasen und Hitzewallung? – Bewertung der Isoflavonoide im Rahmen der Prävention und Therapie von Wechseljahresbeschwerden <i>M. Dören</i>	S33	Counteracting Tachycardias and Hot Flushes? – Assessing the Isoflavonoids in the Context of Prevention and Treatment of Menopausal Symptoms

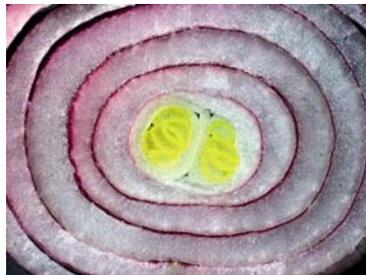
Aktuelle Ernährungsmedizin

Februar 2011 · Seite S1 – S44 · 36. Jahrgang

- | | | | |
|-----|--|-----|--|
| S36 | Altern in Gesundheit – Einfluss sekundärer Pflanzenstoffe auf den Alterungsprozess
<i>T. Grune</i> | S36 | Ageing in Good Health – The Influence of Phytochemicals on the Ageing Process |
| S39 | Hochbetagt und klar im Kopf – Die Bedeutung sekundärer Pflanzenstoffe für die Prävention neurodegenerativer Erkrankungen
<i>S. Schaffer</i> | S39 | Very Old but Mentally Fit – The Importance of Phytochemicals in Preventing Neurodegenerative Disorders |
| S44 | Impressum | | |

Tausendfach Gesundes!

Neue Fakten zu gesundheitlichen Wirkungen sekundärer Pflanzenstoffe



10. und 11. Juni 2010

Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

