

RASTLINNÉ TOXÍNY V EXOTICKÝCH MEDOCH – „ŠIALENOM“ MEDE A „TUTÍNOVOM“ MEDE

KATARÍNA KROMEROVÁ^{a,b} a VLADIMÍR BENČKO^a

^a Ústav hygieny a epidemiologie, 1. Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Studničkova 7, 128 00, Praha 2 a Všeobecná fakultní nemocnice, U Nemocnice 499/2, 128 08 Praha, ^b Odbor bezpečnosti potravín a výživy, Ministerstvo pôdohospodárstva a rozvoja vidieka Slovenskej republiky, Dobrovičova 12, 812 66 Bratislava
katarina.kromerova@land.gov.sk

Došlo 6.1.20, prijaté 8.7.20.

Kľúčové slová: med, „šialený“ med, cudzorodé látky, rastlinné toxíny, grayanotoxíny, tutín, zdravotné riziká

Obsah

1. Úvod
2. „Šialený“ med – med obsahujúci grayanotoxíny (GTX)
3. Grayanotoxíny (GTX)
4. Účinky grayanotoxínov (GTX) po konzumácii „šialeného“ medu
5. Účinky grayanotoxínov (GTX) po konzumácii iných potravín
6. „Tutínový“ med – med obsahujúci toxín tutín
7. Tutín
8. Účinky tutínu po konzumácii „tutínového“ medu
9. Záver

1. Úvod

Med je prírodná sladká látka produkovaná včelami medonosnými (*Apis mellifera*) z nektáru rastlín, zo sekrétov živých častí rastlín, alebo z výlučkov hmyzu cucajúceho živé časti rastlín, ktorý včely zberajú, pretvárajú a obohacujú vlastnými špecifickými látkami, ukladajú, zahusťujú, uskladňujú a ponechávajú v plástoch aby dozrel a vyzrel¹.

Med je najstaršie známe sladidlo a bol a je stále používaný taktiež pre predpokladané liečebné účinky². Existuje množstvo informácií o výživových a liečivých vlastnostiach medu. Avšak med môže obsahovať zlúčeniny, ktoré môžu viesť k jeho toxicite³.

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 bylinožravcom, baktériám a hubám⁴. Rastliny obsahujúce sekundárne metabolity, ako sú pyrolizidínové alkaloidy, grayanotoxíny (GTX), hyoscyamín, hyoscín, strychnín, gelsemín, tutín, hyenanchín, oleandrín a oleandrigénin, majú toxické vlastnosti³. Živenie sa včiel na kvetoch toxických rastlín môže mať za následok kontamináciu medu⁴.

2. „Šialený“ med – med obsahujúci GTX

Zloženie medu veľmi závisí od kvetov navštívených včelami a poveternostných podmienok v oblasti, z ktorej sa zozbiera med.

Med získaný z nektáru rastlín z rodiny *Rhododendron* je známy ako „šialený“ med alebo „horký“ med v Turecku⁵. V tureckom čiernomorskom regióne je rododendronový med dostupný na miestnych trhoch v surovej forme bez akéhokoľvek spracovania a je známy ako „delibal“ alebo „šialený med“ kvôli svojim intoxikačným vlastnostiam a tiež ako „horký med“ kvôli jeho mierne ostrej chuti⁶. Med bol v minulosti v gréčtine nazývaný „maenomeno“, „miraculummellisa“ alebo „zázračný med“⁷. Súčasní Gréci ho nazývajú v pontickom dialekte „zanton“ alebo „palalon“, čo znamená „šialený“⁸.

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. GTX). V Turecku bolo nájdených päť druhov, vrátane *R. ponticum* (fialový kvet), *R. luteum* (žltý kvet), *R. ungeronii* (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 3200 m.

GTX sú tvorené rastlinnou čeľaďou *Ericaceae*, rodmi *Rhododendron*, *Pieris* (*Andromeda*), *Leucothoe*, *Craibiodendron*, *Lyonia* alebo *Kalmia*. GTX je druh neurotoxínu získaný z rastlín, ktorý včely nevedia detoxikovať a priamo sa dostáva do medu, čoho výsledkom sú intoxikácie⁹. Vďaka včelárstvu v regiónoch, kde rastú druhy produkujúce GTX, med môže byť kontaminovaný a jeho požitie môže mať za následok akútne toxické účinky¹⁰. 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 (cit.⁶).

3. Grayanotoxíny (GTX)

Tieto toxíny bez dusíka sú polyhydroxylované cyklické diterpény tiež známe ako andromedotoxín, acetylandromedol a rhodotoxín⁵. Sú to sekundárne metabolity s tetracyklickou A-nor-B-homo-ent-kauránovou kostrou zvanou grayanán, grayanotoxan, asebotoxín alebo andromedán, čo je polyhydroxylovaný cyklický uhľovodík s 5/7/6/5 kruhovou štruktúrou (obr. 1)¹⁰.

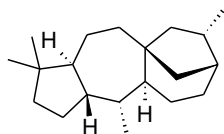
Bolo izolovaných viac ako 25 GTX izoformiem z rastlín rodu *Rhododendron*. Zatiaľ čo GTX-I a GTX-II sa v nich nachádzajú v menších množstvách, GTX-III izoforma je hlavný toxín v „šialenom“ mede.

V Turecku produkujú GTX len *R. ponticum* a *R. luteum*⁵. Množstvo GTX v „šialenom“ mede môžu ovplyvniť rôzne faktory a môže sa líšiť v závislosti od čistoty medu (jeho monoflorálna vlastnosť), geografických podmienok v príslušnom regióne a od toho, či bol/nebol med spracovaný¹¹. Distribúcia GTX v mede nie je homogénna a nie je ľahké určiť presne množstvo GTX, ktorému bol jedinec exponovaný⁷.

Kvôli toxickým účinkom sa štúdie sústredili na určovanie a charakterizáciu množstva GTX vo vzorkách rastlín a medov. Kvapalinová chromatografia – hmotnostná spektrometria (LC-MS/MS) za posledných 20 rokov a nedávno time-of-flight LC-MS/MS umožnili určiť GTX z biologických materiálov (listy, kvety a med). Holstege a spol.¹¹ vyvinuli pre LC-MS/MS rýchlu metódu kvantitatívneho stanovenia GTX-I, GTX-II a GTX-III v biologických vzorkách, vrátane obsahu čriev, stolice a moču. Túto citlivú techniku je tiež možné použiť pre toxikológiu a súvisiace laboratórne vyšetrenie¹².

4. Účinky grayanotoxínov (GTX) po konzumácii „šialeného“ medu

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 armáda utrpela porážku a vládlo veľké sklamanie. Nasledujúci deň ale nikto nezomrel a približne v rovnakú hodinu, ako keď jedli med,



Obr. 1. Grayanotoxán¹⁰

začali prichádzať ku zmyslom; a na tretí alebo štvrtý deň vstali ako po požití drogy“⁶. Strabón tiež spomínal porážku, ktorú utrpeli Pompeiovi vojaci po konzumácii medu z toxických plástov, zámerne zanechaných pontskými armádami počas tretej mithridatickej vojny v roku 67 pred n.l. Existujú tiež hypotézy, že „šialený“ med bol účinnou látkou lektvaru, ktorý inšpiroval orákula v Delfách a tiež Menády, ženské nástupkyne Dionýza, ktoré zmenil Euripides¹³.

Intoxikácia „šialeným“ medom bola zaznamenaná v mnohých krajinách po celom svete, vrátane Turecka, Číny, Filipín, Kórey, Indonézie, Japonska, Nepálu, Rakúska, Nemecka, Brazílie a niektorých štátov severnej Ameriky, ale väčšina prípadov sa uvádza okrem Turecka v Ázii¹⁴.

„Šialený“ med sa vo všeobecnosti konzumuje ako potravina, ale používa sa aj ako alternatívna liečba¹⁵. Rododendronový med sa v ľudovom liečiteľstve tradične používa najmä ako sexuálny stimulátor, proti vysokému krvnému tlaku a vysokej hladine glukózy v krvi. Vzhľadom na veľké použitie tohto medu v ľudovom liečiteľstve v krajine, intoxikácia s prejavmi, ako sú závraty, zvracanie, nevoľnosť, slabosť a rozmazané videnie, nie je v Turecku neobvyklým problémom⁷.

Alimentárne otravy sú bežným problémom pre konzumentov „šialeného“ medu kvôli prítomnosti grayanotoxínov GTX. 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 zvieratách¹⁰. GTX má akútne toxické účinky a vzťah dávky a účinku niektorých z GTX bol intenzívne skúmaný u myši⁸. Škodlivé účinky GTX sú výsledkom ich väzby na sodíkové kanály excitabilných membrán a následnej inaktivácie ich akčného potenciálu. To vedie k nepretržitej depolarizácii a zvýšeniu influxu vápnikového kationu. Najvýraznejšie symptómy boli nauzea, hypotenzia, bradykardia a poruchy vedomia⁸. Príznaky sa môžu vyskytnúť do 10 minút alebo oneskorene až o 4 hodiny (cit.¹⁶). Príznaky môžu trvať od niekoľkých hodín do niekoľkých dní, v závislosti od závažnosti intoxikácie¹². Závažnosť a priebeh klinických príznakov sa líšia v závislosti od citlivosti konzumentov na toxín¹⁴. Nebola zistená žiadna asociácia medzi hladinami GTX v krvi a klinickými údajmi¹². Na základe vyhodnotenia 1199 prípadov otravy po konzumácii „šialeného“ medu konzumácia 1–5 lyžíc „šialeného“ medu zvyčajne spôsobuje intoxikáciu⁷. Závažná otrava „šialeným“ medom môže byť smrteľná, ak sa nelieči. Žiadne smrteľné prípady neboli hlásené od času lekárskeho vymedzenia tejto formy otravy v roku 1983. Dva smrteľné prípady, týkajúce sa ruských vojakov, ktorí konzumovali veľké množstvo medu, boli zdokumentované v období prvej svetovej vojny⁸, kým zopár ďalších prípadov bolo zaznamenaných v oblastiach Kastamonu a Kocaeli v Turecku na začiatku 40. rokov 20. storočia⁸.

Po vyhodnotení prípadov otravy po konzumácii „šialeného“ medu medzi rokmi 1981 a 2014, t.j. približne za obdobie 34 rokov sa zistilo, že prípady otravy boli

hlásené častejšie u mužov (75,17 %) a vo veku od 41 do 65 rokov⁷. Najčastejšie príznaky spojené s otravou medom boli závraty (51,58 %), bradykardia (49,92 %), nauzea (37,58 %), vracanie (35,50 %), presynkopa (27,33 %), rozmazané videnie (20,42 %), nasledovala hypotenzia, synkopa, mdloby a iné a nálezy EKG boli: sínusová bradykardia (79,58 %), úplný atrioventrikulárny blok (45,83 %), atrioventrikulárny blok (30,91 %), elevácia segmentu ST (22,63 %) a nodálny rytmus (11,27 %). Na základe vyhodnotenia 1199 prípadov sa zistilo, že neboli hlásené žiadne úmrtia. Pacienti boli obvykle prepustení do 24 hodín po zotavení⁷.

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 oblastí¹⁰. 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 náhlej nevyvetlenej hypotenzie a bradyarytmie u predtým zdravých pacientov¹⁶.

5. Účinky grayanotoxínov (GTX) po konzumácii iných potravín

Okrem toho je potrebné mať na pamäti, že historicky bolo veľa prípadov intoxikácie GTX po konzumácii potravín získaných z rododendronu, a to nielen „šialeného“ medu, ale aj surového rododendronového listu a výťažkov z neho. V Kórei sa nazýva „Rododendronový likér“, a stále sa pripravuje a masovo konzumuje¹⁷.

6. „Tutínový“ med – med obsahujúci toxín tutín

Najznámejšie sú 2 otravy medom: otrava „šialeným medom“, popísaná napr. v Turecku, Nepále a Kórei a otrava „tutínovým“ medom opísaná v časti Nového Zélandu¹⁸. Kým otravu „šialeným“ medom spôsobujú GTX z toxických druhov *Rhododendronu*, otravu „tutínovým“ medom spôsobuje neurotoxín tutín z kríku rodu *Coriaria*¹⁸.

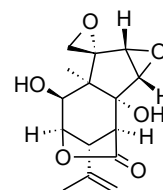
„Tutu“ je pôvodný ker alebo malý strom, ktorý je bežný na celom Novom Zélande. Všetky časti rastliny sú toxické okrem okvetných lístkov okolo semien¹⁹. Analýzy piatich druhov *Coriaria* na Novom Zélande ukázali, že koncentrácie tutínu boli väčšie v listoch ako v stonkách. Štúdie na zvieratách ukázali, že mladé listy tutu boli viac toxické ako zrelé listy a že stonky, koreňový obal a jadro koreňa neboli pri maximálnej testovanej dávke toxické²⁰. Prenos tutínu do medu bol zaznamenaný len tam, kde sa vyskytuje hmyz *Scolypopa australis* (passion vine hopper alebo „čipkované krídlo“). Tento škodca saje šťavu z mladých zelených výhonkov. Keď sa živí na „tutu“ rastlinách, lepkavé črevné sekréty („medovica“), ktoré

vylučuje, obsahujú tutín. Vyskytuje sa iba v teplých oblastiach, čo vysvetľuje, prečo boli otravy medom opísané iba v teplejších častiach Nového Zélandu (najmä v severnej polovici Severného ostrova a v regióne Marlborough), aj keď „tutu“ rastlina rastie v celej krajine¹⁹.

V niektorých oblastiach North Island je teraz produkcia medu zakázaná a v iných oblastiach Nového Zélandu sa odporúča včelárom nezberať med v určitých obdobiach roka, kedy sa vyskytujú *Scolypopa australis*.

7. Tutín

Tutín (obr. 2)¹⁹ patrí medzi pikrotoxíny a ovplyvňuje cicavce. Zdá sa, že nemá vplyv na včely³. Ukázalo sa, že hmyz používa glykozyláciu ako detoxikačný mechanizmus a ako metódu, ktorá zabraňuje, aby ich medovica vyvolávala ochrannú reakciu rastlín. Tutín je rastlinného pôvodu, nepochádza z hmyzu²⁰. Tutín nedegraduje ohrevom alebo pri spracovaní medu. Tutín sa považuje za veľmi stabilný a má závažný vplyv na ľudský nervový systém³.



Obr. 2. Molekulárna štruktúra tutínu¹⁹

8. Účinky tutínu po konzumácii „tutínového“ medu

Klinické prezentácie a výsledky otravy medom závisia od toxických látok v mede. Úmrtia boli hlásené medzi Maormi a osadníkmi na novozélandskom North Island³. 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 zo *Scolypopa australis*³.

Typickou črtou otravy medom obsahujúcim tutín je veľká variabilita v čase nástupu príznakov a symptómov toxicity²¹. Začiatok klinických príznakov sa pohybuje od 0,5 do 17 hodín s mediánom 7,5 h. Bežne boli pozorované nevoľnosť a zvracanie a v niektorých prípadoch záchvaty. Spotrebované množstvo sa pohybovalo od nepatrného množstva po 200 g medu¹⁸. Závažnejšie klinické príznaky a príznaky toxicity sú často oneskorené po akútnej expozícii²⁰. Po charakteristickom oneskorení od troch po šesť hodín nastupuje nevoľnosť a zvracanie, za ktorými často nasleduje tras a/alebo veľké záchvaty, ktoré môžu byť závažné a opakujúce sa. Nevoľnosť a zvracanie môže

pretrvávajú veľa hodín. Iné prejavy zahŕňajú tachykardiu, tachypnoe, ťažkosti s dýchaním, delírium, rozmazané videnie, úzkosť, vzrušenie, slabosť, závraty, amnéziu, stupor a kómu. Smrť nastane zvyčajne v dôsledku zástavy dýchania¹⁹.

9. Záver

Napriek nespochybniteľným výživovým a zdraviu prospešným vlastnostiam medu, ktoré sú všeobecne známe, je potrebné mať na zreteli aj aspekt zdravotnej bezpečnosti z hľadiska potenciálnej prítomnosti kontaminantov, konkrétne rastlinných toxínov. Živenie včiel na kvetoch toxických rastlín môže mať za následok kontamináciu medu rastlinnými toxínmi a následnú humánnu intoxikáciu po jeho požití. 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. Ako ľudia zvyšujú používanie „prírodných“ výrobkov a rozmáha sa globálny obchod a turizmus do exotických krajín, prípady intoxikácie možno pozorovať častejšie ako predtým v neendemických oblastiach.

Vyhlasenie: Článok je vyjadrením autora ako súkromnej osoby a nejde o oficiálne stanovisko Ministerstva pôdohospodárstva a rozvoja vidieka Slovenskej republiky.

Článok vznikol v rámci v rámci aktivít podporovaných výskumným zámerom PROGRES Q29/LF1.

Zoznam skratiek

GSH-Px	glutatiónperoxidáza
GTX	gryanotoxíny
LC-MS/MS	kvapalinová chromatografia – hmotnostná spektrometria
SOD	superoxididismutáza

LITERATÚRA

1. Smernica Rady č. 2001/110/ES z 20. decembra 2001 o mede (príloha I, bod 1). Úradný vestník Európskej únie. L 10, 12.1.2002, s. 47.
2. Bencko V., Myrvold E. H., Šíma P.: *Prakt. Lék.* 97, 195 (2017).
3. Islam N., Khalil I., Islam A., Hua Gab S.: *J. Appl. Toxicol.* 34, 733 (2014).
4. Mol H. G. J., Van Dam R. C. J., Zomer P., Mulder P. P. J.: *Food Addit. Contam.* 28, 1405 (2011).
5. Sahin H., Turumtay E. A., Yildiz O., Kolayli S.: *Int. J. Food Prop.* 18, 2665 (2015).
6. Jansen S. A., Kleerekooper I., Hofman Z. L. M., Kappen I. F. P. M., Sary-Weinzinger A.: *Cardiovasc Toxicol.* 12, 208 (2012).

7. Silici S., Atayoglu A. T.: *Food Chem. Toxicol.* 86, 282 (2015).
8. Harissis H. V., Mavrofridis G.: *Archives of Hellenic Medicine* 30, 730 (2013).
9. Bilir O., Ersunan G., Yavasi O., Kayayurt K., Giakoup B., Bostan M.: *Biomed. Res.* 28, 1528 (2017).
10. These A., Bodi D., Uecker S., Reimers K., Ronczka S.: *Food Addit. Contam., Part A* 32, 1674 (2015).
11. Holstege D. M., Puschner B., Le T.: *J. Agric. Food Chem.* 49, 1648 (2001).
12. Aygun A., Sahin A., Karaca Y., Turkmen S., Turedi S., Ahn S. Y., Kim S., Gunduz A.: *Turk. J. Emerg. Med.* 18, 29 (2018).
13. Broscaru L., Dobre C., Rösick F., Halilovic A., Gulba D.: *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.* 5, 000742 (2018).
14. Ullah S., Khan S. U., Saleh T. A., Fahad S.: *RSC Adv.* 8, 18635 (2018).
15. Dogan F. S., Ozaydin V., Incealtin O., Guneyssel O., Demireller M.: *Turk. J. Emerg. Med.* 15, 185 (2015).
16. Okuyan E., Uslu A., Levent M. O.: *Clin. Toxicol.* 48, 528 (2010).
17. Choi H. L., Park K. H., Park J. S., Choi H. Y., Kim H., Kim S. M.: *Clin. Toxicol.* 55, 991 (2017).
18. Zhang Q., Chen X., Chen S., Ye Y., Luo J., Li J., Yu S., Liu H., Liu Z.: *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health* 48, 189 (2017).
19. Beasley M., Hood D., Anderson P., Reeve J., Slaughter R. J.: *N. Z. Med. J.* 131, 59 (2018).
20. Watkins O. C., Joyce N. I., Gould N., Perry N. B.: *J. Nat. Prod.* 81, 1116 (2018).
21. Fields B. A., Reeve J., Bartholomaeus A., Mueller U.: *Food Chem. Toxicol.* 72, 234 (2014).

K. Kromerová^{a,b} and V. Bencko^a (^a *Institute of Hygiene and Epidemiology, First Faculty of Medicine, Charles University, Prague, Czech Republic and General University Hospital, Prague, Czech Republic,* ^b *Department of Food Safety and Nutrition, Ministry of Agriculture and Rural Development of the Slovak Republic, Bratislava, Slovak Republic*): **Plant Toxins in Honey of Exotic Origin – "Mad" Honey and "Tutin" Honey**

There is a lot of information about the nutritional and medicinal properties of honey. However, honey may contain compounds that can lead to its toxicity. The composition of honey depends very much on the flowers visited by bees and the weather conditions in the honey harvesting area. Phytotoxins are secondary plant metabolites that show acute or chronic toxicity or have anti-nutritional effects. Bees feeding on the flowers of toxic plants can result in contamination of honey. The two best-known poisonings by honey of exotic origin are those by the so called "mad" honey, described for example in Turkey, Nepal and Korea, caused by the grayanotoxins produced by the plant family *Ericaceae*, the genera *Rhododendron*, *Pieris* (*Andromeda*), *Leucothoe*, *Craibiodendron*, *Lyonia* or *Kalmi*, and the "tutin" honey poisoning described in

a part of New Zealand caused by the neurotoxin tutin from shrubs in the genus *Coriaria*. This is primarily the case of endemic areas, but given the widespread use of natural products, global trade and tourism, it is necessary to take into account the potential risk of not only allergic but also toxic manifestations after ingestion of honey of exotic origin.

Keywords: honey, "mad" honey, xenobiotics, plant toxins, grayanotoxins, tutin, health risks

Acknowledgements

The article was created within the framework of activities supported by the research plan PROGRES Q29 / LF1.