

# Nové poznatky o metabolizme a bezpečnosti arbutínu

Mgr. Ivana Miláčková

Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, SAV, Bratislava

Arbutín je účinná zložka čajovín obsiahnutá v listoch medvedice lekárskej používaná ako podporná liečba pri bakteriálnych zápaloch močových ciest. Arbutín sa pridáva aj do kozmetických prípravkov na bielenie hyperpigmentovanej kože. Používanie tejto zložky by sa malo zväziť v dôsledku nových toxikologických štúdií arbutínu a jeho aglykónu hydrochinónu.

**Kľúčové slová:** arbutín, hydrochinón, medvedica lekárska, brusnica obyčajná.

## New knowledges about metabolism and safety of arbutin

Arbutin is an effective component of tea mixtures containing the leaves of bearberry which is used as the helping treatment of bacterial urinary inflammations. Arbutin is added into the cosmetics for whitening of hyperpigmented skin as well. The using of arbutin is important to consider due to the new toxicological studies of arbutin and its aglycone hydroquinone.

**Key words:** arbutin, hydroquinone, bearberry, cranberry.

Prakt. lekár., 2013; 3(2): 66–67

## Úvod

Vedci už dlhší čas skúmajú metabolizmus arbutínu s jeho potenciálnymi toxickými účinkami na človeka. Arbutín je glukozid, konkrétne hydrochinón- $\beta$ -D-glukopyranozid, obsiahnutý vo väčšom množstve v listoch medvedice lekárskej (*Arctostaphylos uva-ursi*; čelad: Ericaceae), ale nachádza sa aj v ďalších rastlinách ako v brokolici, slivkách, vo viniči, v káve a mnohých ďalších. Je obsiahnutý aj v listoch brusnice obyčajnej (*Vaccinium vitis-idaea*; čelad: Ericaceae), ale nenachádza sa v jej plodoch! Arbutín má dezinfekčné účinky na močové cesty a bieliace účinky na ľudskú kožu. V ľudovej terapeutickú praxi sa užívajú listy medvedice lekárskej ako čajovina pri bakteriálnych zápaloch močového ústrojenstva a samotná látka arbutín sa pridáva do kozmetických prípravkov na bielenie hyperpigmentovanej kože. Je niekoľko nových štúdií o tom, že vplyvom bakteriálnej mikroflóry v črevách a na koži sa štiepi glykozidová väzba arbutínu a uvoľňuje sa aglykón hydrochinón a glukóza. Hydrochinón podobne ako ostatné chinóny, respektíve naftochinóny, je potenciálne cytotoxický. V roku 1990 organizácia v USA Food and Drug Administrations (FDA) navrhla zákaz predaja a konzumácie medvedice lekárskej a prípravkov s jej obsahom (Chemical Information Review Document for Arbutin 2006).

## Problematika

Arbutín (hydrochinón- $\beta$ -D-glukopyranozid; obrázok) sa nachádza v mnohých rastlinách. Vo veľkom množstve je arbutín zastúpený v listoch, kôre a plodoch rastlín z čelade Ericaceae, Asteraceae, Rosaceae (3). Známe sú niektoré koncentrácie obsahu arbutínu v sušine rastlín či poží-

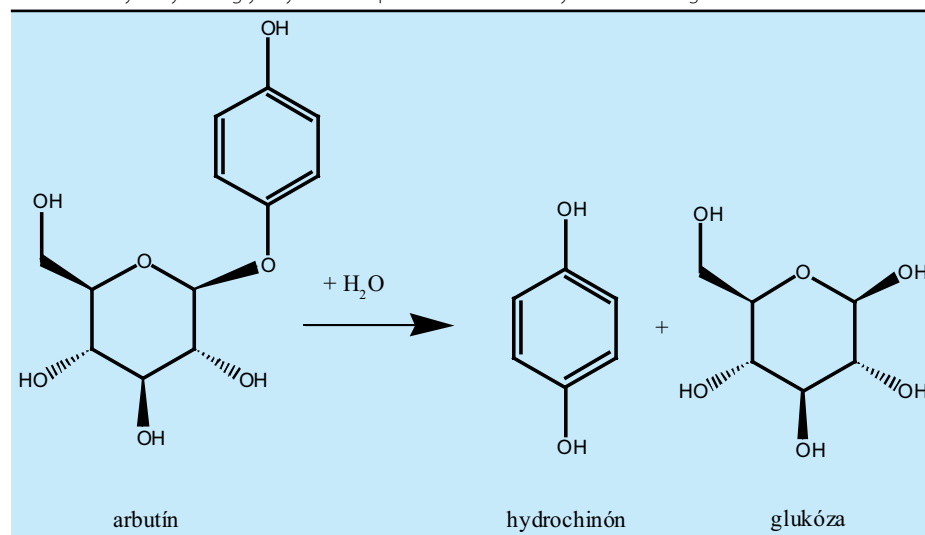
vatín. V káve (0,00001 %; 3), v slivkách (0,0015 %; 3) je obsah arbutínu relatívne nízky, v listoch medvedice lekárskej (*Arctostaphylos uva-ursi*; čelad: Ericaceae) je obsah arbutínu v priemere 8 % (16), v listoch príbuznej brusnice obyčajnej (*Vaccinium vitis-idaea*; čelad: Ericaceae) je v priemere 4 % arbutínu (7), no v plodoch brusnice je nulový obsah arbutínu (19). Medvedica lekárska sa pre účinnok arbutínu používa ako fytoterapeutikum pri liečbe urinárnych infekcií vo forme záparu (čaju) zo sušených listov alebo celej vňate. Pôsobí antibakteriálne najmä proti účinkom metabolitu arbutínu hydrochinónu, ale aj proti účinkom fenolových kyselín a trieslovín (9). Arbutín je aj účinný inhibítor enzýmu tyrozináza, ktorý je zahrnutý v syntéze melanínu, tmavého pigmentu kože. Preto našiel uplatnenie v kozmetických prípravkoch na zosvetlenie hyperpigmentovanej epidermy. Používa sa viac ako 50 rokov v mnohých krajinách

vrátane Slovenska. No s jeho používaním sa objavili nežiaduce účinky ako exogénna ochronóza, toxické účinky na kostnú dreň a karcinogenéza pri nadmernom používaní (13, 12, 20, 10).

Arbutín je glukozid, kde glukóza je naviazaná cez glykozidovú väzbu k hydrochinónu. Glukozidy sa v tele metabolizujú odštiepením glykozidovej väzby enzýmami glykozidázy, prítomnými v eukaryotických i prokaryotických bunkách. Arbutín sa štiepi na hydrochinón a glukózu (obrázok č. 1).

Hydrochinón je redukovaný chinón. V tele prebiehajú premeny hydrochinónov na chinóny a opačne pomocou špecializovaných oxidoreduktáz s možným medzistupňom vzniku semichinónového radikálu, ktorý redukuje kyslík na superoxidový reaktívny radikál. Tento cyklus sa môže viackrát opakovať s paralelným nárastom oxidačného stresu. Chinóny a naftochinóny môžu

**Obrázok.** Hydrolytické glykolytické štiepenie arbutínu na hydrochinón a glukózu



so svojimi ketónovými skupinami ľahko reagovať s tiolovými či amínovými skupinami proteínov za vzniku tzv. Schiffových báz, teda dochádza k alkylácii týchto skupín a modifikácii proteínov (14). Výsledkom je cytotoxický účinok chinónov vplyvom oxidačného stresu a modifikácie proteínov. Chinóny či naftochinóny (odvodené najčastejšie od 1,4-dioxobenzénu či 1,4-dioxonaftalénu) sú dlho známe svojimi kancerostatickými, antibakteriálnymi, antimalarickými a antifungálnymi účinkami (7, 15, 18, 11).

Chinóny sú však široko rozšírené v biologických tkanivách. Boli izolované stovky chinónov z tkanív. Majú mnohé fyziologické účinky. Niektoré chinóny (napríklad ubichinón) hrajú dôležitú rolu v mitochondriálnom prenose elektrónov z vysokoenergetických zdrojov získaných hlavne z potravy na získavanie energie pre bunku v procese oxidatívnej fosforylácie. Iné chinóny sú zahrnuté v ochrannej funkcii buniek proti rastu baktérií, húb a parazitov. Pre ich cytotoxické účinky sú predmetom výskumu ako nových protirakovinových liečiv. Niekoľko chinónov slúži v praxi ako fungicídy s predpokladaným mechanizmom účinku disrupcie elektrónového transportného systému húb v dôsledku súťaženia chinónov s ubichinónom o jeho funkcie. Podobný mechanizmus sa predpokladá pri antimalarickom účinku chinónov na plazmódiá, parazity spôsobujúce ochorenie malária (14).

Hydrochinón sa nachádza prirodzene v niektorých rastlinách, ale produkuje sa aj komerčne. Používa sa ako vyvíjacie činidlo fotografií, ako antioxidant pre tuky a oleje, ako inhibitor polymerizácie a v niektorých krajinách sa stále používa ako prísada do kozmetických prípravkov na zosvetlenie kože. Pri jeho používaní sa vyskytli mnohé nežiaduce účinky. Závažným dôvodom jeho obmedzenia v kozmetickom priemysle je, že môže spôsobovať leukémiu, inhibuje totiž enzým topoizomerázu II. (5). Hydrochinón je aj hlavný metabolit známej kancerogénnej látky benzénu. Hydrochinón sa zakázal používať v kozmetických prípravkoch v Európskej únii od roku 2001 a organizácia v USA Food and Drug Administration (FDA) navrhla jeho zákaz používania v prípravkoch, ktoré nie sú viazané na lekárske predpis v auguste 2006 (10).

Arbutín je stabilný proti kyslému prostrediu žalúdka, a teda po perorálnom podaní dosahuje tenké a hrubé črevo. Dokázalo sa, že niekoľko bakteriálnych kmeňov získaných z ľudských fekálií prítomných v hrubom čreve ako súčasť ľudskej bakteriálnej mikrofóry štiepia glykozidickú väzbu arbutínu a uvoľňuje sa glukóza a hydrochinón (2). Po konzumácii jedál s obsahom arbutínu dochádzalo k signifikantnému nárastu hydrochinónu a jeho konjugovaných metabolitov v plazme a moči (3). Iná skupina vedcov potvrdila štiepe-

nie arbutínu prostredníctvom črevných baktérií získaných z ľudských fekálií a potvrdili cytotoxický efekt hydrochinónu na bunkovú kultúru hepatómu HepG2 pozorovanom po expozícii 24 hodín už pri koncentrácii 250  $\mu\text{M}$  oproti kontrole, v ktorých zistili zvýšenú produkciu reaktívnych foriem kyslíka (8).

Dokázalo sa, že hydrochinón v koncentrácii nad 30  $\mu\text{M}$  spôsobuje zníženie viability buniek kultúr melanocytov, a to je ešte výraznejšie po expozícii netoxickej dávky UVA žiarenia: 3 J/cm<sup>2</sup> v porovnaní s arbutínom, kde k zníženiu viability dochádzalo pri koncentrácii nad 100  $\mu\text{M}$ . Vystavenie buniek UVA a pridaním danej koncentrácie hydrochinónu došlo k signifikantnému nárastu reaktívnych foriem kyslíka (21). Takisto ako bakteriálne kmene v hrubom čreve štiepia arbutín na hydrochinón a glukózu, tak sa *in vitro* dokázala táto schopnosť v hlavných bakteriálnych kmeňoch mikrofóry kože: *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* (1). Po hydrolyze sa uvoľňuje viac toxický hydrochinón, ktorý má takisto vyššiu inhibíciu na enzým tyrozinázu ako arbutín.

## Záver a diskusia

Stále je tu nedostatok dát o klinickej bezpečnosti a toxicite na používanie listov z medvedice lekárskej (EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1). Je však mnoho nových štúdií, ktoré ponúkajú nové poznatky o metabolizme arbutínu, dotvárajúce obraz jeho toxikológie a nastoľujú otázky o opätovnom prehodnotení jeho užívania. Štúdie dokazujú štiepenie arbutínu bakteriálnou mikrofórou v gastrointestinálnom trakte či na pokožke na glukózu a hydrochinón, ktorého toxicita *in vitro* aj *in vivo* štúdiách je známa. Je potrebné tieto štúdie naďalej sledovať. Organizácia FDA navrhla zákaz používania potravinových či liečebných prípravkov s obsahom medvedice lekárskej v USA, v mnohých iných krajinách i v štátoch EÚ, a teda i na Slovensku je zakázané používať kozmetické prípravky s obsahom hydrochinónu. Rovnako by sa malo na Slovensku dôkladne zvážiť zakázanie perorálneho používania listovej drogy z medvedice lekárskej i kozmetických prípravkov s obsahom arbutínu. Plody brusnice neobsahujú arbutín, teda sú z tohto hľadiska bezpečné.

## Podakovanie

Táto publikácia vznikla za podpory Agentúry Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR pre štrukturálne fondy EÚ, Operačný program Výskum a vývoj financovaného z Európskeho fondu regionálneho rozvoja realizovaním projektu „Hodnotenie prírodných látok a ich výber pre prevenciu a liečbu civilizačných ochorení“ (ITMS 26240220040).

## Literatúra

- Bang SH, Han SJ, Kim DH. Hydrolysis of arbutin to hydroquinone by human skin bacteria and its effect on antioxidant activity. *J Cosmet Dermatol*. 2008; 7(3): 189–193.
- Blaut M, Braune A, Wunderlich S, Sauer P, Schneider H, Glatt H. Mutagenicity of arbutin in mammalian cells after activation by human intestinal bacteria. *Food and Chemical Toxicology*. 2006; 44: 1940–1947.
- Deisinger PJ, Hill TS, English JC. Human exposure to naturally occurring hydroquinone. *J Toxicol Environ Health*. 1996; 47: 31–46.
- EMA/HMPC/573462/2009 Rev.1: Assessment report on *Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng., folium. 2012.
- Frantz CE, Chen H, Eastmond DA. Inhibition of human topoisomerase II in vitro by bioactive benzene metabolites. *Environ Health Perspect*. 1996; 104(Suppl 6): 1319–1323.
- Chemical Information Review Document for Arbutin (CAS No. 497-76-7) and Extracts from *Arctostaphylos uva-ursi*. 2006.
- Kersten W. Inhibition of RNA synthesis by quinone antibiotics. *Prog. Mol. Subcell. Biol*. 1971; 2: 48–57.
- Khanal T, Kim HG, Hwang YP, Kong MJ, Kang MJ, Yeo HK, Kim DH, Jeong TC, Jeong HG. Role of metabolism by the human intestinal microflora in arbutin-induced cytotoxicity in HepG2 cell cultures. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011; 413: 318–324.
- Košťálová D, Fialová S, Račková L. Fytoterapia v súčasnej medicíne. 1. vydanie. Martin: Osveta. 2012: 259–260.
- Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 57: 854–872.
- Martin YC, Bustard TM, Lynn KR. Relationship between physical properties and antimalarian activities of 1,4-naphthoquinone. *J. Med. Chem*. 1973; 16: 1089–1093.
- Nakajima M, Shinoda I, Fukuwatari Y, Hayasawa H. Arbutin increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity. *Pigment Cell Res*. 1998; 11: 12–17.
- Nordlund JJ, Grimes PE, Ortonnes JP. The safety of hydroquinone. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20: 781–787.
- O'Brien PJ. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity. *Chem. Biol. Interactions*. 1991; 80: 1–41.
- Olenick CG, Hahn FE. Bactericidal action of a 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinone. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 1974; 235: 542–552.
- Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Codina C. A single extraction step in the quantitative analysis of arbutin in bearberry (*Arctostaphylos uva-ursi*) leaves by high-performance liquid chromatography. *Phytochem. Anal*. 2001; 12: 336–339.
- Pyka A, Bober K, Stolarczyk A. Densitometric determination of arbutin in cowberry leaves (*Vaccinium vitis-idaea*). *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. 2007; 63(5): 395–400.
- Rich S. Quinones, In: DC. Torgeson (Ed.), *Fungicides, An Advanced Treatise*. New York: Academic Press 1969.
- Tamas M, Vlase L, Toiu A, Morar R, Coste A, Oniga I. Specifications of the chemical composition and therapeutic properties of *Vaccinium vitis-idaea* L. fruits. *Contributii Botanice*. 2012; 40(7): 85–89.
- Westerhof W, Kooyers TJ. Hydroquinone and its analogues in dermatology - a potential health risk. *J Cos Dermatol*. 2005; 4: 55–59.
- Zhi-Ming Hu, Qiong Zhou, Tie-Chi Lei, Shen-Feng Ding, Shi-Zheng Xu. Effects of hydroquinone and its glucoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents. *J Dermatolog Science*. 2009; 55: 179–184.

## Mgr. Ivana Miláčková

Ústav experimentálnej farmakológie a toxikológie, SAV  
Dúbravská cesta 9, 841 04 Bratislava  
imilackova@seznam.cz