

# Antientzündliche Wirkungen der Flavonoide

**Prof. Dr. Peter Stehle**

**Dr. Sarah Egert, Dr. Sabine Ellinger**

**Institut für Ernährungs- und  
Lebensmittelwissenschaften**

*Ernährungsphysiologie*



# Flavonoide

- Untergruppe der Polyphenole: 6 Hauptklassen;  
Nutritive Aufnahme insg.: ca. 25 mg/d

☰ 13: Die wichtigsten Verbindungsklassen der Flavonoide

Watzl & Leitzmann

Verbindung		Vorkommen	Eigenschaft
Anthozyane	– Malvidin – Cyanidin	blaue Trauben Kirschen	rote und blaue Farbpigmente
Flavanole	– Epicatechingallate – Epigallocatechin	Rotwein schwarzer und grüner Tee	adstringierende Wirkung
Flavanone	– Naringin – Hesperidin	Grapefruit Orangen	Bitterstoff Bitterstoff
Flavone	– Apigenin – Chrysin	Sellerie Fruchtschalen	hellgelbe Pigmente
Flavonole	– Quercetin – Kaempferol	Zwiebeln Endivie	hellgelbe Pigmente
Isoflavonoide	– Genistein – Daidzein	Sojabohnen Sojabohnen	Phytoöstrogen Phytoöstrogen

## Wirkungen von sekundären Pflanzenstoffen in vitro

	<b>Sulfide</b>	<b>Phytinsäure</b>	<b>Lignane</b>	<b>Monoterpene</b>	<b>Glucosinolate</b>	<b>Phytosterine</b>	<b>Polyphenole</b>	<b>Carotinoide</b>	
<b>Antikarzinogen</b>	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Antimikrobiell</b>	x				x	x		x	
<b>Antioxidativ</b>	x	x	x					x	x
<b>Antithrombotisch</b>	x							x	
<b>Antiinflammatorisch</b>	x							x	
<b>Immunmodulierend</b>	x	x						x	x
<b>Cholesterin-senkend</b>	x					x	x		x
<b>Blutdruck-regulierend</b>	x							x	
<b>Blutglukose-regulierend</b>			x					x	

# Antiinflammatorische Wirkung von Flavonoiden in vivo – Forschungsansätze

## *Tiermodelle*

- Ischämie/Reperfusion
- Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

## *Humanstudien – Prävention*

- „low grade“ chronische Inflammation (z.B. Übergewicht; Metabolisches Syndrom)
- Raucher

## *Humanstudien – Therapie*

- Rheumatoide Arthritis
- ....

# Inflammation - Biomarker

## Extra-/intrazelluläre Konzentrationen von

- Cytokinen (Interleukine)
- Mediatoren (TNF $\alpha$ )
- CRP
- Eicosanoiden (Leukotrienen)
- .....

## Indirekt:

- Freisetzung von Radikalen - Endothelfunktion
- Immunkompetente Zellen - Zelldifferenzierung
- Beeinflussung antiinflammatorischer Gene

# **Intervention mit Flavonoiden - Beispiele**

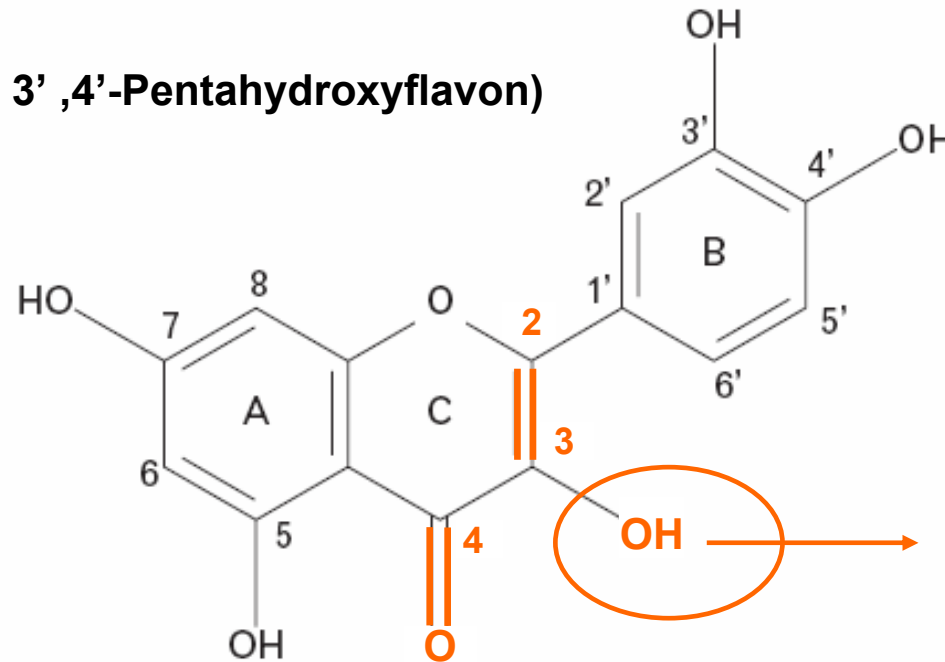
**Quercetin**

**Catechine aus (Grün)Tee**

***Experimentelle Studien***

# Chemische Struktur von Quercetin

Flavonol (3, 5, 7, 3', 4'-Pentahydroxyflavon)



Zucker:

Glucose  
Rhamnose  
Galactose  
Xylose  
Arabinose  
Rutinose u.a.

Vorkommen in der Nahrung vor allem als Glycosid

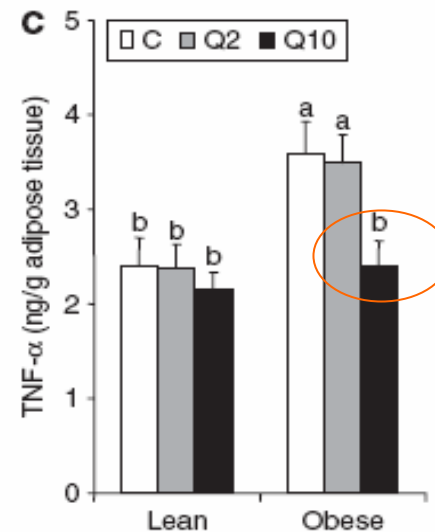
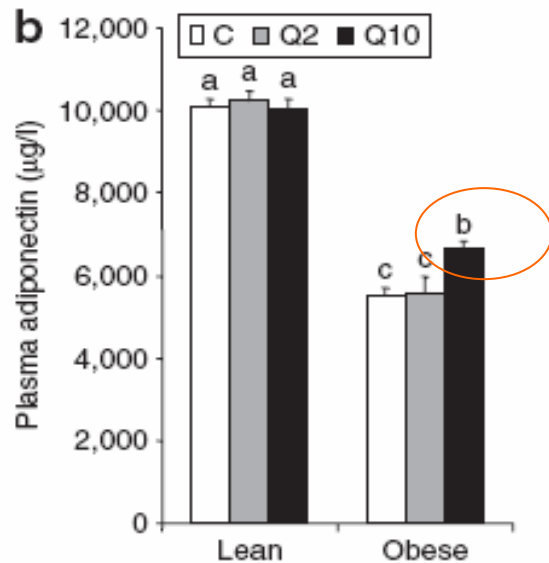
Bsp.: Isoquercitrin (Quercetin-3-O-Glucosid)

Rutin (Quercetin-3-O-Glucorhamnosid = Quercetin-3-O-rutinosid)

# Tiermodellstudie mit „obese Zucker rats“

Modelltier für Metabolisches Syndrom

10-wöchige Quercetingabe (2 oder 10 mg/kg KG) oder „Placebo“



**Anti-inflammatorischer Effekt unter hoher Quercetingabe (10 mg/kg KG):**  
**↑↑ Adiponectin; ↓↓ TNF- $\alpha$**

C, Placebo; Q2, 2 mg/kg KG; Q10, 10 mg/kg KG

Rivera et al. 2008, Obesity 16: 2081-87



# Tiermodellstudie mit transgenen Mäusen

	ApoE3 genotype				ApoE4 genotype			
	Control diet		Quercetin diet		Control diet		Quercetin diet	
	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM	Mean	SEM
Initial body weight (g)	18.6	0.54	18.2	0.54	17.8	0.40	17.8	0.34
Final body weight (g)	26.5	2.00	23.6	0.65	24.3	1.45	23.6	0.65
Quercetin ( $\mu\text{mol/l}$ plasma) ( <i>n</i> 5)	0.421	0.08	<u>3.32***</u>	0.38	0.333	0.02	<u>2.99††</u>	0.49
Isorhamnetin ( $\mu\text{mol/l}$ plasma) ( <i>n</i> 5)	0.001	0.00	4.86**	0.65	0.048	0.01	4.69††	1.00
Cholesterol (mmol/l plasma) ( <i>n</i> 5)	2.96	0.28	3.48	0.10	3.24	0.29	3.41	0.29
ApoE ( $\mu\text{g/ml}$ plasma) ( <i>n</i> 5)	36.3	3.05	37.6	2.36	34.2	1.82	39.4	3.57
TNF- $\alpha$ (pg/ml blood) ( <i>n</i> 8)	44.5	3.06	<u>26.2**</u>	3.13	32.8	5.98	<u>26.5</u>	1.68

↓ -44%
↓ -20%

**Effekt einer 6-wöchigen Quercetin-Supplementierung (2 mg/g Diät) auf Körpergewicht, Plasma-Quercetin, Blutlipide und TNF- $\alpha$  in apoE3 und apoE4 transgenen Mäusen.**

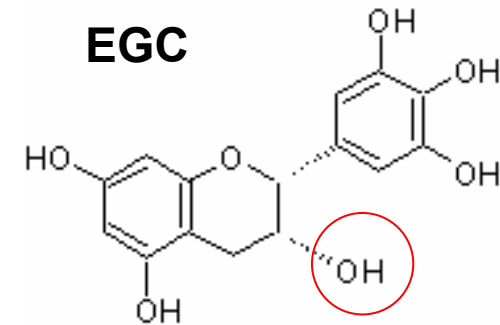
# Nutritive Quelle für Flavonoide: Beispiel Tee – Inhaltsstoffe (% TM)



	Frische Blätter	Aufguss	
		grüner Tee	schwarzer Tee
Coffein	4	3-6	3-6
Flavonole	2	2	1
<b>Catechine</b>	<b>30</b>	<b>30-42</b>	<b>3-10</b>
Theaflavine	0	0	2-6
andere			
Polyphenole		6	23
Theanin	4	3	3
Kalium	5	5	5

# Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by green tea extract

Zhong et al, AJP 2002

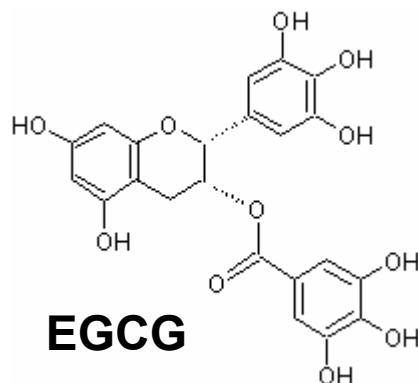


## Studie im Rattenmodell:

- Fütterung mit 0-0.3% Grüntee-Extrakt (GTE) 5 Tage vor einer hepatischen (warmen) Ischämie und Reperfusion

Table 1. *Composition of polyphenols in green tea extract*

Components	%
Epigallocatechin gallate	47.2
Epigallocatechin	11.0
Gallocatechin	8.6
Epicatechin	8.4
Epicatechin gallate	10.8
Catechin	3.0
Gallocatechin gallate	11.0



The total polyphenol content of all components was as 100%.  
Green tea extract contains 85% of polyphenols by weight.

# Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by green tea extract

Zhong et al, AJP 2002

## Analytik (Auswahl):

- Freie Radikale (Galle) →
- Monocyten/Makro-  
phagen
- NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$

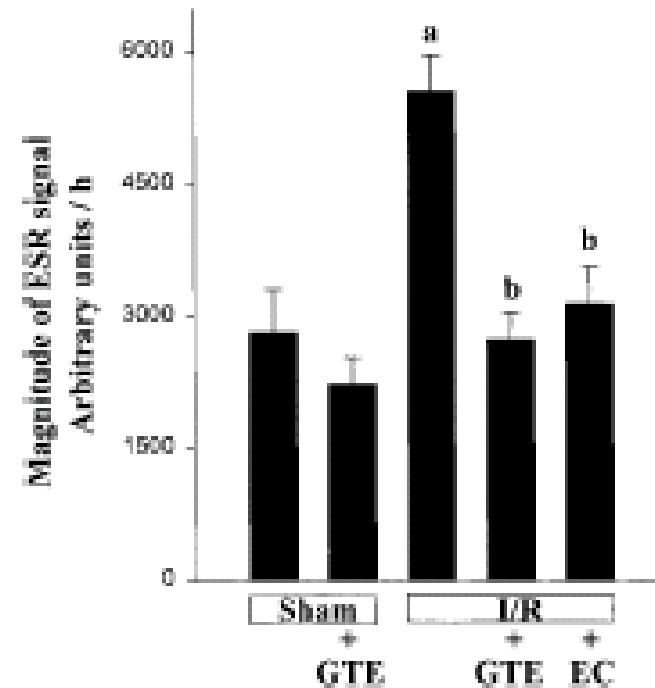
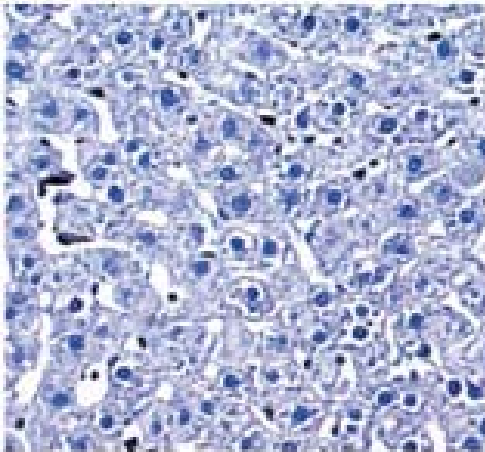


Fig. 7. Quantification of free radical formation after I/R. Conditions were the same as Fig. 6. Free radical adducts in bile after sham operation, I/R, I/R + GTE, and I/R + EC were quantified by double integration of ESR spectra as described in METHODS and normalized to the bile volume collected in 1 h. Values are means  $\pm$  SE ( $n = 4-5$  samples in each group). <sup>a</sup> $P < 0.05$  compared with sham operation; <sup>b</sup> $P < 0.05$  compared with I/R with control diet by ANOVA with Student-Newman-Keuls post hoc test.

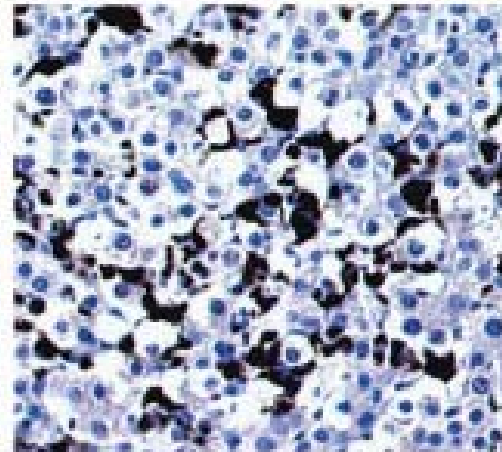
# Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by green tea extract

*Zhong et al, AJP 2002*

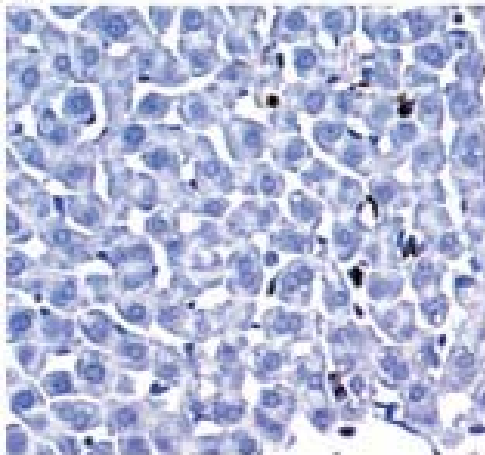
**A** sham



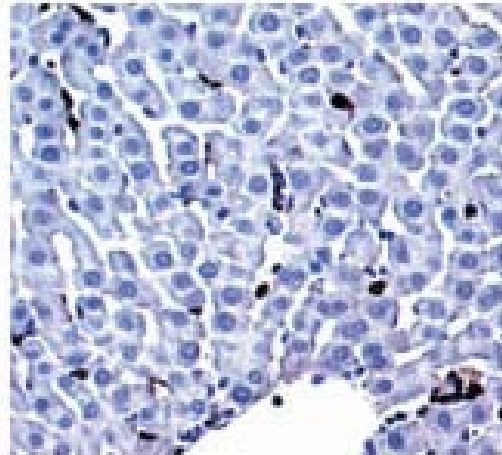
**B** 24h after I/R



**C** 0.1% GTE + I/R



**D** 0.085% EC - I/R



Schutz vor Anstieg der  
Monocyten bzw. Makrophagen  
durch GTE und EC  
(Leberproben)

immunohistochemical  
staining

# **Intervention mit Flavonoiden - Beispiele**

**Quercetin**

**Catechine aus (Grün)Tee**

***Humanstudien***

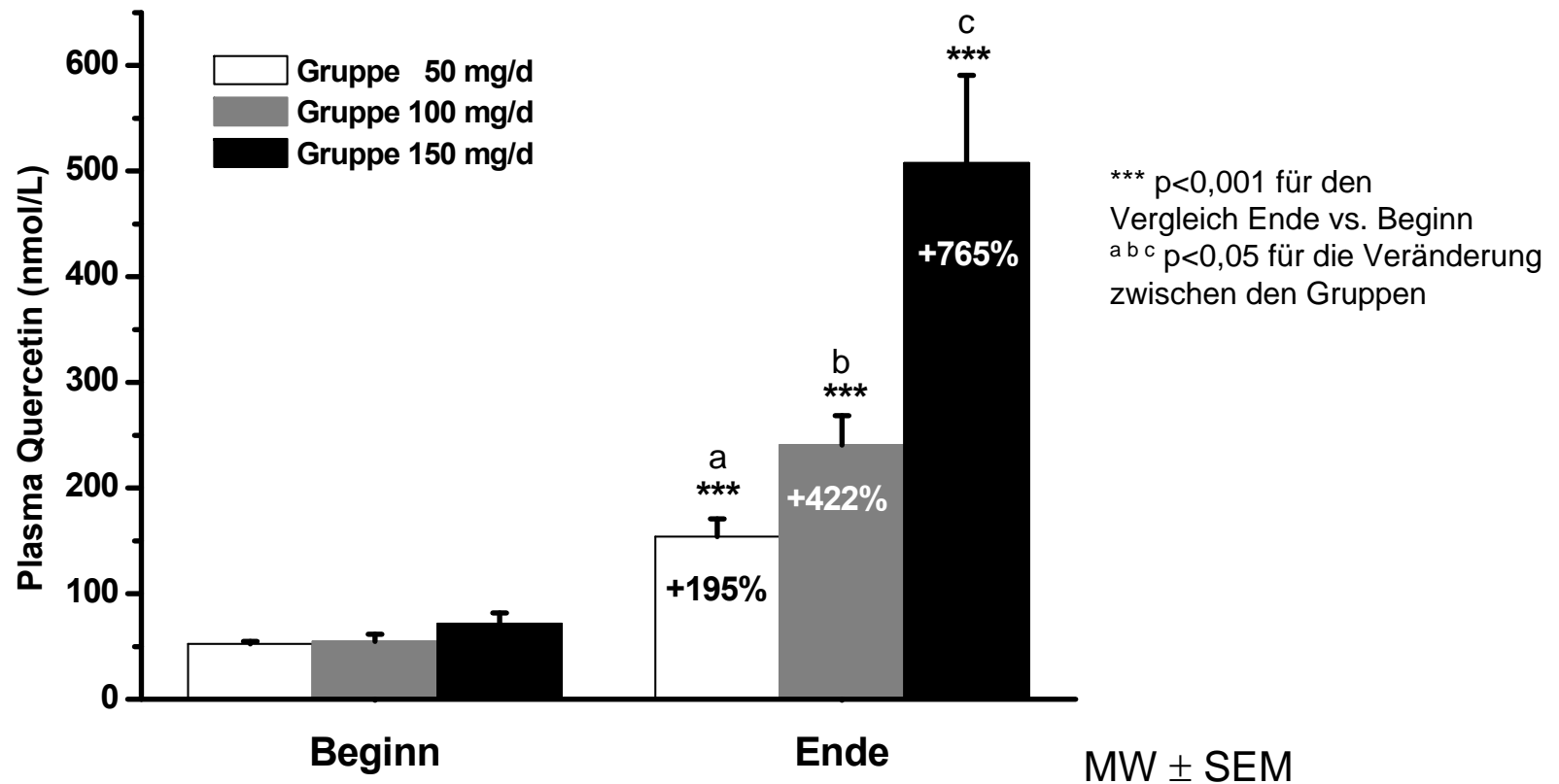
# Effekte der Quercetin-Supplementation bei gesunden Probanden

- Randomisierte, doppelblinde Interventionsstudie im Paralleldesign
- Tägliche Einnahme von 50, 100 oder 150 mg Quercetin
- Supplementationsdauer: 2 Wochen
- Venöse Blutentnahmen zu Beginn und Ende der Supplementation
- Probanden:
  - 36 stoffwechselgesunde Studierende (18 m, 18 w)
  - BMI:  $22,1 \pm 2,2$  kg/m<sup>2</sup>
  - Alter:  $26 \pm 3,7$  Jahre
  - Nichtraucher, keine Einnahme von Medikamenten/Supplementen



**Niedriger Inflammationsstatus  
(hs-CRP < 0,3 mg/L)**

## Einfluss der Quercetin-Supplementation auf die Quercetin-Konzentration im Plasma



➔ **Signifikanter Dosis-abhängiger Anstieg der Quercetin-Konz.**



## Kein Einfluss der Quercetin-Supplementation auf...

- **Antioxidanzienstatus, Oxidation, Inflammation**
  - $\alpha$ -,  $\gamma$ -Tocopherol
  - Harnsäure
  - Antioxidative Kapazität im Plasma (FRAP, ORAC, TEAC)
  - oxidiertes LDL, Paraoxonase-1
  - **Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (high sensitiv)**
- **Lipidstoffwechsel**
  - Gesamt-, LDL-, HDL-Cholesterol, Triglyceride
- **Ernährungszustand/Stoffwechsel**
  - Körpergewicht, Taillenumfang, Fettmasse, Fettfreie Masse, Ruheenergieverbrauch

...bei stoffwechselgesunden, normalgewichtigen Studierenden

# Interventionsstudie bei Probanden mit einem Metabolischen Syndrom

Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit von Quercetin bei Personen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko

## 📄 Einschlusskriterien:

- Alter: 25-65 Jahre
- Übergewicht (BMI: 25-35 kg/m<sup>2</sup>)
- Taillenumfang ↑ (w>80 cm, m>94 cm)
- Triglyceride ↑ (>150 mg/dL) und/oder C-reaktives Protein ↑ (>2,0 mg/L)

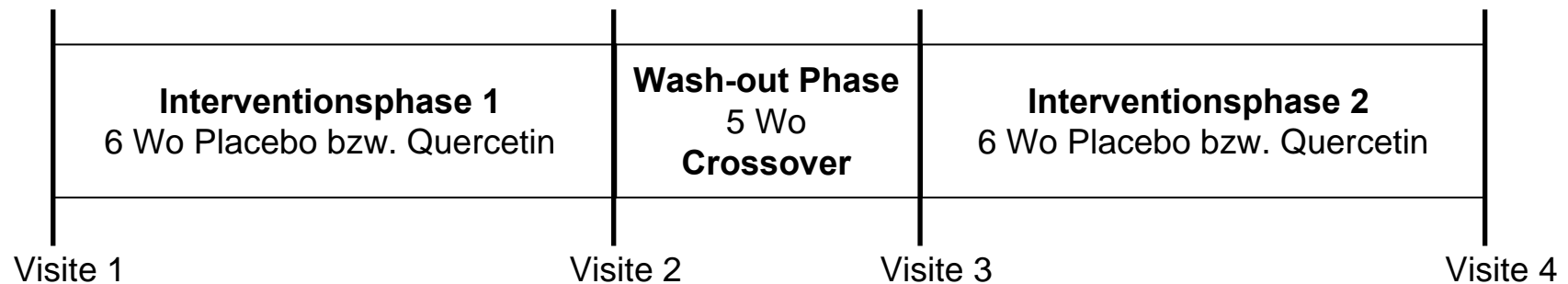
## 📄 Ausschlusskriterien, u.a.:

- Rauchen
- Malabsorptionssyndrome
- chronisch entzündliche Erkrankungen
- stattgehabter Myocardinfarkt
- manifester Diabetes mellitus
- Einnahme von Supplementen

**Pro-inflammatorischer Grundzustand**

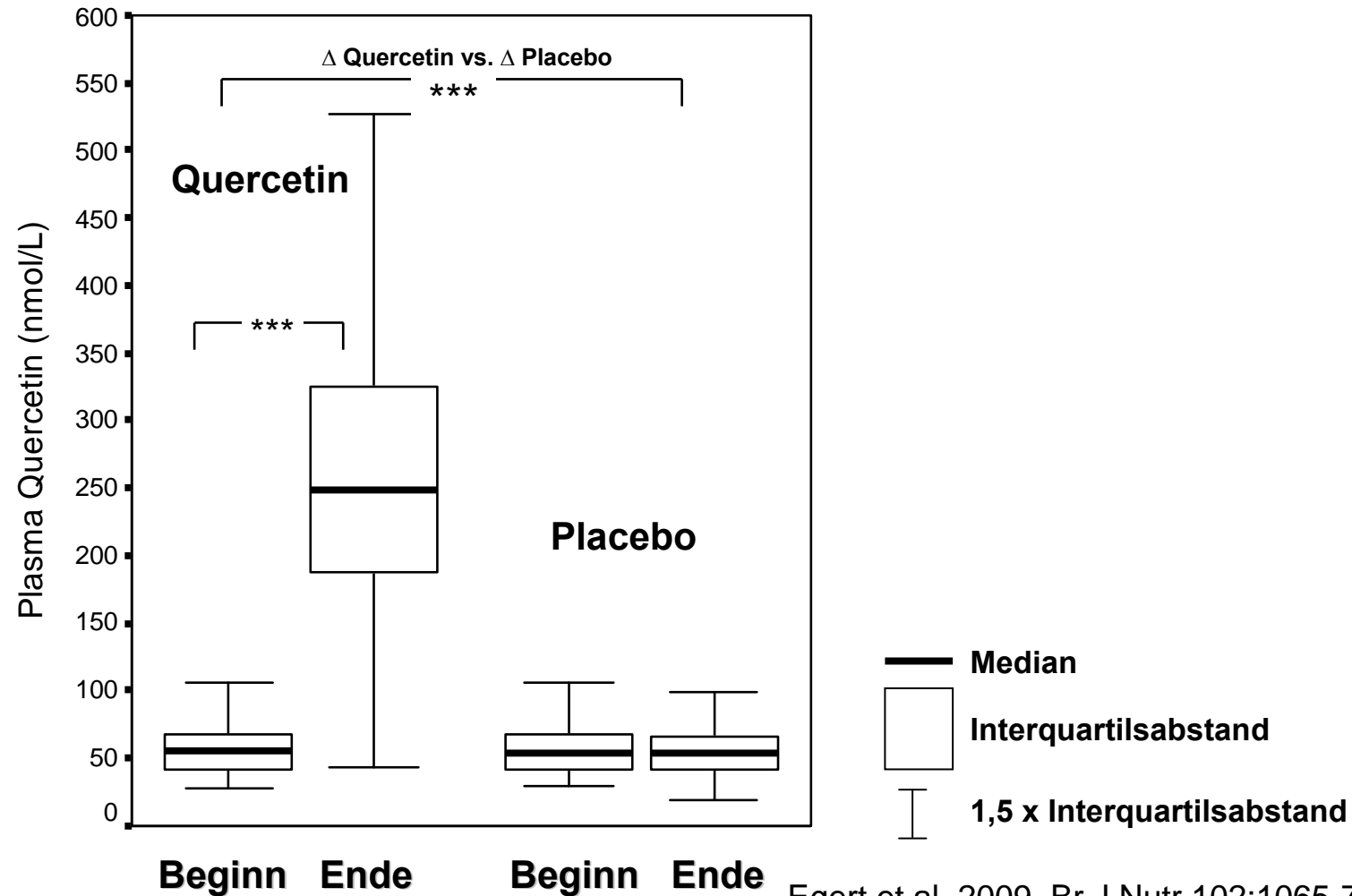
# Design

**randomisiert, doppelblind, Placebo-kontrolliert, cross-over**  
**Täglich 3x2 Kapseln, Tagesdosis 150 mg Quercetin**

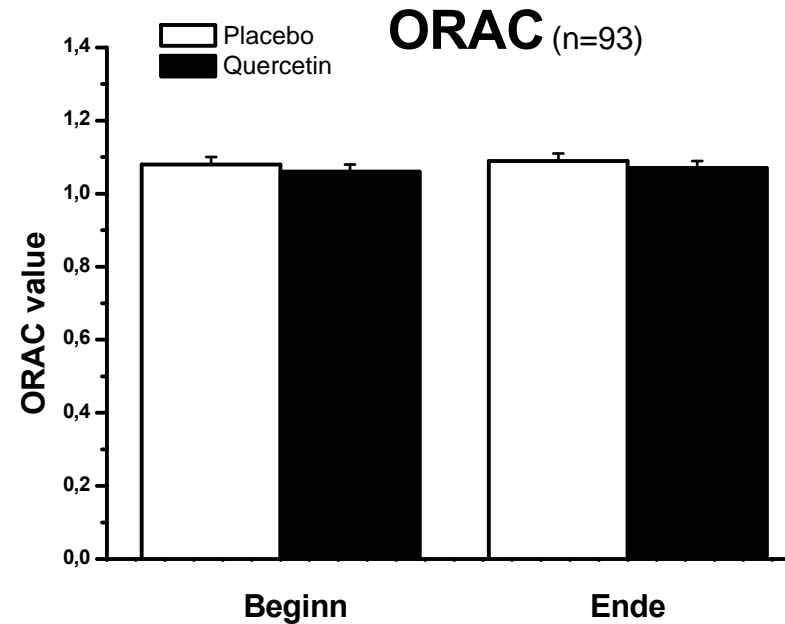
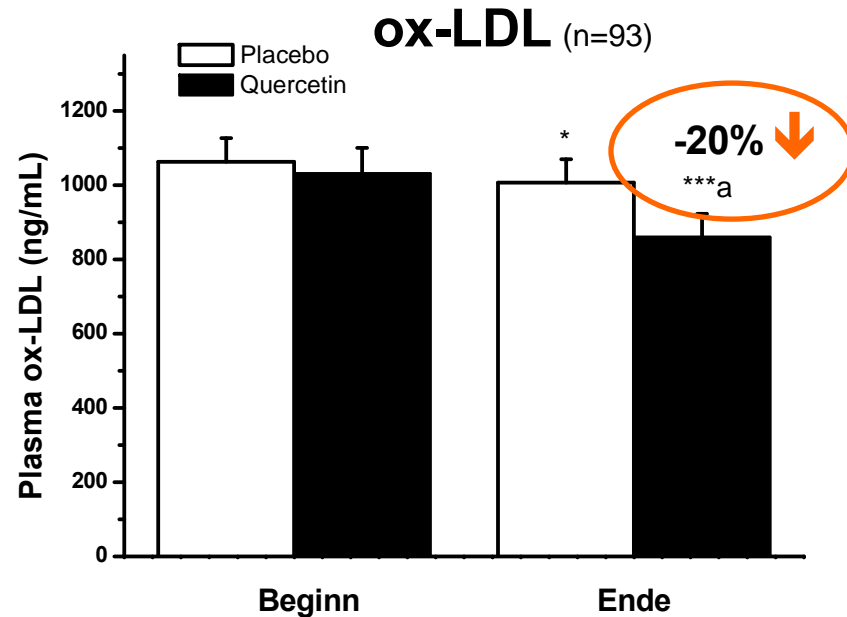


**Visite 1-4: Nüchtern-Blutentnahme, Ruhe-Blutdruck/-Puls,  
Taillenumfang, Körpergewicht/-zusammensetzung, Ernährungsprotokoll**

# Einfluss der Supplementation auf die Quercetin-Konzentration im Plasma



# Einfluss der Supplementation auf ox-LDL und die antioxidative Kapazität (ORAC)



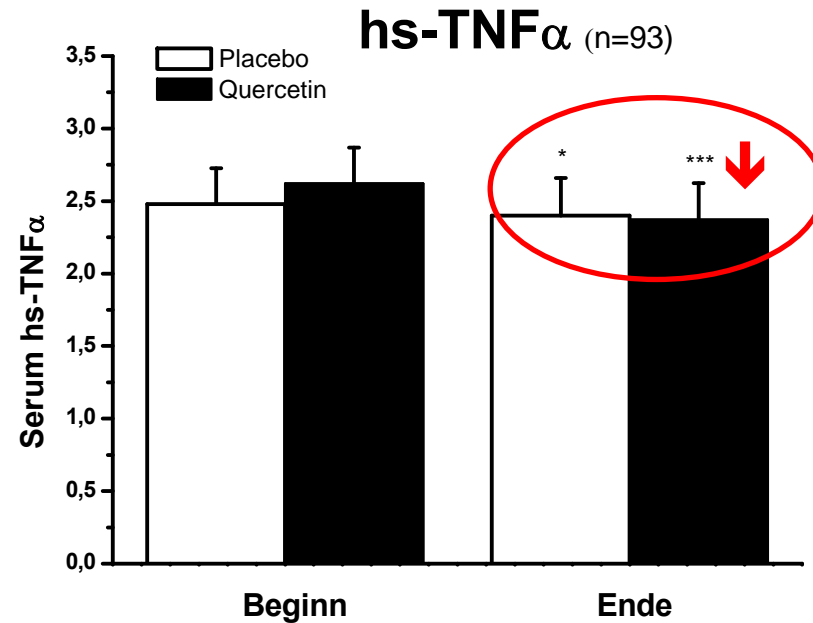
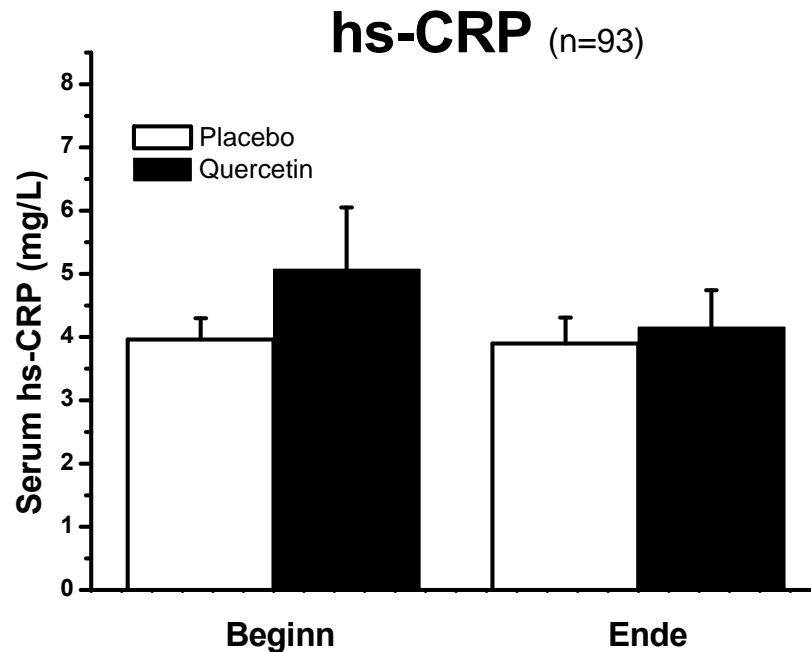
\*\*\*  $p < 0,001$ , \*  $p < 0,05$  Ende vs. Beginn

<sup>a</sup>  $p < 0,05$   $\Delta$  Quercetin vs.  $\Delta$  Placebo

MW  $\pm$  SEM

Egert et al. 2009, Br J Nutr 102:1065-74

# Einfluss der Supplementation auf Biomarker der Inflammation



\*\*\* p<0,001, \* p<0,05 Ende vs. Beginn

**Schwacher anti-inflammatorischer Effekt, aber nicht signifikant unterschiedlich zu Placebo**

MW  $\pm$  SEM

Egert et al. 2009, Br J Nutr 102: 1065-74

# Schlussfolgerungen

- Erreichte Endkonzentration an Quercetin im Plasma (**~0,3  $\mu\text{mol/L}$** ) unter 6-wöchiger Supplementation von 150 mg/d (1,6 mg/kg KG) zu niedrig zur Erzielung eines anti-inflammatorischen Effektes beim Menschen

## Zum Vergleich:

- Zellkultur-/Tiermodellstudien: Anti-inflammatorischer Effekt von Quercetin nachweisbar ab Quercetin-Konzentrationen **> 1  $\mu\text{mol/L}$**

## Einfluss von Grünteeconsum auf inflammatorische Marker: Ergebnisse aus randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien

Autor	n	Probanden	Supplement/Tag	Dauer Intervention	Design	Ergebnis
De Maat et al., 2000	43	Gesunde Raucher	GT, 900 ml/d # (V <sub>1</sub> ) GTP (V <sub>2</sub> ) Wasser (K)	4 Wochen	RCT, Parallel- gruppendedesign	Ø V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , K Ø V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , K Ø V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , K Ø V <sub>1</sub> , V <sub>2</sub> , K
Fukiono et al., 2005	66	Prä-/ Diabetiker	GT # (V) kein GT (K)	2 Monate	RCT Parallel- gruppendedesign	Ø V, K
Ryu et al., 2006	25	Diabetiker Typ 2	GT, 900 ml/d (V) Wasser (K)	4 Wochen	RCT, crossover	Ø V, K Ø V, K
Alexopoulos et al., 2008	14	Gesunde Raucher/ Nichtraucher	GT, 450 ml/d (V) Wasser, 450 ml/d (K)	Einmalig (Bolusgabe)	RCT, crossover	Ø V, K Ø V, K Ø V, K
Eichenberger et al., 2008	10	Gesunde Nichtraucher, Sportler	900 ml GT/d # (V) Placebo (K); Gabe 2 h vor körperlicher Aktivität	3 Wochen	RCT, doppelblind, crossover	Ø V, K Ø V, K

C: Catechin, CRP: C-reaktives Protein: Grüntee, d: Tag, EC: Epicatechin, ECG: Epicatechingallat, EGC: Epigallocatechin, EGCG: Epigallocatechingallat, Grünteeextrakt, GTP: Grüntee polyphenole, hs-CRP: high sensitive CRP, IL-1 $\beta$ : Interleukin-1 $\beta$ , IL-6: Interleukin-6, k: Kontrolle, k.A: keine Angaben, V: Verum; Ø keine Veränderung bzw. kein Effekt

# GT hergestellt aus GTE + Wasser



# Short- and long term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease

*Duffy et al, Circulation 2001*

## Patients:

n=50 (39 male) with CAD; Boston MC

(>1 coronary stenosis; 55 ± 8 y, Ø BMI: 29.6)

## Design:

Cross-over monocentre study:

short-term (d1): 450 mL tea (freeze-dried) or water

long-term (4 w): 900 mL/d tea or water

usual diet; food-frequency questionnaire

## Analyses:

- vascular function assessment (ultrasound)
- biochemical analyses (incl. TAC)
- plasma catechins

# Short- and long term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary heart disease

*Duffy et al, Circulation 2001*

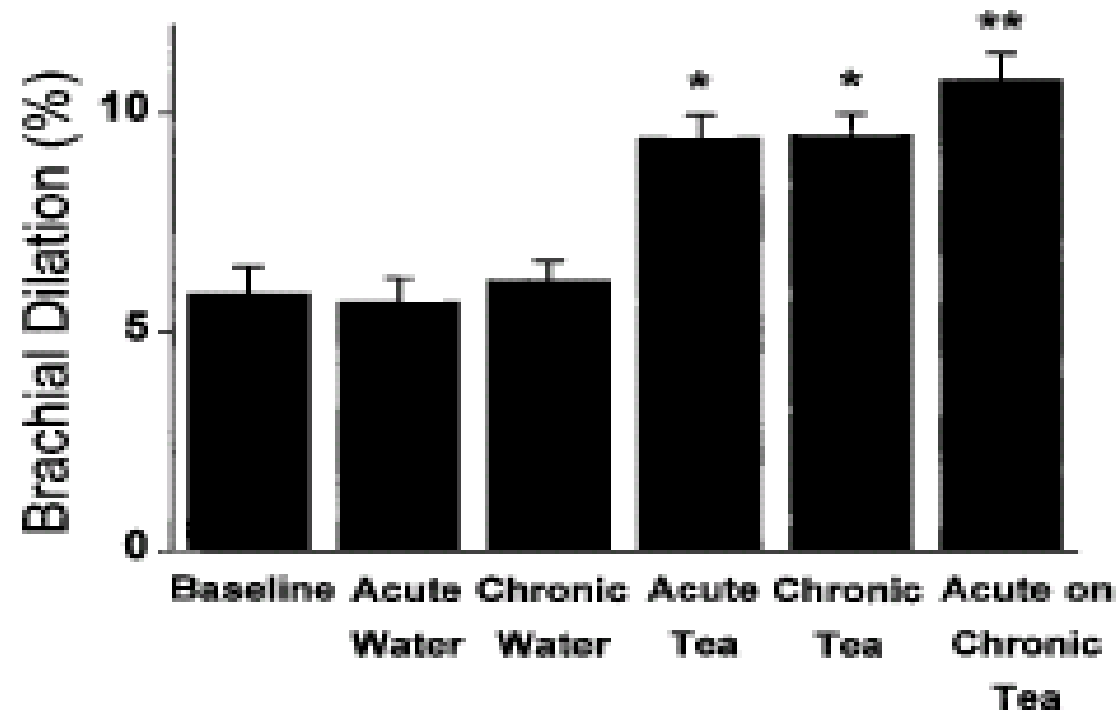


Figure 2. Short- and long-term black tea consumption improves endothelium-dependent, brachial artery flow-mediated dilation. In 50 patients with CAD, beverage consumption significantly affected flow-mediated dilation ( $P < 0.001$ ). Post hoc analysis demonstrated that flow-mediated dilation was higher after short- and long-term tea consumption vs baseline and water consumption ( $^{*}P < 0.001$ ). Furthermore, short-on-long-term tea ingestion resulted in additional improvement ( $^{**}P = 0.02$ ).

# Effect of acute and chronic tea consumption on platelet aggregation in patients with CAD

*Duffy et al, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001*

- Effekt auf Endothelfunktion unabhängig von Koffein-Zufuhr (Vergleichsstudie mit oraler Koffeinzufuhr)

## Biochemische Parameter:

- Plasma Catechin-Konz: ↑
- Total antioxidant capacity: ↑

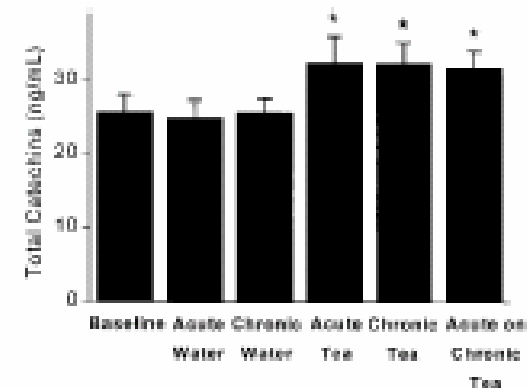


Figure 5. Effect of water and tea consumption on plasma catechin levels. Plasma catechin levels were assessed by HPLC before and 2 hours and 4 weeks after water or tea consumption, as described in "Methods." Acute and chronic (with overnight abstinence) consumption of tea increased plasma catechin levels ( $P < 0.001$  by repeated-measures ANOVA). By post hoc analysis, total plasma catechin concentrations were significantly greater after acute, chronic, and acute on chronic tea consumption compared with baseline and with water consumption ( $*P < 0.05$ ).

# **Interventionsstudie mit Quercetin bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA)**

- **Randomisiert, placebo-kontrolliert, doppelblind, crossover**
- **20 Patienten mit diagnostizierter RA**
- **Jeweils 3 Wochen Supplementation, 2 Wochen wash-out**
- **3 Supplementationsgruppen:**
  - **Quercetin (500 mg/d) plus Vitamin C (400 mg/d)**
  - **Alpha-Liponsäure (900 mg/d)**
  - **Placebo**
- **Zielgrößen:**
  - **Biomarker der Inflammation (Blut)**
  - **Schwere der Erkrankung (Fragebogen)**

# Kein signifikanter Effekt der Supplementation auf

- **Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$**
- **Interleukin-1 $\beta$**
- **Interleukin-6**
- **C-reaktives Protein**
- **Schwere der Erkrankung**

# Fazit

- **Antiinflammatorische Wirkung von Flavonoiden ist in vitro vertrauenswürdig nachweisbar.**
- **Interventionsstudien an gesunden Probanden zeigen keine Wirkungen.**
- **Interventionsstudien bei Probanden/Patienten mit „low grade“ chronischer Inflammation sind nicht eindeutig.**

## **Mögliche Erklärung:**

- **Die durch die Aufnahme von Lebensmitteln bzw. Supplementen zu erreichende Plasma-Konzentration von Flavonoiden reicht möglicherweise nicht aus, inflammatorische Prozesse zu beeinflussen.**

**Vielen Dank !**

*für ihre Aufmerksamkeit !*

**Many thanks for your attention!**