

Arakidonsyra	EPA
Eikosanoider	COX
NSAID	Kortison
Curcumin	Kväveoxid

Biokemi och motmedel vid **INFLAMMATIONER**

Denna rapport belyser möjligheter och medel för att motverka inflammatoriska hälsoproblem mot bakgrund av kroppens egna system för biokemisk reglering av inflammationer. Numera ses inflammationer alltmer som centrala inte bara vid infektioner, allergier, vävnadsskador och autoimmuna sjukdomar utan även för uppkomst av cancer och ateroskleros.

Rapport till Cancer- och Allergifonden
inom projektet
Biokemisk granskning av konsumentprodukter

Oxidativ stress och antioxidanter
Mer fiskfettsyror och mindre omega-6
Kroppens inflammationsreglerande ämnen
Medel mot inflammationer

Inflammationer

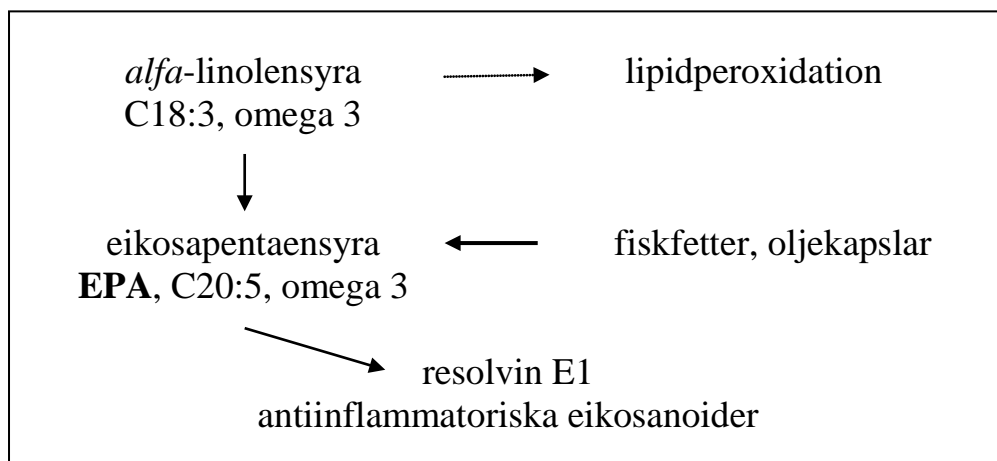
Inflammatoriska reaktioner är i många fall livsviktiga men medverkar också på olika sätt till hälsoproblem. Centrala biokemiska grunder kan ge en förståelse av viktiga mekanismer bakom inflammationer.

Oxidativ stress: Syreradikalens reaktioner i kroppen ger upphov till ämnen som kontinuerligt aktiverar immunförsvaret och medför lågradiga inflammationer. Detta har belysts i tidigare rapporter. Låg [oxidativ stress](#) med ett starkt skydd från [antioxidanter](#) är centrala faktorer för ett bra grundskydd.

Kostfetter: Inflammatoriska ämnen bildas enzymatiskt med utgångspunkt från fleromättade fettsyror av typ omega-6. Neddragning av intaget av dessa fetter kan ge en allmänt minskad inflammationsnivå. Samtidigt betonas alltmer att inflammationer motverkas genom ökat intag av fiskfettsyror av typ omega-3.

Reglerande eikosanoider: De lokalt aktiva ämnen som bildas från fettsyrorna har 20 kolatomer och kallas därför ofta eikosanoider. Flera undergrupper har [komplexa reglerande funktioner vid olika inflammationer](#). Allmänt sett har inflammationer stor betydelse vid infektioner och vävnadsskador men de kan också orsaka allvarliga negativa hälsoeffekter om de blir okontrollerade eller långvariga. Lågradiga inflammationer kopplas alltmer till folkhälsoproblem som ateroskleros och cancer.

Medel mot inflammationer: En mängd preparat mot inflammation och smärta erbjuds på marknaden både receptfritt och mot recept. Många verkar genom att hämma enzymet cyklooxygenas och därmed ospecifict bildningen av ett flertal eikosanoider. Kroppens eget kortisol har liksom olika kortisonpreparat kraftfull effekt mot inflammationer. Kväveoxid har alltmer uppmärksammade reglerande effekter. Bland många hälsomedel intar curcumin en särställning.



Omega-3 mot inflammationer

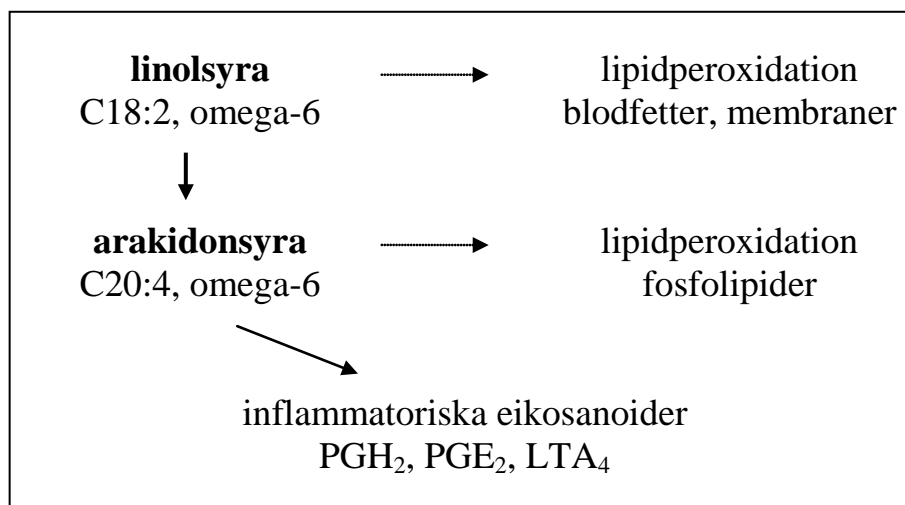
Omega-3 har under senare år blivit välkänt som kostfett och kosttillskott med en stor marknad. Viktiga essentiella fettsyror är EPA, C20:5, och DHA, C22:6. Långsiktigt [skydd mot ateroskleros](#) kopplas till antiinflammatoriska effekter i blodkärl.

Eikosanoider och resolviner: Från EPA bildas enzymatiskt prostaglandiner och leukotriener med kort livslängd och lokalt varierande halter. Dessutom bildas från EPA och DHA nyligen upptäckta resolviner och protektiner som mycket effektivare medverkar till utläkning av inflammationer. Resolvin E1 från EPA är ett centralt sådant ämne.

EPA med kost och kosttillskott: Fet fisk är den viktigaste kostkällan till EPA och till den på andra sätt viktiga närbesläktade DHA (C22:6, omega-3). Kapslar med EPA och DHA från fisk eller krill säljs i stor omfattning som kosttillskott. Marina mikroalger bildar EPA och DHA som sedan anrikas i näringskedjor.

Omega-3 från fröolja: Flera olika fröolja men speciellt linfröolja innehåller *alfa*-linolensyra som i viss mån kan omvandlas till EPA. Vegetariskt omega-3 från fröolja får inte förväxlas med livsviktigt EPA och DHA. Förekommande tillsatser i livsmedel av omega-3 i form av linfröolja kan ifrågasättas.

Reaktivt omega-3: Fleromättat fett som omega-3 kan också orsaka hälsorisker genom hög reaktivitet. Lipidperoxidation medför radikalbildning och oxidativ stress. Skaderisker motverkas genom mindre vegetariskt omega-3 och genom att kombinera intag av EPA och DHA med ett starkt skydd av antioxidanter.



Omega-6 dubbelt inflammatoriskt

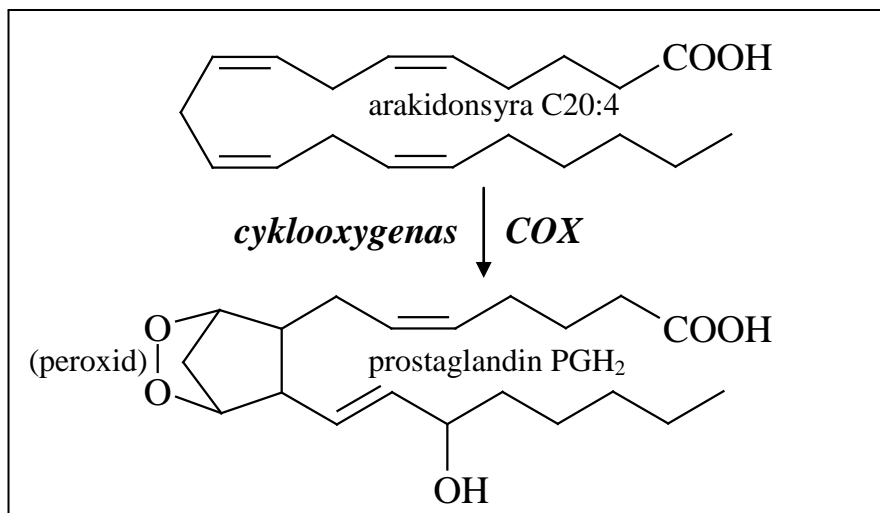
Kosten har stor betydelse för den inflammatoriska bakgrunds nivån i kroppen. Fleromättat fett av typ omega-6 har negativ inverkan på två helt skilda sätt.

Lipidperoxidation: Syreradikaler skadar biologiskt viktiga molekyler vilket initierar inflammatoriska svar. Fleromättat fett ökar radikalbildning och oxidativ stress genom [lipidperoxidation](#) med kedjereaktioner som förstör fleromättade fettsyror.

Inflammatoriska eikosanoider: Från fettsyran arakidonsyra bildas också flera inflammatoriska [eikosanoider](#) med 20 kolatomer. Dessa innefattar både cykliska prostaglandiner, PG, och icke-cykliska leukotriener, LT. Bildningen regleras lokalt i kroppen men kan öka med högre nivåer av arakidonsyra. De aktiva ämnena betecknas enligt ovan med bokstäver och en siffra som anger antalet dubbelbindningar.

Linolsyra från fröfetter: Mycket omega-6 i form av linolsyra finns i fröfetter som solrosolja och majsolja och motsvarande margariner som Becel. De flesta får för mycket [omega-6 med kosten](#) redan utan dessa matfetter som lämpligen prioriteras bort.

Animalisk arakidonsyra: Djur omvandlar linolsyra till arakidonsyra som är en viktig komponent i membranernas fosfolipider. Via kraftfoder tenderar nu även många animaliska livsmedel att få oönskat förhöjda halter av omega-6.



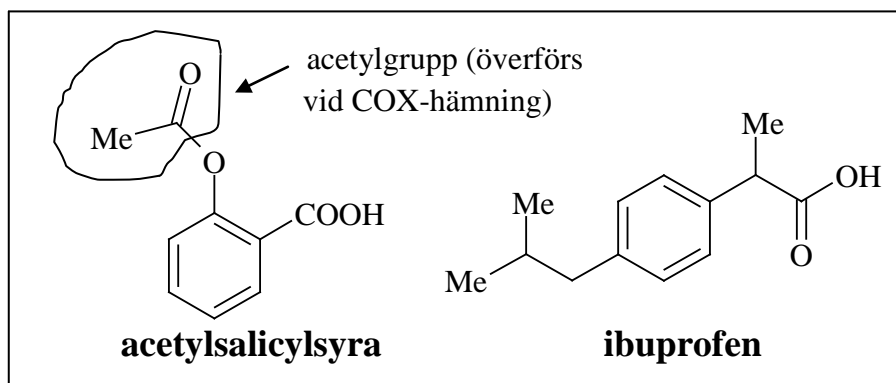
Arakidonsyra, prostaglandiner och COX

En nyckelroll vid biokemisk initiering av inflammationer har ovan återgivna enzymatiska bildning av prostaglandin PGH₂ från arakidonsyra.

Prostaglandiner: Eikosanoider av typ [prostaglandiner](#) har en karakteristisk femkolsring som PGH₂ illustrerar. Från PGH₂ bildas enzymatiskt flera olika prostaglandiner som har viktiga funktioner via påverkan av specifika receptorer. Prostaglandiner har så kort livslängd att de främst påverkar celler och vävnader där de bildas.

Inflammationer: Som framgår av strukturformeln är just PGH₂ en peroxid som lätt bildar inflammatoriska radikaler. Flera andra prostaglandiner som bildas via PGH₂ förstärker på olika sätt inflammationer och signalerar smärta. Detta är ofta betydelsefullt men kan också leda till oönskade inflammationer och smärta som kan behöva lindras.

Cyklooxygenas: Bildning av PGH₂ från arakidonsyra är en biokemiskt komplex enzymatisk radikalreaktion som styrs av enzymet cyklooxygenas (COX). Detta finns i en allmän form, COX 1, och en lokalt inducerad form, COX 2, med en mer specifik roll vid inflammationer. Antiinflammatoriska medel av typ NSAID verkar som COX-hämmare.



Acetylsalicylsyra och Ibuprofen

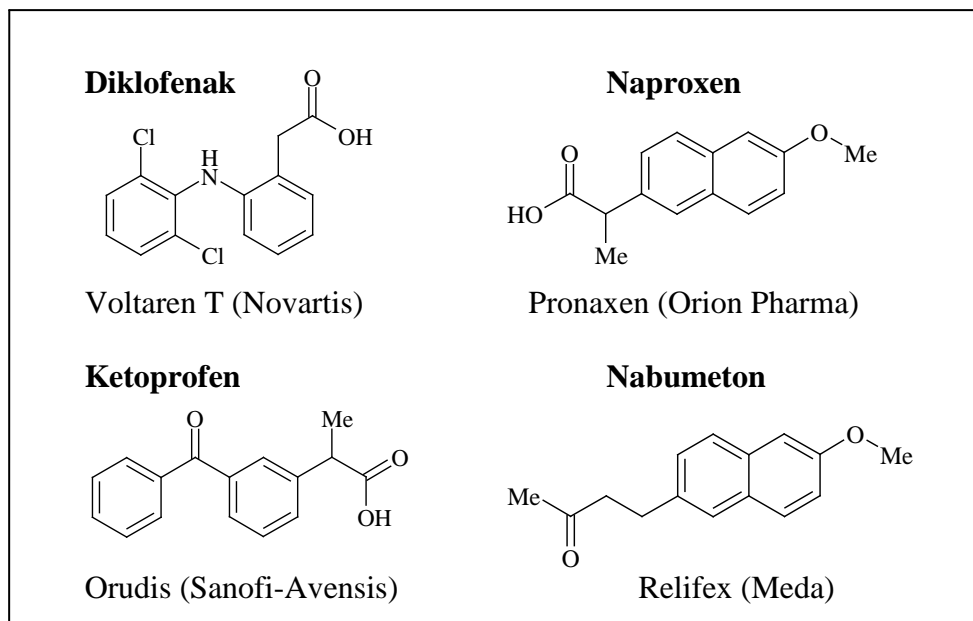
Det klassiska antiinflammatoriska medlet med mycket omfattande användning är [acetylsalicylsyra](#) som lanserades under namnet aspirin. För svenskar kända preparat är *Albyl*, *Bamyl*, *Magnesyl* och *Treo*.

Hämning av COX: Verkningsmekanismen via blockerande acetylering av cyklooxygenas beskrevs först omkring 1970. Medlet hade då redan använts under hela 1900-talet mot inflammationer, feber och smärta. Effekten beror främst på bromsad bildning av PGH_2 . Senare COX-hämmare verkar genom reversibel enzyminhämmning utan acetylering.

Effekter via tromboxan: Från PGH_2 bildas utöver prostaglandiner även den kemiskt närstående tromboxan TXA_2 . Detta ämne medverkar till koagulering av blodplättar. Acetylsalicylsyra minskar markant bildning av tromboxan. Medlet används därför i låg dos för att motverka blodproppar hos riskgrupper. Omvänt är ökad risk för blödningar en välkänd bieffekt från acetylsalicylsyra.

Salicylsyra: Acetylsalicylsyra metaboliseras till salicylsyra. Detta ämne är en fenolisk antioxidant med potentiellt positiva effekter.

Ibuprofen: Som tidigt alternativ kom ibuprofen, 2-(4-isobutylfenyl)propansyra. Det ger som de flesta NSAID kortvarig effekt under några timmar. I Sverige blev preparatet *Ipren* välkänt via reklam. Nu finns lättillgängliga och billiga generiska preparat som *Ibumetin* med mild verkan vid låg dos.



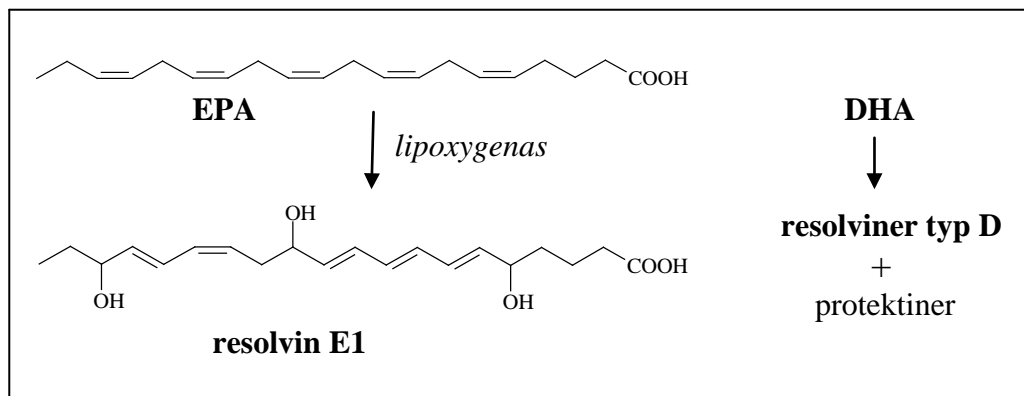
Varianter av NSAID

De senaste decennierna har en rad olika COX-hämmare lanserats kommersiellt. Medlen betecknas gemensamt [NSAID](#) (non-steroidal anti-inflammatory drugs).

Diklofenak och Naproxen: Det klorinnehållande ämnet diklofenak är i Sverige känt som preparat med beteckningen *Voltaren*. Effekten vid skador och akuta problem med muskler och leder är högst påtaglig men biverkningar är vanliga. En alternativ NSAID är naproxen med *Pronaxen* och *Eox* som kända preparat.

Ketoprofen och geler: Flera medel av typ NSAID säljs receptfritt i tuber med trögflytande geler som gnids in i huden på inflammerade kroppsdelar. Ett vanligt aktivt ämne i geler är ketoprofen som kan tas upp bra via hud. Kända märken är *Orudis* och *Zon*. En viktig fördel med geler är att effekten koncentreras till det inflammerade stället. Oönskade sidoeffekter för andra delar av kroppen undviks. Effekten av geler blir typiskt störst för ytliga inflammationer.

Nabumeton: Detta ämne hämmar COX först efter en metabolisk omvandling. Därigenom undviks de för NSAID annars typiska problemen som irritationer i magsäckstrakten. Verkningsstiden blir också längre vilket kan vara viktigt för att hålla nere problem under en hel natt. Den aktiva metaboliten får en förkortad sidokedja och är nästan identisk med naproxen till strukturen. Apoteken erbjuder preparatet *Relifex*.



Resolviner för utläkning

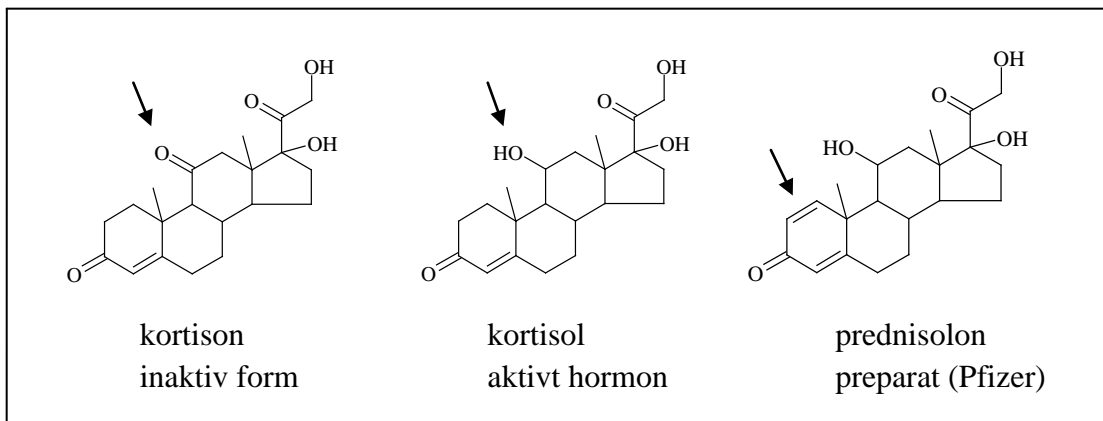
Senare års forskning har påvisat ämnen av typ resolviner som aktivt medverkar till utläkning av inflammationer. Små mängder acetylsalicylsyra kan förstärka bildningen av sådana ämnen.

Resolvin E1: Från fiskfettsyran EPA bildas resolvin E1 som belyser strukturen för ämnesgruppen. Fiskfettsyror oxideras via enzymer av typ lipoxygenaser så att OH-grupper introduceras. Samtidigt konjugeras flera dubbelbindningar och vissa antar *trans*-form i stället för *cis*-form. Därtill styr en komplex stereokemi samverkan med receptorer.

EPA och DHA: Resolvin E1 från EPA har 20 kolatomer. Från DHA bildas motsvarande [resolviner och närstående protektiner](#) med 22 kolatomer. Ett adekvat intag av både EPA och DHA framstår därför som viktigt för utläkning av inflammationer. Arakidonsyra bildar utöver inflammatoriska eikosanoider även resolvinliknande lipoxiner med läkande effekt.

NSAID motverkar: Inflammationsdämpande NSAID tycks snarare motverka än gynna bildning av specifikt utläkande ämnen som resolviner. Användning av NSAID passar därför bäst för att dämpa akuta problem från inflammationer under högst några dagar.

Acetylsalicylsyra samverkar: Just [acetylsalicylsyra har visats öka bildningen av resolviner och protektiner](#) liksom av [lipoxiner](#). Små dagliga mängder på mindre än 100 mg av acetylsalicylsyra plus EPA och DHA kan därför ge bra förutsättningar för utläkning av inflammationer.



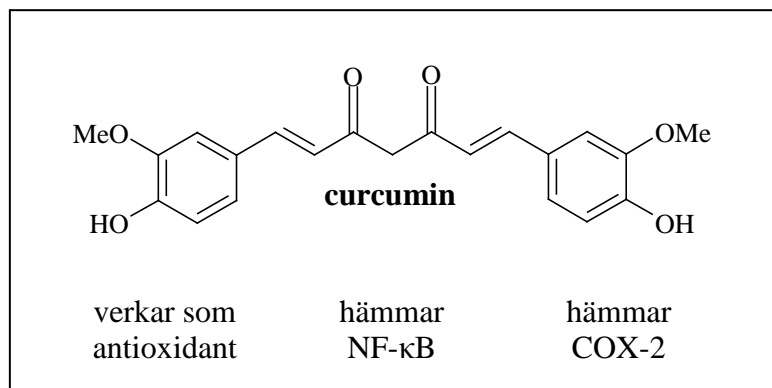
Steroider av typ kortison

Kortisol är ett kroppseget antiinflammatoriskt hormon. Tillskott av motsvarande syntetiska preparat kan ge kraftfulla effekter.

Kortisol och kortison: Båda dessa ämnen har steroiders typiska grundstruktur. Kortisol har en OH-grupp i stället för ketogrupp i den inaktiva formen kortison. Den grupp av steroider som ämnena tillhör kallas [glukokortikoider](#) och bildas i binjurarna. Kroppens naturliga nivå av kortisol är högst på morgonen då också medicinskt motiverade tillskott bör tas.

Verkningsätt: De flesta celler har en receptor för kortisol. Det komplex som uppstår påverkar aktiviteten av vissa enzymer så att deras produktion av flera inflammatoriska ämnen minskar. Frisättningen av arakidonsyra från fosfolipider motverkas också. Samtidigt minskas aktiviteten av cyklooxygenas med effekter liknande dem från NSAID. Syntetiska preparat binds till samma receptor med likartade men varierande starka effekter.

Bieffekter: Som hormon har kortisol många olika viktiga funktioner. En sådan är ökad glukosyntes och försvagad insulinfunktion. En annan är nedsättning av immunförsvaret. Användning av syntetiskt kortisol, *Hydrokortison*, och andra aktiva syntetiska preparat som *Prednisolon* måste därför ske med försiktighet och normalt mot läkarrecept. Vissa typer av svåra inflammationer kan hävas med endast några dagars behandling så att bieffekter av lång påverkan undviks. Lokal användning i form av salvor och sprayer är mindre kritisk.



Curcumin och hälsomedel

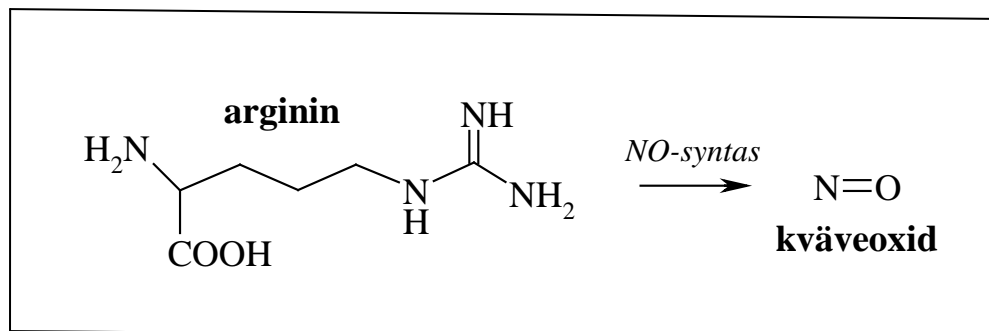
Bland antiinflammatoriska hälsomedel är [curcumin](#) från kryddväxten [gurkmeja](#) av särskilt intresse vid sidan av omega-3. En viktig begränsning är att upptaget av curcumin till blod kan vara lågt.

Fenolisk antioxidant: Strukturen med dess OH-grupper intill MeO-grupper på aromatiska ringar gör curcumin till en fenolisk antioxidant av typ metoxifenol. Metoxifenoler bygger upp vedämnet lignin och finns i många växter. De två ketogrupperna i kedjan gör curcumin biokemiskt speciell. Roten av gurkmeja har traditionellt använts främst i Indien och är fortfarande en viktig ingrediens i indisk kost. Curcumin ger den gula färgen åt curry.

Påverkan via NF-κB: Proteinet NF-κB har en central roll för att slå på och av gener som styr bildning av enzymer som genererar viktiga inflammatoriska ämnen. Curcumin hämmar NF-κB och motverkar därigenom inflammationer. Samtidigt kan i viss mån funktionen av NF-κB för immunförsvaret försvagas.

Effekt via COX-2: Även bildning av COX-2 motverkas. Curcumin får därför en effekt liknande den från medicinska NSAID-preparat men utan en del av dessas biverkningar.

Hälsomedel: Gurkmeja kan liksom i Indien integreras i kosten. Flera preparat med curcumin erbjuds på nätet och i hälsokostbutiker. Medlen innehåller ofta tillsatta antioxidanter och ibland ingår den närbesläktade kryddväxten ingefära. Antioxidantrikt [nyponpulver](#) är hälsomedel av helt annan karaktär. Särskilt för inflammerade leder prövar många naturmedel i förhoppning om att kunna slippa mediciner med biverkningar.



Arginin och Kväveoxid

Särskilt efter [nobelpriset 1998](#) tilldrar sig kvävemoxid och dess komplicerade samspel med andra inflammatoriska faktorer stort intresse.

Nitroglycerin: Sedan gammalt är det känt att nitroglycerin kan ha en tillfälligt positiv effekt vid kärlekskramp. Detta beror på att nitroglycerin frigör kväveoxid som i sin tur ger en kärlevidgande effekt.

Biosyntes och verkningsätt: Kväveoxid bildas enzymatiskt från aminosyran L-arginin. Enzymet NO-syntas finns särskilt i blodkärl där kväveoxid har stor antiinflammatorisk betydelse och motverkar ateroskleros. Kväveoxid stimulerar enzymatisk bildning av cykliskt guanosinmonofosfat, cGMP, som i sin tur ger en rad antiinflammatoriska effekter. Då inflammationer uppkommer i andra vävnader induceras bildning av NO-syntas som kan ge markant förhöjda halter av kväveoxid.

Oxidativ stress: Under vissa förhållanden kan NO-syntas i stället för kväveoxid orsaka bildning av superoxidradikaler. Dessa reagerar snabbt med kväveoxid till peroxynitrit som i sin tur ger reaktiva radikaler. Resultatet blir inflammatorisk oxidativ stress.

Tillskott av kväveoxid: Intag av [arginin kan ge mer kväveoxid](#). I preparatet *Argiplex* kombineras arginin med antioxidanter för bra effekt. En farmaceutisk möjlighet är att modifiera medicinska preparat mot inflammationer så att de även frigör kväveoxid.

<i>Cytokiner</i>	<i>Immunceller</i>
Cytokin TNF	Neutrofiler
Interleukin IL-1	Lymfocyter
Interleukin IL-2	Monocyter
Interleukin IL-6	Makrofager

Cytokiner och immunförsvar

Inflammationer är nära kopplade till det biokemiskt komplexa immunförsvaret. Detta bygger mycket på vita blodkroppar som i hög grad styrs av cytokiner med stor betydelse vid inflammationer.

Immunceller: Olika [vita blodkroppar](#) angriper främmande mikroorganismer och kemiskt skadade eller främmande makromolekyler. Monocyter attackerar snabbt i akut inflammerade vävnader. Lymfocyter av typ B-celler svarar för den avancerade bildningen av specifika antikroppar som angriper hotande antigener. Monocyter cirkulerar med blodet och kan också ombildas till makrofager som innesluter och löser upp främmande celler och partiklar.

Cytokiner: En övergripande reglering av inflammationer sker via komplexa signalsubstanser som kallas cytokiner. Dessa är proteiner som bildas av och aktiverar eller deaktiverar immunceller. Undergruppen interleukiner är talrik och en omfattande forskning klarlägger deras komplexa funktioner.

Obalans vid inflammationer: Kroniska och autoimmuna inflammationer är ofta kopplade till obalanser i cytokinernas reglering. Ingressrutans cytokiner har särskilt stor betydelse vid inflammationer och finns då ofta i förhöjda halter så att immunförsvaret överaktiveras.

Biologiska läkemedel: Särskilt mot [reumatoid artrit](#) har medel utvecklats som dämpar aktiviteten av specifika inflammatoriska cytokiner. En mekanism är att immuncellers receptorer blockeras. Dessa ”[biologiska läkemedel](#)” av främst typ monoklonala antikroppar ger nya möjligheter för behandling av svåra kroniska inflammatoriska och andra sjukdomar och [läkemedelsindustrin storsatsar](#).



Egna erfarenheter

Bidragande till denna rapport har varit att författaren själv ådrog sig besvärliga inflammationer vintern 2010/2011.

Problem: Ömhet och stelhet utvecklades runt axlarna och sedan mer allmänt och särskilt runt knän och höfter. Det blev riktigt besvärligt med påklädning, att gå i trappor och att resa sig från stolar. Även under oroliga nätter med många uppvaknanden kämpade kroppen mot inflammationerna.

Symptom: Prover på vårdcentral visade efterhand på markant förhöjd nivå av inflammationsmarkören CRP. Kroppstemperaturen på morgonen var uppmot en grad högre än normalt. Kroppsvikten gick ned till ca 5 kg under den normala. Trötthet begränsade möjligheterna till ett vanligt aktivt liv. Diagnosen ringades in mot [muskelreumatism](#), polymyalgi, med inflammerade muskler.

Receptfritt: När problemen var som värst gav vissa receptfria preparat påtaglig tillfällig hjälp. *Ibumetin* i låg dos fungerade utmärkt under dagen. För längre verkan under besvärliga nätter gav *Voltaren T* god hjälp i låg dos. Även *Relifex*, *Magnecyl* och hälsokostens *Flexilett* med bl a curcumin prövades vissa nätter med varierande positiva effekter. Som kompletterande hälsomedel togs krillolja och vitamin D.

Kortison: Efter flera provtagningar och undersökningar för att utesluta andra diagnoser ordinerades 20 mg *Prednisolon* per morgon av reumatolog. Problem med stelhet, ömhet, värk, trötthet och feber minskade markant redan under de första dagarna och efterhand sänktes dosen.