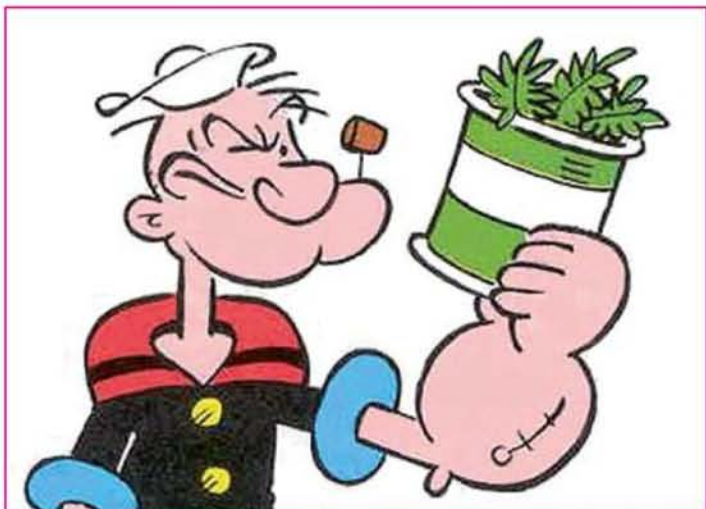


Kanske var det snarare nitrat än järn i Karl Alfreds spenat som gjorde honom så stark!



## Nitrit/nitrat-systemet – en viktig del av kväveoxid-systemet

Det finns starkt stöd för att intag av nitratrik kost på flera sätt ha positiva effekter på hälsa och sjukdom. Detta gäller särskilt i kombination med breda antioxidanter som polyfenoler. Nitrit/nitrat/NO-systemet är en viktig del av NO-systemet. Det skriver här MD Olle Haglund, Stockholm.

**E**n fungerande bildning av kväveoxid (NO) har många livsviktiga funktioner i kroppen [1, 2, 3]. Bristande funktion ligger emellertid bakom en rad sjukdomar. Det står nu alltmer klart att bildning av NO från aminosyran L-arginin bara är den ena delen av systemet. Bildning av NO från nitrit och nitrat har nu visat sig vara en annan mycket viktig del [4]. Källan till detta är dels nitrat i kosten, dels omsättning av NO i kroppen. Det finns nu starkt stöd för att den s.k. Medelhavsparadoxen till en kanske betydande del kan förklaras av bildning av NO från nitratrika grönsaker. Forskning från Karolinska institutet i Stockholm har här varit starkt bidragande. Juni 2011 disputerade Filip Larsen, Karolinska Institutet, Solna, på en doktoravhandling med titeln: Dietary inorganic nitrate: Role in ex-

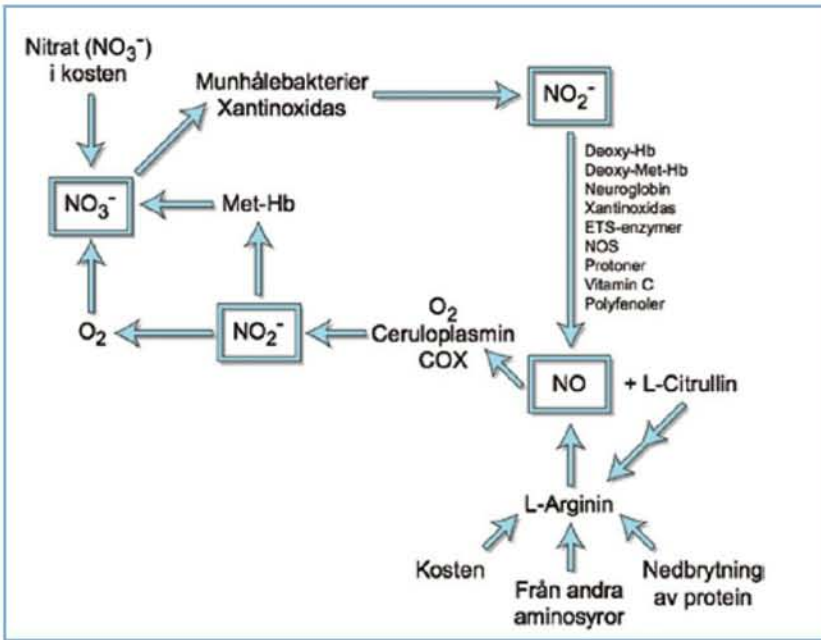
ercise physiology, cardiovascular and metabolic regulation [5].

### Det viktiga kväveoxid/nitrit/nitrat-systemet

Ett fungerande L-arginin/kväveoxid-system är livsviktigt för många funktioner i kroppen, inklusive bland annat endotelfunktion, motverkande av kärlstelhet, förhindrande av högt blodtryck och proppbildning, fungerande erektion och mitokondriefunktion. Bildning av NO från nitrit ( $\text{NO}_2^-$ ) och nitrat ( $\text{NO}_3^-$ ) har nu visat sig vara en mycket viktig del av systemet. Tills relativt nyligen ansågs nitrit och nitrat vara inerta, oviktiga slutprodukter av NO-omsättningen och ett potentiellt giftigt ämne i kost och miljö. Potentiellt kunde det leda till bildning av nitrosaminer, med misstänkt cancerframkallande effekter. Inte minst tack vare

svensk forskning från Karolinska institutet (KI) under ledning av professorerna Jon Lundberg och Eddie Weitzberg, har det nu visats att bildning av NO från nitrit och nitrat är en mycket viktig del av NO-systemet [4, 5].

Nitrat i kosten tas upp i mage och tarm, transporteras av blodomloppet och kommer att anrikas i spottkörtlarna. Nitrat i frigjord saliv omvandlas med hjälp av munhålebakterierna till nitrit. Saliven med nitrit sväljs. När vi sväljer nitritet kommer det i kontakt med sur magsaft och omvandlas då till det biologiskt aktiva ämnet NO. När vi ätit grönsaker rika på nitrat får vi höga halter av NO i magsäcken [6]. Denna kväveoxid stimulerar magslemhinnans skyddsmekanismer. Två av dessa skyddsmekanismer är att magsäcken ständigt måste förnya det slemskikt som täcker slemhinnan och att den upprätthåller ett stabilt blodflöde i slemhinnan. Tillsammans leder detta till en mer motståndskraftig slemhinna. Med hjälp av djurmodeller har man visat att nitrattillskott i maten



Figur 1. Nitrit/nitrat/NO-systemet

två delarna av NO-syntaset sitter ihop bildas i stället den fria radikalen superoxid ( $O_2^-$ ) (se figur 2). Detta ämne reagerar med NO i området med bildning av det starkt oxiderande ämnet peroxynitrit, som dessutom kan omvandlas till hydroxylradikal ( $OH\cdot$ ), den ilsknaste av alla fria radikaler. Det finns stöd för att peroxynitrit kan bidra till uppkomst av en rad sjukdomar [7]. Det tvådelade NO-syntaset hålls samman av ämnet tetrahydrobiopterin (BH4). Oxidering av BH4 leder till omvandling till BH2 med urkoppling av NO-syntaset. Tetrahydrofolat-reduktas, ett folsyraberoende enzym, har betydelse för återbildning av BH4 med koppling som följd.

Det finns en rad preparat på marknaden som innehåller L-arginin med syfte att ge förbättrad blodcirkulation, energi och erektionsförmåga. Om nu inte NO-syntaset är kopplat leder tillförsel av L-arginin inte till bildning av NO utan av superoxidradikal. Genom att omvandla BH4 till BH2 försämrar situationen ytterligare. Idag finns »

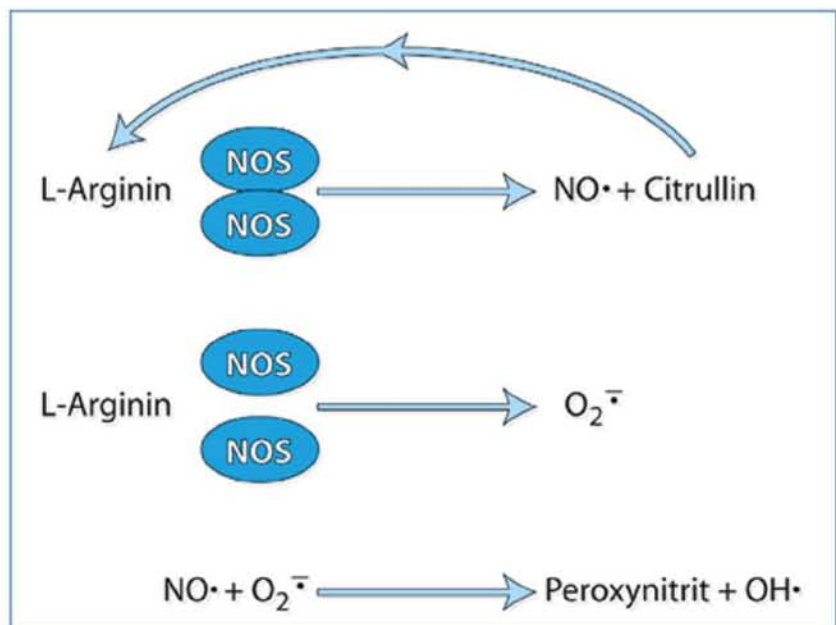
skyddar mot både magsår och lättare skador som ofta uppkommer i mag-tarmkanalen då man äter antiinflammatoriska läkemedel.

Nitrit i blodet kan via en rad mekanismer omvandlas till NO (se figur 1). Särskilt viktigt anses Deoxy-Hb vara. Närvaron av ett fungerande kretslopp av nitrit/nitrat mellan tarm och spottkörtlar är en viktig mekanism för nitrit/nitrat/NO-omsättningen i kroppen. Studier har visat att användande av munvatten som Listerine och Corsodyl slår ut bakteriefloran i munnen med försämring av tarm-spottkörtel-kretsloppet. Användande av munskyddsmedel kan påverka kretsloppet i upp till 8 timmar.

### Potentiella problem med aminosyran L-arginin

Ett fungerande L-arginin/kväveoxidsystem är livsviktigt för många funktioner i kroppen, inklusive bland annat endotelfunktion, förhindrande av högt blodtryck och proppbildning, fungerande erektion och mitokondrie-

funktion. Cirka 40 procent av tillfört L-arginin inaktiveras emellertid i mag/tarmkanalen och ytterligare 10 procent i levern. Som jag skrivit om i tidigare artiklar [1, 3] är bildningen av NO mycket komplicerad. En nyckelmekanism vid bildningen är om de två identiska delarna av NO-syntaset (NOS) är kopplade eller urkopplade. I engelsk litteratur talar man om coupling and uncoupling som avgörande mekanismer i kroppen. Om inte de



Figur 2: Det märkliga NO-syntaset.



*“Nitrat har också nyligen visat sig leda till ökad bildning av cirkulerande angiogena celler (CAC), en mycket viktig mekanism i kroppen för reparation av skadade blodkärl.”*

också några preparat som innehåller L-citrullin. Denna aminosyra inaktiveras inte lika mycket som L-arginin i mage/tarm och lever. L-citrullin omvandlas i två steg till L-arginin. Vid kopplat NO-syntas kan detta leda till bildning av NO, men vid okopplat enzym får man även här bildning av superoxidradikal.

Jag mäter sen flera år kroppens kärlfunktion med hjälp av Arteriografi där kärlstelhet mätt som PWV (puls våghastighet) och kärlvidgningsförmåga mätt som Aix (augmentationsindex) registreras [8]. I många fall förbättras kärlstelhet och kärlvidgning efter tillsats av L-arginin, folsyra och vitamin C. I en del fall fås med denna behandling ingen förbättring och ibland ses försämring. I flera av dessa fall har jag sett en förbättring med 1 dl. rödbetsjuice morgon, middag och kväll. Då det gäller säkerheten med L-arginin finns få rapporter om allvarliga biverkningar. I en studie där man gav 3 g L-arginin 3 gånger dagligen eller placebo till personer med nyligen genomgången hjärtinfarkt, såg man något ökad dödlighet hos dem som fått L-arginin [9]. Det är känt att tillförsel av L-arginin ibland kan utlösa utbrott av herpesmunnsår hos personer med latent herpes-1-sjukdom. Å andra sidan finns stöd för att L-arginin har anti-viruseffekt. I övrigt är det beskrivet mag/tarmbiverkningar med L-arginin i form av illamående, kräkning och diarré [10]. Några av de nämnda biverkningarna har ännu inte beskrivits med nitratrik kost eller tillförsel av natriumnitrat.

#### **Systemeffekter av nitrit bildat i magtarmkanalen**

Intag av nitrat hos människa, antingen som ett oorganiskt salt eller i naturlig form, som rödbetor och andra nitrat-

rika grönsaker, har visats sänka blodtrycket, förbättra det metabola syndromet, hämma sammanklumpning (aggregation) av blodplättar, upprätthålla endotelfunktionen, minska syreförbrukningen vid fysisk ansträngning, förbättra mitokondriefunktionen, ha skyddande effekt mot s.k. ischemi-reperfusionsskada i många organ och skydd mot skadliga effekter av anticancermedlet doxycylin [4]. Nitrat har också nyligen visat sig leda till ökad bildning av cirkulerande angiogena celler (CAC), en mycket viktig mekanism i kroppen för reparation av skadade blodkärl (se nedan!).

#### **Påverkan på det metabola syndromet och diabetes**

Det metabola syndromet är ett samlingsnamn för metabola riskfaktorer som ökar risken för bland annat hjärtkärlsjukdom och typ 2-diabetes. Bland dessa riskfaktorer märks högt blodtryck, störda blodfetter, övervikt/fetma, nedsatt endotelfunktion, erektilproblem och nedsatt insulin känslighet. Man har försökt hitta en gemensam underliggande molekylär mekanism som skulle kunna förklara de olika delarna av det metabola syndromet. En sådan möjlig mekanism, som förenar metabol sjukdom och hjärtkärlsjukdom hos människa, är en defekt av den endogena bildningen och biotillgängligheten av kväveoxid (NO). Det är känt att vissa genvariationer (polymorfismer) i genen för det endoteliala NO-syntaset (eNOS; NOS 3) är kopplat till metabolt syndrom hos människa [11, 12]. Transgena möss som saknar eNOS uppvisar många av de komponenter som ingår i metabolt syndrom, inklusive högt blodtryck, störda blodfetter, insulinmotstånd och ökad vikt [13].

I en studie undersöktes effekten på blodtrycket av tillförsel under 3 dagar av antingen natriumnitrat (0.1 mmol per kg kroppsvikt och dag) eller placebo [14]. I studien ingick 17 fysiskt aktiva, rökfria friska män och kvinnor. Medelåldern var 24 år. Studien var en randomiserad, dubbelblind överkorsningsstudie. Det systoliska blodtrycket och pulsfrekvensen ändrades inte. Däremot var det diastoliska blodtrycket 3.2 mmHg lägre efter nitrat tillförsel jämfört med placebo. Man fann också högre nitrathalter i blodet hos den aktiva gruppen. Mängden natriumnitrat motsvarar intag av cirka 150-250 g av en nitratrik kost som rödbetor, spenat och sallad. Från den s.k. DASH-studien är det känt att intag av grönsaker sänker blodtrycket.

Som nämnts uppvisar transgena möss med avsaknad av genen för eNOS många drag av metabolt syndrom. I en studie på sådana transgena möss undersöktes effekten av kosttillförsel av natriumnitrat i mängder som fås hos möss under normala förhållanden [15]. Nitrat tillförseln ledde till ökning i blod och vävnader av bioaktiva kväveoxider. Dessutom ledde kronisk tillförsel av nitrat till minskad visceral fettansamling och minskade triglycerider i blodet. Man såg också minskning av prediabetiska tecken hos mössen. Hos råttor såg man att kronisk tillförsel av nitrat sänkte blodtrycket. Detta kvarstod även under hämning av NO-syntaset. Tillförsel av nitrat med kosten kan leda till en nitrit/nitrat/NO-väg som åtminstone delvis kan kompensera för störningar av den endogena bildningen av NO med hjälp av eNOS. Resultaten av de båda nämnda studierna på människa och möss/råttor talar för att tillförsel av nitrat kan innebära preventiva och »



*“Blodkärlets innerskikt, endotelet, omsätts och skadas fortlöpande och måste ständigt repareras. Bristande reparation bidrar bland annat till uppkomst av ateroskleros och nedsatt kärlnybildning.”*

terapeutiska möjligheter vid hjärtkärlsjukdom och typ 2-diabetes.

### **Effekt vid perifer arteriell sjukdom**

Perifer arteriell sjukdom (eng. PAD) är en form av hjärtkärlsjukdom orsakad av ateroskleros som leder till arteriell förträngning och försämrat blodflöde till nedre extremiteterna [16]. Rapporter från USA visar att cirka 8 miljoner patienter i landet är drabbade, inklusive 12-20 procent av personer över 60 år! Dessutom finns ett stort antal odiagnostiserade fall. Det vanligaste symtomet är claudicatio intermittens (“fönstertittarsjukan”). Bildningen av NO från blodkärlen, mätt med traditionell icke-invasiv metod (flödesmedierad brachial-arteriell dilatation), är nedsatt vid perifer arteriell sjukdom. Det kommer nu allt mer stöd för att den alternativa bildningen av NO via nitrit och nitrat skulle kunna ha mycket gynnsamma effekter vid sådan sjukdom. En ökad bildning av nitrit kan fås genom endogen bildning via regelbunden träning eller genom tillskott av nitrat via kosten. Studier pågår också med behandling med oorganisk nitrit [17]. En studie visade att övervakad regelbunden träning 30-40 minuter på löpband tre gånger i veckan ledde till ökning av tiden för claudicatio-symtom med 66 procent, gångtid med 52 procent och endotelfunktion från 2.42 till 4.33 procent. I en studie visades att tillförsel av 500 ml rödbetsjuice eller placebo till personer med perifer arteriell sjukdom ledde till en sexfaldig ökning av plasmanitrit och 18 procentig ökning av träningstid innan symtom och 17 procentig ökning av tiden tills utmattning jämfört med placebo [18]. Flera terapeutiska studier med nitrit eller nitrat har nyligen

publicerats och en rad studier har startats [19].

### **Förbättrar mitokondriefunktionen**

Mitokondrierna, cellernas viktiga kraftverk, har avgörande betydelse för hälsa och sjukdom. De har inte bara betydelse för bildning av energi i form av ATP, utan har också viktiga roller för cellens utveckling och död. Det sistnämnda sker genom s.k. programmerad celldöd (apoptos). Sådan celldöd kan vara livsviktig för vävnadernas normala omsättning. Skadade och åldrade celler måste avlägsnas för att ge möjlighet till bildning av nya celler. En sådan celldöd kan också medverka till sjukligt cellbortfall. Mitokondrierna bildar en hel del fria radikaler. Under kontrollerade former har dessa många viktiga reglerande funktioner. Vid okontrollerad bildning, så kallad oxidativ stress, bidrar de starkt till uppkomst av sjukdom. Mitokondrierna har också reglerande funktion av den viktiga kalciumjonen. En störd mitokondriefunktion ingår i de flesta sjukdomar. I många fall ligger mitokondriestörningen tidigt i sjukdomsförloppet. I andra fall är dålig mitokondriefunktion en följd av sjukdomen. Att behålla och i många fall förbättra mitokondriefunktionen är därför viktigt.

Svenska forskare fann nyligen att tillförsel av nitratrik kost medförde minskad syrekostnad hos tränande friska frivilliga [20]. Detta skedde utan förändringar av mjölksyranivån och med behållen och till och med ökad prestationsförmåga. Kanske var det snarare nitrat än järn i Karl Alfreds spenat som gjorde honom så stark! I en dubbelblind, överkorsningsstudie undersöktes effekten av nitrat (natriumnitrat 0.1 mmol per kg kroppsvikt och dag) på den basala mitokondriefunktionen och på helkroppsförbrukningen

av syre hos friska individer [21]. Man fann att nitrattillförsel medförde förbättrad oxidativ fosforylering mätt som ökat P/O-ratio och även minskning av s.k. state 4-respiration. Den bakomliggande mekanismen var ett minskat uttryck av ATP/ADP-translokas, ett äggviteämne inkopplat i protonhanteringen. Detta leder till minskat läckage av protoner. Slutsatsen av studien var att tillförsel av nitrat med kosten hade betydande effekter på den basala mitokondriefunktionen. Det har också visats att nitrat genom en cGMP-beroende mekanism stimulerar nybildning av mitokondrier.

### **Ökar bildningen av cirkulerande angiogena celler (CAC)**

Blodkärlets innerskikt, endotelet, omsätts och skadas fortlöpande och måste ständigt repareras. Bristande reparation bidrar bland annat till uppkomst av ateroskleros och nedsatt kärlnybildning. Man trodde länge att delning och vandring (migration) av mogna endotelceller låg bakom sådan reparation. Idag vet man att s.k. cirkulerande angiogena celler (CAC) från benmärgen starkt bidrar till denna reparation. CAC har förmåga att fästa på ställen med endotelskada där de kan stimulera kärlnybildning och reparation av endotelet. Det har tidigare visats att närvaro av riskfaktorer för hjärtkärlsjukdom är kopplad till minskat antal CAC i blodet. I ett randomiserat, dubbelblint försök fick friska försökspersoner antingen dricka 150 ml vatten med 0.15 mmol natriumnitrat per kg kroppsvikt eller rent vatten [22]. Mängden natriumnitrat motsvarar 100-300 g av en nitratrik grönsak. Mobiliseringen av CAC mättes med flödescytometri där antalet celler med CD34<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup> och CD133<sup>+</sup>/KDR<sup>+</sup>



mättes. Dessutom mättes mobiliseringsmarkörer som Stamcellsfaktor (SCF), Stroma-cell-associerad faktor 1 $\alpha$  (SDF-1 $\alpha$ ) och ökning av nitrit i blodplasma. I ett separat försök mättes förändringen av flödesmedierad kärlvidgning med traditionell metodik. Detta är ett mått på endotelfunktionen. Jämfört med placebo ledde nitratrikt vatten till ökning av ovan nämnda celler och mobiliseringsmarkörer. Man såg i det separata försöket en NO-syntas-beroende kärlvidgning. För att undersöka den bakomliggande mekanismen injicerades nitrit på möss med eller utan ett ämne som inaktiverar NO. Man fann här stöd för att nitrat ökar mobiliseringen av CAC. Forskarna föreslår att nitrit/nitrat/NO-vägen kan bli ett viktigt sätt att reglera kärlreparation.

#### Källor till nitrat

Olika grönsaker är de rikaste källorna till oorganiskt nitrat i kosten. Bland de rikaste är rödbetor, rödbetsjuice, spenat, ruccolosallad, isbergssallad och andra

salladssorter, fänkål, selleri, sellerijuice, rädisor och morötter. Rödbetor innehåller cirka 1560 mg nitrat per kg och isbergssallad cirka 820 mg per kg.

#### Är nitrit och nitrat farliga?

Under mer än ett halvt decennium har nitrit och nitrat i kosten betraktats som potentiella cancerframkallande ämnen och som toxiska ämnen i vår kost och vårt vatten. Innehållet har därför varit strikt reglerat. Mekanismen skulle vara en nitritberoende bildning av nitrosaminer. Sådana ämnen kan teoretiskt ha karcinogena effekter, åtminstone hos försöksdjur. Trots omfattande studier har man inte funnit någon koppling av nitratintag till ventrikelcancer, prostatacancer eller annan cancer hos människor [23]. Det har också visats att nitrat i grönsaker skyddar mot magsår [6]. EFSA, den europeiska livsmedels-säkerhets-myndigheten, har granskat vinsterna och riskerna med ett högt intag av nitratrika grönsaker. Nitrit används också som konserveringsmedel i processade köttprodukter. Även av

andra skäl bör dock intaget av sådana köttprodukter begränsas. Man anser att vinsterna med intag av nitratrika grönsaker mycket starkt överstiger potentiella risker. Forskarna menar dock att det krävs mer studier för att uttala sig om långtidseffekterna.

#### Sammanfattning

Som framgått finns det starkt stöd för att intag av nitratrik kost på flera sätt ha positiva effekter på hälsa och sjukdom. Detta gäller särskilt i kombination med breda antioxidanter som polyfenoler. Nitrit/nitrat/NO-systemet är en viktig del av NO-systemet. Det kan ha den fördelen att kringgå det känsliga NO-syntaset. En annan fördel kan vara att det ökar sin funktion vid hypoxi och lågt pH. Risken med högt intag via kosten av nitrat, ex.v. ökad cancerrisk, anses vara mycket låg, enligt många försumbar. Flera och längre studier är dock här nödvändiga. Ett ökat antal studier som använder oorganiskt nitrit och nitratrik kost är på gång.



Rödbetor innehåller cirka 1560 mg nitrat per kg.



**Olle Haglund**  
Medicine doktor  
olle@medhag.com

Referenslistan finns på  
[www.medicinskaccess.se](http://www.medicinskaccess.se)