

# Bioaktiva isoprostaner

## Nya markörer för oxidativ stress och inflammationsrelaterade sjukdomar



**SAMAR BASU**, docent, forskare, -  
Oxidativ stress och  
inflammation/Folkhälso- och  
vårdvetenskap, Uppsala  
universitet, Center of  
Excellence–Inflammation,  
Uppsala University Hospital,  
Uppsala  
samar.basu@pubcare.uu.se  
**JOHANNA HELMERSSON**, med dr,

AT-läkare, Gävle  
sjukhus, Centrum för forskning  
och utveckling, Landstinget  
Gävleborg; Oxidativ stress och  
inflammation/Folkhälso- och  
vårdvetenskap, Uppsala  
universitet, Center of  
Excellence–Inflammation,  
Uppsala University Hospital,  
Uppsala

Oxidativa skador orsakade av fria radikaler har sedan flera årtionden föreslagits vara bidragande patogenetiska faktorer vid åldrande och även arterioskleros. Det har tidigare varit svårt att objektivt mäta oxidativ stress in vivo och därmed också svårt att driva forskningen inom området framåt.

Flera epidemiologiska studier har visat att ett lågt intag av antioxidanter vitamin E kan vara en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. De placebokontrollerade studier som undersökt om tillskott av vitamin E kan minska risken för kardiovaskulär sjukdom har emellertid inte kunnat verifiera samma samband. Relevansen av oxidativ stress och betydelsen av antioxidanter vid aterosgenes har ifrågasatts.

Den här översiktsartikeln presenterar isoprostaner som nya och tillförlitliga markörer för mätning av oxidativ stress in vivo. Vidare presenteras isoprostaner som nya användbara verktyg för att belysa det komplexa området antioxidanter och inflammation vid kliniska sjukdomar, liksom vid bedömning av fysiologiska radikalreaktioner. Isoprostaner kan ses i ökad mängd vid flera sjukdomstillstånd associerade med oxidativ stress och inflammation. Nyligen presenterade studier av effekten av vitamin E på isoprostaner har lett till att diskussionerna om vitaminer och kardiovaskulär sjukdom fått ny aktualitet.

### Oxidativ stress ett tillstånd av obalans

Oxidativ stress tros vara en bidragande faktor vid flera akuta och kroniska sjukdomar och är sannolikt också inblandad i cellernas åldrande. Oxidativ stress är ett tillstånd av obalans som uppkommer när kroppens produktion av prooxidanter blir för stor i förhållande till kroppens skyddande antioxidativa försvar (Fakta 1).

Många prooxidanter är fria radikaler, till exempel väteperoxider, superoxidradikaler, hydroxylradikaler, peroxyradikaler, kväveoxidradikaler, singlettsyre och ozon. Cellskador och aktivering av fagocyterande celler vid kronisk inflammation kan ligga bakom den ökade bildningen av fria radikaler. Fria radikaler kan också bildas efter exponering för olika toxiner, pesticider, vissa läkemedel, miljögifter och strålning. Om prooxidanter anhopas finns det en risk för att biologiskt viktiga lipider, proteiner och kolhydrater skadas.

Lipider i kroppen eller i maten som påverkas av prooxidanter riskerar att oxideras (härskna). Typiska exempel på oxidation utanför människokroppen är att tavlor bleknar och att bilar rostar med tidens gång. Samma sak sker således i människokroppen och kan ha stora konsekvenser för åldrandet och vid olika sjukdomstillstånd där cell-, vävnads- och DNA-skador

### ■ FAKTA 1. Fria radikaler och antioxidanter

I idealfallet råder det jämvikt mellan fria radikaler och antioxidanter. Om jämvikten däremot förskjuts så att de fria radikalerna överväger uppkommer oxidativ stress.  
**Till fria radikaler hör:**  
Väteperoxider  
Kväveoxidradikaler

Superoxidradikaler  
Hydroxylradikaler  
**Till antioxidanter hör:**  
Urat  
Vitamin C  
Vitamin E  
Superoxiddismutas (SOD)  
Glutation  
Betakaroten

förekommer. Skador i DNA kan dessutom orsaka mutationer och leda till uttryck av felaktiga proteiner.

### Nödvändig del av fysiologiska reaktioner

Reaktioner med fria radikaler och av dessa produkter är inte enbart av ondo. De är en nödvändig del av olika fysiologiska funktioner som cellsignalering, celldelning och apoptos, kontroll av cellulär homeostas, försvar mot mikroorganismer och reglering av epigenetiska förändringar [1]. Hur detta styrs är ännu okänt. Även om det finns goda teoretiska grunder för att fria radikaler är av betydelse fysiologiskt och vid olika sjukdomstillstånd har det tidigare varit svårt att objektivt påvisa de fria radikalernas roll.

På senare tid har en rad metoder utvecklats för att mäta fria radikaler i provrör vid experimentella försök. Dessa metoder har emellertid inte visat sig generera några reproducerbara resultat på fria radikalens aktivitet in vivo, det vill säga i olika kroppsvätskor och vävnader hos djur och människa. Svårigheten är att fria radikaler är kortlivade och reaktiva, och deras former är svåra att förutsäga. Dessutom är det svårt att veta exakt i vilket kompart-

»Oxidativ stress är ett tillstånd av obalans som uppkommer när kroppens produktion av prooxidanter blir för stor i förhållande till kroppens skyddande antioxidativa försvar.«

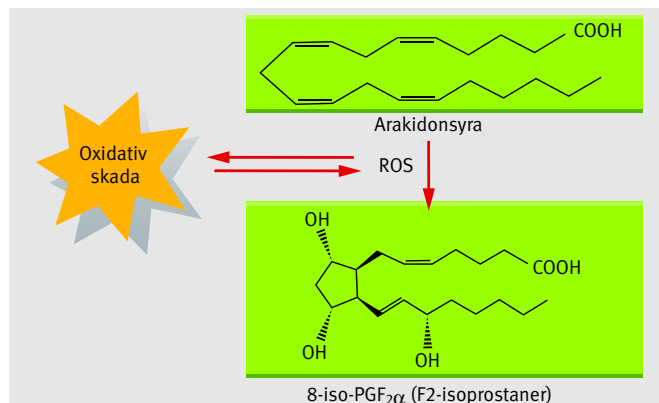
### ■ SAMMANFATTAT

**Oxidativ stress** (fria radikaler) tros vara orsaken till åldrande och flera sjukdomar, däribland arterioskleros, men det har saknats en pålitlig metodik för att påvisa aktiviteten av fria radikaler in vivo.

**Här presenteras isoprostaner** som nya och tillförlitliga markörer för mätning av oxidativ stress in vivo genom indirekt mätning av radikalreaktioner. **Isoprostaner** kan ses i ökad mängd vid flera sjukdomstill-

stånd som är associerade med oxidativ stress och inflammation, till exempel kardiovaskulära sjukdomar, sjukdomar som är associerade med en ökad kardiovaskulär risk samt lungsjukdomar.

**Mätning av isoprostaner** kan vidare ge ökad kunskap om fria radikalens fysiologiska roll och antioxidanternas roll vid sjukdomar samt vara ett verktyg vid utveckling av nya läkemedel mot oxidativ stress.



**Figur 1.** En schematisk bild av isoprostanbildning från arakidonsyra. ROS = Reactive oxygen species.

ment de fria radikalerna bildas och har sin skadliga effekt. Om man ska kunna mäta oxidativ stress måste man utgå från en biokemiskt stabil slutprodukt eller en biprodukt av fria radikalers reaktion. Det här är anledningar till varför det har varit svårt att påvisa de fria radikalerna och förstå deras roll vid fysiologiska förhållanden och vid olika sjukdomar.

## ISOPROSTANER

Att autooxidation av molekyler förekommer i biologiska system är välkänt. Redan på 1970-talet visade man att autooxiderade prostaglandinliknande föreningar från fettsyror bildades *in vitro* [2]. Den stora upptäckten, att dessa föreningar även kunde bildas *in vivo*, skedde inte förrän år 1990. Då upptäckte Morrow et al att arakidonsyra genom radikalmedierad oxidation kan omvandlas till en rad bioaktiva föreningar i kroppen och att de skiljer sig från de bioaktiva föreningar som bildas via enzymmedierad oxidation (till exempel via cyklooxygenas, COX) [3-5].

Föreningarna kallas i dag för isoprostaner, och upptäckten av dem har öppnat ett helt nytt biomedicinskt forskningsfält med möjlighet att indirekt mäta fria radikaler, som länge varit svåra att definiera och kvantifiera. Isoprostaner och prostaglandiner har snarlika kemiska strukturer och kännetecken men skiljs åt av framför allt två utmärkande egenskaper. Bildningen av isoprostaner sker till skillnad från syntes av primära prostaglandiner inte enzymatiskt via cyklooxygenas. Vidare har isoprostaner sidokedjan till cyklopentanringen i ciskonfiguration till skillnad från prostaglandiner, där sidokedjan bildas i transkonfiguration. Isoprostanliknande föreningar (neuroprostaner) kan också bildas *in vivo* från fiskfettsyrorna eikosapentaensyra [6, 7] och dokosahexaensyra [8].

## Syntes och nedbrytning

F<sub>2</sub>-isoprostaner kan bildas i 64 olika närbesläktade former, se översiktsartikel av Basu för en närmare detaljerad beskrivning [1, 5]. En schematisk bild för syntesen ses i Figur 1. Den huvudsakliga F<sub>2</sub>-isoprostanen som bildas är 8-iso-prostaglandin F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>). F<sub>2</sub>-isoprostaner bildas från arakidonsyra förstrad på fosfolipiderna i cellmembranet och hydrolyseras sedan snabbt till fria isoprostaner intracellulärt. De fria isoprostanerna degraderas sedan via 15-prostaglandindehydrogenas och delta-13-reduktas huvudsakligen i lunga, lever och njure med en halveringstid på 16 minuter hos människa respektive 4 minuter hos kanin [9, 10]. Även om isoprostaner har en kort halveringstid i plasma finns det fria isoprostaner tillgängliga för bestämning i plasma, urin och andra kroppsvätskor tack vare att de produceras kontinuerligt. Nedbrytningen kan i

princip ske i alla vävnader där det finns tillräckligt mycket av de degraderingsenzymerna som beskrivits tidigare [9].

## Unik markör för att påvisa oxidativ stress *in vivo*

8-iso-PGF<sub>2α</sub> och dess isomerer kan ses i ökad mängd i kroppsvätskor vid flera sjukdomar som anses vara relaterade till oxidativ stress och vid experimentella studier där man framkallat oxidativ stress [1, 11, 12]. En av de klassiska djurexperimentella *in vivo*-modellerna för oxidativ stress är så kallad koltetraklorid (CCl<sub>4</sub>)-inducerad oxidativ stress. Hepatotoxiskt CCl<sub>4</sub> som administreras oralt till råttor omvandlas omgående till fria triklormetylradikaler (CCl<sub>3</sub>) i levern och framkallar oxidativ stress. En kraftigt ökad mängd av esterifierade F<sub>2</sub>-isoprostaner och fria F<sub>2</sub>-isoprostaner i plasma och urin kunde påvisas efter att man givit 2,5 mg/kg CCl<sub>4</sub> till råttor, och antioxidanterna vitamin E i högdos kunde hämma den inducerade F<sub>2</sub>-isoprostanökningen [13, 14]. I experimentella djurstudier med akut framkallad oxidativ stress där man kan förvänta sig höga nivåer av isoprostaner kan både plasma, urin, likvor och mikrodialysvätska användas för detektion. Vid studier av sjukdomar är bestämning av isoprostaner i urin ett bättre alternativ [4, 12]. Det senaste året har också en ny unik metod beskrivits där en specifik antikropp mot 8-iso-PGF<sub>2α</sub> använts för att lokalisera oxidativ skada *in situ* i vävnader [15].

## Analysmetoder för isoprostaner

Det har länge varit en utmaning att mäta radikalreaktioner eller oxidativ stress *in vivo*. Studier visar att lipidoxidation är en snabbare process än protein-, DNA- eller kolhydratoxidation. De flesta traditionella mätmetoder för lipidoxidation som MDA (malondialdehyd), TBARS (thiobarbituric acid reactive substances), lipidhydroperoxider, konjugerade diener etcetera har metodologiska brister, särskilt vid *in vivo*-mätning. Metoderna som nämnts är bättre anpassade för *in vitro*-studier. Nyligen gjordes en stor internationell genomgång av analysmetoder av National Institutes of Health (NIH) USA där ett flertal excellenta laboratorier i världen deltog. Vid genomgången framhölls bestämning av F<sub>2</sub>-isoprostaner med gaskromatografi/masspektrometri (GC/MS), radioimmunoanalys (RIA) eller enzymimmunoanalys (EIA) som pålitliga metoder för att påvisa oxidativ stress *in vivo* [16, 17].

Det finns dock en rad svagheter och fallgropar vid analys av isoprostaner. Eftersom flera prostaglandinliknande föreningar kan bildas vid arakidonsyraoxidation via cyklooxygenas är en bra validering av metoden nödvändig. Det är också viktigt att de biologiska proven förvaras i -70 °C. Hydrolysning av de biologiska proven och kromatografisk separation av isoprostanerna är svåra moment vid analysen. En vanlig måltid har ingen påverkan på isoprostanfrisättningen. Det kan däremot stort intag av vissa antioxidanter, läkemedel, rökning och intensiv fysisk aktivitet ha, vilket bör beaktas vid planering av försök. Det är också viktigt att åtminstone kvalitativt jämföra resultaten mellan metoder som GC/MS, RIA eller EIA och etablerade djurexperimentella modeller. Koltetraklorid (CCl<sub>4</sub>)-induktion av oxidativ stress [13, 14, 16, 17] är en sådan metod. I dag har det introducerats flera kommersiellt tillgängliga metoder för att mäta isoprostaner. Dessa metoder bör utvärderas väl innan intresserade forskare börjar använda dem i sina försök.

## Isoprostaners biologiska effekter

Isoprostaner (framför allt 8-iso-PGF<sub>2α</sub>) uppvisar biologisk aktivitet; dels är de kärlaktiva, dels har de inflammatoriska effekter [12]. 8-iso-PGF<sub>2α</sub> har kärlkontraherande effekter i lung- [18-20] och njurartärer [21], i hjärnan [22] och i retina [23] samt aggregerar trombocyter [24]. Isoprostaner påverkar såväl

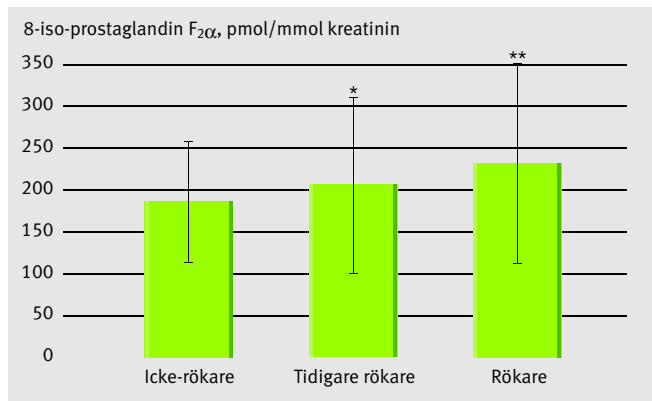
koronarkärl som luftvägar och har visat sig bidra till aterosklero-utveckling i musmodeller [25]. Ingen specifik receptor har ännu tillskrivits  $F_2$ -isoprostanerna, utan de biologiska effekterna antas medieras via aktivering av tromboxan  $A_2$ - eller TP-receptorer/prostaglandin  $H_2$ -receptorer. Vidare har det visats att 8-iso-PGF<sub>2α</sub> vid intravenös injektion framkallar inflammation genom att frisätta proinflammatoriska prostaglandin  $F_{2α}$  (PGF<sub>2α</sub>) hos kanin [26].

PGF<sub>2α</sub> är en viktig inflammatorisk markör och mediator i såväl fysiologiska som patofysiologiska sammanhang [27]. Både  $F_2$ -isoprostaner och PGF<sub>2α</sub> ökar i nivå vid inducerad leverskada, sepsis, ischemi och reperfusion vid hjärtstillestånd, hjärnskada och ryggmärgsskada i djurexperimentella modeller [13, 28-30]. Tillgång till bra och enkel mätmetodik för isoprostaner kommer att visa att endogena isoprostaner är viktiga mediatorer in vivo liksom även andra prostaglandiner.

## ISOPROSTANER HOS FRISKA OCH VID SJUKDOM

### Friska personer

Oxidativa processer och fria radikaler i lagom mängd och på rätt plats (exempelvis elektrontransportkedjan, immunförsvaret, cellsignalering) är en förutsättning för att upprätthålla kroppens normala fysiologiska funktioner. Dessutom finns en kontinuerlig påverkan av yttre faktorer som bidrar till radikalproduktionen hos människan; till exempel UV-strålning, bak-



**Figur 2.** Medelvärdet av isoprostaner i urin ( $\pm$ SD) hos icke-rökare (209), tidigare rökare (437) och aktiva rökare (49) bland 77-åriga män ur kohorten ULSAM (Uppsala Longitudinal Study of Adult Men).

\*\*  $P < 0,01$  jämfört med icke-rökare, \*  $< 0,05$  jämfört med icke-rökare.

grundsstrålning från berggrunden, tobaksrök och luftföroreningar. Då vi ständigt utsätts för inre och yttre oxidativ stress (radikalpåverkan) kan isoprostaner uppmätas hos alla människor. Hos friska personer är nivåerna dock relativt låga jämfört med nivåerna vid vissa sjukdomar. En kortfattad sammanställning av isoprostaner vid olika sjukdomar finns i Tabell I.

TABELL I. Kliniska tillstånd och nivåer av isoprostaner.		
Tillstånd		Referens
<b>Kardiovaskulära sjukdomar</b>		
Aterosklerosplack	↑	[36, 63, 64]
Koronarkärlssjukdom	↑	[39]
Hjärtsvikt	↑	[65, 66]
<b>Kardiovaskulära riskfaktorer</b>		
Rökning	↑	[40, 44, 45]
Diabetes typ 1	↑	[53]
	→	[67-69]
Diabetes typ 2	↑	[41, 53, 70]
Hyperkolesterolemi	↑	[71, 72]
	→	[73, 74]
Hypertoni	→	[75, 76]
Övervikt	↑	[77, 78]
<b>Lungsjukdomar</b>		
Astma	↑	[79-81]
Akut svår andningsinsufficiens (ARDS)	↑	[82]
Cystisk fibros	↑	[83, 84]
Kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL)	↑	[85, 86]
<b>Reproduktion</b>		
Normal graviditet	↑	[87, 88]
Preeklampsi	→	[87-89]
	↑	[90, 91]
<b>Neurologiska sjukdomar</b>		
Alzheimerdemens	↑	[92, 93]
	→	[94, 95]
Parkinsons sjukdom	→	[96]
Migrän	→	[97]
Multipel skleros	↑	[98]
<b>Övriga sjukdomar</b>		
Prostatacancer	→	[99]
Reumatoid artrit	↑	[100]
Systemisk skleros	↑	[101]
Alkoholinducerad hepatit	↑	[102]
Levercirros	↑	[102]
↑ ökade isoprostannivåer, → oförändrade isoprostannivåer		

### Fett i maten och isoprostaner

Fettkvaliteten i maten kan vara av betydelse för aterosklero-utvecklingen, och omättade respektive fleromättade fettsyror anses generellt mer gynnsamma för hjärta och kärl än mättade fettsyror. Av de fleromättade fetterna anses det hälsosamt att sträva efter en god jämvikt mellan n-6- och n-3-fettsyror. Koststudier pekar på att nivåerna av isoprostaner i blodet ökar då man byter ut det mättade fett i kosten mot n-6-fleromättat fett (linolsyra) [31]. Däremot har koststudier inte kunnat visa någon ökning av isoprostannivåer då man byter ut mättat fett i kosten mot en kost som är rik på n-3-fleromättat fett (linolensyra) [32]. De samband som observerats ger stöd för att en lägre n-6-/n-3-kvot är mer gynnsam även med hänsyn till oxidativ stress. Intag av olika transfettsyror (vaccensyra och konjugerad linolsyra [CLA]) har i flera studier visat sig leda till relativt kraftigt ökade nivåer av isoprostaner [33, 34], men orsakerna är inte helt klarlagda. Hälsovinsterna med fisk har återaktualiserats, och inom det kardiovaskulära området har både den arytmi-reducerande och den blodfettsänkande egenskapen hos fiskfettsyror framhållits. Kosttillskott med fiskfettsyror (doko-sahexaensyra och eikosapentaensyra) hos både friska och i olika patientgrupper har entydigt visat sig leda till en sänkning av isoprostannivåer [11, 35].

### Kardiovaskulära sjukdomar och riskfaktorer

Fria radikalers skador på lätta lipoproteiner, low density lipoproteins, (LDL-kolesterol), är en av flera föreslagna parallella mekanismer vid aterosklero- och kardiovaskulära sjukdomar. Isoprostanerna ger en ny möjlighet att studera dessa teorier med en biologiskt aktiv markör. Studier har funnit isoprostaner i ökad mängd i skumceller i aterosklerotiska plack i humana koronarkärl [36]. Detta fynd ger ökat stöd till teorierna att skumceller i kärnväggen tar upp oxiderade fetter som en del av patogenesen bakom ateroskleros och kan också tala för att isoprostanerna dessutom har en direkt roll som mediator vid ateroskleros.

In vitro-studier har visat att isoprostaner är vasokonstriktiva, aggregerar trombocyter och ökar granulocytaggregationen mot kärnväggen, faktorer som bidrar till patofysiologin vid

## »I kliniska studier där isoprostaner studeras bör man dock tills vidare beakta ålder, kön och etnicitet som potentiella interagerande faktorer.«

aterogena [37]. Att kvantifiera isoprostaner hos patienter med aterosklerosjukdom innebär en del metodologiska problem. Det faktum att hjärt- och kärlsjuka i högre grad medicinerar med acetylsalicylsyra (ASA) och statiner, vilka har potential att sänka isoprostanivåerna [38], har försvårat studier eftersom positiva samband riskerar att maskeras. Trots det har en forskargrupp nyligen visat att patienter med stenoser i ett eller flera kärl som verifierats med koronarangiografi hade förhöjda nivåer av isoprostaner jämfört med patienter som inte hade stenoser [39].

Teoretiskt bör isoprostanbildning inte påverkas direkt av ASA eftersom isoprostaner bildas via fria radikaler. Isoprostanivåerna sänks troligen sekundärt av ASA via hämning av cyklooxygenasmedierade  $\text{PGF}_{2\alpha}$  [38]. Det finns en stark korrelation mellan frisättning av isoprostaner och  $\text{PGF}_{2\alpha}$  [26, 40, 41]. Isoprostaner ökar också vid hjärtsvikt och kan aktivera tromboxanreceptorer (TP) med  $\text{TXA}_2$ -liknande effekter. Tromboxan kan sannolikt aktiveras i endotel [42, 43]. Troligen ökar trombocyttaggregering vid hjärtinfarkten, men det är inte studerat om låg-dos-ASA hämmar isoprostanbildning vid hjärtsvikt.

Flera sjukdomar och sjukdomstillstånd som är förenade med ökad risk för aterosklerosutveckling är också associerade med ökade isoprostanivåer. Aktiva rökare, personer som varit rökare och även barn till rökare har högre nivåer av isoprostaner än icke-rökare [40, 44, 45] (Figur 2). Det faktum att isoprostaner har setts minska vid rökstopp kan tyda på en trolig akut radikal-effekt inducerad av de många toxiska ämnena i cigarettröken.

Sammanfattningsvis verkar de klassiska, metabola, kardiovaskulära riskfaktorerna med undantag för hypertoni vara associerade med isoprostaner i ökad mängd. Det tyder på att de kardiovaskulära riskfaktorerna är relaterade till oxidativ stress och att denna i sig kan utgöra en patogenetisk grund för aterosklerosutveckling. Den nya möjligheten att mäta isoprostaner in vivo vid olika sjukdomstillstånd talar för tidigare teoretiska resonemang om fria radikalers skadliga roll och adderar kunskap om varför dessa tillstånd är riskfaktorer för kardiovaskulär sjukdom.

### Lungsjukdomar

Flera lungsjukdomar har misstänkts ha samband med oxidativ stress. Isoprostaner har hittats i ökad mängd i både utandningsluft och plasma hos patienter med astma, akut respiratoriskt stressyndrom, cystisk fibros, pulmonell hypertention och kroniskt obstruktiv lungsjukdom [5]. Vid vissa av sjukdomarna kan isoprostaner även ha en direkt patogenetisk roll på grund av att de utövar biologisk aktivitet i form av bronkkonstriktion, vaskonstriktion, induktion av förändringar i vaskulaturens permeabilitet och interaktion med inflammatoriska celler [46].

### Ålder, kön, etnicitet

Hypotesen att oxidativ stress medverkar till åldrandet har lett till att sambanden mellan ålder och isoprostaner studerats i stor omfattning. Studierna pekar dock åt olika håll, och inget klart samband har kunnat uttydas. I studierna redovisas både positiva och negativa korrelationer, såväl som inga korrelationer alls, mellan isoprostaner och ålder. Resultaten verkar vara avhängiga av vilken åldersgrupp som studeras och även av etniska och sociala faktorer [11, 47-49]. Effekten av kön och etnicitet på nivåer av isoprostaner är inte heller helt klarlagd. Det finns en svag över-

vikt av studier som antyder att kvinnor generellt har något ökade nivåer jämfört med män och att vita har något ökade nivåer jämfört med afrikanska amerikaner [11, 47, 49]. I kliniska studier av isoprostaner bör man dock tills vidare beakta ålder, kön och etnicitet som potentiella interagerande faktorer.

### VITAMINER OCH ISOPROSTANER

Varken  $\alpha$ -tokoferol (här benämnt vitamin E) eller vitamin C som kosttillskott har visat mätbara effekter på isoprostanivåer hos friska människor [50, 51]. Vitamin E gavs dock som kosttillskott under en relativt kort tidsperiod, endast åtta veckor, vilket gör den studien svår att värdera. Nyligen har det föreslagits att endast höga doser vitamin E (1 600 eller 3 200 IE) som ges under en period av minst 16 veckor behövs för att påverka isoprostanivåerna [52]. Flera studier har verifierat att tillskott av vitamin E kan sänka isoprostanivåerna hos patienter med sjukdomstillstånd som medför högre risk för kardiovaskulär sjukdom, som typ 2-diabetes och hyperkolesterolemi [53, 54]. Vitamin C som kosttillskott sänkte isoprostanivåerna hos rökare [55]. Kombinationen av vitamin E och C som kosttillskott har i de relativt låga doser som givits inte visat några isoprostan-sänkande effekter hos friska eller hos sjuka [54, 56].

### Vitamin E och kardiovaskulär sjukdom

Ett flertal omfattande epidemiologiska populationsstudier har visat att intag av vitamin E via mat och som kosttillskott är relaterat till en lägre risk för kardiovaskulära sjukdomar [57, 58]. Hypotesen är att oxidativ stress bidrar till aterogensen och att antioxidanter som vitamin E kan hämma det förloppet. De flesta större randomiserade, placebokontrollerade interventionsstudier som gjorts med vitamin E de senaste åren har dock inte kunnat visa någon minskad risk för att insjukna i hjärt- och kärlsjukdomar [58-61] eller minskad mortalitet [62]. Det är ännu inte klarlagt vad denna skillnad beror på.

Sannolikt är sambandet mellan oxidativ stress och antioxidanter mer komplext än vad man väntade sig. Trots att grundtanken i studierna var att kunna sänka nivån av oxidativ stress med tillskott av vitamin E saknas utvärdering av försöksdeltagarnas status av oxidativ stress både vid baslinjen och vid avslutad studie. Troligtvis är anledningen att möjligheten till tillförlitlig mätning av oxidativ stress in vivo tidigare varit begränsad. Genom att mäta nivåer av isoprostaner är det nu möjligt att utvärdera oxidativ stress hos studiedeltagare före studien, under studiens gång och efter avslutad behandling.

En annan viktig synpunkt är att det saknats kunskap om vilken dos eller vilken form av vitamin E som ska användas för att effektivt motverka oxidativ stress och reducera risken för kardiovaskulär sjuklighet. I studierna har man använt vitamin E i doser på 100-400 IE/dygn och upp till 800 IE/dygn i enstaka studier [59]. Även här kan man nu ta hjälp av isoprostanerna för vägledning. Genom att mäta isoprostaner efter olika doser av vitamin E-tillskott hos patienter med höga blodfetter har det konstaterats att vitamin E först i doser om 1 600 IE eller 3 200 IE/dygn mätbart kan minska oxidativ stress [52].

Sammanfattningsvis är det ännu svårt att värdera vitaminernas roll som hämmare av oxidativ stress och som skyddande faktor vid utveckling av kardiovaskulär sjukdom. Mätning av isoprostaner utgör en möjlighet att driva forskningen framåt inom det här området och kan vara ett verktyg vid utvecklingen av nya antioxidativa läkemedel mot oxidativ stress.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

*Kommentera denna artikel på lakartidningen.se*

## REFERENSER

1. Basu S. F<sub>2</sub>-isoprostanes in human health and diseases: from molecular mechanisms to clinical implications. *Antioxid Redox Signal*. 2008;10(8):1405-34.
11. Basu S, Helmersson J. Factors regulating isoprostane formation in vivo. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7(1-2):221-35.
16. Kadiiska MB, Gladen BC, Baird DD, Germolec D, Graham LB, Parker CE, et al. Biomarkers of oxidative stress study II: Are oxidation products of lipids, proteins, and DNA markers of CCl<sub>4</sub> poisoning? *Free Radic Biol Med*. 2005;38:711-8.
20. Morrow JD, Hill KE, Burk RF, Nammour TM, Badr KF, Roberts LJ 2nd. A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(23):9383-7.
25. Pratico D, Tangirala RK, Rader DJ, Rokach J, FitzGerald GA. Vitamin E suppresses isoprostane generation in vivo and reduces atherosclerosis in ApoE-deficient mice. *Nat Med*. 1998;4(10):1189-92.
28. Basu S, Eriksson M. Oxidative injury and survival during endotoxemia. *FEBS Lett*. 1998;438(3):159-60.
29. Basu S, Nozari A, Liu XL, Rubertsson S, Wiklund L. Development of a novel biomarker of free radical damage in reperfusion injury after cardiac arrest. *FEBS Lett*. 2000;470(1):1-6.
34. Basu S, Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in humans. *FEBS Lett*. 2000;468(1):33-6.
36. Pratico D, Iuliano L, Mauriello A, Spagnoli L, Lawson JA, Rokach J, et al. Localization of distinct F<sub>2</sub>-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1997;100(8):2028-34.
41. Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation*. 2004;109(14):1729-34.
44. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, Gaziano JM, Lynch SM, Shyr Y, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F<sub>2</sub>-isoprostanes) in smokers. Smoking as a cause of oxidative damage. *N Engl J Med*. 1995;332(18):1198-203.
53. Davi G, Ciabattini G, Consoli A, Mezzetti A, Falco A, Santarone S, et al. In vivo formation of 8-isoprostaglandin F<sub>2</sub>alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation*. 1999;99(2):224-9.
59. Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK, Hsu A, Topol EJ. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9374):2017-23.
63. Gniwotta C, Morrow JD, Roberts LJ 2nd, Kuhn H. Prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds, F<sub>2</sub>-isoprostanes, are present in increased amounts in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997;17(11):3236-41.
75. Minuz P, Patrignani P, Gaino S, Degan M, Menapace L, Tommasoli R, et al. Increased oxidative stress and platelet activation in patients with hypertension and renovascular disease. *Circulation*. 2002;106(22):2800-5.
78. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Prineas RJ, Vessby B, Basu S, et al. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence. *Circulation*. 2005;111(15):1985-91.
79. Montuschi P, Corradi M, Ciabattini G, Nightingale J, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, in exhaled condensate of asthma patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):216-20.
88. Ishihara O, Hayashi M, Osawa H, Kobayashi K, Takeda S, Vessby B, et al. Isoprostanes, prostaglandins and tocopherols in pre-eclampsia, normal pregnancy and non-pregnancy. *Free Radic Res*. 2004;38(9):913-8.
100. Basu S, Whiteman M, Matthey DL, Halliwell B. Raised levels of F(2)-isoprostanes and prostaglandin F(2alpha) in different rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(6):627-31.
102. Meagher EA, Barry OP, Burke A, Lucey MR, Lawson JA, Rokach J, et al. Alcohol-induced generation of lipid peroxidation products in humans. *J Clin Invest*. 1999;104(6):805-13.