

## Antioxidanter och åldrande – sista ordet inte sagt

Uppfattningen att antioxidanter skulle motverka åldrandet baseras på teorin om fria radikaler, som först formulerades av Harman 1956 [J Gerontol. 1956; 11:298-300] och som genom åren har visat sig vara livaktig. Den har utvecklats och finns numera i två varianter: den »starka« hypotesen, som postulerar att fria radikaler orsakar åldrandet, och den «svaga», som anser att åldersrelaterade degenerativa sjukdomar har komponenter som orsakas av fria radikaler.

**Fria radikaler** är reaktiva syre- och kväveföreningar. Oftast talar man om syreföreningar (ROS, reactive oxygen species), som tex superoxid och väteperoxid. De bildas som normala biprodukter, framför allt i mitokondriernas förbränning av syre till vatten. De har oparade elektroner i sina yttre skal och är därför mycket reaktiva men tjänar i små mängder som signalsubstanser, exempelvis vid apoptos (programmerad celledöd). I större mängder orsakar ROS oxidativ stress – uttalade skador på cellstrukturer. Olika antioxidativa enzymssystem skyddar mot sådana skador, exempelvis katalyserar superoxid-dismutaser (SOD) nedbrytningen av superoxid till syre och väteperoxid, medan katalaser spaltar väteperoxid till syre och vatten. Molekyler som betakaroten, vitamin A och vitamin E har också antioxidativa egenskaper.

**Epidemiologiska studier** har dock inte kunnat bekräfta den av teorin postulerade goda effekten av antioxidanter. Bjelakovic et al analyserade 68 randomiserade försök (232606 deltagare) med tillskott av olika antioxidanter och fann att betakaroten, vitamin A och vitamin E kunde öka mortaliteten i vissa subgrupper [JAMA. 2007;297:842-57]. Mortalitet kan ses som ett surrogatmått för åldrande. En finsk studie [Eur J Cancer Prev. 2006;15:103-7] följde under 11–15 år 29133 storrökare, som fick alfatokoferol och betakaroten. Man fann att den behandlade gruppen hade

»... då man slog ut SOD-2 (genen för det viktigaste SOD-enzymet i mitokondrier) ökade livslängden överraskande.«

## Portionsstorlekarna ökar – även i kokböckerna

USA är det land i världen som har flest feta. Otaliga exempel finns på hur portionsstorlekarna av bla snabbmat har ökat. Intressant är emellertid att denna nya attityd till portionsstorlekar slår igenom också i kokböckerna.

**Wansink och Payne** har gått igenom en klassisk amerikansk kokbok, »The joy of cooking«, från 1936 och 70 år framåt. De hittade 18 recept, som har återkommit i varje upplaga sedan bokens tillkomst. De fann att det totala kaloriinnehållet ökade för 14 av de 18 recepten och att medelinhållet i en maträtt ökade från 2100 till 3100 kalorier. Detta berodde på både tillagningstekniken och receptkomponenterna men också på den föreslagna portionsstorleken.

Receptet på kycklingumbo räckte till 14 portioner på 228 kalorier i 1936 års upplaga men till bara 10 portioner à 576 kalorier år 2006. Ofta har kokboksförfattarna följt med den allmänna trenden i samhället. Den som bakat brownies i samma elffasta form skar för 40 år sedan upp hela kakan i 30 bitar men vid millennieskiftet i bara 15 bitar.

Matvaror har blivit relativt billigare än de var under 1930-talet, och man kan alltså kosta på sig större portioner även av det skälet. Mycket av forskningen kring portionsstorlekar utgår från att det som tillagas och serveras också blir

signifikant ökad incidens av tobaksrelaterade cancerformer.

**Vid djurstudier** är det möjligt att genom att slå ut enstaka gener (knockout) studera betydelsen av deras produkter och därmed öka förståelsen för hur kroppens egna antioxidativa mekanismer fungerar. I nummer 2 av PLoS Genetics finns en intressant observation. Genom att successivt slå ut de olika SOD-generna har man kunnat studera deras effekt på rundmasken *Caenorhabditis elegans* livslängd. Man fann för de flesta SOD-gener ingen effekt, men då man slog ut SOD-2 (genen för det viktigaste SOD-enzymet i mitokondrier) ökade livslängden överraskande. Detta skedde till priset av långsammare mognad, färre avkommor, långsammare tarmfunktion och lägre syrgaskonsumtion – ett liv i slow-motion. Tidigare försök i ett annat laboratorium med SOD-2 -/-möss



Foto: IBL

För 40 år sedan räckte en sats brownies till 30 bitar och vid millennieskiftet till 15.

uppätet – men därom vet man egentligen mycket lite. I USA är ju portionerna ofta så stora att det är vanligt och socialt helt acceptabelt att lämna på tallriken utan att detta uppfattas som oförskämt, ens av husets värdinna. Därför vet man sällan hur många kalorier av varje portion som faktiskt konsumeras.

**Stephan Rössner**

professor, överviktsenheten, Karolinska Universitetssjukhuset Huddinge

Wansink B, et al. The joy of cooking too much: 70 years of calorie increases in classic recipes. *Ann Int Med.* 2009;150:291-2.

misslyckades, de dog inom 24 dagar efter födelsen, medan SOD-2 +/-möss hade normal livslängd men signifikant fler tumörer [Free Radic Biol Med. 2007;43: 477-503]. Detta motsäger tydligt den starka hypotesen, medan det är oklart hur det förhåller sig till den svaga.

Sammanfattningsvis kan man säga att piller som innehåller antioxidanter säkert är nyttiga för producenterna men för konsumenterna i bästa fall verkningslösa och i värsta fall skadliga. För den molekylärbiologiska förståelsen av cellens och organismens balansakt med fria radikaler och antioxidanter måste fler brickor falla på plats.

**Andrus Viidik**

professor emeritus, Wien, Österrike

Van Raamsdonk JM, et al. Deletion of the mitochondrial superoxide dismutase sod-2 extends lifespan in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS Genet.* 2009;5 (2): e1000361. doi: 10.1371/journal.pgen.1000361

## Barnmisshandel påverkar genuttrycket

Forskare från Kanada har upptäckt att individer som misshandlats som barn uppvisar ett förändrat uttryck av arvs-massan och att detta omfattar en gen som påverkar hur man reagerar på stress. Det visar en studie som presenteras i tidskriften *Nature Neuroscience*. Studien bygger på vävnad från hippocampus som inhämtats från 24 människor som avlidit till följd av suicid. Av dessa hade tolv utsatts för misshandel i barndomen, medan övriga tolv inte utsatts för detta. Därtill undersöktes hippocampusvävnad från tolv kontroller, som utgjordes av avlidna som inte suiciderat och som heller inte utsatts för misshandel som barn.

**Författarna har studerat** den neuronspecifika glukokortikoidreceptorn NR3C1 (neuron-specific glucocorticoid receptor) i hippocampus. Denna spelar en roll i hypofys-hypotalamus-binjurebark-axeln (hypothalamic-pituitary-adrenal axis eller HPA axis), vilken som bekant påverkar hur individen svarar på stress. Det visade sig att hos suiciderade som utsatts för misshandel i barndomen fanns lägre nivåer av mRNA för glukokortikoidreceptorn i hippocampusvävnad än hos både individer som suiciderat, men som inte utsatts för övergrepp, och kontrollerna.

Värt att notera är att forskarna inte hittade några skillnader i mRNA-nivåerna för receptorn mellan suiciderade

som inte utsatts för övergrepp och kontrollerna som dött av annan orsak än suicid. Forskarna noterade även skillnader mellan suicidgruppen som utsatts för övergrepp och övriga grupper avseende i vilken utsträckning en del av en promotorregion till genen var metylerad. Också detta kan påverka uttrycket av genen, då metylering av promotorregionen kan påverka transkriptionsfaktorers möjlighet att binda till regionen. I detta fall tror forskarna att det rör sig om transkriptionsfaktor NGFI-A (nerve growth factor-inducible protein A), som inte kan binda lika effektivt till den metylerade promotorregionen, vilket leder till sänkt uttryck av NR3C1, något som i förlängningen kan resultera i påverkan på individens stresstålighet. Sammantaget innebär rönen således att författarna funnit en potentiell genetisk bas för hur ett svårt trauma i barndomen kan påverka individen senare i livet och göra denne mer känslig för stress.

NR3C1-receptorn är belägen på kromosom 5 och utgörs av 80 kilobaspar. En bidragande anledning till att receptorn fångat forskarnas intresse är att humanstudier indikerat en korrelation mellan svåra depressiva tillstånd och sänkt uttryck av glukokortikoidreceptorn. Att svåra händelser i barndomen kan påverka en individs liv och göra denne mer sårbar för stress är givetvis ingen nyhet. Men under senare tid har

forskning presenterats som visar en potentiell molekylär grund för hur detta kan ske.

**Djurstudier** har t ex visat att uttrycket av just glukokortikoidreceptorn i hippocampus påverkas hos nyfödda råttor när de slickas av sina mammor, ett omvårdnadsbeteende bland råttmödrar som tar hand om sina nyfödda barn. Ett annat exempel är en studie som nyligen presenterades i tidskriften *Archives of General Psychiatry* (refererad i *Läkartidningen* under *Nya rön* i nummer 9/2009), vilken visade att individer som utsatts för övergrepp som barn löper ökad risk för kroniskt trötthetssyndrom och därtill uppvisar förändrade kortisolnivåer i vuxen ålder. Det bör givetvis noteras att den aktuella studien är liten, bara 36 personer finns inkluderade inklusive de tolv kontrollerna. Detta gör att resultaten måste verifieras i fler och större studier. Studien är dock ett typexempel på en sk epigenetisk undersökning. Epigenetik är ett forskningsfält som uppmärksammats kraftigt under senare tid. I korthet innebär detta studier kring hur uttrycket av vårt genom påverkas av faktorer i miljön.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist  
anders.hansen@sciencecap.se

Nat Neurosci. doi: 10.1038/nn.2270

## Huvudvärk kan påverkas av vädret

Många migränpatienter har uppgett att deras besvär påverkas av vädret. Nu har vetenskapligt stöd för detta presenterats av en grupp amerikanska forskare, som publicerar sina rön i tidskriften *Neurology*. Författarna har utgått från 7054 individer som under perioden 2000–2007 sökte en akutmottagning i Boston för huvudvärksrelaterade problem. Av dessa diagnostiserades 2250 med migrän, medan 4803 fick diagnosen spänningshuvudvärk eller ospecificerad huvudvärk.

Forskarna har också inhämtat meteorologiska data från de dagar då individerna sökte akuten. De parametrar som följdes inkluderar temperatur, lufttryck och luftfuktighet. Även halten av luftföroreningar som kväveoxid och svavel-dioxid noterades. Resultaten visar sammanlagt att hög lufttemperatur en given dag var korrelerat med fler sökande

för huvudvärk, samtliga huvudvärksformer inräknade. En temperaturökning med 5 °C i genomsnittstemperatur under 24 timmar var korrelerat med 7,5 procent fler sökande på akutmottagningen för huvudvärk. Sänkt lufttryck två till tre dagar innan individen sökte sjukhus var likaså kopplat till fler sökande. Sambandet mellan lågt lufttryck och sökande för huvudvärk var dock svagare än för temperatur och avsåg främst huvudvärk av icke-migräntyp. Någon koppling mellan luftföroreningar och antal sökande för huvudvärk noterades inte i studien.

Som en, måhända långsökt, långsiktig följd av global uppvärmning skulle man således kunna tänka sig att fler får besvär med migrän och annan huvudvärk, spekulerar forskarna. De skriver vidare att kostnaderna relaterade till migränhuvudvärk uppgår till 17 miljarder dol-



En temperaturökning på i genomsnitt fem grader ökade antalet huvudvärkspatienter på en akutmottagning.

Foto: SPL/IBL

lar per år i USA, runt 150 miljarder kronor, i termer av sjukvårdskostnader och uteblivet arbete. De prevalenssiffror för migrän som anges brukar variera något beroende på studie, men ca 5 procent av alla vuxna män och 15 procent av kvinnorna beräknas lida av sjukdomen, som tros ha fått sitt namn från det grekiska ordet hemikranion, som betyder »halva huvudskålen«, något som givetvis syftar på att huvudvärken ofta är ensidig.

**Anders Hansen**

läkare, frilansjournalist

*Neurology*. 2009;72:922-7.