

Nitrat och nitrit

– kan det vara nyttigt?

Enligt det klassiska synsättet är nitrat en substans som kan omvandlas till cancerframkallande ämnen. Idag finns dock nya rön som tyder på att nitrat även kan bidra till viktiga fysiologiska funktioner som lokalt skydd av magslemhinnan och reglering av blodflöde.



>> text: **Emmelie Jansson**, med dr, Institutionen för Fysiologi och Farmakologi, Karolinska Institutet, Stockholm (sedan 2008-09-08 Scientific Adviser, CSL Behring, Stockholm), **Joel Petersson**, med dr, Integrativ Fysiologi Medicinsk Cellbiologi, Uppsala Universitet, **Jon Lundberg**, professor, Institutionen för Fysiologi och Farmakologi, Karolinska Institutet. emmelie.jansson@ki.se

För allmänheten är både nitrat (NO₃⁻) och dess reducerade form nitrit (NO₂⁻) mest kända som oönskade och skadliga kemikalier. Biologer, å andra sidan, ser dem som inaktiva restprodukter från den kroppsegna nedbrytningen av kväveoxid (NO). Under det senaste årtiondet har dock detta enkla synsätt börjat ifrågasättas, då det har visat sig att nitrit och nitrat från maten kan återbildas till kväveoxid i blod och vävnad (1, 2). Dessa fynd har förändrat forskarnas syn på dessa joner.

Nitratets väg

När vi äter nitratrika livsmedel tas nitraten först upp i tarmarna för att via blodbanan ta sig till spottkörtlarna där det av okänd anledning ansamlas. I munhålan omvandlas sen utsöndrat nitrat till nitrit av de bakterier som lever där i symbios med oss (3). Till skillnad från kroppens egna celler har bakterier i munfloran enzymer som behövs för denna omvandling. Resultatet blir en saliv med hög koncentration av nitrit som sväljs.

I magsäckens sura miljö omvandlas

nitrit till kväveoxid. Hos friska människor finner man därför mycket höga nivåer av kväveoxid i gas från magen, faktiskt i så pass hög nivå att gasen kan jämföras med det som anses vara skadliga miljöföroreningar.

För det är som en miljöförorening kväveoxid först blev känt, och det har funnits en stor oro för att kväveoxider är ett hot mot vår hälsa. Kväveoxider bildas bland annat vid förbränning av organiskt material och finns i höga mängder i tobaksrök och bilavgaser. Inom lantbruket finns kväveoxidföreningar också i gödsel och då framförallt i form av nitrat.

Forskning på senare år har dock visat att kväveoxid har en mängd betydelsefulla funktioner i kroppen och dessa upptäckter tilldelades Nobelpriset 1998.

Kväveoxid nyckelroll

Kväveoxid bildas av en mängd celltyper och spelar en nyckelroll vid till exempel reglering av blodflöde, nervtransmission och i vårt immunförsvar (4). Stora mängder kväveoxid hämmar tillväxten av bakterier, virus

och tumörceller och utgör således ett viktigt redskap i kroppens bekämpning av dessa.

Den klassiska syntesvägen för kväveoxid är enzymatisk via kväveoxidsyntas, som katalyserar reaktionen mellan substraten arginin och molekylärt syre. När kväveoxid bildas i kroppen omvandlas det snabbt via oxidering till nitrit och nitrat. Dessa joner var länge ansedda som, i bästa fall, inerta restprodukter utan biologisk effekt, eller i värsta fall som cancerframkallande substanser i dricksvatten och kött.

Den cancerframkallande effekten ges dock inte av nitrat och nitrit direkt, utan av så kallade nitrosaminer. Nitrosaminer bildas genom att nitrit eller kväveoxid reagerar med vissa aminer. Reaktionen sker lättast under sura förhållanden (pH 2-4), och kan ske både i livsmedel vid lagring och tillagning och i människokroppen, till exempel i magsäcken.

Binder till blod

På grund av rädslan för nitrosaminbildning kontrolleras halterna av



Foto: iStockphoto.com

Nitrathalten i dricksvatten kontrolleras noggrant.

nitrat i dricksvattnet noggrant och vi hör inte sällan larmrapporter i medierna om halterna av nitrit och nitrat i kött och fisk. Nitrit kan också binda till röda blodkroppar och medföra en försämrad syretransport, på grund av att hemoglobin omvandlas till met-hemoglobin. Spädbarn är speciellt känsliga för denna effekt, och deras intag av nitrat och nitrit bör därför begränsas.

På senare tid har dock forskningen tagit nya vändningar, och flera spännande forskningsrapporter utmanar dogmen att nitrat endast är av ondo. Istället verkar nitrat och nitrit kunna skydda mot både magsår och ischemisk sjukdom, åtminstone i djurmodeller (3, 4).

Kan motverka biverkningar

Det har visats att höga halter av kväveoxid i magsäcken är av mycket stor betydelse för upprätthållandet av magens välbefinnande. Studier på råttor visar att intag av kväveoxid-donatorer kan öka slemproduktionen i magen, något som resulterar i ett tjockare skyddande slemskikt (5).

Sur nitrit ökar dessutom blodflödet i slemhinnan och slemtjockleken i råttans mage (6).

Vidare finns det studier på råttor som visar att nitrat i fodret har en skyddande effekt för uppkomst av stressinducerade magsår (7). I förlängningen innebär detta att intag av nitratrik föda, till exempel gröna bladgrönsaker, skulle kunna ha en skyddande effekt mot uppkomst av vanliga biverkningar från substanser i smärtstillande och antiinflammatoriska läkemedel, som till exempel acetylsalicylsyra och ibuprofen.

Det är känt sedan länge att intag av denna typ av läkemedel är förenat med mer eller mindre allvarliga magtarm biverkningar. Den vanligaste av dessa är magsår som mest troligt beror på en hämning av prostaglandiner som bidrar till att skydda slemhinnan.

Två nyligen publicerade studier från vårt laboratorium visar att en veckas intag av nitrat i dricksvattnet, motsvarande ca 300 g spenat om dagen, kan skydda råttor mot magsår till följd av smärtstillande och

antiinflammatoriska läkemedel. Den uppnådda effekten sker genom en ökning av magens skyddssystem där ökad slemtjocklek och blodflöde är två viktiga faktorer (8, 9).

Kärlvidgande

En annan intressant aspekt är att bildningen av kväveoxid från nitrit inte bara sker i magens sura miljö utan även i syrefattig vävnad under till exempel en hjärtinfarkt (10, 11). I denna situation fungerar kroppens normala produktion av kväveoxid dåligt på grund av att de enzymer som då behövs kräver syre. Vävnaden är dock i stort behov av den kärlvidgande kväveoxiden för att öka blodtillförseln till det drabbade området. Det verkar då som att nitriten i blodbanan omvandlas på plats till kväveoxid, vilket medför att kärlen vidgas och blodtillförseln ökar.

Man kan alltså säga att nitrit fungerar som ett lager av bioaktiv kväveoxid, redo att aktiveras vid behov. Denna pool fylls konstant på av nitrat som vi får i oss via födan. Det finns ett flertal studier som tydligt visar skyddande effekter vid hjärtinfarkt och stroke i djurmodeller. Även studier på människa visar att doser av dietärt nitrat som kan uppnås i nitratrika måltider kan sänka blodtrycket hos friska frivilliga med så mycket som 10 mm Hg (12, 13).

Behov av humanstudier

Forskningen kring nitrat och nitrit belyser också betydelsen av våra bakterier i munhålan, ty utan dessa, ingen omvandling av nitrat till nitrit, som alltså ombildas till kväveoxid i magsäcken. Den blodtryckssänkande effekten kunde till exempel hämmas om försökspersonerna spottade under försöket (3 timmar) och då alltså inte svalde den nitratrika saliven (12). Även hos råttor som munsprejats med bakteriedödande klorhexidin, som finns i vanlig munskölj, fann man mindre effekter på blodflöde och slemhinnetjocklek (14).

Sammanfattningsvis finns det en framväxande bild av hur nitrat-nitrit-kväveoxid-systemet kan ha viktiga fysiologiska funktioner, så som lokalt





Foto: Birgitta Hultberg-Olsson

Spenat och sallad är exempel på grönsaker som är rika på nitrat.

skydd av magslemhinnan och reglering av blodflöde, samt en skyddande effekt mot vävnadsskada vid hjärtinfarkt. Det är välkänt att en kost rik på grönsaker skyddar mot uppkomst av hjärt-kärlsjukdomar, men exakt vad i grönsakerna som skyddar vet man inte. Kostfiber och antioxidanter har föreslagits bidra till dessa positiva effekter.

En nyare hypotes är att även det höga nitratinnehållet bidrar. För att klargöra betydelsen av nitrat och nitrit i maten finns dock ännu ett stort behov av ytterligare studier. Speciellt viktigt är det att i studier på människor bekräfta fynd som hittills endast visats med djurmodeller. ●●

Referenser

1. Lundberg JO, et al. The nitrate-nitrite-nitric oxide pathway in physiology and therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*, 2008; 7: 156-67.

2. Gladwin MT et al. The emerging biology of the nitrate anion. *Nat Chem Biol* 2005; 1: 308-14.

3. Lundberg JO et al. Nitrate, bacteria and human health. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 593-602.

4. Moncada, S et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109-42.

5. Phillipson M, et al. The gastric mucus layers: constituents and regulation of accumulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008.

6. Bjorne HH, et al. Nitrite in saliva increases gastric mucosal blood flow and mucus thickness. *J Clin Invest* 2004; 113: 106-14.

7. Miyoshi M, et al. Dietary nitrate inhibits stress-induced gastric mucosal injury in the rat. *Free Radic Res* 2003; 37: 85-90.

8. Jansson EA, et al. Protection from nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers by dietary nitrate. *Free Radic Biol Med* 2007; 42: 510-8.

9. Petersson J, et al. Dietary nitrate increases gastric mucosal blood flow and mucosal defense. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G718-24.

10. Duranski MR, et al. Cytoprotective effects of nitrite during in vivo ischemia-reperfusion of the heart and liver. *J Clin Invest* 2005; 115: 1232-40.

11. Cosby K, et al. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat Med* 2003; 9: 1498-505.

12. Webb AJ, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 2008; 51: 784-90.

13. Larsen FJ, et al. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2006; 355: 2792-3.

14. Petersson J, et al. A critical role of oral commensal bacteria in bioactivation of dietary nitrate 2008. Submitted to PLoS One.

Nitrat och nitrit i maten

- Förutom att grönsaker är en av våra huvudsakliga näringskällor, rika på fibrer och vitaminer, innehåller de även stora mängder nitrat (NO₃-). Exempel på grönsaker som är rika på nitrat är spenat, sallad och rödbeta, som kan innehålla så mycket som 3-4000 mg/kg. Nitrat kan också finnas i dricksvattnet, speciellt i jordbruksbygder.
- Nitrit (NO₂-) finns också naturligt i vissa livsmedel, men vanligen i relativt låga halter. Däremot tillsätts nitrit till bland annat charkuteriprodukter, där det används som konserveringsmedel och för att bibehålla en tilltalande röd färg. Normalt uppgår nitrithalten till max 150 mg/kg färdig produkt. Barnmat får innehålla max 200 mg nitrat/kg.
- Accepterat dagligt intag (ADI) är för nitrat 3,7 mg/kg kroppsvikt, och för nitrit 0,06 mg/kg kroppsvikt, uttryckt som nitrat- respektive nitritjon. ADI anger hur mycket en människa kan utsättas för av ett ämne under hela sin livstid utan att det medför någon hälsorisk. Värdet uttrycks i till exempel milligram per kilo kroppsvikt och dag.