

KAN FEDTSYRER BRUGES SOM MEDICIN?

Fedtsyrer kan virke forebyggende og måske endda modvirke type 2 diabetes ved at aktivere specifikke receptorer i cellerne, der øger insulinudskillelsen og insulinfølsomheden. En fedtsyre i pinjekerneolie har vist sig særlig effektiv til at sænke blodsukkeret hos mus, og den bliver nu testet på mennesker.



Type 2 diabetes er i dag den mest udbredte form for diabetes i verden – cirka 425 millioner mennesker i verden lider af diabetes, og af disse har mere end 80% type 2 diabetes. Tidligere kaldte man type 2 diabetes for gammelmandssukkersyge, men i dag er der også mange unge der rammes af sygdommen, faktisk helt ned til 3-årige børn. Når man lider af type 2 diabetes, producerer kroppen enten ikke nok af hormonet insulin, der sikrer et stabilt blodsukkerniveau, eller også er insulinfølsomheden nedsat; dvs. kroppen reagerer ikke godt nok på det insulin, der dannes. Ofte er det en kombination af de to ting. Type 2

diabetes kan ikke helbredes, så når man får konstateret sygdommen, må man ændre sin livstil til sund mad og motion, og man må tage lægemidler, der hjælper kroppen med at holde et stabilt blodsukker.

Men måske er der et alternativ til lægemidler – nemlig at bruge produkter udvundet fra fødevarer og som har en forebyggende eller sundhedsfremmende effekt. Man kalder på engelsk sådanne produkter for nutraceuticals, som er en sammentrækning af ordene "nutrition" (ernæring) og "pharmaceuticals" (lægemidler). Dette begreb findes ikke i den danske lovgivning, hvor det er opdelt i

kosttilskud og naturlægemidler. Selvom det er kendt, at forskellige fødevarer som fiberrig kost og kaffe kan have en positiv effekt på metaboliske sygdomme som diabetes, så kender man sjældent de aktive ingredienser eller deres virkningsmekanisme.

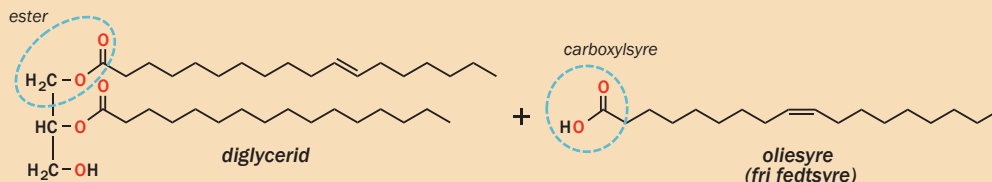
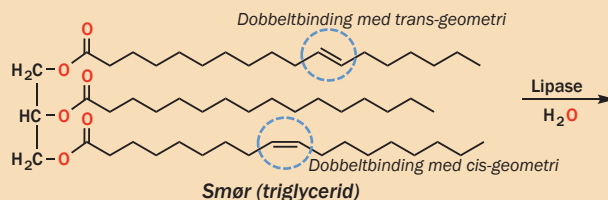
Interessante receptorer

I vores forskningsprojekt har vi undersøgt, hvordan man kan påvirke både insulinudskillelsen og insulinfølsomheden gennem aktivering af to fedtsyrereceptorer kaldet FFA1 og FFA4 ved hjælp af fedtsyrer, der findes i fødevarer. Receptorerne er proteiner, der sidder i cellemembranen og kan sende signaler fra

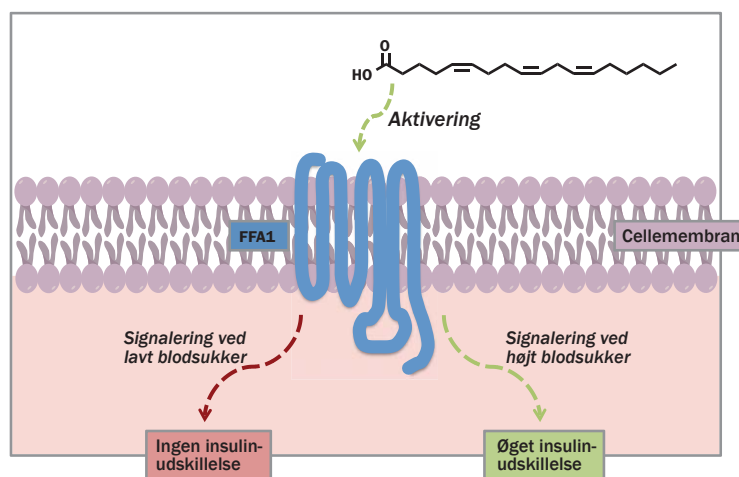


Forfatter
Elisabeth Rexen Ulven er adjunkt ved Institut for Lægemediddesign og Farmakologi, Københavns Universitet. Hun forsker i medicinalkemi inden for metaboliske sygdomme.
eru@sund.ku.dk

Figuren viser processen fra triglycerid til fri fedtsyre i kroppen. På figurene er også vist dobbeltbindinger med henholdsvis cis- og trans-geometri. Er carbonatomer i en kæde med en dobbeltbinding placeret på samme side af dobbeltbindingen kaldes det cis-isomeri. Er carbonatomerne derimod placeret på hver sin side af dobbeltbindingen kaldes det trans-isomeri.



En carboxylsyre (COOH) er en funktionel gruppe der består af et carbonatom med en dobbeltbinding til det ene O (oxygen-atom) og en enkeltbinding til OH (hydroxygruppe). En ester (COOR) er en funktionel gruppe, der ligner carboxylsyren, men hvor oxygen er bundet til et carbonatom i stedet for hydrogen.



Aktivering af FFA1-receptoren i en insulinudskillende celle i bugspytkirtlen ved lavt og højt blodsukkerniveau.

ydersiden til indersiden af cellen, hvis de aktiveres af fedtsyrer, og vil dermed være med til at regulere for eksempel hormonudskillelsen i kroppen. De to receptorer findes forskellige steder i kroppen, blandt andet på tarmceller og på celler i bugspytkirtlen. Aktivering af FFA1 øger glukosestimuleret insulinudskillelse, det vil sige, at hvis blodsukkeret er for lavt, vil aktivering ikke øge insulinudskillelsen, og man risikerer derfor ikke som bivirkning at få for lavt blodsukker, noget som er et problem med en del diabetes-medicin. Aktivering af FFA4 har vist sig at have en gavnlig effekt på insulinfølsomheden og have en betændelseshæmmende effekt. Derudover beskytter begge receptorerne bugspytkirtlen, der netop er det organ, der udskiller insulin.

Yderligere fremmer de udskillelsen af andre glukoseregulerende og appetitregulerende hormoner. Men hvilke fedtsyrer er de bedste, og i hvilke fødevarer findes de?

Fedtstoffets anatomi

Næsten alle fedtstoffer indeholder fedtsyrer, og den mest almindelige type fedtstof i vores kost er triglycerider. Et triglycerid består af glycerol, der er et lille sukkermolekyle, og tre fedtsyrer, der er bundet til glycerol ved hjælp af såkaldte esterbindinger. De tre fedtsyrer kan være identiske, men er oftest forskellige, og det er sammensætningen, der afgør om triglyceriderne er faste eller flydende. En fedtsyre består af en carboxylsyre (COOH) med en kæde af carbonatomer, der kan have forskellig længde afhæn-

gig af typen. En vigtig egenskab ved denne carbonkæde er, om den indeholder dobbeltbindinger eller ej. Hvis den ingen dobbeltbindinger har, kaldes fedtsyren for mættet, og den slags fedtsyrer findes i store mængder i kokos- og palmeolie samt i kød. Hvis carbonkæden indeholder dobbeltbindinger kaldes den umættet. Enkeltumættede fedtsyrer har som navnet siger kun en enkelt dobbeltbinding, og dem finder man især i planteolier. Et eksempel er oliesyre, som er den mest almindelige fedtsyre i fødevarer og som findes i store mængder i olivenolie og rapsolie. Hvis carbonkæden indeholder flere dobbeltbindinger kaldes den flerumættet, og disse fedtsyrer findes i fiskeolie og næsten alle planteolier.

Receptorerne FFA1 og FFA4 aktiveres af frie fedtsyrer. Så når vi primært får fedtstof ind i kroppen i form af triglycerider, skal de enkelte fedtsyrer først frigives fra triglyceriderne, hvilket enzymer kaldet lipaser sørger for.

Det første, vi gjorde i vores forskningsprojekt, var at udvælge en masse frie fedtsyrer og undersøge, om de kunne aktivere de to receptorer og ved hvilken koncentration. Vi testede mættede fedtsyrer, enkeltumættede fedtsyrer, flerumættede fedtsyrer; oxiderede fedtsyrer (der både findes i nogle planteolier men også kan dannes i kroppen ud fra andre fedtsyrer); og forgrenede

Fedtsyrer

En fedtsyre er en hydrocarbonkæde med en carboxylsyre (COOH) i den ene ende. Carboxylsyren binder til vand (den er hydrofil), og hydrocarbonkæden frastøder vand (den er hydrofob eller lipofil). Det gør, at fedtsyren binder til både vand og fedt, og den er derfor effektiv som sæbe. Naturligt forekommende fedtsyrer indeholder oftest et lige antal carbonatomer, mens for eksempel bakterier og drøvtyggere kan have fedtsyrer med både lige og ulige kædelængder.

Typer af fedtsyrer

Fedtsyrer inddeles i kortkædede fedtsyrer, der har færre end 6 carbonatomer, mellemkædede fedtsyrer, der har 6-12 carbonatomer, langkædede fedtsyrer, der har 13-22 carbonatomer og meget langkædede fedtsyrer, der har mere end 22 carbonatomer. Derudover inddeles fedtsyrerne som beskrevet i teksten efter antallet af dobbeltbindinger i mættede og umættede fedtsyrer. I de fleste naturlige fedtsyrer har alle dobbeltbindinger såkaldt cis-geometri, så fedtsyrekæden får et "knæk" ved dobbeltbindingen. Det gør, at fedtsyrekæderne pakker dårligere sammen, og at olien derved får et lavere smeltepunkt. Dermed er olier med mange dobbeltbindinger, som majsolie og pinjekerneolie, flydende, mens kokosolie, palmeolie og animalsk fedt er faste ved stuetemperatur.

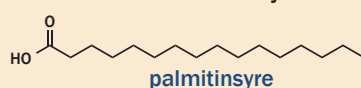
Nogle fedtsyrer har dobbeltbindinger med såkaldt trans-geometri, og de kaldes transfedtsyrer. Disse er i de fleste tilfælde kunstigt fremstillet, for eksempel dannes transfedt-

fedtsyrer (der er mere sjældne og blandt andet findes i små mængder i komælk).

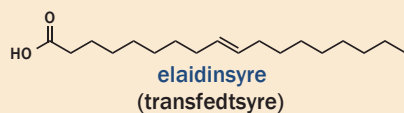
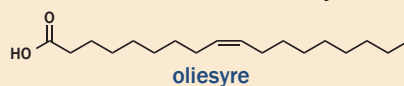
Test af pinjekerneolier

Flere forskellige typer af de frie fedtsyrer kunne aktivere receptorerne, men der var stor forskel på, hvor effektive de forskellige fedtsyrer var på de to receptorer. Det har både

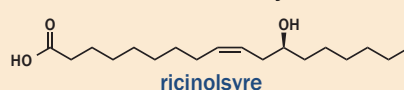
Mættet fedtsyre



Enkeltumættede fedtsyrer



Oxideret fedtsyre



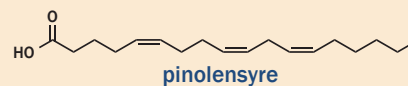
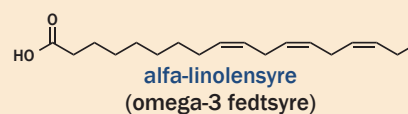
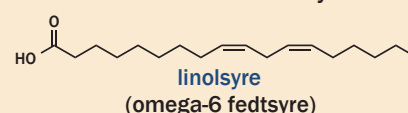
syren elaidinsyre ved kemisk margarinefremstilling. Transfedtsyrer er kendt for at have dårlige effekter på sundhed, og i Danmark er der strenge restriktioner på brugen af transfedtsyrer i fødevarer, men de bruges stadig ubegrænset i mange andre lande.

Essentielle fedtsyrer

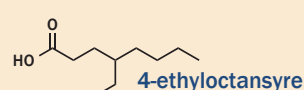
Omega-3 fedtsyrer og omega-6 fedtsyrer er essentielle fedtsyrer, hvilket betyder at kroppen har behov for dem, men ikke selv kan syntetisere dem, ligesom vitaminer. Andre umættede fedtsyrer kan kroppen selv danne ud fra mættede fedtsyrer ved hjælp af enzymer. Omega er det sidste bogstav i det græske alfabet og bruges som betegnelse for det sidste carbonatom i fedtsyrekæden. Omega-3 betyder altså, at den første dobbeltbinding findes ved tredje carbonatom fra modsatte ende af der, hvor carboxylsyren sidder. Eksempler på vigtige omega-3

en betydning, hvor lange de frie fedtsyrer er, hvor mange dobbeltbindinger der er, og hvor de sidder i fedtsyrekæden. Pinjekerner indeholder et af de mest interessante og aktive stoffer, nemlig pinolensyre, der aktiverer begge receptorer cirka lige effektivt. Pinolensyre er en flerumættet fedtsyre, men den er lidt speciel fordi dobbeltbindingen

Flerumættede fedtsyrer



Forgrenet fedtsyre



fedtsyrer er alfa-linolensyre, der primært kommer fra planteolier, og docosahexaensyre (bedre kendt som DHA – docosa betyder 22 carbonatomer og hexaen betyder 6 dobbeltbindinger), der blandt andet findes i fiskeolie.

Oxiderede fedtsyrer

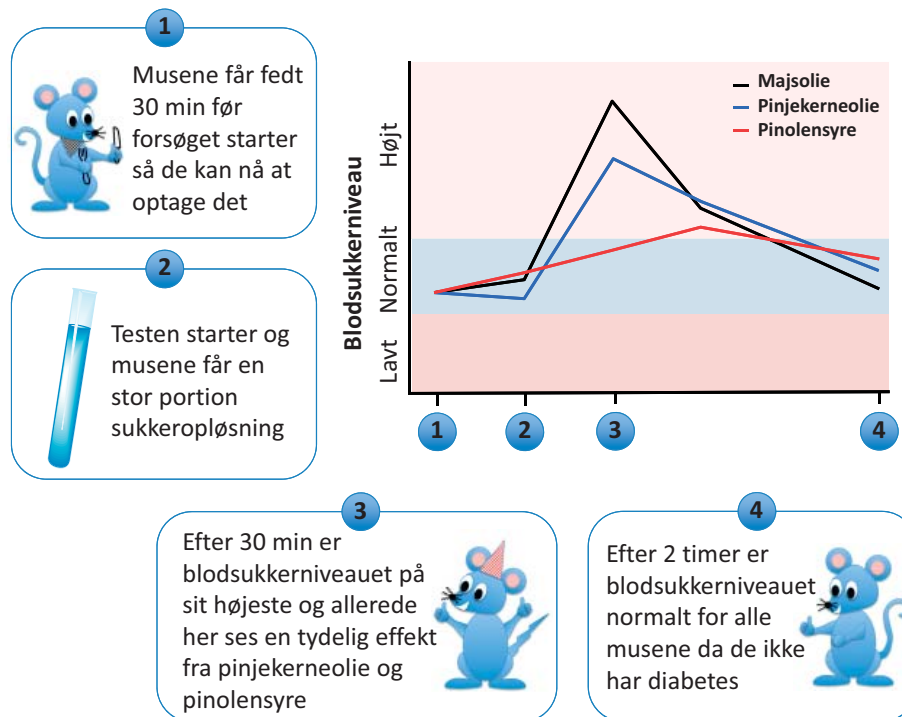
Oxiderede fedtsyrer indeholder et eller flere oxygenatomer udover dem, som findes i carboxylsyren, for eksempel i form af hydroxygrupper eller ketoner, et sted på carbonkæden. Disse dannes ofte i kroppen, men findes også i planter, fx indeholder amerikansk olie 85% ricinolsyre.

Forgrenede fedtsyrer

Forgrenede fedtsyrer er ikke så almindelige i planter og dyr og er ofte kun forgrenet med en enkelt methylgruppe. Et eksempel på en naturlig forgrenet fedtsyre er 4-ethyl-octansyre der findes i oste og andre aromatiske fødevarer.

gerne er lidt anderledes placeret i kæden sammenlignet med de fleste andre flerumættede fedtsyrer, og det er derfor ikke en fedtsyre, som kroppen selv kan danne. De forskellige typer af pinjekerner indeholder forskellige mængder af pinolensyre, hvor koreanske og sibiriske pinjekerner er kendt for at indeholde mest (cirka 20% pinolensyre).

Glukosebelastningstest i mus



Forslag til yderligere læsning:
Activity of dietary fatty acids on FFA1 and FFA4 and characterisation of pinolenic acid as a dual FFA1/FFA4 agonist with potential effect against metabolic diseases, *British Journal of Nutrition* (2015), 113, 1677–1688.

www.ffarmed.dk

Vi købte 4 forskellige pinjekerneolier og undersøgte sammensætningen i laboratoriet, før vi valgte den olie, der havde størst indhold af pinolensyre. Blandt de fire olier indeholdt den bedste olie 21% pinolensyre, mens den dårligste olie havde et overraskende lavt indhold (8%), som tyder på, at olien muligvis var fortyndet med en anden olie, da pinjekerneolie sammenlignet med mange andre olier er forholdsvis dyr.

Virker godt på mus

Selvom receptorerne i mennesker og mus ofte ligner hinanden meget, kan små ændringer i aminosyresekvensen påvirke stoffernes aktivitet. Det har vi tidligere oplevet med syntetiske stoffer, men pinolensyre viste samme aktivitet på musevarianterne af FFA1 og FFA4, og vi valgte derfor at gå videre med at undersøge effekten i mus. Det vigtigste var at undersøge, om pinolensyre har den glukosesænkende effekt, som behøves for at modvirke type 2 diabetes. Vi lavede derfor en glukosebelastningstest i mus på samme måde, som når man undersøger, om mennesker lider af diabetes. Musene faster

natten over og får så en stor portion sukker, så blodsukkerniveauet bliver meget højt, og over tid måler man, hvor gode de er til at sænke blodsukkeret. Men modsat en almindelig glukosebelastningstest fik musene en halv time inden forsøget enten pinjekerneolie, ren pinolensyre eller majsolie som kontrol. Vi valgte majsolie som kontrol, fordi olien indeholder stort set de samme fedtsyrer som pinjekerneolie med undtagelse af pinolensyre. Efter 30 min er blodsukkerniveauet næsten på sit højeste for alle musene, og vi kunne tydeligt se, at pinjekerneolie havde en sænkende effekt på blodsukke-

ret, mens den frie pinolensyre gav den største effekt. Det tyder på, at pinjekerneolie og ren pinolensyre øger insulinudskillelsen sammenlignet med majsolie. Efter to timer var blodsukkerniveauet næsten normalt for alle musene, da de ikke havde diabetes.

Efter de gode resultater i mus er vi nu nået til sidste del af vores forskningsprojekt – at undersøge om pinjekerneolie kan bruges som nutraceutical i enten forebyggelsen eller behandlingen af type 2 diabetes. De første kliniske forsøg er allerede i gang, og vi venter spændt på resultaterne. ■

Forskningsprojektet FFARMED

Titlen på forskningsprojektet **FFARMED** står for: Free fatty acid receptor mediated effects of food on metabolic diseases og er et forskningsprojekt, der har til formål at undersøge effekten af fødevarer og fødevarerestoffer på metaboliske sygdomme som type 2 diabetes gennem aktivering af fedtsyrereceptorer som FFA1 og FFA4. FFARMED er et internationalt forskningsprojekt, der har kørt siden 2012 og involverer 8 forskningsgrupper i Danmark, England, Skotland og Tyskland samt virksomhederne Arla og Biosym. Projektet er støttet af Det Strategiske Forskningsråd og InnovationsFonden. Se mere på www.ffarmed.dk