



Foto: Sjöberg Classic

Arvet, miljön och evolutionen. Det är många faktorer som samverkar och som uttrycker sig i det moderna samhällets sjukdomspanorama.

Autoimmuna sjukdomar i evolutionsperspektiv

Att kosten är en viktig komponent i till exempel hjärt-kärlsjukdom är de flesta på det klara med. Men vilken roll spelar kosten när det gäller autoimmuna sjukdomar? I detta utdrag ur Staffan Lindebergs kommande bok "Maten och folksjukdomarna – ett evolutionsmedicinskt perspektiv" (Studentlitteratur), ger författaren ett antal exempel på kostfaktorer som kan ha betydelse i sammanhanget.

En lång rad sjukdomar orsakas av autoimmuna reaktioner, varvid immunsystemet går till angrepp mot kroppens egna celler och vävnader. I västvärlden anses omkring 5 procent av befolkningen ha drabbats av någon autoimmun sjukdom [1].

Det finns många tankar kring upp-

komsten av autoimmunitet vilka i huvudsak baserar sig på molekylärbiologiska studier [1, 2]. Här presenteras ett par av de mekanismer som ter sig relevanta med hänsyn till nutrition i evolutionsperspektiv. Därefter diskuteras några autoimmuna sjukdomar som mer eller mindre hypotetiskt kan förebyggas genom återgång till

mer ursprungliga kostvanor. Paleolitisk* eliminationsdiet (uteslutningdiet) beskrivs slutligen som en tänkbar behandling vid pågående autoimmun sjukdom.

Relevanta mekanismer

Under hundratals miljoner år har våra förfäders infektionsförsvar angripit bakterier och virus bland annat genom att identifiera proteiner på deras yta och lärt sig att känna igen dem när de återkommit. På så vis har immunitet uppstått, och vid ny smitta har infektionsförsvaret kunnat slå tillbaka snabbt och effektivt.

Vid autoimmunitet förlorar immunsystemet på något sätt den grundläggande förmågan att skilja mellan egna och främ-

* *Paleolitisk, som under äldre stenåldern – paleoliticum.*

- Ceralier och bönor har flera ogynnsamma effekter som teoretiskt kan bidra till autoimmunitet.
- Dietära proteiner från mjölk, cerealier eller bönor kan eventuellt starta autoimmunitet genom en struktur som liknar kroppsegna proteiner.

mande proteiner. Vi är tvungna att äta men riskerar då få i oss proteiner som kan aktivera immunsystemet om de tar sig genom tarmepitelet in i kroppen [3].

- *Ökad mängd potentiella antigen i tarmen.* Tre faktorer i icke-paleolitisk kost ökar koncentrationen av potentiella antigen i tarmen: 1) konsumtion av "artfrämmande" proteiner från mjölk, cerealier och bönor, 2) minskad spjälkning av dietära proteiner på grund av trypsin- och chymotrypsininhibitorer (en sorts enzymhämmare) i cerealier och bönor [4-9] samt 3) växtlektinorsakad rubbning av tarmfloran med överväxt av antigenproducerande bakterier [10].

- *Ökad tarmpermeabilitet.* För att ospjälkade proteiner och peptider inte ska ta sig in i kroppen är tarmens epitelceller tätt klistrade intill varandra genom så kallade tight junctions (zonulae occludentes)

[11]. Lektiner i bönor och spannmål öppnar dessa tight junctions och ökar därmed tarmens genomsläpplighet för oönskade molekyler [12-15]. När bakterier i tarmen producerar lektiner kan det ibland få dramatisk effekt på sjukdomsbilden hos värden just genom ökad tarmpermeabilitet [16]. Även glykoalkaloider i potatis, särskilt friterad, har visats öka tarmpermeabiliteten [17]. Bakteriell överväxt i tunn-tarmen är ytterligare en faktor som kan öka permeabiliteten [18].

- *Ökad kär/permeabilitet.* Andra barriärer som ingår i skyddet mot autoimmunitet är t.ex. blod-hjärnbarriären och blod-testikelbarriären. Innanför dessa ligger kroppens egna antigen skyddade för immunsystemets celler och proteiner. Blod-hjärnbarriärens genomsläpplighet för främmande proteiner har visats öka vid tillförsel av vetelektin [19-21].

- *Korsreaktion (molecular mimicry).* En ofta föreslagen mekanism bakom autoimmunitet är korsreaktion som uppstår genom att ett kroppseget protein är förvillande likt ett utifrån kommande protein (från kosten och/eller någon mikroorganism) [3, 22]. I en missriktad attack mot det främmande proteinet utvecklas autoimmunitet med destruktion av kroppsegna vävnader. Risken för förväxling är sannolikt störst vid konsumtion av proteiner som är nya för oss som djurart.

Eventuellt uppkommer glutenintolerans på detta sätt [23-25]. Det anses vara en smaksak om man ska betrakta korsreaktion som autoimmunitet eller allergi [2]. Allergiernas globala spridning sammanfaller för övrigt med de autoimmuna sjukdomarnas [26] och hösnuvan är en relativt ny sjukdom som kom med den agrara revolutionen för 200 år sedan [27].

Tabell. Växtlektiners effekter på gastrointestinala och immunologiska funktioner.

Effekt	Referenser
Gynnar tillväxt av Q(K/R)RAA-bärande tarmbakterier såsom E coli och L lactis.	Liener -86, Banwell -88, Pusztai -93
Binds till polysackarider på tarmepitelceller, rubbar tight junctions, ökar endocytos, förkortar mikrovilli.	Liener -86, Sjölander -86, Pusztai -93
Ökar intestinal permeabilitet.	Sjölander -84, Greer -85, Liener -86
Förstärker HLA klass II uttryck i tarmen.	Weetman -85
Stimulerar T-cellsproliferation.	Uder -80, Clevers -86
Stimulerar gammainterferon (IFN-g).	Piccinini -87, Lowes -92
Ger abnormt ICAM-uttryck i T-celler.	Koch -94, Shingu -94
Stimulerar cytokinproduktion (IL-1, TNF-a).	Firestein -90, van den Bourne -97

Från Cordain L, 2000 [3].

• Celiaki är troligen en autoimmun sjukdom Den botas helt om man avstår från cerealier.

• *Genetiska faktorer.* Man ärver en viss uppsättning av HLA (human leukocyte antigen), det vill säga den typ av proteiner som orsakar avstötningsreaktioner vid transplantation. HLA-uppsättningen är starkt relaterad till risken för vissa autoimmuna sjukdomar. I flera fall har hos patienter med autoimmun sjukdom påvisats en strukturlikhet mellan HLA och bakteriella antigen. Ärtlighet ska således i detta liksom i de flesta andra sammanhang uppfattas som ökad benägenhet att reagera på en ogynnsamma omgivningsfaktorer.

• *Polyklonal stimulering av lymfocyter.* Det är inte enbart ämnen från bakterier som kan aktivera lymfocyter polyklont, dvs. oberoende av vad deras antikroppar eller T-celler kan binda till. Denna effekt åstadkommer även växtlektiner från bland annat vete [28].

Relevanta sjukdomar: Glutenintolerans

Vid celiaki destrueras tunntarmslemhinnan vilket orsakas av konsumtion av gluteninnehållande sädesprodukter, framför allt vete och råg. Sjukdomen har en starkt ärftlig prägel men kommer endast till uttryck om man äter cerealier. Genom att utesluta dessa ur kosten kan sjukdomen botas helt varvid tarmslemhinnan återfår normalt utseende och normal funktion. Eftersom mycket talar för att glutenintolerans uppstår genom autoimmunitet så antyder detta att paleolitisk kost kan förebygga och kanske bota även andra autoimmuna sjukdomar. Ett sådant påstående kommer förmodligen inte att mötas med lika stor skepsis som när Dicke på 1950-talet hävdade att celiaki orsakas av vete [29]. Idag inser vi nämligen att människan inte är fröätare av naturen.

Celiaki är inte den enda manifestationen av glutenintolerans. Det är välkänt att hudsjukdomen dermatitis herpetiformis också orsakas av gluten men problemet är sannolikt större än så. I en studie av 53

patienter med oklara neurologiska symptom som inte kunde hänföras till någon specifik diagnos påvisades antikroppar mot gluten (gliadinantikroppar) hos 30 patienter, alltså hos mer än hälften [30]. Därefter har man identifierat ytterligare 131 liknande patienter varav flertalet hade ataxi (rörelsekoordinationsrubning) eller perifer neuropati (sjukdom i perifera nervsystemet) [31].

Från samma forskargrupp har rapporteras om 10 patienter med återkommande huvudvärk och gliadinantikroppar samt sjukliga förändringar på MR-undersökning av hjärnan [32]. Alla hade episodisk huvudvärk, 6 hade ostadighetskänsla och 4 hade ataxi. Efter glutenfri kost förbättrades 9 av de 10 patienterna.

Celiaki med inga eller diskreta tarm-

symtom tycks även vara vanligare än normalt hos kvinnor med återkommande missfall [33].

I Europa är celiaki vanligast hos de folkslag som har odlat spannmål kortast tid [34-36]. Prevalensen är lägst i Mellanöstern för att gradvis öka i riktning västerut och norrut. Högst prevalens ses på Irland och i Skandinavien. Samma gradient uppvisar prevalensen av HLA B8, den genetiska markören för ökad risk att insjukna. Detta talar för naturlig selektion med elimination av de mest utsatta glutenintoleranta släkterna i Europa under de senaste 10 000 åren.

Reumatoid artrit (RA)

Det finns flera skäl att pröva paleolitisk kost vid RA, en sjukdom där autoimmunitet är minst lika sannolik som vid celiaki. Många patienter, särskilt de med så kallad reumafaktor i blodet, uppvisar antikroppar mot vete- eller komjölkproteiner eller bådadera [37]. Fasta har sedan länge säkerställd effekt med klinisk förbättring och sjunkande inflammationsparametrar [38] vilket skulle kunna bero på elimination av antigena dietära proteiner. Det finns omfattande stöd just vid RA för dessa proteiners roll i samverkan med en lektinrik västerländsk kost [3]. I kostexperiment på djur har ledinflammationer liknande RA orsakats av komjölk hos kanin [39, 40].

Paleolitisk kost har slutligen mycket gemensamt med kosten i de mest lyckade kliniska interventionsstudierna med kretensisk medelhavskost och glutenfri vegankost [41-44]. I likhet med paleolitisk kost är båda dessa kosterna rika på grönsaker och frukt, fettfattiga med låg omega-6/omega-3-kvot och innehåller inga eller litet mejeriprodukter.

Interventionsstudier under 3-4 veckor med elementardiet där dietära proteiner brutits ned till aminosyror och oligopeptider har inte givit övertygande resultat



Det finns flera skäl att pröva paleolitisk kost vid RA, en sjukdom där autoimmunitet är minst lika sannolik som vid celiaki. Många patienter, särskilt de med så kallad reumafaktor i blodet, uppvisar antikroppar mot vete- eller komjölkproteiner eller bådadera

• Typ 1 diabetes och Multipel skleros (MS) är vanligare bland mjölkdrickande folkslag.

[45-47]. På grund av den relativt korta studietiden samt möjligheten att oligopeptider kan vara antigena motiverar dessa fynd inte ett avfärdande av hypotesen ovan om dietära proteiners betydelse.

Hypotesen att kött bidrar till RA har mer bristfälligt stöd och stöds inte av någon interventionsstudie. Ett relativt starkt internationellt samband mellan RA och intag av köttprodukter har däremot observerats i en studie från flera länder [48]. Bland tänkbara förklaringar ses confounding (ju mer kött, desto mindre frukt och grönt) och låg andel omega-3-fett i tamkött. Länder med högt köttintag har också hög prevalens av HLA-uppsättningar med benägenhet för RA. Något som talar emot kött som orsak till RA är att sjukdomen har blivit betydligt vanligare bland dagens eskimåer trots kraftigt minskat köttintag jämfört med äldre tider [49, 50].

En omdiskuterad fråga är om RA är en ny sjukdom eller om den fanns hos förhistoriska jägare-samlare [51]. Det är svårt i osteologiska material att särskilja olika typer av ledinflammationer från varandra och från artros (ledförslitning). Artros var uppenbarligen vanligt förekommande hos forntidens jägare-samlare [52, 53]. Frågan måste därför lämnas öppen. RA är mycket vanligt hos dagens Pima-indianer medan enstaka tidigare studerade populationer uppvisat anmärkningsvärt låg prevalens [54].

Diabetes typ 1

Det är väl dokumenterat att typ 1-diabetes uppstår genom en autoimmun reaktion som förstör de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln [55]. Det är därför oroväckande att den geografiska fördelningen av typ 1-diabetes är starkt relaterad till intaget av mejeriprodukter. Detta samband ses både globalt [56, 57] och inom enskilda regioner såsom Skandinavien [58] eller Italien [59]. I en studie förklara-

de mjölkintaget hela 94 procent av den internationella variationen av typ 1-diabetes, med länder som Finland och Sverige i topp och Japan i botten på skalan [56]. I en jämförelse av 9 regioner av Italien förklarades på motsvarande sätt 70 % av diabetesvariationen av mjölkintag [59]. Att dessa samband inte förklaras av genetik stöds av att typ 1-diabetes är vanligare bland fransktaliga i Kanada än bland fransmän i Frankrike [56]. På samma sätt är sjukdomen vanligare hos japaner som emigrerat till USA än bland dem som stannat i Japan. Före 1960 var diabetes en raritet i Japan [60].

Återigen är det artfrämmande proteiner i kosten, i det här fallet från komjölk, som tycks kunna förväxlas med snarlika proteiner i bukspottkörtelns celler genom kors-

reaktion [61]. Särskilt misstänkta är de två varianter av kasein, betakasein A1 och B, vars klyvningsprodukter innefattar betakasomorfin och som tillsammans korrelerar mycket starkt med diabetesincidensen internationellt ($R^2=0,98!$) [62]. Låg halt av dessa kaseiner i isländsk mjölk anses kunna förklara den låga incidensen av typ 1-diabetes på Island [58, 62].

I en finländsk dubbelblind pilotstudie (förberedande för en större studie) fick barn med ärftligt ökad risk för typ 1-diabetes antigenfri välling baserad på hydrolyserad komjölk (försöksgrupp) eller vanlig komjölk baserad välling (kontrollgrupp) [63]. I försöksgruppen utvecklade endast 4 av 272 barn antikroppar av det slag som kan förebygga diabetes mot 24 av 284 i kontrollgruppen under de första 2 åren ($p < 0,001$; relativ risk 5,7, 95 % konfidensintervall 2-16).

Sannolikt räcker dock inte mjölkproteiner ensamma för att sätta igång den autoimmuna reaktionen utan det krävs någon mer omgivningsfaktor [64]. I studier av råttor med benägenhet för autoimmun typ 1-diabetes (BBdp, diabetes prone BioBreeding mice och NOD, nonobese diabetic mice) har framför allt vete men även sojajölk haft större negativ inverkan än kasein på diabetesutveckling [65, 66]. Ett av lagringsproteinerna i vete, Glb1, är starkt misstänkt som delaktigt i ö-cellsinflammationen vid typ 1-diabetes, och barn med typ 1-diabetes uppvisar antikroppar mot detta protein i hög frekvens [67]. Ökad intestinal permeabilitet och andra immunogena effekter av växtlektiner tycks inte ha diskuterats i relation till typ 1-diabetes men kan mycket väl spela en avgörande roll.

Multipel skleros (MS).

MS är en autoimmun sjukdom som leder till selektiv destruktions av myelinskidan (nervhöljet) i centrala nervsystemet (CNS). Endast olycksfall är en vanligare



I en studie förklarade mjölkintaget hela 94 procent av den internationella variationen av typ 1-diabetes, med länder som Finland och Sverige i topp och Japan i botten på skalan

orsak till invaliditet hos unga och medelålders västerlänningar [68]. Om en enäggstvilling insjuknar så är risken för den andra tvillingen 30 procent (inte 100 %) vilket visar att det även krävs en miljöfaktor.

Den geografiska spridningen av MS är nästan identisk med den hos typ 1-diabetes och följaktligen är korrelationen till mjölkkonsumtion stark även för MS [69-72]. T-cellsförmedlad immunitet mot komjölkproteiner är mycket vanlig hos MS-patienter [73].

Sannolikt krävs även en sjukligt ökad genomsläpplighet av blod-hjärn-barriären för att starta den autoimmuna attacken mot CNS. Ett ämne med påvisad sådan förmåga är som nämnts vetelektin [74].

Paleolitisk eliminationsdiet

Indicierna hopar sig för att vanliga proteiner i maten orsakar autoimmuna reaktioner. Det är hög tid att diskutera paleolitisk

kost som ett realistiskt alternativ i prevention och behandling av autoimmuna sjukdomar. Om en eller flera av dessa kan botas eller lindras genom elimination av mejeriprodukter, spannmål och bönor så är det en sensation. Det är mycket som talar för att försöka hos motiverade patienter.

Vid pågående autoimmun sjukdom är det sannolikt viktigt att minska upptaget av dietära proteiner som kan underhålla den autoimmuna processen. För det första bör därför intaget av antigena proteiner från mjölkprodukter, cerealier och bönor hållas så lågt som möjligt. För det andra bör den enzymatiska nedbrytningen i digestionskanalen underlättas genom lågt intag av trypsin- och chymotrypsininhibitorer från cerealier, bönor och sojaprodukter. Slutligen bör intaget av växtlektiner från mjölmalt och bönor minimeras i syfte att begränsa tarmens och blod-hjärn-barriärens genomsläpplighet för potentiellt skadliga proteiner och peptider [37].



Staffan Lindeberg

Med dr
Institutionen för Medicin
Lund

Potentiella bindningar eller jävsintressen:
Inga uppgivna.

Referenser:

Fullständig referenslista – se
www.medikament.nu

1. Davidson, A and Diamond, B, Auto-immune diseases. *N Engl J Med*, 2001; 345: 340-50.
2. Brändén, H and Andersson, J, Grundläggande immunologi. 1998: Studentlitteratur.
3. Cordain, L, Toohey, L, Smith, MJ, and Hickey, MS, Modulation of immune function by dietary lectins in rheumatoid arthritis. *Br J Nutr*, 2000; 83: 207-17.
4. Douglas, MW, Parsons, CM, and Hymowitz, T, Nutritional evaluation of lectin-free soybeans for poultry. *Poult Sci*, 1999; 78: 91-5.
5. Liener, IE, Donatucci, DA, and Tarcza, JC, Starch blockers: a potential source of trypsin inhibitors and lectins. *Am J Clin Nutr*, 1984; 39: 196-200.
6. Zahnley, JC, Stability of enzyme inhibitors and lectins in foods and the influence of specific binding interactions. *Adv Exp Med Biol*, 1984; 177: 333-65.
7. Yoshikawa, H, Kotaru, M, Tanaka, C, Ikeuchi, T, and Kawabata, M, Characterization of kintoki bean (*Phaseolus vulgaris*) alpha-amylase inhibitor: inhibitory activities against human salivary and porcine pancreatic alpha-amylases and activity changes by proteolytic digestion. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1999; 45: 797-802.
8. Pearce, G, McGinnis, J, and Ryan, CA, Nutritional studies of a carboxypeptidase inhibitor from potato tubers. *Adv Exp Med Biol*, 1984; 177: 321-32.
9. Pearce, G, McGinnis, J, and Ryan, CA, Effects of feeding a carboxypeptidase inhibitor from potatoes to newly hatched chicks. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1983; 173: 447-53.
10. Banwell, JG, Howard, R, Kabir, I, and Costerton, JW, Bacterial overgrowth by indigenous microflora in the phytohemagglutinin-fed rat. *Can J Microbiol*, 1988; 34: 1009-13.
11. Junqueira, LC, Carneiro, J, and Kelley, RO, *Basic Histology*. 1995: Lange.
12. Sjolander, A, Magnusson, KE, and Latkovic, S, The effect of concanavalin A and wheat germ agglutinin on the ultrastructure and permeability of rat intestine. A possible model for an intestinal allergic reaction. *Int Arch Allergy Appl Immunol*, 1984; 75: 230-6.
13. Greer, F and Pusztai, A, Toxicity of kidney bean (*Phaseolus vulgaris*) in rats: changes in intestinal permeability. *Digestion*, 1985; 32: 42-6.
14. Liener, IE, Nutritional significance of lectins in the diet, in *The lectins: Properties, Functions and Applications in Biology and Medicine*, I.E. Liener, N. Sharon, and I.J. Goldstein, Editors. 1986, Academic Press. p. 527-52.
15. Pusztai, A, Dietary lectins are metabolic signals for the gut and modulate immune and hormone functions. *Eur J Clin Nutr*, 1993; 47: 691-9.
16. Laughlin, RS, Musch, MW, Hollbrook, CJ, Rocha, FM, Chang, EB, and Alverdy, JC, The key role of *Pseudomonas aeruginosa* PA-I lectin on experimental gut-derived sepsis. *Ann Surg*, 2000; 232: 133-42.
17. Patel, B, Schutte, R, Sporns, P, Doyle, J, Jewel, L, and Fedorak, RN, Potato glycoalkaloids adversely affect intestinal permeability and aggravate inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2002; 8: 340-6.