

Makrofager och andra celler som ingår i kroppens försvarsmekanismer aktiveras och frisätter cytokiner och liknande ämnen, som normalt är gynnsamma för läkning men som även kan förvärra inflammationen och inducera processer som leder till ökad risk för bland annat hjärtkärlsjukdom.



Inflammation

– folksjukdomarnas gemensamma nämnare

Kliniska och epidemiologiska studier har påvisat att ett starkt samband mellan inflammation och våra vanligaste folksjukdomar – det metabola syndromet som innefattar fetma, åderförkalkning, hjärtinfarkt och stroke, reumatiska sjukdomar, cancer med flera andra sjukdomar. Framsteg inom grundforskningen har nyligen lagt fram starka hållpunkter för att inflammation utgör en gemensam faktor för såväl initiering som förloppet vid dessa sjukdomar, skriver här professor, Tore Scherstén, professor Karl Arfors och docent Ralf Sundberg.

Inflammatoriska markörer såsom interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor – alfa (TNF-alfa), leukotriener och C-reaktivt protein (CRP) är förhöjda i blodet vid dessa tillstånd. CRP nivån i blod har visat sig vara en viktig indikator för risken att utveckla infarkt eller stroke liksom för graden av insulinresistens.

Den växande kunskapen om inflammationens betydelse för utvecklingen och progressionen av dessa folksjukdomar kommer sannolikt att få stor betydelse för framtagning av nya preventiva och terapeutiska principer

De sjukdomar som vi brukar kalla folksjukdomar – sjukdomar med stor utbredning först i Västvärlden men som numera är globalt förekommande – var under större delen av förra seklet väsentligt mindre vanliga. Mycket talar för att det är förändringar i livsstilen, inte minst matvanor och fysisk aktivitet, som kan ligga bakom att sjukdomspanoramata har ändrats. Att det finns samband mellan livsstil och sjuk-

dom har länge varit känt, men först under senare år har vetenskapliga studier kunnat påvisa att en viktig länk mellan dessa är inflammatoriska processer.

Inflammation (från latinets inflammare, "tända eld") är organismens biologiska reaktion på skadliga stimuli såsom bakteriell eller viral invasion, traumatiska vävnadsskador, kemisk irritation och ibland till och med på stress. Idag vet vi att detta är organismens universella reaktion för att avlägsna skadliga substanser och för att inleda en läkningsprocess. Inflammationen innefattar kroppens kärlsystem, immunsystem och olika celler inom det skadade området. Inflammation kan indelas i tre huvudgrupper: Akut, kronisk och systeminflammation.

Den akuta inflammationen är det omedelbara svaret på ett skadligt stimulus och ger upphov till ett ökat flöde av plasma och vita blodkroppar, speciellt granulocyter, från blodbanan ut till det skadade vävnadsområdet.

Den kännetecknas av fem kardinaltecken med latinska beteckningar: Dolor (smärta), Calor (hett), Rubor (rodnad), Tumor (svullnad), Functio laesa (förlorad funktion).

De fyra första klassiska tecknen beskrevs först av Celsus som levde från omkring 30 BC till 38 AD [1] Det femte tecknet, förlorad funktion, lades till senare av Galenus [2].

Kronisk inflammation innebär en förlängd biokemisk reaktion med ett utbyte av immunceller och en samtidig nedbrytning och läkning av vävnad.

Kronisk inflammation kan övergå i systeminflammation, som inte längre är begränsad till en speciell vävnad utan involverar hela kärlsystemets endotel och andra organsystem. Systeminflammation kan inträffa vid autoimmuna reaktioner, d.v.s. när immunsystemet angriper kroppsegna celler och organ, som vid t.ex. reumatoid artrit eller svår fetma.

Inflammationsmarkörer

Olika immunceller och vävnadsceller i kroppen bildar ämnen som ökar den inflammatoriska processen. Makrofager och andra celler som ingår i kroppens försvarsmekanismer aktiveras och frisätter cytokiner och liknande ämnen, som normalt är gynnsamma för läkning men som även kan förvärra inflammationen och inducera processer som

”Denna studie visar betydelsen av högt intag av omega-6 fettsyran, linolsyra, för patogenesen av den svåra inflammatoriska tarmsjukdomen, ulcerös kolit [15].”

leder till ökad risk för bl.a. hjärtkärlsjukdom. Dessa ämnen kan analyseras i blod och användas vid bedömning av graden av inflammation [3].

Viktiga sådana markörer är: Interleukiner – IL-6 med flera, Tumor Necrosis Factor-alfa (TNF-alfa), Leukotriener och C-reaktivt protein (CRP).

Interleukin-6 är ett pro-inflammatoriskt protein som utsöndras av makrofager och T-celler för att stimulera immunsvaret vid infektioner eller skador. Nivån av IL-6 är relevant för många sjukdomstillstånd såsom extrem fetma, diabetes typ 2, ateroskleros, Alzheimer´s sjukdom, cancer och reumatoid artrit.

IL-6 var en av de första markörerna för, men är också en patofysiologisk mediator för utveckling av insulinresistens och för kardiovaskulär sjukdom. IL-6 produktionen i intra-abdominell fettväv är per viktenhet trefaldigt högre än i subkutan fettväv. Detta kan vara den främsta orsaken till att mängden abdominal fettväv utgör en av de viktigaste riskfaktorerna för utveckling av insulinresistens och typ 2 diabetes [4].

TNF-alfa är en cytokin som utsöndras såväl av immunceller som av andra celler, t.ex. fettceller. Proteinet kallas även för Cachectin (från grekiskans – dåligt skick) på grund av dess förmodade roll vid nedgången i kroppsvikt vid svåra infektioner och tumorsjukdomar. I fettväven har den ansetts spela en central roll i utveckling av insulinresistens [5].

Leukotriener är metaboliter av arakidonsyra som bildas vid enzymatisk nedbrytning av denna fettsyra. Dessa spelar en viktig roll i det inflammatoriska svaret på skadliga stimuli genom att de har en kemotaktisk effekt på vita blodkroppar. De hjälper med andra ord till att dra nödvändiga immunceller till skadad vävnad.

C-reaktivt protein (CRP) är en akutfasreaktant som huvudsakligen bildas i levern som svar på IL-6 stimulation. Den cirkulerande nivån av CRP i blod ger en indikation på att det pågår en inflammatorisk process i kroppen. Den är speciellt viktig som indikator på kronisk inflammation eller systeminflammation. Nivån är också en viktig markör för risken att utveckla kardiovaskulär sjukdom – hjärtinfarkt eller stroke – men har även visats vara korrelerad till graden av insulinresistens. Vad som betecknas som ”normal” koncentration i blod varierar mellan olika laboratorier. Generellt anses att om nivån är lägre än 1.0 mg/l så är risken för kardiovaskulär sjukdom låg medan en nivå över 3-4 mg/l innebär en väsentligt ökad risk [4].

Folksjukdomar

Folksjukdom brukar definieras som hälsoproblem som är vanligt förekommande och av mer allvarlig karaktär. Till de vanligaste folksjukdomarna räknar vi idag: det metabola syndromet, som innefattar övervikt och fetma, diabetes typ 2, åderförkalkning med hjärtinfarkt och stroke som de mest frekventa samt tumorsjukdomar och reumatiska ledsjukdomar. Vid samtliga dessa sjukdomsgrupper är inflammationsprocessen central, såväl för sin initierande roll som för förlopp och prognos.

Övervikt och fetma

Övervikt och fetma definieras vanligen med utgångspunkt från BMI (body mass index) vilket är en sifferenhet som framräknas genom kroppsvikten dividerad med kroppslängden i kvadrat. Övervikt definieras som ett BMI mellan 25 och 30 och fetma vid ett BMI överstigande 30. Den vita fettväven, som är dominerande hos människa, betraktades tidigare

som en passiv depå för upplagring av energi. Numera vet man att fettväven är ett aktivt hormonellt organ som utsöndrar aktiva substanser som påverkar organismens metaboliska balans. Dessa substanser innefattar IL-6, TNF-alfa, leptin, adiponectin, resistin, amyloid A, angiopoetin-like protein 4 med flera andra [6, 7, 8]. Vid obesitas utgör makrofager i fettväven proinflammatoriska faktorer som modulerar fettcellernas sekretoriska aktivitet [9].

Vad som initierar den inflammatoriska processen vid fetma är omdiskuterat. En hypotes är att det är en autoimmun reaktion som utlösts av sönderfallande fettceller, d.v.s. varvid det frigörs ämnen som inte uppfattas som kroppsegna.

Kosten har tveklöst en betydelse för utveckling av dyslipidemi och det metabola syndromet, ett sjukdomskomplex i vilket övervikt spelar en central roll [10]. Det finns allt starkare indikationer på att ett stort kolhydratintag, särskilt då av monosackariden fruktos, kan aktivera inflammatoriska signalvägar. Konsumtion av disackariden sackaros, vanligt socker som till hälften består av fruktos, har visat sig inducera inflammation, sannolikt genom ökning av oxidativ stress [11]. Även intag av de fleromättade, essentiella fettsyrorerna – omega-3 och omega-6 fettsyrorerna har stor betydelse för initiering och hämning av den inflammatoriska processen liksom för utveckling av insulinresistens [12,13].

Balansen mellan omega-6 och omega-3 fettsyror i kosten är väsentlig – den bör vara 1:1 eller 1:2 för att undvika induktion av inflammatoriska processer. Mekanismen för omega-3 effekten hos människa har analyserats på gen-nivå. Det har därvid bl.a. visats att ett ökat intag av omega-3 fettsyrorerna EPA och DHA under 26 veckor

”Med andra ord – högt intag av kolhydrater är motorn för skapandet av dyslipidemi och därmed åderförkalkning med dess konsekvenser.”

kan ändra genuttrycks-profilerna till en mer antiinflammatorisk och antiaterogen profil [14].

Dessa rön har starkt underbyggt och fått en uttalad humanpatologisk betydelse av ett arbete från International Agency for Research of Cancer i Lyon. Denna studie visar betydelsen av högt intag av omega-6 fettsyran, linolsyra, för patogenesen av den svåra inflammatoriska tarmsjukdomen, ulcerös kolit [15]. Likaså framkommer det från en helt nyligen publicerad interventionsstudie att ett ökat intag av linolsyra istället för mättade fettsyror leder till ökad total- och kardiovaskulär mortalitet, något man knappast förväntade sig när studien inleddes 1966 [16].

En samlad bild kring fettsyornas betydelse för initiering och hämning av inflammatoriska processer utmålas i en lärobok om ”Kemiska mediatorer” av fysiologen och inflammationsforskaren Charlie Sherhan [17].

Visceral fetma, snarare än ett högt BMI i sig, korrelerar bättre till ökad risk för diabetes typ 2 och till hjärt-kärlsjukdom även om den biokemiska och fysiologiska bakgrunden fortfarande inte är fullständigt klarlagd.

Hjärt-kärl sjukdomar

Dessa sjukdomar innefattar åderförkalkning (ateroskleros), hjärtinfarkt och stroke. Åderförkalkning är den centrala bakomliggande processen för dessa sjukdomar. De tidiga stadierna av ateroskleros är kopplade till genetiska och hemodynamiska faktorer liksom till flera modifierbara riskfaktorer såsom rökning, högt blodtryck och diabetes med alla dess följdverkningar. Det har under senare år blivit klart att vårt medfödda liksom vårt adaptativa immunsystem är inblandade i initieringen och progressionen av ateroskleros [18,19]. Redan i slutet av 1800-talet beskrev patologerna Carl von Rokitansky och Ru-

dolph Virchow aterosklerosen som en inflammatorisk reaktion i kärlväggen.

Virchow ansåg att inflammationen var primär i utvecklingen av kärlförändringarna medan Rokitansky ansåg den som sekundär [20]. Det har visat sig under senare år att Virchow hade rätt när han betonade att inflammationen spelar en primär roll i den aterosklerotiska sjukdomsprocessen [21]. Men vad som utlöser den inflammatoriska reaktionen är inte helt klart. Blodets lipidnivåer, speciellt kolesterolnivån, har länge ansetts som viktiga riskfaktorer för utveckling av åderförkalkning och därmed för hjärtinfarkt och stroke. Det s.k. ”onda kolesterolet” – low density lipoprotein, LDL – har särskilt varit i fokus. Begreppen ”det onda och det goda kolesterolet (HDL)” har nyligen ifrågasatts med anledning av en stor studie omfattande 572 kvinnor i ”The Nurses Health Study” och 699 män i ”The Health Professionals Follow-up study” – två av de största långtidsstudierna över faktorer som påverkar kvinnors och mäns hälsa [22]. Den kardiovaskulära risken var kopplad till förekomst av proteinet ”lipoprotein C-III”. Individer vars nivå av HDL med Apo C-III var hög löpte 60 procent större risk för utveckling av hjärt-kärlsjukdom än de utan detta protein kopplat till HDL.

Att det finns ett visst samband mellan LDL och kardiovaskulär sjukdom är nog ställt utom allt tvivel, men samband är inte liktydigt med orsak. Det har t.ex. visats att ju högre upp i New Yorks höghus man bor desto vanligare är förekomsten av blindtarmsinflammation hos barnen – ett statistiskt samband finns onekligen men få tror att höjden är orsaken till sjukdomen. Austin och medarbetare [23] var först med att beskriva vad de kallade för ”aterogen dyslipidemi”, vilken innefattar hög andel små täta LDL-partiklar, minskad nivå av det s.k. ”goda kole-

terolet – high density lipoprotein, HDL – och förhöjda triglyceridnivåer. Aterogen dyslipidemi är speciellt vanligt vid det metabola syndromet – fetma, insulinresistens och typ 2 diabetes [24, 25].

Det finns vetenskaplig evidens för att små, täta, kolesterolfattiga LDL-partiklar är mer aterogena än de stora fettrika LDL-partiklarna. De små partiklarna absorberas nämligen inte på normalt sätt av LDL-receptorn. Därigenom cirkulerar de under längre tid i blodbanan vilket bidrar till att de i högre grad utsätts för oxidation och de hinner också glykeras i högre grad. De tas upp via scavengerreceptorn CD36 i endotelceller, vilket sannolikt bidrar till att initiera den inflammatoriska process i kärlväggen som ligger bakom utvecklingen av åderförkalkning [10]. De binder sig lättare och tätare till artärväggens proteoglykaner och kan därmed lättare penetrera in i kärlväggen [26]. Att dessa partiklar är mindre än normalt beror på något vi tidigare inte kunnat föreställa oss. De uppkommer när det föreligger brist på kolesterol i hepatocyterna, vanligen vid de novo lipogenes till följd av hög sockerkonsumtion, då kolesterolsyntesen tillräckligt hänger med i denn stora exporten av VLDL. Restpartiklarna, som då har brist på kolesterylestrar blir då för små för att igenkännas av LDL-receptorn. Likaså leder behandling med statiner till en ökad förekomst av denna aterogena form av LDL. Oxidationen av dessa LDL-partiklar spelar troligen en stor roll i inflammationsutvecklingen. Som oxiderade med atomer med oparade elektroner kan de agera som fria radikaler och skada sin närmaste vävnadsomgivning – endotelet.

Kostvanorna har en central roll i utvecklingen av aterogen dyslipidemi. Ett stort antal väl genomförda studier visar att reduktion av fettintag i kom-

bination med högt intag av kolhydrater ger en profil av aterogen dyslipidemi (Dreon). Med andra ord – högt intag av kolhydrater är motorn för skapandet av dyslipidemi och därmed åderförkalkning med dess konsekvenser. I detta sammanhang är det intressant att konstatera att en delstudie i den stora Framingham Heart Study visade att hög konsumtion av omega-6-fettsyror som linolsyra ökade andelen små täta LDL-partiklar [27]. Andelen mättade och omättade fettsyror i konsumerat fett påverkade däremot inte andelen aterogena partiklar. Likaså visade en undersökning av progressionen av koronarkärlslesioner efter perkutan koronarkärlsintervention hos 223 postmenopausala kvinnor, att ett högt intag av omega-6-fettsyror och hög andel kolhydrater i kosten påskyndade stenosering, medan ett högre intag av mättade fettsyror hade en skyddande effekt (Mozzafarian). I ljuset av detta borde vi kanske lämna den mer eller mindre meningslösa diskussionen om betydelsen av andelen mättade eller omättade fettsyror, och istället fundera över om inte ett alltför högt intag av omega-6 från exempelvis margariner bör undvikas. Det krävs dock fortfarande väl genomförda studier för att klargöra hur dietära interventioner kan

påverka den inflammatoriska processen och den aterogena dyslipidemin som synes ligga bakom de kardiovaskulära sjukdomarna [28].

Cancer och inflammation

Även sambandet mellan kronisk inflammation och utveckling av cancer har varit känt under lång tid [29, 30]. Epidemiologiska studier har visat att kronisk inflammation är associerad med många olika typer av cancer [29]. Det har beräknats att 15 till 20 procent av all cancerförekomst är kopplad till infektioner och inflammatoriska processer [31]. Kronisk infektion med humant papillomvirus eller hepatit B och C virus leder inte sällan till genital cancer respektive levercancer. Andra opportunistiska infektioner som humant herpesvirus, (HHV-8,) kan ge Kaposi sarcom och Helicobacter pylori kolonisation i magsäcken kan leda till ventrikelcancer [32,33].

Kronisk inflammation som orsakats av infektioner eller andra cellskadande substanser eller händelser ger upphov till cellomgivningsförändringar som kan stimulera till genetiska eller epigenetiska förändringar vilka i sin tur kan initiera tumörutveckling. En mekanism som kroppen använder för att bekämpa invasion

av mikroorganismer är bildandet av fria radikaler såsom reaktiva syre intermediärer (ROI), hydroxylradikaler (OH*), superoxidradikal (O₂-*) mm. Oxidativa skador och nitring av DNA-baser ökar risken för DNA mutationer [31] och därmed för carcinogenes. Molekyler som prostaglandiner vilka är involverade i vävnaders läkningsprocess kan även spela en viktig roll för tumörutveckling i en viss vävnad [34, 35]. Flera av dessa observationer är ännu dock att betrakta som statistiska samband, associationer, snarare än som bevis för orsakssamband. Ett starkt stöd för att kronisk inflammation kan vara direkt initierande till tumörutveckling har nyligen publicerats. Denna studie visar att microRNA 155 (miR-155), vars bildning stimuleras av inflammatoriska stimuli ökar förekomsten av spontana DNA-mutationer, vilket kan bidra till carcinogenes [36]. MikroRNA är molekyler som härstammar från kromosområden som inte är proteinkodande, d.v.s. inte tillhör någon av våra cirka 22.000 gener. Dessa har stor betydelse för aktivering respektive inaktivering av gener. Epigenetiska reaktioner som styrs av miljöförhållanden, såsom livsstil, kost och olika toxiner kan tysta eller aktivera gener



Åderförkalkning är den centrala bakomliggande processen för dessa sjukdomar. De tidiga stadierna av ateroskleros är kopplade till genetiska och hemodynamiska faktorer liksom till flera modifierbara riskfaktorer såsom rökning, högt blodtryck och diabetes med alla dess följdverkningar.

genom metylering, demetylering, acetylering eller deacetylering av DNA. Oncgener kan på så vis aktiveras och tumor suppressor gener kan tystas.

Den växande kunskapen om in-

flammationens roll i utvecklingen och förloppet av våra vanliga sjukdomar borde därför tillägnas en större uppmärksamhet när det gäller framtagning av nya behandlingsprinciper

och även för sjukdomsprevention. Att arbeta med livsstilsfrågor i syfte att dämpa inflammation kommer därför sannolikt att få en ny omfattande och central roll i läkarens arbete.



Tore Scherstén
professor emeritus, Göteborgs Universitet



Karl E Arfors
professor



Ralf Sundberg
docent, privatläkare, Malmö

Korresponderande författare: e-post: tore.schersten@gmail.com
Jäv saknas.

Referenslistan finns på
www.medicinskaccess.se

Referenser

1. Vogel, H, Berke, A. Brief History of Vision and Ocular Medicine. ISBN 2009: p 97
2. Porth, C. Essentials of pathophysiology. ISBN 2007: p 270
3. Packard RR, Libby P. Inflammation in Atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction: Clin. Chem 54:24-38: 2008
4. Shoelson S.E., Herrero L. Naaz A. Obesity, Inflammation, and Insulin Resistance. Gastroenterology 2007: 132, 2169-2180.
5. Hotamisligil GS, Shargill MS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. Science 1993;259 : 87 – 91.
6. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin. Endocrinol, Metab. 1998;83:847 – 850.
7. Stepan CM, Bailey ST, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. Nature 2001; 409: 307 – 312
8. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Nat. Rev. Immunol. 2006;6:772 – 783
9. Xu H, Barnes GT, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin. Invest. 2003;112: 1821 – 1830
10. Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L. Is the metabolic syndrome caused by a high fructose and relatively low fat, low cholesterol diet? Arch. Med. Sci 2011; 8 – 20-
11. Dhindsa S, Tripathy D, et al. Differential effects of glucose and alcohol on reactive oxygen species generation and intranuclear nuclear factor- κ B in mononuclear cell. Metabolism 2004;53:330 – 334.
12. Da Young OH, Talukdar S et al. GPR 120 is an Omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. Cell 2010;142: 687 –698
13. Saltiel A. Fishing out a sensor for anti-inflammatory oils. Cell 2010;142: 742 –744-
14. Bouwens M, van de Rest O. et al. Fish oil supplementation induces antiinflammatory gene expression profiles in human blood mononuclear cells. Am J Clin Nutr 2009;90: 415 – 24.
15. Hart. A, IBD in EPIC Study Investigators- Linoleic acid, a dietary n-6 polyunsaturated fatty acid, and the aetiology of ulcerative colitis: a nested case-control study within European prospective cohort study Gut 2009;58: 1606 – 1611.
16. Ramsden CE, Zamora D, Leelarthaepin B, Majchrzak-Hong SF, Faurot KR, Suchindran CM, Ringel A, Davis JM, Hibbeln JR. Use of dietary linoleic acid for secondary prevention of coronary heart disease and death: evaluation of recovered data from the Sydney Diet Heart Study and updated meta-analysis. BMJ. 2013 Feb 4;346:e8707. doi: 10.1136/bmj.e8707.
17. Serhan CN, Haeggström J Z. Lipid Mediators in Acute Inflammation and Resolution: Eicosanoids, PAF, Resolvins and Protectins. Chemical Mediators. Part III, chapt 12.
18. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. N Engl. J Med 1999;340:115 – 126
19. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352: 1685 – 1695
20. Mayeri C; Lukasser M et al. Atherosclerosis research from past to present – on the track of two pathologists with opposing views. Virchow Arch 2006; 449: 96 – 103
21. Methe H, Weis M. Atherogenesis and inflammation – was Virchow right? Oxford Journals. Nephrol. Dial. Transplant. 2007; 22: 1823 – 1827
22. Jensen MK, Dimm FB, Furtado JD, Sacks FM- Apolipoprotein C-III as a potential modulator of the association between –cholesterol and incident coronary heart disease. J Am Heart Assoc. 2012;1: e00232
23. Austin MA, King MC et al. Atherogenic lipoprotein phenotype – a proposed marker for coronary heart disease. Circulation. 1990;82:495 – 506
24. Reaven GM, Chen YD et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia in individuals with small, density lipoprotein particles. J Clin Invest. 1993; 92:141 –146.
25. Kathiresan S, Otvos JD et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation 2006;113: 20 – 29.
26. Berneis KK, Krauss KM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. J Lipid Res. 2002; 43:1363 – 1379.
27. Lai CQ, Corella D. et al Dietary intake of n-6 fatty acids modulates effect of apolipoprotein A5 gene on plasma fasting triglycerides, remnant lipoprotein concentrations, and lipoprotein particle size. Circulation 2006;113:2062 – 2070
28. Musunuru K. Atherogenic Dyslipidemia: Cardiovascular Risk and Dietary Intervention. Lipids 2010;45: 907 – 914.
29. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? Lancet 2002;357: 539 – 545.
30. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Nature 2002;420: 860 – 867.
31. Mantovani A, Allavena P et al. Cancer-related inflammation. Nature 2008;24: 436 – 44.
32. Hussain SP, Hofseth LJ et al. Radical causes of cancer. Nat Rev Cancer 2003;3:276 – 285.
33. Oshima M et al. Suppression of intestinal polyposis in Apc Δ 716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX 2) Cell 1996;87: 803 –809.
34. Chulada PC et al Genetic disruption of Ptg α -1, as well as Ptg α -2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. Cancer Res. 2000; 60:4705 – 4708.
35. Meira et al. DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. J Clin Invest 2008;DCI: 1172
36. Till E, Michaille J.-J et al Mutator activity induced by microRNA-155 (mirR-155) links inflammation and cancer. Proceedings of National Academy of Sciences. 2011;108:4908.