



Kronisk utmattelsessyndrom og pyruvat dehydrogenasefunksjon

KOMMENTAR

KARL JOHAN TRONSTAD

E-post: karl.tronstad@uib.no

Karl Johan Tronstad er professor ved Institutt for Biomedisin, Universitetet i Bergen
Oppgitte interessekonflikter: Haukeland universitetssykehus har patentrettigheter knyttet til B-celle depleksjonsterapi ved ME/CFS, der Olav Mella og Øystein Fluge er delaktige. Det er ingen interessekonflikt for innholdet i den aktuelle artikkelen.

ØYSTEIN FLUGE

Øystein Fluge er overlege, forsker ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Haukeland universitetssykehus har patentrettigheter knyttet til B-celle depleksjonsterapi ved ME/CFS, der Olav Mella og Øystein Fluge er delaktige. Det er ingen interessekonflikt for innholdet i den aktuelle artikkelen.

OLAV MELLA

Olav Mella er professor og avdelingsdirektør ved Avdeling for kreftbehandling og medisinsk fysikk, Haukeland universitetssykehus.

Oppgitte interessekonflikter: Haukeland universitetssykehus har patentrettigheter knyttet til B-celle depleksjonsterapi ved ME/CFS, der Olav Mella og Øystein Fluge er delaktige. Det er ingen interessekonflikt for innholdet i den aktuelle artikkelen.

Les alle innleggene om kronisk utmattelsessyndrom og pyruvat dehydrogenase på våre nettsider

Vi takker for kommentarer fra Yngve Thomas Blikrud til vår studie (1). Samtidig undres vi hvorfor denne type debatt tas opp i Tidsskriftet og ikke i tidsskriftet som publiserte studien.

Blikrud gir en uriktig fremstilling av funnene med delvis ukritisk bruk av kilder, og et utilstrekkelig bilde av et komplekst forskningsfelt. Vi har fremmet hypotesen om at nedsatt pyruvat dehydrogenase-funksjon kan kobles til kronisk utmattelsessyndrom, uten at det har vært slått fast «uten forbehold». Det er en vitenskapelig begrunnet hypotese som skal testes grundig gjennom videre forskning. Vi har presisert at pasientene med kronisk utmattelsessyndrom ikke har en strukturell defekt i, eller mangel av, selve pyruvat dehydrogenase-enzymet. Vi hevder at det kan foreligge en feilregulering av enzymfunksjonen. Vi har gjentatte ganger understreket at disse funnene på det nåværende tidspunkt ikke legitimerer nye metoder for behandling eller diagnostikk. Hvordan resultatene blir gjengitt i media er selvfølgelig vanskelig å kontrollere.

Vi har tilstrebet å være tydelige og begrepsbevisste når vi omtaler resultatene av studien, for å unngå misoppfatninger. Begreper som «pyruvat dehydrogenasemangel» gir et feil bilde,

og det er uheldig at Blikrud velger å bruke nettopp dette i sin kommentar, også i tittelen. Det er ikke noe som tyder på at enzymet mangler. Derimot har vi forklart hvorfor vi mener resultatene kan stemme med en delvis hemmet enzymfunksjon, som følge av endringer i bakenforliggende reguleringsmekanismer.

Pyruvat dehydrogenase er et meget sentralt enzym i energimetabolismen, og er nøye regulert både allosterisk, posttranslasjonelt og ved endret gentranskripsjon, blant annet via energifølsomme signalveier (2, 3). Når Blikrud langt på vei isolerer enzymet sin rolle i sykdomsmekanismer til det en ser ved genetisk primær pyruvat dehydrogenasemangel, blir sammenligningsgrunnlaget alt for snevert. Det er ikke åpenbart at en skal kunne sammenlikne en slik systemisk og permanent tilstand med en mer varierende, kanskje lokal, situasjonsbetinget hemming av enzymfunksjonen. Det finnes en rekke tilstander der pyruvat dehydrogenase er assosiert med andre potensielt sykdomsbringende mekanismer. Et eksempel er primær biliær cirrhose, der pasientene har autoantistoff mot komponenter i pyruvat dehydrogenasekomplekset, og der fatigue er et karakteristisk symptom (4). Det er også relevant å se mot tilstander som involverer glukosemetabolisme og regulering av pyruvat dehydrogenase, som ved diabetes og kreft (3), samt ved normal tilpasning til varierende metabolske og fysiologiske forhold (5). Vi har i artikkelen redegjort for hvordan vi tror denne type mekanismer kan spille en rolle ved kronisk utmattelsessyndrom.

Det er ikke publisert systematiske studier som viser laktatøkning i plasma ved hvile ved kronisk utmattelsessyndrom, men mange pasienter beskriver følelse av hurtig melkesyreopphopning (laktat) ved aktivitet. Laktatopphopningen synes å inntreffe ved betydelig lavere muskelbelastning enn normalt. Alanin vil normalt øke i plasma ved muskelarbeid, parallelt med laktat (2), men dette antas å ha en betydelig mer permanent karakter ved genetisk primær pyruvat dehydrogenasemangel enn ved kronisk utmattelsessyndrom, hvor effektene er situasjonsbetinget og aktivitetsutløst. Siden alanin har en helt spesiell rolle i transport av aminogrupper fra aminosyrenedbrytning i muskel til lever, forventes nivåene å variere mer uavhengig av endringer i glukosenedbrytningen. For å begrense mulig feiltolkning valgte vi derfor å holde alanin utenfor de statistiske analysene av aminosyregruppene. Studier av både laktat og alanin ved kronisk utmattelsessyndrom vil gjøres best etter standardiserte protokoller for fysisk belastning. Vi vil samtidig påpeke at forbruk av sitronsyresyklus-substrater benyttes for kartlegging av feil ved mitokondriell pyruvatoksidasjon (6).

En direkte måling av pyruvat dehydrogenaseaktivitet er selvfølgelig relevant, men ikke ukomplisert å utføre. En metode utviklet for måling av genetisk primær pyruvat dehydrogenasemangel vil ikke nødvendigvis fange opp en reversibel og situasjonsbetinget enzymhemming f.eks. grunnet variabel fosforyleringsstatus. Derfor arbeider vi også, som vist i artikkelen, med levende cellekulturer som tilsettes serum fra enten pasienter med kronisk utmattelsessyndrom eller friske, med analyse av sentrale parametre for energimetabolismen.

Selv om enkeltpasienter forteller at de unngår enkelte matsorter, finnes det ingen systematiske studier som viser at pasienter med kronisk utmattelsessyndrom, med kroppsmasseindeks som befolkningen forøvrig, har et betydelig endret kosthold sammenlignet med friske. Blikrud refererer overraskende nok til en kasuistikkserie med fire pasienter som hadde kjente spiseforstyrrelser og også utviklet kronisk utmattelsessyndrom. Denne artikkelen er selvsagt ikke relevant dokumentasjon for kostholdet til pasientgruppen, verken generelt eller i vår studie. Likevel, så lenge vi ikke har nøyaktig kostholdsanamnese tilgjengelig, kan vi ikke kategorisk utelukke påvirkning fra kostholdet. Da det ikke er kjente systematiske forskjeller i kosthold på gruppenivå, vil det inkluderte antall pasienter (153) og friske (102) motvirke betydelig skjevhet i analysene.

Vi observerte at fasting over natten førte til reduserte nivå av flere aminosyrer, og sammenliknet derfor kun ikke-fastende grupper (se supplerende tabeller til artikkelen). De aktuelle aminosyreendringene ble primært påvist hos ikke-fastende kvinner med kronisk

utmattelsessyndrom, der forskjellene var dels høysignifikante med moderat effektstørrelse, og med forskjell i gruppegjennomsnitt på cirka 15 %, men likevel med verdier vesentlig innen normalområdet. Det er således ingen mangeltilstander, men mer sannsynlig et speilbilde av kompensasjonsmekanismer for en noe endret metabolisme. I de samme prøvene var det ingen forskjell i nivå av triglyserider, som øker etter måltid, eller frie fettsyrer som øker ved faste (2). Det er derfor lite sannsynlig at forskjeller i fastestatus forklarer endringene. Våre funn stemmer godt overens med andre mindre rapporter, også der kun fastende pasienter var inkludert (se referanser i artikkelen).

Studien vår inkluderte en større pasientgruppe enn tidligere metabolismestudier. Endringene i aminosyreprofiler kunne ikke forklares hverken av sykdomsalvorlighet, sykdomsvarighet, alder, BMI eller fysisk aktivitetsnivå (se supplerende tabeller i artikkelen). Bliksrud nevner uten nærmere spesifisering at immobilisering gir omfattende metabolske endringer og henviser til en studie av ettbeins fiksering og etterfølgende mRNA-analyser i muskelbiopsier. Det finnes mer relevante og sammenlignbare studier av serummetabolitter ved immobilisering, der funnene ikke sammenfaller med det vi fant pasientene med kronisk utmattelsessyndrom (7, 8).

Vi har ikke funnet rapporter som viser et aminosyremønster tilsvarende det vi fant hos pasientene med kronisk utmattelse, hverken hos friske forsøkspersoner etter for eksempel trening, inaktivitet eller diettendringer, eller i andre pasientgrupper. Det betyr ikke at endringene vi ser kun gjelder for pasienter med kronisk utmattelsessyndrom. Vi har ikke hevdet at endringene er spesifikke for kronisk utmattelsessyndrom, og vi er helt enig med Bliksrud i at det vil være interessant å undersøke om noe tilsvarende kan være gjeldende i andre pasientgrupper med uttalt utmattelse.

Vi håper med dette at vi har fått formidlet et mer nyansert bilde enn det Bliksrud fremstiller, og bekrefter at hypotesen står ved lag.

LITTERATUR:

1. Bliksrud YT. Svak kobling mellom kronisk utmattelsessyndrom og pyruvat dehydrogenasemangel. *Tidsskr Nor Legeforen* 2017; 137: 1870 - 1.
2. Berg JM, Tymoczko JL, Gatto GJ et al. *Biochemistry*. 8. utg. New York, NY: W.H. Freeman & Company, 2015.
3. Gray LR, Tompkins SC, Taylor EB. Regulation of pyruvate metabolism and human disease. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71: 2577 - 604. [PubMed][CrossRef]
4. Björkland A, Löf L, Mendel-Hartvig I et al. Primary biliary cirrhosis. High proportions of B cells in blood and liver tissue produce anti-mitochondrial antibodies of several Ig classes. *J Immunol* 1994; 153: 2750 - 7. [PubMed]
5. Zhang S, Hulver MW, McMillan RP et al. The pivotal role of pyruvate dehydrogenase kinases in metabolic flexibility. *Nutr Metab (Lond)* 2014; 11: 10. [PubMed][CrossRef]
6. Sperl W, Fleuren L, Freisinger P et al. The spectrum of pyruvate oxidation defects in the diagnosis of mitochondrial disorders. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 391 - 403. [PubMed][CrossRef]
7. Glover EI, Yasuda N, Tarnopolsky MA et al. Little change in markers of protein breakdown and oxidative stress in humans in immobilization-induced skeletal muscle atrophy. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 125 - 33. [PubMed][CrossRef]
8. Kujala UM, Mäkinen VP, Heinonen I et al. Long-term leisure-time physical activity and serum metabolome. *Circulation* 2013; 127: 340 - 8. [PubMed][CrossRef]