

# Om sukker, melkesyre og smerte

## Sammendrag

Melkesyre kan aktivere vanilloidreseptorer på myeliniserte smertefibrer. Fordi melkesyreproduksjonen i områder med liten oksygentilgang sannsynligvis avhenger av arteriell glukosekonsentrasjon som begrensingsfaktor, bør for høyt blodsukkernivå unngås hos smertepasienter.

*Oppgitte interessekonflikter:* Ingen

**Olav Albert Christophersen**

**Anna Haug**

*anna.haug@umb.no*

Institutt for husdyr- og akvakulturvitenskap  
Universitetet for miljø- og biovitenskap  
Postboks 5003  
1432 Ås

Ved langvarige smertetilstander knyttet til iskemi eller inflammasjonstilstander spiller myeliniserte nervefibrer (C-fibrer) en sentral rolle ikke bare ved de direkte formidler smertesignaler, men også som årsak til nevrogen inflammasjon (1). Dette skyldes at aktiverte C-fibrer frigjør neuropeptider med proinflammatorisk eller vasodilaterende effekt, som for eksempel substans P, nevrokinin A og kalsitonin genrelatert peptid.

C-fibrer fungerer ikke bare som smertefibrer, men deltar også i regulering av lokal sirkulasjon og av hjertets og respirasjonsmuskulaturens aktivitet (2). Det finnes forskjellige undergrupper av C-fibernevrer. Samlet kan man betrakte C-fibrene som kjemiske multisensorer som har som oppgave å overvåke den kjemiske og metabolske tilstanden i perifere vev. De er aktive ikke bare i forbindelse med sykdoms- eller skadetilstander, men også under normalfysiologiske forhold. Men det er bare når tilstanden avviker vesentlig fra det normale at vi kan oppleve dette i form av smerte eller kløe.

C-fibrene kan være utstyrt med mange forskjellige reseptorer, både aktiverende (eller sensibiliserende) og hemmende. For mange substanser finnes det både aktiverende og hemmende reseptorer, hvilket noen ganger

kan gi bifasiske eller trifasiske dose-responsforhold (altså aktivering i et doseområde og hemming i et annet). En av de best kjente aktiverende reseptorene er den såkalte vanilloidreseptoren, også kalt kapsaicinreseptoren. Kapsaicin er den aktive substansen i rødpepper (*Capsicum*). Vanilloidreseptoren reagerer både på lav pH og på skadelig høy temperatur (3). Den reagerer også på fysiologiske ligander med liknende effekt som kapsaicin (3).

Vanilloidreseptoren antas å spille en sentral rolle som medvirkende årsak til smerteopplevelse ved patofysiologiske tilstander som er ledsaget av vesentlig økning av den lokale konsentrasjon av melkesyre og som følge av dette senkning av ekstracellulær pH. Dette må åpenbart være viktig i forbindelse med smerte som har sammenheng med iskemi eller sterk hypoksi, for eksempel knyttet til unormal statisk belastning eller spasme i deler av skjelettmuskulaturen. Det må også antas å ha betydning i forbindelse med smerte hos kreftpasienter, i og med at det er vanlig at tumorvev produserer store mengder melkesyre. Videre er det også rimelig å anta at vanilloidreseptorene kan spille en viktig rolle ved smertetilstander knyttet til kroniske betennelsesykdommer som for eksempel revmatoid artritt.

Graden av aktivering av C-fibrene er ikke avhengig av vanilloidreseptorene alene, men bestemmes av samspillet mellom mange faktorer som hver for seg enten kan oppregulere eller dempe C-fibrenes sensibilitet, for eksempel prostaglandiner og andre eikosanoider. Men vi bør likevel ikke glemme den betydning som også en lav ekstracellulær pH-verdi kan ha både som en viktig medvirkende årsak til smerte og som medvirkende årsak til nevrogen inflammasjon forårsaket av økt C-fiberaktivitet.

Melkesyren dannes fra glukose eller glykogen gjennom glykolyse. I en likevektsituasjon under hypoksiske forhold må det antas at tilførselshastigheten for glukose vil være begrensende for mengde melkesyre som kan produseres. Likevektskonsentrasjonen av melkesyre (når glukose diffunderer inn og melkesyre ut, slik at det blir balanse) bør teoretisk forventes å være direkte proporsjonal med glukosekonsentrasjonen i det arterielle blod.

Vi må på bakgrunn av dette forvente at høye blodsukkerkonsentrasjoner vil være generelt uheldig for pasienter med kroniske smertetilstander eller med kroniske betennelsesykdommer, som for eksempel ved artrose

eller revmatoid artritt. Forhøyet C-fiberaktivitet vil ikke bare gi økt smerteopplevelse, men kan også medvirke til forverring av selve sykdomstilstanden som følge av økt nevrogen inflammasjon. For eksempel kan substans P fra C-fibrene aktivere makrofager (4), slik at disse igjen produserer mer TNF-alfa (4), som igjen virker tilbake på C-fibrene og sensibiliserer disse (5). Derved oppstår en ond sirkel. Når faste virker symptomdempende hos pasienter med revmatoid artritt (6), er det ikke urimelig at dette delvis kan bero på mindre stimulering av C-fibrene via vanilloidreseptoren, slik at denne onde sirkelen blir brutt.

Den praktiske konklusjon av dette er at de samme kostholdsråd som kan gis for å senke blodsukkernivået hos diabetikere også kan være bra for smertepasienter. Begrens inntaket av lettfordøyelige karbohydrater som sukkerholdige drikker, lyst brød, kaker og polert ris. Fysisk aktivitet kan også hjelpe til å senke blodsukkernivået.

*Manuskriptet ble godkjent 27.5. 2005.*

## Litteratur

1. Garle MJ, Fry JR. Sensory nerves, neurogenic inflammation and pain: missing components of alternative irritation strategies? A review and a potential strategy. *Altern Lab Anim* 2003; 31: 295–316.
2. Kalia M, Mei SS, Kao FF. Central projections from ergoreceptors (C fibers) in muscle involved in cardiopulmonary responses to static exercise. *Circ Res* 1981; 48: 148–62.
3. Nagy I, Santha P, Jancso G et al. The role of the vanilloid (capsaicin) receptor (TRPV1) in physiology and pathology. *Eur J Pharmacol* 2004; 500: 351–69.
4. Bardelli C, Gunella G, Varsaldi F et al. Expression of functional NK(1) receptors in human alveolar macrophages: superoxide anion production, cytokine release and involvement of NF-kappaB pathway. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 385–96.
5. Zhang JM, Li H, Liu B et al. Acute topical application of tumor necrosis factor alpha evokes protein kinase A-dependent responses in rat sensory neurons. *J Neurophysiol* 2002; 88: 1387–92.
6. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1991; 338: 899–902.