

Mælkesyreproduktion bidrager til udvikling af træthed under intenst arbejde

Jens Bangsbo & Morten Hostrup

Mælkesyre er et ord, de fleste forbinder med ubehag. Hvem har ikke hørt udtrykket »at syre til«, som betegner den fornemmelse, der forekommer i muskulaturen under intenst arbejde, og som ofte gør, at man sænker arbejdsintensiteten eller stopper arbejdet helt. Selvom man i dag ved, at følelsen af »syre« under arbejde skyldes ophobning af en række metabolitter og ioner, der frigives fra de arbejdende muskler [1], diskuteres det stadig, hvilken rolle mælkesyre spiller for træthed. I denne artikel fokuseres der på vores kendskab til mælkesyrens betydning for udvikling af træthed under in-

tenst arbejde. Det er et tema, der er blevet diskuteret i mere end 100 år [2], og det er stadig til en vis grad kontroversielt [3-6].

Mælkesyre eksisterer overvejende i sin basiske form »laktat«, der dannes i glykolysen ved nedbrydning af glykogen eller glukose optaget fra blodet (**Figur 1**). Skeletmuskulaturen danner hele tiden laktat, både i hvile og under lavintensitetsarbejde, men i så beskedent omfang, at det ikke giver stigninger i blodet, da laktat fjernes ved at blive optaget i kroppens øvrige væv. Ved moderat og intenst arbejde overstiger musk-

STATUSARTIKEL

Sektion for Integrativ Fysiologi, Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2019;181:VI0180669

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Selvom ophobning af muskellaktat og H^+ er blevet diskuteret som træthedsfaktorer i årtier, har nyere dyrestudier vist, at muskellaktat og H^+ også kan have en beskyttende effekt mod muskeltræthed.
- ▶ Forskning med mennesker tyder dog på, at laktat og H^+ bidrager til udvikling af træthed under intenst arbejde – muligvis ved at øge K^+ -frigivelsen fra de arbejdende muskler og påvirke følelsen af træthed.
- ▶ Træning medfører markante tilpasninger i musklernes evne til at håndtere laktat og H^+ , hvilket bidrager til forbedringer i præstationsevnen.

lernes laktatproduktion og -frigivelse optagelsen i det øvrige væv. Blodlaktatkoncentrationen stiger således proportionelt med arbejdsintensitet i takt med en stigende muskelenergiomsætning gennem glykolyesen, hvor laktat er slutproduktet (Figur 2). Laktatproduktionen er hensigtsmæssig, da den ved samtidig oxidation af reduceret nikotinamid-adenin-dinukleotid (NADH) til oxideret nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD^+) sikrer, at glykolyesen kan fortsætte (Figur 1), så der kan produceres energi (adenosintrifosfat (ATP)) og leveres pyruvat, som også omsættes i mitokondrierne til dannelse af yderligere ATP ved aerobe processer (Figur 1). Jo flere mitokondrier der er, desto større del af pyruvaten optages i dem, og dermed vil der være mindre laktatproduktion. Dette er årsagen til, at en øget muskelmitokondriel kapacitet med træning med-

fører mindre akkumulering af laktat i blodet under arbejde (Figur 2). Ved stigende blodlaktatkoncentration øges optagelsen samtidig i det øvrige væv. Hjertermuskulaturen optager laktat og anvender den til energidannelse, mens leveren omdanner laktat til glukose. Laktat bliver også optaget i nyrerne og inaktive muskler. Laktat skal derfor ikke betragtes som et spildprodukt.

Spørgsmålet er så, om laktat forårsager træthed under arbejde. Størstedelen (80-90%) af den producerede laktat er dissocieret til den negativt ladede laktation ($laktat^-$) og en proton (H^+), hvorfor muskel-pH falder, når laktatproduktionen stiger [8]. Det er således vanskeligt at skelne mellem den isolerede betydning af laktat og den effekt, som laktatproduktionen har på pH.

EFFEKT AF LAKTAT PÅ TRÆTHED

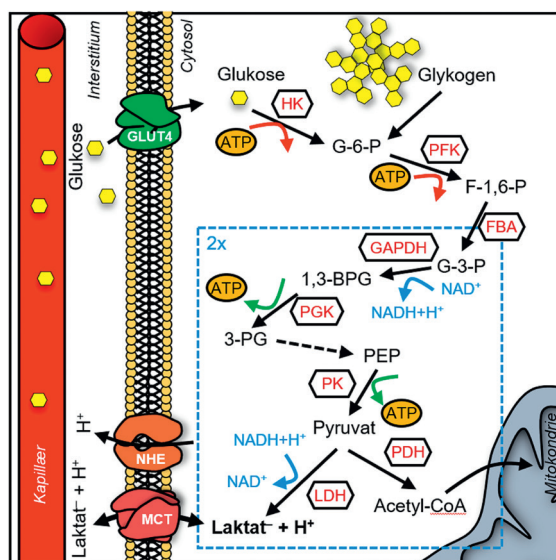
Man har i mange studier anvendt dyremodeller til undersøgelse af betydningen af laktat på muskeludtræning. I nogle studier har man fundet en hæmmende effekt på muskeludholdenhed ved høje laktatkoncentrationer, mens man i andre ikke har fundet nogen effekt [9]. For eksempel blev kraftudviklingen i rotteskeletmuskulatur reduceret i en inkubationsvæske med 20 mM laktat [10], og laktatinfusion (14 mM systemisk) reducerede kraften i hundemuskulatur (m. gastrocnemius) med 15% i forbindelse med elektrisk stimulering i 60 min ved 37 °C in situ [11]. Den negative effekt af laktat ser dog ud til at være stimulerings- og muskeltypespecifik, idet laktatinfusion (12 mM systemisk) også har vist sig at beskytte mod muskeltræthed i m. plantaris hos rotter under længerevarende stimulering med høj frekvens in situ [12]. Desuden har man i in vitro-studier fundet en beskyttende virkning af høj laktatkoncentration på muskeltræthedsudvikling induceret af høj ekstracellulær K^+ -koncentration [13]. Ophobning af muskellaktat synes ikke i sig selv at have en kritisk grænseværdi for træthed hos mennesker. Når intens benarbejde gentages efter en times pause ses en lavere laktatophobning i musklen under anden arbejdsperiode end under den første, trods en reduceret præstationsevne [14].

EFFEKT AF H^+ PÅ TRÆTHED

In vitro-studier har vist, at H^+ kan hæmme Ca^{2+} -håndteringen fra det sarkoplasmatiske reticulum og Ca^{2+} -sensitiviteten af de kontraktile filamenter i isolerede muskler [9]. In vitro-studier har dog også vist en positiv virkning af lavt pH på muskeludholdenhed. Høj ekstracellulær K^+ -koncentration hæmmer muskelfibres exciterbarhed og accelererer udviklingen af muskeltræthed. Når isolerede muskler inkuberes med høje laktatkoncentrationer eller lav pH, modvirkes den negative effekt af høj ekstracellulær K^+ -koncentration. Den underliggende mekanisme er sandsynligvis, at høj mu-

FIGUR 1

Oversigt over de væsentligste glykolytiske processer i skeletmuskelfibre. Laktat $^-$ og H^+ dannes ud fra nedbrydning af glukose optaget fra blodbanen eller muskelglykogen. Rød skrift i heksagoner indikerer nøglezymer.



BPG = bisfosfolygerat; FBA = fruktose-1,6-bisfosfonataldolase; GAPDH = glyceraldehyd-3-fosfatdehydrogenase; GLUT4 = glukosetransporter; HK = hexokinase; LDH = laktatdehydrogenase; MCT = monocarboxylattransporter; NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid; NHE = Na^+/H^+ -exchanger; PDH = pyruvatdehydrogenase; PEP = fosfoenolpyruvat; PFK = fosfofruktokinase; PGK = fosfolygeratkinase; PK = pyruvatkinase.

skellaktatkoncentration og lav muskel-pH nedsætter permeabiliteten for Cl⁻ ved at inhibere muskelfibrenes Cl⁻-kanaler (ClC-1) [15, 16]. Inhibering af ClC-1 muliggør, at aktionspotentialer udbredes over muskelfibren på trods af høj ekstracellulær K⁺-koncentration [15].

Effekten af H⁺ ser også ud til at være afhængig af det muskelmetabolske miljø. Under udmattende arbejde kan ATP og kreatinfosfat nå lave niveauer, særligt i de hurtige glykolytiske type II-fibre [17], og der akkumuleres store mængder af inorganisk fosfat. Den glykolytiske hastighed falder i takt med, at kreatinfosfat-niveauerne falder, og ophobningen af laktat, H⁺ og inorganisk fosfat tiltager. Mens H⁺ i sig selv inhiberer ClC-1-kanalerne, åbnes kanalerne derimod, når både ATP-koncentrationen og pH er lav, og påvirkes desuden af frie iltradikaler [16, 18], som dannes under intenst arbejde [19]. Tillige kan intracellulær inorganisk fosfat virke synergetisk med H⁺ i at hæmme tværbrofunktionen i muskelfibre hos mennesker [20].

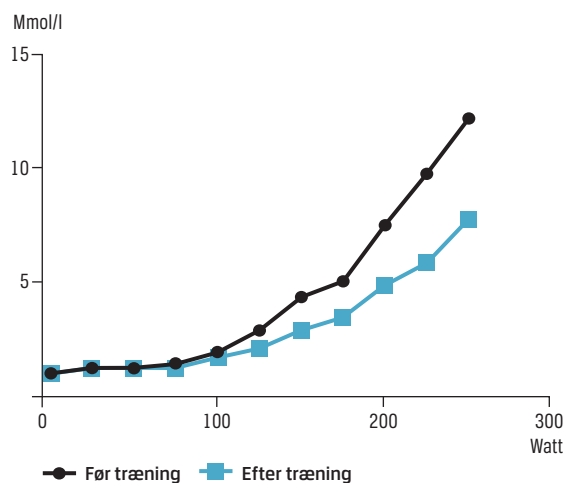
Det skal imidlertid bemærkes, at mange in vitro-forsøg er udført ved temperaturer < 25 °C. En væsentlig del af den negative virkning af H⁺ forsvinder, når eksperimenter udføres ved 30 °C [21], som stadig er et stykke fra muskeltemperaturen på 40 °C, der er observeret under intenst arbejde hos mennesker [22]. Således er resultater fra in vitro-studier ikke altid sammenlignelige med situationen hos mennesker under arbejde. Foruden forskelle i muskeltemperatur kompliceres fortolkningen også af, at langt størstedelen af de menneskelige præstationer udføres som koncentrisk muskelarbejde, og i in vitro-forsøg anvender man ofte isometriske kontraktioner til undersøgelse af muskeltræthedsmekanismer. Træthedsudviklingen, nyttevirkningen og energiomsætningen er anderledes under isometrisk muskelarbejde end under koncentrisk. Desuden udføres in vitro-forsøg med isolerede muskler som regel uden et intakt kredsløb og endogen muskelpåvirkning af cirkulerende hormoner. Inkubationsvæsker med f.eks. laktat repræsenterer heller ikke in vivo-situationen, idet ekstracellulær pH kan blive mindre end intracellulær pH, hvilket skaber en reduceret transmembran-H⁺-gradient. I modsætning hertil er H⁺-gradienten in vivo forhøjet i kontraherende muskler under arbejde [23]. Det er således kompliceret at overføre resultater fra isolerede muskler til in vivo-tilstanden hos det arbejdende menneske.

HØJT SYSTEMISK LAKTAT HÆMMER BENARBEJDE HOS MENNESKER

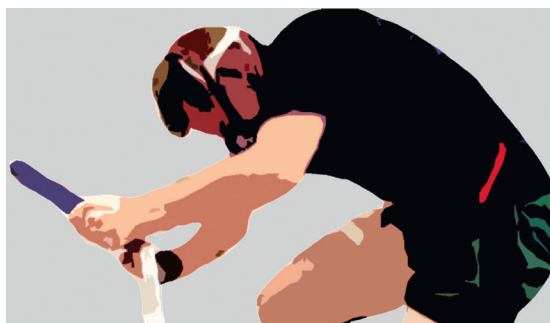
For at undersøge effekten af laktat og H⁺ på træthed hos mennesker er der blevet udført intenst armarbejde for at hæve laktatkoncentrationen i blodet før udmattende benarbejde [24, 25]. Her fandt man, at forudgående armarbejde, der hævede det systemiske laktatniveau til 12 mM, reducerede præstationsevnen med ca.

FIGUR 2

Effekt af udholdenhedstræning på akkumulation af systemisk blodlaktat under cykellarbejde med stigende intensitet [7].



30% under efterfølgende benarbejde sammenlignet med en kontrolsituation uden forudgående armarbejde (Figur 3) [24]. Den reducerede præstation med forudgående armarbejde var forbundet med en reduktion i frigivelsen af laktat fra de kontraherende benmuskler (Figur 3A) og en lavere muskel-pH (6,65 vs. 6,82) (Figur 3B). Endvidere forårsagede forudgående armarbejde en større K⁺-frigivelse fra den arbejdende benmuskulatur til blodet (Figur 3C) og en højere interstitiel K⁺-koncentration i den kontraherende muskel (Figur 3D), end der var i en kontrolsituation uden forudgående armarbejde. Dette kan skyldes den lavere muskel-pH, idet akkumulering af ekstracellulær K⁺ under arbejde øges, når muskel-pH bliver lavere [26]. Den hurtigere ophobning af K⁺ uden for muskelfibrene kan have ført til den tidligere udvikling af træthed og dermed en indirekte effekt af H⁺. En anden forklaring kan være, at en større akkumulering af K⁺ sammen med højere systemiske niveauer af laktat og lavere pH medfører en større grad af sensorisk feedback og derved følelse af træthed [1]. Dette blev observeret af Johnson *et al.*, hvor forudgående armarbejde hæmmede efterføl-



Selvom mælkesyreproduktion og tilhørende reduktion i muskel-pH ikke ser ud til at være årsagen til træthed i forbindelse med intenst arbejde, tyder studier på, at de bidrager til udviklingen af træthed. (Billede: Morten Hostrup).

gende cykellarbejde til udmattelse med 38%, hvilket primært var relateret til sensoriske og opfattelsesmæssige ændringer snarere end ændringer i perifer muskeltræthed og central træthed (inhibering i motorcortex) [27]. Endelig vil en tidligere ophobning af muskellaktat og H^+ induceret af forudgående armarbejde sandsynligvis hæmme den glykolytiske hastighed hurtigere i den efterfølgende arbejdsperiode [28], hvilket kan have konsekvenser for energiomsætningen og håndteringen af andre ioner. Uanset den eksakte mekanisme er det et konsistent fund, at forudgående armarbejde,

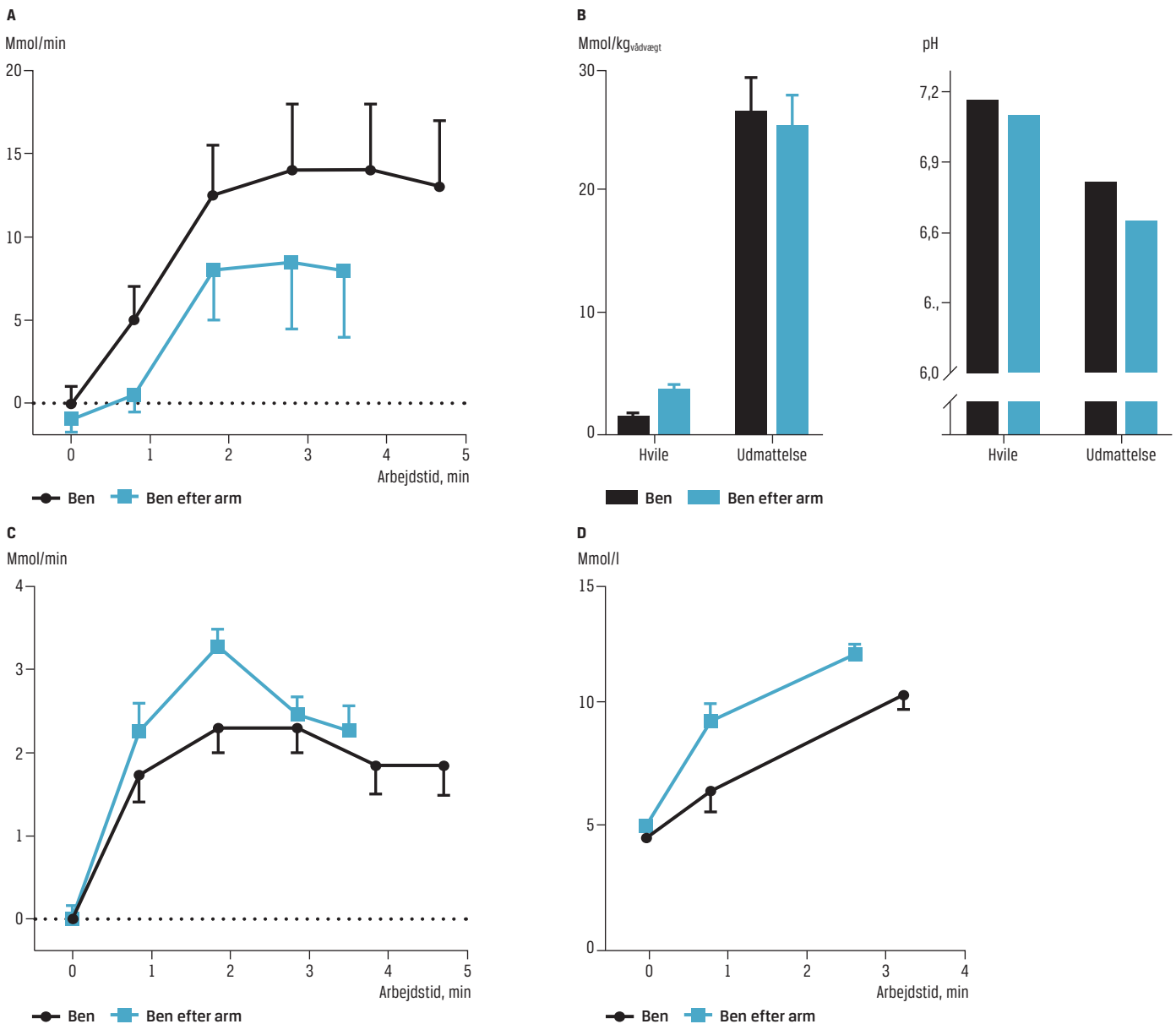
der øger de systemiske niveauer af laktat, hæmmer efterfølgende benarbejde hos mennesker.

EFFEKT AF MANIPULATION AF BLOD- OG MUSKEL-PH PÅ TRÆTHED HOS MENNESKER

Flere studier med mennesker understøtter, at laktatniveau og lavt pH spiller en rolle for udvikling af træthed under intenst arbejde. Natriumcitrat og bikarbonat har været anvendt for at gøre blodet mere basisk, og det er et generelt fund, at alkalosen, der er opnået ved disse procedurer, forbedrer præstationsevnen [26]. Denne

FIGUR 3

Effekt af forudgående armarbejde på efterfølgende benarbejde til udmattelse [24, 25]. **A.** Femoral laktatfrigivelse til blodbanen. **B.** Muskellaktatkoncentration (venstre) og muskel-pH (højre) i hvile og ved udmattelse. **C.** Femoral K^+ -frigivelse til blodbanen. **D.** Interstitiel K^+ -koncentration før og under arbejde til udmattelse.



virksomhed skyldes muligvis en øget muskellaktat- og H⁺-frigivelse, en større ekstracellulær bufferkapacitet og en reduceret interstitiel K⁺-akkumulering under alkalose [26]. Derudover har beta-alanin-tilskud i visse tilfælde vist sig at forbedre den intense arbejdsevne, hvilket kan relateres til øget mængde af muskelkarnosin, som er en væsentlig H⁺-buffer i muskelfibrene [29].

EFFEKT AF TRÆNING PÅ MUSKEL-LAKTAT/H⁺-TRANSPORT- OG BUFFERKAPACITET

Træning er forbundet med række gavnlige adaptationer, der leder til forbedringer i præstationsevnen. I flere studier har man fundet, at graden af laktatophobning og fald i muskel-pH under arbejde reduceres med træning [30]. Samtidig finder man, at frigivelsen af laktat og H⁺ fra den arbejdende muskulatur er den samme mod slutningen af intenst udmattende arbejde hos trænede og utrænede, selvom den intra til ekstracellulære muskelgradient for laktat og H⁺ er lavere i det trænede ben [23]. Disse ændringer er forbundet med en træningsinduceret stigning i muskelfibrenes laktat/H⁺-transportproteiner. En større kapacitet for laktat- og H⁺-frigivelse er hensigtsmæssig, idet en høj frigivelse vil modvirke produktinhibering i glykolyse [28] og således fastholde den fornødne energiomsætning under f.eks. intenst arbejde. I overensstemmelse med træningsstudier har tværsnitsstudier vist, at atleter har større muskel-laktat/H⁺-transport- og bufferkapacitet end mindre trænede og utrænede personer [30].

OPSUMMERING

Akkumulering af laktat i musklerne under intenst arbejde og den samtidige reduktion i muskel-pH forårsager ikke i sig selv muskeltræthed, men det ser ud til, at laktat og H⁺ bidrager til udviklingen og følelsen af træthed, bl.a. ved at inducere en større frigivelse af K⁺ fra de kontraherende muskler. Dette understøttes af, at manipulation af laktatniveauer påvirker præstationsevnen, og at stigninger i blod- og muskel-pH-bufferkapacitet ofte er forbundet med en øget præstationsevne under intenst arbejde. Endelig er træningsinducerede forbedringer i præstationen ledsaget af stigninger i muskel-laktat/H⁺-transportkapacitet og bufferkapacitet.

KORRESPONDANCE: Jens Bangsbo. E-mail: jbangsbo@nexs.ku.dk

ANTAGET: 15. januar 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Hureau TJ, Romer LM, Amann M. The "sensory tolerance limit": a hypothetical construct determining exercise performance? *Eur J Sport Sci* 2018;18:13-24.
- Fletcher WM. Lactic acid in amphibian muscle. *J Physiol* 1907;35:247-309.
- Lamb GD, Stephenson DG. Point: lactic acid accumulation is an advantage during muscle activity. *J Appl Physiol* 2006;100:1410-2.
- Bangsbo J, Juel C. Counterpoint: lactic acid accumulation is a disadvantage during muscle activity. *J Appl Physiol* 2006;100:1412-3.
- Fitts RH. The role of acidosis in fatigue: pro perspective. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:2335-8.
- Westerblad H. Acidosis is not a significant cause of skeletal muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:2339-42.
- Davis JA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:6-21.
- Juel C. Lactate-proton cotransport in skeletal muscle. *Physiol Rev* 1997;77:321-58.
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 2008;88:287-332.
- Kristensen M, Albertsen J, Rentsch M et al. Lactate and force production in skeletal muscle. *J Physiol* 2005;562:521-6.
- Hogan MC, Gladden LB, Kurdak SS et al. Increased [lactate] in working dog muscle reduces tension development independent of pH. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:371-7.
- Karelis AD, Marcil M, Peronnet F et al. Effect of lactate infusion on M-wave characteristics and force in the rat plantaris muscle during repeated stimulation in situ. *J Appl Physiol* 2004;96:2133-8.
- Nielsen OB, de Paoli F, Overgaard K. Protective effects of lactic acid on force production in rat skeletal muscle. *J Physiol* 2001;536:161-6.
- Bangsbo J, Graham TE, Kiens B et al. Elevated muscle glycogen and anaerobic energy production during exhaustive exercise in man. *J Physiol* 1992;451:205-27.
- Pedersen TH, Nielsen OB, Lamb GD et al. Intracellular acidosis enhances the excitability of working muscle. *Science* 2004;305:1144-7.
- de Paoli FV, Ortenblad N, Pedersen TH et al. Lactate per se improves the excitability of depolarized rat skeletal muscle by reducing the Cl⁻ conductance. *J Physiol* 2010;588:4785-94.
- Karatzafiri C, de Haan A, Ferguson RA et al. Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. *Pflügers Arch* 2001;442:467-74.
- Zhang XD, Tseng PY, Chen TY. ATP inhibition of CLC-1 is controlled by oxidation and reduction. *J Gen Physiol* 2008;132:421-8.
- Juel C, Hostrup M, Bangsbo J. The effect of exercise and beta₂-adrenergic stimulation on glutathionylation and function of the Na,K-ATPase in human skeletal muscle. *Physiol Rep* 2015;3:e12515.
- Sundberg CW, Hunter SK, Trappe SW et al. Effects of elevated H⁽⁺⁾ and Pi on the contractile mechanics of skeletal muscle fibres from young and old men: implications for muscle fatigue in humans. *J Physiol* 2018;596:3993-4015.
- Pate E, Bhimani M, Franks-Skiba K et al. Reduced effect of pH on skinned rabbit psoas muscle mechanics at high temperatures: implications for fatigue. *J Physiol* 1995;486:689-94.
- Kenny GP, Reardon FD, Zaleski W et al. Muscle temperature transients before, during, and after exercise measured using an intramuscular multisensor probe. *J Appl Physiol* 2003;94:2350-7.
- Pilegaard H, Domino K, Noland T et al. Effect of high-intensity exercise training on lactate/H⁺ transport capacity in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endo Metab* 1999;276:255-61.
- Bangsbo J, Madsen K, Kiens B et al. Effect of muscle acidity on muscle metabolism and fatigue during intense exercise in man. *J Physiol* 1996;495:587-96.
- Nordsborg N, Mohr M, Pedersen LD et al. Muscle interstitial potassium kinetics during intense exhaustive exercise: Effect of previous arm exercise. *Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol* 2003;285:143-8.
- Street D, Nielsen JJ, Bangsbo J et al. Metabolic alkalosis reduces exercise-induced acidosis and potassium accumulation in human skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 2005;566:481-9.
- Johnson MA, Sharpe GR, Williams NC et al. Locomotor muscle fatigue is not critically regulated after prior upper body exercise. *J Appl Physiol* 2015;119:840-50.
- Robergs RA. Nothing "evil" and no "conundrum" about muscle lactate production. *Exp Physiol* 2011;96:1097-8.
- Hostrup M, Bangsbo J. Improving beta-alanine supplementation strategy to enhance exercise performance in athletes. *J Physiol* 2016;594:4701-2.
- Hostrup M, Bangsbo J. Limitations in intense exercise performance of athletes – effect of speed endurance training on ion handling and fatigue development. *J Physiol* 2017;595:2897-913.