

## *Η σημασία του γαλακτικού οξέος στην κλινική πράξη*

*Χάσου Ε, MD, Βασιλιάκου Σ, MSc, Παπαδημητρίου Ι, MD,  
Βολουδάκης Ν, MD, MSc, Αντωνιάδου Ε, MD.*

### ABSTRACT

#### **The importance of lactic acid in clinical practice**

**Chasou E, Vasiliagou S, Papadimitriou I, Voloudakis N, Antoniadou H**

Researchers dealt with the interpretation of the levels of lactic acid in the blood and the results obtained from their studies, are giving the clinicians a broad diagnostic field which reverses the earlier explanatory approach for their production causes, and judging that:

1. Lactic acid is usually increased to stress conditions.
2. Compared with other parameters in critically ill patients, the lactic acid has the strongest correlation with the outcome.
3. The rate of change in circulating lactate has prognostic significance.

Taking into consideration, the value of both the actual value of lactic acid in the blood and its changes significantly facilitate regular treatment of critically ill patients.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### **Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος**

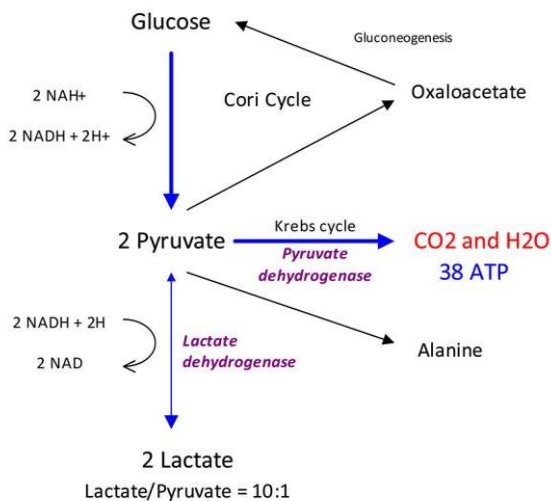
Το γαλακτικό οξύ παράγεται στο κυτταρόπλασμα από γλυκόλυση και μεταβολίζεται κυρίως από το ήπαρ (60%) (γλυκογονογένεση και νεογλυκογένεση) και από τα νεφρά (30%), τόσο στο φλοιό (τόπος μεταβολισμού) μέσω της νεογλυκογένεσης όσο και στο μυελό (τόπος παραγωγής). Η σχέση μεταξύ πυρουβικού και γαλακτικού οξέος είναι αμφίδρομη και το παραγόμενο γαλακτικό οξύ μπορεί να μετατραπεί είτε έμμεσα από το πυρουβικό σε οξαλικό οξύ και αλανίνη είτε άμεσα σε γλυκογόνο και γλυκόζη από τα περιπυλαία ηπατικά κύτταρα με τον κύκλο του Cori. Κατά συνέπεια, η αυξημένη γλυκόλυση οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος.

Σε φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες, ο σχηματισμός γαλακτικού οξέος υπερέρχει σε δεκαπλά-

**Μ.Ε.Θ Γ.Ν. «Γ. ΓΕΝΝΗΜΑΤΑΣ»,  
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

σια αναλογία ως προς το πυρουβικό οξύ (10:1), το οποίο αποτελεί κομβικό σημείο στον κύκλο του Krebs, που είναι και η κύρια οδός μεταβολισμού του με την αερόβια οξείδωση στα μιτοχόνδρια, όπου παράγονται μεγάλες ποσότητες τριφωσφορικής αδενοσίνης (36 μόρια ATP για κάθε δύο μόρια πυρουβικού οξέος ( Σχήμα 1).

**Σχήμα 1.** Μεταβολισμός του γαλακτικού οξέος



Αντίθετα, σε αναερόβιες συνθήκες, η υποξία εμποδίζει την οξειδωτική φωσφορυλίωση, αναστέλλοντας έτσι τη σύνθεση του ATP και την επανοξείδωση του NADH σε NAD. Αυτό οδηγεί σε μια μείωση στην αναλογία ATP / ADP και αύξηση στην αναλογία NADH / NAD. Η μείωση στην αναλογία ATP / ADP, επάγεται τόσο συσσώρευση του πυρουβικού οξέος, το οποίο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από την οδότης διέγερσης της φωσφοφρουκτοκινάσης,

όσο και μείωση στη χρήση του πυρουβικού οξέος λόγω αναστολής της πυρουβικής καρβοξυλάσης, η οποία μετατρέπει το πυρουβικό οξύ σε οξαλικό οξύ<sup>1,2</sup>.

Κατά συνέπεια, η αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος σε ένα αναερόβιο περιβάλλον είναι το αποτέλεσμα της πρωτογενούς συσσώρευσης του πυρουβικού οξέος, το οποίο δευτερογενώς μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ.

Τα παραγόμενα γαλακτικά (περίπου 1.500 mmol/L/ημέρα<sup>1</sup>) αθροίζονται σε μύες (25%), δέρμα (25%), εγκέφαλο (20%), ερυθρά αιμοσφαίρια (20%) και έντερο (10%), ενώ η αρτηριακή συγκέντρωση γαλακτικού εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ της παραγωγής και της κατανάλωσης του και συνήθως είναι μικρότερη από 1 mmol/L. Η αυξημένη καταμέτρηση των γαλακτικών στο αίμα συνδυάζεται με οξέωση της οποίας το αίτιο πρόκλησης απασχόλησε ερευνητές που προσέγγισαν την ερμηνεία της.

### Γαλακτικά και οξέωση

Η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού συνυπάρχει με οξέωση, γνωστή ευρέως ως «γαλακτική οξέωση»<sup>3</sup>. Όμως, προσεκτική εξέταση της μεταβολικής οδού παραγωγής του αποκαλύπτει ότι:

1. ο πλήρης μεταβολισμός της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ δεν οδηγεί σε απελευθέρωση H<sup>+</sup> και, ως εκ τούτου, δεν συμβάλλει στην οξέωση.
2. σε ομαλές συνθήκες, κατά τη διαδικασία παραγωγής γαλακτικού από πυρου-

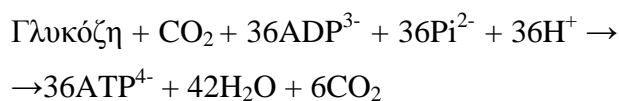
βικό, τα  $H^+$  καταναλώνονται και η οξέωση αναστέλλεται (Σχήμα 1)<sup>4</sup>.

3. η οξείδωση του γαλακτικού και η κατανόωση γαλακτικού οξέος μέσω της νεογλυκογένεσης καταναλώνουν  $H^+$  και είναι διαδικασίες αλκαλοποίησης.

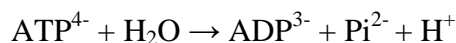
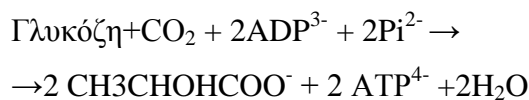
*Τα προαναφερθέντα συγκλίνουν στην άποψη ότι η «γαλακτική οξέωση» είναι μια κατάσταση που δεν προκύπτει από την άθροιση του γαλακτικού<sup>4</sup>.*

Έχει καταδειχθεί ότι η ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης οφείλεται στην αναερόβια γλυκόλυση η οποία χαρακτηρίζεται τόσο από χαμηλή ενεργειακή απόδοση όσο και από αδυναμία ανακύκλωσης των  $H^+$  που παράγονται από την υδρόλυση του ATP. Σε έλλειψη οξυγόνου, το πυρουβικό δεν μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs και εκλεκτικά μετατρέπεται σε γαλακτικό, αυξάνοντας έτσι την αναλογία γαλακτικού προς πυρουβικό (φυσιολογικά 10:1). Η αντίδραση αυτή είναι σημαντική για τη συνέχιση της γλυκόλυσης, γιατί οδηγεί στην αναγέννηση του NAD, χωρίς το οποίο θα σταματούσε η γλυκολυτική οδός και η παραγωγή ATP. Κάτω από αναερόβιες συνθήκες, τα  $H^+$  που παράγονται από την υδρόλυση του ATP, δεν μπορούν να ανακυκλωθούν στην αναπνευστική αλυσίδα, μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, με συνέπεια την ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις, οι οποίες ανατρέπουν τη φυσιολογική οδό:

*Αερόβια Γλυκόλυση*



*Αναερόβια Γλυκόλυση*



*Αν και η σοβαρή υποξία ή ανοξία επιφέρουν μεταβολική οξέωση και υπεργαλακταιμία, σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση, η σχέση δεν μπορεί να εκτιμηθεί αντίστροφα.*

Επίσης, στην πλειοψηφία των βαρέως πασχόντων ασθενών της ΜΕΘ η υπεργαλακταιμία δεν παρατηρείται άμεσα λόγω υποξίας, αλλά εξ αιτίας πρωταίτια του έντονου stress του οργανισμού, που επηρεάζει δευτερογενώς την οδό της γλυκόλυσης, η οποία εξελίσσεται σύμφωνα με τις αναερόβιες συνθήκες.

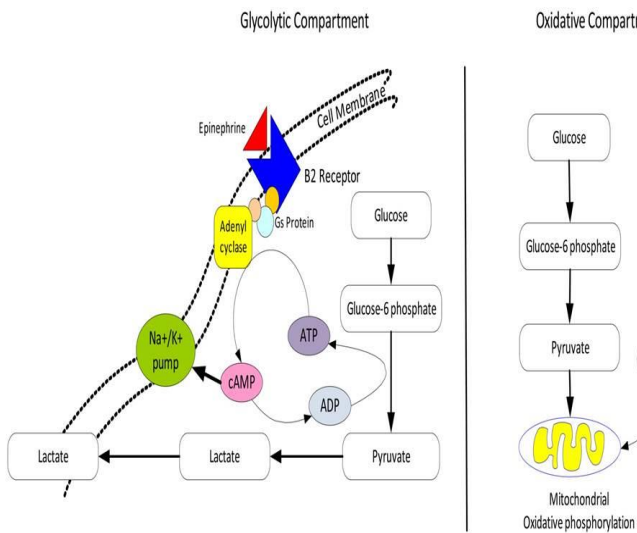
### **Γαλακτικά και stress**

Η γλυκολυτική οδός ενεργοποιείται έντονα και στις περιπτώσεις stress (Σχήμα 2), όπου η αυξημένη επινεφρίνη, αυξάνει τη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+ / \text{K}^+ - \text{ATPase}^2$ .

Σε σταθερές συνθήκες ηρεμίας η γλυκόλυση και η οξειδωτική φωσφορυλίωση είναι σε ισορροπία, χωρίς παραγωγή γαλακτικού οξέος. Κατά τη διάρκεια όμως του stress, όπου απαιτείται αυξημένη παραγωγή ATP, η γλυκόλυση μπορεί να αυξηθεί πολλαπλάσια. Σε αυτές τις συνθήκες αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων, η υπερβολική παραγωγή γαλακτικού οξέος δεν αποτελεί δείκτη υποξίας των ιστών αλλά

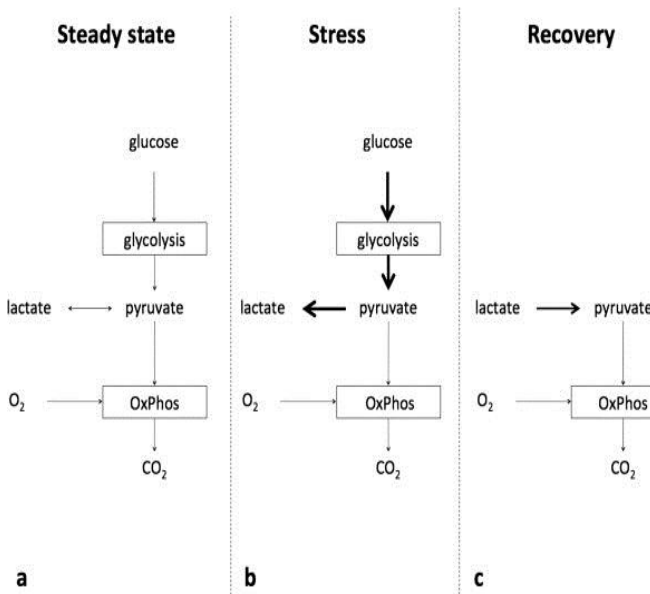
απλώς αντανακλά την ικανότητα της γλυκόλυσης (ταχύτερη οδός) να ξεπερνά κατά πολύ την οξειδωτική φωσφορυλίωση<sup>5</sup>.

**Σχήμα 2.** Η γλυκολυτική οδός



Οι τρεις βασικοί οδοί που αφορούν στην παραγωγή και στην κατανάλωση του γαλακτικού απεικονίζονται στο Σχήμα 3:

**Σχήμα 3.** Η παραγωγή και η κατανάλωση του γαλακτικού οξέος



Η κακή σχέση της αυξημένης συγκέντρωσης γαλακτικών σε συνθήκες stress, αλλά υπό χορήγηση οξυγόνου, υπογραμμίζει ότι το stress και όχι η υποξία, είναι το συνηθέστερο "αίτιο" της υπεργαλακταιμίας<sup>6</sup>, έτσι ώστε το γαλακτικό οξύ να χαρακτηρίζεται ως δείκτης μεταβολικού stress.

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η επινεφρίνη (η ορμόνη του stress), μέσω διέγερσης των β<sub>2</sub>-αδρενεργικών υποδοχέων, αυξάνει την παραγωγή cAMP, προκαλώντας τη διέγερση της γλυκογονόλυσης και της γλυκόλυσης καθώς και την ενεργοποίηση της Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>-ATPase, με παραγωγή ATP που στη συνέχεια διασπάται και προκύπτει ADP<sup>7</sup>. Αυτή η διφωσφορική αδενοσίνη ενεργοποιεί εκ νέου τη γλυκόλυση η οποία συντελείται μέσω δύο διαφορετικών γλυκολυτικών οδών. Η πρώτη ακολουθεί τον οξειδωτικό μεταβολισμό (κύκλος του Krebs) και η δεύτερη τη δράση της Na<sup>+</sup> / K<sup>+</sup>-ATPase με συνέπεια την παραγωγή ATP που επανατροφοδοτεί τον ίδιο μηχανισμό, με συνέπεια τη μεγαλύτερη παραγωγή πυρουβικού και στη συνέχεια γαλακτικού οξέος.

Παλαιότερες μελέτες παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι:

- υπεργαλακταιμία, που σημειώθηκε κατά τη διάρκεια καταστάσεων shock, δεν συσχετιζόταν με ιστική υποξία<sup>8</sup>
- η υποξία των ιστών, παρά το shock και την υποάρδευση των ζωτικών οργάνων, είναι μεν σημαντικό παθοφυσιολογικό εύρημα αλλά δεν συνδυάζεται με υπερ-

γαλακταιμία (πειραματικά ζωικά μοντέλα σήψης)<sup>9</sup>

- η υπεργαλακταιμία που συνοδεύει την αιμορραγία θα μπορούσε να προληφθεί σε μεγάλο βαθμό με προληπτική, συνδυασμένη χρήση  $\alpha$  και  $\beta$  αδρενεργικών αποκλειστών<sup>10</sup>

Μεταγενέστερες πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι:

- το αυξημένο γαλακτικό οξύ στο αρτηριακό αίμα σε καταστάσεις shock δεν οφείλεται σε έλλειψη οξυγόνου, αλλά σε αύξηση των κατεχολαμινών (κατάσταση stress) που θα μπορούσε να προκληθεί με έγχυση επινεφρίνης και να κατασταλεί με αποκλεισμό των αδρενεργικών υποδοχέων<sup>11,12,13</sup>.
- η ύπαρξη στενής συσχέτισης της συγκέντρωσης των γαλακτικών στο πλάσμα με τις συγκεντρώσεις των κατεχολαμινών είναι καταφανής.

Ως θεωρητική ερμηνεία αναφέρεται ότι, η επινεφρίνη, που απελευθερώνεται στο stress σε ασθενείς με shock, διεγείρει την  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος, υπό συνθήκες όμως καλής οξυγόνωσης σε κυτταρικό επίπεδο, (ερυθροκύτταρα και κύτταρα της νευρογλοίας, των λείων μυικών ινών των αγγείων, των νευρώνων και των σκελετικών μυικών ινών). Η θεωρία αυτή επιβεβαιώθηκε από τους Levyetal και συν., οι οποίοι

έδειξαν ότι οι σκελετικοί μύες ήταν η κύρια  
©2016 Society of Anesthesiology and Intensive Medicine of Northern Greece  
©2016 Εταιρεία Ανασθησιολογίας και Εντατικής Ιατρικής Βορείου Ελλάδος

πηγή του σχηματισμού γαλακτικού οξέος σε ασθενείς με σηπτικό shock, ως αποτέλεσμα της υπερβολικής αερόβιας γλυκόλυσης μέσω  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase<sup>14</sup>. Η εκλεκτική αναστολή της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase με έγχυση σουαμπαΐνης ανέστειλε και την υπερπαραγωγή γαλακτικού και πυρουβικού οξέος στους μύες. Αυτή η μελέτη κατέδειξε ότι η αυξημένη αερόβια γλυκόλυση στους σκελετικούς μύες κατά πρώτον και κατά δεύτερον η διέγερση της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase από την επινεφρίνη και όχι η αναερόβια γλυκόλυση (λόγω υποξίας των ιστών) είναι η κύρια αιτία της υπεργαλακταιμίας στη σήψη.

Η υπερμεταβολική κατάσταση με αυξημένη δραστηριότητα της  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase οδηγεί σε επιταχυνόμενη γλυκόλυση και παράγει πυρουβικό και γαλακτικό οξύ με αυξημένο ρυθμό. Εάν η γλυκόλυση πραγματοποιείται με ρυθμό που υπερβαίνει εκείνη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, κατάσταση ανάλογη της σήψης<sup>15</sup>, μέρος του πυρουβικού οξέος δεν μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του Krebs. Το αποτέλεσμα είναι μια ταυτόχρονη αύξηση τόσο του πυρουβικού όσο και του γαλακτικού οξέος σε σταθερή όμως αναλογία (L/P).

Οι Gore και συν. μέτρησαν τις συγκεντρώσεις γαλακτικού και πυρουβικού και τους ρυθμούς παραγωγής και οξείδωσης του πυρουβικού, πριν και μετά τη χορήγηση διχλωροοξικού οξέος (DCA) σε σηπτικούς ασθενείς με σοβαρή γαλακτική οξέωση<sup>15,16</sup>. Οι ασθενείς στην συγκεκριμένη μελέτη είχαν σημαντικά αυξημένα



επίπεδα γλυκόζης, πυρουβικού και γαλακτικού οξέος (αλλά σε φυσιολογική αναλογία P/L) ενώ, μετά τη χορήγηση του διχλωροοξικού οξέος διαπιστώθηκε αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου (VO<sub>2</sub>) και σημαντική μείωση των επιπέδων γλυκόζης, πυρουβικού και γαλακτικού οξέος (σε αμετάβλητη αναλογία P/L). Η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τον περιορισμό στην ταχύτητα εξέλιξης του οξειδωτικού μεταβολισμού.

Οι Revelly και συν. μελέτησαν τη σχέση του γαλακτικού με τη σοβαρή σήψη. Η έρευνα αυτή έδειξε ότι η υπεργαλακταϊμία σχετιζόταν με αυξημένη παραγωγή, ενώ η κάθαρση γαλακτικού ήταν ανάλογη με εκείνη των υγίων ατόμων<sup>17</sup>.

Οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι τόσο η αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος όσο και η υπεργλυκαιμία είναι αποτέλεσμα μεταβολικής έκκριξης στο stress στο πλαίσιο αντίδρασης του οργανισμού<sup>18</sup>.

Σε ένα πειραματικό μοντέλο σήψης με χορήγηση ενδοτοξίνης σε αρουραίο, οι Levy και συν. είτε ανέστειλαν την παραγωγή γαλακτικού με έναν εκλεκτικό β<sub>2</sub>-αδρενεργικό αποκλειστή είτε αύξησαν το μεταβολισμό του με χορήγηση διχλωροοξικού οξέος είτε μελέτησαν το συνδυασμό των δύο μεθόδων<sup>13</sup>. Σε αυτή τη μελέτη, η στέρηση γαλακτικού συνδέθηκε με καρδιαγγειακή κατάρρευση και πρόωμο θάνατο των ζώων.

Οι Revelly και συν. απέδειξαν ότι μια έγχυση γαλακτικού νατρίου αύξησε την καρδιακή από-

δοση σε ασθενείς τόσο σε καρδιογενές όσο και σε σηπτικό shock<sup>17</sup>. Υπό σταθερές συνθήκες, η καρδιά οξειδώνει τα ελεύθερα λιπαρά οξέα καλύπτοντας το 70%-90% των μεταβολικών αναγκών της<sup>19</sup>. Ωστόσο, η καρδιά υπό shock οξειδώνει το γαλακτικό οξύ για την πλειοψηφία των ενεργειακών αναγκών της με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του γαλακτικού οξέος που επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία. Αυτές οι μελέτες επιβεβαίωσαν ότι, σε οξύ αιμοδυναμικό stress, το γαλακτικό χρησιμεύει ως σημαντική πηγή ενέργειας γεγονός που -ειδικά στον εγκέφαλο- οδηγεί σε αυξημένη οξείδωση του γαλακτικού επειδή η γλυκόζη χρησιμεύει ως η κύρια πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο<sup>20</sup>.

Η ιδέα ότι μια προκλητή υπερμεταβολική κατάσταση από τη χρήση επινεφρίνης είναι υπεύθυνα για τις αυξημένες συγκεντρώσεις γαλακτικού οξέος, υποστηρίζεται από δύο τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες, οι οποίες διερεύνησαν τις αιμοδυναμικές διαταραχές και την έκβαση των ασθενών με σηπτικό shock, που έλαβαν θεραπεία με επινεφρίνη ή νορεπινεφρίνη<sup>21,22</sup>. Και στις δύο αυτές μελέτες, η επινεφρίνη συνδέθηκε με μια αρχική αύξηση της συγκέντρωσης του γαλακτικού στον ορό, παρά την επίτευξη αύξησης της καρδιακής παροχής και της παροχής οξυγόνου (DO<sub>2</sub>). Επίσης, η ήδη αυξημένη παραγωγή γαλακτικού μπορεί να επηρεάσει τη δραστηριότητα του ενζυμικού συμπλόκου της πυρουβικής αφυδρογονάσης, το οποίο, στα πλαίσια της ταχείας αερόβιας γλυ-

κόλυσης, αυξάνει ακόμη περαιτέρω τα επίπεδα γαλακτικού<sup>16,23</sup>.

Επιπλέον, το μέγεθος της αύξησης των γαλακτικών και της γλυκόζης μετά από έγχυση επινεφρίνης φαίνεται να έχει και μεγάλη προγνωστική σημασία για τους ασθενείς ακόμη και με μια ήπια διαταραχή που σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερη θνησιμότητα<sup>12</sup>.

### ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΓΑΛΑΚΤΑΙΜΙΑΣ

Πιστεύεται ότι η πτώση στη συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος μετά την έναρξη της θεραπείας της σήψης οφείλεται σε εξασθένηση της αντίδρασης στο στρες και όχι σε βελτίωση της κατάστασης. Η ανασκόπησή τους αποδεικνύει ότι η επικρατούσα άποψη της «κάθαρσης των γαλακτικών» είναι ριζικά λανθασμένη και, ως εκ τούτου, η μείωση της τιμής των γαλακτικών, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως το καθοριστικό στοιχείο επιτυχούς ανάνηψης σε ασθενείς με σήψη.

Είναι σκόπιμο λοιπόν να γίνει αντιληπτό ότι:

- η υπεργαλακταιμία είναι πολυπαραγοντική
- η αποτυχία μείωσης των επιπέδων γαλακτικού οξέος στο αίμα μετά την έναρξη της θεραπείας είναι ένα δυσοίωνα σημάδι ενώ η επαρκής «κάθαρση του γαλακτικού οξέος» δεν εγγυάται την επιβίωση.

Στο σημείο αυτό κρίνεται σκόπιμος ο σχολιασμός του όρου «κάθαρση του γαλακτικού οξέ-

ος» που χρησιμοποιείται ευρέως. Υποστηρίζε-

ται ότι ο όρος αυτός είναι επιστημονικά λανθασμένος<sup>24</sup>. Κάθαρση μιας ουσίας ονομάζεται ο όγκος του πλάσματος που καθαίρεται πλήρως από την ουσία αυτή στη μονάδα του χρόνου. Στην περίπτωση του γαλακτικού οξέος οι συγγραφείς οι οποίοι έχουν διαδώσει τον όρο αυτό αναφέρονται, προφανώς, στον ρυθμό μείωσης της συγκέντρωσης γαλακτικού στον ορό, ο οποίος επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: 1) αυξημένη απομάκρυνση (μεταβολισμός), 2) μείωση της παραγωγής, 3) την αραίωση που οφείλεται στην αναζωογόνηση με υγρά ή 4) όλα τα παραπάνω σε μεταβλητούς συνδυασμούς.

Επειδή η υπεργαλακταιμία στην καθημερινή πρακτική, αξιολογείται και συσχετίζεται με αερόβιες και αναερόβιες διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό, παρατίθενται οι καταστάσεις που συμβάλλουν σε αυτήν, στη μία ή την άλλη περίπτωση.

### Αναερόβιοι μηχανισμοί και υποξία ιστών

Η άποψη ότι το γαλακτικό οξύ συνδέεται αποκλειστικά με αναερόβιες συνθήκες στον ανθρώπινο οργανισμό έχει επικρατήσει. Όταν το  $DO_2$  ελαττωθεί κάτω από μία κρίσιμη τιμή παρατηρείται μείωση της  $VO_2$  και ταυτόχρονη αύξηση της συγκέντρωσης των γαλακτικών στο αίμα ενώ υπό φυσιολογικές συνθήκες η κατανάλωση οξυγόνου ( $VO_2$ ) είναι ανεξάρτητη της παροχής για μεγάλο εύρος τιμών παροχής οξυγόνου ( $DO_2$ ). Κλινικές καταστάσεις όπως το shock οποιασδήποτε αιτιολογίας αλλά και η

περιοχική υποάρδευση (π.χ εμβολή σκέλους, ισχαιμία εντέρου) έχουν ως συνέπεια την αύξηση των γαλακτικών. Αναερόβια παραγωγή γαλακτικών υπάρχει και σε καταστάσεις αυξημένων απαιτήσεων οξυγόνου από τους ιστούς (π.χ ρίγος, επιληπτικές κρίσεις).

### **Αερόβιοι μηχανισμοί που συμβάλουν στην υπεργαλακταιμία**

Η άποψη ότι η υπεργαλακταιμία μπορεί να προκύψει και σε αερόβιες συνθήκες δεν είναι ευρέως διαδεδομένη και πλήρως κατανοητή από πολλούς. Επιγραμματικά περιγράφονται τα αίτια με αναφορά στις κυριότερες μελέτες που αναφέρονται:

- Αυξημένη δραστηριότητα της αντλίας Na-K (λόγω έκκρισης κατεχολαμινών), η οποία αυξάνει την αερόβια γλυκόλυση<sup>14</sup>.
- Ενίσχυση της γλυκόλυσης με μεσολάβηση κυτοκίνης<sup>25</sup>.
- Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία<sup>26</sup>.
- 1. Διαταραχή της δραστηριότητας της πυρουβικής αφυδρογονάσης στη σήψη<sup>27</sup>.
- Ανεπάρκεια Θειαμίνης (μπέρι-μπέρι)<sup>28</sup>.
- Δυσλειτουργία του ήπατος<sup>29</sup>.
- Παραγωγή γαλακτικού οξέος στους πνεύμονες (μεταβολική προσαρμογή για την αντιμετώπιση φλεγμονωδών μεσολαβητών)<sup>30</sup>.

- Αλκάλωση (λόγω επηρεασμένου μηχανισμού μεταφοράς  $H^+$  δια της κυτταρικής μεμβράνης)<sup>31</sup>.
- Επινεφρίνη, μετορμίνη, μεθανόλη, υδροκυάνιο, αιθυλενογλυκόλη<sup>32,33</sup>.

### **Υπεργαλακταιμία και σήψη**

Στη σήψη η υπεργαλακταιμία χαρακτηρίζεται και από άλλες συνοδές διαταραχές όπως:

- Ανθεκτικότητα στα αγγειοδραστικά φάρμακα
- Ανίχνευση ήδη στα αρχικά στάδια, πριν γίνει η αναπλήρωση του ενδαγγειακού όγκου
- Συνύπαρξη με αυξημένα επίπεδα  $DO_2$ , 2-3 φορές υψηλότερα του κρίσιμου ορίου του μεταφερομένου οξυγόνου
- Η κατανάλωση  $VO_2$  παραμένει αμετάβλητη σε σχέση με την αύξηση του προσφερόμενου  $DO_2$ , ανεξάρτητα από την τιμή των γαλακτικών (γεγονός που υπογραμμίζει την έλλειψη εξάρτησης από την παροχή  $O_2$ )
- Επιταχυνόμενη γλυκόλυση
- Αναστολή της πυρουβικής δεϋδρογενέσης
- Ο πνεύμονας αποτελεί πηγή παραγωγής γαλακτικών<sup>34</sup>.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η ιστική υποξία δεν είναι ο κύριος μηχανισμός για την τοπική παραγωγή γαλακτικών και η σχετική συμμετοχή των διάφορων οργάνων στη συστηματική υπεργαλακταιμία καθορίζεται από το βαθμό της



συνεχιζόμενης τοπικής φλεγμονής, καθορίζοντας σε μεγάλο ποσοστό την πρόγνωση των ασθενών<sup>35</sup>.

### Προγνωστική αξία

Τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος στο αίμα, από την πρώτη καταγραφή τους στον άνθρωπο, έχουν συσχετιστεί με τη νοσηρότητα και τη θνητότητα των ασθενών. Όχι μόνο οι μετρήσεις σε μια χρονική στιγμή σχετίζονται με την έκβαση αλλά και οι συνεχείς καταγραφές αυξημένων τιμών του γαλακτικού οξέος, σε διαφορετικές ομάδες ασθενών, σχετίζονται τόσο με τη νοσηρότητα (ανεπάρκεια οργάνων) όσο και με τη θνητότητα.

Από πολλές δεκαετίες ήταν γνωστό ότι τα επίπεδα των γαλακτικών κατά την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο, σχετίζονται στενά με την έκβαση<sup>36</sup>.

Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι ασθενείς σηπτικοί, με καλή αιμοδυναμική κατάσταση και  $\text{Lac} > 4\text{mmol/l}$ , κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο, έχουν 10πλάσια θνητότητα<sup>37</sup>.

Η συσχέτιση αυτή καθιστά τη μέτρηση του γαλακτικού οξέος σημαντική παράμετρο στη διαστρωμάτωση της έκβασης των βαρέως πασχόντων ασθενών. Ωστόσο, το κλινικό όφελος της ανάνηψης με βάση το γαλακτικό οξύ, σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, παραμένει άγνωστο.

Δύο πολυκεντρικές μελέτες παρείχαν επιπλέον πληροφορίες για το κλινικό όφελος της παρακολούθησης των γαλακτικών και η μέτρησή

του ίσως θα έπρεπε να ενσωματωθεί στη θεραπεία<sup>38-40</sup>.

Η πρώτη μελέτη αφορούσε σε ασθενείς με σοβαρή σήψη ή σηπτικό shock, που παρουσιάστηκαν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ). Στόχο είχε την ταχεία ανάνηψη και έδειξε ότι η κάθαρση του γαλακτικού οξέος δεν ήταν κατώτερη από την παρακολούθηση του κορεσμού του μικτού φλεβικού αίματος ( $\text{ScvO}_2$ )<sup>39</sup>.

Η δεύτερη μελέτη αφορούσε σε ασθενείς με υπεργαλακταιμία κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ και έδειξε ότι η παρακολούθηση των γαλακτικών μείωσε σημαντικά τη θνησιμότητα στο νοσοκομείο, ένα εύρημα που ήταν ανάλογο και με άλλους δευτερογενείς παράγοντες έκβασης όπως, η διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ, η διάρκεια μηχανικού αερισμού, η χρήση ινóτροπων και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων και η εκδήλωση δυσλειτουργίας οργάνων<sup>40</sup>.

Η θεραπευτική προσέγγιση σε πολυκεντρικές μελέτες βασίζεται στα επίπεδα του γαλακτικού οξέος, με διαφορετική όμως στοχοθεραπευτική τακτική. Τυχαίοποιημένη μελέτη όπου συμμετείχαν 300 ασθενείς από 3 κέντρα είχε ως στόχο πρώιμης ανάνηψης  $\text{ScvO}_2 \geq 70\%$  (κορεσμός φλεβικού αίματος) ή μείωση της τιμής του γαλακτικού κατά 10% τουλάχιστον σε διάστημα 6h, σε συνδυασμό με την ομαλοποίηση της ΚΦΠ (κεντρικής φλεβικής πίεσης) και της ΜΑΠ (μέσης αρτηριακής πίεσης). Η θεραπεία και τα α-

ποτελέσματα αυτής της μελέτης περιγράφονται στους πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 1.** Θεραπευτική προσέγγιση

Παρέμβαση, h	Ομάδα κάθαρσης γαλακτικού οξέος (n=150)	Ομάδα ScvO <sub>2</sub> (n=150)	Τιμή p
<u>Όγκος κρυσταλλοειδών (L), mean (SD)</u>			
0-<6	4.5(2.36)	4.3(2.21)	.55
6-72	12.4(6.15)	11.8(6.41)	.44
<u>Αγγειοσυσπαστική υποστήριξη</u>			
0-<6	108 (72)	113 (75)	.60
6-72	100 (67)	108 (72)	.45
<u>Υποστήριξη με δοβουταμίνη</u>			
0-<6	5 (3)	8 (5)	.57
6-72	10 (7)	13 (9)	.66
<u>Μετάγγιση PRBC</u>			
0-<6	11 (7)	5 (3)	.20
6-72	35 (23)	31 (21)	.78
<u>Μηχανική υποστήριξη</u>			
0-<6	40 (27)	39 (26)	.99
6-72	69 (46)	75 (50)	.56
<u>Ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C</u>			
0-<6	0	0	.68
6-72	3 (2)	2 (1)	
<u>Παρεντερικά κορτικοστεροειδή</u>			
0-<6	18 (12)	26 (17)	.25
6-72	59 (39)	51 (34)	.40

PRBC:συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια

**Πίνακας 2.** Νοσοκομειακή θνητότητα και διάρκεια παραμονής

Μεταβλητή	Ομάδα κάθαρσης γαλακτικού οξέος (n=150)	Ομάδα ScvO <sub>2</sub> (n = 150)	Ποσοστό Διαφοράς (95%CI)	Τιμή p
<u>Νοσοκομειακή θνητότητα</u> , No. (%)				
Πρόθεση θεραπείας	25 (17)	34 (23)	6 (-3 to 15)	
Πρωτόκολλο	25 (17)	33 (22)	5 (-3 to 14)	
<u>Διάρκεια παραμονής, mean (SD), ημέρες</u>				
ΜΕΘ	5.9 (8.46)	5.6 (7.3)		.75
Νοσοκομείο	11.4 (10.89)	12.1 (11)		.60
<u>Νοσοκομειακές επιπλοκές</u>				
Ημέρες χωρίς μηχανική υποστήριξη, mean (SD)	9.3 (10.3)	9.9 (11)		.67
Πολυοργανική ανεπάρκεια, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Απόσυρση φροντίδας, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα στην ομάδα του γαλακτικού οξέος δεν είχε ουσιαστική δια-

φορά. Η επεξεργασία όμως των στοιχείων της μελέτης ανέδειξε τα τρωτά της σημεία που είναι:

1. Η εξάλειψη της ανάγκης ενός εξειδικευμένου καθετήρα (ScvO<sub>2</sub>) δεν αποκλείει τη χρήση ενός ΚΦΚ.
2. Το ScvO<sub>2</sub> είναι κατά περίπτωση μεν, αλλά πολύτιμο εργαλείο, για τη διαφοροποίηση της αερόβιας από την αναερόβια γλυκόλυση.

Το συμπέρασμα που προέκυψε από την εν λόγω μελέτη είναι αμφίβολο, διότι δεν έχει τεκμηριωθεί κατά πόσο η μείωση των γαλακτικών κατά 10% σε 6 ώρες εγγυάται και την επαρκή αποκατάσταση.

Σε πολυκεντρική (4 κέντρα), ανοικτή μελέτη με 348 ασθενείς ελέγχθηκε η θεραπεία, στοχοκατευθυνόμενη και μη με βάση τα γαλακτικά, κατά τις πρώτες 8h στη ΜΕΘ. Ως στόχος τέθηκε η μείωση του γαλακτικού κατά 20% ή περισσότερο ανά 2 ώρες. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης περιγράφονται στον πίνακα 3.

Σε συστηματική ανάλυση που σχετίζεται με την προγνωστική αξία του γαλακτικού οξέος στα ΤΕΠ ή στη ΜΕΘ, η παρακολούθηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα συνιστάται στους βαρέως πάσχοντες επειδή έχει σαφώς μια θέση στην διαστρωμάτωση των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση. Ωστόσο, παραμένει άγνωστη η χρήση του γαλακτικού οξέος σαν τελικό σημείο ανάνηψης ότι βελτιώνει την έκβαση<sup>42-46</sup>.

**Πίνακας 3.** Θνητότητα

Μεταβλητή No. (%)	Ομάδα Ελέγχου	Ομάδα Γαλακτικού οξέος	Ποσοστό Διαφοράς (95% CI)	Τιμή p
<b>Μη διορθωμένη ανάλυση, % (n)</b>				
<b>Νοσοκομειακή θνητότητα</b>	43.5 (77/177)	33.9 (58/171)	0.78 (0.60–1.02)	0.067
<b>Θνητότητα 28ημερών</b>	35.6 (63/177)	30.4 (52/171)	0.85 (0.63–1.16)	0.30
<b>Θνητότητα εντός ΜΕΘ</b>	34.5 (61/177)	28.7 (49/171)	0.83 (0.61–1.14)	0.24
<b>Διορθωμένη ανάλυση, Αναλογία κινδύνου (95% CI)</b>				
<b>Νοσοκομειακή θνητότητα</b>		0.61 (0.43-0.87)		0.006
<b>Θνητότητα 28ημερών</b>		0.75 (0.52-1.09)		0.134
<b>Θνητότητα εντός ΜΕΘ</b>		0.66 (0.45-0.98)		0.037

Σε συστηματική ανάλυση που σχετίζεται με την προγνωστική αξία του γαλακτικού οξέος στα ΤΕΠ ή στη ΜΕΘ, η παρακολούθηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα συνιστάται στους βαρέως πάσχοντες επειδή έχει σαφώς μια θέση στην

διαστρωμάτωση των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση. Ωστόσο, παραμένει άγνωστη η χρήση του γαλακτικού οξέος σαν τελικό σημείο ανάλυσης ότι βελτιώνει την έκβαση<sup>42-46</sup>.

Καθώς λοιπόν, ο έγκαιρος εντοπισμός των ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση αναγνωρίζεται ευρέως, ως ένα σημαντικό βήμα προς τη βελτίωση της επιβίωσης<sup>47,48</sup>. Έχει καταγραφεί η προγνωστική αξία της παρακολούθησης των μεταβολών των επιπέδων του γαλακτικού, τόσο κατά την εισαγωγή όσο και κατά τη διάρκεια νοσηλείας, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα<sup>49,50</sup>, υποδηλώνοντας έναν καινούργιο δρόμο για την ταχύτερη δυνατή αναγνώριση - αντιμετώπιση του αιμοδυναμικού shock.

Ωστόσο, περαιτέρω τυχαιοποιημένες μελέτες απαιτούνται για να καθιερωθεί η χρήση του γαλακτικού οξέος στην επείγουσα ιατρική ως στοιχείο λήψης αποφάσεων (διαλογή) και έγκαιρου εντοπισμού διάφορων μορφών shock με στόχο την έγκαιρη έναρξη θεραπείας και κατά πόσο συγκεκριμένος ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσης γαλακτικού στον ορό, θα επηρεάσει θετικά την έκβαση των ασθενών.

#### **ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ –**

#### **ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ**

Με αφορμή την χρησιμότητα της παρακολούθησης του γαλακτικού αναμένονται εξελίξεις στον τομέα αυτό και ενδεικτικά αναφέρονται οι παρακάτω προσπάθειες ένταξης των γαλακτικών στην καθημερινή πρακτική.

- *Συνεχής – ex vivo – ανίχνευση του γαλακτικού οξέος και των επιπέδων γλυκόζης σε Κ/Χ επεμβάσεις*

Μέθοδος πολλά υποσχόμενη, όπως προτείνεται, από τις πρώτες κλινικές μελέτες, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε καρδιοχειρουργική επέμβαση με συνεχές ενδοαγγειακό σύστημα μικροδιάλυσης που επιτρέπει την ex vivo ανίχνευση του κυκλοφορούντος γαλακτικού οξέος [La-] και των επιπέδων γλυκόζης<sup>51</sup>. Η μέτρηση της συγκέντρωσης [La-] με συνεχή καταγραφή σε χρονοδιάγραμμα λεπτών αποκαλύπτει σημαντικά συμβάντα που μέχρι τότε δεν είχαν γίνει αντιληπτά.

- *Συνεχής συνδυασμένη μέτρηση γαλακτικού και γλυκόζης και παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας*

Η μέθοδος αυτή μπορεί να παρέχει ένα ισχυρό εργαλείο για την παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας, κάτι που όμως, προς το παρόν δεν είναι εφικτό. Όταν διαδοχικές μετρήσεις δείχνουν ότι η [La-] αυξάνεται, ενώ η τιμή γλυκόζης είναι φυσιολογική ή μειώνεται, η νεογλυκογένεση ενδέχεται να έχει διαταραχθεί, υποδεικνύοντας μερική<sup>52</sup> ή ολική ηπατική ανεπάρκεια<sup>53</sup>.

- *Πορεία της [La-] μετά in bolus έγχυση γαλακτικών και ποσοτικοποίηση της μεταβολικής ικανότητας του ήπατος*

Η μέθοδος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ποσοτικοποίηση της μεταβολικής ικανότητας

του ήπατος σε τρέχοντα χρόνο και κατ'επανάληψη<sup>54</sup>.

- *Έγκαιρη ανίχνευση των γαλακτικών οξέσεων (MALA) από λήψη μετφορμίνης (ΣΔ τύπου II)*

Η μέθοδος αυτή διαφαίνεται χρήσιμη διότι η μετφορμίνη είναι ένα βασικό αντιδιαβητικό φάρμακο που λαμβάνεται από το στόμα και χρησιμοποιείται από σχεδόν 100 εκατομμύρια ασθενείς σε όλο τον κόσμο. Μια μικρή, αλλά σημαντική μείωση των ασθενών αυτών μπορεί να αναπτύξει γαλακτική οξέωση (MALA). Επειδή οι αισθητήρες ανίχνευσης γαλακτικού χρησιμοποιούν παρόμοια τεχνολογία με τους αισθητήρες μέτρησης γλυκόζης, πολλές τεχνικές που αναπτύχθηκαν για τη γλυκόζη μπορούν να μεταφερθούν και στα γαλακτικά. Παρ' όλο που η [La-], ως επί το πλείστον σήμερα, προσδιορίζεται σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς, η δυνατότητα μέτρησής της μπορεί να επεκταθεί πλέον και σε ασθενείς γενικών θαλάμων ή ακόμα και σε εξωτερικούς ασθενείς, με πολύ σημαντική βοήθεια στους διαβητικούς ασθενείς τύπου II, που λαμβάνουν μετφορμίνη. Οι συνδυασμένες μετρήσεις του γαλακτικού οξέος και της γλυκόζης θα είναι πολύ χρήσιμες για την έγκαιρη ανίχνευση των αναδυόμενων MALA, στον πληθυσμό των συγκεκριμένων χρόνιων ασθενών.

- *Ενσωμάτωση σε προγνωστικά scores*

Μία ενδεχόμενη ενσωμάτωση της [La-] σε συστήματα βαθμολόγησης (scores) που προβλέ-

πουν τη θνητότητα (APACHE-II και SOFA) φαίνεται αναπόφευκτη, δεδομένου ότι η [La-] ξεπερνά κατά πολύ τους καθιερωμένους βιοχημικούς δείκτες που εμπεριέχουν. Η ένταξη λοιπόν της [La-] στους πρώιμους προγνωστικούς δείκτες έχει ήδη καθυστερήσει πολύ, καθόσον τα παραπάνω συστήματα βαθμολόγησης ενσωματώνουν πολύ λιγότερο ισχυρές, προγνωστικές παραμέτρους (π.χ.  $K^+$ , WBC, Glu). Ο σχεδιασμός γαλακτικοκατευθυνόμενης θεραπείας, μέσω ηλεκτρονικού προγράμματος, θα είναι εγγενώς πιο περίπλοκος από ότι ο κλασικός έλεγχος της γλυκόζης ή του καλίου, δεδομένου ότι μετά τη μέτρηση της γλυκόζης ή του καλίου οι θεραπευτικές διορθώσεις, σε μεγάλο βαθμό, διεκπεραιώνονται πλήρως από τον υπολογιστή και το προσωπικό της ΜΕΘ<sup>57</sup>. Ο πρωταρχικός στόχος της ηλεκτρονικής αιτιολογικής προσέγγισης του γαλακτικού, είναι η βελτίωση της κατανόησης της [La-], μέσω σύνθετης ανάλυσης τρεχουσών παραμέτρων, ενώ οι ειδικές διαγνωστικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις, με σκοπό τη διόρθωση των τιμών, πρέπει να είναι καθήκον των εντατικολόγων.

Στις θέσεις ομοφωνίας του 2016 των ορισμών της σήψης και του σηπτικού shock, στα κλινικά κριτήρια για τον εντοπισμό των ασθενών με σηπτικό shock χρησιμοποιήθηκαν τα επίπεδα των γαλακτικών ορού. Οι ασθενείς με σηπτικό σοκ μπορούν να οριστούν κλινικά από την απάιτηση αγγειοσυσπαστικών για διατήρηση μιας μέσης αρτηριακής πίεσης 65 mm Hg ή με-



γαλύτερης και από επίπεδο γαλακτικού ορού μεγαλύτερο από 2mmol/L (> 18mg/dL) απουσία υπογκαιμίας. Αυτός ο συνδυασμός συνδέεται με νοσοκομειακή θνητότητα μεγαλύτερη από 40%<sup>56</sup>. Η αύξηση των επιπέδων του γαλακτικού είναι αντανακλαστική της κυτταρικής δυσλειτουργίας στη σήψη, αν και αναγνωρίζεται και η συμμετοχή πολλών παραγόντων, όπως η ανεπαρκής παροχή οξυγόνου στους ιστούς, η μειωμένη αερόβια αναπνοή, η επιταχυνόμενη αερόβια γλυκόλυση και η μειωμένη ηπατική κάθαρση<sup>57</sup>. Έτσι η υπεργαλακταϊμία αποτελεί λογικό προγνωστικό δείκτη της σοβαρότητας της πάθησης, με υψηλότερα επίπεδα της να σχετίζονται με υψηλότερη θνητότητα<sup>58-60</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενασχόληση των ερευνητών με την ερμηνεία των επιπέδων του γαλακτικού οξέος στο αίμα τροφοδοτούν τη σκέψη των κλινικών ιατρών με ευρύ διαγνωστικό πεδίο που ανατρέπει την παλαιότερη αιτιολογική προσέγγιση για τα αίτια παραγωγής τους, κρίνοντας ότι:

1. Το γαλακτικό οξύ αυξάνεται συνήθως σε συνθήκες stress
  2. Συγκριτικά με άλλες παραμέτρους, στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς, το γαλακτικό οξύ έχει την ισχυρότερη σχέση με την έκβαση
  3. Ο ρυθμός μεταβολής του κυκλοφορούντος γαλακτικού έχει προγνωστική σημασία
- Με γνώμονα την αξία, τόσο της πραγματικής τιμής του γαλακτικού οξέος στο αίμα όσο και

των μεταβολών του, διευκολύνεται σημαντικά η τακτική αντιμετώπισης των βαρέως πασχόντων ασθενών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Cur Opin Crit Care* 2006; 12(4): 315-21
2. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999; 354 (9177): 505-8.
3. Vernon C, Le Tourneau JL. Lactic acidosis: Recognition, kinetics and associated prognosis. *Crit Care Clin* 2010; 26(2): 255-83.
4. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol* 2004; 287(3): R502-16.
5. Gladden LB. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004; 558: 5-30.
6. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human in septic shock. *Chest* 1991;99(4):956-62.
7. James JH, Wagner KR, KingJK, et al. Stimulation of both aerobic glycolysis and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase activity in skeletal

- muscle by epinephrine or amylin. *Am J Physiol* 1999; 277(1pt1): E176-86.
8. Irving MH. The sympatho-adrenal factor in hemorrhagic shock. *Ann R Coll Surg Engl* 1968 ; 42(6): 367-86.
  9. Regueira T, Djafarzadehs, Brandt S, et al. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock and hypoxemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56(7):846-59.
  10. Halmagyi DF, Kennedy M, Varga D. Combined adrenergic receptor blockade and circulating catecholamines in hemorrhagic shock. *Eur Surg Res* 1971; 3(6): 378-88.
  11. McCarter FD, James JH, Luchette FA, et al. Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  activity during hemorrhage. *J Surg Res* 2001; 99(2):235-44.
  12. Wutrich Y, Brraud D, Conrad M, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock* 2010; 34(1): 4-9.
  13. Levy B, Mansart A, Montemont C, et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med* 2007; 33(1): 495-502.
  14. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 365(9462):871-5.
  15. Gorc DC, Jahoor F, Hibber Jh, et al. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996; 224(1):97-102.
  16. Stacpoole Pw, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. The dichloroacetate-Lactic Acidosis Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327(22):1564-9.
  17. Revelly Jp, Tappy L, Martinez A, et al. Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2235-40.
  18. Marik PE, Bellomo R. Stress hyperglycemia: an essential survival response. *Crit Care* 2013; 17(2): 305.
  19. Beadle RM, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate utilization: a new therapeutic paradigm in cardiovascular disease. *Heart* 2010; 96(11): 824-30.
  20. Wyss Mt, Jolivet R, Buck A, et al. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J Neurosci* 2011; 31(20): 7477-85.

21. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al. A comparison epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34(12):2226-34.
22. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomized trial. *Lancet* 2007; 370(9588): 676-84.
23. Alamdari N, Constantin-Teodosiu D, Murton AJ, et al. Temporal changes in the involvement of pyruvate dehydrogenate complex in muscle lactate accumulation during lipopolysaccharide infusion in rats. *J Physiol* 2008; 586(6): 1767-75.
24. Marik PE, Bellomo R. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: allowed paradigm. *OA Critical Care* 2013; 1(1):3.
25. Meszaros K, Lang CH, Baqby GJ, et al. Tumor necrosis factor increases in vivo glucose utilization of macrophage – rich tissue. *J Biochem Biophys Res Commun* 1987;149 (1):1-6.
26. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigard K. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis induced multi organ failure. *Am Phys Endocr Metab* 2006, 291:E1044-1050.
27. Vary TC. Sepsis induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996; 6:89-94.
28. Naidoo DP, Gathiram V, Sadhabiriss A, et al. Clinical diagnosis of cardiac beriberi. *S Afr Med J* 1990; 77:125-127.
29. Almenoff PI, Leavy J, Weil MH, et al. Prolongation of the half size of lactate after maximal exercise in patients with hepatic dysfunction. *Crit Care Med* 1989, 17(9): 870-873.
30. De Backer D, Creteur J, Zhanq H, et al. Lactate production by the lungs in acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, 156:1099-1104
31. Zborowska-Sluis DT, Dossetor JB. Hyperlactatemia of hyperventilation. *J Appl Physiol* 1967; 22(4): 746-755.
32. Levy B, Mansart A, Bollaert PE, et al. Effects of epinefrine and norepinefrine on haemodynamics, oxidative metabolism and organ energetics in endotoxemic rats. *Intensive Care Med* 2003; 29 (2):292-300.
33. Baud FJ, Borron SW, Meqarbane B. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. *Crit Care Med* 2002; 30 (9): 2044-2050.
34. Bellomo R, Kellum JA, Pinsky MR. Trans visceral lactate fluxes during ear-

- ly endotoxemia. *Chest* 1996; 110:198-204.
35. Hizock B. Lactic acidosis in critical illness. *Care Med.* 1992; 20:80-9.
36. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure. *Circulation* 1970; 41: 989-1001.
37. Howell MD, Donino M, Clardy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Intensive Care Med* 2007;33:1892-99.
38. TC Jansen. Lactate revisited: is lactate monitoring beneficial for ICU patients? *Netherlands Journal of Critical Care*, 2011; 15:13-18.
39. Jones AE, Sapiro NI, Trzeciak S, et al. for the Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet). Investigators. Lactate clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy. A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:8.
40. Jansen TC, van Bommel J, Jeanette F, et al. for the Lactate study group. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients. A multicenter open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752-756.
41. Jansen TC, van Bommel J, Bakker J. Blood lactate monitoring in critically ill patients: A systematic Health Technology Assessment. *Crit Care Med* 2009; 37: 2827-39.
42. Shapiro NI, Howell MD, Talmar D, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 524-528.
43. Kaplan LJ, Kellum JA. Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. *Crit Care Med* 2004; 32: 1120-1124.
44. Marik PE, Bankov A. Sublingual capnometry versus traditional markets of tissue oxygenation in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31: 818-822.
45. Meregalli A, Oliveira RP, Friedman G. Occult hypo perfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients. *Crit Care* 2004; 9R60-R65.
46. Watanabe I, Mayumi T, Arishima T, et al. Hyperlactemia can predict the prognosis of liver resection. *Shock* 2007; 28:35-38.
47. Levy MN, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-1256.

48. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007;33:575-590.
49. Jansen TC, van Bommel J, Mulder PG, et al. The prognostic value of blood lactate levels relative to that of vital signs in the pre-hospital setting: a pilot study. *Crit Care* 2008; 12:R160.
50. VanBeest PA, Mulder PJ, Petomo SB, et al. Measurement of lactate in a pre-hospital setting is related to outcome. *Eur J Emerg Med* 2009; 16:318-322.
51. Schierenbeck F, et al. Introducing intravascular microdialysis for continuous lactate monitoring in patients undergoing cardiac surgery: a prospective observational study. *Crit Care* 2014; 18(2): R56.
52. De Felice, et al. Early lactate and glucose levels and subsequent liver failure and mortality in critically ill patients. European Society of Intensive Care Medicine, 27 september-1 october, Barcelona. [6 May 2015] Available from <http://www.esicm2go.org/libraryEntry/show/109326702002536044>.
53. Olderbeuving G, McDonald JR, Goodwin ML, et al. A patient with acute liver failure and extreme hypoglycemia with lactic acidosis who was not in a coma: causes and consequences of lactate-protected hypoglycemia. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42(4): 507-11.
54. Tapia P, et al. Impairment of exogenous lactate clearance in experimental hyperdynamic septic shock is not related to total liver hypoperfusion. *Crit Care* 2015; 19(1): 188.
55. Vogelzang M, Loef BG, Regtien JG, et al. Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 11(6): 449-51.
56. The Third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*, 23;315 (8): 801-810.
57. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med*. 2014; 371(24):2309-2319.
58. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015; 43(3): 567-573.
59. Nijsten M, Bakker J. Lactate monitoring in the ICU. *ICU Vol15-Issue 2-2015*, <https://healthmanagement.org/5/lactate-monitoring-in-the-icu>
60. Lokhandwala S, Andersen LW, Nair S, et al. Absolute lactate value vs relative reduction as a predictor of mortality in



---

severe sepsis and septic shock. J Crit  
Care. 2017;37:179-184.

---

**Key words:** lactic, acid, sepsis, ICU

**Author Disclosures:**

Authors Chasou E, Vasiliagou S, Papadimitriou I, Voloudakis N, Antoniadou H have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

**Corresponding author:**

Chasou Eleftheria, MD  
G.Gennimatas General Hospital  
Ethnikis Aminis 41, 54635,  
Thessaloniki, Greece,  
e-mail:elfi.an@yahoo.gr