

Laktát – marker metabolického stresu pacientov s kritickým ochorením

MUDr. Katarína Galková, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny FN Nitra a Katedra klinických disciplín UKF, Nitra

Hyperlaktatémia u pacientov s kritickým ochorením je nezávislým prediktorom morbidity a mortality. Až donedávna bola hyperlaktatémia chápaná predovšetkým ako marker hypoperfúzie a kyslíkového dlhu, ktorý viedol k tvorbe laktátu cestou anaeróbnej glykolýzy v cytosole bunky. Na základe tohto faktu boli odporúčané liečebné postupy na zvýšenie kyslíkovej dodávky. Hladina laktátu sa odporúčala aj ako marker adekvátnosti liečebných manévrov a odpovede na liečbu. Viaceré dôkazy však potvrdzujú, že hyperlaktatémia u kritických pacientov nevzniká len v dôsledku tkanivovej hypoxie a anaeróbnej glykolýzy. Experimentálne, ale aj humánne štúdie zhodne potvrdzujú vzostup hladiny laktátu v dôsledku aktivácie stresovej odpovede cez adrenergickú stimuláciu.

Kľúčové slová: laktát, hyperlaktatémia, sepsa, adrenergická stimulácia.

Lactate – marker of metabolic stress patients with critical illness

Hyperlactatemia is a strong independent predictor of mortality and morbidity in critical ill patient. Increased lactate level in plasma was widely believed as a marker of hypoperfusion and oxygen debt which leads to anaerobic glycolysis in cytosol. Base on this fact manevres to increase oxygen delivery was recommended. Furthermore decline of lactate level concentration has been recommended as an early endpoint of resuscitation of critical ill patient in sepsis. There is an evidence that hyperlactatemia is not only consequence of tissue hypoxia and anaerobic glycolysis. Data from experimental and human studies support the view that increased lactate level is a part of activation of stress response.

Key words: lactate, hyperlactatemia, sepsis, adrenerg stimulation.

Ako a prečo vzniká laktát?

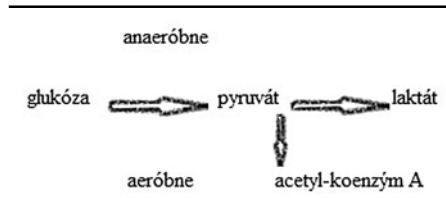
Podmienkou prežitia a zachovania integrity buniek a celého organizmu je tvorba energie. Pre organizmus je potrebná využiteľná energia vo forme makroergických fosfátov.

Na rozdiel od ostatných živín, glukóza je schopná vytvárať ATP (adenozíntrifosfát) aj za anaeróbnych podmienok, aj keď tento spôsob získavania makroergickej zlúčeniny je málo ekonomický.

Vznik laktátu je úzko spätý s metabolizmom glukózy. Väčšina molekúl glukózy sa v organizme katabolizuje sledom reakcií, ktoré sa nazývajú **glykolýza**. Prebieha vo všetkých bunkách tela a enzýmy, ktoré sú pre ňu potrebné, sa nachádzajú v cytosole bunky. Nevyhnutná je tiež prítomnosť anorganického fosfátu.

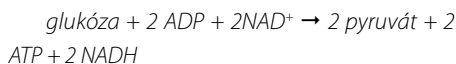
Podmienkou využitia glukózy je transport glukózy do bunky. Pre polárny charakter jej štruktúry neprechádza cez bunkovú membránu voľne, ale tzv. potencovanou difúziou podľa koncentračného spádu, ktorá je sprostredkovaná bielkovinovými tkanivovými prenášačmi GLU (glucose transporter isoform). Glukóza, ktorá sa dostala do bunky, je po svojom vstupe do bunky fosforylovaná na glukózo-6-fosfát. Fosforylácia slúži ako „pasca“ na glukózu, teraz už fosforylovaná glukóza nemôže byť defosforylovaná a opustiť bunku (okrem hepatocytov a buniek tubulov obličiek). Význam tejto reakcie je aj v tom, že glukóza 6-fosfát neovplyvňuje

Obrázok 1. Metabolizmus glukózy za aeróbnych a anaeróbnych podmienok

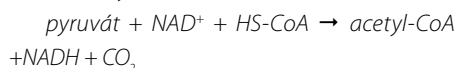


koncentračný gradient glukózy, pretože fakticky ide už o inú molekulu, a tak môže bunka ďalej prijímať glukózu.

Po vstupe glukózy do bunky nasleduje rad reakcií, ktoré sa nazývajú anaeróbna glykolýza. Výsledkom sú 2 molekuly pyruvátu, 2 molekuly ATP a 2 molekuly redukovaných kofaktorov NADH:



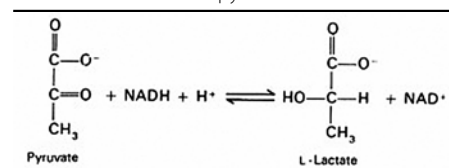
Pyruvát ako výsledný produkt glykolýzy sa **za aeróbnych podmienok** transportuje do mitochondrií, kde sa stáva substrátom pre komplex enzýmov s názvom pyruvát-dehydrogenáza (PDH). PDH katalyzuje dekarboxyláciu pyruvátu a naviazanie na koenzým A (CoA) za vzniku acetyl-CoA:



Acetyl-CoA ďalej vstupuje do Krebsovho cyklu, kde vzniká 1 molekula ATP, 1 FADH₂ a 3 NADH.

Anestéziol. intenzívna med., 2015; 4(1): 8–11

Obrázok 2. Premena pyruvátu na laktát



Za anaeróbnych podmienok nevstupuje pyruvát do mitochondrií, ale je v cytoplazme premenený laktát-dehydrogenázou (LD) na laktát.

Reakcia prebieha preto, aby došlo k regenerácii kofaktora **NADH+H⁺** na **NAD⁺**. Táto reakcia normálne prebieha v dýchacom reťazci, avšak bez prístupu kyslíka dýchací reťazec neprebieha. Regenerované NAD⁺ sa môže opäť zapojiť do glykolýzy. **Regenerácia NAD⁺ tak zabraňuje zastaveniu glykolýzy za anaeróbnych podmienok.**

Činnosť enzýmových komplexov PDH a LD sú zásadné pre metabolizmus sacharidov a osud pyruvátu, teda či pyruvát vstúpi do mitochondrií, alebo metabolizuje na laktát. Pokiaľ nie je dostatočná kapacita oxidatívnej fosforylácie, dochádza k nadbytku redukovaných kofaktorov, ktoré inhibujú PDH komplex. Podobne nadbytok produktu PDH – acetyl-Co A tlmí PDH. Intracelulárna acidóza a nadbytok NADH vedie k aktivite LD, tvorbe laktátu a obnove **NAD⁺**, ktorý umožní ďalší priebeh anaeróbnej glykolýzy.

Pri glykolyze vznikajú z 1 molekuly glukózy 2 ATP, v priebehu Krebsovho cyklu ďalšie 2 molekuly ATP. Energeticky najúčinnejšia je oxidatívna fosforylácia prebiehajúca na vnútornej strane mitochondriálnej membrány. Teoreticky za anaeróbných podmienok z 1 molekuly glukózy vznikne počas glykolyzy, dekarboxylácie PDH a v Krebsovom cykle spolu 10 redukovaných kofaktorov NADH a 2 FADH, z ktorých oxidatívnou fosforyláciou vznikne spolu až 38 molekúl ATP. Časť redukovaných kofaktorov sa spotrebuje redukčnými procesmi v bunke, a tak výsledný energetický zisk je 26 až 30 molekúl. V stave nedostatku kyslíka prebieha anaeróbná glykolyza za vzniku laktátu, pri ktorej energetický zisk sú 2 molekuly ATP, 2 molekuly NADH.

Klinický význam monitorovania hladiny laktátu

Od začiatkov existencie intenzívnej medicíny je iniciálna hladina laktátu, jej trend, čas poklesu na normálne hodnoty spájaná s mortalitou a morbiditou pacientov.

Už v roku 1943 Scheele demonštroval prítomnosť laktátu post mortem v krvi 7 žien, ktoré zomreli na puerperálnu horúčku (1).

Hyperlaktatémia sa od začiatku chápala výsostne ako marker anaeróbného metabolizmu v dôsledku nedostatočnej dodávky kyslíka tkanivám. Až v druhej polovici minulého storočia boli poznané aj iné mechanizmy hyperlaktatémie ako tkanivová hypoxia.

Hladina laktátu je výsledkom dynamického procesu, a to produkcie laktátu na strane jednej a eliminácie na strane druhej. Produkcia laktátu zdravého jedinca je asi 0,7 mmol/l/kg/h, teda asi 1 200 – 1 500 mmol za deň. V situácii svalovej aktivity, šoku môže až niekoľkonásobne narásť.

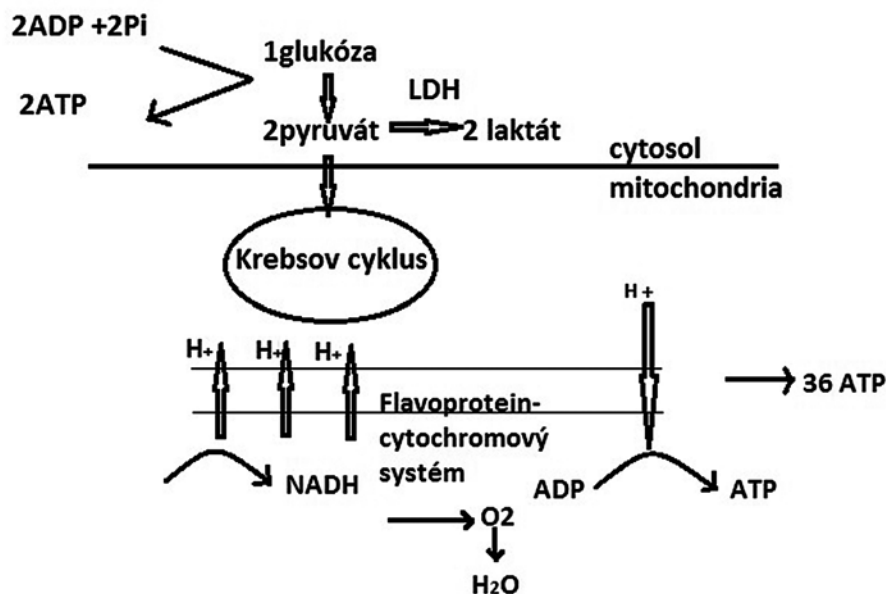
Najviac sa na produkcii laktátu podieľajú erytrocyty, ktoré sú vzhľadom na to, že nemajú mitochondrie, úplne závislé od anaeróbnej glykolyzy. Ďalšími významnými producentmi sú koža asi 25 %, mozog 20 %, svaly 25 %, črevo 10 % (2).

Na odbúravaní laktátu sa podieľa predovšetkým pečeň a obličky, ktoré majú dostatočnú enzymatickú výbavu na glukoneogézu z laktátu.

Výsledná normálna hladina laktátu v krvi do 2 mmol/l je výsledkom produkcie a spotreby laktátu.

Laktát je dôležitým energetickým zdrojom v situácii bunkového metabolického stresu. Je ľahko transportovaný medzi orgánmi („lactate shuttle“) a slúži ako intermediárny zdroj energie (3). Známy je Coriho cyklus, ale to je len jedna z možností transformácie energie v procese

Obrázok 3. Zisk energie z 1 molekuly glukózy v cytosole a pri vstupe pyruvátu do mitochondrií



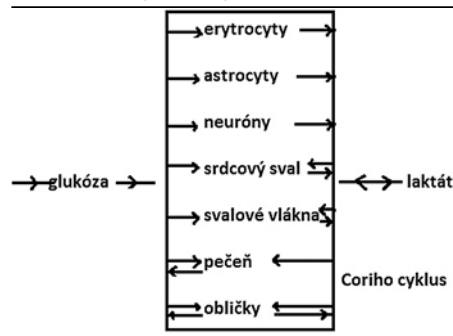
glukoneogézy, teda tvorby glukózy z nesa-charidových zdrojov.

Z hľadiska využiteľnosti glukózy a laktátu sa bunky delia do 3 skupín (obrázok 4). V prvej skupine sú bunky, ktoré musia produkovať laktát, lebo nemajú mitochondrie, t. j. erytrocyty, a tak získavajú energiu len cestou glykolyzy v cytosole bunky. Druhá skupina sú bunky, ktoré aj produkujú laktát aj majú schopnosť ho utilizovať, t. j. všetky bunky, ktoré majú mitochondrie. Tretia skupina sú tkanivá a bunky, ktoré sú schopné glukoneogézy a exportujú glukózu resyntetizovanú z laktátu.

Príčiny hyperlaktatémie

- 1. systémová hypoperfúzia** je z patofyziologického hľadiska najpoznanejším mechanizmom;
- zvýšená aeróbná glykolyza, keď **produkcia pyruvátu presiahne kapacitu pyruvát-dehydrogenázového komplexu**. Napríklad zvýšená aktivita leukocytov v inflamovanom tkanive. Leukocyty majú limitovanú kapacitu na tvorbu ATP aeróbnou cestou. Pri ich aktivácii potrebujú excesívne množstvo energie a vedú k produkcii veľkého množstva laktátu aj v situácii dostatku kyslíka. Zvýšená je aj produkcia pyruvátu, preto pomer laktát/pyruvát zostáva nezmenený;
- 3. mitochondriálna dysfunkcia** v sepe;
- 4. zhoršená aktivita pyruvát-dehydrogenázového komplexu**, ktorá je kľúčová pre premenu pyruvátu na acetyl-Co A. Toto môžeme vidieť pri otrave alkoholom a choro-be Beri-beri;

Obrázok 4. Upravené podľa Brooks 2002 (3)

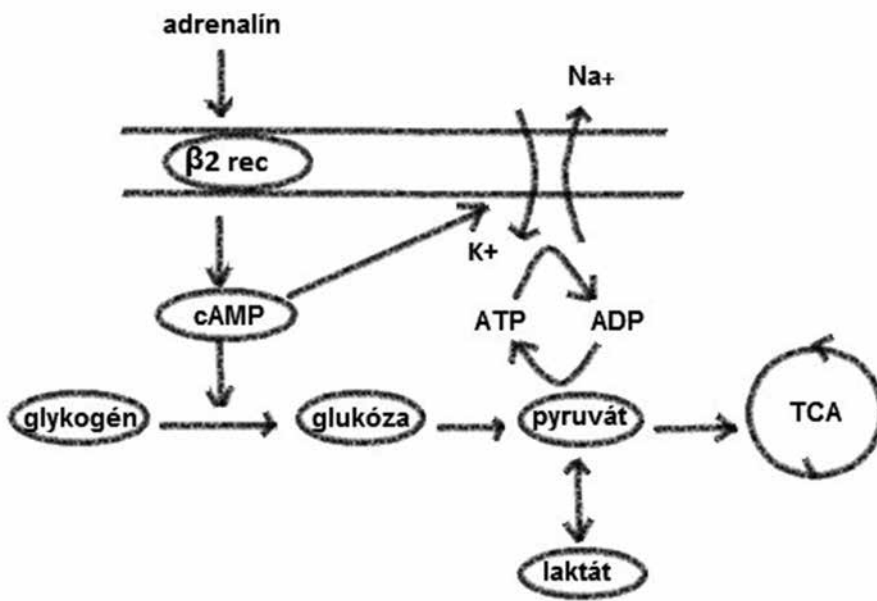


- chronické **ochorenia pečene a obličiek** s poruchou metabolizmu a vylučovania laktátu.

Aktivácia Na⁺/K⁺ ATP-ázy (sodíkovo-draslíkovej pumpy) v hypermetabolickom stave

Na⁺/K⁺ ATP-áza je transmembránový proteín pracujúci ako bunková pumpa. Spotrebuje ATP, pričom niekoľkokrát mení svoju konformáciu, teda priestorové usporiadanie a presúva ióny sodíka a draslíka cez bunkovú membránu, a to proti koncentračnému gradientu sa sodík transportuje von z bunky, draslík sa, naopak, pumpuje dnu, a tak sa udržiava transmembránový potenciál. Hypermetabolický stav náročný na energiu, napríklad sepsa, zvyšuje aktivitu Na⁺/K⁺ ATP-ázy, a keď oxidatívna fosforylácia prekročí prahovú kapacitu, pyruvát nemôže vstúpiť do mitochondrií a začne sa konvertovať na laktát. Zvyšuje sa súčasne aj laktát aj pyruvát, a tak pomer laktát/pyruvát zostáva nezmenený. V tomto prípade teda vzniká hyperlaktatémia aj v podmienkach dobrej oxygénácie.

Obrázok 5. Adrenergická stimulácia cez β_2 receptory. Adrenalin zvyšuje produkciu cAMP, a tým indukuje glykogenolýzu, glykolýzu a aktiváciu Na^+/K^+ ATP-ázy. Táto aktivácia spotrebúva ATP, pričom vzniká ADP, ktorá zase aktivuje glykolýzu. Tak následne vzniká veľa pyruvátu a laktátu. TCA – Krebsov cyklus



James v roku 1996 publikoval zistenie, že u potkanov hlavným zdrojom hyperlaktatémie bola **adrenergická stimulácia Na^+/K^+ ATP-ázy** (5).

Tento koncept potvrdil na súbore septických pacientov Levy v roku 2006, ktorý ukázal, že použitie selektívneho inhibítora Na^+/K^+ ATP-ázy, oubainu, ktorý sa používa na liečbu srdcového zlyhania, zastavilo zvýšenú produkciu laktátu a pyruvátu. To potvrdzovalo predpoklad, že prítomná hyperlaktatémia bola dôsledkom stimulácie tohto enzýmu adrenalinom a nie v dôsledku anaeróbnej glykolýzy (6).

Mnoho desaťročí práce prezentovali silné dôkazy o tom, že hyperlaktatémia v šoku je spôsobená tkanivovou hypoxiou. Novšie experimentálne práce však potvrdili, že v šoku existuje ďalší mechanizmus hyperlaktatémie a hladina laktátu môže byť znížená blokádou adrenergických receptorov (7 – 10).

Podobne Annane v roku 2007 v randomizovanej štúdiu u pacientov v septickom šoku ukázal, že skupina pacientov, ktorá mala cirkuláciu podporovanú adrenalinom oproti skupine, ktorá mala podporu noradrenalinom s dobutamínom, potrebovala dlhší čas na normalizáciu hladiny laktátu. Avšak toto nemalo vplyv na čas hemodynamickej stabilizácie, obnovu orgánových funkcií ani na prežitie. Závěry boli v súlade s teóriou, že hyperlaktatémia vznikla v dôsledku aktivácie **Na^+/K^+ ATP-ázy a zvýšenej glykolýzy**, ktorá presiahla limity oxidatívnej fosforylácie (11).

Podobne Levy v roku 2008 ukázal, že hyperlaktatémii je možné predchádzať podaním beta-adrenergickej blokády (12).

Spomínané štúdie predpokladajú, že hyperlaktatémia spolu s hyperglykémiou sú dôsledky aktivácie stresovej odpovede, ktorá sa vyvinula v priebehu evolúcie ako esenciálna odpoveď organizmu v podmienkach ohrozenia života.

Normálnym energetickým zdrojom pre srdcový sval v stabilných podmienkach sú voľné mastné kyseliny. Avšak v šoku dochádza k zmene využitia substrátov a hlavným zdrojom energie sa stáva laktát (13). Z tohto dôvodu terapia vedúca k zrýchleniu normalizácie hladiny laktátu môže viesť ku kompromitácii práce srdca (14).

V súvislosti s týmito závermi vzniká otázka: **má byť normalizácia hladiny laktátu včasným cieľom liečby kritického pacienta?**

Na základe klasických princípov biochémie a patofyziológie vzniká laktát v situácii nedostatku kyslíka, za anaeróbnych podmienok. Hyperlaktatémia je preto považovaná za dôkaz anaeróbneho metabolizmu a tkanivovej hypoxie. Vychádzajúc z tohto, Nyugen u pacientov v sepe potvrdil, že normalizácia laktátu do 6 hodín od prijmu pacienta bola nezávislým prediktorom mortality. Táto štúdia popularizovala koncept „lactate clearance“, ktorý viedol k ďalšiemu radu prác, v ktorých bol „lactate clearance“ včasným liečebným cieľom pri liečbe septických pacientov (15).

Na základe vyššie uvedených prác je zrejmé, že na hyperlaktatémii kritického pacienta sa podieľa okrem hypoperfúzie a následnej hypoxémie aj iný rad dôvodov, ktoré súvisia s aktiváciou stresovej odpovede. Na základe toho, po úprave hypoperfúzie pacienta, ďalšie zvyšovanie dávky kyslíka u pacienta, ktorý nemá kyslíkový

dlh, nebude viesť k zvýšeniu spotreby kyslíka, a preto tieto manévry môžu byť poškodzujúce. Toto ukázal Hayes (1994) v randomizovanej štúdiu, v ktorej pacienti napriek supranormálnej dodávke kyslíka nezvyšili konzumpciu kyslíka a mortalita bola v tejto skupine významne vyššia ako v kontrolnej skupine (16).

Okrem toho termín „lactate clearance“ sa považuje za medicínsky nesprávny, pretože klírens v medicíne je v jednotkách ml/min. Autori týmto termínom pomenovali pokles sérového laktátu v čase. Treba však povedať, že nie je možné vedieť, či tento pokles je spôsobený zrýchleným metabolizmom laktátu, zníženou produkciou, dilúciou infúziami alebo kombináciou týchto faktorov. Navyše, k poklesu hladiny laktátu nepochybne prispieva útlm stresovej odpovede, ktorý nasleduje po jej iniciálnej aktivácii.

Na základe toho, normalizácia hladiny laktátu po včasnej úprave hypoperfúzie nemôže byť endpointom liečby septického pacienta (17). Laktát zostáva naďalej významným markerom závažnosti ochorenia pacienta.

Záver

Závěry mnohých štúdií posledného obdobia o pôvode laktátu sú v rozpore s klasickým chápaním hyperlaktatémie ako známky kyslíkového dlhu a hypoxie tkanív a poskytujú silné dôkazy o zvýšení hladiny laktátu cestou aktivácie stresovej odpovede cez adrenergické receptory. V tejto situácii sa laktát stáva zdrojom energie pre bunky, v ktorých je produkovaný, ale aj pre ostatné, ku ktorým je transportovaný a tu oxidovaný a znovu metabolizovaný na glukózu. Vzhľadom na tieto fakty, ovplyvňovanie hladiny laktátu cestou agresívnej tekutinovej liečby alebo manažment hemodynamiky s terapeutickým cieľom normalizácie hladiny laktátu môže byť kontraproduktívny. Ukazuje sa, že pôvod laktátu môže byť hypoxický a súčasne aj metabolický, a preto terapeutické postupy budú vyžadovať rozdielne princípy liečby. Laktát naďalej zostáva významným markerom závažnosti ochorenia a metabolického stresu kriticky chorých.

Literatúra

1. Scheele KW (1788–1789). *Opuscula chemica et physica*. Leipzig.
2. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315–21.
3. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Annals of Intensive Care*. 2013;3:12. doi:10.1186/2110-5820-3-12.
4. Brooks GA. Lactate shuttles in nature. *Biochem Soc Trans*. 2002;30(2):258–264.
5. James JH, Fang CH, Schrantz SJ, Hasselgren PO, Paul RJ, Fischer JE. Linkage of aerobic glycolysis to sodium-pota-

ssium transport in rat skeletal muscle. Implications for increased muscle lactate production in sepsis. *J Clin Invest*. 1996 Nov;98(10):2388–97.

6. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet*. 2005 Mar 5 –11;365(9462):871–5.

7. McCarter FD, James JH, Luchette FA, Wang L, Friend LA, King JK. Adrenergic blockade reduces skeletal muscle glycolysis and Na⁺, K⁺ – ATPase activity during hemorrhage. *J Surg Res*. 2001 Aug;99(2):235–44.

8. Halmagyi DF, Irving MH, Gillett DJ, Varga D. Effect of adrenergic blockade on consequences of sustained epinephrine infusion. *J Appl Physiol*. 1967 Aug;23(2):171–7.

9. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert PE. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock*. 2010 Jul;34(1):4–9.

10. Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Renault V. Myocardial lactate deprivation is associated with

decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. *Intensive Care Med*. 2007 Mar;33(3):495–502.

11. Annane D, Vignon P, Renault A, Bollaert PE, Charpentier C, Martin C. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet*. 2007 Aug;370(9588):676–84.

12. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta-2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock*. 2008;3(4):417–421. doi: 10.1097/SHK.0b013e318167378f.

13. Beadle RM, Frenneaux M. Modification of myocardial substrate utilisation: a new therapeutic paradigm in cardiovascular disease. *Heart*. 2010 Jun;96(11):824–30.

14. Spitzer JJ, Spitzer JA. Myocardial metabolism in dogs during hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1972;222(1):101–5.

15. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004 Aug;32(8):1637–42.

16. Hayes MA, Timmins AC, Yau E, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994 Jun;330(24):1717–22.

17. Marik PE, Bellomo R. Lactate clearance as a target of therapy in sepsis: A flawed paradigm. *OA Critical Care*. 2013 Mar 01;1(1):3.

MUDr. Katarína Galková, PhD.

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny FN

Špitálska 6, 950 01 Nitra

katagalkova@gmail.com

