

HAGMA

‘Γαλακτική οξέωση’

**Ιωάννης Βασιλειάδης
Επίκουρος Καθηγητής
Παθολογίας-Εντατικής Θεραπείας
ΕΚΠΑ**

Ρύθμιση $[H^+]$

- $[H^+] = 24 \cdot (PCO_2/HCO_3^-)$
- $pH = 6.1 + \log (HCO_3^-/PCO_2 \cdot 0.03)$
(εξίσωση Henderson - Hasselbalch)

Εφαρμογή του νόμου δράσης των μαζών
των Guldberg-Waage για τη διάσταση του
ανθρακικού οξέος:



$$k = [\text{H}^+][\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$$

Φυσική σημασία

pH: όγκος ανά ισοδύναμο ιόντος →
λογαριθμικό μέτρο του όγκου διαλύματος
που περιέχει 1 Eq H⁺. Για το πλάσμα σε pH 7.4
ο όγκος αυτός είναι 25 εκατομμύρια λίτρα.

$$\text{pH} = -\log[\text{H}^+] = \log(1/[\text{H}^+])$$

- Εξίσωση Henderson – Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log_{10} ([\text{deprotonated form}]/[\text{protonated form}])$$

- Υπολογισμός οξειδοαναγωγικού δυναμικού:

$$E = E_o + (RT/zF) \times \ln ([\text{oxidised form}]/[\text{reduced form}])$$

($R = 8.314472(15) \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$, T is the temperature in kelvin,
 $F = 9.64853399 \times 10^4 \text{ C mol}^{-1}$, z is the number of electrons transferred in the reaction)

- **pH → εκφράζει το οξειδοαναγωγικό δυναμικό**

HAGMA

Χάσμα ανιόντων

Χάσμα ανιόντων

- Ηλεκτρική ουδετερότητα υδατικών διαλυμάτων

Χάσμα ανιόντων

- Ηλεκτρική ουδετερότητα υδατικών διαλυμάτων
- $\text{Na}^+ + \text{μη μετρούμενα κατιόντα (UC)} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{μη μετρούμενα ανιόντα (UA)}$

Χάσμα ανιόντων

- Ηλεκτρική ουδετερότητα υδατικών διαλυμάτων
- $\text{Na}^+ + \text{μη μετρούμενα κατιόντα (UC)} = \text{Cl}^- + \text{HCO}_3^- + \text{μη μετρούμενα ανιόντα (UA)}$
- $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{UA} - \text{UC} \equiv \text{Anion Gap} = 12 \text{ mEq/L}$

- $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = \text{UA} - \text{UC}$
- Η αλβουμίνη του ορού αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος των μη μετρούμενων ανιόντων. Μείωση της συγκέντρωσης αλβουμίνης κατά 50% θα οδηγήσει σε 75% μείωση του εκτιμώμενου AG.

Διόρθωση χάσματος ανιόντων

- Expected AG = $(2 \times \text{albumin}) + (0.5 \times \text{Pi})$
- Adjusted AG = $\text{AG} + 2.5 \times (4.5 - \text{albumin})$

$\Delta AG: \Delta[HCO_3^-]$

- Επί μεταβολικής οξέωσης με αύξηση του AG: **=1**
- Εάν συνυπάρχει μεταβολική οξέωση με φυσιολογικό AG ή αναπνευστική αλκάλωση: **<1**
- Εάν συνυπάρχει μεταβολική αλκάλωση ή αναπνευστική οξέωση: **>1**

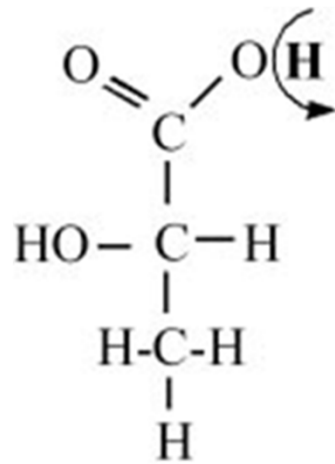
Αίτια **HAGMA**

- Γαλακτική οξέωση
- Κετοξέωση
- Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
- Μεθανόλη
- Αιθυλενογλυκόλη
- Σαλικυλικά

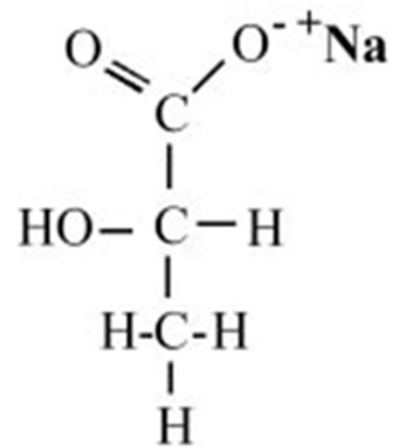
Γαλακτική οξέωση

Γαλακτικό οξύ

2-OH-propanoic acid



Lactic Acid



Sodium Lactate

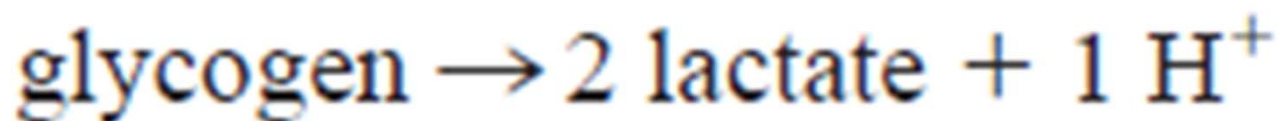
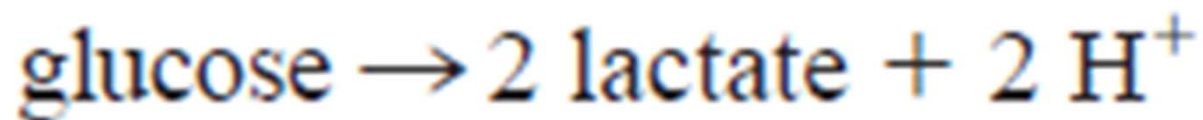
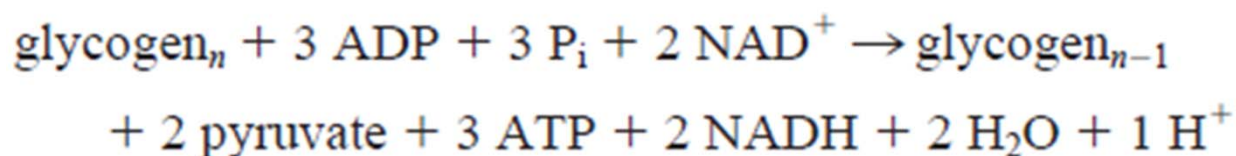
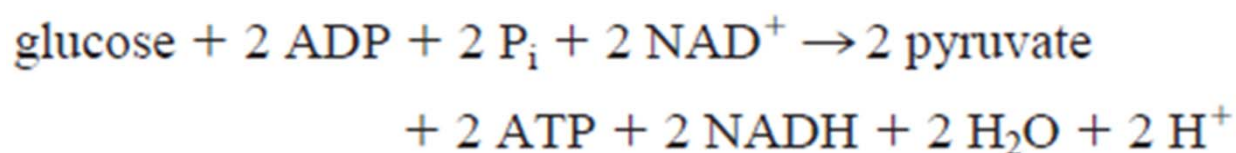
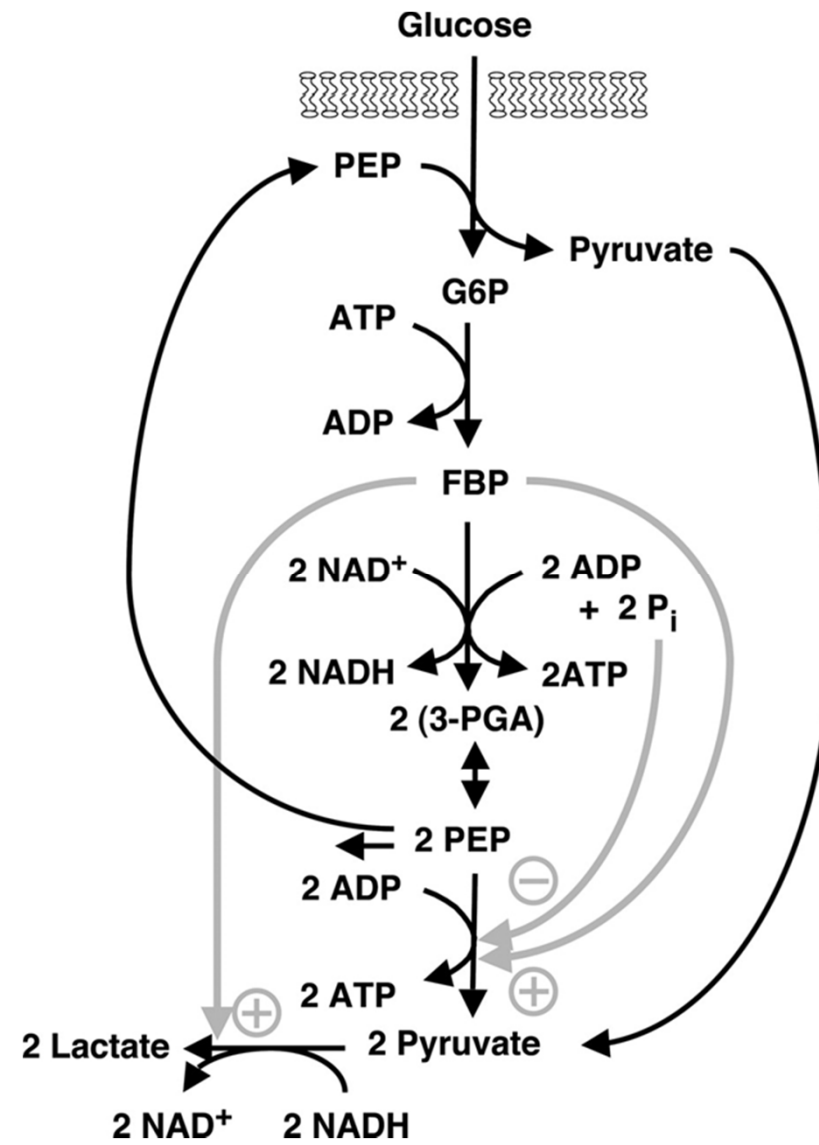
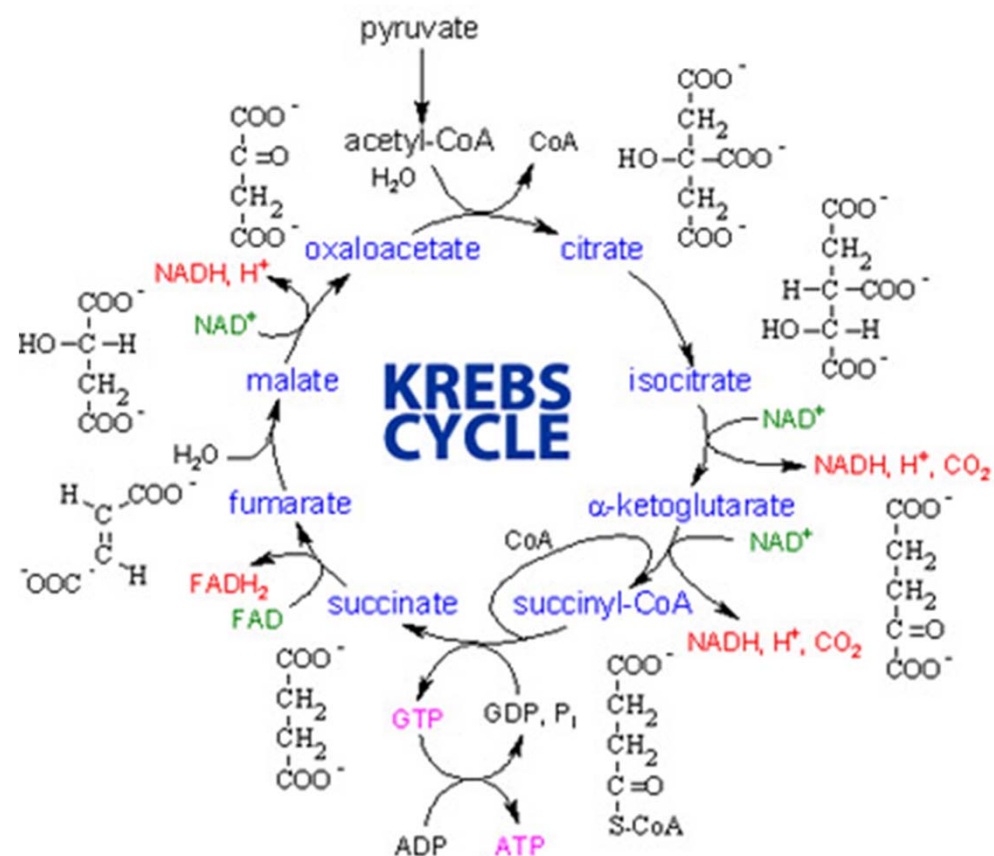


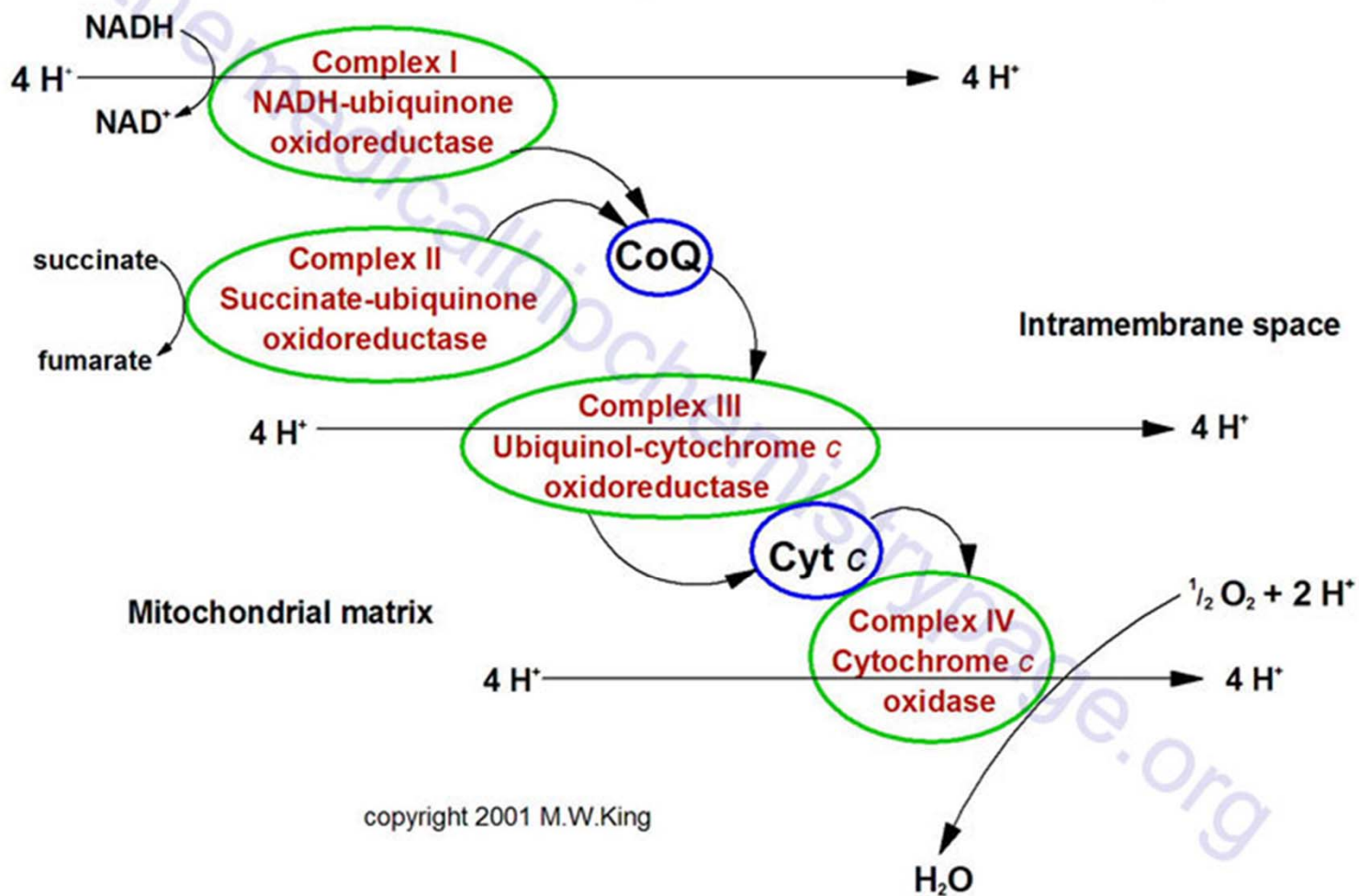
Table 2. The reactions of glycolysis balanced for charge, protons, and water

#	Reaction	Enzyme	H ⁺ Source	
			Glu	Gly
G6P from glycogen				
	Glycogen- _n + Pi ²⁻ → Glycogen- _{n-1} + Glucose 1-phosphate	Phosphorylase		
	Glucose 1-phosphate → Glucose 6-phosphate	Phosphoglucomutase		
G6P from glucose				
	Glucose + MgATP ²⁻ → Glucose 6-phosphate ²⁻ + MgADP ⁻ + H ⁺	Hexokinase	1	
Glycolysis				
1	Glucose 6-phosphate ²⁻ → fructose 6-phosphate ²⁻	Glucose-6-phosphate isomerase		
2	Fructose 6-phosphate ²⁻ + MgATP ²⁻ → fructose 1,6-bisphosphate ⁴⁻ + MgADP ⁻ + H ⁺	6-Phosphofructokinase	1	1
3	Fructose 1,6-bisphosphate ⁴⁻ → Dihydroxyacetone phosphate + Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻	Aldolase		
4	Dihydroxyacetone phosphate → Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻	Triose Phosphate Isomerase		
5	2 Glyceraldehyde 3-phosphate ²⁻ + 2NAD ⁺ + 2Pi ²⁻ → 2 1,3-bisphosphoglycerate ⁴⁻ + 2 NADH + 2 H ⁺	Glyceraldehyde-3-Phosphate dehydrogenase	2	2
6	2 1,3-bisphosphoglycerate ⁴⁻ + 2 MgADP ⁻ → 2 3-phosphoglycerate ³⁻ + 2 MgATP ²⁻	Phosphoglycerate kinase		
7	2 3-phosphoglycerate ⁴⁻ → 2 2-phosphoglycerate ⁴⁻	Phosphoglycerate mutase		
8	2 2-phosphoglycerate ³⁻ → 2 phosphoenolpyruvate ³⁻ + 2H ₂ O	Phosphopyruvate hydratase		
9	2 phosphoenolpyruvate ³⁻ + 2 MgADP ⁻ + 2 H ⁺ → 2 pyruvate ⁻ + 2 MgATP ²⁻	Pyruvate kinase	-2	-2
		Net protons per 2 pyruvate	2	1





Flow of Electrons During Oxidative Phosphorylation



- Φυσιολογική συγκέντρωση Lac: **1.0 ± 0.5 mmol/L**
- Παραγωγή: **20 mmol/kg/d**
- Σε βαρέως πάσχοντες: **< 2 mmol/L**.
- Μέτρια αύξηση Lac **2-5 mmol/L**: Συνήθως καλή άρδευση των ιστών. Υπερκαταβολικές καταστάσεις όπως σήψη, τραύμα, έγκαυμα (διέγερση γλυκόλυσης, αύξηση πυροσταφυλικού, μειωμένη δραστικότητα πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης).
- Lac:Pyru = **10:1**
- Lac **> 5 mmol/L** και οξέωση: υποάρδευση, φάρμακα, συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού των υδατανθράκων.

- Αυξημένη παραγωγή γαλακτικού οξέος: διαταραχή στη σχέση μεταξύ της τροφοδοσίας των ιστών σε οξυγόνο και τις μεταβολικές ανάγκες.
- Συνήθως μειώνεται, συστηματικά ή περιοχικά, η προσφορά οξυγόνου.
- $DO_2 = Q \times CaO_2 \times 10$
- $CaO_2 = 1.34 \times Hb \times SaO_2 + 0.003 \times PaO_2$
- $Q = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$

- **Συστηματική διαταραχή:** κυκλοφορικό shock (καρδιογενές, υπο-ογκαιμικό, σηπτικό), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.
- **Περιοχική υποάρδευση:** μεσεντέρια ισχαιμία, ισχαιμία σκέλους.
- **Σοβαρή αναιμία και υποξαιμία:** συνήθως η συστηματική μεταφορά οξυγόνου διατηρείται με προσαρμογές του κυκλοφορικού συστήματος.

Αύξηση του γαλακτικού σε αυτή την περίπτωση
= συνυπάρχουσα ανεπάρκεια καρδιαγγειακού

- **Αύξηση μεταβολικών αναγκών** από αυξημένο μυϊκό έργο: σπασμοί, κρίση άσθματος, βαριά άσκηση.

Σε αυτήν την περίπτωση η αποκατάσταση των επιπέδων του γαλακτικού είναι ταχεία: χρόνος ημίσειας ζωής 60 min

- Το ποσό του γαλακτικού που παράγεται σχετίζεται με το **ολικό 'χρέος' οξυγόνου**, το μέγεθος της υποάρδευσης και τη σοβαρότητα του shock.
- **Αύξηση της θνητότητας** όταν αυξάνονται τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (σε κυκλοφορικό shock μείωση της επιβίωσης από 90% σε 10% για αντίστοιχα επίπεδα γαλακτικού 2 και 8 mmol/L).

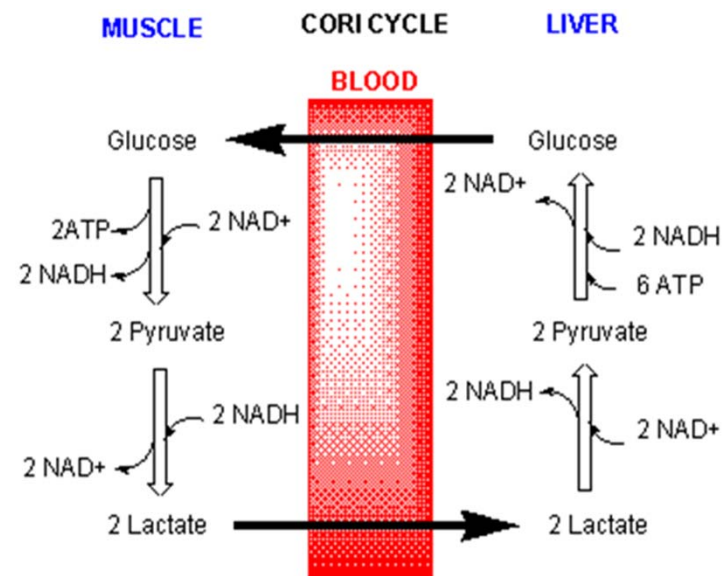
Circulation 1970; 41:989-1001

Παραγωγή γαλακτικού

- Σκελετικοί μύες
- Έντερο
- Εγκέφαλος
- Ερυθροκύτταρα

Κύκλος γαλακτικού ή κύκλος του Cori

Το γαλακτικό οξύ που σχηματίζεται από την οξείδωση της γλυκόζης στους μυς και στα ερυθροκύτταρα μεταφέρεται στο ήπαρ και στους νεφρούς όπου μετατρέπεται, μέσω νεο-γλυκογενετικού μηχανισμού, σε γλυκόζη, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί και πάλι ως 'καύσιμη ύλη'.



Το γαλακτικό οξύ ως 'καύσιμο'

- Χρησιμοποιείται ως ενεργειακή πηγή από ζωτικά όργανα όπως η καρδιά και ο εγκέφαλος.
- Η πλήρης οξείδωση των μορίων γαλακτικού που παράγονται από 1 μόριο γλυκόζης αποδίδει **652 kcal** (η καύση 1 μορίου γλυκόζης αποδίδει **673 kcal**).

D-γαλακτική οξέωση

- Εκτομή μεγάλου τμήματος λεπτού εντέρου
- Νηστιδο-ειλεϊκό bypass
- Διαβήτης (methylglyoxal/glyoxalase pathway)

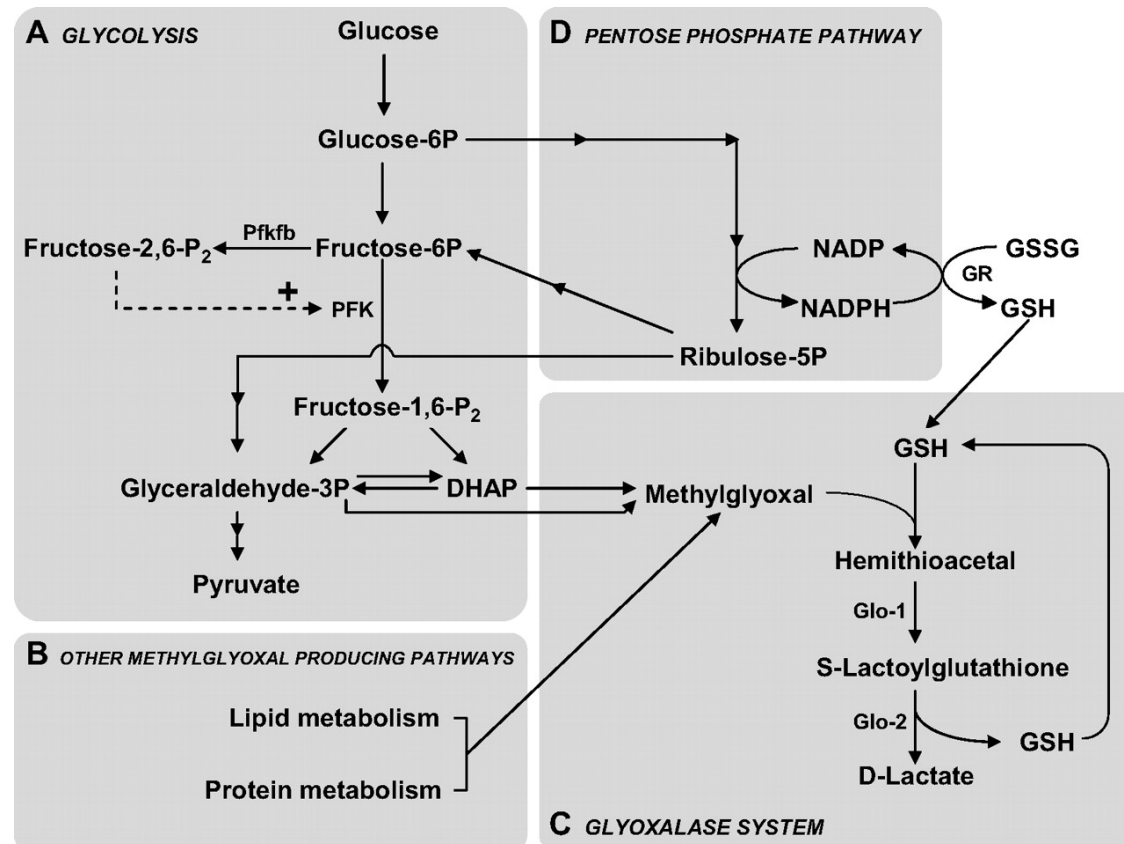


Table 1. Causes of Lactic Acidosis.*

Cause	Presumed Mechanism or Mechanisms	Comments
Cardiogenic or hypovolemic shock, advanced heart failure, or severe trauma	Decreased O ₂ delivery to tissues; epinephrine-induced β_2 -adrenoceptor stimulation can be a contributory factor	With sepsis, these causes account for the majority of cases of lactic acidosis
Sepsis	Epinephrine-induced β_2 -adrenoceptor stimulation with or without decreased O ₂ delivery to tissues; reduced clearance of lactate even in hemodynamically stable patients	Evidence of decreased O ₂ delivery can be subtle; even in the absence of macrocirculatory impairment, dysfunction of microcirculation can be present
Severe hypoxemia	Decreased O ₂ delivery to tissues	Requires Pao ₂ <30 mm Hg
Carbon monoxide poisoning	Decreased O ₂ delivery to tissues, interference with oxidative phosphorylation	Hyperbaric O ₂ therapy is recommended if pH <7.1
Severe anemia	Decreased O ₂ delivery to tissues	Requires hemoglobin level <5 g/dl
Vigorous exercise, seizures, or shivering	Increased O ₂ requirements	The decrease in pH and hyperlactatemia is transient; lactic acidosis can impair exercise performance
Diabetes mellitus	Mechanism unclear	The risk of death in patients with ketoacidosis can be increased by coexisting lactic acidosis
Cancer	Increased glycolytic activity of tumor (Warburg effect), tumor tissue hypoxia, decreased clearance of lactate with severe liver metastases	Lactic acidosis can be seen in association with lymphomas, leukemias, and solid tumors; HCO ₃ ⁻ administration may increase lactic acid production; acidic microenvironment is critical for tumorigenesis, angiogenesis, and metastasis
Liver disease	Lactate clearance decreased	Fulminant liver disease can cause substantial hyperlactatemia; hyperlactatemia is usually mild with chronic liver disease alone; lactate clearance can also be decreased when liver function is normal, in association with sepsis
Pheochromocytoma	Decreased O ₂ delivery to tissues and epinephrine-induced β_2 -adrenoceptor stimulation	In rare cases, lactic acidosis is a presenting feature of pheochromocytoma

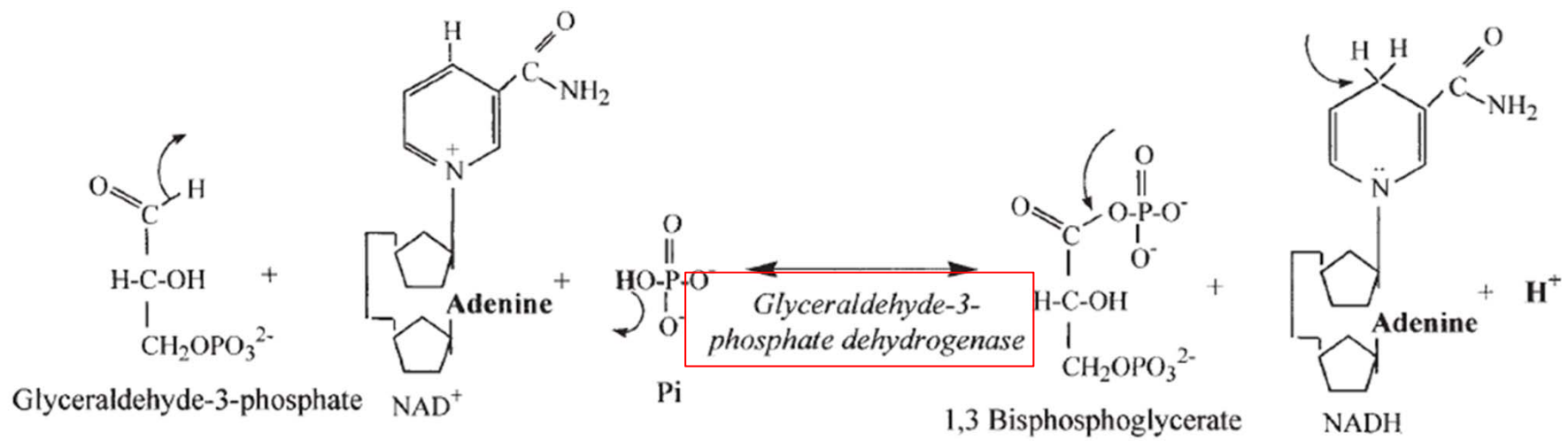
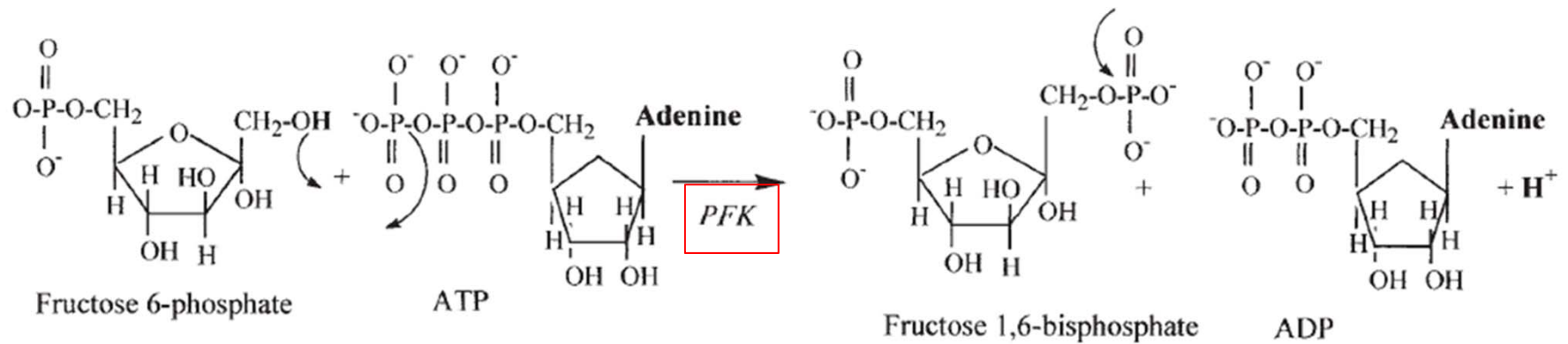
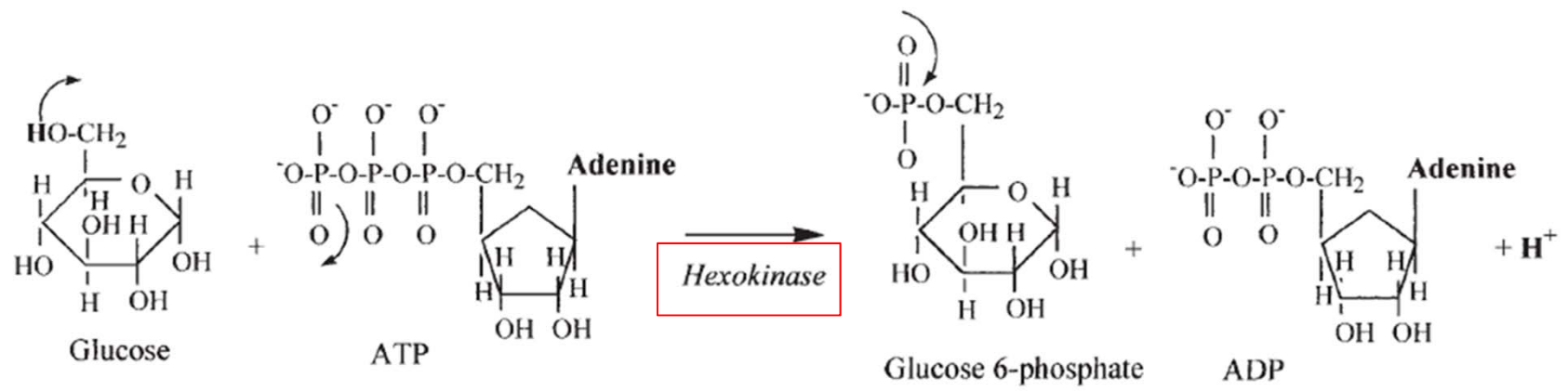
Metformin	Interference with oxidative phosphorylation, suppression of hepatic gluconeogenesis	This is usually seen in association with high plasma metformin levels; treatment with dialysis is beneficial
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors	Interference with oxidative phosphorylation	Marked hyperlactatemia is uncommon in the absence of other predisposing factors
Cocaine	Decreased O ₂ delivery to tissues and epinephrine-induced β_2 -adrenoceptor stimulation	Marked hyperlactatemia is seen in some patients having seizures or being restrained
Toxic alcohols, methanol, ethylene glycol, diethylene glycol	Interference with oxidative phosphorylation	The increase in lactate is small; a small increase in the osmolal gap (usually <20 mOsm/kg H ₂ O) can be seen in some cases of lactic acidosis without toxic alcohols
Propylene glycol	D-Lactate and L-lactate are normal products of metabolism	Lactic acidosis can occur in the absence of impaired oxidative phosphorylation
Salicylates	Interference with oxidative phosphorylation	Hyperlactatemia is usually minimal
Cyanide	Interference with oxidative phosphorylation	Lactic acidosis is an important manifestation of poisoning
β_2 agonists	Stimulation of aerobic glycolysis	This is most common with treatment of acute asthma; hypokalemia can result from enhanced cellular uptake of potassium
Propofol	Interference with oxidative phosphorylation	Lactic acidosis can be seen with prolonged high-dose infusion
Thiamine deficiency	Impairment of pyruvate dehydrogenase activity	This is most common in children or adults receiving parenteral nutrition or those with fulminant beriberi

NEJM 2014; 371:2309-2319

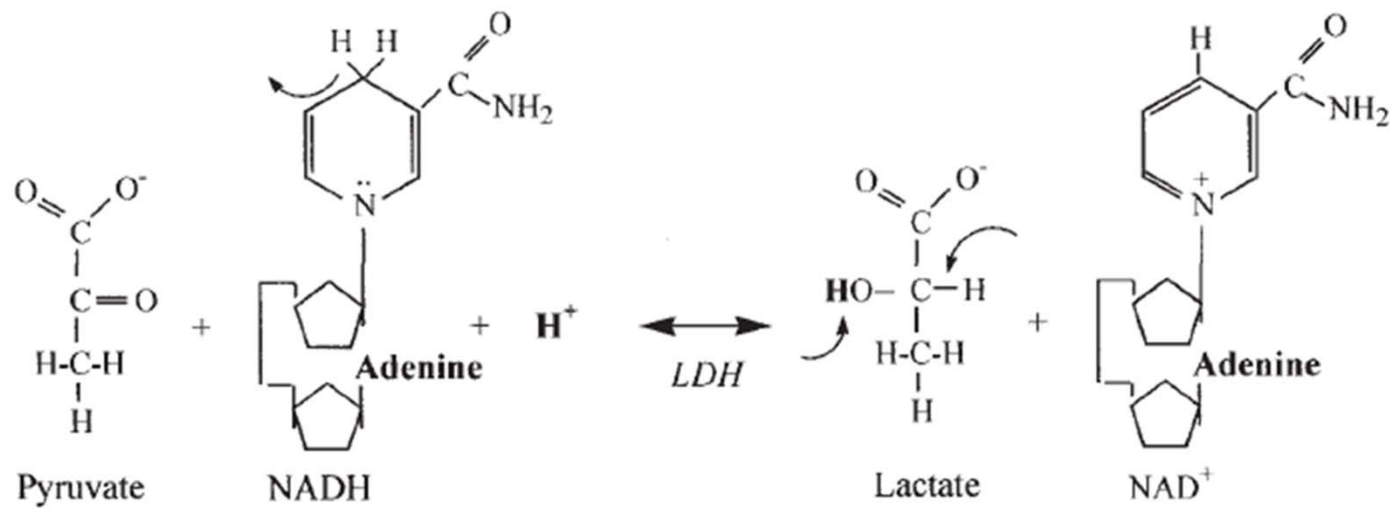
**Βασική Βιοχημεία – Προέλευση πρωτονίων
ή Το γαλακτικό δεν είναι αίτιο οξέωσης**

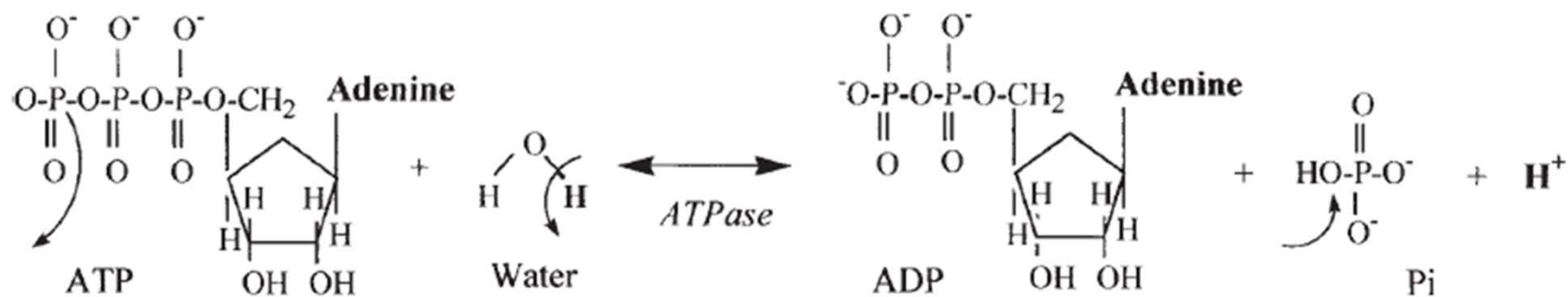
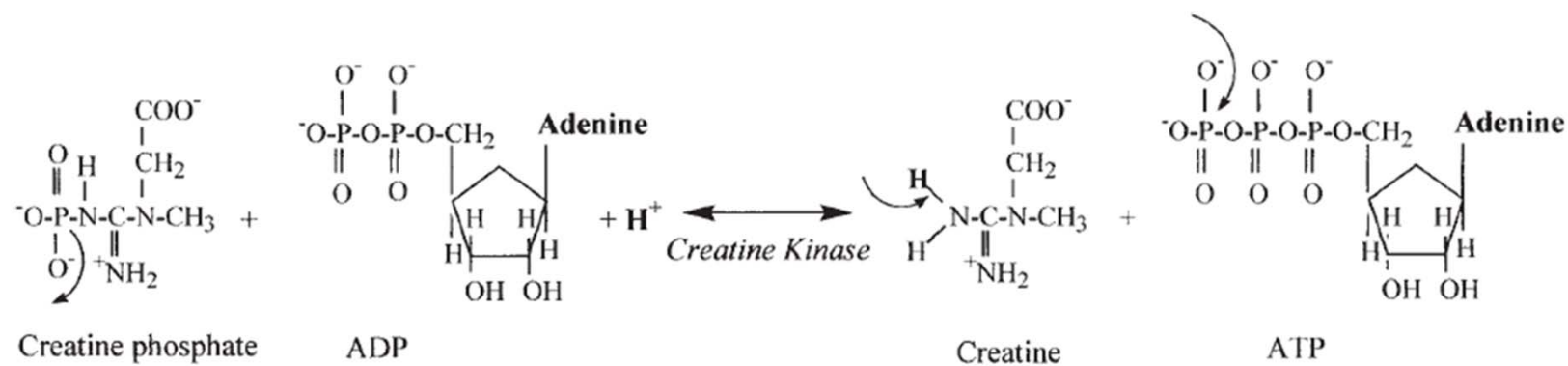
Table 3. *The pK_a values of the “acid intermediates” of glycolysis and lactate*

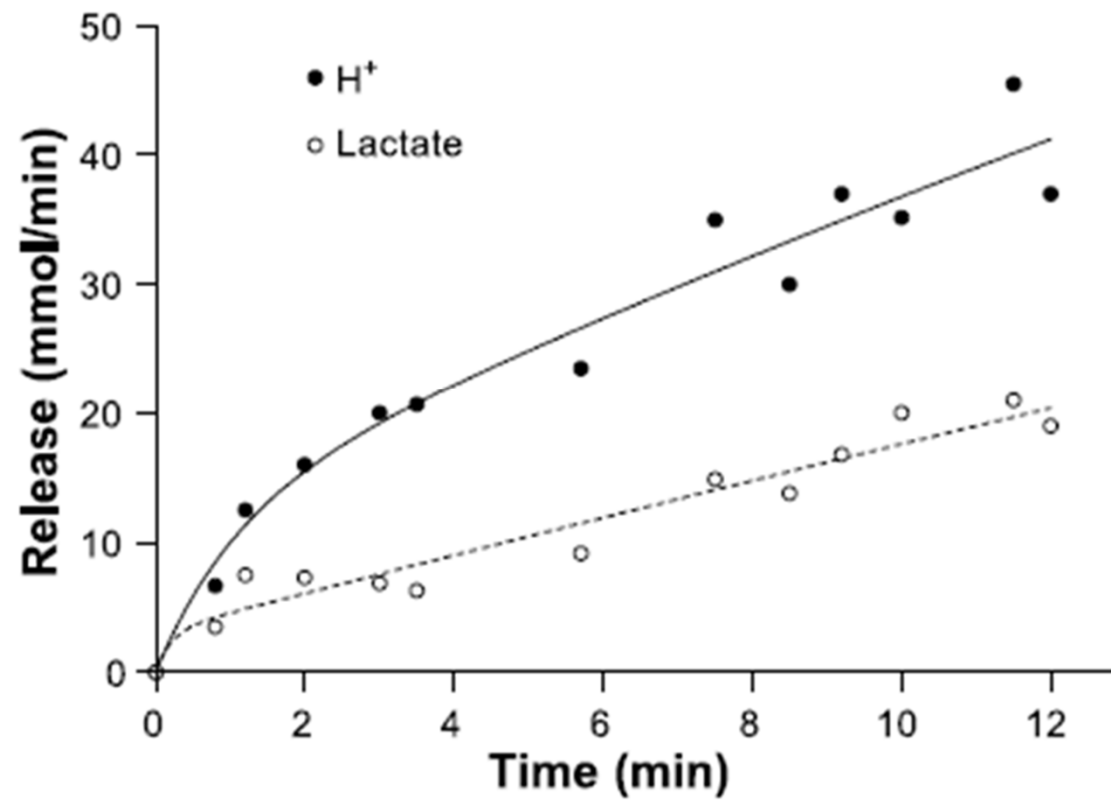
Carboxylic Acid Intermediates of Glycolysis	pK _a
3-Phosphoglycerate	3.42
2-Phosphoglycerate	3.42
Phosphoenolpyruvate	3.50
Pyruvate	2.50
Lactate	3.87



Παραγωγή γαλακτικού







Am J Physiol Endocrinol Metab 2004; 286:E245-E251

Table 5. *Causes of acidosis and proton buffering in skeletal muscle*

Causes of Proton Release	H ⁺ Buffering and Removal		
	Blood and ventilatory buffering	Intracellular H ⁺ buffering	H ⁺ removal
Glycolysis	H ⁺ + HCO ₃ ⁻	Proteins Amino acids	Mitochondrial transport
	H ₂ CO ₃	CrP hydrolysis	Lactate ⁻ /H ⁺ Symport
ATP hydrolysis		Lactate production	Sarcolemmal Na ⁺ /H ⁺ exchange
	H ₂ O + CO ₂	IMP formation HCO ₃ ⁻ P _i	HCO ₃ ⁻ /Cl ⁻ Exchange SID

HCO₃, bicarbonate; H₂CO₃, carbonic acid; CrP, creatine phosphate; SID, strong ion difference

Strong Ion Difference

- $SID_{\text{apparent}} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] - [Lac^-] - [\text{άλλα ισχυρά ανιόντα}]$
- $SID=0$ στο διάλυμα RL
- Ανιόν γαλακτικού στο διάλυμα RL (28 mmol/L)
- **Γιατί η χορήγηση RL προκαλεί αλκάλωση?**
($SID_{\text{RL}} < SID_{\text{Plasma}}$)

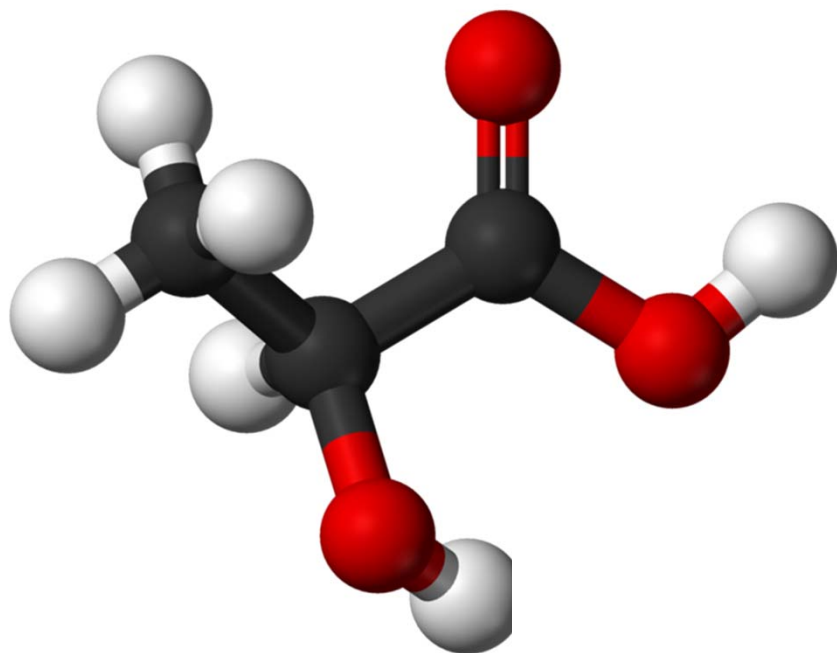
- Δυνατότητα μεταβολισμού Lac 100 mmol/hour
- Αύξηση SID → μεταβολική αλκάλωση
- Μείωση [Alb]
- **SIDopt=24 mmol/L**

Table 2. Measures for Monitoring and Goals of Therapy in Patients with Lactic Acidosis.*

Measure	Goal of Therapy
Hemodynamic measures	
Mean arterial blood pressure	65–70 mm Hg
Heart rate	<100 beats/min
Central venous pressure	8–12 mm Hg
Pulmonary wedge pressure	12–15 mm Hg in patients receiving mechanical ventilation
Urine output	>0.5 ml/kg/hr
Blood measures affecting O ₂ delivery	
Hemoglobin level	>7 g/dl, but can vary on the basis of cardiovascular status of patient; some recommendations are for approximately 10 g/dl
Arterial O ₂ saturation	≥92%
Central venous O ₂ saturation	≥70%
Acid–base measures (arterial and central venous blood pH, Pco ₂ , and [HCO ₃ [−]])	Arterial blood pH, >7.2; Paco ₂ appropriate for [HCO ₃ [−]]; in lung-protective ventilation, Paco ₂ is maintained at hypercapnic levels
Blood lactate	
	Decrease to the normal range (<1 to 2 mmol/liter)
Assessment of integrity of microcirculation, near infrared spectroscopy, and orthogonal polarization spectral imaging of microvasculature	Substantial improvement of microvascular indexes, including proportion of perfused small vessels, microvascular flow index, and heterogeneity of perfused small vessels

Θεραπευτικοί παράγοντες

- Bicarbonate (?)
- Carbicarb
- THAM (tris-hydroxymethyl aminomethane)
- Dichloroacetate
- Na/H⁺ inhibitors
- LDH and MCT Lac inhibitors



Thanks!