

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V11200813

# Hyperlaktatæmi

Ronan M. G. Berg<sup>1, 2, 3</sup>, Troels E. Jeppesen<sup>2, 4</sup>, Milan Mohammad<sup>1</sup>, Anne Sofie Andreasen<sup>5, 6</sup>, Ulrik Winning Iepsen<sup>3, 7</sup> & Ronni R. Plovsing<sup>6, 8</sup>

1) Biomedicinsk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2) Klinik for Klinisk Fysiologi, Nuklearmedicin & PET, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 3) TrygFondens Center For Aktiv Sundhed, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 4) Cluster for Molecular Imaging, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 5) Afdeling for Bedøvelse, Operation og Intensiv Behandling, Københavns Universitetshospital – Herlev Hospital, 6) Institut for Klinisk Medicin, Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 7) Anæstesiaafdelingen, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg Hospital, 8) Anæstesiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V11200813

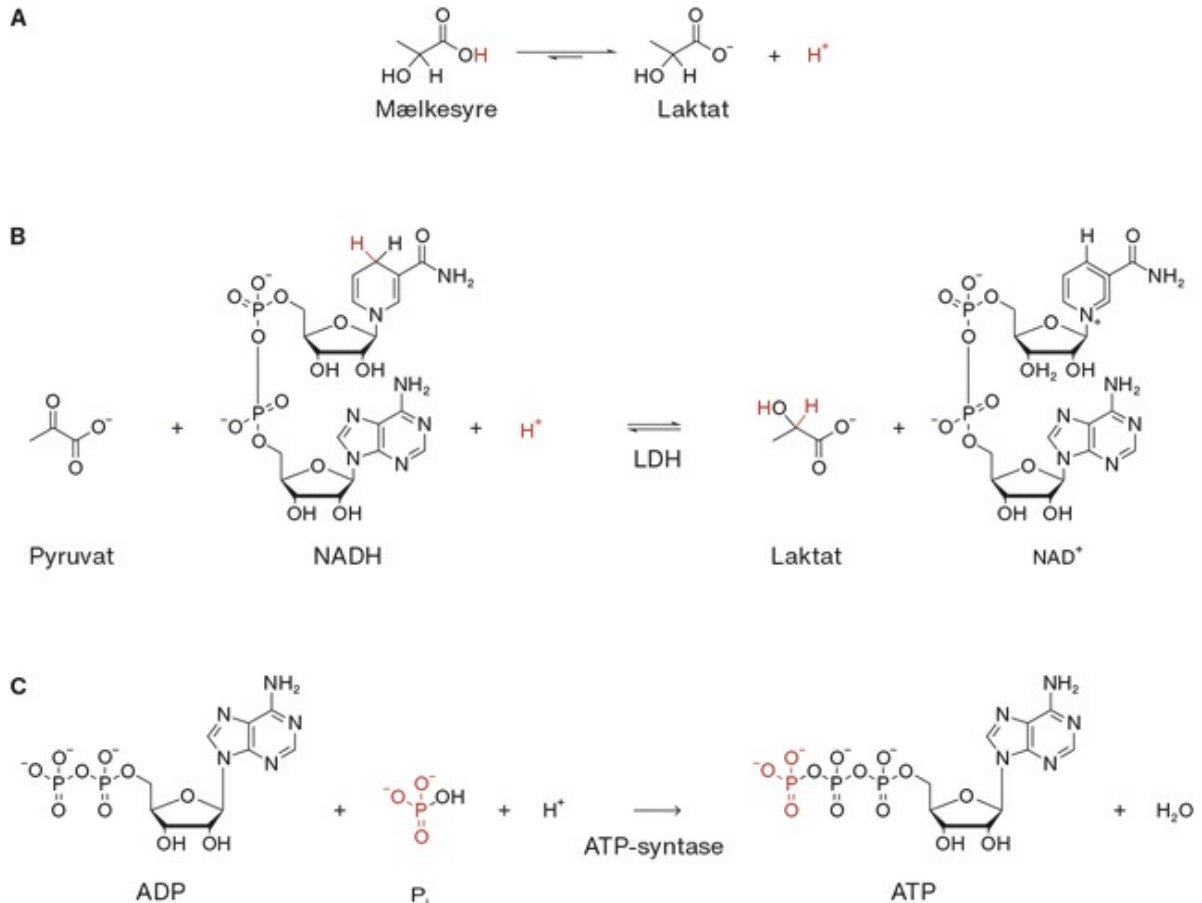
### HOVEDBUDSKABER

- Mælkesyre dannes ikke i det intermediære stofskifte, og laktat målt i blodbanen afspejler således ikke vævenes mælkesyreproduktion, men dannes direkte fra pyruvat.
- Ved metabolisk betinget fald i intracellulær pH kotransporteres laktat og H<sup>+</sup> ud af cellen, hvilket kan føre til samtidig hyperlaktatæmi og metabolisk acidose.
- Begrebet laktatacidose bør erstattes med hyperlaktatæmiassocieret metabolisk acidose (HYLAMA).

Tilstande med forhøjet laktatniveau er til stadighed en udfordring i den kliniske hverdag, hos patienter både med og uden samtidig metabolisk acidose. I denne sammenhæng bruges termerne mælkesyre og laktat ofte – og fejlagtigt – synonymt. I den fysiologiske tolkning af tilstande med forhøjet laktatniveau betragtes laktat således typisk som en kemisk forbindelse, der er sivet ud af dysmetabolisk væv med øget mælkesyreproduktion, og undertiden desuden i sig selv som en metabolit, der kan forårsage betydelige forstyrrelser i kroppens syre-base-balance. Denne tilgang er formentligt baseret på: 1) at laktat og mælkesyre er samme molekyle, eller 2) at mælkesyre produceres i vævene, hvor det pga. mælkesyrens carboxylsyregruppens lave pK<sub>a</sub> (3,87) i forhold til intracellulær pH (pH = 6,8-7,4) øjeblikkeligt omdannes til laktat under frigivelse af H<sup>+</sup>. Begge disse udsagn er dog fejlslutninger med betydelige konsekvenser for forståelsen af den basale syre-base-fysiologi [1].

Ad 1. Laktat er *ikke* mælkesyre; laktat er definatorisk slet ikke en syre, men derimod baseformen (pK<sub>b</sub> = 10,13) af mælkesyre (Figur 1A). I lærebøger i syre-base-fysiologi og biokemi samt ikke mindst i talrige videnskabelige artikler anvendes termerne til stadighed synonymt [2, 3], hvilket bidrager til forvirringen.

**FIGUR 1** Laktat- og ATP-syntese. **A.** Dannelse af laktat fra mælkesyre. **B.** Dannelse af laktat fra pyruvat i cellens intermediære stofskifte. **C.** Cellulær ATP-syntese.



ADP = adenosindifosfat; LDH = laktatdehydrogenase.

Ad 2. Mælkesyre produceres ikke i kroppens væv, men kun under fermentering, som ikke forekommer i menneskekroppen, men primært finder sin anvendelse i produktionen af f.eks. tykmælk og kimchi. Mælkesyre blev første gang beskrevet i 1780 af den svenske kemiker *Carl Wilhelm Scheele* (1742-1786) i undersøgelser af netop fermenteret mælk [2]. Denne proces finder imidlertid ikke sted in vivo. Havde det været tilfældet, ville man naturligvis kunne argumentere for, at laktatniveauet i blodbanen afspejler mælkesyreproduktionen i vævene, hvilket er en klassisk tolkning, der rækker tilbage til Nobelprisvinderne *Archibald V. Hill* (1886-1977) og *Otto Meyerhofs* (1884-1951) studier af skeletmuskulaturens stofskifte under arbejde [4, 5]. Som vi vil vise i det følgende, forekommer dette dog *ikke* i kroppens væv.

## DANNELSE AF LAKTAT I DET CELLULÆRE STOFKIFTE

Laktat dannes fra pyruvat, slutproduktet i den cellulære glykolyse, der består af en række reaktioner, hvorigennem glukose-6-fosfat omdannes til to pyruvatmolekyler. Alle de glykolytiske intermediærstoffer er på carboxylatform ( $-COO^-$ ) og ikke carboxylsyreform ( $-COOH$ ) ved intracellulær pH, og det samme gælder den efterfølgende omdannelse af pyruvat til laktat, der katalyseres af laktatdehydrogenase (LDH) i begge retninger. Laktat dannes således direkte fra pyruvat og NADH og ikke fra mælkesyre under fysiologiske forhold (Figur 1B). Da *Meyerhof* på grundlag af studier på frøer fejlagtigt fremførte, at anaerob forbrænding i skeletmuskulatur

fører til produktion af mælkesyre [5], skyldtes det formentlig, at man med de kemiske metoder på daværende tidspunkt ikke kunne skelne mælkesyre fra laktat [1].

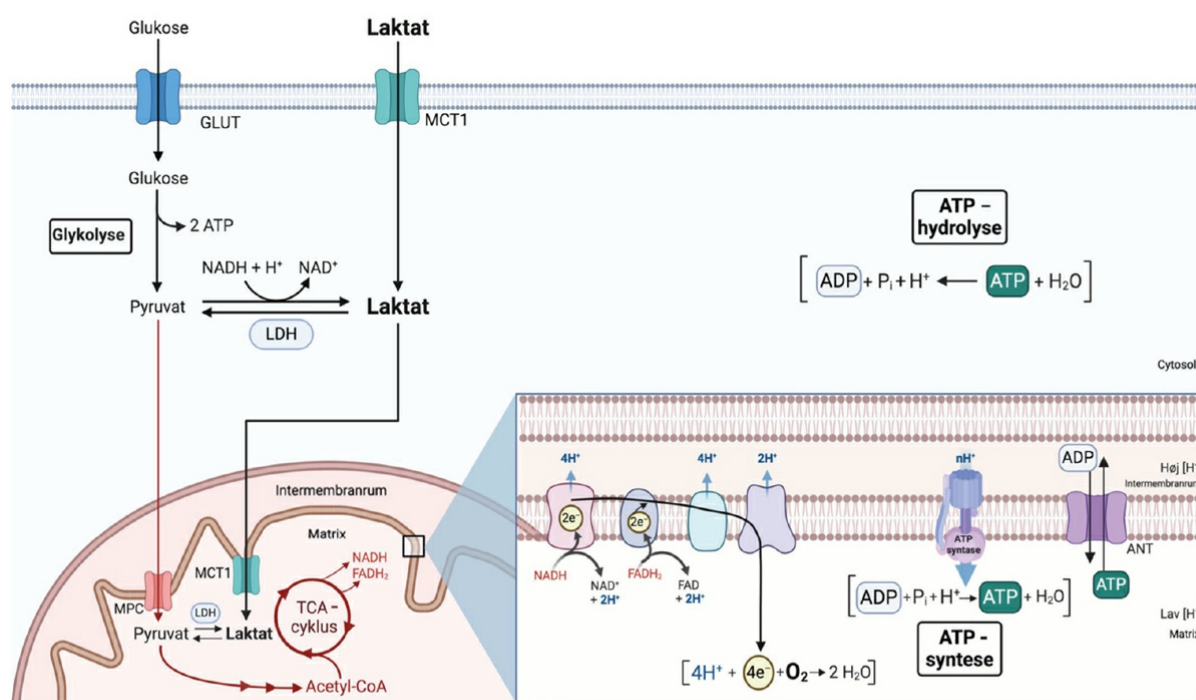
## AEROBT OG ANAEROBT CELLULÆRT GLUKOSESTOFSKIFTE

### Dannelse af ATP faciliteres af mitokondriel $H^+$ -influx

I cellens normale glukosestofskeifte optages pyruvat i mitokondriets matrix, hvor det oxideres til acetylcoenzym A (acetyl-CoA), som får frigivet sin bundne kemiske energi til NADH,  $FADH_2$  og guanosintrifosfat i citronsyrecyklus [6]. NADH og  $FADH_2$  fungerer som elektrodonorer i det første trin af den oxidative fosforylering i elektrontransportkæden i mitokondriets indre membran [7]. Elektronerne indgår under den oxidative fosforylering i forskellige redoxreaktioner, der frigiver energi, som anvendes til at pumpe  $H^+$  fra mitokondriets matrix ud i det mitokondrielle intermembranrum. Der opstår hermed en elektrokemisk  $H^+$ -gradient over den indre mitokondriemembran, som udnyttes i den oxidative fosforylerings sidste trin. Her lader ATP-syntasen, som er en  $H^+$ -kanal,  $H^+$  følge sin elektrokemiske gradient fra intermembranrummet ind i mitokondriet, hvilket frigiver energi til den endelige dannelse af ATP (Figur 1C). Dette betyder, at dannelsen af ATP afhænger af den elektrokemiske  $H^+$ -gradient mellem det mitokondrielle intermembranrum og den mitokondrielle matrix, og under normale forhold er mitokondriel pH således ca. 1,0 højere end pH i det intermembranøse rum [8]. Det dannede ATP anvendes herefter som cellulær energikilde, idet det hydrolyseres af diverse enzymer i cytosolen og cellemembranen ved den tilsvarende reaktion blot i modsat retning. Samspillet mellem de forskellige komponenter i cellens energistofskeifte er opsummeret i **Figur 2**.

**FIGUR 2** Laktat og cellens intermediære stofskifte. Intracellulær laktat dannes primært fra pyruvat, men optages i visse væv også fra ekstracellulærvæsken. Laktat tilbagedannes til pyruvat i cytosolen og mitokondriet. Pyruvat indgår efter omdannelse til acetyl-CoA i TCA-cyklus, der leverer elektroner til elektrontransportkæden og dermed ATP-syntesen. Endvidere leverer elektrontransporten til stadighed substrater (NAD<sup>+</sup> og FAD) til

TCA-cyklus. Denne afhænger af ilt, som i elektrontransportkædens sidste led optager elektronerne. Ved at pumpe H<sup>+</sup> ud af mitokondriet, skaber elektrontransportkæden en elektrokemisk H<sup>+</sup>-gradient over mitokondriets indre membran. Denne gradient gør det muligt for ATP-syntasen, der er en H<sup>+</sup>-kanal, at danne ATP ud fra ADP vha. den energi, der frisættes, idet H<sup>+</sup> passerer ind i mitokondriet. ATP hydrolyseres i cytosolen.



ADP = adenosindifosfat; ANT = adeninnukleotidtranslokator; CoA = coenzym A; LDH = laktatdehydrogenase; MCT = monocarboxylattransporter; MPC = mitokondriel pyruvattransporter, TCA = citronsyre.

## Derfor medfører iltmangel intracellulær acidose

Ilt spiller en central rolle for den oxidative fosforylering i mitokondriet, da ilt under reaktion med H<sup>+</sup> er den endelige modtager af elektronerne i elektrontransportkædens sidste kompleks [7]. Hvis der ikke er tilstrækkelig ilt til stede, vil reaktionshastigheden i elektrontransportkæden, og dermed også citronsyrecyklus og den mitokondrielle ATP-syntese, falde og til sidst gå i stå. Iltmangel medfører altså et fald i ATP og dermed en ubalance mellem ATP-syntese i mitokondriet og ATP-hydrolyse i cytosolen og hermed et fald i cytosolens ATP/adenosindifosfat (ADP)-ratio. Dette ledsages af et fald i intracellulær pH, da ATP-hydrolysen danner H<sup>+</sup>, mens ATP-syntesen forbruger H<sup>+</sup>.

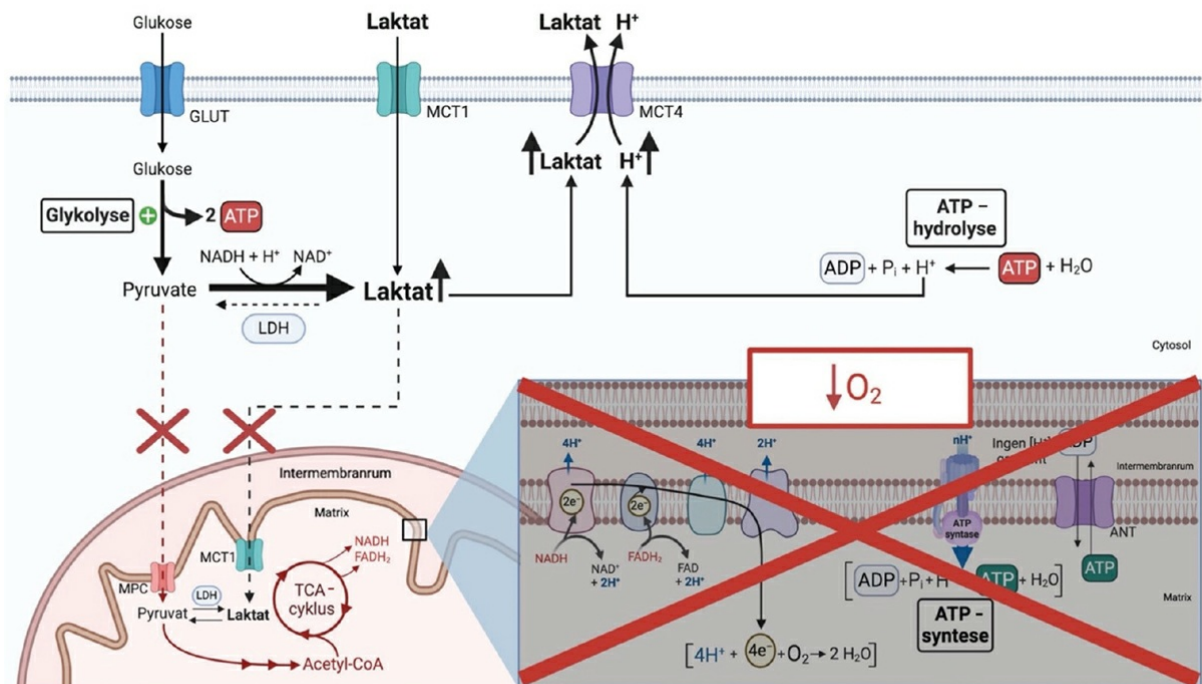
## Et fald i adenosintrifosfat/adenosindifosfat-ratio i cytosolen øger laktatdannelsen

Faldet i cytosolens ATP/ADP-ratio øger dannelsen af pyruvat ved at øge aktiviteten af flere af glykolysens enzymer. Den øgede glykolyse øger ATP-dannelsen i cytosolen og afbøder således ubalancen mellem ATP-syntese og ATP-hydrolyse, men fører samtidig til intracellulær ophobning af pyruvat. I modsætning til glykolysens enzymer er LDH kun reguleret i meget begrænset omfang, og det øgede tilbud af pyruvat bidrager derfor til øget laktatdannelsen. Øget laktat bidrager til at opretholde den cellulære glykolyse under anaerobe forhold ved at gendanne NAD<sup>+</sup> og er således glykolysens vigtigste kilde til NAD<sup>+</sup> i cellen under sådanne forhold [9]. Herudover afdæmper laktat faldet i intracellulær pH, dels ved at H<sup>+</sup> forbruges under laktatdannelsen og især ved at facilitere transporten af H<sup>+</sup> ud af cellen [9]. Samlet set er cellulær laktatdannelse og -frigivelse til ekstracellulærrummet således en markør for øget glykolyse og er associeret med, men ikke årsagen til,

intracellulær acidose. Samspelet mellem ATP-syntese, ATP-hydrolyse, laktatmetabolisme og intracellulær pH ved iltmangel er opsummeret i **Figur 3**.

**FIGUR 3** Laktatmetabolisme ved nedsat ilttilbud i mitokondriet. Ved utilstrækkeligt iltniveau i mitokondriet hæmmes elektrontransportkæden, hvorved TCA-cyklus og ATP-syntese falder. Hvis der stadig foregår ATP-hydrolyse i cytosolen, dannes der hermed et intracellulært overskud af H<sup>+</sup>, samtidig med at den intracellulære ATP/ADP-ratio falder. Især sidstnævnte øger glykolyse, og fordi pyruvat ikke kan indgå i TCA-cyklus som

vanligt, dannes der et overskud af laktat. Laktat bidrager til at afdæmpe faldet i intracellulær pH, dels ved at H<sup>+</sup> forbruges under dets dannelse, og dels ved at facilitere transport af H<sup>+</sup> ud af cellen ved laktat-H<sup>+</sup>-kotrtransport gennem MCT-4. Ved såkaldt cytopatisk hypoksi ses tilsvarende ændringer; her skyldes det blot ikke mangel på ilt i mitokondriet, men et svigt af elektrontransportkædens funktion.



ADP = adenosindifosfat; ANT: adeninnukleotidtranslokator; CoA = coenzym A; GLUT = glukosetransporter; LDH = laktatdehydrogenase; MCT = monocarboxylattransporter; MPC: mitokondriell pyruvattransporter; TCA = citronsyre.

## LAKTATS FYSIOLOGISKE ROLLER

Hos mennesket frigives der i hvile ca. 1 mmol laktat pr. kg. pr. minut til blodbanen, primært fra skeletmuskulatur, hjerne og hud, men også fra røde blodlegemer og tarm [9]. Samtidig ses en høj eliminationshastighed [10, 11], hvilket betyder, at laktatkoncentrationen i plasma eller serum hos raske personer trods den høje produktion normalt er under 1 mM [3].

Laktat produceres udelukkende intracellulært og transporteres herfra enten ind i mitokondriet eller ud i ekstracellulærrummet via såkaldte monocarboxylattransportmolekyler [9, 12]. Laktat anvendes som substrat i det almindelige aerobe stofskifte i en række organer, især i hjerte, nyrer og lever, men også i hjerne og skeletmuskulatur [11, 13-15]. Samtidig har laktat en lang række auto-, para- og endokrine funktioner og er ifølge en række studier bl.a. en vigtig immunmodulerende faktor ved akut inflammation, vævsskade og sårheling [9]. Desuden er det velkendt, at laktat har neuroprotektive effekter og indgår i flere af de signalprocesser, der ligger til grund for hukommelse og metabolisk kobling i hjernen [9].

## Årsager til forhøjet laktatniveau

En given laktatkoncentration i blodbanen repræsenterer balancen mellem kroppens produktion og elimination af laktat. Laktatkoncentrationen i blodbanen stiger således, når produktion og frigivelse af laktat fra cellerne



stiger, eller når kroppens eliminationshastighed af laktat falder [16, 17]. I første tilfælde stiger laktatfrigivelsen fra cellerne primært, når intracellulær pH falder, hvilket netop skyldes en uligevægt mellem ATP-syntese og ATP-hydrolyse. Dette ses bl.a. under intenst muskelarbejde, ved længerevarende krampeanfald [1, 18-20] og ved en række tilstande, hvor ilttilbuddet til mitokondrierne er reduceret, enten som følge af utilstrækkelig vævsperfusion, lavt iltindhold i eller svækket iltfrigivelse fra blodet [20], eller fordi forstyrrelser i mitokondriefunktionen forhindrer den tilgængelige ilt i at blive udnyttet [21]. Alt afhængig af tilstandens sværhedsgrad kan man ved alle disse tilstande se forhøjet laktatniveau med eller uden samtidig metabolisk acidose [22].

Ved shock og anden kritisk sygdom, hvor der kan være universel hypoksi, vævsiskæmi og udtalte metaboliske forstyrrelser i vævene, er det dokumenteret, at laktat korrelerer med sygdomsgrad og prædikerer dødelighed [22]. Dette er især beskrevet ved sepsis, hvor vedvarende laktatforhøjelse har prognostisk betydning, men er også beskrevet ved bl.a. multitraume, tarmiskæmi, aortadissektion og efter hjertekirurgi [22-25].

Som vi har argumenteret for ovenfor, er laktat er i dette tilfælde ikke årsag til, at hverken intracellulær eller systemisk pH falder, men bidrager til at afbøde førstnævnte. Når man kan måle forhøjet laktatniveau i plasma ved vævsiskæmi, accelereret glykolyse eller anden forstyrrelse i det intermediære stofskifte, er det altså et resultat af og ikke årsag til intracellulær acidose. Den prognostiske betydning af forhøjet laktatniveau i blodbanen ved kritisk sygdom afspejler således formentlig, at balancen mellem produktion og elimination af laktat er relateret til sværhedsgraden af den udløsende sygdomstilstand.

## Klassifikation af hyperlaktatæmi

Hyppige årsager til forhøjet laktatniveau er angivet i **Tabel 1**. Oprindeligt blev hyperlaktatæmi klassificeret som type I og type II, der omfattede hyperlaktatæmi hhv. uden og med samtidig acidose, hvoraf den sidste kategori blev underinddelt efter, om der var tegn på vævsiskæmi (IIa) eller ej (IIb) [26]. Da forhøjet laktatniveau meget ofte ses samtidig med metabolisk acidose ved kritisk sygdom, blev den oprindelige klassifikation senere erstattet af såkaldt type A- og B-laktatacidose, hvor der ved type A er samtidige tegn på nedsat vævsperfusion, mens det ikke er tilfældet ved type B [27]. Ved denne klassifikation tager man dog ikke højde for, at laktatniveauet kan være forhøjet, uden at der samtidig er acidose. Begrebet laktatacidose har i dag fundet bred anvendelse, i både klinikken og den videnskabelige litteratur. Vi mener, at dette begreb er uhensigtsmæssigt, da det giver indtryk af en kausal sammenhæng mellem forhøjet laktatniveau og metabolisk acidose, en sammenhæng man netop antog, da man introducerede begrebet [26-28], men som siden er vist ikke at eksistere. Begrebet kan føre til misforståelser og diagnostiske fejlslutninger hos patienter med forhøjet laktatniveau uden samtidig metabolisk acidose, erfaringsmæssigt især i den akutte behandling af patienter med eksacerbation af astma, som behandles med  $\beta_2$ -agonister, og patienter som ud over en akut lidelse har en underliggende ernæringsproblematik, særligt tiaminmangel [11, 29, 30].

**TABEL 1** Typiske årsager til hyperlaktatæmi.

*Øget laktatproduktion*

Aerobe forhold:

Hypermetabolisme: feber, tyreotoksikose<sup>a</sup>

Astma:  $\beta_2$ -agonist<sup>a</sup>

Katekolaminer<sup>a</sup>

Hyperventilation: »laktatalkalose«

Muskelarbejde<sup>b</sup>

Anaerobe forhold:

Hypoksæmisk hypoksi

Iskæmisk hypoksi

Anæmisk hypoksi

Generaliseret krampeanfald

*Nedsat laktatelimination*

Nedsat oxidativ fosforylering:

Kongenit mitokondriesygdom

Forgiftning, bl.a. cyanid, ethanol, ældre biguanider, salicylater, propofol

Thiaminmangel

Diabetes/ketoacidose

Sepsis<sup>c</sup>: »cytopatisk hypoksi«

Nedsat laktatclearance:

Leversvigt

Nyresvigt

a) Accelereret glykolyse.

b) Under aerobe forhold frigiver arbejdende muskel laktat, og selv ved maksimalt muskelarbejde er det anaerobe bidrag hos raske formentlig yderst begrænset, hvorimod nedsat laktatelimination i leveren yder et betydeligt bidrag.

c) Ved sepsis er hyperlaktatæmi formentlig multifaktoriel og skyldes udover nedsat oxidativ fosforylering accelereret glykolyse; dette kan accentueres hvis produktionen af laktat øges yderligere pga. hypoksæmisk, iskæmisk eller anæmisk hypoksi, som dog ikke er de primære årsager til hyperlaktatæmi ved sepsis. Desuden bidrager et fald i laktateliminationen pga. samtidig lever- eller nyresvigt ofte.

## KONKLUSION

Hyperlaktatæmi afspejler en ubalance mellem kroppens produktion og elimination af laktat, hvilket ses klinisk i forbindelse med en lang række tilstande med eller uden samtidig metabolisk acidose. Laktat er en svag base, der produceres i det intermediaære stofskifte og bidrager til at stabilisere intracellulær pH, bl.a. ved at facilitere transport af  $H^+$  ud af cellen. Laktat bidrager således ikke til metabolisk acidose, men er snarere at betragte som en »uskyldig følgesvend«. Vi foreslår derfor, at det hyppigt anvendte begreb laktatacidose erstattes af det formelt mere korrekte hyperlaktatæmiassocieret metabolisk acidose, som evt. kan finde sin anvendelse i den kliniske





14. Quistorff B, Secher NH, Van Lieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J* 2008;22:3443-9.
15. Van Hall G. Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol* 2010;199:499-508.
16. Hernandez G, Bellomo R, Bakker J. The ten pitfalls of lactate clearance in sepsis. *Intensive Care Med* 2019;45:82-5.
17. Ricci Z, Romagnoli S. The 11th pitfall: thiamine deficiency. *Intensive Care Med* 2018;44:1597.
18. Bangsbo J, Hostrup M. Mælkesyreproduktion bidrager til udvikling af træthed under intenst arbejde. *Ugeskr Læger* 2019;181:V10180669.
19. Nielsen HB, Clemmesen JO, Skak C et al. Attenuated hepatosplanchnic uptake of lactate during intense exercise in humans. *J Appl Physiol* 2002;92:1677-83.
20. Samuel J, Franklin C. Hypoxemia and hypoxia. I: Myers JA, Millikan KW, Saclarides TJ, red. *Common surgical diseases*. Springer, 2008:391-4.
21. Fink MP. Bench-to-bedside review: cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002;6:491-9.
22. Kraut JA, Madias NE. Lactic acidosis. *N Engl J Med* 2014;371:2309-19.
23. Bennett JM, Wise ES, Hocking KM et al. Hyperlactemia predicts surgical mortality in patients presenting with acute Stanford type-A aortic dissection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31:54-60.
24. Vincent JL, E Silva AQ, Couto L, Taccone FS. The value of blood lactate kinetics in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2016;20:257.
25. Brillantino A, Iacobellis F, Renzi A et al. Diagnostic value of arterial blood gas lactate concentration in the different forms of mesenteric ischemia. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2018;44:265-72.
26. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. II. Lactic acidosis. *Am J Med* 1961;30:840-8.
27. Cohen RD, Woods HF. *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*. Blackwell Scientific, 1976.
28. Weil MH, Afifi AA. Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock). *Circulation* 1970;41:989-1001.
29. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Elevated plasma lactate level associated with high dose inhaled albuterol therapy in acute severe asthma. *Emerg Med J* 2005;22:404-8.
30. Andersen LW, Mackenhauer J, Roberts JC et al. Etiology and therapeutic approach to elevated lactate levels. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1127-40.