Chulalongkorn Medical Journal

Volume 26
Issue 4 *July 1982*

Article 3

7-1-1982

ระดับแลคเตทและไพรูเวทในเลือดของคนปกติและผู้ป่วยเบาหวาน

ศรีสุดา สิตปรีชา

เจริญศรี วจนะมฤตุ

ศรีจิตรา บุนนาค

Follow this and additional works at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal

Part of the Medicine and Health Sciences Commons

Recommended Citation

สิตปรีชา, ศรีสุดา; วจนะมฤตุ, เจริญศรี; and บุนนาค, ศรีจิตรา (1982) "ระดับแลคเตทและไพรูเวทในเลือดของคนปกติและผู้ป่วยเบาหวาน," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 26: Iss. 4, Article 3.
DOI: 10.58837/CHULA.CMJ.26.4.2
Available at: https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol26/iss4/3

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

นิพนธ์ต้นฉบับ

ระดับแลคเตทและไพรูเวทในเลือดของคนปกติและผู้ป่วยเบาหวาน

ศรีสุดา สิตปรีชา*
เจริญศรี วจนะมฤธุ*
ศรีจิตรา บุนนาค*

Sitprija S, Vajanamarhutue C, Bunnag S. Blood Lactate and Pyruvate in Normal Subjects and Diabetic Patients. Chula Med J 1982 Jul ; 26 (4) : 229-239

Venous blood lactate and pyruvate in normal subjects were 0.325-1.003 mmol/l (mean ± S.E. = 0.622 ± 0.024) and 0.029-0.091 mmol/l (mean ± S.E. = 0.058 ± 0.002) respectively. Lactate and pyruvate ratio was 7.43-14.01 (mean ± S.E. = 10.90 ± 0.24). There was no significant difference in lactate, pyruvate and lactate/pyruvate in the comparison of male and female and also in the comparison of different age groups.

In diabetics on diet alone, venous blood lactate and lactate/pyruvate were increased in comparison with normal group ($p < 0.001$).

There was no significant difference in lactate, pyruvate and lactate/pyruvate in diabetics on diet alone compared with diabetics on sulphonylureas.

Blood lactate and puruvate were significantly raised in diabetics taking phenformin with or without sulphonylureas in comparison with diabetics on diet or with diabetics on sulphonylureas ($p < 0.05$), and the elevated blood lactate was correlated proportionally to blood pyruvate ($p < 0.001$).

* หน่วยต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิสม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

แลคเตทและไพรูเวทเป็นทั้ง precursor และ product ของกลูโคสเมตาบอลิสั่ม[9] ใน anaerobic glycolysis แลคเตทเป็น intermediate product ซึ่งเกิดจาก reduction ของไพรูเวทโดยอาศัย reduced nicotinamide–adenine dinucleotide (NADH) และ lactic dehydrogenase ดังนั้นระดับของแลคเตทในเลือดจึงขึ้นกับปริมาณของไพรูเวทและอัตราส่วนระหว่าง NADH และ NAD ซึ่งจะเปลี่ยนแปลงตามกระบวนการ oxidation ในเซลล์เนื้อเยื่อ[21] ปริมาณของแลคเตทส่วนใหญ่มาจากเซลล์ผิวหนัง เม็ดเลือดแดงและกล้ามเนื้อ ตับและไตทำหน้าที่ขับทั้งแลคเตทและไพรูเวทออกจากร่างกาย

เนื่องจากสารทั้งสองเป็นส่วนหนึ่งของกลูโคสเมตาบอลิสั่ม ดังกล่าวประกอบกับการเกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยเบาหวาน[23,33,43] และในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยาไบกัวไนด์[7,8,17,46] นอกจากนั้นยังพบ lactic acidosis ที่เกิดร่วมกับพยาธิสภาพอื่น ๆ เช่น circulatory endotoxic shock[25,35] acute fulminating hepatitis[5,29] และพิษจากสุรา[15,24] เป็นต้น การศึกษาระดับของแลคเตทและไพรูเวทในเลือดของคนปกติอาจนำไปเป็นมาตรฐานในการเปรียบเทียบกับค่าที่พบในผู้ป่วยโรคต่าง ๆ และการศึกษาค่าของแลคเตทและไพรูเวทในผู้ป่วยเบาหวานอาจจะช่วยในการวินิจฉัยหรือป้องกันภาวะ lactic acidosis ซึ่งเกิดขึ้นในโรคเบาหวานได้

วัสดุและวิธีการ

1. กลุ่มคนปกติจำนวน 55 คน อายุ 15–70 ปี หญิง 32 คน ชาย 23 คน น้ำหนักตัว 40–75 กก.

2. ผู้ป่วยเบาหวานชนิด maturity–onset ที่ไม่มีโรคแทรกซ้อน และระยะเวลาการเป็นเบาหวานต่ำกว่า 10 ปี แบ่งออกเป็น 4 กลุ่ม

2.1 ผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหารอย่างเดียวจำนวน 20 คน อายุ 45–74 ปี หญิง 18 คน ชาย 2 คน น้ำหนักตัว 45–80 กก.

2.2 ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วย phenformin ขนาด 25–100 มก. ต่อวันจำนวน 20 คน อายุ 50–63 ปี หญิง 17 คน ชาย 3 คน น้ำหนักตัว 60–114 กก.

2.3 ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียส์ จำนวน 25 คน อายุ 44–68 ปี หญิง 22 คน ชาย 3 คน น้ำหนักตัว 52–70 กก.

2.4 ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียส์ร่วมกับ phenformin ขนาด 25–100 มก. ต่อวันจำนวน 25 คน อายุ 42–65 ปี หญิง 21 คน ชาย 4 คน น้ำหนักตัว 48–73 กก.

3. เจาะเลือดโดยไม่รัดแขนจากหลอดโลหิตดำในตอนเช้าก่อนอาหาร โดยงดอาหาร 12 ชม. ใช้เลือด 3 มล. ใส่ใน Long's mixture[34] เพื่อหาแลคเตทและไพรูเวทโดย enzymatic assay[19,26] ซึ่งมีความแม่นยำ คือ coefficiency of variation ของวิธีการตรวจหาระดับแลคเตท 5.61% และไพรูเวท 6.78% ส่วนความถูกต้องคือ accuracy (ตรวจหาจากการเติมจำนวนสารที่ทราบปริมาณ) ของแลคเตทและไพรูเวท 92% และ 90% ตามลำดับ

ผล

1. ระดับแลคเตทในเลือดดำของกลุ่มคนปกติ 55 คน 0.325 – 1.003 mmol/l (mean ± S.E. = 0.622 ± 0.024) ระดับไพรูเวท 0.029 – 0.091 mmol/l (mean ± S.E. = 0.058 ± 0.002) และค่าแลคเตท/ไพรูเวท 7.43 – 14.01 (mean ± S.E. = 10.90 ± 0.24) ค่าของแลคเตทและไพรูเวทและแลคเตท/ไพรูเวทตามอายุและเพศ แสดงในตารางที่ 1 และ 2 การเปรียบเทียบค่าของสารเหล่านั้นตามอายุและเพศโดย "t" test พบว่าไม่มีความแตกต่างกัน

2. ระดับแลคเตทและไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ในเลือดดำของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานแสดงในตารางที่ 3

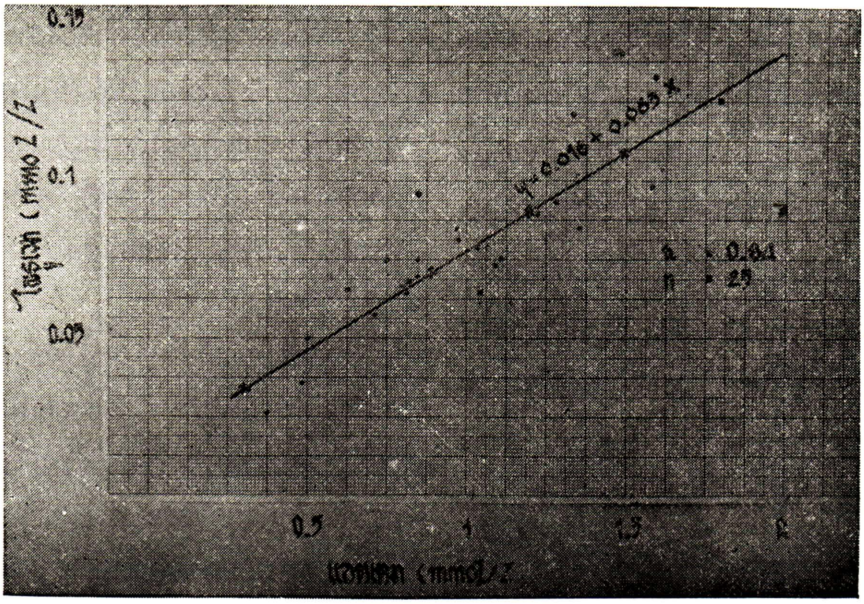
การเปรียบเทียบค่าของสารเหล่านี้ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหารอย่างเดียวกับกลุ่มคนปกติ พบว่าในผู้ป่วยเบาหวานค่าแลคเตทสูงขึ้น ($p < 0.001$) ค่าไพรูเวทไม่มีการเปลี่ยนแปลง และแลคเตท/ไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.001$)

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบกับกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหาร

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin อย่างเดียวหรือร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทไพรูเวทสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่ค่าแลคเตท/ไพรูเวท ไม่มีการเปลี่ยนแปลง จากการวิเคราะห์ทางสถิติพบผลดังนี้

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin ค่าแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.01$) เมื่อเปรียบกับค่าในกลุ่มที่ควบคุมอาหาร และเมื่อเปรียบกับกลุ่มที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.01$ และ $p < 0.05$ ตามลำดับ)

กลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.05$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) เมื่อเปรียบกับค่าในกลุ่มที่ควบคุมอาหาร และเมื่อเปรียบกับกลุ่มที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.05$ และ $p < 0.01$)



รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ของระดับแลคเตทและไพรูเวทในเลือดดำของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์

การเพิ่มขึ้นของแลคเตทและไพรูเวทในเลือดของกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin ร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์นั้นมีความสัมพันธ์กัน ($p < 0.001$) ดังแสดงในรูปที่ 1

วิจารณ์

ค่าของแลคเตทไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวทในเลือดดำของกลุ่มคนปกติ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าจากรายงานอื่น[11,44] จะมีค่าใกล้เคียงกัน เช่นวิธีของ Czyzyk และ Waters โดยใช้ enzymatic assay ได้ค่าแลคเตท 1.14 ± 0.30 และ 1.2 (0.4 – 2.2) mmol/L ตามลำดับ ค่าไพรูเวท 0.086 (0.05 – 0.146) mmol/L และแลคเตท/ไพรูเวท 13.8 (5.0–29) โดยวิธีของ Waters

ได้มีรายงานการเกิดภาวะ lactic acidosis ในผู้ป่วยเบาหวาน[23,32,43] และได้มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของไพรูเวท แลคเตทต่อกลูโคส อินสุลิน และ ketone ในเลือดพบว่าในเบาหวานมีการลดลงของไพรูเวท oxidation[18,27,32] ไพรูเวทในเลือดและปัสสาวะจะเพิ่มขึ้น[1,28] และไพรูเวท tolerance จะลดลง[14,28] ส่วนแลคเตทเมตาบอลิสมนั้น Garland[18] ไม่พบว่ามีการเพิ่มของแลคเตทจากไพรูเวท ซึ่งสนับสนุนรายงานอื่นๆ[10,22] แต่มีบางรายงานที่พบว่าการเปลี่ยนไพรูเวทเป็นแลคเตทเพิ่มขึ้นเล็กน้อย[39,42] แลคเตทในผู้ป่วยเบาหวานจะปกติ[2] การขับแลคเตททางไตจะมีความสัมพันธ์กับการขับน้ำตาลทาง

ปัสสาวะ[1] จากการศึกษาของ Tranquada[41] พบว่าไม่มีความแตกต่างของระดับแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวทเรโชในผู้ป่วยเบาหวานจากคนปกติ และ Anderson[1] พบว่าระดับไพรูเวทในเลือด และปัสสาวะของผู้ป่วยเบาหวานไม่แตกต่างจากค่าในคนปกติจากการศึกษานี้ผลเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มเบาหวานที่ควบคุมอาหารกับกลุ่มคนปกติ พบว่าระดับของไพรูเวทในเลือดไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ระดับของแลคเตท และแลคเตท/ไพรูเวทเรโชสูงขึ้น ทั้งนี้อาจจะเนื่องจาก tissue oxygenation ลดลงซึ่งอาจจะเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของผนังหลอดเลือด หรือการลดการจับของอ๊อกซิเจนโดยฮีโมโกลบิน และการเปลี่ยนแปลง viscosity ของเลือด นอกจากนั้นมีบางรายพบว่าในผู้ป่วยเบาหวานมีการลดลงของแลคเตท oxidation[37] และแลคเตท utilization[42]

ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้รับการรักษาด้วยซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าของแลคเตท และไพรูเวทไม่แตกต่างจากค่าในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหาร ซึ่งตรงกับรายงานอื่น[30,31,44] แสดงว่าซัลโฟนิลยูเรียส์ไม่มีผลต่อเมตาบอลิสั่มของสารทั้งสอง

ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin อย่างเดียวหรือร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์ จะมีค่าของแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้นซึ่งสนับสนุนรายงานอื่น[7,8,17,46]

กลไกในการเพิ่มระดับแลคเตทภายหลังได้ยา phenformin นั้นยังไม่ทราบโดยตลอด แต่อาจจะเนื่องจากเหตุสองประการ ประการที่หนึ่ง มีการสร้างแลคเตทมากขึ้นจากการเพิ่ม anaerobic glycolysis[40,45] ประการที่สองมีการใช้แลคเตทน้อยลง โดยยานี้จะขัดขวางขบวนการ oxidative phosphorylation หรือ mitochondrial respiration[3,20,36,40] โดยให้มีการเพิ่มการ reduction ของไพรูเวทเป็นแลคเตท ปริมาณของแลคเตทจะเพิ่มขึ้น และแลคเตท/ไพรูเวทจะสูงกว่าปกติ นอกจากนั้น phenformin จะลดแลคเตท oxidation ใน peripheral tissue[38] จากผลของการศึกษานี้ phenformin น่าจะมีผลต่อ pyruvate disposal และลดการใช้แลคเตท และหรือลดแลคเตท oxidation แต่จากการที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของแลคเตท/ไพรูเวทในกลุ่มเบาหวานที่ได้ phenformin อย่างเดียว และกลุ่มที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ร่วมด้วย แสดงว่า phenformin อาจจะไม่มีผลต่อ oxidative phosphorylation

อย่างไรก็ตามค่าของแลคเตทซึ่งเพิ่มขึ้นในกลุ่มเบาหวานที่ได้ phenformin ไม่สูงถึงระดับที่จะเกิด lactic acidosis (เกิน 5 mmol/l)[6,16] การเกิด lactic acidosis ใน

ผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ยา phenformin มักจะพบร่วมกับภาวะช๊อคหรือภาวะที่มีการสร้างแลคเตทเพิ่มขึ้น[4,12,13]

สรุป

ในกลุ่มคนปกติค่าแลคเตทในโลหิตดำ 0.325 – 1.003 mmol/l (mean ± S.E = 0.622 ± 0.024) ค่าไพรูเวท 0.029 – 0.091 mmol/l (mean ± S.E = 0.058 ± 0.002) และค่าแลคเตท/ไพรูเวท 7.43 – 14.01 (mean ± S.E = 10.90 ± 0.24) ไม่มีความแตกต่างของค่าเหล่านี้ตามอายุและเพศ

ในผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหารอย่างเดียว ค่าแลคเตท และแลคเตท/ไพรูเวทจะสูงขึ้น ($p < 0.001$) ค่าไพรูเวทไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบกับค่าในกลุ่มคนปกติ

ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเปรียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหาร

ในผู้ป่วยเบาหวานที่ได้ phenformin อย่างเดียวหรือร่วมกับซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทและไพรูเวทสูงขึ้น ($p < 0.05$) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงของแลคเตท/ไพรูเวท เมื่อเปรียบกับผู้ป่วยเบาหวานที่ควบคุมอาหาร หรือผู้ป่วยที่ได้ซัลโฟนิลยูเรียส์ ค่าแลคเตทที่สูงขึ้นมีความสัมพันธ์กับไพรูเวท ($p < 0.001$)

กิติกรรมประกาศ

ผู้รายงานขอขอบคุณสภาวิจัยแห่งชาติที่ได้ให้ทุนในการวิจัยนี้ และขอขอบคุณรอง-ศาสตราจารย์แพทย์หญิงเติมศรี ชำนิจารกิจ ที่ได้ให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ตารางที่ 1 ระดับแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ในเลือดดำของกลุ่มคนปกติ

อายุ (ปี)	จำนวน	แลคเตท	ไพรูเวท	แลคเตท/ไพรูเวท
15–29	15	0.325 – 1.003* (0.637 ± 0.050)**	0.035 – 0.072 (0.056 ± 0.003)	9.34 – 14.01 (11.84 ± 0.36)
30–49	22	0.355 – 1.003 (0.631 ± 0.034)	0.029 – 0.091 (0.060 ± 0.003)	7.43 – 13.73 (10.64 ± 0.38)
50–70	18	0.386 – 0.926 (0.572 ± 0.041)	0.032 – 0.087 (0.058 ± 0.003)	7.47 – 13.82 (10.44 ± 0.46)
	55	0.325 – 1.003 (0.622 ± 0.024)	0.029 – 0.091 (0.058 ± 0.002)	7.43 – 14.01 (10.90 ± 0.24)

* range
** (mean ± S.E.)

ตารางที่ 2 ระดับแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ในเลือดดำของกลุ่มปกติหญิง และชาย

เพศ	จำนวน	แลคเตท (mmol/L)	ไพรูเวท (mmol/L)	แลคเตท/ไพรูเวท
ชาย	23	0.363 – 0.981* (0.640 ± 0.036)**	0.032 – 0.081 (0.057 ± 0.002)	8.78 – 14.01 (11.20 ± 0.33)
หญิง	32	0.325 – 1.003 (0.610 ± 0.030)	0.029 – 0.091 (0.058 ± 0.002)	7.43 – 13.82 (10.62 ± 0.34)

* range
** (mean ± S.E.)

ตารางที่ 3 ระดับแลคเตท ไพรูเวท และแลคเตท/ไพรูเวท ในเลือดดำของผู้ป่วยเบาหวาน

ผู้ป่วย		แลคเตท (mmol/L)	ไพรูเวท (mmol/L)	แลคเตท/ไพรูเวท
ประเภท	จำนวน			
ควบคุมอาหาร	20	0.370 – 1.435* (0.865 ± 0.075)**	0.027 – 0.091 (0.063 ± 0.004)	9.45 – 22.42 (13.54 ± 0.76)
ได้ P	20	0.864 – 2.083 (1.230 ± 0.105)	0.061 – 0.101 (0.079 ± 0.004)	12.74 – 20.62 (15.18 ± 0.66
ได้ S	25	0.386 – 1.513 (0.884 ± 0.071)	0.039 – 0.108 (0.067 ± 0.003)	7.99 – 20.58 (13.72 ± 0.47)
ได้ S + P	25	0.494 – 1.775 (1.108 ± 0.080)	0.036 – 0.119 (0.084 ± 0.005)	9.43 – 20.03 (13.96 ± 0.51)

* range ** (mean ± S.E.)

P = Phenformin S = ซัลโฟนิลยูเรียส์

อ้างอิง

1. Anderson J, Mazza C. Pyruvate and lactate excretion in patients with diabetes mellitus and benign glycosuria. Lancet 1963 Aug 10; 2: 270-272
2. Anderson J, Thomas WD, Tomlinson RWS. Pyruvate and lactate excretion in diabetes mellitus after sodium lactate. Br Med J 1966 Nov 5; 2: 1114-1115
3. Altochuld RA, KrUger FA. Inhibition of hepatic gluco-neogenesis in guinea pig by phenformin. Ann NY Acad Sci 1968; 148: 612-622
4. Bernier SM, Miller M, Springate CS. Lactic acidosis and phenformin hydrochloride. JAMA 1963 Apr 6; 184 (1): 43-46
5. Berry MN. The liver and lactic acidosis. Proc R Soc Med 1967 Dec; 60 (2) : 1260-1262
6. Cohen RD. Disorder of lactic acid metabolism. Clin Endocrinol Metab 1976 Nov; 5 (3) : 613-625
7. Conlay LA, Loewenstein JE. Phenformin and lactic acidosis. JAMA 1976 Apr 12; 235 (15) : 1575-1578
8. Conlay LA, Karem JH, Matin SB, Loewenstein JE. Serum phenformin concentrations in patients with phenformin-associated lactic acidosis. Diabetes 1977 July; 26 (7) : 628-631
9. Cori CF. Mammalian carbohydrate metabolism. Physiol Rev 1931; 11 : 143-275
10. Craig JW, Millen M, Woodward H, Menk E. Influence of phenethylbiguanide on lactic pyruvic and citric acids in diabetic patients. Diabetes 1960 Mar; 9 (3) : 186-193
11. Czyzyk A, Lao B, Bartosiewicz W, Szezepanik Z, Orlowska K. The effect of short term administration of antidiabetic biguanide derivatives on the blood lactate in healthy subjects. Diabetologia 1978 Feb; 14 (2): 89-94
12. Danowski TS. Special communication. Lactid acidosis in diabetes mellitus. JAMA 1963 Apr 6; 184 (1): 47
13. Ewy GA, Pabico RC, Maher JF, Mintz DH. Lactic acidosis associated with phenformin therapy and localized tissue hypoxia. Ann Intern Med 1963 Dec; 59 (6) : 878-883
14. Fajans SS, Moorhouse JA, Doorenbos H, Louis LH, Conn JW. Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and in diabetic patients. Diabetes 1960 May; 9 (3) : 194-201
15. Forsander OA. Influence of the metabolism of ethanol on the lactate/pyruvate ratio of rat liver slices. Biochem J 1966; 98 (1) : 244-247
16. Fulop M, Hoberman HD. Phenformin-associated lactic acidosis. Diabetes 1976 Apr; 25 (4) : 292-296
17. Gale EAM, Tallersall RB. Can phenformin induced lactic acidosis be prevented? Br Med J 1976 Oct 23; 2: 972-975

18. Garland PB, Newsholme EA, Randle PJ. Regulation of glucose uptake by muscle. Effects of fatty acids and ketone bodies, and of alloxan diabetes and starvation, on pyruvate metabolism and on lactate/pyruvate and L-glycerol 3-phosphate/dehydroxyacetone phosphate concentration ratios in rat heart and rat diaphragm muscles. Biochem J 1964; 93 : 665-678
19. Hadjivassilinn AG, Reider SV. The enzymatic assay of pyruvate and lactic acids. A definite procedure. Clin Chem Acta 1968; 19: 357-361
20. Haeckel R, Haekel H. Inhibition of gluconeogenesis from lactate by phenethylbiguanide in the perfused guinea pig liver. Diabetologia 1972 Apr; 8 (4) : 117-124
21. Huckabee WE. Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. 1. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. J Clin Invest 1958 Feb; 37 (2) : 244-263
22. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. 1. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. Am J Med 1961 June; 30 (6): 833-839
23. Jampol ML. Lactic acidosis. NY. J Med 1965; 65 : 2593-2597
24. Lieber CS, Davidson CS. Editorial : Some metabolic effects of ethyl alcohol. Am J Med 1962 Sept; 33 (3): 319-327
25. Maclean LD, Mulligan WG, Mclean APH, Duff JH. Patterns of septic shock in man. A detailed study of 56 patients. Ann Surg 1967 Oct; 166 (4) : 543-558
26. Marbach EP, Weil MH. Rapid enzymatic measurement of blood lactate and pyruvate. Clin Chem 1967 May; 13 (5) : 314-325
27. McManus IR, Sweeney P, Olson RE. Metabolism of pyruvate-2-C^{14} in normal and diabetic humans. Fed Proc 1961; 20 : 191
28. Moorhouse JA. Pyruvate tolerance tests in healthy and diabetic subjects. Lancet 1964 Mar 28; 1 : 689-693
29. Mulhausen R, Eichenholz A, Blumentals A. Acid-base disturbances in patients with cirrhosis of the liver. Medicine 1967 Mar; 46 (2) : 185-189
30. Nattrass M, Lloyd B, Todd PG. Metabolic effects of combined sulphonylureas and biguanide therapy. Diabetologia 1976; 12 : 411 (abstr)
31. Nattrass M, Todd PG, Hinks L, Lloyd B, Alberti KGMM. Comparative effects of phenformin, metformin and glibenclamide on metabolic rhythms in maturity-onset diabetics. Diabetologia 1977 Apr; 13 (2) : 145-152
32. Pearson GH, Hsieh CK, Dutoit CH, Hastings AB. Metabolism of cardiac muscle : Utilization of C^{14} labeled pyruvate and acetate in diabetic rat heart and diaphragm. Am J Physiol 1949; 158 : 261-268
33. Phillipson EA, Sproule BJ. The clinical significance of elevated blood lactate. Can Med Ass J 1965 Jun 26; 92 : 1334-1338

34. Powell JF. Stabilization of whole blood lactate. Clin Chem Acta 1974 Aug 30; 55 (1) : 107-109
35. Rosenberg JC, Rush BJ. Blood lactic acid levels in irreversible hemorrhagic and lethal endotoxin shock. Surg Gyne Obstet 1968 June; 126 (6): 1247-1250
36. Schafer G. Some new aspects on the interaction of hypoglycemia-producing biguanides with biological membranes. Biochem Pharmacol 1976 Sep 15; 25 (18): 2015-2024
37. Schichiri M, Miller M, Woodward H Jr. Disappearance of DL-lactate-2-C^{14} from blood in normal and diabetic rat. Proc Soc Exp Biol 1967; 125 (4) : 1238-1242
38. Searle GL. Siperstein MD. Lactic acidosis associated with phenformin therapy. Evidence that inhibited lactate oxidation is the causative factor. Diabetes 1975 Aug ; 24 (8) : 741-745
39. Steenrod WJ, J Prahl JW, Barron EJ. Metabolism of lactate in alloxan diabetic acidosis. Diabetes 1966 Jul ; 15 (6) : 423-429
40. Steiner DF, Williams RH. Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanides and decamethylene-diguanide. Biochem Biophys Acta 1964 ; 93 : 279-283
41. Tranquada RE, Grant WJ, Peterson CR. Lactic acidosis. Arch Intern Med 1966 Feb; 117 (2) : 192-202
42. Wahren J, Hagenfeldt L, Felig P. Splanchnic and leg exchange of glucose, amino acids, and free fatty acids during exercise in diabetes mellitus. J Clin Invest 1975 June ; 55 (6) : 1303-1314
43. Waters WC, Hall JD, Schwartz WB. Spontaneous lactic acidosis. Am J Med 1963 Dec; 35 (6) : 781-793
44. Waters AK, Morgan DB, Wales JK. Blood lactate and pyruvate levels in diabetic patients treated with biguanides with and without sulphonylureas. Diabetologia 1978 Feb; 14 (2) : 95-98
45. Williams RH, Tyberghein JM, Hyde PM, Nielsen RL. Studies related to the hypoglycemic action of phenethylbiguanide. Metabolism 1957 ; 6 : 311-319
46. Wiso PH, Chapman M, Thomas DN, Clarkson AR, Harding PE, Edwards JB. Phenformin and lactic acidosis. Br Med J 1976 Jan 10; 1 : 70-72