



Artículo de revisión

Funcionamiento del ciclo de Krebs durante la sepsis y el choque séptico. Una mirada al metabolismo intermediario durante condiciones de hipoxia

The krebs cycle during sepsis and septic shock: a look at intermediate metabolism in hypoxia

Juan Daniel Caicedo MD^a
Juan José Diaztagle MD^b
Alejandro Navarrete MD^c
César Andrés Lamilla MD^c
Martín Ocampo MD^d
Sergio Latorre MD^d
Jorge Iván Alvarado MD^e
Luis Eduardo Cruz MD^f

^aMaestría en Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá DC, Colombia.

^bDepartamento de Ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Medicina Interna, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Departamento Médico. Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

^cFacultad de Medicina. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Semilleros de Investigación en Medicina Interna. Bogotá DC, Colombia.

^dMedicina Interna; Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^eMédico Anestesiólogo Centro Policlínico del Olaya, Candidato Maestría en Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá DC, Colombia.

^fDepartamento de Ciencias fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Sede Bogotá. Bogotá D.C., Colombia.

RESUMEN

El choque séptico es una patología que involucra alteraciones hemodinámicas y compromiso de la microvasculatura que derivan en una disfunción celular que conlleva a la falla orgánica múltiple propia de esta enfermedad. Los protocolos de manejo actuales se centran en la normalización de variables macrohemodinámicas y biomarcadores relacionados con la hipoxia tisular, convirtiéndose en un desafío clínico que requiere el reconocimiento temprano, el control de la infección y la optimización del estado hemodinámico del paciente. En los últimos años se ha identificado que la disfunción multiorgánica que se observa en el choque séptico se encuentra relacionada con el desarrollo de disfunción mitocondrial. Se han planteado dos posibilidades para explicar el surgimiento de esta disfunción mitocondrial, que son el convectivo e inmunometabólico. Dentro del contexto metabólico se observa que el ciclo de Krebs puede funcionar en un entorno de hipoxia mediante la fragmentación y reorientación de sus reacciones enzimáticas, permitiendo la adaptación al metabolismo intermediario a la noxa séptica.

Palabras clave: Ciclo de Krebs; sepsis; choque séptico; hipoxia; mitocondria.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: enero 10 de 2019

Fecha aceptado: septiembre 10 de 2019

Autor para correspondencia.

Dr. Juan Daniel Caicedo

jdcaicedor@unal.edu.co

DOI

10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.969

ABSTRACT

Septic shock is a condition involving hemodynamic alterations and microvascular dysfunction which lead to cellular dysfunction which is typically linked with multiple organ failure. Current management guidelines focus in reestablishing normal macro hemodynamics and biomarkers related with tissue hypoxia. This poses a clinical challenge requiring early recognition, effective infection control and optimization of hemodynamic status in the septic patient. Over the last years multiple organ involvement in septic shock has been correlated with impairment of mitochondrial function. Convective transport and immune cell metabolism have been proposed as two possible reasons for mitochondrial dysfunction during sepsis. Within the metabolic context it is evidenced that the Krebs cycle remains operational even in hypoxic environments by means of fragmentation and reprogramming of enzyme-mediated reactions, activating intermediate metabolism adaptation mechanisms in response to a septic noxa.

Key words: Krebs cycle; sepsis; septic shock; hypoxia; mitochondria.

© 2020 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

La sepsis es una patología heterogénea y multicausal que afecta la hemodinámica del paciente, la microcirculación, el endotelio, el sistema hemostático inmunológico, y el metabolismo celular, desarrollando hipoxia celular y un desequilibrio en el estado oxidoreductor.¹⁻³ Es una entidad que progresa desde una infección localizada hasta un compromiso sistémico, que se caracteriza por la instauración de una disfunción multiorgánica (DMO) e hipoxia tisular.⁴ El fenómeno de hipoperfusión tisular se ha documentado de manera amplia en esta patología y tradicionalmente se considera secundaria a alteraciones macrohemodinámicas y microcirculatorias, siendo esta la causa principal para el desarrollo de la hipoxia tisular. Sin embargo, el entendimiento fisiopatológico de la sepsis implica una serie de cambios metabólicos que poseen una naturaleza dinámica durante la sepsis y conllevan al desarrollo de DMO. El objetivo de este trabajo es describir el comportamiento del ciclo de Krebs durante la instauración de la hipoxia con el propósito de lograr entender los fenómenos de reprogramación metabólica que acontecen en torno al metabolismo intermediario.

MECANISMOS CONVECTIVOS DE HIPOPERFUSIÓN TISULAR

La comprensión de la hipoperfusión tisular en sepsis ha sido objeto de debate en los últimos años y aún no existe un estándar de oro para su evaluación. Recientemente se ha establecido una disociación entre la macro y la microcirculación^{5,6} que conlleva a la heterogeneidad y a la disfunción microcirculatoria, y así a un aporte de oxígeno insuficiente a nivel tisular con descenso del consumo de oxígeno a nivel celular.⁷⁻⁹ Por tanto, la optimización de los parámetros macrocirculatorios puede ser insuficiente para

mejorar la perfusión tisular en instancias avanzadas del choque séptico.¹⁰ A continuación se analizarán en forma breve las alteraciones macrovasculares y microvasculares que acontecen durante el choque séptico que explican la alteración en el consumo de oxígeno por mecanismos convectivos.

Disfunción macrovascular: el compromiso macrovascular en la sepsis fue bien analizado en los estudios de modelos animales y de pacientes con esta entidad en la segunda mitad del siglo XX.¹¹ Estas investigaciones documentaron la disfunción del sistema cardiovascular con diferentes patrones hemodinámicos. Inicialmente el gasto cardiaco (GC) disminuye debido al descenso del volumen plasmático, el incremento de la capacitancia venosa (CV), el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVPulm)¹² y el deterioro de la contractilidad biventricular.¹³ Sin embargo, posterior a la resucitación volumétrica se observa un patrón de GC incrementado que compensa la fuga del plasma sanguíneo por los capilares, además de aumento en la CV y la RVPulm y el deterioro de la contractilidad miocárdica. El descenso de la presión arterial (PA) que se observa en el paciente séptico depende de manera principal de la caída de la resistencia vascular periférica (RVP) y la depresión en la contractilidad miocárdica que llevan a la necesidad de soporte vasopresor.¹⁴

Disfunción microvascular y daño endotelial: el sistema cardiovascular se encarga de transportar el oxígeno hacia los tejidos metabólicamente activos y es el tono vascular el encargado de regular la entrega del oxígeno, que está determinada según los requerimientos metabólicos de cada órgano.¹⁵ Estos requerimientos se encuentran regulados principalmente por estímulos metabólicos y mecánicos.¹⁶

En la sepsis hay una serie de alteraciones que comprometen la microvasculatura y la función adecuada

del endotelio. Existe un incremento en la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa inducible (ONSi) de manera heterogénea y en diferentes lechos vasculares, lo que favorece la heterogeneidad microcirculatoria y la aparición de cortocircuitos arteriovenosos.¹⁷ Además, hay destrucción del glucocálix lo cual expone a la célula endotelial al estrés oxidativo que incrementa la permeabilidad vascular,¹⁸ favorece la pérdida de la sensibilidad a las catecolaminas,¹⁹ aumenta la agregación plaquetaria,²⁰ y genera alteraciones reológicas en los eritrocitos, lo cual en conjunto magnifica la heterogeneidad microcirculatoria.²¹ Esta disfunción microvascular lleva a un desbalance en la relación entre el aporte y el consumo de oxígeno (DO₂ y VO₂), que se correlaciona tradicionalmente con la alteración del funcionamiento mitocondrial.

MECANISMOS INMUNOMETABÓLICOS DE HIPOXIA CELULAR

En los últimos años se ha descrito la presencia de alteraciones en la utilización del oxígeno que ocurre de manera independiente a la estabilidad de los parámetros macro y microvasculares. En este escenario la noxa séptica genera modificaciones en el funcionamiento intrínseco de la respiración celular, configurando así el desarrollo de la llamada “hipoxia citopática”.

Hipoxia citopática: en el choque séptico es posible observar este fenómeno que se define como el proceso patológico que cursa con un descenso en el consumo de oxígeno independiente de su biodisponibilidad.^{22,23} La causa de esta alteración se le atribuye a la señalización humoral mediada por el lipopolisacárido (LPS) durante la instauración de la noxa séptica y la proliferación bacteriana, provocando un estado de hibernación celular en el cual se observa la preservación de la supervivencia celular a costa de una adecuada función tisular y orgánica.²⁴⁻²⁶

Durante el fenómeno de hipoxia citopática existe un sostenimiento de las vías glucolíticas²⁷ en detrimento de la actividad de la fosforilación oxidativa, la cual se encuentra inhibida por la señalización proinflamatoria^{28,29} aumentando así la generación de hidrogeniones³⁰ y la producción de radicales libres.^{31,32} Sin duda, a partir del concepto de hipoxia citopática surgieron diversas formas de estudiar las alteraciones mitocondriales en la sepsis que han sido fundamentales para lograr el avance en el conocimiento de la disfunción celular relacionada con esta entidad. No obstante, hasta el momento los protocolos de manejo se centran de manera específica en variables macrohemodinámicas y otras relacionadas con la perfusión tisular, haciéndose necesario un entendimiento más integral de la disfunción metabólica y celular que ocurre en la sepsis para plantear alternativas terapéuticas que permitan incorporar nuevos elementos en los protocolos de manejo convencionales. A continuación se

analizará la reprogramación del metabolismo intermediario que acontece durante la disfunción mitocondrial que se observa durante la sepsis.

MITOCONDRIA Y SEPSIS

La mitocondria es la estructura más importante en la dinámica energética de nuestros sistemas celulares³³ (figura 1). La utilización del ATP es indispensable para el mantenimiento del funcionamiento celular y su presencia asegura la obtención de reacciones metabólicas dependientes de energía. Los carbohidratos y los lípidos se disponen como fuentes de energía a corto y largo plazo, mientras que las proteínas consolidan la masa funcional y activa del andamiaje celular y su rol como reservas energéticas es pequeño. La oxidación (deshidrogenación) de estas macromoléculas conlleva la pérdida de electrones los cuales son cedidos por las moléculas orgánicas en compañía de hidrógeno (H⁺). Los átomos de hidrógeno son liberados en fases intermedias de la oxidación y captados transitoriamente por la coenzima nicotina adenina dinucleótido (NAD) y por la flavina adenina dinucleótido (FAD). El transporte de los electrones entre cada complejo enzimático en la fosforilación oxidativa (complejos I, II, III, IV, V), produce energía al final de esta fase. Este proceso de síntesis de ATP que conduce a la oxidación de las moléculas transportadoras de electrones (NAD y FAD) generando dióxido de carbono y agua, conocido como respiración mitocondrial. En la mitocondria se llevan a cabo importantes reacciones acopladas que en conjunto producen energía, cada una de ellas con costos y rendimientos energéticos distintos que se emplean de acuerdo con la disponibilidad de sustratos de acuerdo con el tipo de tejido y órgano, que finalmente depende de las necesidades de cada órgano.

La crisis energética de la mitocondria en sepsis: para que una célula desarrolle hipoxia es necesario que las tensiones de oxígeno presentes a nivel mitocondrial se encuentren por debajo del margen requerido para sostener el funcionamiento energético celular en un estado metabólico particular. El término “disoxia” es un estado en el cual la obtención de energía se torna dependiente de la biodisponibilidad de oxígeno,^{34,35} ya que en condiciones “normales” existe una abundancia de este elemento a nivel celular. Durante la hipoxia se reorienta el plan metabólico de la célula y la obtención de energía parte de vías que no consumen oxígeno,³⁶ esta reprogramación metabólica que ocurre durante la hipoxia es derivada de múltiples factores, entre los que se encuentran: la señalización de quinasas destinadas a la supervivencia celular como es el caso de la protein kinasa A (PKA)^{37,38}, la transcripción por el factor inducible de hipoxia (HIF-1)³⁹ y el incremento en la producción de radicales libres^{40,41} generados por la disfunción de la fosforilación oxidativa. Estos mecanismos

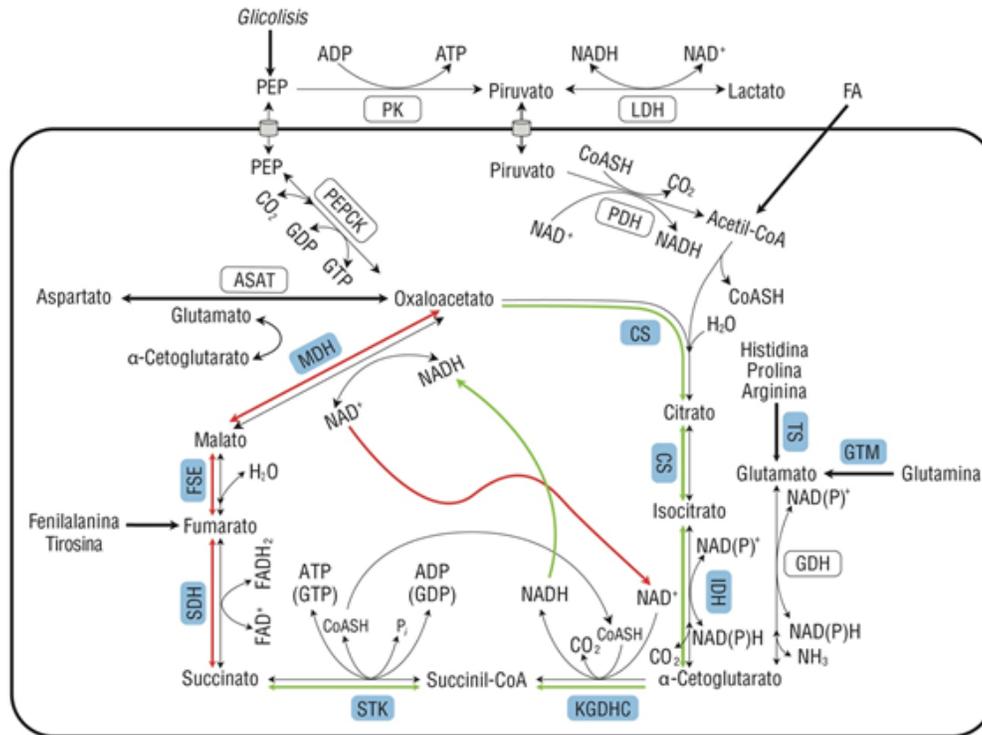


Figura 1. En condiciones de hipoxia el CAT opera revertiendo el funcionamiento de la MDH lo que permite sostener la reacción irreversible de la KGDHC y con esto la anaplerosis del ciclo. El funcionamiento fragmentado del CAT ocurre por dos vías; la vía anterógrada u oxidativa (flechas verdes) que sigue el funcionamiento basal del CAT (flechas negras) y una vía retrograda o reductiva (flechas rojas) que abarca la reversión de las reacciones llevadas a cabo por las enzimas MDH, FSE y SDH. Adaptado de 50. Chinopoulos C. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Neurosci Res.* 2013;91(8):1030-43.

convergen para evitar el metabolismo aeróbico de la mitocondria y favorecer el metabolismo anaerobio mantenido por la glicólisis citoplasmática.

Sin embargo, la dependencia del metabolismo energético en la glicólisis no ocurre solo en condiciones de hipoxia ya que, como ha sido posible evidenciar en algunos modelos celulares de sepsis, existe una sobreexpresión de las enzimas de la glicólisis en condiciones de una adecuada biodisponibilidad de oxígeno, en este escenario se plantea que la disfunción mitocondrial se acompaña de una reprogramación metabólica que favorece el sostenimiento de las vías glucolíticas^{42,43} siendo esta una respuesta que oscila entre adaptativa y deletérea para la supervivencia celular.

Reprogramación metabólica del ciclo de Krebs: en condiciones de hipoxia se presenta un incremento de equivalentes reductores en forma de NADH y FADH, lo cual es un reflejo de la alteración del estado oxido-reductor de la célula generando cambios en la actividad del ciclo de Krebs, el cual tradicionalmente se describe como una vía metabólica inhibida durante la hipoxia ya que se ha demostrado la disminución de la actividad de enzimas como la citrato sintasa, piruvato deshidrogenasa (PDH) y los complejos encargados de fosforilación oxidativa en condiciones de hipoxia y sepsis.⁴⁴⁻⁴⁶

Sin embargo, el ciclo de Krebs posee ciertas características evolutivas y bioquímicas que le confieren un funcionamiento diferencial en situaciones con disminución en la biodisponibilidad del oxígeno o ante alteraciones en su utilización. Entre estas características se destacan: 1) el ciclo de Krebs es una vía anfibólica, 2) no involucra la molécula del oxígeno, y 3) es posible un funcionamiento fraccionado.

Es una vía anfibólica pues puede utilizarse en procesos catabólicos o anabólicos con reacciones anapleróticas y catapleróticas, compuesta por múltiples flujos de sustratos los cuales abandonan esta vía cíclica para impedir su saturación e igualmente ingresan para mantener su circulación,⁴⁷ siendo un punto clave en la reprogramación metabólica que ocurre durante la hipoxia.

Es un ciclo que no involucra la molécula del oxígeno. Desde el punto de vista evolutivo inicialmente se encontró en medio anaeróbico, sin que, el oxígeno esté presente en el funcionamiento de ninguna de sus enzimas. Las células eucariotas y algunas procariotas bajo condiciones de anaerobiosis son capaces de no acoplar su funcionamiento al consumo de oxígeno y por ende constituye una vía anabólica con reacciones de tipo reductor para evitar la acumulación de subproductos metabólicos, ya que su funcionamiento es cíclico y solo produce CO₂ a partir de reacciones de descarboxilación. Lo anterior hace pensar

que en condiciones de descenso en la biodisponibilidad del oxígeno la célula presenta adaptaciones que reprograman su metabolismo celular mediante el retorno a uno anaeróbico, en el cual se pierde el funcionamiento cíclico tradicional del de Krebs y se reemplaza por un funcionamiento fraccionado que mantiene el equilibrio entre cataplerosis y anaplerosis.⁴⁸

Puede existir un ciclo de Krebs dividido,⁴⁹ condición demostrada en células tumorales como un mecanismo de supervivencia al medio hipóxico⁵⁰ y que se encuentra representada en la (figura 1). Esta configuración alternativa le permite actuar a sus enzimas en condiciones de hipoxia, para lo cual su funcionamiento se fragmenta de acuerdo con el estado termodinámico de sus reacciones y la energía libre generada por cada una de ellas.⁵⁰ Una fase del ciclo comprende desde la síntesis del citrato hasta la del alfa-cetoglutarato y se le conoce como fase oxidativa, mientras que las siguientes reacciones a partir de la succinato deshidrogenasa (SDH) hacen parte de la fase reductiva, en la que se destaca la reacción mediada por la malato deshidrogenasa (MDH), la cual posee durante el funcionamiento anterógrado del ciclo de Krebs un delta de energía libre positivo que le confiere la facultad intrínseca de funcionar en sentido inverso, generando NAD y malato como productos metabólicos en condiciones en las cuales el funcionamiento anterógrado del ciclo se encuentra inhibido debido a un descenso en la biodisponibilidad del oxígeno o la instauración de la hipoxia citopática. En estas mismas circunstancias, la enzima alfa-cetoglutarato deshidrogenasa (KGDH) se encuentra inhibida debido al incremento de la relación NADH/NAD que ocurre cuando la fosforilación oxidativa no es capaz de utilizar el oxígeno como último aceptor de electrones.⁵⁰⁻⁵² Considerando que la KGDH es la enzima reguladora del ciclo de Krebs y su reacción es irreversible, en condiciones de hipoxia su funcionamiento se preserva por la reversión de la reacción enzimática llevada a cabo por la MDH, reacción que regenera NAD y con esto permite mantener el flujo metabólico de la KGDH.^{53,54} Por último, el fraccionamiento del ciclo conlleva al surgimiento de una parte oxidativa anterógrada y otra reductiva retrógrada, las cuales confluyen en la generación de succinato^{55,56} debido a que la pérdida de un funcionamiento cíclico trae como consecuencia inevitable la acumulación de un subproducto metabólico.

Reprogramación del ciclo de Krebs y la sepsis: las células que son expuestas a la noxa séptica desarrollan un reordenamiento de sus vías metabólicas para disminuir el consumo de oxígeno mitocondrial y adaptar el gasto energético celular.⁴¹ Cerra y Siegel⁵⁷ describieron el perfil metabólico en los pacientes sépticos documentando la dependencia de vías catabólicas, al principio con el uso del glucógeno y la lipólisis para sostener el balance energético y después la instauración de la proteólisis periférica. En este escenario, los autores identificaron la inhibición de la fosforilación oxidativa y un ciclo de Krebs que se nutre de otros sustratos energéticos para sostener el funcionamiento

del metabolismo intermediario. Este hallazgo se ha corroborado en recientes modelos de choque y sepsis,^{58,59} de tal manera que el ciclo de Krebs permite sostener estados catabólicos durante la respuesta metabólica a la sepsis, favoreciendo la oxidación de múltiples sustratos energéticos.

Se ha descrito el papel del citrato y el succinato en el proceso de señalización celular que median las respuestas inmunitarias y proinflamatorias.⁶⁰ Además, el succinato es importante en el metabolismo al estabilizar el HIF-1, inhibiendo las enzimas proil hidroxilasas encargadas de degradar a HIF incluso en condiciones de normoxia⁶¹ y finalmente el succinato es capaz de regular a los receptores TLR (Toll Like Receptor) estimulando su expresión, favoreciendo así la síntesis de IL-1b, e incrementando la actividad de las células presentadoras de antígeno.⁶² El citrato por su parte interviene en la generación de especies reactivas de oxígeno y en la producción de prostaglandinas importantes en el proceso inflamatorio.⁶³ De tal manera que el funcionamiento fragmentado del ciclo de Krebs contribuye a la obtención de sustratos que favorecen la reprogramación metabólica de la célula y la respuesta inmunitaria a la noxa séptica.

CONCLUSIÓN

En la sepsis se produce un compromiso de la función macrohemodinámica y microvascular, que afectan en últimas la disponibilidad y/o utilización del oxígeno por parte de las células. Se ha documentado que la función mitocondrial alcanza ciertas adaptaciones ante diferentes tipos de noxas que tiene la hipoxia como denominador común. El funcionamiento de las vías metabólicas del ciclo de Krebs persiste en condiciones de hipoxia, este fenómeno puede considerarse adaptativo o desadaptativo en la sepsis, y abre la puerta para indagar alternativas en la resucitación de los pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045. doi: 10.1038/nrdp.2016.45
2. Robin ED. Special report: dysoxia. *Abnormal tissue oxygen utilization*. *Arch Intern Med*. 1977;137(7):905-10. doi: 10.1001/archinte.137.7.905
3. Creery D, Fraser DD. Tissue dysoxia in sepsis: getting to know the mitochondrion. *Crit Care Med*. 2002;30(2):483-4. doi: 10.1097/00003246-200202000-00036

4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
5. Hernandez G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock?. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1621-4. doi: 10.1007/s00134-016-4416-2.
6. Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19 Suppl 3:S8. doi: 10.1186/cc14726
7. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am J Physiol.* 1991;261(4 Pt 2):R965-72. doi: 10.1152/ajpregu.1991.261.4.R965
8. Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res.* 1991;25(1):80-8. doi: 10.1093/cvr/25.1.80
9. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2408-16. doi: 10.1097/01.ccm.0000282072.56245.91
10. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Buchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010;36(6):949-55. doi: 10.1007/s00134-010-1843-3.
11. Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, et al. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med.* 1990;113(3):227-42. doi: 10.7326/0003-4819-113-3-227
12. MacKenzie IM. The haemodynamics of human septic shock. *Anaesthesia.* 2001;56(2):130-44. doi: 10.1046/j.1365-2044.2001.01866.x
13. Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care.* 2002;6(6):500-8.
14. Terborg C, Schummer W, Albrecht M, Reinhart K, Weiller C, Rother J. Dysfunction of vasomotor reactivity in severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(7):1231-4. doi: 10.1007/s001340101005
15. Aird WC. Endothelium and haemostasis. *Hamostaseologie.* 2015;35(1):11-6. doi: 10.5482/HAMO-14-11-0075.
16. Davis MJ. Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. *Microcirculation.* 2012;19(2):99-114. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00131.x.
17. Trzeciak S, Cinel I, Phillip Dellinger R, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, et al. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med.* 2008;15(5):399-413. doi: 10.1111/j.1553-2712.2008.00109.x.
18. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19:26. doi: 10.1186/s13054-015-0741-z
19. Price SA, Spain DA, Wilson MA, Harris PD, Garrison RN. Subacute sepsis impairs vascular smooth muscle contractile machinery and alters vasoconstrictor and dilator mechanisms. *J Surg Res.* 1999;83(1):75-80. doi: 10.1006/jsre.1998.5568
20. Marechal X, Favory R, Joulin O, Mouton D, Hassoun S, Decoster B, et al. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress. *Shock.* 2008;29(5):572-6. doi: 10.1097/SHK.0b013e318157e926.
21. Eichelbronner O, Sielenkamper A, Cepinskas G, Sibbald WJ, Chin-Yee IH. Endotoxin promotes adhesion of human erythrocytes to human vascular endothelial cells under conditions of flow. *Crit Care Med.* 2000;28(6):1865-70. doi: 10.1097/00003246-200006000-00030
22. Fink MP. Cytopathic hypoxia and sepsis: is mitochondrial dysfunction pathophysiologically important or just an epiphenomenon. *Pediatr Crit Care Med* 2015; 16: 89-91. doi: 10.1097/PCC.0000000000000299.
23. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6(6):491-9.
24. Fink MP. Cytopathic Hypoxia Mitochondrial Dysfunction as Mechanism Contributing to Organ Dysfunction in Sepsis. *Crit Care Clin* 2001; 17(1): 219-237.
25. Levy RJ. Mitochondrial dysfunction, bioenergetic impairment, and metabolic down-regulation in sepsis. *Shock.* 2007;28(1):24-8. doi: 10.1097/01.shk.0000235089.30550.2d
26. Carré, J.E. & Singer, M. Cellular energetic metabolism in sepsis: the need for a systems approach. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1777(7-8):763-771. doi: 10.1016/j.bbabi.2008.04.024.
27. Levy B, Desebbe O, Montemont C, Gibot S. Increased aerobic glycolysis through beta2 stimulation is a common mechanism involved in lactate formation during shock states. *Shock.* 2008;30(4):417-21. doi: 10.1097/SHK.0b013e318167378f.
28. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit Care Med.* 2002;30(2):276-84. doi: 10.1097/00003246-200202000-00002
29. Eyenga P, Roussel D, Morel J, Rey B, Romestaing C, Teulier L, et al. Early septic shock induces loss of oxidative phosphorylation yield plasticity in liver mitochondria. *J Physiol Biochem.* 2014;70(2):285-96. doi: 10.1007/s13105-013-0280-5.
30. Robergs RA, Ghiasvand F, Parker D. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004;287(3):502-16. doi: 10.1152/ajpregu.00114.2004
31. Taylor DE, Ghio AJ, Piantadosi CA. Reactive oxygen species produced by liver mitochondria of rats in sepsis. *Arch Biochem Biophys.* 1995;316(1):70-6. doi: 10.1006/abbi.1995.1011
32. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth.* 2011;107(1):57-64. doi: 10.1093/bja/aer093.
33. Frayn KN, et al. *Metabolic regulation. A human perspective.* 3rd edn. 2010. Oxford: Willey Blackwell, 2010.
34. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68(3):833-42. doi: 10.1152/jappl.1990.68.3.833

35. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):343-50. doi: 10.1136/adc.81.4.343
36. Hochachka PW. Oxygen, homeostasis, and metabolic regulation. *Adv Exp Med Biol*. 2000;475:311-35. doi: 10.1007/0-306-46825-5_30.
37. Viollet B, Athes Y, Mounier R, Guigas B, Zarrinpashneh E, Horman S, et al. AMPK: Lessons from transgenic and knockout animals. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:19-44.
38. Gomez H, Kellum JA, Ronco C. Metabolic reprogramming and tolerance during sepsis-induced AKI. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(3):143-51. doi: 10.1038/nrneph.2016.186.
39. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Mol Cell Biol*. 1992;12(12):5447-54. doi: 10.1128/mcb.12.12.5447
40. Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(20):11715-20. doi: 10.1073/pnas.95.20.11715
41. Poyton RO, Ball KA, Castello PR. Mitochondrial generation of free radicals and hypoxic signaling. *Trends Endocrinol Metab*. 2009;20(7):332-40. doi: 10.1016/j.tem.2009.04.001
42. Srivastava A, Mannam P. Warburg revisited: lessons for innate immunity and sepsis. *Front Physiol* 2015; 6: 70. doi: 10.3389/fphys.2015.00070.
43. Senyilmaz D, Teleman AA. Chicken or the egg: Warburg effect and mitochondrial dysfunction. *F1000Prime Rep*. 2015;7:41. doi: 10.12703/P7-41.
44. Solaini G, Baracca A, Lenaz G, Sgarbi G. Hypoxia and mitochondrial oxidative metabolism. *Biochim Biophys Acta*. 2010;1797(6-7):1171-7. doi: 10.1016/j.bbabi.2010.02.011.
45. Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell Metab*. 2006;3(3):177-85. doi: 10.1016/j.cmet.2006.02.002
46. Nuzzo E, Berg KM, Andersen LW, Balkema J, Montissol S, Cocchi MN, et al. Pyruvate Dehydrogenase Activity Is Decreased in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Patients with Sepsis. A Prospective Observational Trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12(11):1662-6. doi: 10.1513/AnnalsATS.201505-267BC.
47. Owen OE, Kalhan SC, Hanson RW. The key role of anaplerosis and cataplerosis for citric acid cycle function. *J Biol Chem*. 2002;277(34):30409-12. doi: 10.1074/jbc.R200006200
48. Randall HM, Jr., Cohen JJ. Anaerobic CO₂ production by dog kidney in vitro. *Am J Physiol*. 1966;211(2):493-505. doi: 10.1152/ajplegacy.1966.211.2.493
49. Mullen AR, Wheaton WW, Jin ES, Chen PH, Sullivan LB, Cheng T, et al. Reductive carboxylation supports growth in tumour cells with defective mitochondria. *Nature*. 2011;481(7381):385-8. doi: 10.1038/nature10642.
50. Chinopoulos C. Which way does the citric acid cycle turn during hypoxia? The critical role of alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex. *J Neurosci Res*. 2013;91(8):1030-43. doi: 10.1002/jnr.23196.
51. Pisarenko O, Studneva I, Khlopkov V, Solomatina E, Ruuge E. An assessment of anaerobic metabolism during ischemia and reperfusion in isolated guinea pig heart. *Biochim Biophys Acta*. 1988;934(1):55-63. doi: 10.1016/0005-2728(88)90119-3.
52. Randle PJ, England PJ, Denton RM. Control of the tricarboxylate cycle and its interactions with glycolysis during acetate utilization in rat heart. *Biochem J*. 1970;117(4):677-95. doi: 10.1042/bj1170677
53. Weinberg JM, Venkatachalam MA, Roeser NF, Saikumar P, Dong Z, Senter RA, et al. Anaerobic and aerobic pathways for salvage of proximal tubules from hypoxia-induced mitochondrial injury. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000;279(5):F927-43. doi: 10.1152/ajprenal.2000.279.5.F927
54. Brekke E, Walls AB, Norfeldt L, Schousboe A, Waagepetersen HS, Sonnewald U. Direct measurement of backflux between oxaloacetate and fumarate following pyruvate carboxylation. *Glia*. 2012; 60(1): 147-158. doi: 10.1002/glia.21265.
55. Hochachka PW, Dressendorfer RH. Succinate accumulation in man during exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1976;35(4):235-42. doi: 10.1007/bf00423282.
56. Sanborn T, Gavin W, Berkowitz S, Perille T, Lesch M. Augmented conversion of aspartate and glutamate to succinate during anoxia in rabbit heart. *Am J Physiol*. 1979;237(5):H535-41. doi: 10.1152/ajpheart.1979.237.5.H535.
57. Cerra FB, Siegel JH, Border JR, Peters DM, McMenamy RR. Correlations between metabolic and cardiopulmonary measurements in patients after trauma, general surgery, and sepsis. *J Trauma*. 1979;19(8):621-9. doi: 10.1097/00005373-197908000-00010.
58. Whelan SP, Carchman EH, Kautza B, Nassour I, Mollen K, Escobar D, et al. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile. *J Surg Res*. 2014;186(1):297-303. doi: 10.1016/j.jss.2013.08.007.
59. D'Alessandro A, Slaughter AL, Peltz ED, et al. Trauma/hemorrhagic shock instigates aberrant metabolic flux through glycolytic pathways, as revealed by preliminary ¹³C-glucose labeling metabolomics. *J Transl Med* 2015; 13: 253-265. doi: 10.1186/s12967-015-0612-z
60. Infantino V, Convertini P, Cucci L, Panaro MA, Di Noia MA, Calvello R, et al. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. *Biochem J*. 2011;438(3):433-6. doi: 10.1042/BJ20111275.
61. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF- α prolyl hydroxylase. *Cancer Cell*. 2005;7(1):77-85. doi: 10.1016/j.ccr.2004.11.022
62. Rubic T, Lametschwandtner G, Jost S, Hinteregger S, Kund J, Carballido-Perrig N, et al. Triggering the succinate receptor GPR91 on dendritic cells enhances immunity. *Nat Immunol*. 2008;9(11):1261-9. doi: 10.1038/ni.1657.
63. Mills E, O'Neill LA. Succinate: a metabolic signal in inflammation. *Trends Cell Biol*. 2014;24(5):313-20. doi: 10.1016/j.tcb.2013.11.008.