Lactic Acid

Lactate và những thay đổi của nó

JOSHUA SOLOMON, MD

ASSOCIATE PROFESSOR OF MEDICINE

NATIONAL JEWISH HEALTH

DENVER, CO

Nội dung

Tổng quan

Lịch sử

Động học

Những điều không đúng về lactate và toan lactic

Các loại toan lactic

Lactate ở bệnh nhân hồi sức

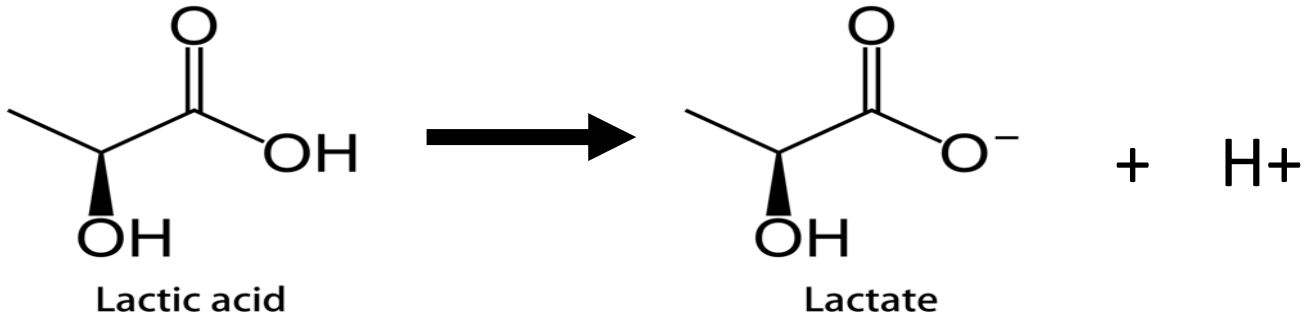
Tổng quan

Lactate

Là sản phẩm của quá trình chuyển hóa yếm khí hoặc tăng thủy phân đường

Được sản xuất chủ yếu khi không có đủ oxy để oxy hóa pyruvate trong chu trình Krebs và ETC (trong ty lạp thể).

Lactate được vận chuyển trong máu, còn axit lactic thì không



Lactic acid Lactate

Lactate

Tất cả các cơ quan trong cơ thể đều sản xuất ra lactat

Cơ thể tạo ra 1500 mmol/ngày

Gan (60%) và thận (30%) là hai cơ quan chính đào thải lactate

Nồng độ lactate máu khi cơ thể nghỉ ngơi ~2 mmol/L nhưng trong lúc tập thể thao có thể tăng lên ~30 mmol/L

Ngưỡng bài tiết quan thận là 6-10 mmol/L

Lịch sử

Lịch sử của Lactate

1930s đến 1970s – "sản phẩm thải và sự chết"

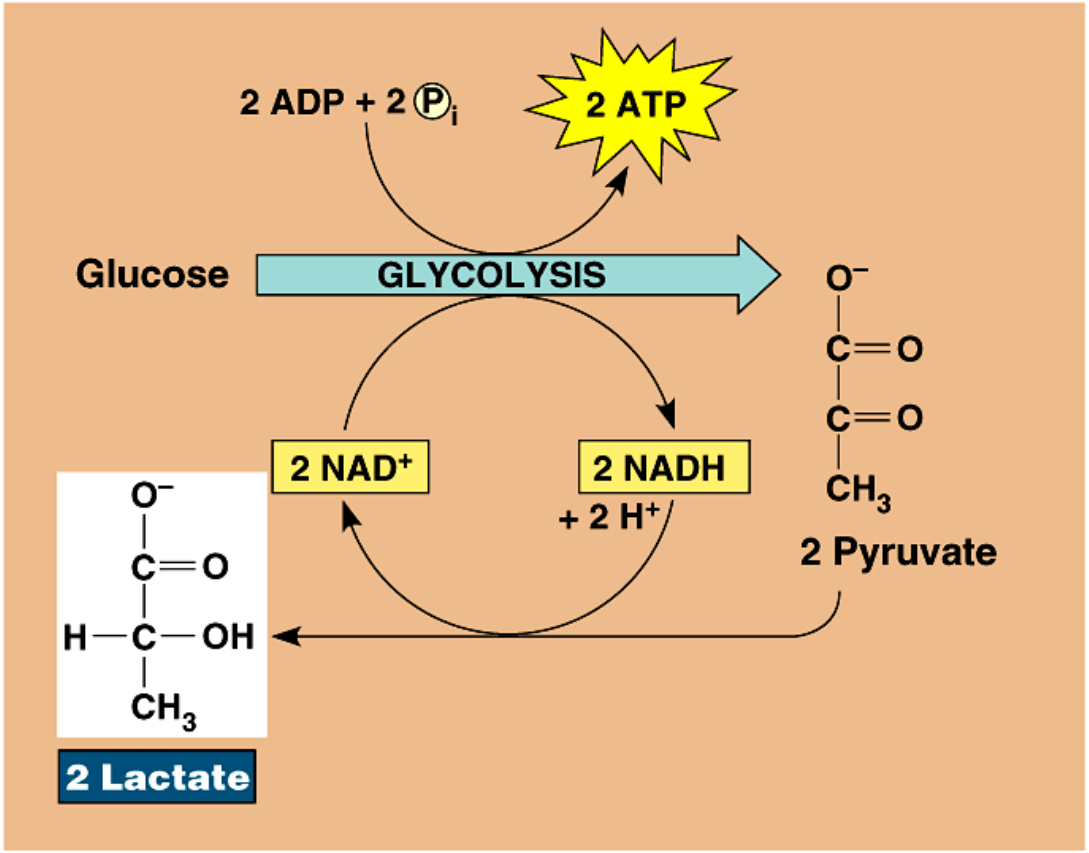
- Chất chuyển hóa cuối cùng từ tiêu hủy đường do thiếu oxy ở cơ
- Nguyên nhân chính của tình trạng thiếu oxy từ từ

1980s – lactate chưa được phát hiện

- Trong quá trình tập thể thao, cơ là nơi chính sản xuất ra lactate
- Trong giai đoạn phục hồi, cơ (tim và não) cần lactate và sử dụng như nguồn năng lượng (tiết kiệm đường để sử dụng cho cơ quan khác)
- Được sử dụng như tiền chất tân tạo đường

Động học

Công thức của LACTATE



LACTATE:PYRUVATE = 10:1

Sản xuất Lactate khi nghỉ ngơi

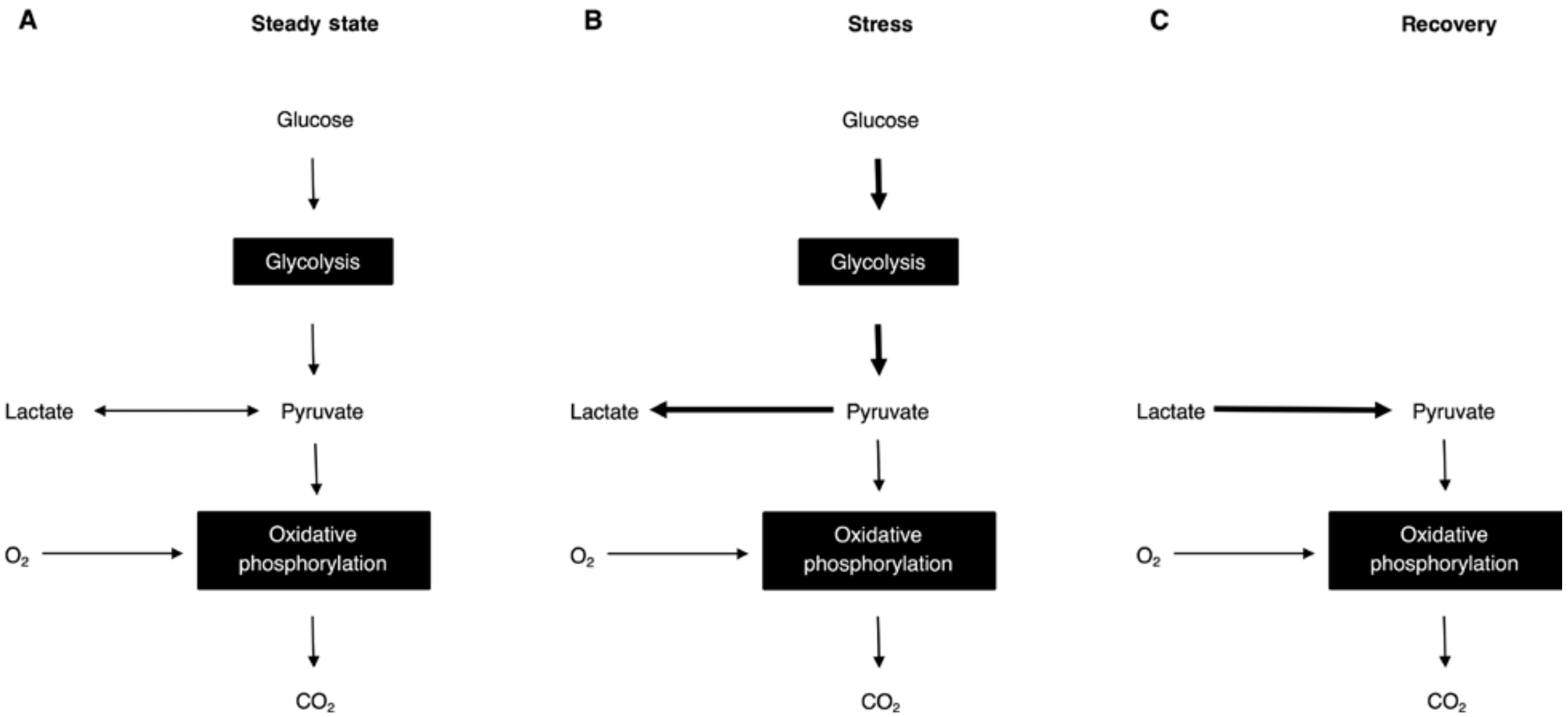
DA– 25%

HỒNG CẦU – 20%

THẦN KINH TRUNG ƯƠNG – 20%

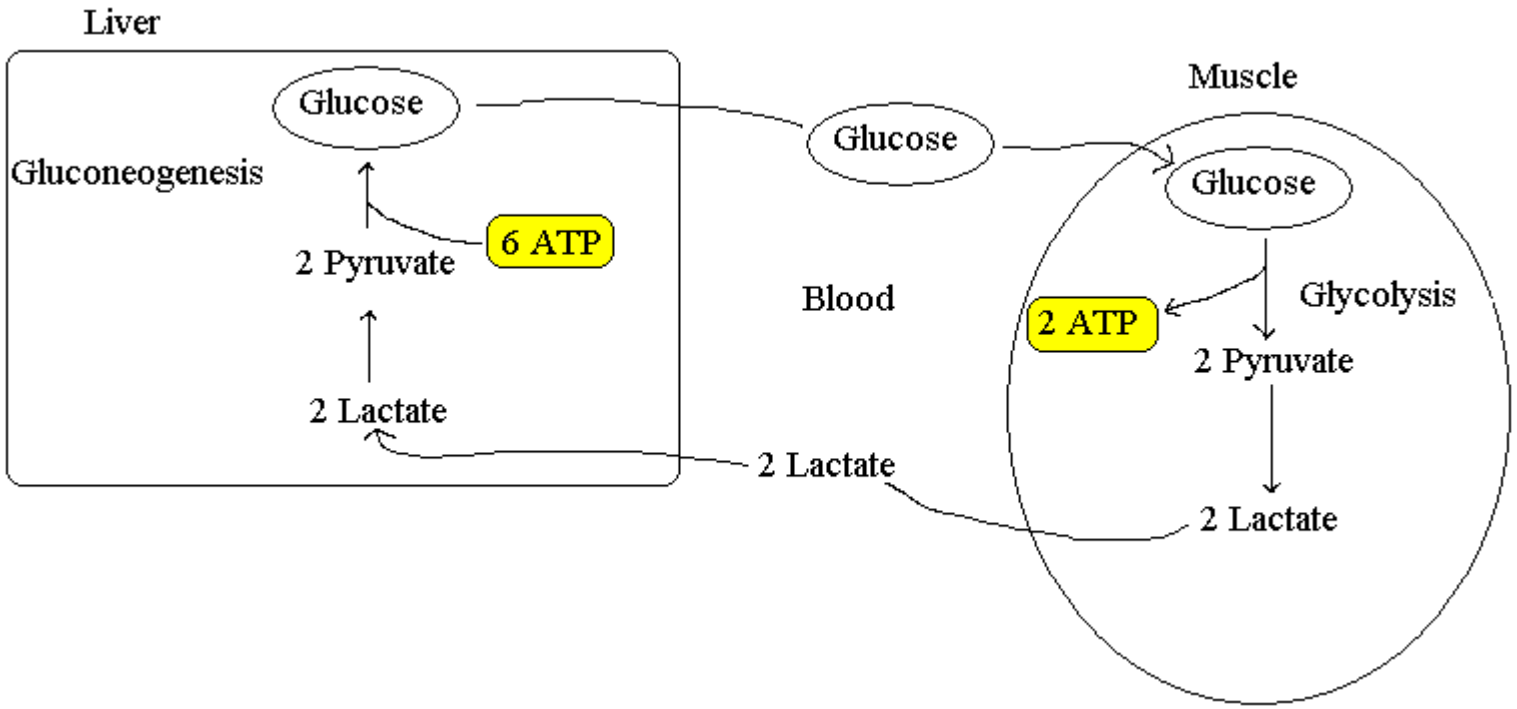
CƠ – 25%

DA – 10%



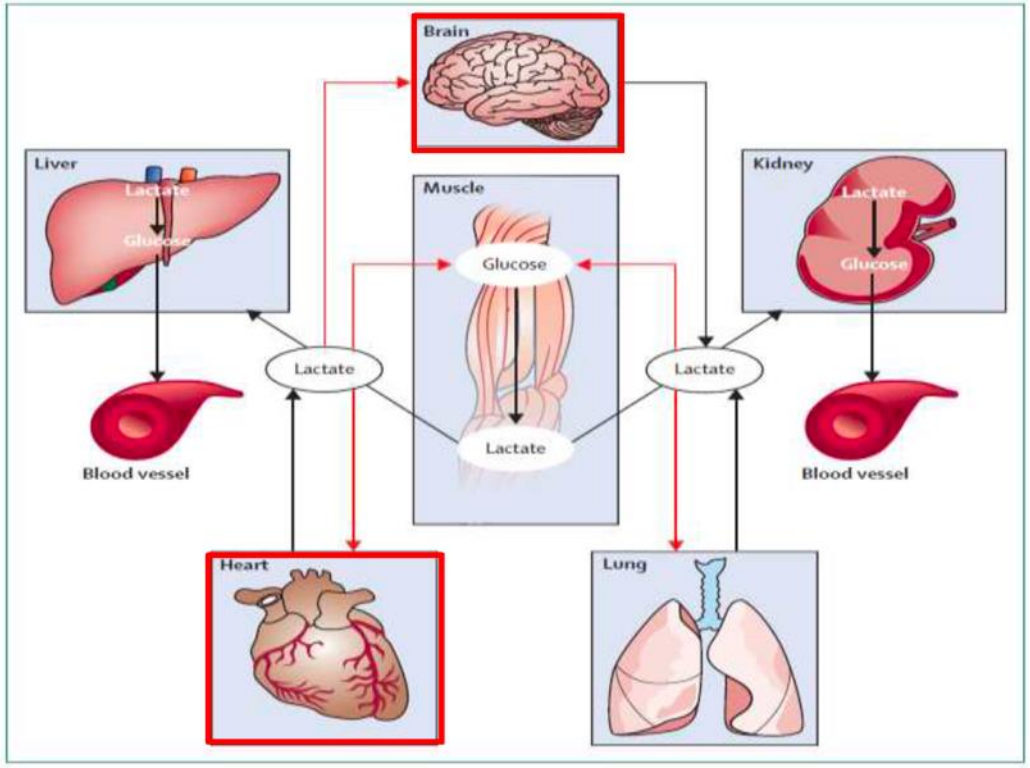
Seheult et al. Clin Chem Lab Med 2017; 55(3): 322–333

Chu trình Cori



Vận chuyển Lactate đến mô

Vận chuyển ”Tế bào đến Tế bào”



Những điều không đúng về toan lactic

Những điều không đúng

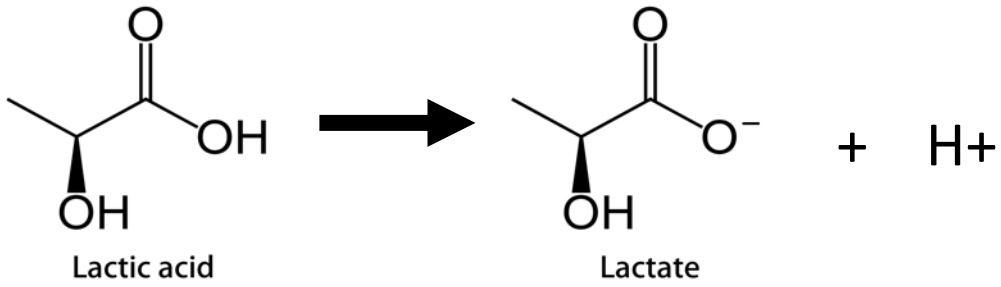
Sản xuất Lactate dẫn đến toan

Lactate là “Không tốt” cho tế bào và cơ quan

Sản xuất lactate chỉ do thiếu oxy mô

Lactate một mình nó không dẫn đến tình trạng toan

Lactic acid phân ly ra H+



Pyruvate được chuyển thành LACTATE, chứ không phải acid lactic

- Điều đó làm tiêu thụ H+ trong tế bào và làm giảm tình trạng toan

Lactate có liên quan đến sự nhiễm axit

- Lactate làm giảm sự khác biệt ion mạnh ☛ phân ly nước và axit yếu.

Lactate là TỐT

Sự oxi hóa ở não, tim của lactate tăng lên khi thể dục và sốc

Loại bỏ lactate trong stress thường liên quan đến trụy tim mạch

Truyền lactate làm tăng cung lượng tim trong sốc tim và nhiễm khuẩn

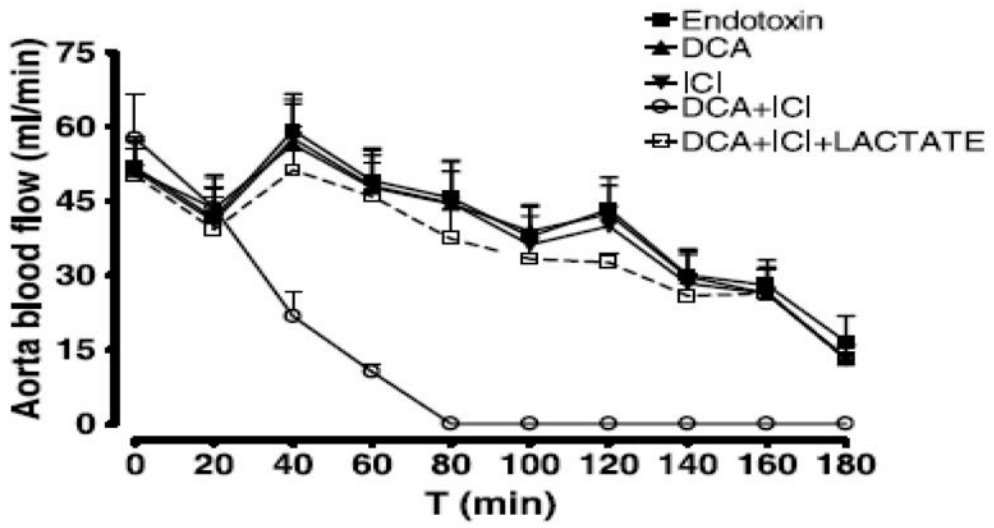
Truyền lactate làm cải thiện sử dụng năng lượng và chức năng nhận thức sau TBI (tổn thương não do chấn thương)

Intensive Care Med (2007) 33:495–502
DOI 10.1007/s00134-006-0523-9

EXPERIMENTAL

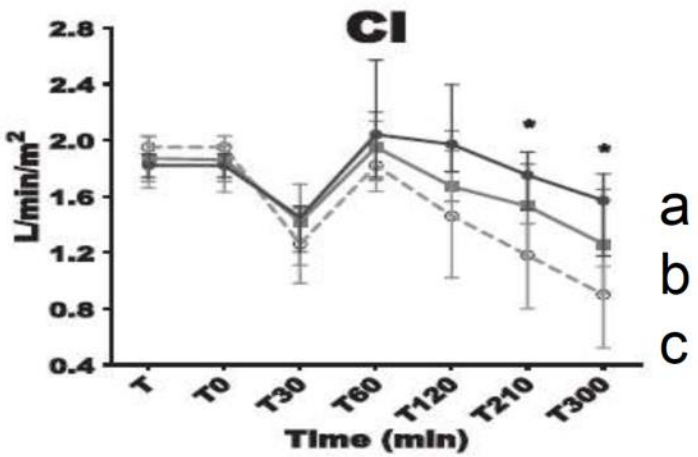
Bruno Levy
Arnauld Mansart
Chantal Montemont
Sebastien Gibot
Jean-Pierre Mallie
Veronique Regnault
Thomas Lecompte

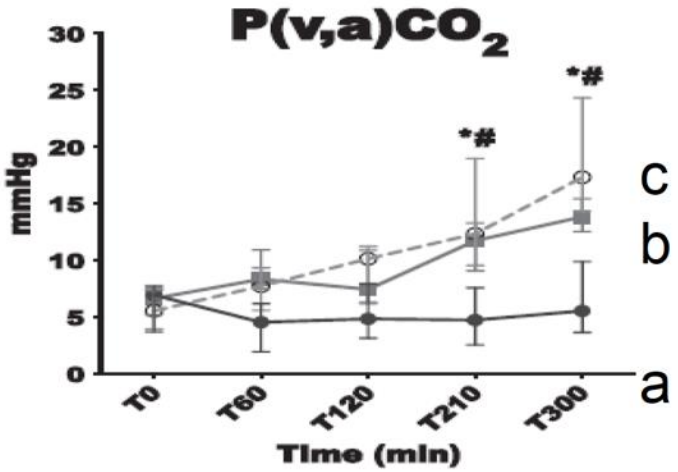
Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock



Duburcq *et al. Critical Care* 2014, **18**:467
http://ccforum.com/content/18/4/467

Hypertonic sodium lactate improves fluid balance and hemodynamics in porcine endotoxic shock





a=hypertonic lactate
b=hypertonic bicarbonate
c=normal saline

Lactate administration attenuates cognitive deficits following traumatic brain injury

Ann C. Rice[a,*], Robert Zsoldos[a], Tao Chen[a], Margaret S. Wilson[b], B. Alessandri[a], Robert J. Hamm[b], M. Ross Bullock[a]

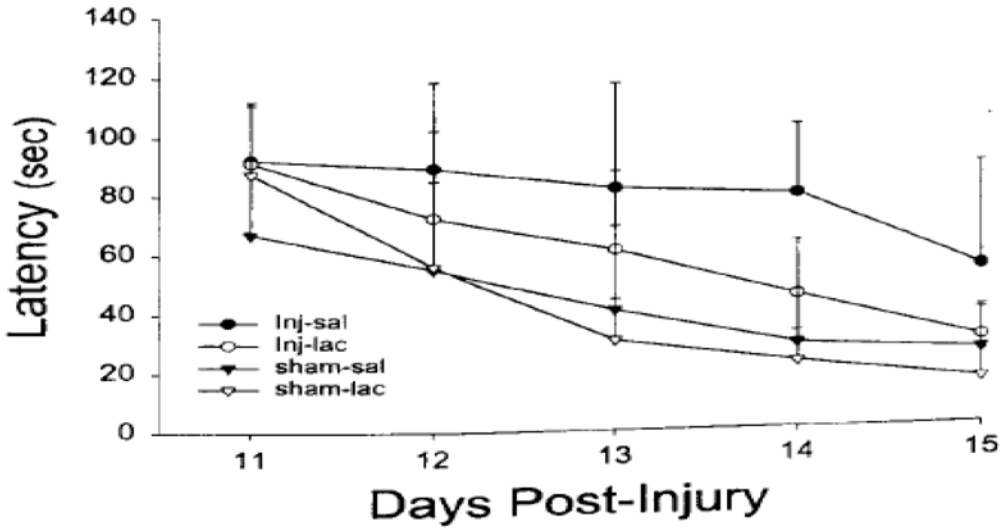


Fig. 1. Cognitive assessment in the Morris water maze following injury.

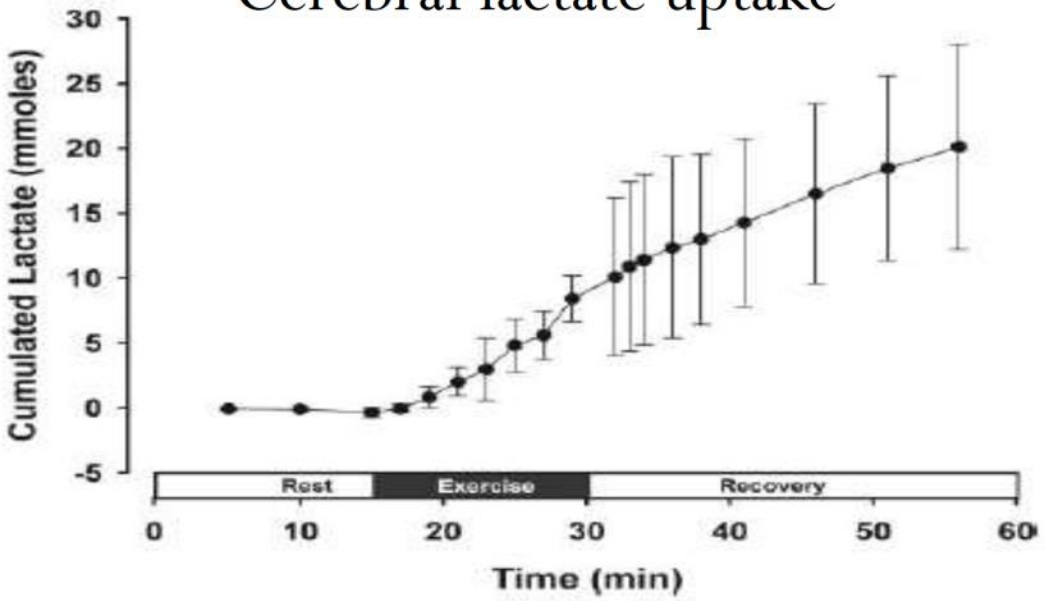
Brain research 2002;928:156

The FASEB Journal • Review

Lactate fuels the human brain during exercise

Bjørn Quistorff,* Niels H. Secher,[†,‡] and Johannes J. Van Lieshout[§,‖,1]

Cerebral lactate uptake



FASEB J 2008;22:3443

Sản xuất Lactate và thiếu oxy mô

Không tương quan với giảm oxy mô và chiết tách oxy

Bệnh nhân nhiễm trùng có tăng tiêu thụ oxy, sử dụng glucose và sản xuất pyruvate

Table 2. HEMODYNAMIC AND OXYGEN UTILIZATION MEASUREMENTS IN SEPTIC PATIENTS (PULMONARY ARTERIAL CATHETER MONITORING)

	Basal	DCA
Heart rate (beats/min) (normal range 60–100)	116 ± 4	114 ± 4
Cardiac index (L/min/m^2) (normal range 3.0–4.0)	5.5 ± 0.9	5.6 ± 0.9
Systemic vascular resistance index (dyne·sec/cm^5/m^2) (normal range 770–1500)	402 ± 31	396 ± 28
Oxygen delivery (mL/min/m^2) (normal range 550–650)	663 ± 93	685 ± 66
Oxygen consumption (mL/min/m^2) (normal range 115–165)	120 ± 7	129 ± 9*
Oxygen extraction (%) (normal range 24–28)	21 ± 2	26 ± 2*

Values are mean ± standard error of the mean.
* $p < 0.05$ by Student's paired t test.

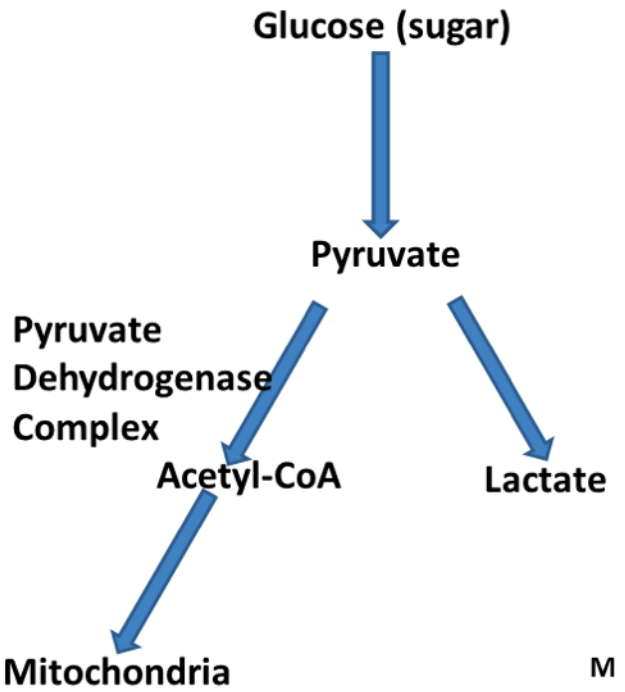
Gore et al. Ann Surgery 1996; 224: 97-102

Sản xuất Lactate và thiếu oxy mô

BN nhiễm trùng bị giảm hoạt tính khử hidro của pyruvate.

Sự tích lũy pyruvate dẫn đến càng làm tăng sản xuất lactate

Epinephrine kích thích sự giải phóng lactatetừ cơ thông qua B-adrenoceptors

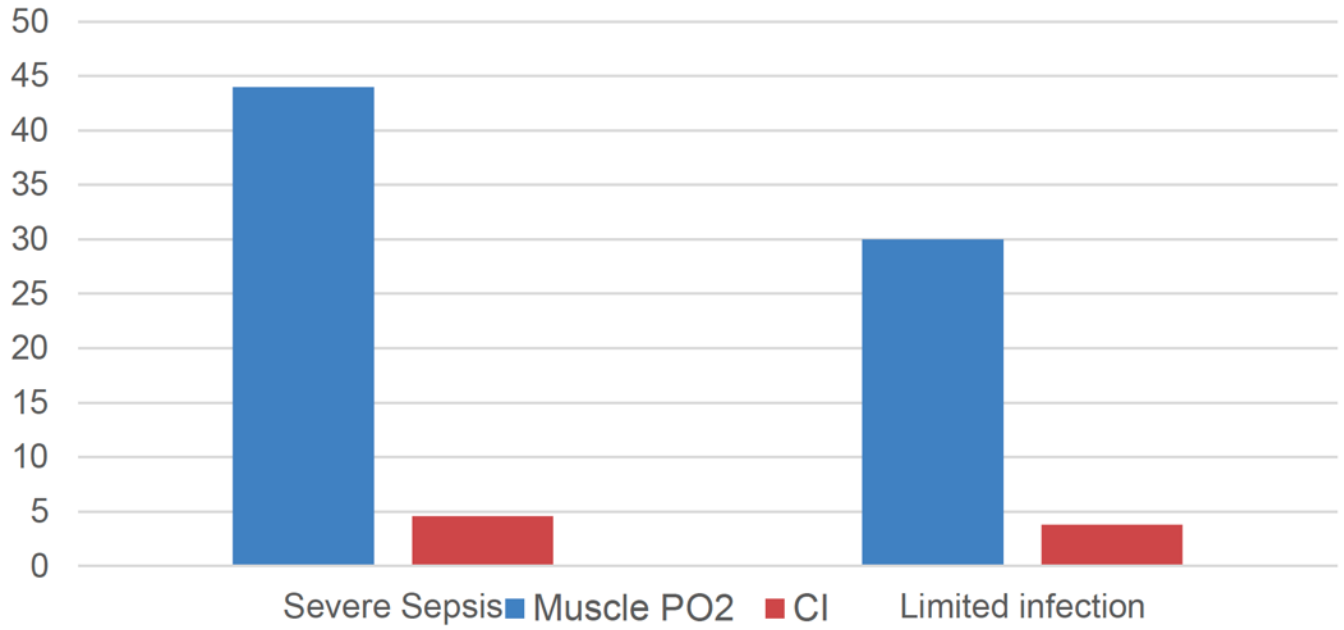


Vary et al. Am J Physio 1986; 250: E634-40

Levy et al. Shock 2008; 30: 417-21

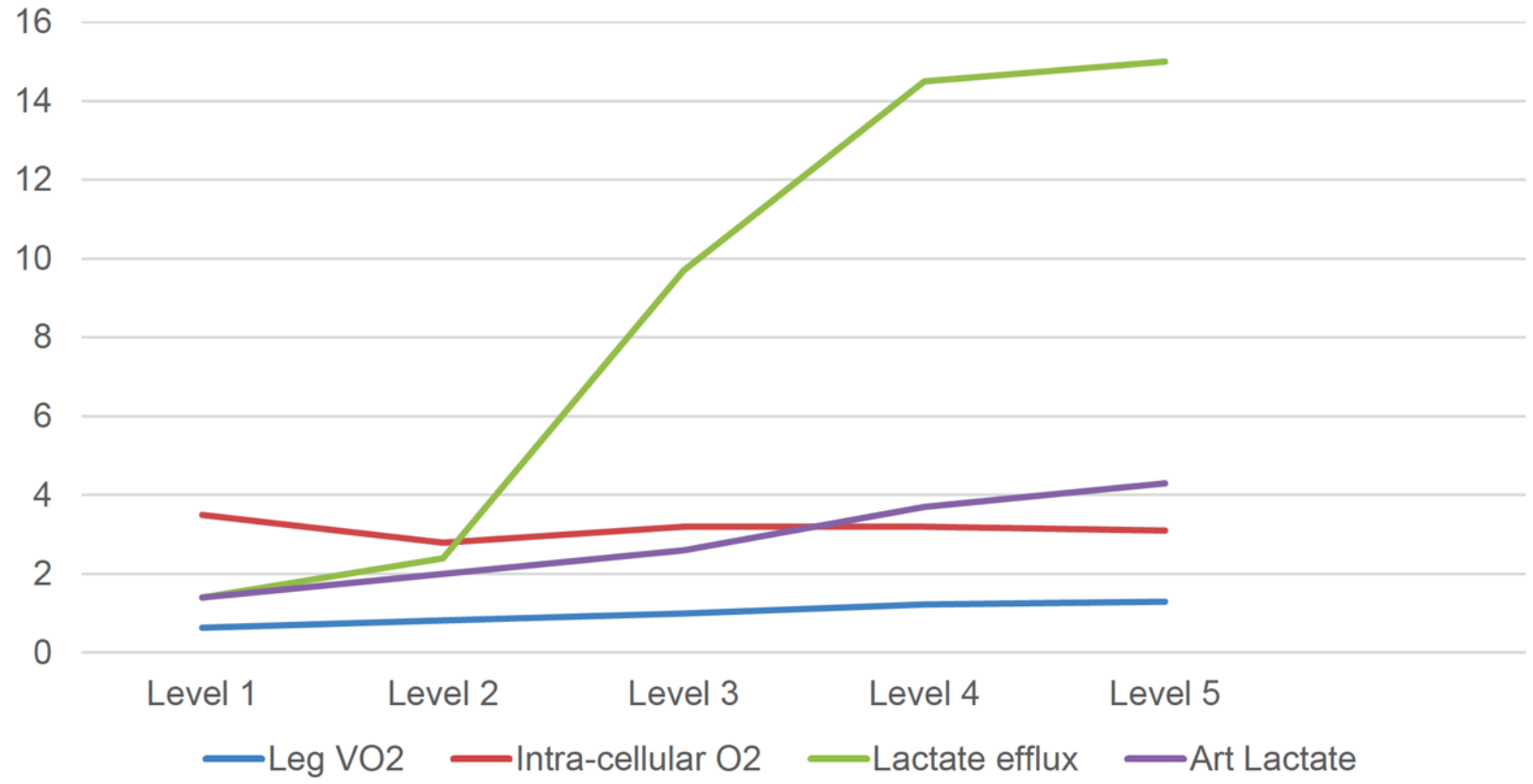
Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis

Peter Boekstegers, MD; Stephan Weidenhöfer, MD; Thomas Kapsner, MD; Karl Werdan, MD



Crit Care Med 1994;22:640

Lactate efflux from exercising human skeletal muscle: role of intracellular P_{O_2}



Richardson RS, *J Appl Physiol* 1998;85:627

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

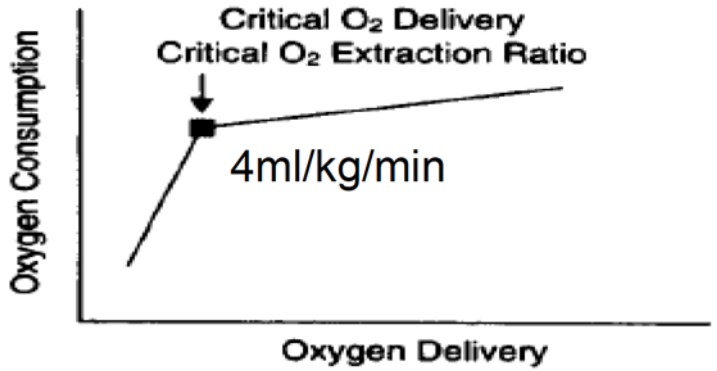
Arterial Blood Gases and Oxygen Content in Climbers on Mount Everest

Table 2. Arterial Blood Gas Measurements and Calculated Values for Pulmonary Gas Exchange from Four Subjects at an Altitude of 8400 m, during Descent from the Summit of Mount Everest.*

Variable	Subject No.				Group Mean
	1	2	3	4	
pH	7.55	7.45	7.52	7.60	7.53
PaO_2 (mm Hg)†	29.5	19.1	21.0	28.7	24.6
$PaCO_2$ (mm Hg)†	12.3	15.7	15.0	10.3	13.3
Bicarbonate (mmol/liter)‡	10.5	10.67	11.97	9.87	10.8
Base excess of blood‡	−6.3	−9.16	−6.39	−5.71	−6.9
Lactate concentration (mmol/liter)	2.0	2.0	2.9	1.8	2.2
SaO_2 (%)‡	68.1	34.4	43.7	69.7	54.0
Hemoglobin (g/dl)§	20.2	18.7	18.8	19.4	19.3
Respiratory exchange ratio¶	0.81	0.74	0.72	0.70	0.74
PAO_2 — mm Hg†**	32.4	26.9	27.4	33.2	30.0
Alveolar–arterial oxygen difference — mm Hg†	2.89	7.81	6.44	4.51	5.41

NEJM 2009;360:140

Identification of the Critical Oxygen Delivery for Anaerobic Metabolism in Critically Ill Septic and Nonseptic Humans

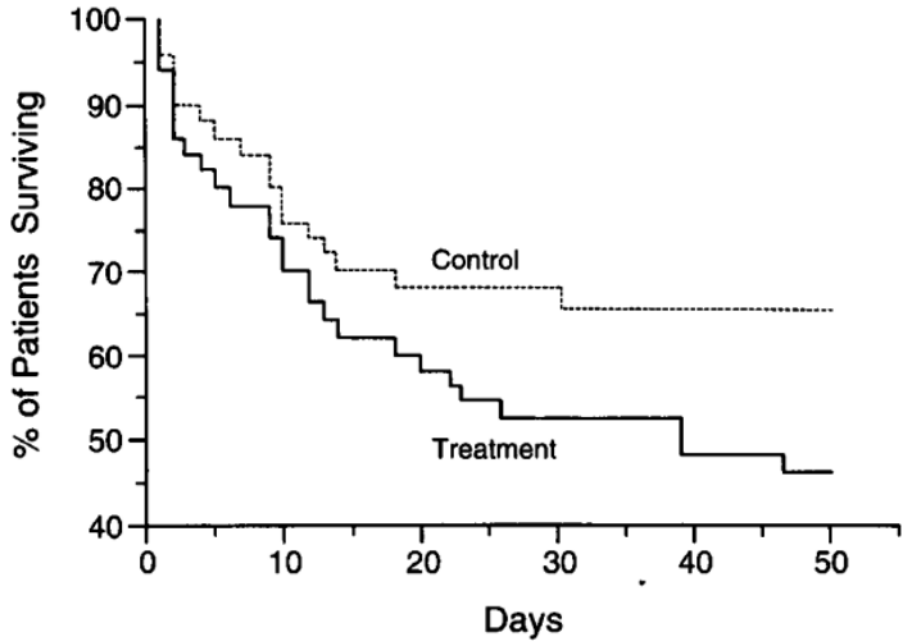


Sepsis does not alter the critical O_2 delivery for anaerobic metabolism or tissue O_2 extraction ability. Interventions to increase O_2 delivery to supranormal levels in critically ill humans in the hope of increasing O_2 consumption may be inappropriate.

Ronco JJ, et al. JAMA 1993;270:1724

ELEVATION OF SYSTEMIC OXYGEN DELIVERY IN THE TREATMENT OF CRITICALLY ILL PATIENTS

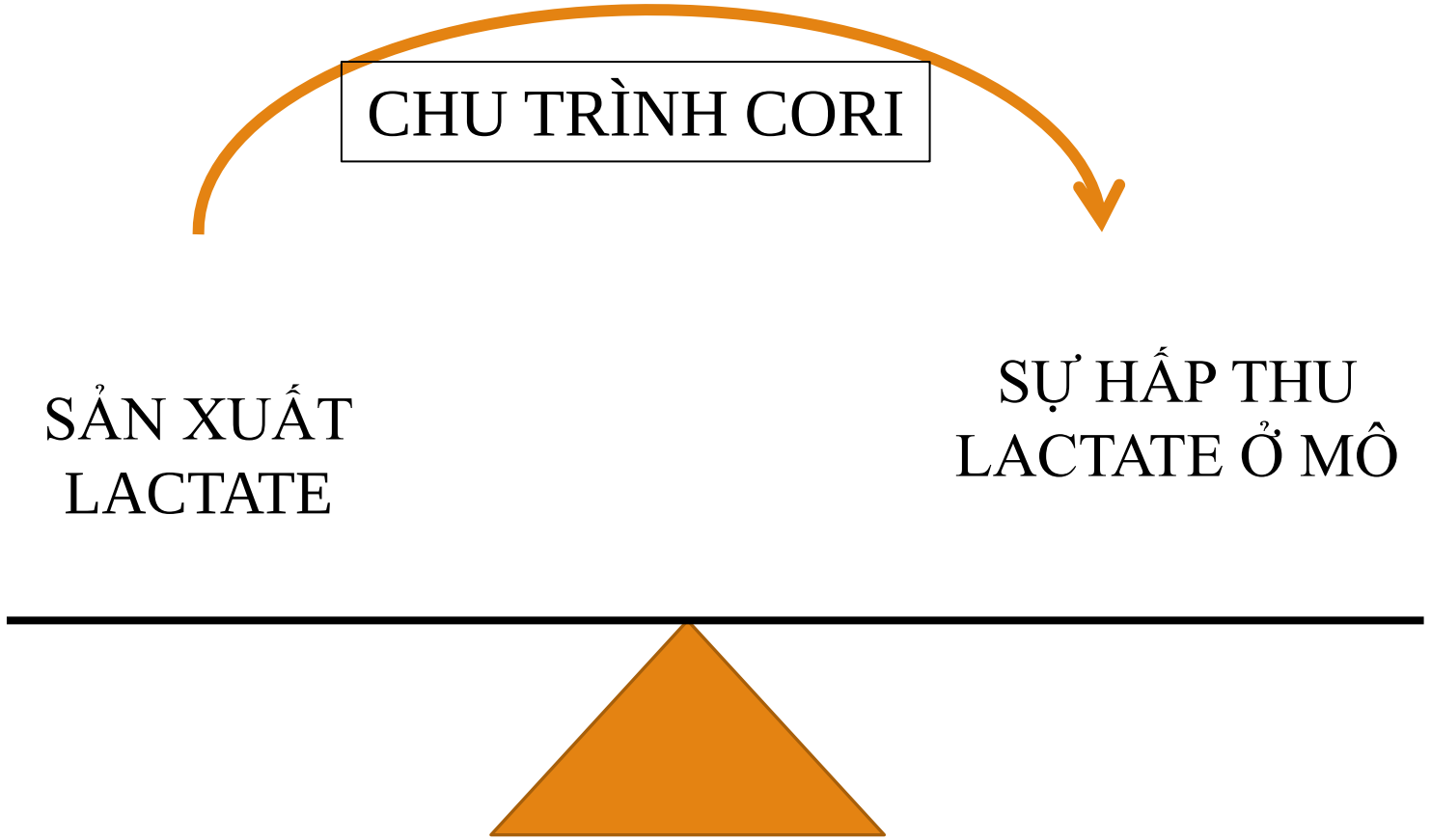
MICHELLE A. HAYES, F.R.C.A., ANDREW C. TIMMINS, F.R.C.A., ERNEST H.S. YAU, F.R.C.A., MARK PALAZZO, F.R.C.A., CHARLES J. HINDS, F.R.C.A., AND DAVID WATSON, F.R.C.A.



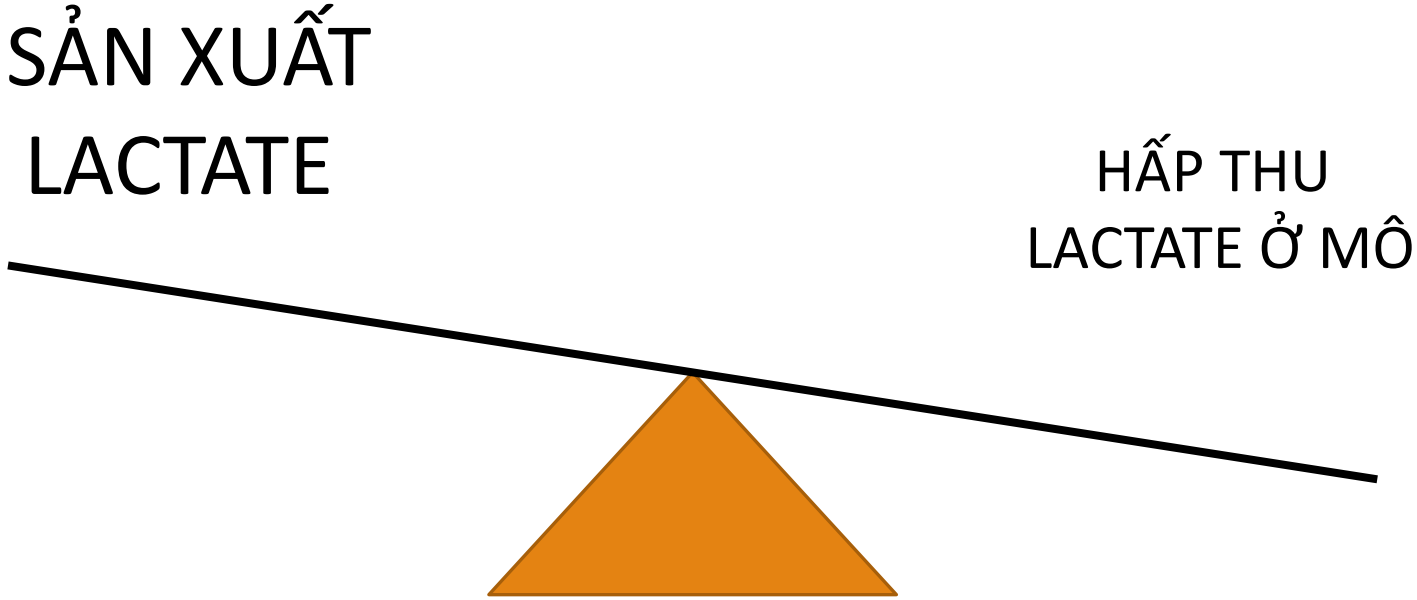
N Engl J Med 1994; 330:1717

Tăng lactate và các loại toan lactic

CHU TRÌNH CORI



Lactate + mất HCO3 mà không tăng Chlo = tăng khoảng trống anion



Chuyển hóa ở gan trong 1 đến 2 giờ

Table 1: Causes and classification of lactic acidosis.

Type A Poor tissue oxygen delivery	Type B No evidence of tissue hypoxia
Shock (systemic hypoperfusion) – Hypovolaemic – Cardiogenic – Maldistributive	B1: Associated with underlying disease – Diabetic ketoacidosis (DKA) – Leukaemia/lymphoma – Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) – Severe liver disease – Sepsis – Thiamine deficiency – Phaeochromocytoma
Local hypoperfusion – Gastric necrosis and other causes of splanchnic ischaemia – Aortic thromboembolism	B2: Associated with drugs and toxins – Acetaminophen – β-Agonists, including cocaine and epinephrine – Cyanide – Insulin – Nitroprusside – Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors – Phenformin – Propofol – Salicylates – Toxic alcohols: methanol, ethanol, ethylene glycol, diethylene glycol, propylene glycol
Other causes of tissue hypoxia – Severe hypoxaemia (PaO_2 <30–40 mmHg) – Severe euvolaemic anaemia (packed cell volume <15%) – Carbon monoxide toxicity	B3: Associated with inborn errors of metabolism – Mitochondrial myopathy – Pyruvate dehydrogenase deficiency
Increased glycolysis – Excessive muscular activity – Exercise – Trembling Seizures	Miscellaneous – Alkalosis/hyperventilation – Hypoglycemia

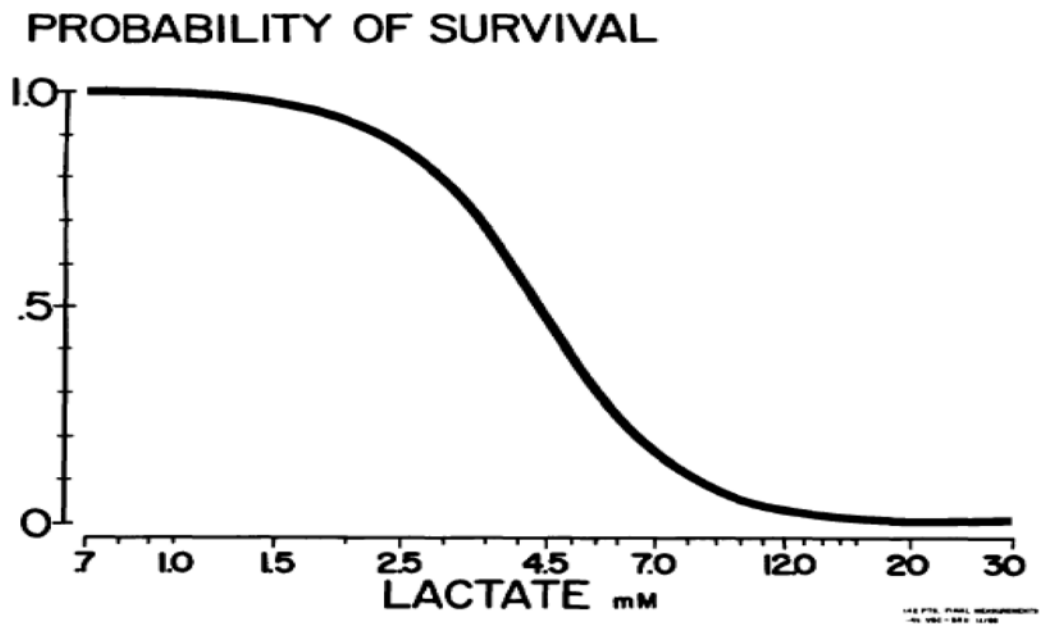
Systemic/local hypoperfusion
Increased glycolysis
Reduced oxygen carry capacity
Reduced tissue delivery

Seheult et al. Clin Chem Lab Med 2017; 55(3): 322–333

Lactate trong hồi sức

Experimental and Clinical Studies on Lactate and Pyruvate as Indicators of the Severity of Acute Circulatory Failure (Shock)

By MAX HARRY WEIL, M.D., PH.D., AND ABDELMONEN A. AFIFI, PH.D.



Circulation 1970; 41:989

Lactate- hướng dẫn điều trị

Thử nghiệm đầu tiên đánh giá lactate như một marker để hồi sức

Chọn ngẫu nhiên trong 6 giờ

1. CVP>8, MAP > 65 và Scvo2 ≥ 70%
2. CVP>8, MAP > 65 và độ thanh thải lactate 10%

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong khi sử dụng lactate thay thế $ScvO_2$

Table 5. Hospital Mortality and Length of Stay

Variable	Lactate Clearance Group (n = 150)	$Scvo_2$ Group (n = 150)	Proportion Difference (95% Confidence Interval)	*P* Value[b]
In-hospital mortality, No. (%)[a]				
Intent to treat	25 (17)	34 (23)	6 (–3 to 15)	
Per protocol	25 (17)	33 (22)	5 (–3 to 14)	
Length of stay, mean (SD), d				
ICU	5.9 (8.46)	5.6 (7.39)		.75
Hospital	11.4 (10.89)	12.1 (11.68)		.60
Hospital complications				
Ventilator-free days, mean (SD)	9.3 (10.31)	9.9 (11.09)		.67
Multiple organ failure, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Care withdrawn, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

Jones et al. JAMA 2010; 303: 739-746

Lactate- hướng dẫn điều trị

- Nghiên cứu ngẫu nhiên mở, coi lactate là marker hồi sức
- Khi kiểm soát các yếu tố khác, tỷ lệ tử vong giảm có ý nghĩa thống kê (HR 0.61, CI 0.43 – 0.87)

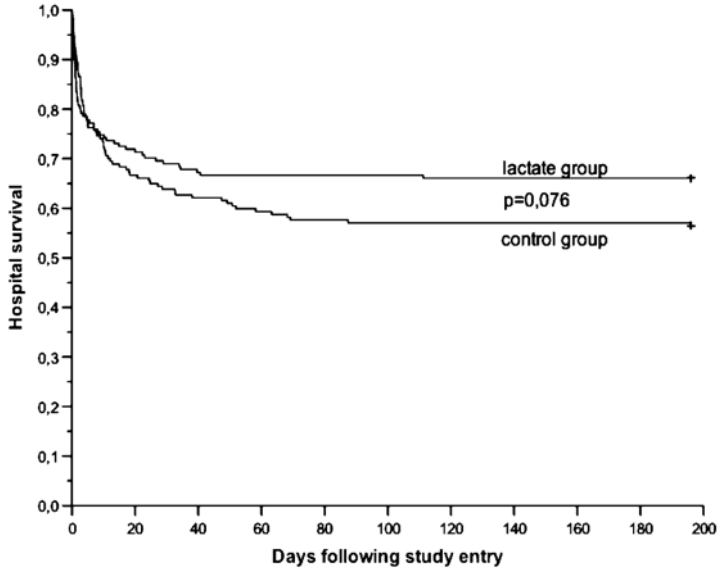


TABLE 4. MORTALITY

Variable	Control Group (*n* = 177)	Lactate Group (*n* = 171)	Relative Risk (95% CI)	*P* Value
Unadjusted analysis, % (n)*				
In-hospital mortality	43.5 (77/177)	33.9 (58/171)	0.78 (0.60–1.02)	0.067
28-d mortality	35.6 (63/177)	30.4 (52/171)	0.85 (0.63–1.16)	0.30
ICU mortality	34.5 (61/177)	28.7 (49/171)	0.83 (0.61–1.14)	0.24
Adjusted analysis, hazard ratio (95% CI)†				
In-hospital mortality		0.61 (0.43–0.87)		0.006
28-d mortality		0.75 (0.52–1.09)		0.134
ICU mortality		0.66 (0.45–0.98)		0.037

Jansen et al. AJRCCM 2010; 182: 752-761

Lactate- hướng dẫn điều trị

Lactate có giá trị tiên lượng tốt

- Meta-analysis: nồng độ lactat ban đầu và xu hướng thay đổi lactate theo thời gian có giá trị theo dõi bệnh nhân nặng
- Kết luận: lactate-hướng dẫn điều trị cẩn phải nghiên cứu thêm.

Kruse et al. Scand J Trauma, Resus and EM 2011; 19: 74

Lactate- hướng dẫn điều trị, cần nghiên cứu thêm

Các chuyên gia (e.g Paul Marik) cho rằng lactate là do đáp ứng với stress, sự tăng cung cấp oxy có thể gây hại và ‘sự thanh thải lactate’ không phải là điểm kết của hồi sức.

Kết luận

Lactate là sản phẩm của quá trình thủy phân đường

Lactate được sử dụng ở tất cả các cơ quan

Sản xuất lactate không trực tiếp gây nhiễm axit

Trong nhiễm trùng, lactate không tăng do chỉ thiếu oxy mô đơn thuần

Nồng độ lactate là yếu tố tiên lượng tốt nhưng sử dụng lactate để hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn thì cần phải nghiên cứu thêm