

# Laktat vid sepsis



---

# En liten fallbeskrivning...

---

- ❖ Man 60åå, från onkologen till IVA pga neutropen sepsis
- ❖ Sämre sedan morgonen, bltr 140/70 till 70/40 trots 4L RAc
- ❖ Erh NA titrerad till 0,5mcg/kg/min och vasopressin, ej bättre. MAP strax under 50mmHg, oligurisk. Hjärteko visar måttligt nedsatt vänsterkammare.



---

# En liten fallbeskrivning...

---

- ❖ Går in med Adrenalin (i stället för som kanske vanligare Dobutamin), titreras upp till 0,1 mcg/kg/min
- ❖ Blodtryck stabileras och förbättras prompt, ökad diures. Laktat stiger.
- ❖ Laktat fortsätter stiga, upp till 15 mmol/l. Adrenalin titreras ned, och kan trappas ut. Därefter sjunker laktat.
- ❖ Stabiliseras. Skrivs ut dagen där på.



Är inte laktat dåligt???



---

# Huckabee & Weil (60-talet)

---

- ❖ Förhöjt laktat ett mått på grad av vävnadshypoxi
- ❖ Laktacidosis typ A: inadekvat syrgasleverans och anaerob glykolys.
- ❖ Laktacidosis typ B: Uppstår vid avsaknad av anaerob glykolys. Sekundärt till försämrad clearance, malignitet eller substanser.



---

# Normal laktatmetabolism

---

## Produktion

- ❖ Produktion vid vila: 20 mmol / kg / dygn
- ❖ Laktatbalans (produktion-användning) för varje organ okänd
- ❖ Laktat bildas från pyruvat i cytosol som del i glykolys
- ❖ Ekvilibrium med pyruvat genom LDH, favoriserar laktat (10:1)
- ❖ Tillstånd som ökar pyruvat, ökar således laktat



---

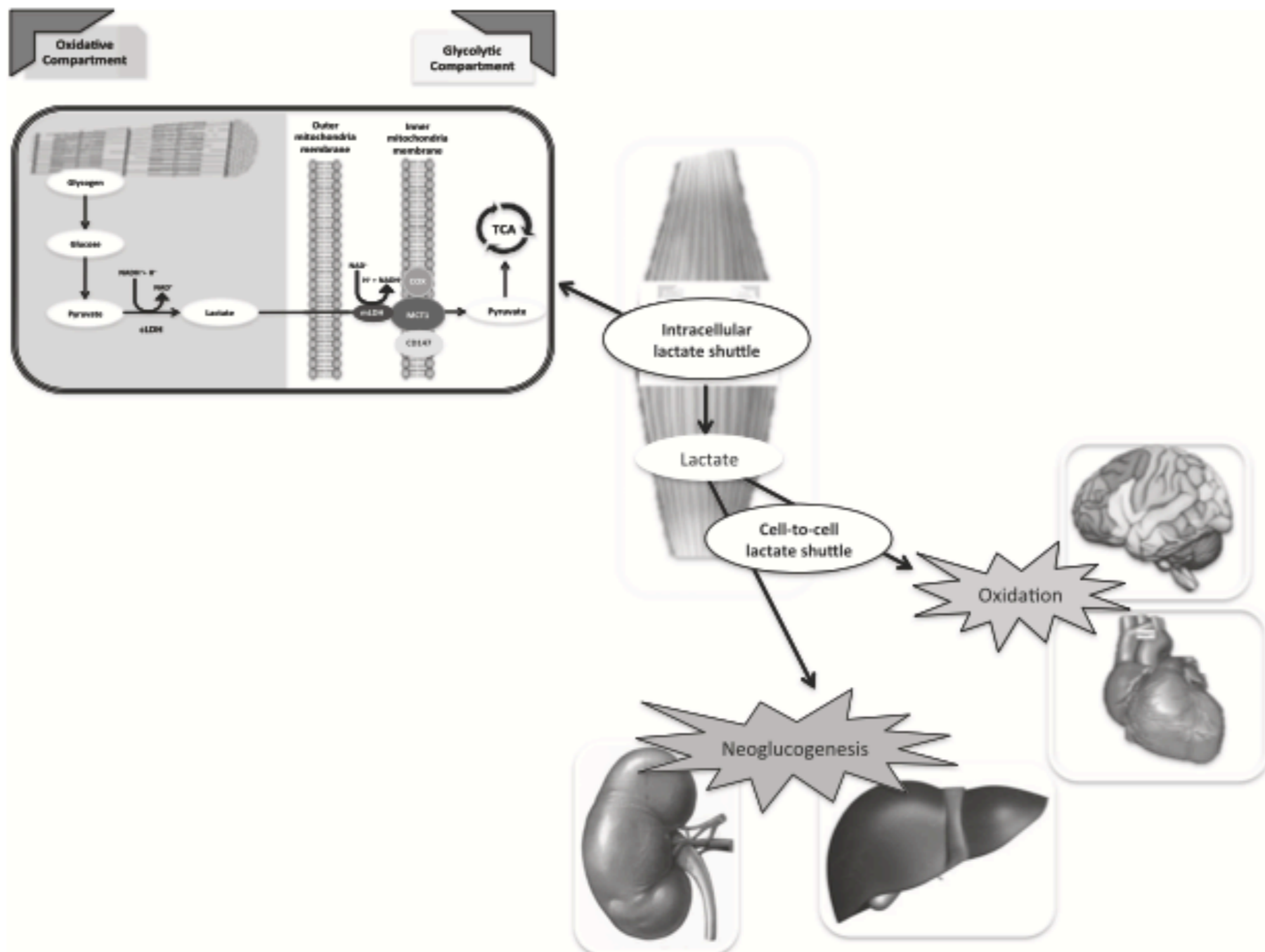
# Normal laktatmetabolism

---

## Metabolism

- ❖ Laktat kan metaboliseras i lever och njure, antingen genom gluconeogenes eller oxidering
- ❖ Glukoneogenes: Glukos från laktat. Viktigaste substratet, nyckelkälla till glukos
- ❖ Oxidering: via pyruvat i citronsyracykeln
- ❖ Vid vila: ca 50%, vid ansträngning upp mot 80%





**Figure 1 Schematic view of the intracellular lactate shuttle with the mitochondrial lactate oxidation complex and the cell-to-cell lactate shuttle (CCLS).** Myocytes have a glycolytic and an oxidative compartment. The glycolytic compartment in the cytosol is close to the myofibrils and their glycogen stores. It is associated with glycogenolysis/glycolysis and lactate release into the circulation. The oxidative compartment in close proximity to the mitochondria is considered responsible for lactate oxidation. Lactate produced in the cytosol is oxidized to pyruvate via the lactate oxidation complex in the mitochondria of the same cell. Pyruvate is then transported across the inner mitochondrial membrane via a monocarboxylate transport protein (MCT1). MCT1 is found in the mitochondrial inner membrane as part of the lactate oxidation complex together with its chaperone protein CD147, cytochrome oxidase (COX) and mitochondrial lactate dehydrogenase (mLDH). mLDH is found in the outer side of the inner membrane. Once pyruvate enters the mitochondrial matrix, it is metabolized by the tricarboxylic acid cycle (TCA). The CCLS hypothesis supports the idea that lactate produced in muscle can also serve as a substrate in highly oxidative cells (heart, brain) or contribute to gluconeogenesis (liver, kidney). cLDH, cytosolic lactate dehydrogenase.



---

# Laktat vid stress

---

- ❖ Hjärta tar upp och oxiderar laktat vid vila. Ökar vid träning, Beta-stimulering, ökat afterload, snabb hjärtfrekvens och vid chock.
- ❖ Vid hyperlaktatemi, står för upp mot 60% av energisubstrat
- ❖ Laktatinfusion ökar CO. Förbättrad hjärtfunktion hos patienter med akut hjärtsvikt, kardiogen och septisk chock



---

# Laktat vid stress

---

- ❖ Hjärnan byter över till laktat vid ökat metabolt krav
- ❖ Basalt: 7% Vid träning: upp mot 25%
- ❖ Laktat oxideras i neuron. Konverteras till glykogen i astrocyter



---

# Vart kommer laktat från vid sepsis?

---

## Vävnadshypoxi?

- ❖  $pO_2$  vid sepsis, lokal infektion och kardiogen chock  
Normala värden i alla grupper, högt  $pO_2$  hos sepsis-patienter. Inte ens vid terminal hypodynamisk chock under normala värden. Ingen korrelation till laktat i serum.

- Boekstegers et al



---

# Vart kommer laktat från vid sepsis?

---

## Vävnadshypoxi?

- ❖ Jmf mellan patienter med allvarlig sepsis och friska frivilliga.  $pO_2$  i underarm och subkutant.  
Ökat  $pO_2$  hos septiska patienter, trots laktat  $2.8 \pm 0.4$   
- Sair et al
- ❖  $pO_2$  i quadriceps med mikrodialys vid septisk chock.  
Förhöjt  $pO_2$ , trots laktat  $4.0 \pm 2.1$   
- Levy et al



---

# Vart kommer laktat från vid sepsis?

---

## Mitokondriell defekt??

- ❖ En defekt i mitokondriens förmåga att använda  $O_2$  trots adekvat syretillförsel
- ❖ Mätning av ATP, PCR (fosfokreatinin), intracellulärt pH i muskel hos människa / djur vid sepsis. Inga tecken till mitokondrie-defekt
  - Hotchkiss and Karl



---

# Vart kommer laktat från vid sepsis?

---

## Pyryvatdehydrogenas??

- ❖ Mitokondriellt PDH, enzymkomplex som reglerar konvertering av pyruvat till AcetylCoA i mitokondrien
- ❖ Ingen minskad funktion, snarare ökad
  - Jahoor et al



---

# Vart kommer laktat från vid sepsis?

---

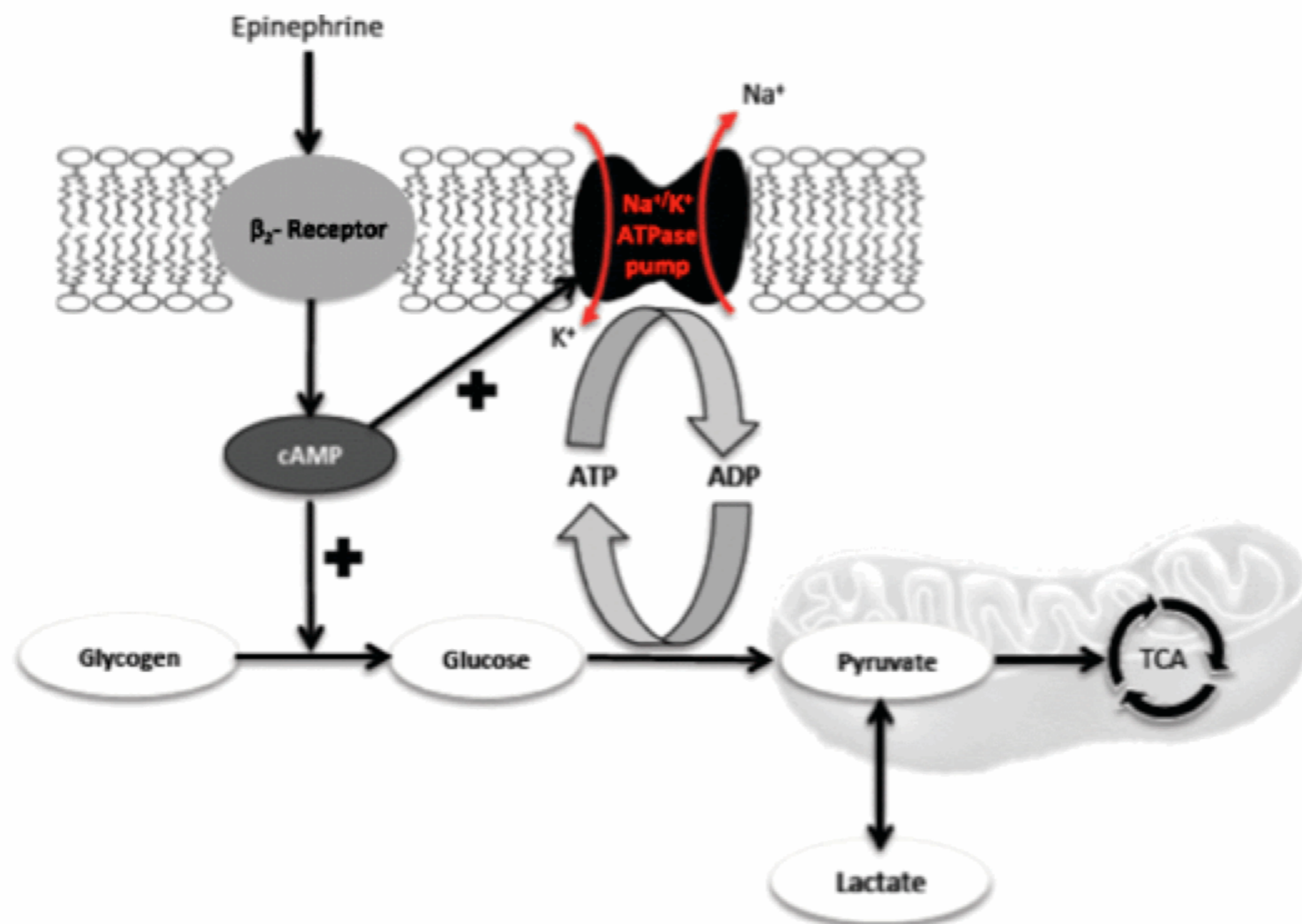
## DO<sub>2</sub>-VO<sub>2</sub> mismatch??

- ❖ Mismatch mellan syrgansleverans till vävnad och syrgaskonsumtion.
- ❖ Kritisk DO<sub>2</sub> hos septiska patienter nära döden  
Ingen association mellan DO<sub>2</sub> och högt laktat  
- Ronco et al
- ❖ Normal och "supranormal" syrgansleverans. Mortalitet kraftigt ökad i den "supranormala gruppen"  
- Hayes et al



# Vart kommer laktat från vid sepsis?

$\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase??}$

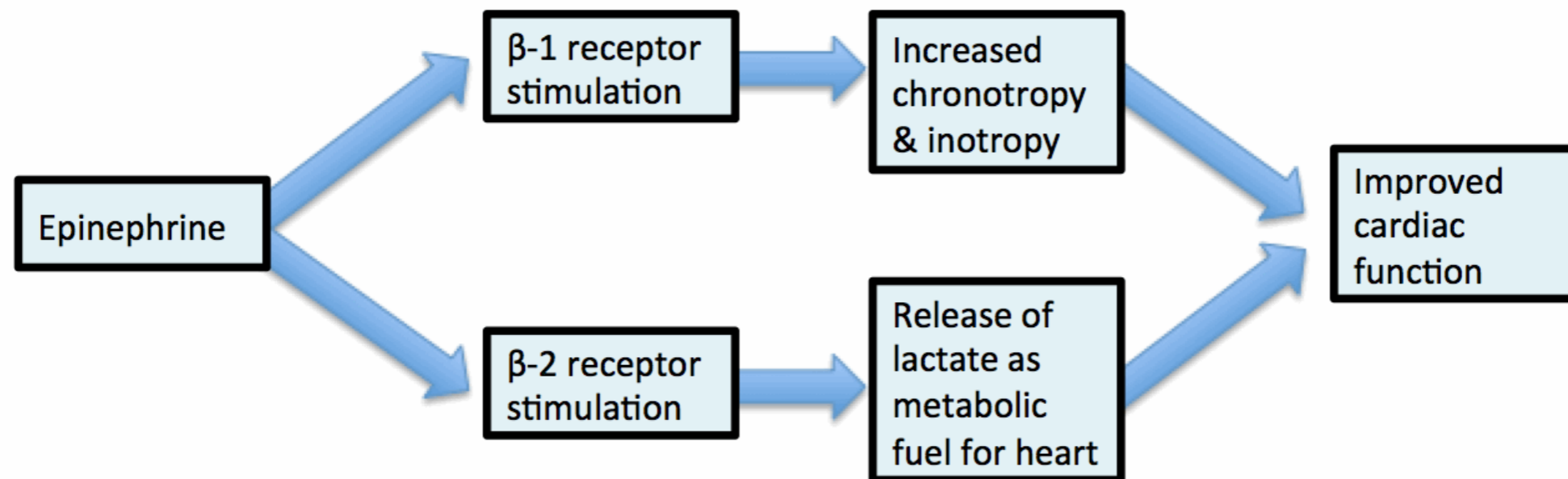




# Vart kommer laktat från vid sepsis?

$\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{-ATPase??}$

## Dual action of epinephrine to support cardiac function?





---

# Kan ökat laktat vara fördelaktigt?

---

- ❖ Laktat substrat för hjärta och hjärna vid stress
- ❖ Kardiovaskulär kollaps vid borttag av laktat vid sepsis i råttmodell  
- Levy (2007)
- ❖ Är laktat i sig dåligt, eller ett adekvat kompensationsmekanism vid stress eller kritisk sjukdom?
- ❖ Studie i prognostiskt värde av förändring av laktatnivå efter inducering med adrenalin. Överlevande hade signifikant högre laktatvärden de första 4tim jmf de som dog  
- Wutrich (2010)
- ❖ Adrenalininducerad laktathöjning kan vara ett positivt prognostiskt tecken