

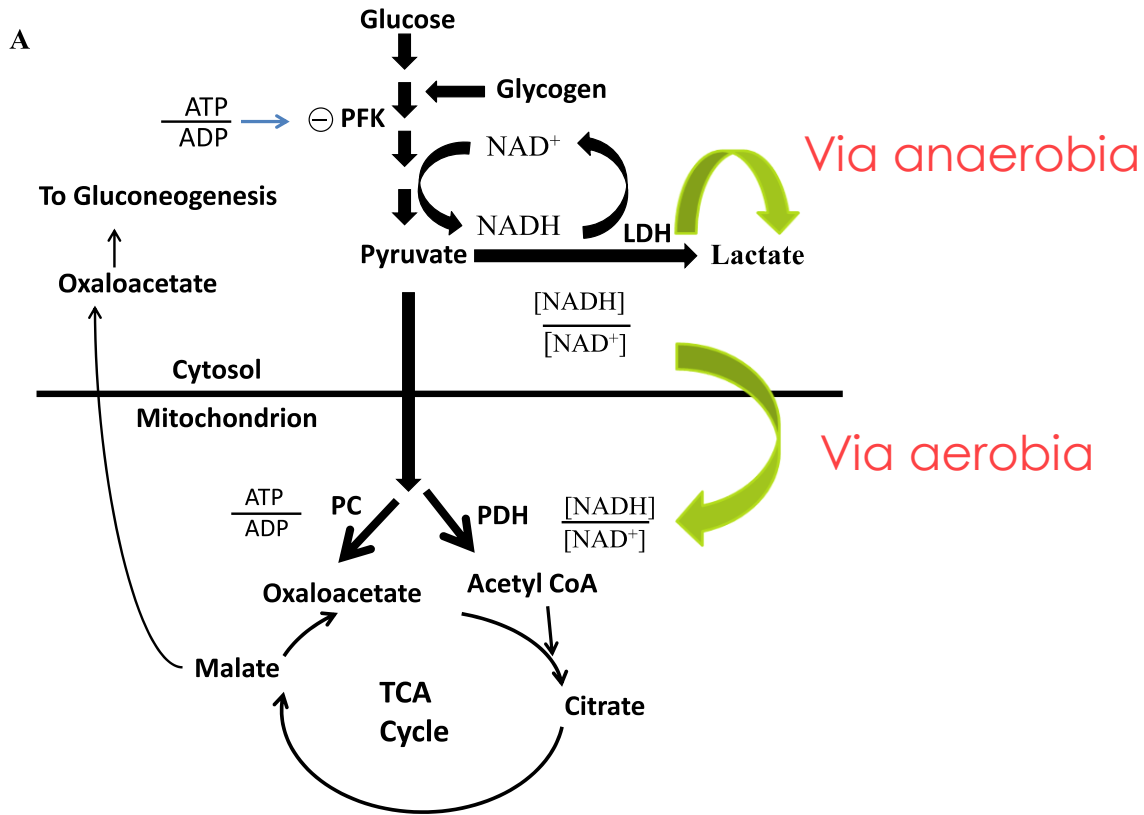
# L'ACIDO LATTICO IN FISIOLOGIA E IN PATOLOGIA

Dott.ssa Annachiara Cavallari

Anestesia e Rianimazione Universitaria

U. O. A. R.U. – Direttore Prof. C.A. Volta

# GLICOLISI e PRODUZIONE DI LATTATO



# CICLO DI CORI E SHUTTLE DEL LATTATO

Rimozione del Lattato:

- 30-70% fegato
- Rene

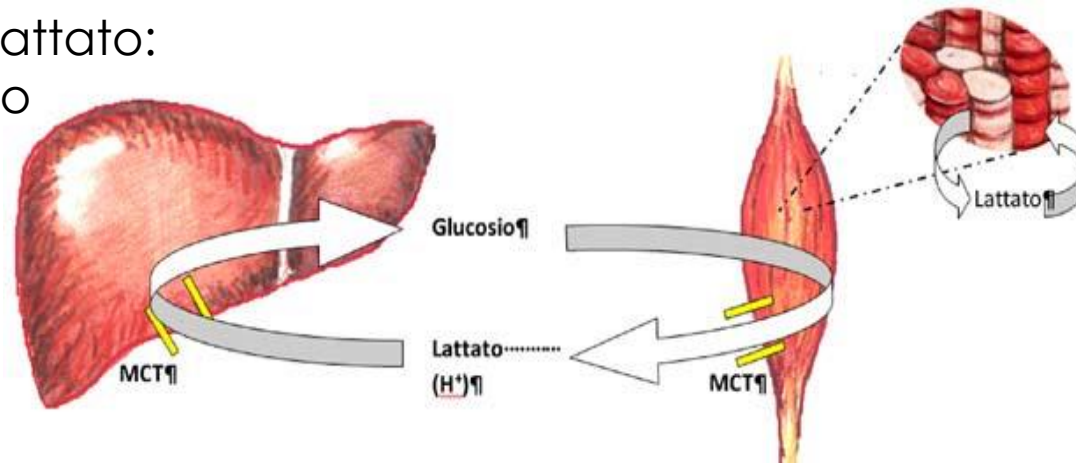


Fig. 1. Ciclo di Cori e shuttle del lattato. MCT= monocarboxylate transporters.

I livelli di lattato rimangono pressoché costanti grazie alla sua riutilizzazione da parte del fegato e del rene → substrato metabolico per la Gluconeogenesi oppure ossidarlo  $\text{CO}_2$  e  $\text{H}_2\text{O}$  nel ciclo di Krebs. Tale processo denominato Ciclo di Cori garantisce la disponibilità del glucosio (encefalo, eritrociti) ed ha un ruolo nell'equilibrio acido base riutilizzando gli ioni  $\text{H}^+$  associati alla produzione di lattato. La redistribuzione del potenziale energetico dei carboidrati (shuttle del lattato) avviene sia tra organi diversi che tra compartimenti cellulari di uno stesso tessuto o organo (muscolo)

# IPERLATTATEMIA E ACIDOSI LATTICA

- **IPERLATTATEMIA** se lattati  $< 5$  mmol/L
- **ACIDOSI LATTICA**: acidosi metabolica ad elevato gap anionico definita da valori di lattato plasmatico  $> 5$  mmol/L e da un pH  $< 7,34$
- E' associata ad una mortalità del 60-90%

# Eziopatogenesi

- L'acidosi lattica è il risultato di:
  - Aumentata produzione (da parte di tessuti ad attività glicolitica)
  - Ridotta utilizzazione (da parte di tessuti ad attività gluconeogenetica)

E viene distinta in:

- Tipo A: incremento del lattato con evidenza clinica di ipossia
- Tipo B : incremento del lattato in assenza di ipossia
  - B1
  - B2
  - B3
- Miscellanea

# Causes of Lactic Acidosis (Cohen and Wood's classification)

## Type A (clinical evidence of tissue hypoxia)

- Shock (Septic, Hypovolemic, Obstructive, Cardiogenic, "Kombinations", rare Kinds)
- Regional hypoperfusion (mesenteric, limb ischemia)
- Severe hypoxemia
- Severe anemia
- Carbon monoxide, cyanide, iron poisoning
- Severe muscle activity (exercise, seizures, asthma)

## Type B (no clinical evidence of tissue Hypoxia)

### B1 (association with an underlying disease)

- Liver disease
- Sepsis
- Diabetes mellitus
- Malignancy
- Pheochromocytoma
- Thiamine deficiency

### B2 (drugs/toxins)

- Biguanides
- Epinephrine, terbutaline other adrenergic agonists
- Ethanol, methanol, ethylene glycol, propylene glycol
- Propofol, nitroprusside, inhaled nitric oxide....

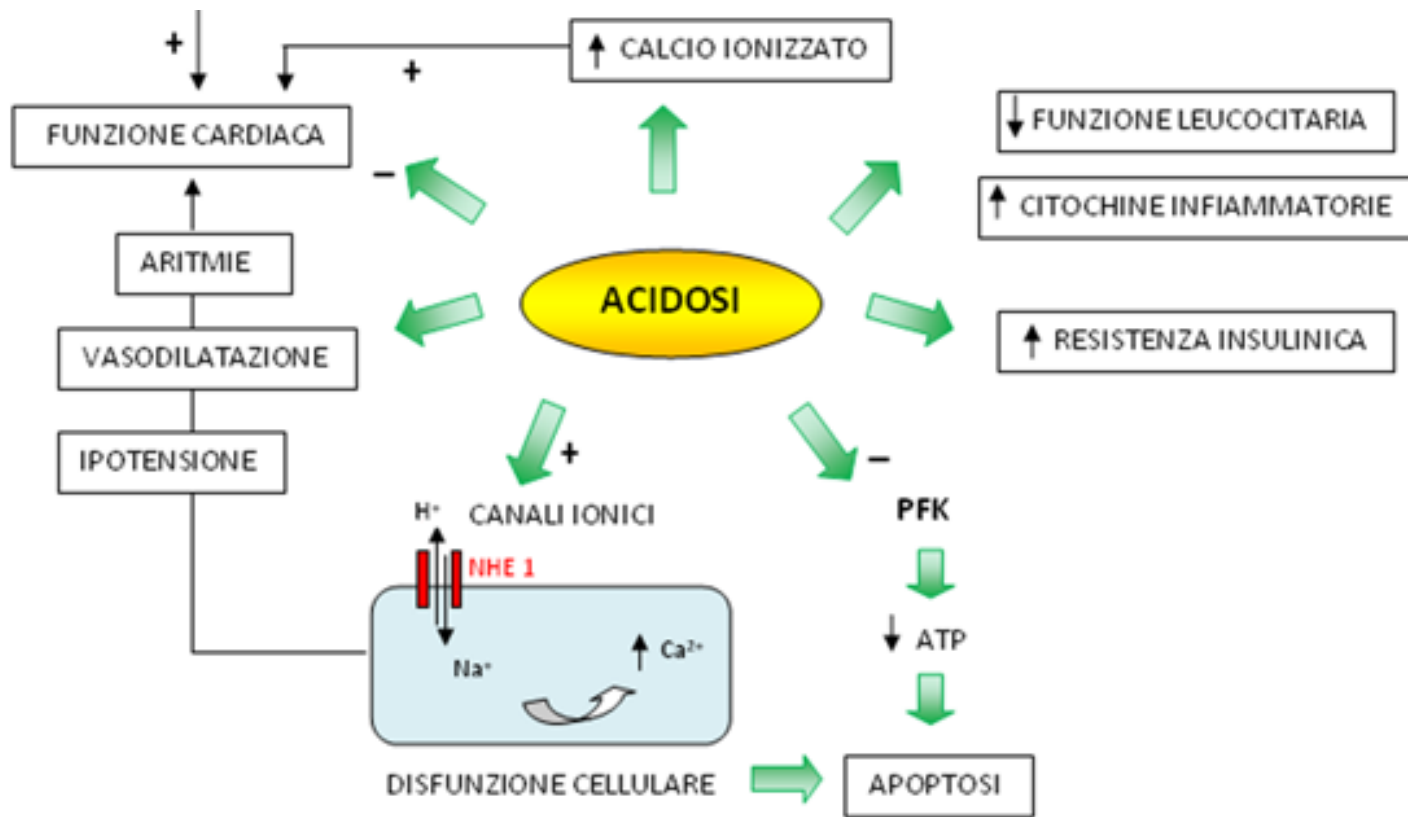
### B3 (from inborn errors of metabolism)

- Glucose-6-phosphatase deficiency (von Gierke's Disease), Fructose-1,6-diphosphatase deficiency

## Miscellaneous

- D-Lactic acidosis
- Hypoglycemia

# Effetti dell'ACIDOSI



# Segni clinici...

- ❑ Malessere generale
- ❑ Nausea
- ❑ Vomito
- ❑ Respiro di Kussmaul
- ❑ Alterazioni dello stato di coscienza
- ❑ Tachicardia e ipotensione
- ❑ Alterazioni dell'equilibrio acido base (acidemia,  $\downarrow\text{HCO}_3^-$ ,  $\downarrow\text{CO}_2$ ,  $\uparrow$ anion gap,  $\uparrow\text{K}^+$ ,  $\uparrow$ fosfatemia)



# Sepsis e lattacidemia

**Original Investigation** | CARING FOR THE CRITICALLY ILL PATIENT

## Developing a New Definition and Assessment Criteria for Septic Shock For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Gary S. Phillips, MAS; Mitchell L. Levy, MD; Christopher W. Clifford S. Deutschman, MD; Derek C. Angus, MD, MPh; Gordon D. Rubenfeld, MD, MSc; et al.



**Surviving Sepsis Campaign Responds to Sepsis-3**

March 1, 2016

### Step 3: Identification and Management of Initial Hypotension

In those patients who have infection and hypotension or a lactate level greater than or equal to 4 mmol/L, providing 30 mL/kg crystalloid with reassessment of volume responsiveness or tissue perfusion should be implemented. The six-hour elements of care should be completed. For the six-hour bundle, repeat lactate level is also recommended if initial lactate level was greater than 2 mmol/L.

**RESULTS** The systematic review identified 44 studies reporting septic shock outcomes (total of 166 479 patients) from a total of 92 sepsis epidemiology studies reporting different cutoffs and combinations for blood pressure (BP), fluid resuscitation, vasopressors, serum lactate level, and base deficit to identify septic shock. The septic shock-associated crude mortality was 46.5% (95% CI, 42.7%-50.3%), with significant between-study statistical heterogeneity ( $I^2 = 99.5\%$ ;  $\tau^2 = 182.5$ ;  $P < .001$ ). The Delphi process identified hypotension, serum lactate level, and vasopressor therapy as variables to test using cohort studies. Based on these 3 variables alone or in combination, 6 patient groups were generated. Examination of the SSC database demonstrated that the patient group requiring vasopressors to maintain mean BP 65 mm Hg or greater and having a serum lactate level greater than 2 mmol/L (18 mg/dL) after fluid resuscitation had a significantly higher mortality (42.3% [95% CI, 41.2%-43.3%]) in risk-adjusted comparisons with the other 5 groups derived using either serum lactate level greater than 2 mmol/L alone or combinations of hypotension, vasopressors, and serum lactate level 2 mmol/L or lower. These findings were validated in the UPMC and KPNC data sets.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** Based on a consensus process using results from a systematic review, surveys, and cohort studies, septic shock is defined as a subset of sepsis in which underlying circulatory, cellular, and metabolic abnormalities are associated with a greater risk of mortality than sepsis alone. Adult patients with septic shock can be identified using the clinical criteria of hypotension requiring vasopressor therapy to maintain mean BP 65 mm Hg or greater and having a serum lactate level greater than 2 mmol/L after adequate fluid resuscitation.

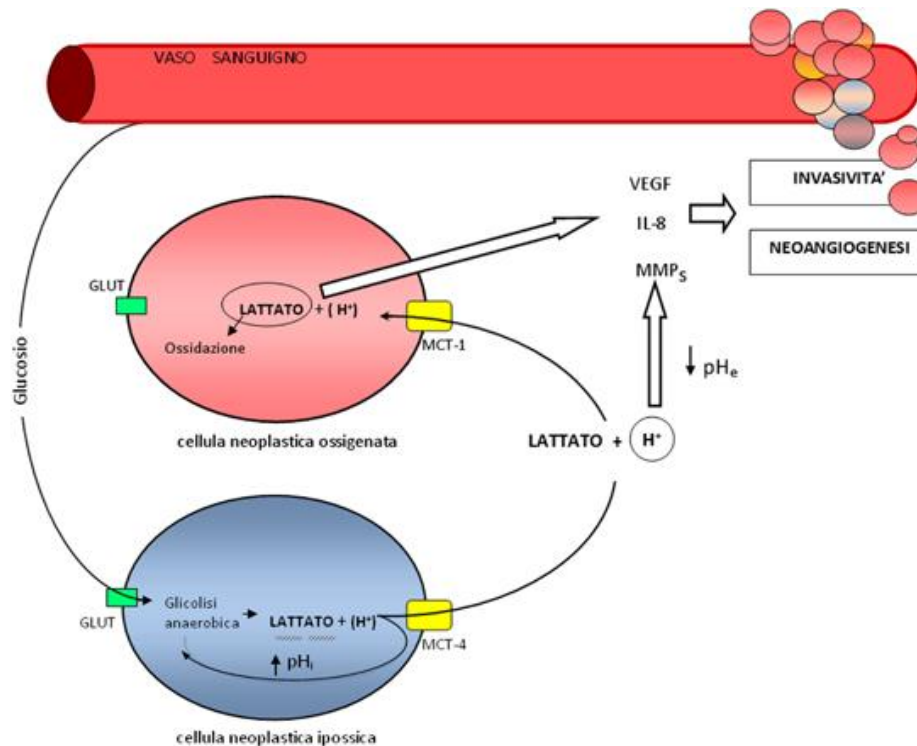
*JAMA*. 2016;315(8):775-787. doi:10.1001/jama.2016.0289

# Acidosi lattica e Diabete

- Chetoacidosi diabetica
  - Meccanismo patogenetico non del tutto chiaro, alterato metabolismo del glucosio e ipoperfusione
- Acidosi lattica da metformina
  - Incidenza stimata 3-9 casi 100.000 pz/anno, mortalità 50%
  - Vari meccanismi fisiopatologici:
    - Alterata respirazione mitocondriale epatica
      - ↓Gluconeogenesi
      - ↓Clearance lattato
    - Incremento del flusso glicolitico

# Acidosi lattica e neoplasie

- L'Acidosi lattica di TIPO B in soggetti affetti da neoplasie sembra avere un fattore prognostico negativo.




- Patogenesi

- Disfunzioni epatiche (replicative)
- Microemboli di cellule neoplastiche con ipoperfusione tissutale
- Alterato metabolismo delle cellule neoplastiche
- Promozione della neo-angiogenesi

Fig. 4. Ruolo dell'acido lattico nella progressione neoplastica.

# Acidosi lattica e altre patologie

- INTOSSICAZIONI: l'acidosi lattica può contribuire all'acidosi metabolica e alla sintomatologia associata all'intossicazione di alcuni alcoli:
    - Glicole etilenico
    - Alcool etilico
    - Isopropanolo
    - Propilenoglicole
- 
- Alterazioni della catena respiratoria
- Deficit di TIAMINA (cofattore nella glicolisi, PDH e altri..)
  - ASMA (ipossia, alcalosi intracellulare e ev. tp con  $\beta_2$ agonisti)
  - HIV in terapia anti-retrovirale
  - ACIDOSI LATTICA CONGENITA (deficit enzimatici)

# Conclusioni

- L'ACIDOSI LATTICA è la più frequente causa di acidosi in particolare nei soggetti nelle unità di terapia intensiva.
- Il lattato considerato indicatore di ipossia, ha un ruolo come marker precoce di disfunzione metabolica e correla con la mortalità
- Dal punto di vista terapeutico, il riconoscimento e il trattamento delle cause sottostanti costituiscono l'unica strategia capace di migliorare la sopravvivenza

GRAZIE PER L'ATTENZIONE....

