

## Rassegna

*Clin Ter* 2013; 164 (3):e223-238. doi: 10.7417/CT.2013.1572

# Il ruolo del lattato oltre l'acidosi lattica

S. Brucculeri, C. Urso, G. Caimi

*Dipartimento di Medicina Interna e Specialistica - Università degli Studi di Palermo, Italia*

### Riassunto

L'acidosi lattica (LA) è la più comune forma di acidosi metabolica definita da valori di lattato superiori a 5 mmol/l e da un pH <7,34. La patogenesi della LA vede coinvolte cause ipossiche (tipo A) e non ipossiche (tipo B) spesso coesistenti. L'acidosi lattica è frequente nella popolazione ospedalizzata specie nei pazienti in unità di terapia intensiva; in questi ultimi i livelli di lattato all'ammissione sarebbero predittori di mortalità indipendentemente dalla presenza di disfunzione d'organo o shock. Tra gli effetti dell'acidosi quelli a carico del sistema cardiovascolare sembrano influenzare di più l'outcome. Nei soggetti con shock cardiogeno l'aumentato rapporto lattato/piruvato, già evidenziabile all'esordio, correla con la mortalità. La valutazione precoce dei livelli di lattato ematici e tissutali potrebbe svolgere un ruolo nella gestione terapeutica e nell'outcome. LA potrebbe risultare un fattore prognostico non favorevole in corso di neoplasie. Il lattato agirebbe, inoltre, come "signal molecule" e fattore promuovente l'angiogenesi e la progressione tumorale. In presenza di fattori di rischio per LA, questa potrebbe spesso essere in modo improprio riferibile alla metformina. Nonostante i progressi dottrinali atti a comprendere i meccanismi patogenetici e fisiopatologici, non esiste un univoco consenso sulla gestione terapeutica della LA. L'identificazione e il tentativo di rimozione della causa dell'acidosi risultano prioritari e la terapia con bicarbonato di sodio resta il provvedimento più dibattuto in presenza di dati contrastanti sugli effetti cardiovascolari e sulla mortalità. Anche la terapia con Carbicarb, dicloroacetato, THAM non ha mostrato specifici vantaggi in termini di mortalità. In modelli sperimentali di acidosi lattica e shock l'uso di inibitori selettivi dei trasportatori NHE1 (sodium-hydrogen exchanger 1) ridurrebbe il danno cellulare e la sintesi di citochine infiammatorie e migliorerebbe la performance cardiaca con riduzione della mortalità. *Clin Ter* 2013; 164(3):e223-238. doi: 10.7417/CT.2013.1572

**Parole chiave:** acidosi lattica, citochine infiammatorie, lattato, neoplasie, shock, sodio bicarbonato

### Abstract

#### The role of lactate besides the lactic acidosis

Lactic acidosis (LA) is the most common form of metabolic acidosis defined by values of lactate greater than 5 mmol / l and by a pH <7.34. The pathogenesis of LA involves hypoxic (type A) and non hypoxic (type B) causes which are often coexisting. Lactic acidosis is usual in hospitalized population especially in subjects in intensive care units, in which lactate levels on admission could be predictors of mortality even in the absence of organ dysfunction or shock. The outcome is mainly dependent on the cardiovascular effects of acidosis. In subjects with cardiogenic shock, the increased lactate/pyruvate ratio, detectable at onset, is correlated with mortality. An early assessment of blood and tissue lactate levels could play a role in the therapeutic management as well as in outcome. LA could be a unfavorable prognostic factor in cancer. The lactate would act also as "signal molecule" and as a promoting factor in angiogenesis and tumor progression. In the presence of risk factors for LA the role of metformin may be overrated. Despite the doctrinal progress to understand the pathogenesis and pathophysiology, there is not univocal consensus on the therapeutic treatment of LA. The identification and the attempt to remove the cause of acidosis are main aims; treatment with sodium bicarbonate is a matter of debate as the data on the cardiovascular effects and mortality are unclear. The therapy with Carbicarb, dichloroacetate or THAM has shown no specific advantages in terms of mortality. In experimental models of LA and shock the use of sodium-hydrogen exchanger-1 (NHE1) selective inhibitors reduces cell damage and inflammatory cytokines synthesis; it also improves cardiac performance and decreases mortality. *Clin Ter* 2013; 164(3):e223-238. doi: 10.7417/CT.2013.1572

**Key words:** inflammatory cytokines, lactate, lactic acidosis, shock, sodium bicarbonate

*Corrispondenza:* Prof. Gregorio Caimi. Via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italia. Tel.: +39.091.6554406; Fax: +39.091.6554535. E-mail: [gregorio.caimi@unipa.it](mailto:gregorio.caimi@unipa.it)

## Introduzione

L'acidosi lattica (LA) è la forma più comune di acidosi metabolica (1). È definita da valori di lattato plasmatico superiori a 5 mmol/l e da un pH <7,34 mentre per concentrazioni di lattato tra 2 e 5 si parla di iperlattatemia (2). È un'acidosi metabolica ad elevato gap anionico la cui causa è da ascrivere ad accumulo di acido lattico secondario ad una sua aumentata produzione, a una sua ridotta utilizzazione o ad entrambe ed è associata a una mortalità del 60-90% (3, 4).

Il lattato (2-idrossipropanoato) è un metabolita terminale che prende origine da una reazione di ossido-riduzione del piruvato e della nicotinammide adenina dinucleotide ridotta (NADH) con produzione di nicotinamide adenina dinucleotide ossidata (NAD<sup>+</sup>). Tale reazione reversibile, catalizzata dalla lattico deidrogenasi (LDH), permette inoltre la riconversione del lattato a piruvato (5). Esistono due forme isomeriche di lattato: l'L(+)-lattato, prodotto nei tessuti dei mammiferi e il D(-)-lattato prodotto prevalentemente dal metabolismo batterico. La LDH è un enzima stereospecifico per la forma L(+)-lattato (2; 5). La produzione di lattato si accompagna al rilascio di una quantità equivalente di idrogenioni nell'ambiente intra ed extracellulare; questi ultimi sono utilizzati nella riconversione del lattato a piruvato. La principale via metabolica del piruvato è la glicolisi anaerobica (via di Embden-Meyerhof); punto chiave della glicolisi è l'ossidazione della gliceraldeide-3- fosfato in cui NAD<sup>+</sup> è ridotto a NADH. La disponibilità di NAD<sup>+</sup> è essenziale nel mantenimento della glicolisi. In condizioni fisiologiche le cellule a metabolismo aerobico producono NAD<sup>+</sup> attraverso reazioni ossidative mitocondriali. Le cellule a metabolismo anaerobico e quelle a metabolismo aerobico in condizioni di ipossia ricostituiscono le riserve di NAD<sup>+</sup> attraverso la riconversione di piruvato a lattato. Altra sorgente di piruvato, sebbene quantitativamente più modesta, è la reazione di transaminazione dell'alanina; tale reazione che avviene quasi esclusivamente a livello epatico è catalizzata dall'enzima alanin-amino-transferasi (ALT). A livello renale il piruvato è prodotto dal metabolismo della glutamina nel processo di ammoniogenesi. Fisiologicamente nelle cellule a metabolismo aerobico il piruvato a livello mitocondriale può seguire due vie metaboliche. La prima è la conversione ad acetil-coA attraverso una reazione di decarbossilazione ossidativa catalizzata da un complesso di tre enzimi, denominato piruvato deidrogenasi (PDC), che necessita di NAD<sup>+</sup>. L'acetil-CoA può entrare nel ciclo di Krebs con conseguente produzione di ATP, CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, oppure essere utilizzato in varie vie biosintetiche (acidi grassi, corpi chetonici, colesterolo, acetilcolina). La seconda via del piruvato è la gluconeogenesi a livello epatico e renale. L'ossidazione di una molecola di glucosio produce 2 molecole di ATP e due di piruvato la cui successiva ossidazione aerobica genera 36 molecole di ATP. In condizioni di alterazione della funzione ossidativa mitocondriale, come negli stati ipossici, aumenta la produzione di piruvato attraverso la stimolazione della glicolisi, indotta dalla riduzione del rapporto ATP/ADP, e diminuisce la sua utilizzazione in quanto il piruvato non procede verso il ciclo di Krebs e pertanto si accumula nel citosol. La sua conversione in lattato garantisce la rigenerazione di NAD<sup>+</sup> necessaria al mantenimento della glicolisi anaerobica che

in tali circostanze costituisce la principale fonte di ATP. Il rapporto lattato/piruvato è quindi direttamente proporzionale al rapporto NADH/NAD<sup>+</sup>. La concentrazione di H<sup>+</sup> intracellulare è un'altra variabile che influenza la produzione di lattato; è stato evidenziato in vitro che l'acidosi intracellulare inibisce l'enzima piruvatofosfofruttokinasi (PFK), limitando la glicolisi e quindi la produzione di piruvato e lattato; al contrario l'alcalosi sembra stimolare tale attività enzimatica (6-10). La concentrazione plasmatica di lattato è di circa 1 mEq/L, quella del piruvato di 0.1 mEq/L con un rapporto di 10:1. È stimato che la produzione di lattato è in media di 20 mEq/Kg/die; per un uomo di 70 Kg vengono prodotti e metabolizzati in media 1400 mEq/die di lattato pari a 1 mEq/min. Tutti i tessuti producono lattato dal glucosio specie quelli ad elevata attività glicolitica quali il muscolo scheletrico, gli eritrociti, l'intestino, l'encefalo, la cute. In particolari circostanze, ad esempio durante l'attività fisica sostenuta, la sua produzione può aumentare fino a 10 volte rispetto ai valori basali. Nonostante l'elevata velocità di sintesi, i livelli di lattato rimangono pressoché costanti grazie alla sua riutilizzazione da parte del fegato e del rene, che possono utilizzarlo come substrato per la gluconeogenesi, processo che richiede energia sottoforma di ATP e GTP oppure ossidarlo a CO<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O nel ciclo di Krebs. Questo ciclo del lattato, denominato ciclo di Cori, garantisce la continua disponibilità di glucosio soprattutto all'encefalo e agli eritrociti e ha un ruolo nell'equilibrio acido-base riutilizzando gli ioni H<sup>+</sup> associati alla produzione del lattato (5). Di base il 30-70% del lattato sintetizzato è rimosso dal fegato; la restante quota dal rene e dal muscolo. Il rispettivo contributo di questi organi può essere condizionato da vari fattori quali l'esercizio fisico, la disponibilità di glucosio ed ossigeno, la disfunzione epatica (11).

Tale meccanismo di ridistribuzione del potenziale energetico dei carboidrati, definito "shuttle del lattato", avverrebbe sia tra organi diversi che tra comparti cellulari nell'ambito di uno stesso tessuto o organo, come per esempio nel muscolo dove le fibrocellule rosse ossidano il lattato prodotto dalle fibrocellule bianche ad elevato flusso glicolitico. Il trasporto transmembrana del lattato è mediato dalla presenza di proteine trasportatrici non specifiche definite monocarboxylate transporters (MCTs) ed in particolare da MCT-1 e MCT-4 (12) (Fig. 1).

## Eziopatogenesi, fisiopatologia e clinica

L'acidosi lattica è la risultanza di un'eccessiva produzione di lattato (da parte di tessuti con attività glicolitica) e/o di una sua ridotta utilizzazione (da parte di tessuti con attività gluconeogenetica).

L'acidosi lattica viene distinta in due categorie:

**Tipo A** -caratterizzata da un'iperproduzione di lattato in condizioni di ipossia tissutale (attività muscolare anaerobia, ipoperfusione tissutale, ridotta disponibilità, rilascio o utilizzazione di ossigeno).

**Tipo B** -caratterizzata da un incremento di lattato in assenza di ipossia. Quest'ultima viene a sua volta suddivisa in tre sottotipi: il sottotipo **B1** comprende i casi associati a malattie quali il diabete, l'insufficienza epatica, l'insufficienza renale e le neoplasie. Il sottotipo **B2** secondario all'azione

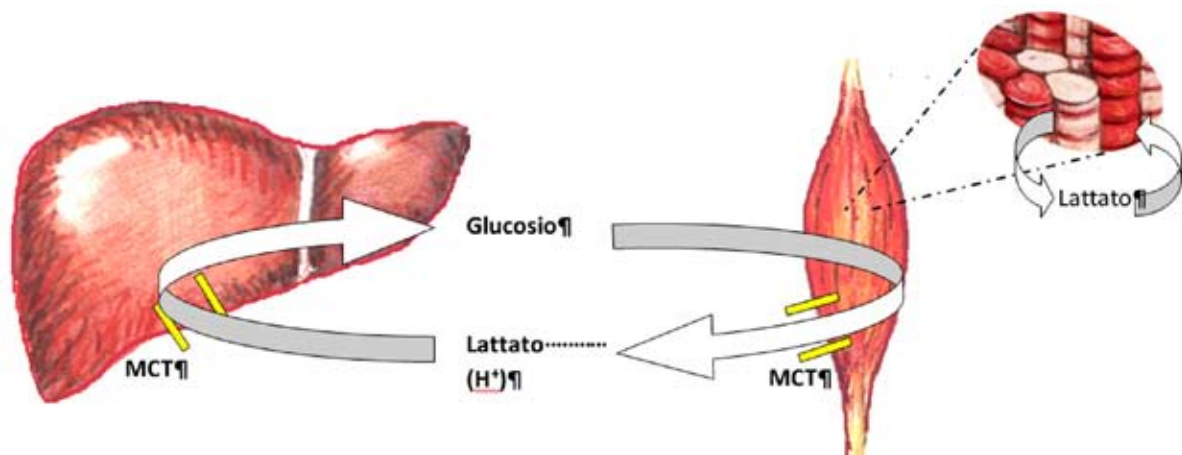


Fig. 1. Ciclo di Cori e shuttle del lattato. MCT= monocarboxylate transporters.

di farmaci e di sostanze tossiche come biguanidi e alcoli. Il sottotipo **B3** associato a deficit enzimatici congeniti (per esempio deficit della PDH).

Diverse condizioni cliniche vedono coinvolti entrambi i meccanismi patogenetici e tale classificazione risulta assai spesso semplicistica (13).

Varietà meno comune è l'acidosi da accumulo di D-lattato; quest'ultimo è un enantiomero levogiro del 2-idrossipropanoato, largamente prodotto dai batteri fermentativi intestinali. Nei mammiferi deriva dal metabolismo dei carboidrati, dei lipidi e delle proteine attraverso la via del metilglossale. Anche i mammiferi sarebbero capaci di metabolizzare il D-lattato a piruvato ad opera di un enzima stereospecifico (D-lattato deidrogenasi mitocondriale) (14, 15). Nell'uomo, il D-lattato è normalmente presente in concentrazioni nanomolari (11-70 nmol/L); in alcune condizioni tali livelli possono aumentare fino a determinare acidosi (D-lattato  $\geq 3$  mmol/L) (16). L'acidosi D-lattica è una condizione rara, in particolare descritta nell'ambito della sindrome da intestino corto. Il D-lattato prodotto dai lattobacilli viene metabolizzato da altri batteri della flora intestinale e utilizzato a scopo energetico dalle cellule coliche; il suo assorbimento risulta minimo. Dopo ampie resezioni intestinali, spesso nell'ambito della chirurgia bariatrica, un'elevata quota di carboidrati non assorbiti viene metabolizzata nel colon dalla flora fermentativa che prolifera in maniera abnorme con elevata produzione di acido L e D lattico (17). L'uso improprio di antibiotici, può indurre acidosi attraverso la selezione di batteri a metabolismo fermentativo (18). Un incremento della D-lattatemia al di sopra del range fisiologico è stato riscontrato nell'intossicazione da propilenglicole e in corso di chetoacidosi diabetica, sepsi e di eventi ischemici (19).

Discriminare gli effetti della riduzione del pH da quelli delle condizioni sottostanti l'acidosi lattica quali l'ipossiemia, la sepsi, le intossicazioni e l'ipoperfusione non risulta per nulla agevole (20). L'acidosi esercita vari effetti sulla funzione cellulare. Tra gli effetti negativi, quelli a carico dell'apparato cardiovascolare sembrano influenzare maggiormente l'outcome e includono la riduzione della contrattilità e dell'output cardiaco, la vasodilatazione,

l'ipotensione e l'effetto proaritmogeno. Come validato da studi su modelli animali e su preparati di miocardiociti umani la riduzione della contrattilità cardiaca sembra addebitabile alla compromissione dei legami actina-miosina, alla interferenza nel rilascio di ioni calcio o alla ridotta responsività delle proteine contrattili allo stesso ione (21-24). La comprensione di come l'acidosi agisca sull'apparato cardiovascolare risulta inficiata dalla concomitante stimolazione dell'asse simpatico-adrenergico che determina un incremento dell'output cardiaco. È stata inoltre riscontrata una ridotta reponsività alle catecolamine circolanti causata verosimilmente da una ridotta disponibilità recettoriale. I livelli di lattato avrebbero effetti indipendenti sulla funzione miocardica e determinerebbero un significativo incremento del tempo di picco della pressione sistolica e un ritardato rilasciamento del ventricolo sinistro (4).

L'acidosi potrebbe concorrere, inoltre, alla riduzione dell'attività leucocitaria e all'incremento delle citochine pro-infiammatorie, dei livelli di sodio e calcio intracellulari e anche alla riduzione della produzione di ATP secondaria all'inibizione della fosfofruttochinasi (PFK), all'induzione dell'apoptosi, con inevitabile compromissione della funzione cellulare e disfunzione d'organo (25-27).

Potenziati effetti positivi dell'acidosi includono l'aumento della cessione tissutale di ossigeno per l'effetto Bohr; questo meccanismo compensa in parte lo spostamento a sinistra della curva di dissociazione dell'emoglobina conseguente alla riduzione dei livelli di 2,3-difosfoglicerato secondaria all'acidosi stessa. Altro risultato positivo sarebbe l'incremento della quota di calcio ionizzato con probabile miglioramento della contrattilità miocardica (28). Entrambi questi risultati potrebbero giocare un ruolo di protezione in particolare nei pazienti critici. È stato evidenziato infatti che bassi valori di pH ritardano la morte cellulare in epatociti isolati in condizioni ipossiche, mentre la correzione del pH ne accelera la morte (29). L'acidosi limiterebbe, inoltre, l'estensione dell'area miocardica infartuata durante la ri-perfusione (30, 31) (Fig. 2).

Ulteriori approfondimenti si rendono necessari per una migliore definizione del ruolo del pH intra e/o extracellulare nella genesi della disfunzione cellulare e d'organo e quindi

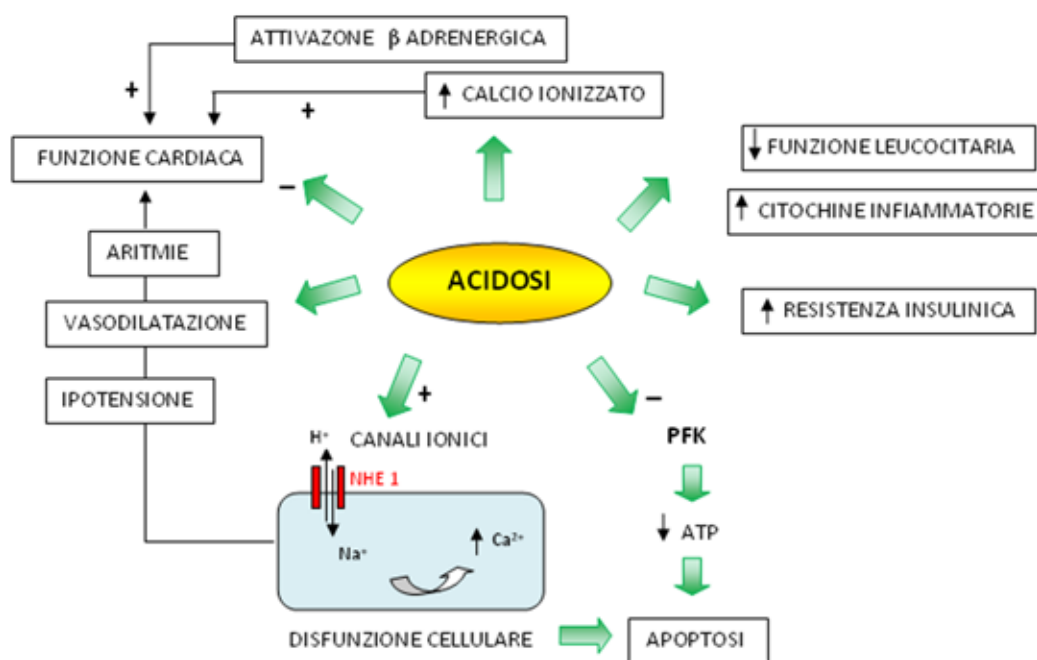


Fig. 2. Effetti dell'acidosi. (+) = attivazione/stimolazione (-) = inibizione NHE 1= sodium-hydrogen exchanger 1

della gestione terapeutica dell'acidosi, tenuto conto anche dei possibili effetti positivi di quest'ultima (32).

Le manifestazioni cliniche dell'acidosi lattica sono variabili e influenzate dalle condizioni patologiche che ne sono alla base. È caratterizzata dai sintomi e segni dell'acidosi metabolica quali malessere generale, nausea, vomito, respiro di Kussmaul, alterazioni dello stato di coscienza, tachicardia e ipotensione associati ad alterazioni dell'EAB comprendenti acidemia, ipobicarbonatemia, ipocapnia, aumento dell'anion-gap e squilibri elettrolitici quali iperkaliemia, iperfosfatemia, iperuricemia (5). Si osserva inoltre l'incremento dei livelli plasmatici di aminoacidi quali: alanina, valina, lisina e leucina (33, 34). La diagnosi è confermata dai valori di lattato >5 mmoli/litro mentre concentrazioni di lattato tra 2-5 mmoli/litro hanno incerto significato clinico. Se nei soggetti normali il gradiente artero-venoso di lattato è minimo, in condizioni di instabilità circolatoria il pH arterioso potrebbe sottostimare la reale entità dell'acidosi, anche in considerazione dei maggiori livelli venosi di  $\text{CO}_2$ , aumentati anche a seguito all'eventuale somministrazione di bicarbonato. Nello specifico durante le manovre di rianimazione cardiopolmonare è stato spesso riscontrato un normale pH arterioso di contro alla severa acidemia venosa. La valutazione su sangue venoso centrale potrebbe quindi definire più realisticamente lo stato acido-base del milieu tissutale (32, 35).

### Lattato e pazienti critici

Le acidosi a gap anionico (AG) aumentato, inclusa l'acidosi lattica, sono comuni nei pazienti critici. Poiché sono frequenti i casi di LA con AG normale, spesso sottostimato per la concomitante ipoalbuminemia, è preferibile utilizzare precocemente nell'iter diagnostico i valori di lattatemia. Nelle unità di terapia intensiva LA è di frequente associata a shock, sepsi, insufficienza epatica, asma, neoplasie, terapia farmacologica (inibitori della trascrittasi inversa, epinefrina, metformina) (36).

Routinariamente è considerata nei limiti di norma una concentrazione arteriosa di lattato arterioso pari a  $1 \pm 0,5$  mmol/l e fino a 2 mmol/l nei pazienti critici (11, 37); tuttavia anche condizioni di iperlattatemia relativa, con concentrazioni di lattato entro il range della normalità, sembrano essere indipendentemente associate all'incremento della mortalità ospedaliera, così come elevati livelli di lattato all'ammissione in unità di terapia intensiva (38). Indici dinamici che descrivono non solo l'entità ma anche la durata e il trend dell'iperlattatemia avrebbero maggiore valore predittivo per l'outcome in particolare il  $\text{LAC}_{\text{TW24}}$  (time weighted average lactate) e il  $\text{LAC}_{\Delta 24}$  (change in lactate/24 h). Risulta dimostrato che per ogni incremento di 1 mmol/L di questi ultimi il rischio di mortalità ospedaliera aumenterebbe rispettivamente del 37% e del 15% (39). In soggetti con insufficienza cardiorespiratoria la clearance del lattato valutata

ogni due ore può essere considerata indicatore di mortalità e sarebbe assai utile nella scelta della strategia terapeutica. In particolare una clearance a 2 ore  $>15\%$  è marker positivo di outcome (40). In pazienti chirurgici l'iperlattatemia sembra correlata al rischio di mortalità intra-operatoria e nel decorso post-operatorio (41).

**Shock-** Nei pazienti con shock cardiogeno l'aumentato rapporto lattato/piruvato, già evidenziabile in fase precoce, correla con la mortalità (42).

Nello shock ipovolemico e cardiogeno l'iperlattatemia è indice dell'ipoperfusione tissutale. Le forme di LA su base ipossico-ischemica rientrano tra le "very fast acid acidosis" con una produzione di  $H^+$  pari a 30-70 mmol/min. Diverse osservazioni identificano nella ridotta disponibilità di ossigeno il meccanismo principale nella produzione del lattato in assenza di una significativa riduzione della sua clearance epatica (43). Tuttavia in modelli sperimentali di shock emorragico, l'iperlattatemia sarebbe relata anche alla stimolazione della glicolisi e della glicogenolisi a livello muscolare per attivazione della pompa sodio-potassio, secondaria agli aumentati livelli circolanti di epinefrina (44). La somministrazione combinata di alfa e beta-bloccanti sembrerebbe ridurre i livelli di lattato che invece aumenterebbero in seguito all'uso del solo beta-bloccante; in entrambi i casi la perfusione tissutale non risulterebbe alterata (45).

**Sepsi-** Nei pazienti critici la sepsi è la principale causa di LA osservata sia in condizioni di instabilità emodinamica che in apparente adeguata perfusione e ossigenazione tissutali (46). Nella sepsi la usuale distinzione tra acidosi lattica di tipo A e B risulta alquanto semplicistica. Nella genesi dell'iperlattatemia sarebbero, infatti, coinvolti meccanismi ipossici e non-ipossici, tuttavia il loro rispettivo contributo non risulta definito. L'incremento dei valori di lattato potrebbe essere secondario sia a una sua aumentata produzione (attraverso il metabolismo anaerobio nei tessuti ipoperfusi e/o attraverso la stimolazione della glicolisi aerobia da parte dei mediatori di flogosi), che a una sua ridotta clearance (47).

In soggetti emodinamicamente stabili l'ipossia può essere determinata dalla maggiore richiesta di ossigeno tissutale e da alterazioni del microcircolo con ridotta estrazione cellulare di ossigeno; questi meccanismi configurano il cosiddetto "shock criptico", condizione in cui è presente ipossia tissutale nonostante una normale pressione arteriosa, mantenuta tale da meccanismi compensatori quali l'iperattivazione adrenergica (48). L'ipotesi secondo cui in corso di sepsi gli aumentati livelli di lattato riflettano solo una condizione di ipossia tissutale è stata messa in dubbio dall'evidenza del ruolo della stimolazione  $\beta_2$  adrenergica nell'aumentare la produzione di acido lattico, attraverso l'esaltata glicolisi, che eccede la capacità ossidativa mitocondriale. In soggetti settici con normali valori di pressione arteriosa e di lattatemia, la concentrazione di lattato muscolare correla positivamente con i livelli circolanti di epinefrina e con il rischio di sviluppare shock settico. Altre osservazioni hanno sottolineato il ruolo dell'attivazione della pompa  $Na^+/K^+$  muscolare nella stimolazione della glicolisi,

indotta dalla deplezione di ATP; a tal proposito in modelli di shock settico è stato evidenziato che l'ouabaina, inibitore della sodio-potassio ATP-asi, ridurrebbe la produzione di acido lattico (49-50). Studi effettuati su modelli animali di sepsi, hanno evidenziato ridotti livelli di ATP nel tessuto muscolare, nonostante un'adeguata funzione mitocondriale ed inoltre la ridotta attività funzionale del complesso PDH potrebbe concorrere all'iperlattatemia (51, 52).

Ricerche condotte su volontari sani in seguito alla somministrazione di lipopolisaccaride (LPS), hanno fatto ipotizzare che gli elevati livelli di lattato ematico potrebbero risultare secondari ad una sua maggiore produzione correlata all'incremento delle citochine infiammatorie (47). Anche il parenchima polmonare, in seguito alla stimolazione da parte dei mediatori flogistici, in corso di ALI e ARDS potrebbe contribuire alla iperlattatemia (53-55).

La ridotta sintesi di ATP secondaria a disfunzioni mitocondriali, condizione denominata "ipossia citopatica", avrebbe un ruolo di certo non marginale nello sviluppo di iperlattatemia (56). L'alterata respirazione cellulare in corso di sepsi sarebbe secondaria all'effetto inibitorio degli elevati livelli dei radicali dell'ossido nitrico (NO) sui componenti della catena respiratoria. La sepsi induce infatti una maggiore attività della iNOS con elevata sintesi di NO e dei suoi radicali, responsabili dell'inibizione del citocromo  $a_3$ , che è il complesso terminale della catena di trasporto degli elettroni. Ulteriore meccanismo responsabile dell'ipossia citopatica potrebbe essere la riduzione della disponibilità di  $NAD^+$  conseguente all'attivazione dell'enzima poli ADP-ribosio polimerasi 1 (PPAR-1) da parte dei radicali del NO (57). Gli elevati livelli di nitriti, nitrati e  $TNF-\alpha$ , riscontrati in corso di sepsi e shock settico correlano in modo positivo con la severità del quadro clinico (58). Ricerche su modelli sperimentali di sepsi indotta da LPS hanno evidenziato un miglioramento del metabolismo energetico secondario alla somministrazione di inibitori della iNOS e della NOS-1 (59) (Fig. 3).

In soggetti settici emodinamicamente stabili con iperlattatemia moderata è stata altresì osservata una riduzione della clearance epatica del lattato rispetto a soggetti settici con normali livelli di lattato. La riduzione del flusso epatico sarebbe responsabile della ridotta clearance del lattato e della sua maggiore sintesi (46, 60). Nei pazienti settici ricoverati in unità di terapia intensiva i livelli di lattato sarebbero predittori di mortalità indipendentemente dalla presenza di disfunzione d'organo e di shock (61). In soggetti con sospetta sepsi, i valori di lattato stratificati per i valori tensivi arteriosi, si correlano in modo significativo con la mortalità a 28 giorni; in particolare in quelli normotesi con livelli di lattato  $\geq 4$  mmol/L la mortalità sarebbe del 15% rispetto ai normotesi e con valori inferiori a 4 mmol/l la cui mortalità è del 2% (48). Secondo altri studi in condizioni di sepsi e instabilità emodinamica, un incremento della lattatemia di 1 mmol/L si associa ad un aumento di 1,5 volte della mortalità (62). Il rilievo precoce dell'incremento dei livelli tissutali di lattato, effettuato attraverso microdialisi del tessuto adiposo sottocutaneo, che precede l'iperlattatemia e le manifestazioni emodinamiche nel corso della sepsi potrebbe migliorare la gestione terapeutica e l'outcome (63).

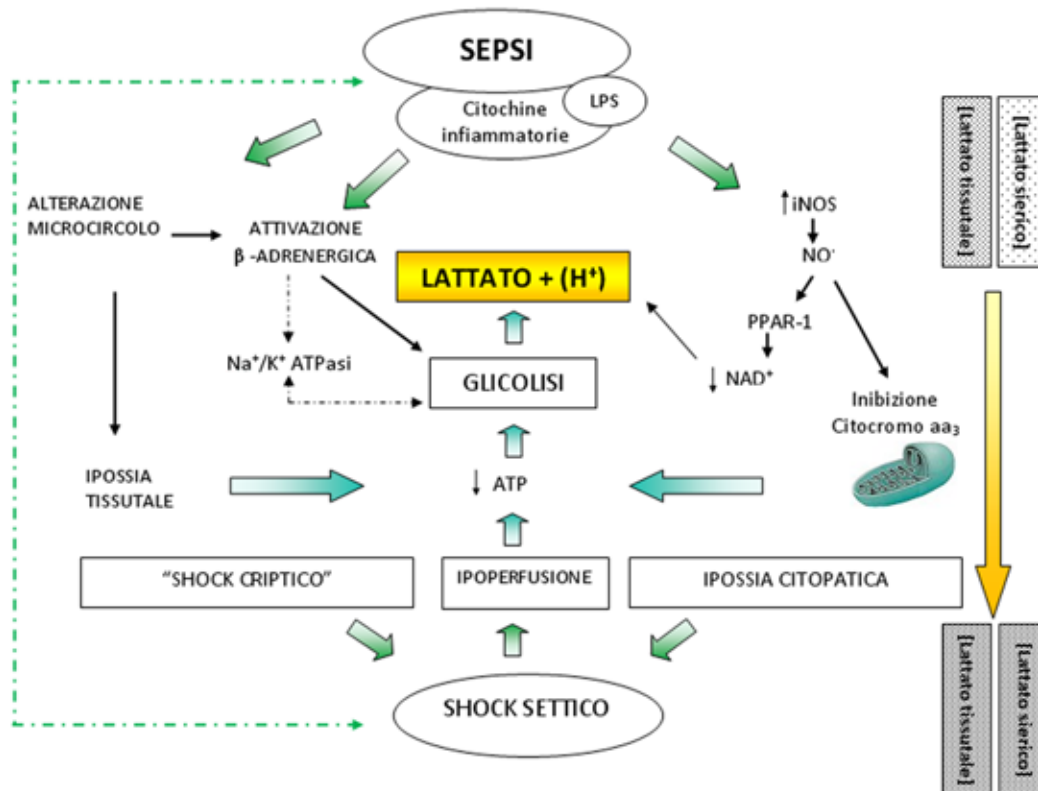


Fig. 3. Sepsis e iperproduzione di lattato.

### Acidosi lattica e neoplasie

L'acidosi lattica di tipo B è stata riscontrata in soggetti affetti da neoplasie e sembra essere un fattore prognostico negativo (64-66). L'acidosi lattica è stata descritta nel 1963 in soggetti leucemici (67) e da allora è stata spesso osservata nell'ambito di neoplasie ematologiche (68-72) soprattutto nei linfomi non Hodgkin e più raramente in neoplasie non ematologiche (73-76). Una ipotesi patogenetica potrebbe riguardare la disfunzione epatica determinata dalla presenza di lesioni ripetitive con ridotta clearance del lattato. Tuttavia il riscontro di diversi casi di LA in assenza di secondarismi epatici suggerisce il coinvolgimento di altri meccanismi quali il deficit di tiamina (77) e la possibile microembolizzazione di cellule neoplastiche con secondaria ipoperfusione tissutale (78). Di recente molte evidenze supportano anche il ruolo dell'ischemia del tessuto neoplastico ma soprattutto dell'alterato metabolismo delle cellule neoplastiche (76). È noto che quelle proliferanti esprimono un fenotipo metabolico, denominato effetto Warburg, caratterizzato da un incremento della glicolisi non associata alla fosforilazione ossidativa, anche in condizioni di normale ossigenazione con conseguente elevata produzione di lattato che può raggiungere valori di 40 mM (65) rispetto ai valori di 1,8-2 mM riscontrati nei tessuti normali. Tale esponenziale flusso glicolitico verrebbe indotto dall'espressione di diversi geni tra cui HIF-1 (hypoxia-inducible transcription factor-1), c-Myc, AMPK (AMP-activated protein kinase) (79). Detto meccanismo offrirebbe alle cellule neoplastiche un vantag-

gio proliferativo (80); si assiste infatti ad una redistribuzione dei carboidrati in diverse vie biosintetiche quali la via dei pentoso-fosfati per la sintesi del DNA, la sintesi di alanina dal piruvato, e la sintesi di aminoacidi e lipidi dagli acidi organici sottratti al ciclo di Krebs. Da recenti segnalazioni è anche emerso il ruolo svolto dal lattato come substrato del metabolismo ossidativo delle cellule tumorali (81, 82), come "signal molecule" nelle cellule neoplastiche ed endoteliali (83-85) e come fattore promuovente l'angiogenesi e quindi la crescita e la progressione neoplastica (86, 87). Questi effetti sono da ascrivere all'azione dei trasportatori di membrana (MCT) responsabili del trasporto non specifico di lattato associato a protoni attraverso le membrane cellulari dei tessuti normali e neoplastici (88). Come è noto essi mediano la redistribuzione del lattato dalle cellule ad elevata attività glicolitica alle cellule ossidative, meccanismo noto come "shuttle del lattato" descritto tra le fibrocellule muscolari bianche (glicolitiche) e rosse (ossidative) e recentemente identificato anche tra i neuroni e gli astrociti (89). Con un meccanismo analogo è stata descritta una ipotetica "simbiosi" tra le cellule neoplastiche e tra queste ultime e le cellule stromali. Le cellule neoplastiche localizzate in prossimità dei vasi, utilizzerebbero il lattato prodotto dalle cellule neoplastiche ad elevato flusso glicolitico, site in aree meno vascularizzate, anche in presenza di glucosio che rimarrebbe a disposizione di queste ultime (89, 90). Il trasporto del lattato e dei protoni verso l'ambiente extracellulare eviterebbe l'acidificazione e la morte della cellula neoplastica che si caratterizza per un pH intracellulare neu-



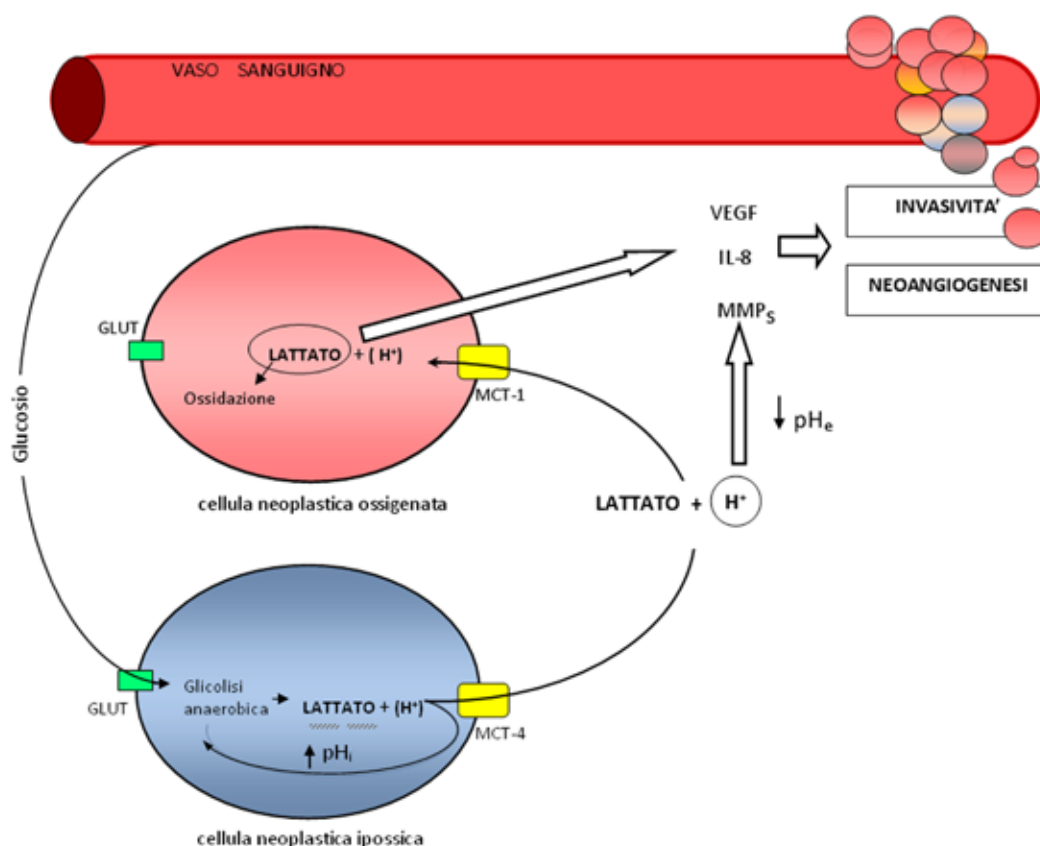


Fig. 4. Ruolo dell'acido lattico nella progressione neoplastica.

tro o lievemente alcalino che stimola la glicolisi. L'acidità dell'ambiente extracellulare avrebbe un ruolo nel processo angiogenetico e quindi di invasione e metastatizzazione attraverso la maggiore espressione di Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), IL-8 e l'attivazione di proteasi tra cui le metalloproteasi (MMPs) (91-96).

Il ruolo del lattato come "signal molecule", in particolare nella promozione dell'angiogenesi è stato documentato nel processo di guarigione delle ferite. Con analoghi meccanismi, nei tessuti neoplastici il lattato indurrebbe una maggiore espressione del VEGF e della IL-8, indotta dall'aumento dei radicali liberi dell'ossigeno (ROS), dall'attivazione di HIF e del fattore nucleare NF- $\kappa$ B. Tali evidenze risultano suffragate da studi su cellule neoplastiche in seguito all'uso di anticorpi anti IL-8 e su cellule con deficit o inibizione di MTC-1 che hanno mostrato una minore crescita e invasività (83-85; 97-98) (Fig. 4).

#### Acidosi lattica e malattia diabetica

La malattia diabetica è di per sé un fattore di rischio di LA ed è stata riscontrata con maggiore incidenza nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) rispetto ai non diabetici indipendentemente dal trattamento con metformina (99).

**Chetoacidosi diabetica-** L'iperlattatemia e l'acidosi lattica sono spesso associate alla chetoacidosi diabetica (DKA) in particolare nei pazienti critici. Il meccanismo patogenetico

non è del tutto chiaro; l'evidenza di una correlazione positiva tra i livelli di lattato e quelli di glucosio suggerisce che LA potrebbe essere non solo conseguenza dell'ipoperfusione, associata alla chetoacidosi, ma anche dell'alterato metabolismo del glucosio (100). Ipotesi alternative sottolineano, inoltre, il ruolo della controregolazione adrenergica in corso di DKA. La produzione di epinefrina, infatti, stimolerebbe l'attività della pompa  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  generando eccesso di lattato (101). L'elevata prevalenza di iperlattatemia o LA non sembra, tuttavia, modificare la mortalità in corso di DKA. Questa sarebbe più bassa (3,7%) rispetto ai soggetti settici con pari livelli di lattato (28%). I livelli di lattato da soli non sarebbero, quindi, predittori di mortalità; l'iperlattatemia dovrebbe essere quindi valutata nel contesto clinico generale (48-102).

**Acidosi lattica e metformina-** La metformina è un farmaco di prima scelta nel trattamento del DM 2. La sua azione terapeutica si esplica attraverso vari meccanismi quali l'inibizione della gluconeogenesi epatica, l'incremento dell'utilizzazione periferica di glucosio (indotta dalla maggiore espressione dei trasportatori di membrana GLUT1 e GLUT4) e la riduzione del suo assorbimento intestinale. Tale molecola non è sottoposta a metabolismo epatico ed è eliminata quasi esclusivamente per via renale. Nel paziente con DM2 l'impiego di metformina si associa a una minore mortalità per malattie cardiovascolari e non rispetto alle sulfaniluree e all'insulina (NNT=14/10 anno) (103). Lo sviluppo di acidosi lattica è uno degli effetti avversi del trattamento con metformina, sebbene meno frequente rispetto alla fenformina. L'incidenza dell'acidosi

lattica indotta da metformina (MALA) in soggetti con DM 2 è stata stimata essere pari a 3-9 casi per 100.000 pazienti/anno con mortalità intorno al 50%. Secondo dati della letteratura tale incidenza sarebbe sottostimata (104) e raggiungerebbe invece i 57 casi per 100.000 pazienti/anno (105). Tuttavia i dati appaiono contrastanti; una metanalisi di 194 studi non ha evidenziato alcun caso di LA in 35.000 pazienti/anno in trattamento con metformina (106). Non è chiaro inoltre se la metformina di per sé sia in grado di indurre acidosi lattica nei soggetti affetti da DM2 (107, 108). Nella maggior parte dei casi la metformina potrebbe non essere la causa primitiva di LA ma contribuire invece alla severità di quest'ultima in presenza di condizioni cliniche responsabili dell'aumento dei livelli di lattato o della ridotta escrezione della molecola, quali l'insufficienza cardiaca e respiratoria, l'insufficienza epatica e renale e la sepsi, considerate quindi controindicazioni al trattamento con metformina. D'altra parte casi di overdose da metformina, a scopo suicida, evidenzerebbero il ruolo di tale farmaco nella genesi dell'acidosi lattica in assenza di fattori di rischio e/o patologie concomitanti (2). MALA è stata riscontrata in soggetti con insufficienza renale acuta secondaria a deplezione di volume responsabile dell'accumulo del farmaco. I livelli di lattato sarebbero correlati positivamente alla concentrazione plasmatica di metformina e di creatinina (109). È stato altresì osservato che la presenza di disfunzione renale cronica (da lieve a moderata) preesistente all'evento acuto non influenza il grado di acidosi né la mortalità in tali soggetti. Sebbene l'uso di metformina in pazienti con insufficienza renale cronica di grado moderato sia controindicato, i benefici di tale trattamento potrebbero superare il potenziale rischio di MALA (110, 111). La patogenesi della MALA, complessa e non del tutto chiara, sembra correlata agli stessi meccanismi alla base degli effetti terapeutici. Nello specifico le biguanidi determinerebbero un'alterazione della respirazione mitocondriale (mediata da un'inibizione tempo e concentrazione dipendente del complesso 1 della catena respiratoria), prevalentemente a livello epatico, con successiva riduzione della gluconeogenesi e quindi della clearance del lattato (112). Inoltre la ridotta disponibilità di ATP determinerebbe un incremento del flusso glicolitico con conseguente produzione di lattato. Il fegato svolgerebbe quindi un ruolo di rilievo nella genesi della MALA. Studi su modelli murini hanno sottolineato il ruolo di una proteina, organic cation transporter (Oct 1), espressa soprattutto a livello della membrana dell'epatocita, nel trasporto intracellulare delle biguanidi. Nei topi con deficit genetico di tale trasportatore sono stati evidenziati ridotti livelli plasmatici di lattato rispetto ai topi wild-type a parità di concentrazione plasmatica di metformina (113). Studi su soggetti con MALA in condizioni di normale ossigenazione, sottolineano l'alterazione della respirazione mitocondriale attraverso l'evidenza di un ridotto consumo di ossigeno inversamente correlato ai livelli plasmatici di metformina e di lattato (109). Anche l'incremento della produzione di lattato nei tessuti periferici, conseguente alla maggiore utilizzazione del glucosio mediata dalla metformina, contribuirebbe allo sviluppo di MALA. Resta comunque non chiaro il ruolo della metformina nella patogenesi dell'acidosi in presenza di condizioni cliniche associate al rischio di LA e molti casi potrebbero essere quindi etichettati in modo improprio come MALA (114).

## Acidosi lattica e intossicazioni da alcoli

L'acidosi lattica può contribuire, in maniera variabile, all'acidosi metabolica e alla sintomatologia clinica associata all'intossicazione da alcuni alcoli quali il glicole etilenico, il metanolo, il propilenglicole, l'alcool etilico e l'isopropanolo. Il metabolismo degli alcoli prevede una prima reazione comune catalizzata dall'enzima alcool deidrogenasi (ADH) a livello epatico e l'eliminazione è soprattutto renale. L'intossicazione da **glicole etilenico**, comunemente usato nei liquidi antigelo, costituisce il 2% dei casi di avvelenamento negli USA. Esso viene ossidato dall'ADH a glicolaldeide la quale viene quindi convertita in acido glicolico, e successivamente attraverso reazioni intermedie, in acido gliossilico e acido ossalico; l'accumulo di acido glicolico è primariamente responsabile dell'acidosi metabolica; il glicolato inoltre, determinando alterazione della respirazione cellulare, può indurre acidosi lattica. L'ossalato prodotto, in combinazione con il calcio, si deposita a livello renale, cerebrale, cardiaco e polmonare determinando disfunzione di tali organi (115). L'intossicazione da **metanolo**, frequentemente utilizzato in sostituzione dell'alcool etilico, rappresenta circa l'1% dei casi di avvelenamento negli USA. Il metanolo viene ossidato dall'ADH con produzione di NADH e formaldeide e quindi acido formico. L'inibizione della respirazione mitocondriale causata dal formato, in associazione all'incremento del rapporto NADH/NAD<sup>+</sup> conseguente all'ossidazione del metanolo, determinerebbe accumulo di acido lattico. Quest'ultimo meccanismo spiegherebbe il possibile incremento di acido lattico in corso di chetoacidosi secondaria a intossicazione da etanolo (115-117).

Il **propilenglicole** è usato come solvente nella formulazione di diversi farmaci quali fenitoina, diazepam, lorazepam, fenobarbital, idralazina, digossina, nitroglicerina, trimetoprim-sulfametoxazole. Casi di acidosi lattica sono stati osservati in seguito a somministrazione parenterale, di benzodiazepine soprattutto lorazepam (118-120). Il propilenglicole viene ossidato dall'ADH in DL-aldeide lattica dalla quale, attraverso l'aldeide deidrogenasi, viene prodotto sia L-lattato che D-lattato. L'intossicazione si verifica per concentrazioni sieriche di propilenglicole > 100 mg/dl soprattutto allorché risulta presente un'alterata funzionalità epatica e/o renale. L'entità di tale acidosi è in genere lieve/moderata e regredisce con la sospensione del farmaco (121).

L'intossicazione da **isopropanolo** può associarsi a severa ipotensione arteriosa che in alcuni casi può indurre LA secondaria all'ipoperfusione tissutale. Le intossicazioni descritte se non prontamente riconosciute e adeguatamente trattate possono essere gravate da un'elevata morbilità e mortalità. Un forte sospetto clinico è utile per una diagnosi precoce. Le strategie terapeutiche prevedono l'emodialisi con eliminazione degli alcoli e dei loro metaboliti, l'eventuale somministrazione di basi e l'uso di etanolo o del fomepizolo. Queste ultime sostanze, grazie alla maggiore affinità nei confronti dell'ADH, riducono la biotrasformazione degli alcoli e quindi dei metaboliti tossici (115).

### Acidosi lattica da deficit di tiamina

Il deficit di tiamina, notoriamente associato alla sindrome di Wernicke-Korsakoff e al beri-beri, è una possibile causa,



spesso misconosciuta, di acidosi lattica. Tale deficit, che se non trattato può associarsi a mortalità elevata, si riscontra nei pazienti critici con malnutrizione cronica, negli alcolisti, nei pazienti sottoposti a nutrizione parenterale. La tiamina è essenziale nel metabolismo del glucosio in quanto cofattore di tre enzimi glicolitici: PDH, alfa-chetoglutarato deidrogenasi e transchetolasi. L'acidosi lattica sarebbe conseguente alla ridotta ossidazione del piruvato da parte della PDH. Inoltre la minore disponibilità di succinil-CoA nel ciclo di Krebs, per minore attività dell'alfa-chetoglutarato, determina una ridotta sintesi di ATP che stimola la glicolisi. La somministrazione di tiamina per via parenterale normalizza rapidamente l'iperlattatemia (122, 123).

### Acidosi lattica nell'asma e nella terapia dell'immunodeficienza acquisita

Un transitorio incremento dei livelli di lattato con o senza acidosi è stato segnalato in soggetti asmatici come conseguenza della ridotta disponibilità di  $O_2$  a carico dei muscoli respiratori durante l'episodio acuto (LA tipo A), come conseguenza della terapia con  $\beta_2$  agonisti (LA tipo B) e dell'alcalosi intracellulare (124, 125).

L'iperventilazione in corso della crisi asmatica induce alcalosi respiratoria; l'alcalosi attraverso l'attivazione della PFK stimolerebbe la produzione di piruvato, NADH e quindi di lattato. L'acidosi lattica è stata osservata nei soggetti con severa broncostenosi associata a ipossia, i cui livelli sembrerebbero essere inversamente correlati all'anion gap (126). Anche la produzione di lattato legata alla fatica dei muscoli respiratori contribuirebbe allo sviluppo di acidosi. Diversi studi hanno sottolineato il ruolo dei  $\beta_2$ -agonisti il cui impiego, per via parenterale e/o inalatoria, indurrebbe iperlattatemia o acidosi in assenza di ipossia, shock o patologie associate (127, 128).

La glicogenolisi e la gluconeogenesi, indotte dalla stimolazione  $\beta$  adrenergica, determinano aumento dei livelli di piruvato la cui conversione in lattato è favorita dalla contemporanea inibizione della PDH e dall'incremento dei livelli di acetil-CoA conseguente alla stimolazione della lipolisi. Inoltre i glucocorticoidi e i teofillinici, spesso usati in associazione ai  $\beta$  agonisti, aumentando i livelli intracellulari di cAMP ne amplificerebbero gli effetti. Sebbene l'acidosi lattica sia spesso considerata fattore prognostico negativo nei pazienti critici, nei soggetti con episodio acuto di asma l'incremento dei livelli di lattato secondario all'uso dei broncodilatatori non sarebbe indicatore di gravità e regredirebbe alla sospensione della terapia (128, 129).

Nei soggetti con HIV l'acidosi lattica e l'iperlattatemia costituiscono frequenti effetti avversi della terapia antiretrovirale con farmaci inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI), soprattutto stavudina e didanosina. Le incidenze di iperlattatemia e di LA associate all'assunzione di NRTI, secondo alcuni studi, raggiungerebbero rispettivamente i 20,2 casi/1000/anno e i 10,6 casi/1000/anno. Il sesso femminile e l'elevato peso corporeo sembrano essere fattori di rischio predisponenti a tali eventi avversi che in genere si manifestano dopo un periodo di trattamento relativamente lungo (3-20 mesi). Gli elevati livelli di lattato sarebbero conseguenza dell'alterata fosforilazione ossidativa secon-

daria all'inibizione NRTI-mediata della DNA polimerasi mitocondriale. Mentre l'iperlattatemia sembra avere una buona prognosi, la mortalità legata all'acidosi lattica secondaria al trattamento con NRTI è elevata e si correla con i livelli di lattato ematico. Strategie terapeutiche prevedono la sospensione del farmaco in associazione ad alcune misure di supporto quali l'idratazione e la dialisi (130, 131).

### Acidosi lattica congenita

Con il termine acidosi lattica congenita (CLA) si identifica un gruppo di deficit enzimatici che compromettono il normale metabolismo mitocondriale, caratterizzato da un accumulo di lattato, da un progressivo deterioramento neurologico e muscolare e morte nei primi anni di vita. L'incidenza stimata negli USA è di circa 250 casi/anno (132). Le mutazioni più frequentemente identificate coinvolgono il complesso piruvato deidrogenasi (PDC), uno o più enzimi della catena respiratoria e più raramente enzimi del ciclo degli acidi tricarbossilici e della gluconeogenesi. Il PDC è costituito da 3 subunità: la piruvato deidrogenasi (E1, etero tetramero di 2 subunità  $\alpha$  e di 2 subunità  $\beta$ , la diidropoliamide transacetilasi (E2), la diidropoliamide deidrogenasi (E3) e la sua proteina di legame (BP). Le mutazioni che riguardano il PDC sono eterogenee; la maggior parte coinvolge il gene, localizzato sul cromosoma X, codificante la subunità  $\alpha$  della E1 (133). Le mutazioni a carico dei geni codificanti le subunità della catena respiratoria, caratterizzate a livello molecolare, coinvolgono soprattutto il DNA mitocondriale. Sono state identificate mutazioni dell'RNA transfer mitocondriale nell'80% dei casi di sindrome MELAS (encefalopatia mitocondriale, acidosi lattica, episodi simil-stroke). Tuttavia nella maggior parte dei casi il deficit enzimatico non risulta identificato. Mutazioni a carico delle subunità del sistema PDC, che ne alterano la funzione, determinano una minore ossidazione del piruvato con conseguente accumulo di lattato e una ridotta disponibilità di ATP; quest'ultima è secondaria alla incompleta ossidazione dei carboidrati e alla minore disponibilità di equivalenti riducenti (NADH,  $FADH_2$ ) a livello della catena respiratoria. Ciò è rilevante per le cellule neuronali le cui funzioni sono strettamente dipendenti dall'ossidazione del glucosio. Nei difetti della catena di trasporto degli elettroni è alterata l'ossidazione di NADH e  $FADH_2$  con ridotta produzione di ATP. Ne deriva, inoltre, un aumentato rapporto NADH/NAD<sup>+</sup> che inibisce l'attività di PDC e determina l'incremento del rapporto lattato/piruvato (134).

Nonostante lo spettro di manifestazioni cliniche sia ampio, il fenotipo più comune comprende un'insorgenza quasi sempre nel primo anno di vita caratterizzato da ritardo mentale e ipotonia, alterazioni cerebrali, quali ventricolomegalia e disgenesia del corpo calloso, encefalopatia necrotizzante subacuta e acidosi lattica con rapporto lattato/piruvato  $\leq 20$  (133). Il trattamento dei pazienti affetti da CLA è deludente e non supportato da evidenze certe. L'integrazione con vitamine e cofattori (carnitina, tiamina, biotina, coenzima Q, tocoferolo) è utilizzata nel tentativo di stimolare l'attività enzimatica residua. Una dieta chetogenica ad elevato contenuto lipidico costituirebbe una fonte alternativa di acetilCoA e sembrerebbe ridurre la lattatemia sebbene con

benefici limitati. Diversi dati della letteratura sottolineano il ruolo del dicloroacetato (DCA) nel trattamento della acidosi lattica (135). Tale sostanza incrementando l'attività del PDC riduce i livelli di lattato e pertanto il suo uso cronico potrebbe essere di beneficio nei pazienti con CLA (136, 137).

### Terapia

L'identificazione e il tentativo di rimozione della causa dell'acidosi sono prioritari nella gestione terapeutica dell'acidosi lattica che deve mirare alla correzione del disordine specifico. La somministrazione di fomepizolo e/o il trattamento dialitico risultano efficaci in corso di acidosi lattica secondaria a intossicazione da alcoli; in corso di acidosi lattica farmaco-indotta, la sospensione del trattamento è spesso risolutiva. Di particolare importanza è, quindi, l'identificazione del contesto clinico; al riscontro di acidosi lattica può non seguire alcun trattamento come in seguito ad uno strenuo esercizio fisico. Argomento dibattuto riguarda il ruolo del bicarbonato associato ai provvedimenti mirati ai meccanismi di innesco dell'acidosi. A tal riguardo esistono diverse linee di pensiero spesso discordanti. Se da un lato l'evidenza di disfunzione cellulare indotta dalla riduzione del pH intracellulare suggerisce l'uso di terapia con alcali, dall'altro i dati sull'effetto dei **bicarbonati** sulla funzione cardiovascolare e sulla mortalità sono conflittuali. Alcuni autori sembrano escludere ogni possibilità alla terapia con alcalini in ogni varietà di acidosi lattica in quanto,

come emerso in studi condotti su modelli animali e umani di acidosi lattica su base tossica e ipossico-ischemica, tale terapia non avrebbe alcun vantaggio sull'emodinamica e sulla mortalità rispetto all'infusione di soluzione di NaCl. Inoltre gli alcalini stimolerebbero di per sé la produzione di lattato attraverso la disinibizione della PFK e ne ridurrebbero la clearance attraverso l'inibizione della PC secondaria all'acidosi "paradosa" intracellulare. Questa risulterebbe secondaria all'aumento della  $\text{CO}_2$  prodotta in seguito all'azione tampone del bicarbonato sugli  $\text{H}^+$ . L'acidosi intracellulare ridurrebbe a sua volta l'inotropismo cardiaco (4). In modelli murini in condizioni di normale perfusione tissutale l'iperlattatemia indotta sembra peggiorare dopo infusione di bicarbonato (143).

Altri effetti secondari quali: sovraccarico di volume, iperosmolarità, alcalemia da rebound, annullamento dell'effetto Bohr, riduzione della quota di calcio ionizzato con effetto proaritmogeno e depressivo sulla contrattilità miocardica, non favoriscono l'uso dei bicarbonati (4; 144). Altri, nonostante l'assenza di evidenze certe sulla reale efficacia, ne giustificano l'utilizzo specie per valori di  $\text{pH} < 7,10$  (145).

Secondo altri autori nell'acidosi lattica a genesi ipossica, gli alcali sarebbero da impiegare in quanto, rimuovendo l'inibizione  $\text{H}^+$ -mediata della PFK con riattivazione della glicolisi, manterrebbero una seppur minima disponibilità cellulare di ATP (Fig. 5). Tali vantaggi, tuttavia, si avrebbero solo in seguito ad un elevato carico di alcali con ulteriore rischio di effetti secondari; questi ultimi potrebbero essere minimizzati attraverso l'emofiltrazione ad alti flussi (controllo della

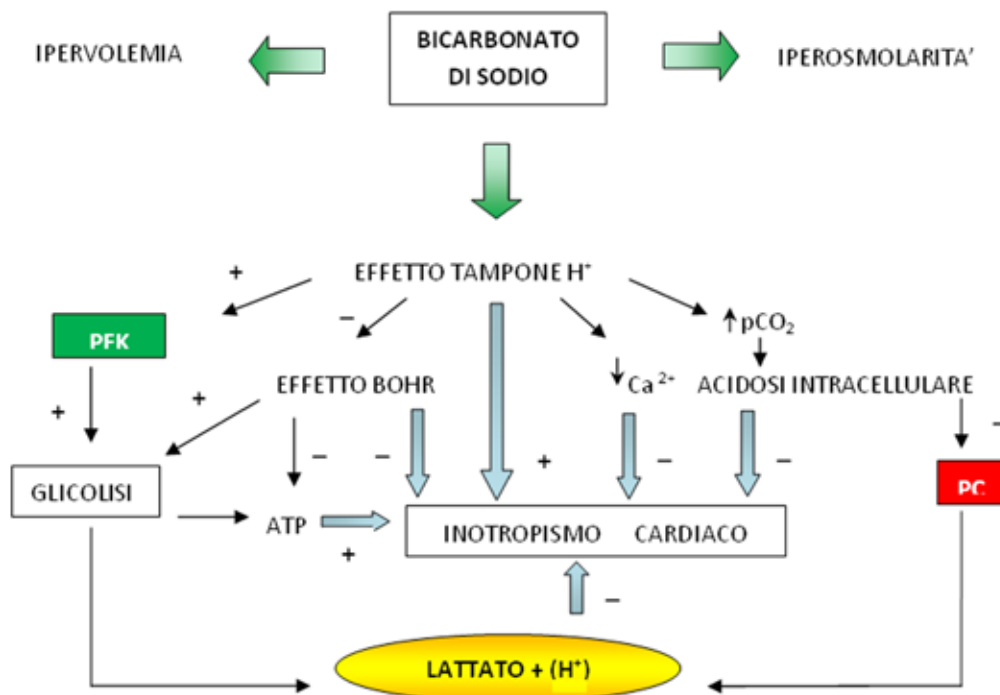


Fig. 5. Effetti del bicarbonato di sodio.

volemia) e la ventilazione assistita (eliminazione della  $\text{CO}_2$  prodotta con basso rischio di acidosi paradossa) (146-148). L'obiettivo della terapia con alcali non dovrebbe puntare alla normalizzazione del pH ma alla sua stabilizzazione intorno a valori pari a 7,10-7,20 con riduzione degli effetti negativi dell'acidosi sulla funzione cellulare e sull'outcome. Studi su animali con acidosi indotta dall'infusione di acido lattico hanno evidenziato un aumento dell'output cardiaco per valori di pH tra 7,40 e 7,20 e una sua notevole riduzione per valori di pH inferiori a 7,20 (23; 32). Linee guida sul trattamento della sepsi raccomandano l'uso del bicarbonato solo a valori di pH <7,15 in soggetti con instabilità emodinamica associata a iperlattatemia (149).

Nel tentativo di ovviare agli effetti negativi del bicarbonato, in particolare sul pH intracellulare, sono state proposte basi-tampone alternative come il THAM (tris-hydroxy-methyl aminomethane) e il Carbicarb che tuttavia non hanno mostrato dei vantaggi in termini di sopravvivenza.

Il **THAM** tampona gli ioni  $\text{H}^+$  tramite la sua porzione ammoniacale, viene escreto per via renale e pertanto sarebbe controindicato in pazienti con  $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ . Tuttavia la molecola, date le esigue dimensioni, è facilmente rimossa dalla dialisi; di conseguenza può essere somministrata anche in soggetti con insufficienza renale in trattamento dialitico. Nella forma non-ionizzata, è capace anche di incrementare il  $\text{pH}_i$ . L'uso di THAM in pazienti con acidosi lattica si è dimostrato efficace quanto il bicarbonato nel migliorare l'acidosi in assenza tuttavia degli effetti negativi svolti da quest'ultimo sui valori tensivi di  $\text{CO}_2$  (150). È stata altresì osservata una riduzione della  $\text{pCO}_2$  in soggetti con acidosi metabolica e ipercapnia. I potenziali effetti collaterali quali iperkaliemia, ipoglicemia e necrosi da stravasamento ne limitano l'uso (151).

**Carbicarb** è una miscela isomolare di sodio bicarbonato e sodio carbonato ( $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{CO}_3$ ). Esso determinerebbe una produzione di  $\text{CO}_2$  inferiore rispetto al solo bicarbonato con minore riduzione del  $\text{pH}_i$ . Ricerche su modelli animali ne hanno evidenziato la superiorità nei confronti del bicarbonato nel migliorare la performance cardiaca (152); attualmente però non è disponibile in commercio e sono necessari ulteriori approfondimenti.

Secondo alcune evidenze la somministrazione di **piruvato** di sodio potrebbe avere un ruolo, superiore al bicarbonato, nella correzione dell'acidosi intracellulare, anche nell'acidosi lattica di tipo A, determinando inibizione della glicolisi e induzione della gluconeogenesi con consumo degli  $\text{H}^+$  intracellulari (153).

La **dialisi** oltre al possibile impiego nel correggere il sovraccarico di volume e l'iperosmolarità secondari al trattamento dell'acidosi lattica con bicarbonato, si è dimostrata vantaggiosa nel ridurre la mortalità nella MALA e nella acidosi lattica indotta da alcoli (115, 154, 155). In soggetti con acidosi lattica l'emofiltrazione continua con un dialisato a base di bicarbonato determina una correzione rapida dell'acidosi nel 45% dei casi senza tuttavia comportare una significativa riduzione della mortalità (156).

L'uso di **dicloroacetato** (DCA) risulta essere un approccio terapeutico alternativo nella riduzione dei valori di lattato, con azione sul metabolismo dello stesso. Tale sostanza, inibendo l'attività della piruvato deidrogenasi chinasi (PDK) stimola la PDH con conseguente ossidazione del piruvato

(135; 157, 158). Sulla base di ricerche condotte su modelli animali con acidosi lattica a genesi ipossica, il DCA rispetto ai bicarbonati determinerebbe una maggiore stabilizzazione emodinamica, una riduzione dei livelli di lattato e anche della mortalità. Effetti simili sono stati osservati in soggetti con acidosi lattica in corso di ipotensione o sepsi trattati con DCA; tuttavia altri studi randomizzati e controllati non hanno evidenziato una significativa riduzione della mortalità, nonostante la riduzione della lattatemia e l'incremento del pH ematico (157). L'uso cronico di DCA, in associazione alla terapia dietetica e all'integrazione vitaminica, migliorando il metabolismo energetico cellulare, potrebbe essere di beneficio nei pazienti con CLA, riducendone la morbilità (137).

Pazienti con acidosi lattica da deficit di **tiamina** rispondono prontamente in seguito alla sua somministrazione (122, 123). Nell'acidosi D-lattica l'approccio terapeutico si basa sulla riduzione dell'apporto di carboidrati, sospensione della eventuale nutrizione enterale, somministrazione orale di antibiotici non assorbibili. Potrebbero essere utili inoltre supplementi di specie probiotiche che producono esclusivamente L-lattato. È stato anche evidenziato che l'acidosi lattica può essere associata ad attivazione di NHE1 (sodium-hydrogen exchanger 1) con peggioramento della disfunzione e del danno cellulare. La diminuzione del pH intracellulare attiva dei meccanismi di compenso atti a ripristinare il pH basale. Tra questi l'attivazione di NHE1, MCT e di altri trasportatori sodio-bicarbonato con conseguente incremento dell'output dei protoni intracellulari scambiati con il sodio. L'aumento del sodio intracellulare altera la funzione degli scambiatori sodio-calcio con incremento del calcio intracellulare responsabile della disfunzione cellulare. In corso di ischemia, l'acidosi lattica può provocare una diminuzione del pH intracellulare inferiore a 6,5 con conseguente attivazione di NHE1 indipendentemente da altri fattori quali ischemia ed ipossia. L'uso di inibitori selettivi di NHE1 sarebbe idoneo a ridurre il danno cellulare in ratti con ischemia cerebrale in maniera analoga a quanto osservato in topi NHE1-knockout. In modelli suini la somministrazione di tali inibitori in corso di acidosi lattica secondaria a shock emorragico determinerebbe un miglioramento della performance cardiaca, una riduzione della pressione arteriosa polmonare, una minore sintesi di citochine proinfiammatorie e una riduzione della mortalità fino all'80% (26, 162, 163). È stato evidenziato che l'**amiloride** ad alte dosi sarebbe in grado di inibire NHE1; somministrato in ratti con sepsi sembrerebbe in grado di prevenire il declino della funzione cardiaca come conseguenza dei minori livelli di sodio e calcio intracellulari (164). Ulteriori evidenze sono necessarie per valutarne l'efficacia in corso di acidosi lattica nell'uomo (32). Studi in vitro hanno messo in evidenza il ruolo di inibitori di proteine chinasi (MAPK) (165) e di **inibitori di canali ionici (TRPV1)** attivati dall'acidosi intracellulare nel ridurre disfunzione e morte cellulare (166).

## 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 cellulare e correla con la mortalità. Esso sarebbe, inoltre, coinvolto come “signal molecule” nei meccanismi di progressione tumorale.

Nella maggior parte dei soggetti con acidosi lattica la prognosi è solo in parte influenzata dalle strategie terapeutiche che mirano alla sua correzione. Il riconoscimento e il trattamento delle cause sottostanti costituiscono l'unica strategia capace di migliorare la sopravvivenza.

Nonostante i progressi sulla comprensione dei meccanismi patogenetici e fisiopatologici, in atto non esistono linee guida basate su evidenze certe relative al trattamento dell'acidosi lattica. La terapia con bicarbonato resta il provvedimento più dibattuto in assenza di studi controllati sull'efficacia in termini di riduzione della mortalità. Studi su modelli animali hanno evidenziato nuovi potenziali target terapeutici, quali i recettori NHE1, che sembrerebbero ridurre la mortalità in corso di acidosi lattica; ulteriori valutazioni saranno necessarie sull'uomo per definire un efficace trattamento terapeutico.

## Bibliografia

- Stacpoole P W. Lactic Acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:221-45
- Timbrell S, Wilbourn G, Harper J, et al. Lactic acidosis secondary to metformin overdose: a case report. *J Med Case Reports* 2012; 6:230
- Lim S. Metabolic acidosis. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 2007; 39:145-50
- Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000; 117:260-67
- Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986; 29:752-74
- Relman AS: Metabolic consequences of acid-base disorders. *Kidney* 1972; 1:347-59
- Halperin ML, Connors HP, Relman AS, et al. Factors that control the effect of pH on glycolysis in leukocytes. *J Biol Chem* 1969; 244:384-90
- Dawson AG. Contribution of pH sensitive metabolic processes to pH homeostasis in isolated rat kidney tubules. *Biochim Biophys Acta* 1977; 499: 85-98
- Moon VL, Tannen RL. pH control of lactic acid and ketoacid production: a mechanism of acid-base regulation. *Miner Electrolyte Metab* 1983; 9:317-25
- Trivedi B, Danforth WH. Effect of pH on the kinetics of frog muscle phosphofructokinase. *J Biol Chem* 1966; 241: 4110-12
- De Baker D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 699-702
- Brooks GA. Intra and extra-cellular lactate shuttles. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32:790-99
- Cohen R, Woods H. Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis. Oxford Blackwell Scientific Publications 1976
- Oh M, Alveranga D, Lazar I, et al. Metabolic utilization and renal handling of D-lactate in men. *Metabolism* 1985; 34: 621-5
- De Vrese M, Koppenhoefer B, Barth CA. D-lactic acid metabolism after an oral load of DL-lactate. *Clin Nutr* 1990; 9: 23-8
- Uribarri J, Oh M, Carroll H. D-Lactic acidosis. *Medicine* 1998; 77:73-82
- Hove H, Mortensen PB. Colonic lactate metabolism and D-lactic acidosis. *Dig Dis Sci* 1995; 40:320-30
- Coronado BE, Opal SM, Yoburn DC. Antibiotic-induced D-lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1995; 122:839-42
- Ewaschuk JB, Naylor JM, Zello GA. D-lactate in human and ruminant metabolism. *J Nutr* 2005; 135:1619-25
- Gehlbach BK, Schmidt GA. Bench-to-bedside review: treating acid-base abnormalities in the intensive care unit – the role of buffers. *Crit Care* 2004; 8:259-65
- Poole-Wilson PA, Langer GA. Effect of pH on ionic exchange and function in rat and rabbit myocardium. *Am J Physiol* 1975; 229:570-81
- Shapiro JI. Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: effects of sodium bicarbonate and Carbicarb. *Am J Physiol* 1990; 258:1835-9
- Wildenthal K, Mierzwiak DS, Myers RW, Mitchell JH. Effects of acute lactic acidosis on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1968; 214:1352-9
- Cingolani HE, Faulkner SL, Mattiazzi AR, et al. Depression of human myocardial contractility with 'respiratory' and 'metabolic' acidosis. *Surgery* 1975; 77:427-32
- Kellum JA, Song MC, Li JY. Extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications. *Crit Care* 2004; 8:331-6
- Wu D. Potential role of NHE1 (sodium-hydrogen exchanger 1) in the cellular dysfunction of lactic acidosis: implications for treatment. *Am J Kidney Dis* 2011; 57:781-87
- Halperin ML, Cheema-Dhadli S, Halperin FA, et al. Rationale for the use of sodium bicarbonate in a patient with lactic acidosis due to a poor cardiac output. *Nephron* 1994; 66: 258-61
- Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972; 1:375-89
- Gores GJ, Nieminen A-L, Wray BE, et al. Intracellular pH during “chemical hypoxia” in cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1989; 83:386-96
- Preckel B, Schlack W, Obal D, et al. Effect of acidotic blood reperfusion on reperfusion injury after coronary artery occlusion in the dog heart. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 179-86
- Kitakaze M, Takashima S, Funaya H, et al. Temporary acidosis during reperfusion limits myocardial infarct size in dogs. *Am J Physiol* 1997; 272:2071-9
- Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8:589-601
- Oster JR, Perez GO, Vaamonde CA: Relationship between blood pH and potassium and phosphorus during acute metabolic acidosis. *Am J Physiol* 1978; 235:345-51
- Marliss EB, Aoki TT, Toews CJ, et al. Amino acid metabolism in lactic acidosis. *Am J Med* 1972; 52:474-81
- Weil MH, Rackow EC, Trevino R, et al. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 1986; 315:153-6
- Kyu Yun. Acid base disorders in ICU patients. *Electrolyte Blood Press* 2010; 8:66-71
- Mizock BA. Lactic acidosis. *Dis Mon* 1989; 35:233-300
- Nichol AD, Moritoki E, Pettilla V, et al. Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multi-centre study. *Crit Care* 2011; 15(5):R242. doi: 10.1186/cc10497. Epub 2011 Oct 20
- Scott S, Antonaglia V, Guiotto G, et al. Two hour lactate clearance predicts negative outcome in patients with cardiorespiratory insufficiency. *Crit Care Res Practice* 2010; article ID 917053

40. Bakker J, Pinto De Lima A. Increased blood lactate levels: an important warning signal in surgical practice. *Crit Care* 2004; 8:96-8
41. Rimachi R, Bruzzi De Carvahlo F, Orellano-Jimenez C, et al. Lactate piruvate ratio as a marker of tissue hypoxia in circulatory and septic shock. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40:427-32
42. Shahryar S, Carlson RW. Type A lactic acidosis in cardiogenic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:3932
43. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12:315-21
44. Luchette FA, Robinson DR, Friend LA, et al. Adrenergic antagonist reduce lactic acidosis in response to hemorrhagic shock. *J Trauma* 1999; 46:873-80
45. Fall PJ, Szerlip HM. Lactic acidosis: from sour milk to septic shock. *J Intensive Care Med* 2005; 20:255-71
46. Michaeli B, Martinez A, Revelly JP, et al. Effects of endotoxin on lactate metabolism in humans. *Crit Care* 2012; 16:139
47. Howell MD, Donnino M, Clandy P, et al. Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection. *Int Care Med* 2007; 33:1892-99
48. Levy B, Gibot S, Franck P, et al. Relation between muscle Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet* 2005; 36:871-5
49. Levy B, Perez P, Gibot S, et al. Increased muscle to serum lactate gradient predicts progression toward septic shock in septic patients. *Intensive Care Med* 2010; 36:1703-9
50. Regueira T, Djafarzadeh S, Brandt S, et al. Oxygen transport and mitochondrial function in porcine septic shock, cardiogenic shock, and hypoxaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:846-59
51. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996; 6:89-94
52. Iscra F, Biolo G, Randino A, et al. Transpulmonary lactate flux in ALI/ARDS patients. *Int Care Med* 1999; 25:133
53. Kellum JA, Kramer DJ, Lee K, et al. Release of lactate by the lung injury. *Chest* 1997; 111:1301-5
54. Iscra F, Gullo A, Biolo G. Bench-to bedside review: lactate and lung. *Critical Care* 2002; 6:327-9
55. Duke T. Dysoxia and lactate. *Arch Dis Child* 1999; 81:343-50
56. Fink MP. Bench to bedside review: cytopathic hypoxia. *Critical Care* 2002; 6:491-9
57. Kothari N, Bogra J, Kohli M, et al. Role of active nitrogen molecules in progression of septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:307-15
58. Matejovic M, Radermacher P, Tugtekin I, et al. Effects of selective iNOS inhibition on gut and liver O<sub>2</sub>-exchange and energy metabolism during hyperdynamic porcine endotoxaemia. *Shock* 2001; 16:203-10
59. Severin PN, Uhing MR, Beno DW, et al. Endotoxin-induced hyperlactatemia results from decreased lactate clearance in hemodynamically stable rats. *Crit Care Med* 2002; 30:2509-14
60. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37:1670-7
61. Hisamuddin NA, Azlan K. The use of laboratory and physiological parameters in predicting mortality in sepsis induced hypotension and septic shock patients attending the emergency department. *Med J Malaysia* 2012; 67:259-64
62. Kopterides P, Theodorakopoulou M, Ilias I, et al. Interrelationship between blood and tissue lactate in a general intensive care unit: a subcutaneous adipose tissue microdialysis study on 162 critically ill patients. *J Crit Care* 2012; 27(6):742.e9-18. doi: 10.1016/j.jcrc.2012.08.003. Epub 2012 Oct 22
63. Walenta S, Wetterling M, Lehrke M, et al. High lactate levels predict likelihood of metastases, tumor recurrence, and restricted patient survival in human cervical cancers. *Cancer Res* 2000; 60:916-21
64. Brizel DM, Schroeder T, Scher RL, et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:349-53
65. Yokota H, Guo J, Matoba M, et al. Lactate, choline, and creatine levels measured by *in vitro* 1H-MRS as prognostic parameters in patients with non-small-cell lung cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25:992-9
66. Field M, Block JB, Rall DP. Lactic acidosis in acute leukemia. *Clin Res* 1963; 11:193-7
67. Sillos EM, Shenep JL, Burghen GA, et al. Lactic acidosis: a metabolic complication of hematologic malignancies. Case report and review of the literature. *Cancer* 2001; 92: 2237-46
68. Thakur V, Sander G, Rab ST. Hodgkin's disease and lactic acidosis. *Nephron* 2001; 88:276-7
69. Ustun C, Fall P, Szerlip HM, Jillella A, et al. Multiple myeloma associated with lactic acidosis. *Leuk Lymphoma* 2002; 43:2395-7
70. Ohtsubo K, Imamura R, Seki R, et al. Blastoid variant of mantle cell lymphoma with lactic acidosis: a case report. *Int J Hematol* 2004; 80:428-31
71. Friedenber AS, Brandoff DE, Schiffman FJ. Type B lactic acidosis as a severe metabolic complication in lymphoma and leukemia: a case series from a single institution and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:225-32
72. Wall BM, Mansour N, Cooke CR. Acute fulminant lactic acidosis complicating metastatic cholangiocarcinoma. *Am J Med Sci* 2000; 319:126-9
73. Manuel B, Suresh V, Saphwat E. Refractory metabolic acidosis in small cell cancer of the lung. *South Med J* 2006; 99: 782-3
74. Ruiz JP, Singh AK, Hart P. Type B lactic acidosis secondary to malignancy: case report, review of published cases, insights into pathogenesis, and prospects for therapy. *Scientific World J* 2011; 11:1316-24
75. De Groot R, Sprenger RA, Imholz ALT, et al. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Netherlands J Medicine* 2011; 69:120-3
76. Rovelli A, Bonomi M, Murano A, et al. Severe lactic acidosis due to thiamine deficiency after bone marrow transplantation in a child with acute monocytic leukemia. *Haematologica* 1990; 75:579-81
77. Block JB. Lactic acidosis in malignancy and observations on its possible pathogenesis. *Ann NY Acad Sci* 1974; 230: 94-102
78. Porporato PE, Dadhich RK, Dhup S, et al. Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2011; 2:49
79. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg Effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324:1029-33
80. Semenza GL. Tumor metabolism: cancer cells give and take lactate. *J Clin Invest* 2008; 118:3835-7
81. Feron O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother Oncol* 2009; 92:329-33

82. Lu H, Forbes RA, Verma A. Hypoxia-inducible factor 1 activation by aerobic glycolysis implicates the Warburg effect in carcinogenesis. *J Biol Chem* 2002; 277:23111-15
83. Lu H, Dalgard CL, Mohyeldin A, et al. Reversible inactivation of HIF-1 prolyl hydroxylases allows cell metabolism to control basal HIF-1. *J Biol Chem* 2005; 280:41928-39
84. Vegran F, Boidot R, Michiels C, et al. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-kappaB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res* 2011; 71:2550-60
85. Beckert S, Farrahi F, Aslam RS, et al. Lactate stimulates endothelial cell migration. *Wound Repair Regen* 2006; 14:321-24
86. Hunt TK, Aslam R, Hussain Z, et al. Lactate, with oxygen, incites angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2008; 614:73-80
87. Morris ME, Felmlee MA. Overview of the proton-coupled MCT (SLC16A) family of transporters: characterization, function and role in the transport of the drug of abuse gamma-hydroxybutyric acid. *AAPS J* 2008; 10:311-21
88. Dhup S, Dadhich RK, Porporato PE, et al. Multiple Biological Activities of Lactic Acid in Cancer: Influences on Tumor Growth, Angiogenesis and Metastasis. *Curr Pharmaceutical Design* 2012; 18:1319-30
89. Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, et al. Stromalepithelial metabolic coupling in cancer: Integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment. *Int J Biochem Cell Biol* 2011; 43:1045-51
90. Stubbs M, McSheehy PM, Griffiths JR, et al. Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment. *Mol Med Today* 2000; 6:15-9
91. Shi Q, Abbruzzese JL, Huang S, et al. Constitutive and inducible interleukin 8 expression by hypoxia and acidosis renders human pancreatic cancer cells more tumorigenic and metastatic. *Clin Cancer Res* 1999; 5:3711-21
92. Shi Q, Le X, Wang B, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression by acidosis in human cancer cells. *Oncogene* 2001; 20:3751-6
93. Gatenby RA, Gawlinski ET, Gmitro AF, et al. Acid-mediated tumor invasion: a multidisciplinary study. *Cancer Res* 2006; 66:5216-23
94. Smallbone K, Gatenby RA, Gillies RJ, et al. Metabolic changes during carcinogenesis: potential impact on invasiveness. *J Theor Biol* 2007; 244:703-13
95. Kato Y, Ozawa S, Tsukuda M, et al. Acidic extracellular pH increases calcium influx-triggered phospholipase D activity along with acidic sphingomyelinase activation to induce matrix metalloproteinase-9 expression in mouse metastatic melanoma. *FEBS J* 2007; 274:3171-83
96. Hashimoto T, Hussien R, Oommen S, et al. Lactate sensitive transcription factor network in L6 cells: activation of MCT1 and mitochondrial biogenesis. *FASEB J* 2007; 21:2602-12
97. Izumi H, Takahashi M, Uramoto H, et al. Monocarboxylate transporters 1 and 4 are involved in the invasion activity of human lung cancer cells. *Cancer Sci* 2011; 102:1007-13
98. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 74:191-6
99. Cox K, Cocchi M, Salsiccioli J, et al. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012; 27:132-7
100. Bolli G, Cartechini MG, Compagnucci P. Adrenergic activity and glycometabolic compensation in patients with diabetes mellitus. *Min Med* 1976; 70:3783-95
101. Stroe A. Elevated lactic acid levels are common but not predictive of mortality in patients with diabetic ketoacidosis. *Abstract Society for Academic Emergency Medicine* 2007
102. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKDPS 34). *Lancet* 1998; 352:854-65
103. Van Berlo-van de Laar PharmD, Vermeij CG, et al. Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *J Clin Pharmacy Therapeutics* 2011; 36:376-82
104. Kamber N, Davis WA, Bruce DG, et al. Metformin and lactic acidosis in an Australian community setting: the Fremantle Diabetes Study. *Med J Australia* 2008; 188:446-9
105. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Arch Inter Med* 2003; 163:2594-602
106. Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 1995; 18:779-84
107. Stades AME, Heikens JT, Erkelens DW, et al. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Int Med* 2004; 255:179-87
108. Protti A, Russo R, Tagliabue P, et al. Oxygen consumption is depressed in patients with lactic acidosis due to biguanide intoxication. *Crit Care* 2010; 14:R22
109. Arroyo D, Melero R, Panizo N, et al. Metformin-associated acute kidney injury and lactic acidosis. *Int J Nephrol* 2011; Article ID 749653
110. Balogh Z, Matyus J. Proposal for the administration of metformin in patients with chronic kidney disease. *Orv Hetil* 2012; 153:1527-35
111. Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000; 348:607-14
112. Wang DS, Kusuhara H, Kato Y, et al. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol* 2003; 63:844-4
113. Salpeter SR, Greyber E, Paternak GA, et al. Risk of fatal and non fatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD002967
114. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:208-25
115. Litovitz TL, Klein-Schwartz W, White S, et al. 1999 annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. *Am J Emerg Med* 2000; 18:517-74
116. Shahangian S, Ash KO. Formic and lactic acidosis in a fatal case of methanol intoxication. *Clin Chem* 1986; 32:395-7
117. Wilson KC, Reardon C, Theodore AC, et al. Propylene glycol toxicity: a severe iatrogenic illness in ICU patients receiving IV benzodiazepines- a case series and prospective, observational pilot study. *Chest* 2005; 128:1674-81
118. Zosel A, Egelhoff E, Heard K. Severe lactic acidosis from iatrogenic propylene glycol overdose. *Pharmacotherapy* 2010; 30:219
119. Zar T, Yusufzai I, Sullivan A, et al. Acute kidney injury, hyperosmolality and metabolic acidosis associated with lorazepam. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3:515-20
120. Parker MG, Fraser GL, Watson DM, et al. Removal of propylene glycol and correction of increased osmolar gap by hemodialysis in a patient on high dose lorazepam infusion therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28:81-4



121. Amrein K, Ribitsch W, Otto R, et al. Severe lactic acidosis reversed by thiamine within 24 hours. *Crit Care* 2011; 15: 457
122. Romanski SA, McMahon MM. Metabolic acidosis and thiamine deficiency *Mayo Clin Proc* 1999; 74:259-63
123. Freedman S, Cooke NT, Moxham J. Production of lactic acid by respiratory muscles. *Thorax* 1983; 38:50-4
124. Manthous CA. Lactic acidosis in status asthmaticus. *Chest* 2001; 119:1599-602
125. Mountain RD, Heffner JE, Brackett NC, et al. Acid-base disturbance in acute asthma. *Chest* 1990; 98:652-5
126. Chaulier K, Chalumeau S, Ber CE, et al. Acidose métabolique dans u context d'asthme aigu grave. *Ann Franc Anesth Réanim* 2007; 26:352-5
127. Manara A, Hantson P, Vanpee D, et al. Lactic acidosis following intentional overdose by inhalation of salmeterol and fluticasone. *CJEM* 2012; 14:1-4
128. Koh YI, Choi IS. Lactic acidosis associated with the usual theophylline dose in a patient with asthma. *Korean J Int Med* 2002; 17:147-9
129. Bolhaar MG, Karstaedt AS. A high incidence of lactic acidosis and symptomatic hyperlactatemia in women receiving highly active antiretroviral therapy in Soweto, South Africa. *Clin Infectious Dis* 2007; 45:254-60
130. Songa PM, Castelnovo B, Mugasha EB, et al. Symptomatic hyperlactatemia associated with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor use in HIV-infected patients: a report of 24 cases in a resource-limited setting (Uganda). *Clin Infectious Dis* 2007; 45:514-1
131. Stacpoole PW, Barnes CL, Hurbanis MD, et al. Treatment of congenital lactic acidosis with dichloroacetate. *Arch Dis Child* 1997; 77:535-41
132. Patel KP, O'Brien TW, Subramony SH, et al. The spectrum of pyruvate dehydrogenase complex deficiency: clinical, biochemical and genetic features in 371 patients. *Mol Genet Metab* 2012; 106:385-94
133. Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. 7th Ed. New York: McGraw-Hill, 1995; 1535-609
134. Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989; 38:1124-44
135. Stacpoole PW, Kerr DS, Barnes C, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of congenital lactic acidosis in children. *Pediatrics* 2006; 117:1519-31
136. Berendzen K, Theriaque DS, Shuster J, et al. Therapeutic potential of dichloroacetate for pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mitochondrion* 2006; 6:126-35
137. Arieff AI, Leach W, Park R, et al. Systemic effects of NaHCO<sub>3</sub> in experimental lactic acidosis in dog. *Am J Physiol* 1982; 242: 586-91
138. Cooper DJ, Hebertaon MJ, Werner HA, et al. Bicarbonate does not increase left ventricular contractility during L-lactic acidemia in pigs. *Am Rev Resp Dis* 1993; 148:317-22
139. Mathieu D, Nevriere R, Billard V, et al. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352-6
140. Sing RF, Branias CA. Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: medicine or toxin? *J Am Osteopath Assoc* 1995; 95:52-7
141. Kraut J, Kurtz I. Use of base in the treatment of acute severe organic acidosis by nephrologists and critical care physicians: results of an online survey. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10:111-17
142. Valenza F, Pizzocri M, Chevallard G, et al. Sodium bicarbonate during transient or sustained lactic acidemia in normoxic and normotensive rats. *Plos One* 2012; 7:e46035
143. Graf H, Leach W, Arieff AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985; 227:754-6
144. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20:692-5
145. Halperin FA, Cheema-Dhadli S, Chen CB, et al. Alkali therapy extends the period of survival during hypoxia: studies in rats. *Am J Physiol* 1996; 271:381-7
146. Bettice JA. Effect of hypocapnia on intracellular pH during metabolic acidosis. *Resp Physiol* 1979; 38:257-66
147. Casagrande I, Guariglia A, Sbrojavacca R, et al. *Acqua e sale- acidi e basi*. Edizioni Medico Scientifiche, 2008
148. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36:296-327
149. Hoste EA, Colpaert K, Vanholder RC, et al. Sodium bicarbonate versus THAM in ICU patients with mild metabolic acidosis. *J Nephrol* 2005; 18:303-7
150. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethylaminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1149-53
151. Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with carbicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1988; 77:227-33
152. Zhou FQ. Pyruvate in the correction of intracellular acidosis: a metabolic basis as a novel superior buffer. *Am J Nephrol* 2005; 25:55-63
153. Baró-Serra A, Guasch-Aragay B, Martin-Aleman N, et al. The importance of early haemodiafiltration in the treatment of lactic acidosis associated with the administration of metformin. *Nefrologia* 2012; 32:664-9
154. Heaney D, Majld A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:1046-7
155. Hilton PJ, Taylor LG, Forni LG, et al. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *Q J Med* 1998; 91:279-83
156. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis in adults. *N Engl J Med* 1992; 327:1564-9
157. Shangraw RE, Jahoor F. Mechanism of dichloroacetate-induced hypolactatemia in humans with or without cirrhosis. *Metabolism* 2004; 53:1087-94
158. Jeppensen PB, Mortensen PB. Colonic digestion and absorption of energy from carbohydrates and medium-chain fat in small bowel failure. *J Parenter Enteral Nutr* 1999; 23: 101-5
159. Gavazzi C, Stacchiotti S, Cavalletti R, et al. Confusion after antibiotics. *Lancet* 2001; 357:1410
160. Eizaguirre I, Urkia NG, Asensio AB, et al. Prebiotic supplementation reduces the risk of bacterial trans location in experimental short bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 2002; 37: 699-702
161. Wu D, Bassuk J, Arias J. Cardiovascular effects of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition with BIIB513 following hypovolemic circulatory shock. *Shock* 2005; 23:259-74
162. Wu D. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger inhibition delays the onset of hypovolemic circulatory shock in pigs. *Shock* 2008; 29: 519-25

163. Soliman M. Dimetil amiloride, a Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchange inhibitor and its cardioprotective effects in hemorrhagic shock in vivo resuscitated rats. *J Physiol Sci* 2009; 59:175-80
164. Zheng M, Reynolds C, Jo SH, et al. Intracellular acidosis-activated p38 MAPK signaling and its essential role in cardiomyocyte hypoxic injury. *FASEB J* 2005; 19:109-11
165. Shirakawa H, Yamaoka T, Sanpei K, et al. TRPV1 stimulation triggers apoptotic cell death of rat cortical neurons. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 377:1211-5