

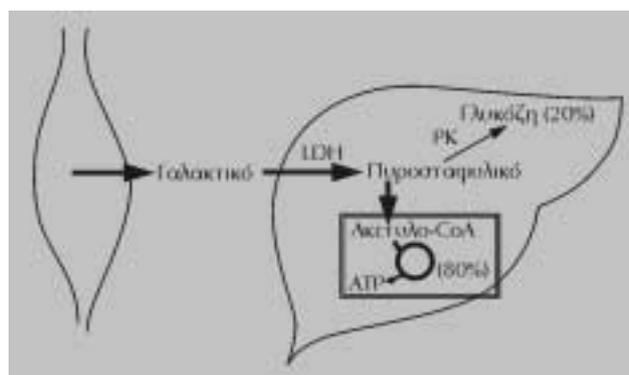
Εικόνα 1. Απλοποιημένη σχηματική παράσταση της γλυκόλυσης. ΗΚ: Εξοκίνωση, ΡFK: Φωσφοφρουκτοκινάση, ΡΚ: Πυροσταφυλική καρβοξυλάση, ΡDH: Πυροσταφυλική αφυδρογονάση.

Το παραγόμενο από το μεταβολισμό του πυροσταφυλικού γαλακτικό οξύ μεταφέρεται κυρίως στο ήπαρ (50–60%) και στους νεφρούς (30%), όπου υφίσταται περαιτέρω μεταβολισμό.

Στο ήπαρ, το γαλακτικό οξύ επαναμετατρέπεται σε πυροσταφυλικό με τη δράση της LDH. Το 80% του παραγόμενου πυροσταφυλικού εισέρχεται στα μιτοχόνδρια και με την καταλυτική δράση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης (PDH) μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA και εισέρχεται στον κύκλο του Krebs. Το υπόλοιπο ποσοστό καταλήγει στην παραγωγή γλυκόζης με το μηχανισμό της νεογλυκογένεσης (καταλυτική δράση της πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης, ΡΚ) (εικ. 2).

Η νεφρική συμμετοχή στο χειρισμό του γαλακτικού είναι μικρότερου βαθμού και περιλαμβάνει την οξείδωση (κύκλος Krebs), τη νεογλυκογένεση και τη νεφρική αποβολή. Η τελευταία είναι πολύ περιορισμένη (μόνο το 0,4% της φυσιολογικής παραγωγής γαλακτικού αποβάλλεται στα ούρα), κυρίως λόγω της μεγάλης επαναρροφητικής ικανότητας του ουροφόρου σωληναρίου για τα διηθούμενα ιόντα γαλακτικού.

Ο μεταβολισμός του γαλακτικού σε πυροσταφυλικό και οι περαιτέρω μετατροπές του τελευταίου σε $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{ATP}$ (κύκλος Krebs) και γλυκόζη (κύκλος Cori) οδηγούν σε επανασύνθεση διπτανθρακικών, ενώ ταυτόχρο-



Εικόνα 2. Απλοποιημένη σχηματική παράσταση του ηπατικού μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος. LDH: Γαλακτική αφυδρογονάση, ΡΚ: Πυροσταφυλική καρβοξυλάση, ΡDH: Πυροσταφυλική αφυδρογονάση.

να διατηρούν τη στάθμη του γαλακτικού στο αίμα σε χαμηλά επίπεδα (0,5–1,5 mEq/L).

ΥΠΕΡΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΑΘΡΟΙΣΗ ΤΟΥ ΓΑΛΑΚΤΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

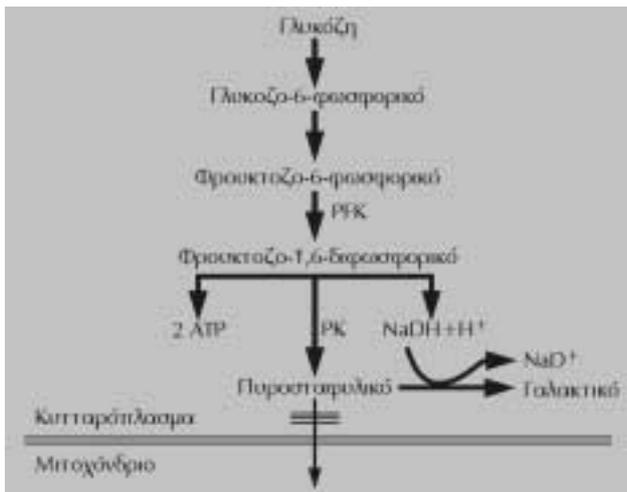
Οι κυριότερες συνθήκες που προάγουν την υπερπαραγωγή και άθροιση γαλακτικού αφορούν στις καταστάσεις ιστικής υποόξυγονωσης και υποξίας.

Στο κυτταρικό επίπεδο, οι συνέπειες των ανωτέρω καταστάσεων είναι:

- Η εξάντληση των κυτταρικών αποθεμάτων ενέργειας (ATP) και
- Η διαταραχή των οξειδωτικών μιτοχονδριακών λειτουργιών λόγω έλλειψης οξυγόνου.

Η αναπλήρωση των ενεργειακών αποθεμάτων του κυττάρου, υπό αυτές τις συνθήκες, στρέφεται αναγκαστικά στην ενεργοποίηση της αναερόβιας γλυκόλυσης, η απόδοση όμως της οποίας, λόγω διακοπής της λειτουργίας του κύκλου του Krebs (μιτοχόνδρια), είναι πολύ περιορισμένη. Για να εξασφαλιστεί, συνεπώς, η στοιχειώδης ενεργειακή παραγωγή, υφίσταται ανάγκη υπερβολικής ενεργοποίησης της αναερόβιας γλυκόλυσης, με τελικό αποτέλεσμα την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων πυροσταφυλικού και NaDH , που δεν μπορούν να οξειδωθούν στα υπολειπόμενα μιτοχόνδρια και αθροίζονται στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Η αύξηση της συγκέντρωσης του πυροσταφυλικού και του λόγου $[\text{NaDH}]/[\text{NaD}^+]$ οδηγεί, κατά την εξίσωση (3), στην υπερπαραγωγή γαλακτικού οξέος, στρέφοντας τη φορά της αντίδρασης (1) προς τα δεξιά (εικ. 3).

Ο ηπατικός (και νεφρικός) μεταβολισμός του υπερπαραγόμενου γαλακτικού παραβλάπεται λόγω αναστολής της λειτουργίας του κύκλου του Krebs στο ηπατικό κύτταρο (έλλειψη οξυγόνου) και διακοπής της νεογλυκογέ-



Εικόνα 3. Απλοποιημένη σχηματική παράσταση του αναερόβιου μεταβολισμού του κυττάρου σε συνθήκες ισχαιμίας-υποξίας.

νεσης (η ενεργοποίηση του ενζύμου φωσφοφρουκτοκινάση από την ενδοκυττάρια μείωση του ATP διεγείρει τη γλυκόλυση και αναστέλλει τη νεογλυκογένεση).

Ο συνδυασμός αυξημένης παραγωγής και μειωμένου ηπατικού (και νεφρικού) μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος οδηγούν στην άθροισή του στον οργανισμό και στην ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης.

ΑΙΤΙΑ ΓΑΛΑΚΤΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ

Η ταξινόμηση της γαλακτικής οξέωσης στους τύπους Α και Β βασίζεται σε κλινικά ευρήματα και αποτελεί το πρώτο βήμα στη διαφορική διάγνωση των αιτίων της³ (πίν. 1).

Τύπος Α

Ο τύπος Α αναφέρεται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από κλινικά εμφανή διαταραχή της ιστικής οξυγόνωσης, με συχνά συνοδά ευρήματα την αρτηριακή υπόταση, τα σημεία μειωμένης ιστικής αιμάτωσης (κυάνωση, ψυχρά άκρα) και τον ελαττωμένο κορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο.

Η καρδιακή ανακοπή και το shock αποτελούν τα συχνότερα αίτια γαλακτικής οξέωσης και συγχρόνως χαρακτηριστικά παραδείγματα της οξέωσης τύπου Α. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι η εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης σε λανθάνουσες μορφές shock (π.χ. σπινθηρία σε ηλικιωμένους ασθενείς) δεν είναι σπάνια και απαιτεί κλινική εγρήγορση. Στην περίπτωση αυτή, ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος είναι σχεδόν φυσιολογικός, υπάρχει δε γενικευμένη αγγειοσύσπαση, που διατηρεί φυσιολογική την αρτηριακή πίεση σε βάρος της ιστικής αιμάτωσης και οξυγόνωσης. Στις καταστάσεις αυ-

Πίνακας 1. Αίτια γαλακτικής οξέωσης.

Τύπος Α

Shock*

Καρδιακή ανακοπή, βαριά καρδιακή ανεπάρκεια*

Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια*

Βαριά αναιμία

Δηλητηρίαση με μονοξείδιο του άνθρακα

Τύπος Β

Σακχαρώδης διαβήτης*

Ηπατική ανεπάρκεια*

Σήψη*

Νεφρική ανεπάρκεια*

Νεοπλάσματα*

Σπασμοί, υπερβολική μυϊκή άσκηση*

Αλκάλωση*

Φάρμακα-τοξίνες

– Διγουανίδια*

– Αιθυλική αλκοόλη

– Σαλικυλικά*

– Μεθανόλη

– Αιθυλενογλυκόλη

– Κυανιούχα

– Παρακεταμόλη

– Σορβιτόλη

– Ισονιαζίδη

– Κοκαΐνη

– Παρεντερική θρέψη

– Θεοφυλλίνη

– Στρεπτοζοτοκίνη

– Νουκλεοσιδικά ανάλογα (ζιδοβουδίνη, διδανοσίνη κ.ά.)

– Λακτουλόζη

Συγγενείς ενζυμικές διαταραχές

Διαταραχές νεογλυκογένεσης

– Ανεπάρκεια γλυκοζο-6-φωσφατάσης (γλυκογονίαση τύπου I)

– Ανεπάρκεια φρουκτοζο-1,6-διφωσφατάσης

– Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης

Διαταραχές οξειδωσης πυροσταφυλικού

– Ανεπάρκεια πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης

– Διαταραχές οξειδωτικής φωσφορυλίωσης

Διάφορα

– D-γαλακτική οξέωση

– Υπογλυκαιμία

* Συχνότερα αίτια

τές, η περιφερική αγγειοσύσπαση ενοχοποιείται για την αυξημένη σύνθεση γαλακτικού οξέος και η σπλαχνική για τη μειωμένη ηπατική του κάθαρση.

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και η αιφνίδια ανάπτυξη βαριάς υποξαιμίας προδιαθέτουν στην εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης, αν η αρτηριακή οξυγόνωση ελαττωθεί σε επίπεδα <74%.

Στους χρόνιους αναπνευστικούς ασθενείς, αντίθετα, η αντιρροπιστική πολυκυτταραιμία και η αύξηση του ερυθροκυτταρικού 2,3-DPG ασκούν προστατευτική δράση στην εμφάνιση σοβαρής ιστικής υποξίας.

Τύπος Β

Χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης χωρίς την ύπαρξη κλινικά εμφανών ενδείξεων κυκλοφορικής ανεπάρκειας ή ιστικής υποξίας.

Λεπτές διαταραχές της μιτοχονδριακής λειτουργίας, που επηρεάζουν την ομαλή χρησιμοποίηση του φυσιολογικά προσφερόμενου οξυγόνου, καθώς και διαταραχές των ενδιάμεσων μεταβολικών οδών της γλυκόλυσης/νεογλυκογένεσης, αποτελούν τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Οι περισσότερες, πάντως, από τις χρόνιες αυτές καταστάσεις προκαλούν σχετικά ήπιου βαθμού αύξηση του γαλακτικού οξέος και χρειάζονται επιπρόσθετοι παράγοντες για την ανάπτυξη κλινικά εμφανούς μεταβολικής οξέωσης. Οι παράγοντες αυτοί, στη μεγάλη τους πλειοψηφία, σχετίζονται με μειωμένη ιστική αιμάτωση και οξυγόνωση, όχι όμως τόσο έκδηλη όσο στην οξέωση τύπου Α. Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις (π.χ. επιληπτικοί σπασμοί, υπερβολική μυϊκή άσκηση), η ιστική αυτή υποάρδευση και υποξία είναι απλώς σχετική.

Στον πίνακα 2 αναφέρονται επιγραμματικά οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί υπερπαραγωγής γαλακτικού στις κυριότερες μορφές γαλακτικής οξέωσης τύπου Β.

Θα πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι σε αρκετές περιπτώσεις, όπως π.χ. στην οξέωση του σπηκτικού shock,

εμπλέκονται μηχανισμοί και των δύο τύπων γαλακτικής οξέωσης.¹¹

Αν και σπάνια (1,3 περιπτώσεις ανά 1.000 θεραπευόμενους-έτη),¹² η συνδεόμενη με τη χρήση νουκλεοσιδικών αναλόγων για τη θεραπεία της HIV-λοίμωξης αποτελεί μια νέα μορφή γαλακτικής οξέωσης τύπου Β, αποδιδόμενη στην τοξική δράση των ανωτέρω φαρμάκων στη λειτουργία του μιτοχονδρίου.¹²⁻²²

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ – ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η κλινική εικόνα της γαλακτικής οξέωσης δεν είναι ειδική και επικαλύπτεται από τις εκδηλώσεις της βασικής νόσου.

Το χάσμα ανιόντων είναι αυξημένο λόγω άθροισης γαλακτικού στο αίμα (>5 mEq/L). Συχνά παρατηρείται υπερουριχαιμία, η οποία οφείλεται στον ανταγωνισμό μεταξύ γαλακτικού και ουρικού οξέος για σωληναριακή έκκριση στον αυλό του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου. Η υπερφωσφαταιμία αντανακλά την αυξημένη έξοδο φωσφόρου από τα κύτταρα λόγω της ιστικής υποξίας και της εξάντλησης των κυτταρικών αποθεμάτων ΑΤΡ, ενώ η λευκοκυττάρωση είναι αποτέλεσμα της αυξημένης έκκρισης κατεχολαμινών από τη δράση της οξέωσης στα επινεφρίδια.

Πίνακας 2. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί πρόκλησης γαλακτικής οξέωσης τύπου Β σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

Σακχαρώδης διαβήτης	
- Ινσουλινοπενία	Αυξημένος μυϊκός καταβολισμός → Αυξημένη προσφορά αλανίνης
- Κετοξέωση	Υποογκαιμία
	Αύξηση λόγου [NaDH]/[NaD ⁺]
	Μειωμένη ηπατική πρόσληψη γαλακτικού ⁴
- Αύξηση ελεύθερων λιπαρών οξέων	Αναστολή πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης ⁵
- Διγουανίδια	Διαταραχή λειτουργίας μεμβράνης μιτοχονδρίων ⁶
	Αύξηση παραγωγής γαλακτικού σε εξωηπατικές θέσεις ^{7,8}
Ηπατική-νεφρική ανεπάρκεια	
- Μειωμένη κάθαρση γαλακτικού	
Νεοπλάσματα	
- Υπερπαραγωγή γαλακτικού από τον όγκο (αυξημένος ρυθμός αναερόβιας γλυκόλυσης)	
- Εκτεταμένη ηπατική διήθηση	
- Παραγωγή μεταβολικών τρυποφάνης	→ Αναστολή μεταβολισμού γαλακτικού
- Υπογλυκαιμία	→ Ηπατική δυσλειτουργία, υπερέκκριση κατεχολαμινών
Αλκάλωση	
- Αύξηση δραστηριότητας φωσφοφρουκτοκινάσης	→ Αύξηση γλυκόλυσης
- Υπεραερισμός (αναπνευστική αλκάλωση)	→ Υπερπαραγωγή γαλακτικού από τους αναπνευστικούς μυς
Αλκοολισμός	
- Αναστολή νεογλυκογένεσης ⁹	
- Αύξηση λόγου [NaDH]/[NaD ⁺] ^{1,10}	
Επιληπτικοί σπασμοί	
- Έντονη ενεργοποίηση αναερόβιας γλυκόλυσης σκελετικών μυών	

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το αποφασιστικό βήμα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της γαλακτικής οξέωσης είναι η διόρθωση της πρωτοπαθούς διαταραχής, της υπεύθυνης για την ανάπτυξη της. Η αποτυχία επίτευξης αυτού του στόχου είναι συχνά καταδικαστική για τον ασθενή.

Η χορήγηση NaHCO_3 στη γαλακτική οξέωση αποτελεί σημείο αμφιλεγόμενο. Η έστω και πολύ μικρή αύξηση του πολύ χαμηλού pH έχει θεωρητικά το πλεονέκτημα της αποφυγής των σοβαρών καρδιακών αρρυθμιών, της βελτίωσης της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου και της μείωσης της περιφερικής αγγειοδιαστολής, με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της ιστικής αιμάτωσης.^{2,23} Η ανάγκη, όμως, χορήγησης μεγάλων ποσοτήτων NaHCO_3 ενέχει τον κίνδυνο της καρδιακής κάμψης, της υπερνατριάμιας και του υπερακοντισμού της οξοβασικής διαταραχής προς την κατεύθυνση της μεταβολικής αλκάλωσης, μόλις η υποκείμενη νόσος υποχωρήσει και η περίσσεια του γαλακτικού μεταβολιστεί προς πυροσταφυλικό και HCO_3^- . Η βελτίωση, επίσης, των αιμοδυναμικών παραμέτρων από τη διόρθωση της οξέωσης αμφισβητείται από μερικούς.²⁴⁻²⁶

Κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις²⁷ αναφέρουν ακόμα ότι η αγωγή με NaHCO_3 είναι μάλλον αναποτελεσματική, αφού προκαλεί παροδική μόνο αύξηση της στάθμης των διπτανθρακικών στο αίμα. Η υπερπαραγωγή μεγάλων ποσοτήτων CO_2 από την εξουδετέρωση της περίσσειας H^+ από τα χορηγούμενα HCO_3^- οδηγεί σε τοπική άθροιση του στους ιστούς και πρόκληση ενδοκυττάριας υπερκαπνίας και οξέωσης.²⁵ Αυτό συνεπάγε-

ται περαιτέρω επιβάρυνση του μεταβολισμού του υπερπαραγόμενου γαλακτικού και επιδείνωση της οξέωσης.²⁸

Λαμβάνοντας υπόψη τις παραπάνω επιφυλάξεις, οι περισσότεροι συμφωνούν στη χορήγηση NaHCO_3 μόνο στις περιπτώσεις μεγάλης μείωσης του pH του αίματος (<7,10–7,15), με στόχο τη διατήρησή του, αν αυτό είναι εφικτό, σε επίπεδα περί το 7,20–7,25.²⁹

Ως εναλλακτικές λύσεις έχουν δοκιμαστεί τα εξής: (α) Calcicarb (μίγμα NaHCO_3 και Na_2CO_3), το οποίο κατά την εξουδετέρωσή του δεν παράγει CO_2 και, θεωρητικά τουλάχιστον, αποτρέπει την από το CO_2 προκαλούμενη επιβάρυνση των αιμοδυναμικών συνθηκών των ασθενών. Σε πειραματόζωα, η χορήγηση calcicarb συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση του pH,³⁰⁻³³ δεν υπάρχουν όμως ελεγχόμενες μελέτες στους ανθρώπους. (β) Διχλωροξικό (DCA), το οποίο διεγείρει τη δραστηριότητα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και προάγει την οξειδωση του πυροσταφυλικού σε CO_2 και H_2O .³⁴ Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του DCA (νευροτοξικότητα, καταρράκτης, βλάβη των όρχεων, διαταραχή του μεταβολισμού των οξαλικών) αποκλείουν τη μακροχρόνια χρήση του και έχουν περιορίσει την ευρεία εφαρμογή του στην κλινική πράξη. (γ) Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα οποία άμβλυναν την προκαλούμενη από ενδοτοξίνες γαλακτική οξέωση σε πειραματόζωα.³⁵ (δ) Θειαμίνη, σε περιπτώσεις συγγενούς ανεπάρκειας των ενζυμικών συστημάτων μεταβολισμού του πυροσταφυλικού (πυροσταφυλική αφυδρογονάση και καρβοξυλάση)³⁶ και σε γαλακτική οξέωση από νουκλεοσιδικά ανάλογα,³⁷ με ικανοποιητικά αποτελέσματα. (ε) Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο η αιμοκάθαρση όσο και η περιτοναϊκή κάθαρση.

ABSTRACT

Lactic acidosis

G. TSOUFAKIS

Department of Nephrology, "G. Gennimatas"

General District Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(5):451–456

Lactic acidosis is one of the most frequent forms of nosocomial metabolic acidosis. The overproduction and accumulation of lactic acid in the tissues develops under conditions of tissue hypoxia and hypoperfusion, and is associated with disturbances in mitochondrial function. Cardiac arrest, shock, sepsis, and cardiac and respiratory insufficiency constitute the most frequent causes of lactic acidosis in the clinical setting. Treatment is effective only when it achieves resolution of the primary cause which provoked the acidosis. Bicarbonate administration is rather ineffective, and is reserved for cases with arterial pH <7.10–7.15 only. Alternative therapeutic regimes have been used including calcicarb, dichloroacetate, thiamine, n-3 fatty acids, without their effect being clinically established.

Key words: Bicarbonates, Lactate, Lactic acid, Metabolic acidosis

Βιβλιογραφία

1. KREISBERG RA. Lactic acidosis. An update. *J Intens Care Med* 1987, 2:76–84
2. MADIAS N. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986, 29:752–774
3. COHEN RD, WOODS HF. Lactic acidosis revisited. *Diabetes* 1983, 32:181–191
4. METCALFE HK, MONSON JP, WELCH SG. Inhibition of lactate removal by ketone bodies in rat liver: Evidence for a quantitatively important role of the plasma membrane lactate transporter in lactate metabolism. *J Clin Invest* 1986, 78:743–747
5. STACPOOLE PW. Lactic acidosis and other mitochondrial disorders. *Metabolism* 1997, 46:306–321
6. LALAU JD, RACE JM. Lactic acidosis in metformin therapy. *Drugs* 1999, 58(Suppl 1):55–60
7. KRENTZ AJ, FERNER RE, BAILEY CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994, 11:223–241
8. BAILEY CJ, WILCOCK C, DAY C. Effect of metformin on glucose metabolism in the splanchnic bed. *Br J Pharmacol* 1992, 105:1009–1013
9. KREISBERG RA, OWEN WC, SIEGAL AM. Ethanol-induced hyperlactemia: Inhibition of lactate utilization. *J Clin Invest* 1971, 50:166–174
10. FULOP M, BOCK J, BEN-EZRA J. Plasma lactate and 3-hydroxybutyrate levels in patients with acute ethanol intoxication. *Am J Med* 1986, 80:191–194
11. STACPOOLE PW. Lactic acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993, 22:221–245
12. FORTGANG IS, BELITSOS PC, CHAISSON RE. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol* 1995, 90:1433–1436
13. FREIMAN JP, HELFERT KE, HAMRELL MR. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients. *AIDS* 1993, 7:379–385
14. OLANO JP, BORUCKI MJ, WEN JW. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin Infect Dis* 1995, 21:973–976
15. BISSUEL F, BRUNEEL F, HABERSETZER F. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy (case report). *J Intern Med* 1994, 235:367–372
16. MCKENZIE R, FRIED MW, SALLIE R. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1995, 333:1099–1105
17. CHATTHA G, ARIEFF AI, CUMMINGS C. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1993, 118:37–39
18. GOPINATH R, HUTCEON M, CHEEMA-DHADLI S. Chronic lactic acidosis in a patient with acquired immunodeficiency syndrome and mitochondrial myopathy: Biochemical studies. *J Am Soc Nephrol* 1992, 3:1212–1219
19. MODICA-NAPOLITANO JS. AZT causes tissue-specific inhibition of mitochondrial bioenergetic function. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, 194:170–177
20. SUNDAR K, SUAREZ M, BANOGON PE, SHAPIRO JM. Zidovudine-induced fatal lactic acidosis and hepatic failure with acquired immunodeficiency syndrome: Report of two patients and review of the literature. *Crit Care Med* 1997, 25:1425–1430
21. MOKRYCKI MH, HARRIS C, MAY H, LAUT J, PALMISANO J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: A report of five cases. *Clin Infect Dis* 2000, 30:198–200
22. ROY PM, GOUELLO JP, PENNISON-BESNIER I, CHENNEBAULT JM. Severe lactic acidosis induced by nucleoside analogues in a HIV-infected man. *Ann Emerg Med* 1999, 34:282–284
23. NARINS RG, COHEN JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: The case for its continued use. *Ann Intern Med* 1987, 106:615–618
24. FORSYTHE SM, SCHMIDT GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000, 117:260–267
25. COOPER DJ, WALLEY KR, WIGGS BR, RUSSEL JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. *Ann Intern Med* 1990, 112:492–498
26. KETTE F, WEIL MH, VON PLANTA M, GAZMURI RJ, RACKOW EC. Buffer agents do not reserve intramyocardial acidosis during cardiac resuscitation. *Circulation* 1990, 81:1660–1666
27. STACPOOLE PW. Lactic acidosis: The case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986, 105:276–279
28. GRAF H, LEACH W, ARIEFF AI. Evidence for a detrimental effect of bicarbonate therapy in hypoxic lactic acidosis. *Science* 1985, 227:754–756
29. HINDMAN BJ. Sodium bicarbonate in the treatment of subtypes of acute lactic acidosis: Physiologic consideration. *Anesthesiology* 1990, 72:1064–1076
30. SUN JH, FILLEY GF, HORD K. Calcicarb: an effective substitute for NaHCO₃ for the treatment of acidosis. *Surgery* 1987, 5:835–839
31. RHEE KH, TORO LO, McDONALD GG. Calcicarb, sodium bicarbonate, and sodium chloride in hypoxic lactic acidosis: effect on arterial blood gases, lactate concentrations, hemodynamic variables, and myocardial intracellular pH. *Chest* 1993, 104:913–918
32. KLEPPER ID, KUCERA RF, KINDING NB. A comparative study of sodium bicarbonate and calcicarb in the treatment of metabolic acidosis induced by hemorrhagic shock. *J Crit Care* 1988, 3:256–161
33. BERSIN RM, ARIEFF AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with calcicarb, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 1988, 77:227–233
34. STACPOOLE PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 1989, 38:1124–1144
35. POMPOSELLI JJ, FLORES EA, HIRSCHBERG Y. Short-term TPN containing n-3 fatty acids ameliorate lactic acidosis induced by endotoxin in guinea pigs. *Am J Clin Nutr* 1990, 52:548–552
36. BRUNETTE MG, DELVIN E, HAZEL B. Thiamine responsive lactic acidosis in a patient with deficient low-km pyruvate carboxylase activity in liver. *Pediatrics* 1972, 50:702–711
37. SCHRAMM C, WANITSCHKE R, GALLE PR. Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. *Eur J Anaesthesiol* 1999, 16:733–735

Corresponding author:

G. Tsooufakis, 5 Asprogeraka street, GR-117 44 Athens, Greece