

유산증

전남대학교 의과대학 내과학교실

최기철

유산증 (lactic acidosis)은 흔하며 가장 중요한 고음 이온차 대사성 산증 중 하나이며, 입원 중인 비외과계 환 자의 약 1%가 유산증을 보인다¹⁾. 젖산 (lactic acid)은 포 도당의 혐기성 대사의 최종 산물이며, 이 과정의 마지막 단계는 젖산탈수소효소 (lactic acid dehydrogenase, LDH) 와 NADH에 의하여 피루브산이 젖산으로 가역적으로 환 원되는 과정이다 (그림 1). 정상적인 세포질내 해당 과정 에 의하여 피루브산염 (pyruvate)과 NADH가 생성된다. 호기성 조건에서 피루브산염은 사립체내에 들어가 이산화 탄소와 물로 산화되면서 ATP를 생성하고 NADH와 NAD⁺를 산화한다. 만약 산소의 운반이 대사 요구량을 충 족시키지 못하거나, 산소를 이용할 수 없는 경우, 피루브 산염은 젖산으로 환원되면서 NAD⁺를 재생시키고 ATP 를 생성한다. NAD⁺가 재생됨으로써 당분해는 지속되 지만 유산증을 발생시키게 된다. ATP가 가수분해되면 젖 산과 일대일의 관계로 수소이온이 유리된다 (그림 2).

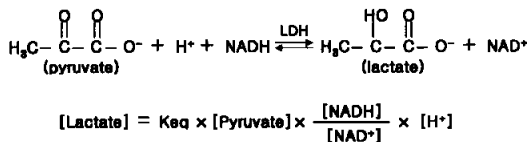


Figure 1. Lactate production

위의 등식을 참고로 하면 젖산이 증가되는 경우는 다음의 세가지가 있음을 알 수 있다. 첫째, 피루브산염 증가만으로 젖산이 증가될 수 있다. 이 경우 젖산 대 피루브산염의 비율은 정상적으로 10:1 을 유지하게 된다. 피루브산염만 단독적으로 증가되는 경우는 포도당 정맥투여, 에피네프린 정맥 투여, 그리고 호흡성 알칼리증 등이 있는데 젖산의 증가는 크지 않아 5 mmol/L를 넘는 경우는 드물다. 둘째, NADH/NAD^+ 비율의 증가로 젖산이 증가할 수 있다. 이 경우 젖산 대 피루브산염의 비율이 매우 증가할 수 있다. 마지막으로 피루브산염도 증가하고 NADH/NAD^+ 비율도 증가하는 경우 젖산의 증가를 보이는데 매우 심한 유산증을 유발하게 된다.

기저 상태에서는 매우 소량의 피루브산염이 혈중에 존재하고, NADH/NAD⁺의 비율이 증가하는 경우 피루브산염이 신속하게 젖산으로 전환된다. 정상적인 혈중 젖산 농도는 대략 1 mmol/L이며 피루브산염 농도의 4 배에서 10 배에 달한다. 젖산은 간(주된 기관)이나 신장에서 흡수되어 이산화탄소와 물로 산화되거나 당분으로 다시 전환된다. 만약 젖산이 우리 몸에서 제거할 수 없을 정도로 과다하게 생산되면 젖산이 축적되어 유산증이 발생하게 된다. 정상적으로 젖산은 하루에 1,500 mmol 정도 생산된다.

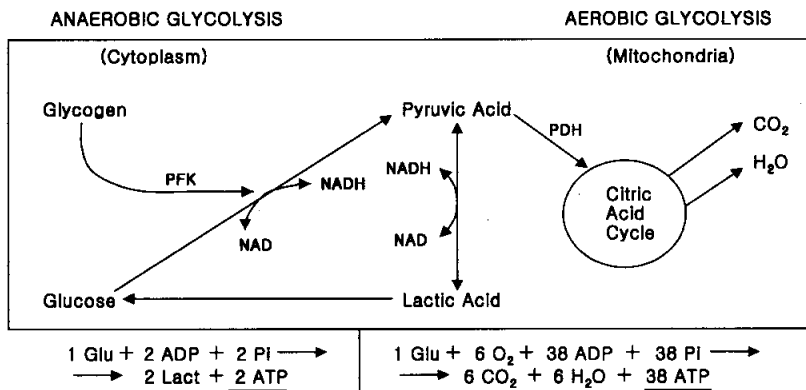


Figure 2. Glucose metabolism in the presence or relative absence of cellular oxygen. Under anaerobic conditions, pyruvic acid can not enter the Krebs cycle in the mitochondria and is shunted to lactate in the cytoplasm, creating fewer high-energy phosphate bonds per mole of glucose metabolized.

Table 1. Causes of lactic acidosis (Cohen and Wood's classification)

Type A (clinical evidence of tissue hypoxia)
Shock (cardiogenic, septic, hypovolemic)
Regional hypoperfusion (limb, mesenteric ischemia)
Severe hypoxemia
Severe anemia
Carbon monoxide poisoning
Severe asthma
Type B (no clinical evidence of tissue hypoxia)
B1 (LA occurring in association with an underlying disease)
Diabetes mellitus
Liver disease
Malignancy
Sepsis
Pheochromocytoma
Thiamine deficiency
B2 (LA due to drugs/toxins)
Biguanides
Ethanol
Methanol
Ethylene glycol
Fructose
Sorbitol
Xylitol
Salicylates
Acetaminophen
Epinephrine
Ritodrine
Terbutaline
Cyanide
Nitroprusside
Isoniazide
Propylene glycol
B3 (LA due to inborn errors of metabolism)
Glucose-6-phosphatase deficiency (von Gierke's disease)
Fructose-1, 6-diphosphatase deficiency
Pyruvate carboxylase deficiency
Pyruvate decarboxylase deficiency
Oxidative phosphorylation defects
Miscellaneous
D-LA
Hypoglycemia

LA; lactic acidosis, D-LA; dextrorotatory isomer-lactic acidosis.

유산증은 조직으로의 산소 운반이 불충분한 A 형과, 산소 운반은 충분하지만 사립체 (mitochondria) 수준에서 산소의 이용이나 젖산의 대사에 결함이 있는 B 형으로 구분된다²⁾. 비록 학문적인 관심으로 유산증을 분류하기는 하지만, 실제로는 A 형과 B 형 사이에 중복되는 부분이 많으며 임상적인 유용성도 그리 크지는 않다 (표 1).

유산증의 병인론

유산증은 동맥혈의 젖산이 5 mmol/L 이상이고 혈청 pH가 7.35 이하인 경우를 말한다³⁾. 주목할 것은 혈중 젖산치가 5-9.9 mmol/L 사이인 환자의 50% 는 음이온차가 12 mEq/L 이하라는 것이다⁴⁾. 이러한 젖산 농도에서의 사망률이 80% 이상인 점을 감안한다면 유산증에서 음이온차의 예후와 관련된 유용성은 매우 낮다고 하겠다. 비록 유산증의 고전적인 정의를 만족시키기 위해서는 혈청 pH가 7.35 이하이어야 하지만, 만약 호흡성 혹은 대사성 알칼리증이 동반된다면 혈청 pH는 정상이거나 오히려 높아질 수 있다³⁾. 이러한 경우, 기저의 산증을 알 수 있는 유일한 단서는 음이온차의 증가이다.

1. A 형 유산증

유산증은 심박출량 감소, 저혈압, 심한 빈혈, 급성 저산소혈증 그리고 일산화탄소 중독과 같이 주로 조직으로의 산소 운반이 불충분한 상태에서 흔히 관찰된다. 저산소혈증 상태에 비하여 저관류 상태일 때 더욱 젖산이 축적되기 쉽다. 저산소혈증의 경우 심박출량 증가, 적혈구 생산 증가, 혹은 산소에 대한 혈색소의 친화도 감소와 같은 보상 기전에 의하여 조직의 산소화는 어느 정도 보전되는 경우가 있다. 이러한 모든 장애에서 결국 사립체가 산소를 이용할 수 없게 되고 피루브산염이 Cori 회로에 들어가지 못하고 젖산으로 환원되게 된다.

2. B 형 유산증

1) 패혈증

B 형 유산증의 많은 경우에서도 조직으로의 산소 운반은 불충분한 것으로 생각된다. 저혈압을 동반하지 않는 패혈증 상태는 흔히 유산증과 관련되어 있다. 패혈증 상태에서는 산화적 인산화의 속도조절효소인 피루브산염 탈수소효소 (pyruvate dehydrogenase, PDH)의 활성화도가 억제됨으로써 피루브산염이 아세틸조효소 (acetyl CoA)로 전환되는 것을 제한한다고 생각되어왔다⁴⁾. 만약

저혈압이 동반되면, 더욱 젖산의 생산이 증가되어 산증이 심해진다.

2) 비타민 결핍

피루브산 탈수소효소의 보조인자인 티아민 (thiamine)의 결핍도 유산증을 유발할 수 있다. 특히 전비경구적 영양 (total parenteral nutrition)을 시행중인 환자들에 있어서 이러한 중요한 비타민이 결핍되기 쉬운데, 경정맥을 통한 다종비타민의 공급이 단기간 결핍되어 유산증을 유발한 증례도 보고된 바가 있다⁵⁾. 비경구적 영양으로 치료받고 있는 모든 환자에게 티아민을 공급하는 것이 중요하다.

3) 전신 질환

당뇨병 환자는 기저 상태에서도 젖산이 약간 증가되어 있다⁶⁾. 특히 당뇨병성 케토산증에서는 간에서의 젖산의 제거가 감소하여 더욱 젖산이 증가한다⁷⁾. 그러므로 유산증이 케토산증에서의 음이온차의 증가에 기여한다. 간부전의 경우도 간에서의 젖산의 제거 감소로 인하여 흔히 유산증을 유발한다.

4) 악성종양

유산증은 특히 혈액암과도 관련이 있다^{8,9)}. 종양은 에너지 요구량을 충족시키기 위해 혐기성 해당작용에 의존하므로 많은 양의 젖산을 생산한다고 추측되어왔지만, 보고된 대부분의 증례에서 광범위한 간 침범을 보여 간에서의 젖산 제거의 감소도 어느 정도 중요한 역할을 함을 시사한다. 몇몇 증례는 티아민 결핍에 의해 이차적으로 발생한 것으로 생각되지만 악성종양에서 유산증이 발생하는 정확한 기전은 명확하지 않다.

5) 약물

많은 약물과 독소가 유산증을 일으킨다 (표 1). Biguanide 계열인 phenformin과 metformin은 유산증을 일으키는 잘 알려진 약제이다^{10, 11)}. 이러한 약제들은 포도당을 젖산으로 전환시키는 인슐린의 작용을 촉진하고 직접적으로 사립체의 산화작용을 억제한다. Phenformin은 유산증을 자주 유발시켜 미국에서는 1976년 시판이 중지되었다. 당시 phenformin에 의한 유산증으로 인한 사망률은 40-50%에 달했다. 최근에 나온 새로운 biguanide제인 metformin의 경우도 드물지만 유산증을 유발하였으며, 이 경우 대부분이 신부전 환자였다¹¹⁾. 그러

므로 신기능의 저하가 있는 환자에서의 metformin의 사용은 금기이다. 산증의 발생과 혈중 metformin치는 상관관계가 없는 것으로 알려졌다¹²⁾.

살리실산염 중독은 가끔 중대한 유산증을 유발한다. 기전으로 살리실산염에 의해 유발된 호흡성 알칼리증으로 인한 젖산 생성의 촉진, 살리실산염의 산화과정 억제 등이 있다^{13, 14)}. 에탄올을 섭취하게 되면 젖산이 약간 상승하는데, 간에서 젖산이 포도당으로 전환되는 과정에 장애가 초래되고, 에탄올이 대사 되면서 NADH/NAD⁺ 비율이 증가하여 피루브산에서 젖산으로의 전환이 용이해지기 때문이다¹⁵⁾. 알코올 중독자에서는 동반된 티아민 결핍과 기저의 간질환이 산증을 악화시킬 수 있다.

심한 간독성을 보이는 약물도 유산증을 유발한다고 알려져 있다. 아세트아미노펜 독성의 경우 대개 섭취 12-15 시간 이내에 간괴사가 일어나기 전에도 유산증을 유발할 수 있다³⁾. Isoniazide¹⁶⁾와 지효성 니아신 제제¹⁷⁾는 간 손상을 유발할 수 있는 약제로서 모두 유산증과 관련되어 있다. 철 중독에 의한 유산증에서도 간독성이 중요한 역할을 한다¹⁸⁾.

유산증은 zidovudine으로 치료받고 있는 HIV 감염자에서도 잘 발생하는 것으로 알려져 있다^{19, 20)}. Zidovudine은 사립체 DNA를 억제하여 사립체의 산화 과정을 손상시킨다. 또 다른 항레트로바이러스 약제인 didanosine도 간부전과 함께 유산증을 유발할 수 있다²¹⁾.

저혈압 발생시 혈압상승제로 흔히 사용되고 있는 카테콜라민은 간과 근육으로의 혈류를 감소시켜서 유산증을 악화시킨다. 에피네프린은 당원분해와 피루브산염 생성을 증가시킴으로써 유산증에 기여한다. 크롬친화성종양 (pheochromocytoma) 환자에서 카테콜라민 유리에 의하여 심한 유산증을 유발할 수 있는데, 이것이 이 증상의 첫 번째 증상일 수도 있다²²⁾.

6) 대체당

비경구적 영양 수액에 포도당의 대체당으로 소르비톨이나 과당을 사용하는 경우 유산증을 유발할 수 있다²³⁾. 대체당이 대사되는 과정에서 ATP가 소모되어 포도당신합성이 억제되고 당분해가 촉진됨으로써 과다한 젖산을 생성하게 된다.

7) 말라리아

말라리아 중에서 특히 열대열원충 말라리아 (falciparum)

parum malaria)는 유산증을 일으킬 수 있다. 이 원충은 많은 양의 포도당을 이용하기 때문에 가끔 숙주에서 저혈당을 일으킨다²⁴⁾. 이러한 포도당 사용의 최종 산물은 젖산이다.

8) 운동

중등도의 운동을 하는 경우는 젖산이 축적되지 않으며, 심한 운동을 하는 경우는 산소의 요구량이 산소 운반량을 초과하여 유산증을 유발하게 된다²⁵⁾. 운동을 중단하게 되면 젖산은 신속하게 제거된다. 전신적 강직성 간대성 발작은 극심한 형태의 운동으로 간주될 수 있으며, 발작을 하는 동안 젖산이 흔히 12 mmol/L 이상으로 증가한다²⁶⁾. 이러한 형태의 유산증도 역시 일시적이며 과잉의 젖산은 신속하게 대사된다.

9) 알칼리증

대사성 알칼리증이나 호흡성 알칼리증 모두 약간의 젖산 축적을 유발할 수 있다. 이때의 음이온차는 가끔 증가될 수도 있지만, 대부분은 20 mmol/L 이하이다. 이러한 고음이온차를 보이는 원인은 단백질에 대한 전하당량의 변화에 기인한다²⁷⁾. pH가 증가하게 되면 단백질은 수소 이온을 방출하게 되어 순음전하가 증가한다. 알칼리증에 의하여 전하당량의 변화와 함께 젖산의 생성도 증가하는데, 이것은 당분해 과정의 속도조절효소인 phosphofructokinase의 활성도의 증가하기 때문이다^{28, 29)}. 중탄산나트륨을 투여하는 경우도 비슷한 기전으로 젖산생성이 증가된다^{28, 29)}.

10) 선천성 효소 결핍

많은 선천성 대사 이상 질환도 유산증과 관련되어 있다. 이러한 질환들은 대부분 피루브산염 탈수소효소 복합체 혹은 호흡 사슬내의 다른 필수 복합체의 이상에 의하여 발생하며, 그 외에도 당원의 대사 이상과도 관련되어 있다.

3. D-유산증 (D-Lactic Acidosis)

장내 세균의 과다증식은 D-lactate의 과생성을 유발한다³⁰⁾. 젖산의 D-이성질체는 L-form에만 특이적으로 작용하는 젖산염탈수소효소에 의해서는 대사되지 않으므로 D-alpha-hydroxy-acid dehydrogenase에 의해서 제거되어야 한다. 이 효소는 하루에 2,500 mEq의 D-lactate를 대사시킬 수 있다. 짧은장자증후군 (short

bowel syndrome) 환자나 공회장 회로술 (jejunal-ileal bypass)을 시행한 환자는 세균이 과다 증식할 뿐만 아니라 정상적으로는 대장에 도달하지 못할 탄수화물이 대장에 도달할 수 있게 됨으로써, 효소에 의한 제거 능력 이상의 D-lactate가 생성된다. 일반적인 검사실 검사로는 L-lactate에만 특이적인 젖산탈수소효소를 이용하기 때문에 이러한 질환에서의 젖산의 증가는 측정되어지지 않는다. 환자들은 특징적으로 혼미, 운동 실조, 기억 상실과 같은 신경학적 증상을 보이며, 그 증상은 탄수화물을 많이 함유한 음식을 섭취한 후 심해진다. 장 질환의 병력이 있으며 상기의 증상을 보이면 D-유산증을 의심해보아야 한다. D-lactate는 가스크로마토그래피를 이용하거나 측정 도중 D-lactate dehydrogenase를 대체함으로써 측정한다. Vancomycin이나 neomycin 같은 장내 흡수가 불량한 항생제를 경구투여해서 세균의 과증식을 억제하고, 고 탄수화물 식이를 피하며, 장우회외 회복 등 외과적 중재 등이 주된 치료이다.

유산증의 진단

유산증의 진단은 혈청 젖산치의 증가를 증명하는 것이 가장 확실하지만, 병력, 이학적 검사, 검사실 소견 (표 2) 그리고 치료에 대한 반응을 통하여 진단의 근거를 얻을 수 있다. 음이온차의 증가, 유산증을 일으킬 수 있는 질환의 유무, 차갑고 끈끈한 피부, 저혈압, 중탄산염을 투여해도 혈청 HCO_3^- 가 증가하지 않는 것 등이 이에 포함된다. 유산증과 같은 유기산증에서는 젖산과 같은 유기 음이온이 대사 되면서 HCO_3^- 이 재생되므로 기저 질환이 효과적으로 치료되면 혈청 HCO_3^- 이 저절로 증가하게 된다.

Table 2. Laboratory findings typically associated with lactic acidosis

Elevated anion gap
Hyperuricemia
Hyperphosphatemia
Leukocytosis
Normakalemia

유산증의 치료

1. 일반적인 치료

유산증을 유발한 기저 질환을 빨리 발견하고 교정하는 것이 치료의 기본이다. 환자들은 빈호흡을 보일 수

있고 호흡근의 피로가 발생할 수 있으므로 기계 호흡이 필요로 할 수 있다. 심혈관 허탈은 수액 보충 (주로 생리 식염수나 희석된 식염수)으로 치료되어야 한다. 관류압을 증가시키기 위하여 혈관수축제를 사용하는 것은 근육이나 간과 같은 주요 조직의 허혈을 심화시킬 수 있으므로 사용이 곤란하다. 따라서 심근의 수축력만을 선택적으로 증가시키거나 후부하를 감소시키는 약제 대신에 혈관수축제를 사용하는 것은 최대한 피해야 할 것이다.

2. 중탄산나트륨

유산혈증의 치료에 대해서는 아직도 논쟁의 여지가 많다. 혈청 pH가 7.20 이상 (혈청 HCO_3^- 농도가 10-12 mEq/L 이상)인 경우 산혈증의 치료가 적용이 되지 않는다는 것은 일치된 의견이지만, 혈청 pH가 7.10-7.20 이하 (혈청 HCO_3^- 농도가 8-10 mEq/L 이하)인 경우 치료할 것인가 말 것인가, 또는 어떻게 치료할 것인가에 대해서는 정설이 없다. 심한 산혈증이 발생하면 심기능이 억제되고 수많은 주요 효소 체계에 악영향을 끼친다³¹⁾. 수소 이온 농도와 $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$ 의 관계에 의하여, 중탄산염이 낮을 경우, 중탄산염이 조금만 감소하더라도 수소 이온 농도가 크게 변하고 혈청 pH는 현저하게 감소하게 된다.

중탄산나트륨은 유산증 치료의 근간을 이루어 왔다. 하지만, 유산증의 실험 모형들에서 중탄산나트륨은 위약 (placebo)에 비하여 좋지 않은 결과를 보여왔다. 저산소증이나 phenformin으로 유산증을 유발시킨 개에 중탄산염을 투여한 경우 세포내 pH가 감소하고 심박출량이 감소하는 결과를 보였다^{28, 29)}. 유산증의 자연 경과와 dichloroacetate의 이환율과 사망률에 대한 영향을 알아보고자 한 전향적 연구에서 중탄산나트륨을 위약군 중에서 무작위로 추출된 35% 환자에게 투여하였다. 24시간 동안 평균 252 mmol의 중탄산나트륨을 투여하였음에도 불구하고 동맥혈 pH와 환자 생존률에 큰 변화가 없었다³²⁾. 유산증 환자에서 중탄산염과 등물의 염화나트륨 투여를 비교한 전향적, 이중맹검, 교차 연구에서 매 15 분마다 2 mmol/kg의 중탄산염을 투여하였으나 동맥혈의 pH는 증가하였지만 심박출량은 증가하지 않았다. 오히려 중탄산염을 투여함으로써 PCO_2 가 증가하고 칼슘이온이 감소하였다. 울혈성 심부전 환자의 무작위 교차 연구에서 염화나트륨이 PO_2 를 증가시켰음에 반하여 중탄산염은 PO_2 를 감소시켰다³³⁾.

중탄산나트륨은 PCO_2 를 생성하고 심박출량이 감소함에 따라 정맥 순환계에 CO_2 가 축적되어 세포내 산성화와 심박출량의 감소를 더욱 심화시킨다. 이외에도 당분해 효소를 활성화시켜서 젖산 생성을 증가시키며, 과다한 알칼리화, 혈액소의 산소와의 친화도 증가에 의한 조직으로의 산소 전달 감소, 세포내액에서 세포외액으로의 젖산 재분배, 나트륨 부하 증가, 저칼륨혈증, 저칼슘혈증 등의 전해질 불균형, 혈관확장 및 저혈압 등의 부작용이 발생한다. 그러므로 중탄산염을 일상적으로 사용하는 것은 권장되지 않는다.

3. 중탄산나트륨 대체 알칼리화 약물 (Carbicarb® 또는 THAM)

Carbicarb®은 sodium carbonate (Na_2CO_3)와 sodium bicarbonate의 동물 혼합체이다. Carbicarb®은 중탄산나트륨과 유사한 완충 능력을 가지지만 이산화탄소를 생성하지 않는다. 중탄산염이 CO_2 를 생산하는 반면, carbonate는 CO_2 를 소모한다. 그러므로 Carbicarb®은 PCO_2 에 대해서 중립적이다³⁴⁾. 한 동물 실험에서³⁵⁾, 중탄산염 투여시에 비하여 Carbicarb® 투여시 젖산의 감소, 조직과 혈중 산-염기 상태와 혈액학적 상태의 개선을 보였으나 환자를 통한 대조 연구는 이루어지지 않은 상태이다.

또 다른 이산화탄소-소모성 알칼리화 약물로는 0.3 N tromethamine인 THAM (tris-hydroxymethyl aminomethane)이 있다³⁶⁾. 이 용액은 나트륨을 포함하고 있지 않으며 대사성 산 ($\text{THAM} + \text{H}^+ \rightarrow \text{THAM}^+$)과, 호흡성 산 ($\text{THAM} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{THAM}^+ + \text{HCO}_3^-$) 모두에 대하여 완충작용을 갖는다. Carbicarb®과 마찬가지로 THAM은 이산화탄소의 생성을 억제하고 세포내외의 pH를 높인다. 그럼에도 불구하고 THAM이 중탄산염보다 임상적으로 더 유용하다는 보고는 없으며, 실제로 고칼륨혈증, 저혈당, 환기 억제, 혈관의 유출시 국소 손상, 신생아에서의 간 괴사 등과 같은 심한 합병증 때문에 임상적 유용성이 제한되어 있다.

4. Dichloroacetate

Dichloroacetate (DCA)는 피루브산염 탈수소효소 (PDH)를 가장 강력하게 활성화시킨다. 이러한 효과는 비경구로 투여한 수분 이내에 모든 조직에서 발생한다. 이외에도 당분해를 억제하여 젖산의 생산을 억제한다. 또한 심근의 포도당 이용과 고에너지 인산염의 생산의

증가로 심근 수축력을 증가시키며 조직의 관류를 개선시킨다³⁷⁾. 그러나, 비록 이러한 약제에 의하여 젖산이 감소되기는 하지만, 결과에 큰 영향을 미치지 않는 것으로 보인다³⁸⁾.

유산증의 예후

유산증으로 인한 사망률은 80% 이상으로 매우 높다. 혈중 젖산치가 높을수록 생존가능성은 떨어지며, 심지어는 젖산치가 5 mmol/L 이하라고 하더라도 사망률이 높다^{32,39)}. 생존률과 관련된 요소로서 혈중 젖산치 이외에도 동맥혈 pH, 수축기 혈압, APACH II 점수, 그리고 심인성 쇼크 등이 있다. 그렇지만 사망을 초래하는 주된 원인은 산증 그 자체보다는 기저 질환에 의한다.

REFERENCES

- 1) Luft D, Deichsel G, Schmulling RM, et al. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 80:484-489, 1983
- 2) Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate. *Am J Med* 30:833-848, 1961
- 3) Spacopole PW. Lactic acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 22:221-245, 1993
- 4) Iberti TJ, Leibowitz AB, Papadakis PJ, et al. Low sensitivity of the anion gap as a screen to detect hyperlactatemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 18:275-277, 1990
- 5) Silverman B, Franklin GM, Bolin R, et al. Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamin for total parenteral nutrition-United States, 1997. *MMWR* 46:523-528, 1997
- 6) Reaven GM, Hollenbeck C, Jeng CY, et al. Measurement of plasma glucose, free fatty acid, lactate, and insulin for 24 h in patients with NIDDM. *Diabetes* 37:1020-1024, 1988
- 7) Metcalfe HK, Monson JP, Welch SG, et al. 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* 78:743-747, 1986
- 8) Doolittle GC, Wurster MW, Rosenfield CS, et al. Malignancy-induced lactic acidosis. *South Med J* 81:533-536, 1988
- 9) Mizock BA, Glass JN. Lactic acidosis in a patient with multiple myeloma. *West J Med* 161:417-418, 1994
- 10) Gan SC, Barr J, Arieff AI, et al. Biguanide-associated lactic acidosis. Case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 152:2333-2336, 1992
- 11) Pearlman BL, Fenves AZ, Emmett M. Metformin-associated lactic acidosis. *Am J Med* 101:109-110, 1996
- 12) Lalau JD, Lacroix C, Compagnon P, et al. Role of metformin accumulation in metformin-associated lactic acidosis. *Diabetes Care* 18:779-784, 1995
- 13) Eichenholz A, Mulhausen RO, Redleaf PS. Nature of acid-base disturbance in salicylate intoxication. *Metabolism* 12:164-175, 1963
- 14) Temple AR. Pathophysiology of aspirin overdosage toxicity, with implications for management. *Pediatrics* 62:873-876, 1978 (part 2) (suppl)
- 15) Fulop M, Bock J, Ben-Ezra J, et al. Plasma lactate and 3-hydroxybutyrate levels in patients with acute ethanol intoxication. *Am J Med* 80:191-194, 1986
- 16) Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazide overdose: four case reports and review of the literature. *Intens Care Med* 21:641-644, 1995
- 17) Earthman TP, Odom L, Mullins CA. Lactic acidosis associated with high-dose niacin therapy. *South Med J* 84:496-497, 1991
- 18) Eriksson F, Johansson SV, Mellstedt H, et al. Iron intoxication in two adult patients. *Acta Med Scand* 196:231-236, 1974
- 19) Aggarwal A, al-Talib K, Alabrash M. Type B lactic acidosis in an AIDS patient treated with zidovudine. *Maryland Med J* 45:929-931, 1996
- 20) Orlando JP, Borucki MJ, Wen JW, et al. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin Infect Dis* 21:973-976, 1995
- 21) Bissuel F, Bruneel F, Habersetzer F, et al. Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *J Intern Med* 235:367-371, 1994
- 22) Bornemann M, Hill SC, Kidd II GS. Lactic acidosis in pheochromocytoma. *Ann Int Med* 105:880-882, 1986
- 23) Kashner RF. Total parenteral-nutrition-associated metabolic acidosis. *J Parenter Enteral Nutr* 10:306-310, 1986
- 24) White NJ, Warrell DA, Chanthavanich P, et al. Severe hypoglycemia and hyperinsulinemia in falciparum malaria. *N Engl J Med* 309:61-66, 1983
- 25) Stanley WC, Gertz EW, Wisneski JA, et al. Systemic lactate kinetics during graded exercise in man. *Am J Physiol* 249:E595-602, 1985 (part 1)
- 26) Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, et al. Natural history of lactic acidosis after grand-mal seizures. A

- model for the study of an anion-gap acidosis not associated with hyperkalemia. *N Engl J Med* 297:796-799, 1977
- 27) Gabow PA. Disorders associated with an altered anion gap. *Kidney Int* 27:472-483, 1985
- 28) Arieff AI, Leach W, Park R, et al. Systemic effects of NaHCO_3 in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 242:F586-591, 1982
- 29) Graf H, Leach W, Arieff AI. Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 249:F630-635, 1985 (part 2)
- 30) Hasperin ML, Kamel KS. D-lactic acidosis: Turning sugar into acids in the gastrointestinal tract. *Kidney Int* 49:1-8, 1996
- 31) Orchard CH, Kentish JC. Effects of changes pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol* 258(Cell Physiol 27):C967-981, 1990
- 32) Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. *Am J Med* 97:47-54, 1994
- 33) Bersin RM, Chatterjee K, Arieff AI. Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. *Am J Med* 87:7-14, 1989
- 34) Shapiro JL, Elkins N, Logan J, et al. Effects of sodium bicarbonate, disodium carbonate, and a sodium bicarbonate/carbonate mixture on the PCO_2 of blood in a closed system. *J Lab Clin Med* 126:65-69, 1995
- 35) Bersin RM, Arieff AI. Improved hemodynamic function during hypoxia with Carbicarb®, a new agent for the management of acidosis. *Circulation* 77:227-233, 1988
- 36) Androge HJ, Madias NE. Medical progress: Management of life-threatening acid-base disorders: First of two parts. *N Engl J Med* 338(1):26-34, 1998
- 37) Stacpoole PW. The pharmacology of dichloroacetate. *Metabolism* 38:1124-1144, 1989
- 38) 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* 327:1564-1569, 1992
- 39) Cady LD Jr, Weil MH, Afifi AA, et al. Quantitation of severity of critical illness with special references to blood lactate. *Crit Care Med* 1:75-80, 1973