

Hiperlactatemia e seus Diagnósticos Diferenciais: Uma Revisão Narrativa

Hyperlactatemia and its Differential Diagnoses: A Narrative Review

Luana Portela Mendes Carneiro^{1*}, Jedson dos Santos Nascimento²

¹Programa de Residência Médica (PRM) de Anestesiologia do Hospital Santa Izabel (HSI); ²Serviço de Anestesiologia do HSI; Salvador, Bahia, Brasil

Este estudo tem como objetivo ampliar nossa visão fisiológica da acidose láctica, ultrapassando as barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais. Foi realizada uma revisão narrativa acerca do tema, buscando artigos, ensaios clínicos e relatos de casos sobre o tema, através da qual concluímos que o lactato é acumulado quando o uso mitocondrial de piruvato para produzir energia está com defeito ou quando a via da gliconeogênese (via de armazenamento) está com defeito. O aumento do lactato sanguíneo serve como um marcador de desarranjo metabólico a partir de uma infinidade de etiologias clínicas. A abordagem do paciente com elevação inicial do lactato deve se concentrar na identificação precoce da fonte para adequar o tratamento.

Palavras-chave: Hiperlactatemia; Diagnósticos; Marcador.

Our objective was to enhance our physiological understanding of lactic acidosis by addressing the challenges of type A hyperlactatemia and incorporating differential diagnoses into routine clinical practice. We conducted a comprehensive narrative review, examining relevant literature, clinical trials, and case reports. Lactate accumulation occurs when there is a disruption in mitochondrial pyruvate utilization for energy production or in the gluconeogenesis pathway, which is responsible for energy storage. Elevated blood lactate levels are a valuable biomarker of metabolic disturbances arising from various clinical factors. When managing patients with an initial elevation in lactate levels, early identification of the source is pivotal for tailoring appropriate treatment.

Keywords: Hyperlactatemia; Diagnostics; Biomarker.

Correspondence addresses:

Dr. Luana Portela
luanaportelamc@gmail.com

Received: June 20, 2023

Revised: July 10, 2023

Accepted: August 15, 2023

Published: September 30, 2023

Data Availability Statement:

All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding: This work was the result of authors' initiative. There was no support of research or publication funds.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Copyright

© 2023 by Santa Casa de Misericórdia da Bahia. All rights reserved.
e-ISSN: 2764-2089
ISSN: 2526-5563

Introdução

O ácido láctico foi descoberto pela primeira vez no leite azedo em 1780 pelo farmacêutico suco, Carl Wilhelm Scheele, e identificado no sangue durante o choque pelo médico alemão, Johann Joseph Scherer, em 1843.¹ Em 1964, Broder e Weil publicaram a associação inédita de "excesso de lactato" com índice metabólico de gravidade do estado de choque.¹ Estes níveis elevados correlacionavam-se com o aumento da mortalidade em pacientes. O metabolismo do lactato desde então vem sendo estudado e constatado sua complexidade.¹

Simplificadamente, o metabolismo do lactato inicia-se na glicólise. Esta ocorre no citoplasma, convertendo glicose e dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD^+) em trifosfato de adenosina (ATP) e piruvato. Quando o oxigênio é suficiente inicia-se o metabolismo aeróbico, o piruvato entra no mitocôndrias e produz ATP adicional.² Quando a tensão de oxigênio é insuficiente para sustentar o metabolismo aeróbico, o piruvato é desviado para o lactato pela lactato desidrogenase na primeira parte do ciclo de Cori como alternativa. O aumento na produção de lactato em um ambiente anaeróbico é o resultado de um acúmulo de piruvato, que é convertido em lactato, proveniente de alterações no potencial redox. Esta conversão permite a regeneração de alguns NAD^+ , possibilitando a produção de ATP pela glicólise anaeróbica, embora claramente menos eficiente do ponto de vista energético (duas moléculas de ATP produzido em comparação com 36).^{3,4}

O lactato é então convertido no fígado (ciclo de Cori) para regenerar a glicose. É importante ressaltar que, sob condições fisiológicas basais com tensão normal de oxigênio, o lactato é produzido a partir de piruvato após glicólise em uma proporção de 10:1 de lactato para piruvato.⁴

O lactato pode ser convertido novamente em piruvato via oxidação em glicose por meio da gliconeogênese.³ A gliconeogênese (ciclo de Cori) ocorre principalmente nos hepatócitos, enquanto a oxidação ocorre tanto no córtex renal quanto nos músculos esqueléticos. O fígado é responsável por 60% do metabolismo do lactato, enquanto o rim metaboliza 30%.^{4,5}

A acidose láctica ocorre quando a produção de ácido láctico excede a depuração de ácido láctico. O aumento na produção de lactato é geralmente causado pela oxigenação tecidual prejudicada, seja pela diminuição do fornecimento de oxigênio ou por um defeito na utilização mitocondrial de oxigênio.³

A acidose láctica é caracterizada por pH sanguíneo inferior a 7,35 na presença de níveis

de lactato no sangue arterial superiores a 5 mmol/L. Por muitos anos, a ciência circundou a hiperlactatemia e sua origem na hipoperfusão celular, da qual classificamos como hiperlactatemia tipo A. Atualmente, e neste artigo, trazemos as possibilidades de hiperlactatemia com perfusão celular adequada. Estes são classificados como hiperlactatemia tipo B, e suas causas são variadas com explicações fisiopatológicas nem sempre bem explicada.

Por exemplo, os níveis plasmáticos de lactato podem aumentar transitoriamente para 15 a 25 mmol/L após uma convulsão grave ou com exercício máximo.^{6,7}

O objetivo desta revisão narrativa é ampliar nossa visão fisiológica da acidose láctica, ultrapassando as barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais.

Hiperlactatemia Tipo A

A maioria dos casos de acidose láctica é devida à hipoperfusão tecidual acentuada resultante de hipovolemia, insuficiência cardíaca, sepse ou parada cardiorrespiratória.

Em um adulto normal, um total de 1.500 mmol de lactato é produzida diariamente e sangue os níveis de lactato são mantidos abaixo de 2 mmol/L. No entanto, em condições criticamente enfermas com hipoperfusão e hipóxia, o piruvato é acumulado rapidamente e seu metabolismo é quase totalmente transferido para a produção de lactato. Como resultado, o lactato intracelular aumenta exponencialmente e será então excretado na corrente sanguínea. Estudos experimentais e clínicos confirmam a hipóxia tecidual, caracterizada como dependente de suprimento e consumo de oxigênio, como causa da elevação do lactato.^{8,9}

O nível único de lactato, particularmente aqueles medidos na entrada na UTI ou na chegada ao departamento de emergência, é um forte preditor de disfunção orgânica e mortalidade subsequentes.¹⁰

Hiperlactatemia Tipo B

Associado à Disfunção Hepática

A via de depuração do lactato é a oxidação hepática, que é suficiente para lidar com a produção normal de lactato por metabolismo anaeróbico em outros tecidos, como o músculo esquelético, eritrócitos e cérebro. Pacientes com comprometimento da captação hepática podem evoluir com o aumento sérico de lactato.

A utilização do lactato no fígado (ciclo de Cori) para fins oxidativos e para a ressíntese de glicose é essencial para a manutenção do equilíbrio de lactato no organismo.^{3,4} Devido a seu papel na homeostase do lactato, a deficiência hepática do lactato pode produzir acidose láctica.

A hiperlactatemia foi detectada como complicação de doença hepática desde 1932. Tanto a disfunção hepática aguda quanto a crônica podem resultar em acidose láctica. Os mecanismos patogênicos podem incluir a redução da atividade dos complexos enzimáticos, resultando na diminuição da remoção de lactato e na frequente ocorrência tardia de sepse.²

Associado a Diabetes Mellitus e Obesidade

O metabolismo do lactato está profundamente relacionado ao metabolismo da glicose, pois ambos os compostos são transformados um no outro. A glicose é uma das fontes mais importantes de lactato, enquanto o lactato é um substrato importante para sintetizar glicose endógena. Portanto, distúrbios metabólicos que afetam o metabolismo da glicose, como obesidade e diabetes mellitus, alteram a homeostase do lactato.

Pacientes com diabetes mellitus apresentam alterações no metabolismo intracelular da glicose nos tecidos sensíveis à insulina, incluindo síntese defeituosa de glicogênio e comprometimento oxidativo da glicose. A glicólise não oxidativa é aumentada e a produção de lactato é conseqüentemente aumentada, associada à ausência da capacidade da insulina de estimular

a atividade da glicogênio sintase, diminuindo a gliconeogênese que usa como substrato o lactato.²

Diabetes mellitus pode estar associado à acidose láctica por alguns mecanismos. Um deles é a terapia com biguanida no diabetes tipo 2 com metformina ou, no passado, com fenformina pode causar acidose láctica tipo B. É mais provável que a metformina gere acidose láctica quando níveis elevados resultam de uma sobredosagem aguda acidental ou intencional.¹¹⁻¹³

A terapia com biguanida em pacientes com função renal reduzida pode gerar níveis tóxicos, uma vez que esses medicamentos são quase totalmente removidos pelos rins, resultando em acidose láctica. No entanto, isso é incomum, e os pacientes que desenvolvem acidose láctica grave no contexto de função renal reduzida quase sempre apresentam fatores de risco adicionais.

Outro mecanismo não relacionado à terapia com biguanida ocorre em alguns pacientes com cetoacidose diabética. É provável que a hipovolemia desempenhe um papel importante.¹¹ Além disso, foi relatada hiperlactatemia em pacientes com diabetes independente da cetoacidose, possivelmente devido à diminuição da atividade da piruvato desidrogenase.^{11,12}

Associado a Biguanida (Metformina e Fenformina)

A metformina tem baixa afinidade pelo complexo I da cadeia respiratória mitocondrial e meia-vida plasmática de 6 horas, e é eliminada principalmente pelos rins. Diferente da fenformina, que é da mesma classe química da metformina, mas tem alta afinidade pelo complexo mitocondrial I, com meia-vida plasmática de 9 a 12 horas e taxa de depuração renal de apenas 35%. Seu principal efeito é a inibição do metabolismo oxidativo periférico.¹³

A metformina inibe a gliconeogênese, mas tem baixa afinidade pela membrana mitocondrial e não inibe significativamente o metabolismo oxidativo. A fenformina foi retirada do mercado dos EUA em 1977 devido à predisposição para precipitar acidose láctica grave em pacientes diabéticos.

O uso da metformina foi adiado nos EUA até 1995 devido a preocupações de que ela tivesse a mesma tendência de produzir acidose láctica como a fenformina. No entanto, apesar de o uso de metformina ter sido repetidamente associado ao desenvolvimento de acidose láctica em casos clínicos, uma relação causal não foi demonstrada de forma conclusiva e a associação observada entre metformina e acidose láctica pode ser mais coincidente do que casual.²

Em um estudo de 14 pacientes com cetoacidose diabética, a hiperlactatemia foi comum, mas apenas os pacientes do grupo com baixo teor de lactato estavam tomando metformina.¹⁴ Além disso, a concentração plasmática de lactato em jejum em pacientes com diabetes tipo 2 é semelhante nos grupos que receberam metformina e nos grupos sem metformina.¹⁴

Um estudo Prospectivo de Diabetes do Reino Unido (UKPDS) em 2004 não resultou em um risco aumentado de acidose láctica. Entre as internações de emergência em um hospital geral, a taxa de prevalência de acidose láctica é semelhante em pacientes com diabetes que não tomam metformina do que naqueles que tomam o medicamento.¹⁵

Associado a Beta Adrenérgicos

A epinefrina intravenosa (IV) está associada à acidose láctica.¹⁶ O mecanismo provavelmente inclui aumento da glicólise no músculo esquelético e hipoperfusão do trato gastrointestinal, o que aumenta a produção de lactato e reduz a captação hepática de lactato. A acidose láctica relatada em alguns pacientes com feocromocitomas pode ocorrer devido a mecanismos semelhantes.¹⁷ A acidose láctica tem sido frequentemente relatada em pacientes com broncoespasmo grave que são tratados com altas doses de beta-agonistas inalados (como albuterol e salmeterol).^{18,19}

Embora o mecanismo não esteja comprovado, a acidose láctica nesses pacientes pode ser ocorrer em decorrência da glicólise e lipólise induzidas por adrenérgicos, que aumentam

as concentrações de piruvato e ácidos graxos livres, respectivamente.¹⁹ Os ácidos graxos livres podem inibir a piruvato desidrogenase e, assim, prejudicar a captação mitocondrial de piruvato. O piruvato se acumula e é convertido em lactato. O aumento da produção de lactato devido ao esforço respiratório acentuado também pode contribuir.

Associado à Asma

A acidose láctica é comum em pacientes com asma aguda grave.² Oitenta e três por cento das crianças com asma aguda grave apresentavam concentração plasmática de lactato superior a 2,2 mmol / L e 45% apresentavam nível de lactato sanguíneo superior a 5 mmol / L . Alguns mecanismos patogênicos foram sugeridos, incluindo administração de agentes β_2 adrenérgicos, hipoxemia e atividade muscular respiratória, embora a acidose láctica associada à asma ocorra na presença de fornecimento normal de oxigênio e do relaxamento muscular farmacológico. O mecanismo subjacente à acidose láctica induzida por β_2 -agonistas permanece incerto.²⁰

Associado à Deficiência de Tiamina

Tiamina é importante para a conversão de piruvato em acetil coenzima A e de α -cetoglutarato em succinil coenzima A no ciclo do ácido cítrico. Deficiência em pirofosfato de tiamina, forma ativa de tiamina, inibe a função do ciclo de Krebs, desativando conseqüentemente o metabolismo oxidativo². Sequelas deletérias da deficiência de tiamina incluem acidose láctica, hipotensão e morte. Sem a ingestão regular desta vitamina, o metabolismo energético está comprometido em muitos órgãos, principalmente no cérebro e no coração, levando a sintomas de deficiência de tiamina.

A deficiência de tiamina pode ocorrer em condições que levam a uma ingestão inadequada, como no alcoolismo, maus hábitos nutricionais, vômito em jejum ou prolongado. Além disso, pode ocorrer em pacientes com gastrectomia total ou

distal, pacientes com câncer e pacientes recebendo nutrição parenteral total sem suplementação de tiamina correm risco de deficiência de tiamina.²¹

As consequências clínicas da deficiência de tiamina (beribéri) são diversas, incluindo acidose láctica, edema periférico e inchaço muscular na ausência de insuficiência cardíaca por vasodilatação, disfunção cardiovascular que pode ser fatal, alterações neurológicas ou uma combinação delas.²² As manifestações neurológicas mais comuns da deficiência de tiamina incluem neuropatia periférica e beribéri cerebral (encefalopatia de Wernicke). Os sintomas clínicos incluem fraqueza progressiva nas pernas que pode levar à incapacidade de andar, dormência muscular, câibras musculares, arreflexia e hipoestesia.²¹ As características predominantes da encefalopatia de Wernicke incluem confusão, oftalmoplegia e ataxia da marcha. Apesar do tratamento com tiamina, podem persistir sequelas clínicas, denominadas síndrome de Korsakoff, constituídas por déficits de memória e outros déficits cognitivos. Os achados neuropatológicos abrangem lesões hemorrágicas ou necróticas simétricas na linha média dos corpos mamilares, tálamo, região periaquedutal e assoalho do quarto ventrículo, hipotálamo e vermiscerebelar.²²

Pacientes com deficiência de tiamina apresentam acidose metabólica com hiato aniônico geralmente profunda, devido, pelo menos em parte, à acidose láctica, que é refratária à terapia com bicarbonato e só melhora quando a tiamina é administrada.²²

Associada à Malignidade

Acidose láctica pode ocorrer em pacientes com doenças malignas e geralmente é associado a mau prognóstico, melhorando apenas quando a doença responde à terapia com redução de células tumorais²³. Infusão de bicarbonato de sódio em pacientes com acidose láctica induzida por malignidade pode aumentar a formação de lactato. Acidose láctica foi observada em hematologia malignidades, incluindo leucemias, linfomas

e mieloma múltiplo²⁴. Também foi relatado em malignidades sólidas, incluindo câncer de pulmão, câncer de mama, carcinoma endometrial, retossigmóide carcinoma, colangiocarcinoma, câncer de próstata e indiferenciado metástase de câncer primário desconhecido^{23,24}. Tumores mitóticos altamente ativos, como leucemia, linfomas e carcinoma de pequenas células do pulmão, estão mais frequentemente associados à acidose láctica²³.

A causa de a acidose láctica relacionada à malignidade não foi elucidada. Em 1929, Warburg observou que as células cancerígenas metabolizam a glicose de uma forma diferente do que as células normais, produzindo lactato mesmo na presença de oxigênio suficiente para suportar a fosforilação oxidativa mitocondrial. A pentose a via do fosfato metaboliza a glicose para fornecer ribose 5-fosfato, uma pentose fundamental para a divisão celular, pois é necessária para a síntese de RNA e DNA^{2,24}. A ativação da via das pentoses fosfato pode ocorrer na malignidade para fornecer ribose 5-fosfato às células tumorais que se dividem rapidamente. O excesso de ribose 5-fosfato é transformado em glicolítico intermediários pelas enzimas transcetolase (que é dependente de pirofosfato de tiamina) e transaldolase, produzindo, em última análise, lactato. Portanto, o aprimoramento desta via metabólica nas células cancerígenas pode explicar tanto a acidose L-láctica associada à malignidade quanto o consumo excessivo de glicose na presença de oxigênio pelas células tumorais de rápido crescimento (efeito Warburg). Recentemente, foi proposto que a regulação da produção de lactato pelas células cancerosas pode ser um mecanismo pelo qual as células tumorais evitam danos imunológicos².

Associada ao Etilismo

Um grau leve de acidose láctica pode se desenvolver em pacientes com alcoolismo crônico grave. A produção de lactato geralmente é normal, mas a utilização de lactato pode cair como resultado de disfunção hepática. A oxidação do etanol gera redução do dinucleotídeo de

nicotinamida adenina (NADH) e pode, assim, reduzir a razão oxidada do dinucleotídeo de nicotinamida adenina (NAD⁺)/NADH. Embora a concentração plasmática de lactato raramente exceda 3 mmol/L em pacientes intoxicados, a ingestão de álcool pode aumentar a gravidade da acidose láctica quando outros distúrbios causam superprodução de lactato.²

Associada à Intoxicação por Álcoois

A acidose láctica contribui para a acidose metabólica do anion gap aumentada que acompanha a intoxicação por alguns álcoois, incluindo etanol, metanol e propilenoglicol. A ingestão de etilenoglicol pode produzir falsa elevação da concentração plasmática de lactato quando este ânion é medido em alguns analisadores no local de atendimento.

O primeiro passo na degradação de etanol, metanol, etilenoglicol e o propilenoglicol é catalisado pela enzima álcool desidrogenase, que transforma esses álcoois em acetaldeído, formaldeído, glicolaldeído e lactaldeído, respectivamente. O etanol tem maior afinidade pela enzima e, portanto, a álcool desidrogenase metaboliza preferencialmente o etanol em relação a outros álcoois.²

Associado ao Uso de Antirretrovirais por Infecção por HIV

A acidose láctica pode ser causada por disfunção mitocondrial induzida por medicamentos antirretrovirais, que são análogos de nucleosídeos que inibem a transcriptase reversa do HIV. A acidose láctica é um efeito secundário grave e raro dos inibidores de nucleosídeos da transcriptase reversa (INTR) utilizados como terapêutica antirretroviral.

Esta complicação está provavelmente relacionada com a toxicidade mitocondrial induzida pelos INTRs devido às semelhanças estruturais entre a ADN polimerase mitocondrial humana e a transcriptase reversa do HIV, o alvo

dos INTRs. Dos INTRs, os didesoxinucleosídeos, particularmente a estavudina, conferem o maior risco de acidose láctica.²

Disfunção Mitocondrial

A disfunção mitocondrial perpassa entre diversos tópicos abordados anteriormente, afinal medicações podem induzir a disfunções mitocondriais permanentes ou transitórias, além da deficiência de tiamina e doenças genéticas hereditárias.

O piruvato é gerado no citoplasma e tem três destinos metabólicos: entra nas mitocôndrias por meio da oxidação pela piruvato desidrogenase para formar acetil-coenzima A (que é posteriormente oxidada pelo ciclo de Krebs, convertida em gordura ou desviada para formar cetoácidos); entra nas mitocôndrias através da enzima piruvato carboxilase, que gera oxaloacetato (esse metabólito reabastece o ciclo de Krebs ou é convertido em glicose); ou permanece no citoplasma e é convertido em ácido láctico.

Uma variedade de defeitos mitocondriais congênitos ou adquiridos prejudicam a utilização do piruvato em algum desses pontos abordados gerando a acidose láctica.

A acidose láctica pode ser causada por comprometimento do transporte de piruvato do citosol para a matriz mitocondrial. Duas proteínas, MPC1 e MPC2, foram recentemente identificadas como supostos transportadores de piruvato para transportar piruvato dentro da rede mitocondrial em humanos.

Estudos genéticos de três famílias com crianças que sofrem de acidose láctica e hiperpiruvatemia revelam um *locus* causal mapeado para MPC1.²⁵

O uso intracelular do piruvato pode estar comprometido por distúrbios congênitos que afetam a cadeia respiratória mitocondrial, como mutações no genoma nuclear ou no DNA mitocondrial, que codifica qualquer um dos múltiplos componentes do sistema respiratório, ou na cadeia ou suas proteínas acessórias,

como nos fatores de montagem. Tanto o DNA mitocondrial quanto as mutações do DNA nuclear podem produzir acidose láctica devido ao aumento da glicólise para manter a síntese de ATP no citosol.²⁶ Semelhante às doenças congênitas, tanto a deficiência de oxigênio nos tecidos de qualquer causa quanto os distúrbios adquiridos da cadeia respiratória produzem acidose láctica ao prejudicar a fosforilação oxidativa e a síntese mitocondrial de ATP.

Consequentemente, a glicólise é aumentada para fornecer energia e o excesso de L-lactato é produzido. A disfunção adquirida da cadeia respiratória mitocondrial pode ocorrer como resultado de envenenamento por monóxido de carbono, envenenamento por cianeto e administração de vários medicamentos, incluindo paracetamol (acetaminofeno), linezolida, fenformina e inibidores da transcriptase reversa, análogos de nucleosídeos (NRTI), usados como terapia antirretroviral no tratamento de infecções pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV).²

Conclusão

Como o objetivo desta revisão foi ampliar a visão fisiológica da acidose láctica para além das barreiras da hiperlactatemia tipo A e trazer para a prática diária da clínica os diagnósticos diferenciais, pode-se verificar que o lactato é acumulado quando o uso mitocondrial de piruvato para produzir energia está com defeito assim como a via da gliconeogênese (via de armazenamento). O aumento do lactato sanguíneo serve como um marcador de desarranjo metabólico a partir de uma infinidade de etiologias clínicas. A abordagem do paciente com elevação inicial do lactato deve se concentrar na identificação precoce da fonte para adequar o tratamento a ser aplicado.

Referências

1. Broder G, Weil MH. Excess Lactate: An Index of Reversibility of Shock in Human Patients. *Science* 1964;143(3613):1457–1459. doi:10.1126/science.143.3613.1.
2. Adeva-Andany M, López-Ojén M, Funcasta-Calderón R et al. Comprehensive review on lactate metabolism in human health. *Mitochondrion* 2014;17:76.
3. Kreisberg RA. Lactate homeostasis and lactic acidosis. *Ann Intern Med.* 1980;92:227.
4. Madias NE. Lactic acidosis. *Kidney Int* 1986;29:752.
5. Arieff AI, Park R, Leach WJ, Lazarowitz VC. Pathophysiology of experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol.* 1980;239:F135.
6. Orringer CE, Eustace JC, Wunsch CD, Gardner LB. 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.* 1977;297:796.
7. Osnes JB, Hermansen L. Acid-base balance after maximal exercise of short duration. *J Appl Physiol.* 1972;32:59.
8. Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977;42:228–234.
9. Friedman G, De Backer D, Shahla M et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998;24:118–123.
10. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2014;42(9):2118–2125. doi:10.1097/ccm.000000000000040.
11. Marliss EB, Ohman JL Jr., Aoki TT, Kozak GP. Altered redox state obscuring ketoacidosis in diabetic patients with lactic acidosis. *N Engl J Med.* 1970;283:978.
12. Scale T, Harvey JN. Diabetes, metformin and lactic acidosis. *Clin Endocrinol. (Oxf)* 2011;74:191.
13. Di Mauro S, Filippello A, Scamporrino A, Purrello F, Piro S, Malaguarnera R. Metformin: When should we fear lactic acidosis? *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 28;23(15):8320. doi: 10.3390/ijms23158320. PMID: 35955455; PMCID: PMC9368510.
14. Cox K, Cocchi MN, Salciccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care* 2012;27(2):132–137.
15. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004;255(2):179–187.
16. Day NP, Phu NH, Bethell DP et al. The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996;348:219.
17. Madias NE, Goorno WE, Herson S. Severe lactic acidosis as a presenting feature of pheochromocytoma. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:250.
18. Dodda VR, Spiro P. Can albuterol be blamed for lactic acidosis? *Respir Care* 2012;57:2115.

19. Lau E, Mazer J, Carino G. Inhaled β -agonist therapy and respiratory muscle fatigue as under-recognised causes of lactic acidosis. *BMJ Case Rep.* 2013.
20. Meert KL, McCaulley L, Sarnaik AP. Mechanism of lactic acidosis in children with acute severe asthma. *Pediatr. Crit Care Med.* 2012;13(1):28–31.
21. Klein M, Weksler N, Gurman GM. Fatal metabolic acidosis caused by thiamine deficiency. *J Emerg Med.* 2004;26(3):301–303.
22. Donnino MW, Miller J, Garcia AJ, McKee E, Walsh M. Distinctive acid–base pattern in Wernicke's encephalopathy. *Ann Emerg Med.* 2007;50(6):722–725.
23. Munoz J, Stoltenberg M. Severe lactic acidosis in a patient with metastatic prostate cancer. *J Cancer Res Ther.* 2011;7(2):201–202.
24. de Groot R, Sprenger RA, Imholz AL, Gerding MN. Type B lactic acidosis in solid malignancies. *Neth J Med* 2011;69(3):120–123.
25. Bricker DK, Taylor EB, Schell JC, Orsak T, Boutron A, Chen YC, Cox JE, Cardon CM, Van Vranken JG, Dephoure N, Redin C, Boudina S, Gygi SP, Brivet M, Thummel CS, Rutter J. A mitochondrial pyruvate carrier required for pyruvate uptake in yeast, *Drosophila*, and humans. *Science* 2012;337(6090):96–100.
26. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med.* 2003;348(26):2656–2668.