

Чой Ен Джун¹, Ли В.В.¹, Туркменов А.М.¹, Деркембаеваж.С.¹,
Жолборсов А.А.¹, Джураева С.Д.¹, Туркменов А.А.¹

Терапевтические свойства бикарбоната натрия (обзор литературы)

¹Международный медицинский университет Кыргызской Республики, г. Бишкек

Choi En Djun, Li V.V., Turkmenov A.M., Derkembayeva J.S., Zholborsov A.A., Dzhuraeva S.D.,
Turkmenov A.A.

Therapeutic properties of sodium bicarbonate (literature review)

Резюме

Современная терапия онкологических и хронических почечных заболеваний имеет ограничения. У бикарбоната натрия имеются полезные терапевтические свойства по улучшению данной ситуации. Цель исследования. Обоснование терапевтических перспектив бикарбоната натрия в профилактике и лечении онкологических и хронических почечных заболеваний. Материал и методы. Зарубежные базы данных PubMed, Medline; глубина поиска: 2010-2020 годы. Результат. Исследования показывают положительные перспективы бикарбоната натрия.

Ключевые слова: онкологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, диабетический кетоацидоз, сахарный диабет, профилактика и терапия, бикарбонат натрия

Для цитирования: Чой Ен Джун, Ли В.В., Туркменов А.М., Деркембаеваж.С., Жолборсов А.А., Джураева С.Д., Туркменов А.А. Терапевтические свойства бикарбоната натрия (обзор литературы), Уральский медицинский журнал, №08 (191) 2020, с. 55 - 60, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.10

Summary

Relevance. Modern therapy for cancer and chronic kidney disease has limitations. Sodium bicarbonate has useful therapeutic properties to improve this situation. Objective of the study. Justification of the therapeutic prospects of sodium bicarbonate in the prevention and treatment of cancer and chronic renal diseases. Material and methods. Foreign databases: PubMed, Medline; depth Search: 2010-2020. Results. Studies show the positive prospects of sodium bicarbonate.

Keywords: oncological diseases, chronic renal failure, diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus, prevention and therapy, sodium bicarbonate

For citation: Choi En Djun, Li V.V., Turkmenov A.M., Derkembayeva J.S., Zholborsov A.A., Dzhuraeva S.D., Turkmenov A.A., Therapeutic properties of sodium bicarbonate (literature review), Ural Medical Journal, No. 08 (191) 2020, p. 55 - 60, DOI 10.25694/URMJ.2020.08.10

Введение

В организме человека важнейшую роль играет поддержание кислотного баланса рН, так как его нарушение приводит к разным серьезным заболеваниям. В этой связи, полезными терапевтическими свойствами обладает бикарбонат натрия.

Терапевтические свойства бикарбоната натрия в онкологических заболеваниях.

Микросреда опухоли классически является кислотной вследствие высокого уровня метаболизма глюкозы и плохой перфузии опухоли.

Последние данные свидетельствуют о сильной кор-

реляции между поглощением глюкозы и ацидозом [1].

«Эффект Варбурга» - это самый известный признак онкологического заболевания, то есть метаболический переход сахара (глюкозы) в молочную кислоту даже в присутствии кислорода [2].

Таким образом, эффект Варбурга оказывает существенное значение в деле понижения порога кислотности (рН) в организме человека, что приводит к самым серьезным последствиям.

Одним из таких последствий являются онкологические заболевания. В 2018 году 18,1 миллиона человек во всем мире заболели раком, и 9,6 миллиона умерли от этой

болезни. К 2040 году эти цифры увеличатся почти вдвое, причем наибольшее увеличение составят страны с низким и средним доходом (СНСД), где будет происходить более двух третей случаев рака в мире [3].

Кислотность дает опухолевым клеткам преимущество в росте, поскольку, в отличие от других типов клеток, присутствующих в микросреде опухоли, раковые клетки обладают всеми ферментативными механизмами, необходимыми для поддержания физиологического внутриклеточного pH в кислых условиях [4; 5].

Кислотность способствует прогрессированию опухоли за счет увеличения подвижности опухолевых клеток, инвазии и метастазирования. Кислотность участвует в удалении опухоли, способствуя анергии Т-клеток. Кислотный pH влияет на реакцию раковых клеток на обычные методы лечения. Например, он снижает эффективность химиотерапии на основе слабых оснований путем уменьшения их клеточного поглощения. Кроме того, он делает раковые клетки устойчивыми к радиотерапии [6].

Особенное значение в формировании и патогенезе онкологических заболеваний играет лактоацидоз, так как недавно обнаружено, что лактоацидоз может эффективно защитить раковые клетки от глюкозного голодания или депривации [7; 8].

Во-первых, лактоацидоз резко снижает скорость гликолиза с небольшим расходом глюкозы на лактат, поэтому ограниченное количество глюкозы может поддерживать раковые клетки в течение относительно длительного времени, в противном случае он быстро истощится. Во-вторых, когда глюкоза была лишена, лактоацидоз трансформировал раковые клетки в состояние «покоя», задерживая клетки в фазе G0 / G1, инициируя аутофагию, подавляя апоптоз и т.д. Защитная функция опирается на совместное присутствие лактата и протона, лишение любого из которых отменяет функцию. При преобразовании лактоацидоза в лактозу по основанию защитная функция исчезает; аналогично, удаляя лактат, ацидоз придает раковым клеткам небольшую устойчивость к депривации глюкозы. Значение внутриопухолевого лактоацидоза в биологии опухолей широко раскрыто многими другими исследователями. Клинические исследования показали, что высокий уровень лактата является сильным прогностическим показателем увеличения метастазирования и плохой общей выживаемости.

Хирургия является основным методом лечения рака печени, но наиболее распространенный рак печени, называемый гепатоцеллюлярной карциномой, иногда может стать слишком большим, чтобы его можно было безопасно удалить. Альтернативным вариантом уничтожения опухоли является блокирование кровоснабжения с помощью процесса, называемого эмболизацией. Эта процедура лишает опухолевые клетки кислорода и питательных веществ, таких как глюкоза. Тем не менее, эмболизация также препятствует удалению химического вещества, называемого молочной кислотой, которая обычно встречается вокруг опухолей. Молочная кислота на самом деле помогает защитить раковые клетки, а также способствует росту новых кровеносных сосудов,

поэтому «захваченная» молочная кислота может снизить противоопухолевую активность эмболизации.

В предыдущих работах предполагалось, что нейтрализация кислой среды в опухоли при лишении ее глюкозы через эмболизацию может стать новым вариантом лечения больных раком.

Chao и соавт. [9] сообщают о небольшом клиническом испытании, которое проверило эту идею и вовлекло пациентов с большими гепатоцеллюлярными карциномами. Во-первых, группа из тридцати пациентов получила лечение эмболизации вместе с инъекцией бикарбоната - основного соединения, используемого для нейтрализации молочной кислоты - который был доставлен непосредственно в опухоль. Нейтрализация убила эти большие опухоли более эффективно, чем это обычно наблюдается у пациентов, которые только что прошли эмболизацию.

Chao и соавт. затем набрали еще двадцать пациентов и случайным образом распределили их для лечения эмболизацией или эмболизацией с помощью бикарбоната. Это рандомизированное исследование показало, что опухолевые клетки умирали больше, пациенты выживали дольше, если они получали бикарбонат вместе с лечением эмболизации, по сравнению с теми пациентами, которые были только эмболизированы. Фактически, четыре пациента, первоначально назначенные и получавшие лечение только в группе с эмболизацией, впоследствии попросили перейти на лечение бикарбонатом и также получать его.

Эти данные указывают на то, что эта бикарбонатная терапия действительно может быть эффективной для пациентов с большими опухолями, которые не поддаются хирургическому вмешательству.

Было проведено пилотное клиническое исследование, включающее нерандомизированное (57 пациентов с большой гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦК) и рандомизированное контролируемое (20 пациентов с большой ГЦК) исследование. Пациентов лечили трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ) с или без бикарбонатной локальной инфузии в опухоль.

В нерандомизированном контролируемом исследовании среднее геометрическое значение жизнеспособных опухолевых остатков (ЖОС) в ТАХЭ с бикарбонатом было в 6,4 раза ниже, чем в ТАХЭ без бикарбоната (7,1% [95% доверительный интервал (ДИ): 4,6% -10,9%] против 45,6% [28,9% -72,0%]; $p < 0,0001$). Это различие было подтверждено последующим рандомизированным контролируемым исследованием. ТАХЭ в сочетании с бикарбонатом дает 100% объективный коэффициент ответа (ОКО), тогда как ОКО, обработанный одним ТАХЭ, составляет 44,4% (нерандомизированный) и 63,6% (рандомизированный). Данные по выживанию предполагают, что бикарбонат может принести пользу выживанию.

Таким образом, выводом данного пилотного исследования является то, что бикарбонат натрия заметно усиливает противоопухолевую активность ТАХЭ [9].

В противораковой терапии важное значение играют ингибиторы. Комплекс 1 механистической мишени ра-

памицина (mTORC1) представляет собой многообещающую цель при лечении рака, так как он часто активируется при раке и контролирует рост клеток [10; 11].

mTORC1 состоит из пяти различных белков: mTOR, Raptor, mLST8, PRAS40 и Deptor.

Несколько исследований выявили потенциал ингибирования mTORC1 рапамицином или его аналогами, называемыми рапалогами, для уменьшения прогрессирования опухоли в экспериментальных моделях и для увеличения выживаемости без прогрессирования опухоли у пациентов.

К сожалению, как и в случае других целевых методов лечения, рак рецидивирует после первоначального ответа на ингибирование mTORC1 через развитие механизмов устойчивости раковых клеток [12].

Большинство выявленных механизмов резистентности включают устранение петель отрицательной обратной связи, вызванных ингибированием mTORC1, что приводит к активации других пролиферативных сигналов [13]. В частности, потеря mTORC1 / S6K1-опосредованного IRS-1, Grb10 и Sin-1 фосфорилирования приводит к aberrантной гиперактивации сигнального пути mTORC2 / AKT, что способствует онкогенезу [14; 15]. Следовательно, необходимо разработать терапевтические стратегии для преодоления этой устойчивости к ингибиторам mTORC1. Хотя было выявлено несколько механизмов устойчивости к рапалогам, большинство из которых вовлечены во внутриклеточные процессы, мало известно о влиянии кислотной опухолевой микроокружающей среды на противораковую эффективность этих ингибиторов. В исследовании показано, что блокирование механистической цели комплекса рапамицина-1 (mTORC1) химическими ингибиторами, такими как рапамицин, показало ограниченную клиническую эффективность при раке. Микросреда опухоли характеризуется кислотным pH, который мешает лечению рака. Последствия кислотности для противораковой эффективности ингибиторов mTORC1 не были охарактеризованы и, таким образом, находятся в центре нашего исследования. Линии раковых клеток обрабатывали рапамицином в кислых или физиологических условиях и исследовали пролиферацию клеток. Влияние кислотности на активность mTORC1 определяли вестерн-блоттингом. Противораковая эффективность рапамицина в сочетании с бикарбонатом натрия для повышения внутриопухолевого pH была протестирована на двух разных моделях мышей и сравнивалась только с лечением рапамицином. Гистологический анализ был выполнен на образцах опухоли для оценки пролиферации, апоптоза и некроза.

Результатом явилось то, что воздействие на раковые клетки кислого pH *in vitro* значительно снижало антипролиферативный эффект рапамицина. На молекулярном уровне кислотность значительно снижала активность mTORC1, что свидетельствует о том, что пролиферация раковых клеток не зависит от mTORC1 в кислых условиях. Напротив, кислотность не влияла на активацию митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) или АКТ, и блокирование МАРК или АКТ химическим ингибитором

поддерживало антипролиферативный эффект при низком pH. На моделях опухолевых мышей использование бикарбоната натрия увеличивало активность mTORC1 в раковых клетках и усиливало противораковую эффективность рапамицина. Комбинация бикарбоната натрия с рапамицином привела к увеличению некроза опухоли, увеличению апоптоза раковых клеток и уменьшению пролиферации раковых клеток по сравнению с однократным лечением.

Выводы. Взятые вместе, эти результаты подчеркивают неэффективность ингибиторов mTORC1 в кислых условиях. Они также подчеркивают потенциал комбинации бикарбоната натрия с ингибиторами mTORC1 для повышения их противоопухолевой эффективности [16].

В противораковой терапии также играют важное значение фактор образования новых кровеносных сосудов в опухолях, так как ориентация на образование новых кровеносных сосудов в опухолях показала клиническую пользу у онкологических больных [17; 18].

До настоящего времени большинство антиангиогенных методов лечения были сфокусированы на факторе роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторах, поскольку они играют центральную роль в ангиогенезе.

Оба антитела, нацеленные на растворимую форму VEGF, и небольшие ингибиторы тирозинкиназы рецепторов VEGF показали противоопухолевую активность, приводя к значительному увеличению выживаемости без прогрессирования при нескольких типах рака, включая прогрессирующую почечно-клеточную карциному, прогрессирующую гепато-клеточную карциному и метастатический колоректальный рак. Эффект, однако, ограничен, и опухоль иногда избегает ингибирования передачи сигналов VEGF. На самом деле, опухоли могут использовать несколько ангиогенных факторов, помимо VEGF, для стимуляции ангиогенеза опухоли или переключения на другие способы васкуляризации, такие как мимикрия сосудов [19]. Следовательно, устойчивость к анти-VEGF-терапии значительно ограничивает их эффективность. Выявление этих механизмов резистентности поможет разработать новые терапевтические подходы, направленные на повышение эффективности терапии, нацеленной на VEGF.

В одном исследовании [20] показано, что кислотное значение pH снижает опосредуемые VEGF-реакцию эндотелиальных клеток путем подавления VEGFR-2; что сунитиниб обладает более сильным антиангиогенным эффектом в сочетании с бикарбонатом натрия. Антиангиогенная терапия, нацеленная на VEGFR-2, включающая сунитиниб и сорафениб, не блокирует пролиферацию эндотелиальных клеток в кислых условиях. *In vivo* нейтрализация кислотности опухоли бикарбонатом натрия увеличивала процент эндотелиальных клеток, экспрессирующих VEGFR-2, в ксенотрансплантатах опухоли. Кроме того, комбинация бикарбоната натрия с сунитинибом обеспечивала более сильную противораковую активность, чем любое лечение в отдельности. Гистологический анализ показал, что сунитиниб обладает

более сильным антиангиогенным эффектом в сочетании с бикарбонатом натрия. В целом, наши результаты показывают, что эндотелиальные клетки процветают независимо от VEGF в кислых условиях отчасти вследствие снижения экспрессии VEGFR-2. Они также предполагают, что стратегии, направленные на повышение внутрипухолового pH, могут улучшить эффективность лечения против VEGF.

Бикарбонат натрия играет важное терапевтическое значение в лечении хронической почечной недостаточности (ХПН).

Почка поддерживает стабильную концентрацию бикарбоната в сыворотке путем повторного поглощения фильтрованного бикарбоната и синтеза достаточного количества бикарбоната, чтобы нейтрализовать чистую нагрузку эндогенной кислоты [21].

Следовательно, при нарушении функции почек может развиваться первичное снижение концентрации бикарбоната в сыворотке. Ранее называвшийся уремическим ацидозом, это расстройство более целесообразно называть метаболическим ацидозом хронического заболевания почек (ХБП), потому что оно обычно не сопровождается признаками или симптомами уремии.

Хронический метаболический ацидоз, определяемый как уровень бикарбоната в сыворотке, 22 мг-экв / л у пациента с нормальной легочной функцией, часто встречается при ХБП и отражает снижение экскреции кислоты в больных почках, что приводит к накоплению чистой кислоты [22-26].

Распространенность метаболического ацидоза ХБП зависит от определения субъекта. Определяемый как концентрация бикарбоната в сыворотке крови постоянно, 22 мг-экв / л у лиц с пониженной функцией почек, было установлено, что метаболический ацидоз ХБП встречается у 2,3-13% людей с ХБП стадии 3 и от 19% до 37% людей с 4 этап ХБП [27].

Основываясь на перекрестном анализе Национального обследования здоровья и питания, примерно 26 миллионов взрослых в Соединенных Штатах имеют ХБП, и примерно 700 000 человек имеют расчетную скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл / мин / 1,73 м². [1]. Поскольку у 30-50% пациентов с СКФ <30 мл / мин / 1,73 м² наблюдается метаболический ацидоз [2-4], приблизительно от 200 000 до 350 000 человек с ХБП 4 и 5 степени имеют хронический метаболический ацидоз в Соединенных Штатах.

Последствия метаболического ацидоза, сопровождающего ХБП, включают заболевание костей, увеличение катаболизма мышечного белка, снижение синтеза альбумина, усиление системного и почечного воспаления, резистентность к инсулину, повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний и прогрессирующую потерю СКФ [28-30].

В нескольких одноцентровых клинических исследованиях изучалось влияние щелочной терапии на прогрессирование заболевания почек. В 2-летнем открытом рандомизированном исследовании 134 пациентам с ХБП стадии 4 и уровнями бикарбоната сыворотки от 16 до 20

мг-экв / л было назначено пероральное введение бикарбоната натрия или продолжение планового лечения [31].

Бикарбонат натрия вводился в виде таблеток по 600 мг трижды в день и увеличивался по мере необходимости для поддержания уровней бикарбоната ≥ 23 мг-экв / л. По сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших бикарбонат, наблюдалось более медленное снижение клиренса креатинина (5,93 против 1,88 мл / мин / 1,73 м²; $p < 0,0001$) и меньшее количество случаев терминальной стадии почечной недостаточности (ТСПН). За этим последовало другое проспективное интервенционное исследование 59 пациентов с клиническим диагнозом гипертонической нефропатии, всех из которых лечили схемами, включающими ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые имели СКФ 20 - 59 мл / мин / 1,73 м² и сыворотку бикарбонат <22 мг-экв / л [32].

Тридцать пациентов, которым назначали цитрат натрия, сравнивали с остальными 29 пациентами, которые не могли или не хотели принимать цитрат или бикарбонат натрия. Через 24 месяца у пациентов, принимавших цитрат натрия, наблюдалось меньшее снижение СКФ и значительное снижение мочевой экскреции ET-1 и тубулоинтерстициального повреждения, что измерялось с помощью N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче (НАГ). Во втором исследовании той же группы 120 пациентов с гипертонической нефропатией и ХБП стадии 2, все из которых принимали ингибиторы АПФ, были рандомизированы слепым образом для получения 0,5 мг-экв / кг / день бикарбоната натрия, хлорида натрия или соответствующего плацебо. Через 5 лет скорость снижения СКФ была самой медленной у пациентов, рандомизированных на бикарбонат натрия, и у них был более низкий уровень ET-1 и НАГ в моче по сравнению с другими группами [33].

Обсуждение

Дисбаланс pH порога в организме человека приводит к разным заболеваниям, например, к онкологическим и почечным. Доказано, что снижение порога кислотности (ацидоз) способствует развитию этих и других заболеваний. Следовательно, терапией является повышение кислотности. В данной связи, следует отметить, что употребление бикарбоната натрия имеет полезные свойства. Также следует отметить, что употребление бикарбоната натрия имеет профилактические свойства, что крайне актуально с учетом того, что заболевания гораздо легче предупредить, чем лечить. Или лечить их, когда заболевание еще не дошло до поздней стадии.

Отмечено, что раковые заболевания, по прогнозам, будут происходить в первую очередь в странах с низким и средним доходом (СНУД). Поэтому (с учетом уровня дохода населения в данных странах) крайне актуальным является употребление бикарбоната натрия, чтобы уменьшать денежную нагрузку на пациента (в частности) и экономическую нагрузку на здравоохранения страны (в общем).

Раковые заболевания будут происходить (по прогно-

зам) в первую очередь в СНУД из-за недостаточного экономического развития, из чего следует и то, что в СНУД (по прогнозам) должны происходить и другие очень опасные заболевания.

Хотелось бы отметить актуальность диабетического кетоацидоза (ДКА), так как это серьезное и распространенное заболевание. В обзоре литературе не сказано про связь бикарбоната натрия и ДКА. Этому есть причины.

Диабетический кетоацидоз (ДКА) представляет собой одно из наиболее серьезных осложнений неконтролируемого сахарного диабета (СД) [34].

ДКА приводит к более чем 500000 дням госпитализации в год и, по оценкам, приносит 2,4 миллиарда долларов США расходов на здравоохранение в год.

Кроме того, эпидемиологические исследования показали, что количество случаев госпитализации по поводу ДКА в Соединенных Штатах увеличивается даже быстрее, чем общая диагностика СД.

Инсулин и внутривенная гидратация являются основой терапии при лечении ДКА. В тяжелых случаях дополнительные методы лечения, такие как введение бикарбоната, были более спорными.

Применение бикарбоната натрия инфузий в условиях ДКА была спорной темой в течение многих лет.

Ранее введение бикарбоната пациентам с тяжелой формой ДКА было в значительной степени эмпирическим. Когда появились клинические и экспериментальные данные, которые не смогли продемонстрировать терапевтическую ценность, возникли опасения относительно эффективности и безопасности этого метода лечения. Споры относительно его использования при тяжелой ДКА сохраняются и по сей день, что приводит к изменению модели практики.

Существуют надежные данные, свидетельствующие о том, что использование бикарбоната у пациентов с умеренным ДКА, у которых pH превышает 7,0, не связано с улучшением результатов по сравнению с аналогами, получавшими физиологический раствор [35].

Однако у пациентов с тяжелой формой ДКА (pH менее 7,0) существует дефицит данных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Несколько небольших исследований не смогли показать преимущества бикарбоната.

Моррис и др. показали в рандомизированном исследовании 21 пациента с ДКА с начальным pH в диапазоне от 6,90 до 7,14, что бикарбонатная терапия не улучшает показатели заболеваемости или смертности. Кроме того, время разрешения проблемы ацидоза и регенерации бикарбоната существенно не отличалось.

С одной стороны, исследования показывают, что бикарбонат натрия не имеет преимуществ в лечении ДКА, если уровень pH > 7,0. С другой, если уровень pH < 7,0, то на этот счет нет рандомизированных контролируемых исследований (РКИ).

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), как правило, считаются золотым стандартом в исследованиях эффективности, предоставляя наиболее убедительные доказательства причинно-следственной связи между конкретным вмешательством и исходом [36].

Из этого следует, что (несмотря на отрицательные исследования) у бикарбоната натрия теоретически остаются терапевтические перспективы и в области профилактики и лечения КДА.

Такое можно сказать, очевидно, и про другие области, где пока нет рандомизированных контролируемых исследований относительно бикарбоната натрия, но где есть отрицательные исследования меньшего доверительного интервала.

Хотелось бы отметить, что в обзоре много исследований про отношение бикарбоната натрия к раковым заболеваниям. Это дает большего всего результатов поиска. Также много про ХПН. Эти заболевания являются очень опасными и актуальными заболеваниями в мире. Поэтому (хотя бы в этой связи) бикарбонат натрия заслуживает достойного значения в современной терапии. ■

Чой Ен Джун, Ли В.В., Туркменов А.М., Деркембаеваж.С., Жолборсов А.А., Джураева С.Д., Туркменов А.А. Международный медицинский университет Кыргызской Республики, Кафедра пропедевтической хирургии Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К.Ахунбаева, Бишкек

Литература:

- [1] Longo, D.L., Bartolli, A., Consolino, L. (2016). *In vivo imaging of tumour metabolism and acidosis by combining PET and MRI-CEST pH imaging. Cancer Research*, 76, 6463-6470.
- [2] Pawel Lis, Mariusz Dylag. *The HK2 Dependent "Warburg Effect" and Mitochondrial Oxidative Phosphorylation in Cancer: Targets for Effective Therapy with 3-Bromopyruvate. Molecules* 2016, 21, 1730
- [3] WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [4] Neri D, Supuran CT. *Interfering with pH regulation in tumours as a therapeutic strategy. Nat Rev Drug Discov.* 2011; 10:767-777.
- [5] Parks SK, Chiche J, Pouyssegur J. *Disrupting proton dynamics and energy metabolism for cancer therapy. Nat Rev Cancer.* 2013; 13:611-623.
- [6] Calcinotto A, Filipazzi P, Grioni M, Iero M, De Mito A, Ricupito A, Cova A, Canese R, Jachetti E, Rossetti M, Huber V, Parmiani G, Generoso L, et al. *Modulation of microenvironment acidity reverses anergy in human and murine tumor-infiltrating T lymphocytes. Cancer Res.* 2012; 72:2746-2756.
- [7] Wu H, Ding Z, Hu D, Sun F, Dai C, Xie J, Hu X. *2012. Central role of lactic acidosis in cancer cell*

- resistance to glucose deprivation-induced cell death. *The Journal of Pathology* 227:189–199. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.3978>, PMID: 22190257
8. [8] Xie J, Wu H, Dai C, Pan Q, Ding Z, Hu D, Ji B, Luo Y, Hu X. 2014. Beyond Warburg effect – dual metabolic nature of cancer cells. *Scientific Reports* 4:4927. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep04927>
 9. [9] Chao M, Wu H, Jin K, et al. A nonrandomized cohort and a randomized study of local control of large hepatocarcinoma by targeting intratumoral lactic acidosis. *eLife*. 2016;5:e15691.
 10. [10] Rodon J, Dienstmann R, Serra V, Tabernero J. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. *Nat Rev Clin Oncol*. 2013;10:143 – 53.
 11. [11] Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, Possemato R, Shen K, Sinha S, Jordan A, Beck AH, Sabatini DM. A diverse array of cancer-associated MTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov*. 2014;4:554 – 63.
 12. [12] Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E, Hobday TJ, Okusaka T, Capdevila J, De Vries EG, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514 – 23.
 13. [13] Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22:169 – 76.
 14. [14] Hsu PP, Kang SA, Rameseder J, Zhang Y, Ottina KA, Lim D, Peterson TR, Choi Y, Gray NS, Yaffe MB, et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. *Science*. 2011;332:1317 – 22.
 15. [15] Liu P, Gan W, Inuzuka H, Lazorchak AS, Gao D, Arojo O, Liu D, Wan L, Zhai B, Yu Y, et al. Sin1 phosphorylation impairs mTORC2 complex integrity and inhibits downstream Akt signalling to suppress tumorigenesis. *Nat Cell Biol*. 2013;15:1340 – 50.
 16. [16] SerainaFaes, Adrian P. Duval. Acidic tumor microenvironment abrogates the efficacy of mTORC1 inhibitors. *Molecular Cancer* (2016) 15:78
 17. [17] Ebos JM, Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; 8:210–221.
 18. [18] Jayson GC, Hicklin DJ, Ellis LM. Antiangiogenic therapy—evolving view based on clinical trial results. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9:297–303.
 19. [19] Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. *J Clin Invest*. 2013; 123:3190–3200.
 20. [20] SerainaFaes, Emilie Uldry. Acidic pH reduces VEGF-mediated endothelial cell responses by downregulation of VEGFR-2; relevance for anti-angiogenic therapies. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, (No. 52)
 21. [21] Kraut JA, Madias NE. Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Nephrol*. 2010;6(5):274–285.
 22. [22] Kraut JA, Madias NE: Metabolic acidosis of CKD: An update. *Am J Kidney Dis* 67:307–317, 2016
 23. [23] Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS: Acid-base homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 2232–2242, 2015
 24. [24] Kraut JA, Madias NE: Adverse effects of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 24: 289–297, 2017
 25. [25] Kraut JA, Nagami GT: Metabolic acidosis of chronic kidney disease. In: *Textbook of Nephro-Endocrinology*, 2nd Ed., edited by Singh AK and Williams GH, Cambridge, MA, Academic Press, 2018, pp 291–318
 26. [26] Raphael KL: Metabolic acidosis and subclinical metabolic acidosis in CKD. *J Am Soc Nephrol* 29: 376–382, 2018
 27. [27] Raphael KL, Zhang Y, Ying J, Greene T. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology*. 2014;19(10):648–654.
 28. [28] Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, et al. CRIC Investigators: Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 62: 670–678, 2013
 29. [29] Abramowitz MK: Metabolic acidosis and cardiovascular disease risk in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 1451–1452, 2018
 30. [30] Kendrick J, Shah P, Andrews E, You Z, Nowak K, Pasch A, et al.: Effect of treatment of metabolic acidosis on vascular endothelial function in patients with CKD: A pilot randomized cross-over study. *Clin J Am Soc Nephrol* 13: 1463–1470, 2018
 31. [31] de Brito-Ashurst I, Varaganam M, Rafiery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20(9):2075 – 2084.
 32. [32] Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, Wesson DE: Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010, 77(7):617 – 623.
 33. [33] Mahajan, J. Simoni, S. J. Sheather, K. R. Broglio, M. H. Rajab, and D. E. Wesson, “Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy,” *Kidney International*, vol. 78, no. 3, pp. 303–309, 2010.
 34. [34] National Center for Health Statistics. National hospital discharge and ambulatory surgery data. Accessed 19 June 2018. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/hdasd/nhds.htm>
 35. [35] Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care* 2011; 1: 23 [PMID: 21906367 DOI: 10.1186/2110-5820-1-23]
 36. [36] Hannah Arem. *Cancer Epidemiology : A Survey of Modifiable Risk Factors for Prevention and Survivorship*. *American Journal of Lifestyle Medicine*. May • Jun 2018