



VIA MEDICA

www.fn.viamedica.pl

Bolesław Rutkowski¹, Kazimierz Ciechanowski²¹Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Rola alkalizacji w nefroprotekcji

— nowe spojrzenie na stary problem

The role of alkalization in nephroprotection

— new look on the old problem

ABSTRACT

Acid-base equilibrium disturbances are one of the main symptoms accompanying development and progression of chronic kidney disease (CKD). Symptomatic metabolic acidosis is developing at CKD stage 4 and 5, especially when eGFR is decreasing $< 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Clinical complications of acidosis as growth retardation in children, progression of bone disease, increased muscle degradation with resulting frailty, reduced albumin synthesis and increased inflammation rate are very well recognized and described. The National Kidney Foundation KDOQI clinical practice guidelines recommend correcting the serum bicarbonate to $> 22 \text{ mEq/L}$ to prevent above mentioned complications. Almost 20 years ago several experimental studies were performed in rats with CKD after subtotal ne-

phrectomy showing that administration of sodium bicarbonate or other alkalinizing agents like calcium citrate is able to diminish degree of tubulointerstitial injury and markedly attenuate the decrease in GFR. During the last few years these facts were proved in CKD patients. Meta-analysis performed this year showed clearly a net improvement in GFR of $3,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ and 79% risk reduction in the incidence of dialysis requirement by alkali therapy over the time span of the long-term trials. It was established that best recommended value of serum bicarbonate concentration has to be maintained between $22\text{--}28 \text{ mEq/L}$. Results of presented studies have potentially important implication for the clinical course of patients with CKD.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 3, 265–271

Key words: metabolic acidosis, alkalization, nephroprotection

„Życie jest formą istnienia białek”
Fryderyk Engels

REGULACJA RÓWNOWAGI Kwasowo-Zasadowej

Podzielając ten (tylko ten!) pogląd autora powyższego stwierdzenia, trzeba dodać, że życie jest nieustannym kompromisem w warunkach funkcjonowania białek. Setki enzymów (katalizatorów białkowych), zarówno pozakomórkowych, jak i wewnątrzkomórkowych, może funkcjonować dzięki „stałemu” pH płynu pozakomórkowego — izohydrii. Fizjolo-

giczne pH (ujemny logarytm ze stężenia jonów wodorowych) w zakresie $7,35\text{--}7,45$ nie jest optymalne dla żadnego z ludzkich enzymów. Jest natomiast „kompromisowe” — zapewnia koordynację aktywności setek enzymów, tym samym umożliwia życie, czyli wiele powiązanych z sobą procesów biochemicznych.

Fizjologiczne pH płynu pozakomórkowego, zawarte w granicach $7,35\text{--}7,45$, odpowiada stężeniu jonów wodorowych rzędu $35\text{--}45 \text{ nmoL/l}$ — taki zakres zapewnia najlepszą synchroni-

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Bolesław Rutkowski
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks: (58) 346 11 86
e-mail: bolo@gumed.edu.pl

▶▶ „Jakość życia”
jest pojęciem nie
tylko psychologiczno-
-socjologicznym, ale
pierwotnie również
biologicznym◀◀

zaczę procesów biochemicznych (życiowych!). Granicę przeżycia organizmu ludzkiego wyznacza pH płynu pozakomórkowego w zakresie 7,35–7,45, co odpowiada stężeniu jonów wodorowych 16–160 nmol/l [1].

„Jakość życia” jest pojęciem nie tylko psychologiczno-socjologicznym, ale pierwotnie również biologicznym. Dlatego człowiek ma doskonale rozwinięte mechanizmy, które zapewniają mu biologiczną jakość życia — sprawne funkcjonowanie enzymów i kanałów jonowych, co w decydującej mierze zależy również od stałości pH płynu pozakomórkowego — izohydrii.

Stale pH płynu pozakomórkowego jest utrzymywane dzięki trzem „liniom obronnym”: 1) buforom, 2) kompensacji oddechowej, 3) kompensacji nerkowej [2].

Bufory krwi pełnej:

- wodorowęglanowy — 53%;
- hemoglobinianowy — 35%;
- białczanowy — 7%;
- fosforanowy — 5%.

Hemoglobina jest oczywiście buforem wewnątrzkomórkowym, ale umożliwia utrzymanie stałego pH osocza (wymiana: jon wodorowy-jon potasowy między osoczem a erytrocytami). Natomiast w płynie międzykomórkowym głównym dominuje bufor wodorowęglanowy (94% pojemności buforowej). Zarówno we wszystkich rozważaniach patofizjologicznych, jak i w praktycznym postępowaniu klinicznym bufor wodorowęglanowy zdecydowanie odgrywa najistotniejszą rolę. Jego fizjologiczne parametry to:

- pH równe 7,35–7,45;
- składowa oddechowa regulowana przez płuca $p\text{CO}_2$ równa 35–45 mm Hg;
- składowa metaboliczna regulowana przez nerki $[\text{HCO}_3^-]$ równa 22–26 mmol/l.

W wyniku metabolizmu w organizmie dorosłego człowieka będącego na zachodniej diecie powstaje *netto* 50–100 mEq/dobę nietlotnych kwasów, które po zbuforowaniu są wydalane przez nerki. Bez buforów średnia z tych liczb, czyli 75 mmoli jonów wodorowych, zwiększyłaby stężenie jonów wodorowych do około 2 mmol/l, czyli wartości 50 razy wyższej niż normalnie(!), co dałoby pH poniżej 3 [1]!

Kwas ten jest na szczęście buforowany przez wodorowęglan, co prowadzi do obniżenia stężenia wodorowęglanu o 2 mmol/l (1 mmol wodorowęglanu buforuje 1 mmol jonów wodorowych). Z wodorowęglanu w reakcji z jonem wodorowym uwalnia się dwutlenek węgla: $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ = \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$

W układzie zamkniętym jego ciśnienie parcjale ($p\text{CO}_2$) przekroczyłyby 100 mm Hg i człowiek zmarłby w wyniku narkozy dwutlenkowej — zatrucia własnym dwutlenkiem węgla!

Płuca usuwają dwutlenek węgla, więc jego ciśnienie parcjale jest utrzymywane w fizjologicznym zakresie, dostosowanym do aktualnego stężenia wodorowęglanów (kompensacja oddechowa zaburzeń metabolicznych).

Bez zadziałania nerek (korekcji zaburzeń) dochodziłoby do stałego zmniejszania składowych buforu wodorowęglanowego — stężenia wodorowęglanów w wyniku buforowania kwasów i ciśnienia parcjalego dwutlenku węgla z powodu jego nadmiernego usuwania przez płuca, w celu utrzymania stałego pH, a tym samym zmniejszania pojemności buforowej.

Nerki regulują stężenie wodorowęglanów — utrzymują stężenia w zakresie niezbędnym do utrzymania prawidłowego pH płynu pozakomórkowego przez [2]:

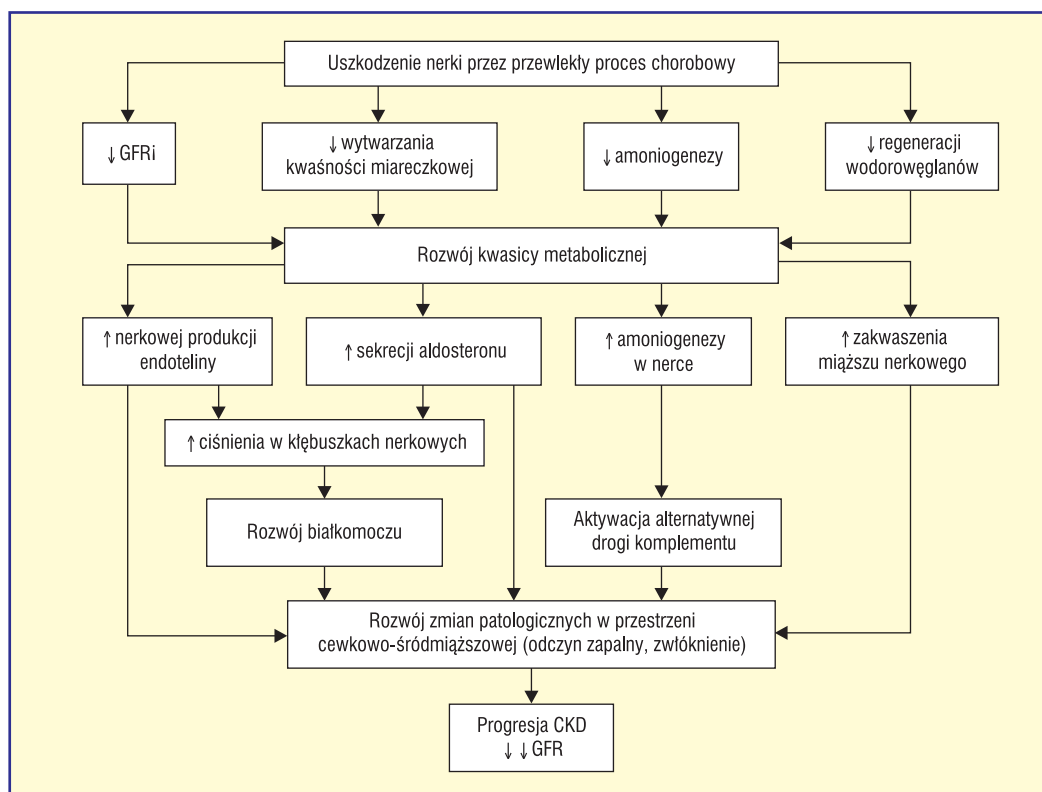
- wydalanie, jeżeli ich stężenie w płynie pozakomórkowym przekracza 26–28 mmol/l;
- reabsorpcję — wydalanie zbuforowanych jonów wodorowych w postaci kwaśności miareczkowej (1 wydany jon wodorowy = 1 zreabsorbowany jon wodorowęglanowy);
- regenerację (wytwarzanie *de novo*) związaną z amoniogenezą.

Ten ostatni proces pozwala na zregenerowanie nawet ponad 200 mmoli wodorowęglanów w ciągu doby, co oczywiście wiąże się z potrzebą wygenerowania przez nerki takiej samej ilości amoniaku — nasilenia amoniogenezy.

Amoniogeneza, czyli uwalnianie amoniaku z glutaminy, jest procesem regulowanym [2, 3]:

- nerkowy wychwyt glutaminy (pochodzenia mięśniowego!) zwiększają kwasica oraz hipokaliemia, natomiast zmniejsza go hiperkaliemia;
- enzymy regulatorowe — glutaminaza i karboksykinaza fosfoenolopirogronianowa (pozwala na wykorzystanie szkieletu węglowego glutaminy do glukoneogenezy) — są stymulowane przez kwasicę i glukagon (hormon katabolizmu!).

Przedłużająca się kwasica metaboliczna prowadzi zatem do hiperkatabolizmu mięśni szkieletowych z uwalnianiem z ich struktur glutaminy — aminokwasu niezbędnego do nerkowej amoniogenezy. Okazuje się, że jest to szkodliwe nie tylko dla stanu mięśni i związanej z nimi funkcjonalności motorycznej, ale również dlatego, że długotrwała kwasica — sty-



Rycina 1. Patomechanizm wpływu kwasicy metabolicznej na progresję przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*); GFR (*glomerular filtration rate*) — współczynnik przesączania kłębuszkowego

Tabela 1. Występowanie kwasicy metabolicznej w różnych stadiach przewlekłej choroby nerek

CKD	eGFR [ml/min/1,73 m ²]	Kwasica metaboliczna
Stadium 1.	> 90	(-)
Stadium 2.	< 90 ≥ 60	(-/+)
Stadium 3.	< 60 ≥ 30	(+)
Stadium 4.	< 30 ≥ 15	(++)
Stadium 5.	< 15	(+++)

(CKD, *chronic kidney disease*) — przewlekła choroba nerek; eGFR (*estimated filtration rate*) — estymowana filtracja kłębuszkowa

mulator nerkowej amoniogenezy — prowadzi do uszkodzenia samych nerek [4–8]. Powstaje swego rodzaju błędne koło, gdyż pogorszenie funkcji nerek prowadzi do retencji kwasów, co z kolei nasila amoniogenezę, która prowadzi do dalszego pogorszenia ich funkcji. Kwasica metaboliczna towarzyszy rozwojowi przewlekłej choroby nerek (CKD, *chronic kidney disease*) na różnych etapach rozwoju tego zespołu chorobowego, co przedstawiono na rycinie 1.

W badaniach na zwierzętach okazało się, że w hamowaniu progresji niewydolności nerek o wiele skuteczniejsza jest alkalizacja poprzez suplementację diety niż środków farmakologicznych [5]. Jest to kolejny dowód na wagę patofizjologicznego spojrzenia na istotę

chorób. W tym przypadku uzupełnianie wodorowęglanów, czyli działanie możliwie najbliższe początku łańcucha patogenetycznego, przynosi najwięcej korzyści.

Pierwsze doniesienia na temat korzyści z alkalizacji u chorych z przewlekłym zapaleniem nerek ukazało się w czasopiśmie „Lancet” w 1931 roku [9]. Autorzy dowiedli, że korzystne efekty diety roślinnej u chorych nefrologicznych wynikają z jej alkalizujących właściwości, a nie ze zmniejszonego obciążenia gorzej trawionym, a więc i trudniej wchłanianym (mniejszy ładunek białkowy) białkiem roślinnym [9].

Prawdziwy renesans alkalizacji nastąpił dopiero w XXI wieku, kiedy to w wielu bada-

niach wykazano niewątpliwe korzyści z takiego postępowania [6, 10, 11]. Problemy te bardziej szczegółowo omówiono poniżej.

NEFROPROTEKCYJNE ZNACZENIE WYRÓWNIANIA KWASICY METABOLICZNEJ W CKD

Jeszcze do niedawna istniało powszechne przekonanie, że kwasica metaboliczna rozwijająca się u pacjentów z CKD nie ma wielkiego znaczenia w patofizjologii zespołu mocznicowego. Uznawano jedynie, że może powodować zaburzenia w strukturze i funkcjonowaniu różnych tkanek w ustroju, takich jak tkanka kostna czy mięśniowa [12–14]. Przy większym zaawansowaniu kwasicy mogła prowadzić do występowania zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego i/lub ośrodkowego układu nerwowego. Tym niemniej nawet wybitni znawcy zagadnień związanych z zaburzeniami równowagi kwasowo-zasadowej nie uznawali potrzeby wyrównywania kwasicy metabolicznej u chorych z CKD. Wystarczy przytoczyć zdanie Franciszka Kokota zacytowane z rozdziału w podręczniku „Nefrologia”, który ukazał się w 2004 roku [15]: „Nie wymaga ona [kwasica metaboliczna — przyp. aut.] na ogół żadnego leczenia farmakologicznego do chwili zmniejszenia wodorowęglanów do 14 mmol/l lub zmniejszenia pH krwi poniżej 7,2”. Odnośny pogląd różni się od zaleceń *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (K/DOQI) z roku 2002, w których znajdują się wskazania do stosowania środków alkalizujących z dążeniem do wyrównania stężenia wodorowęglanów w surowicy powyżej 22 mEq/L [16, 17]. Tym niemniej także w tych zaleceniach przetransponowanych na grunt polski w kolejnym podręczniku nefrologii wciąż jest mowa o zapobieganiu wspomnianym wcześniej zaburzeniom narządowym [18]. Nie wspomina się natomiast ani słowem o nefroprotekcijnym znaczeniu alkalizacji. Jednak, jak wcześniej wspomniano, w ostatnim czasie ukazało się wiele publikacji sugerujących istotne znaczenie wpływu takiego postępowania terapeutycznego na progresję CKD [4–6, 10, 11, 19–22].

BADANIA EKSPERYMENTALNE

Warto wspomnieć, że pierwsze doniesienia na temat nerkoochronnego wpływu suplementacji wodorowęglanów u szczurów z eksperymentalnie wywołaną niewydolnością nerek pochodzą sprzed 17 lat [4]. W bardzo elegancko przeprowadzonym cyklu badań Nath i wsp.

[4] z uniwersytetu z Minnesocie wykazali, że obecność kwasicy metabolicznej prowadzi do rozwoju zmian cewkowo-śródmiąższowych. Zgodnie z zaprezentowanymi przez nich wynikami badań czynnikiem sprawczym tych zmian był wzrost stężenia jonu amonowego wewnątrznerkowo, co z kolei miałooby prowadzić do pobudzenia alternatywnej drogi aktywacji komplementu. Konieczne jest natomiast przytoczenie danych z badań morfologicznych pogranicza korowo-rdzeniowego nerek szczurów, którym dodawano do diety wodorowęglan sodu w porównaniu ze zwierzętami karmionymi chlorkiem sodu. W preparatach pochodzących od szczurów, które otrzymywały dietę w dodatkiem wodorowęglanu sodu stwierdzono znacznie mniejszą częstość występowania wałeczków cewkowych, poszerzenia cewek oraz znacznie mniej nasilone zmiany o charakterze włóknienia śródmiąższu. Autorzy tej pracy jednoznacznie stwierdzili, że suplementacja wodorowęglanu sodu, prowadząca do wyrównania kwasicy, zapobiega rozwojowi zmian w przestrzeni cewkowo-śródmiąższowej, działając w ten sposób nerkoochronnie. Podobne wyniki, łącznie z potwierdzeniem w badaniach morfologicznych, przedstawili w 2004 roku Gdola i wsp. [19] z Republikańskiego Uniwersytetu w Montevideo. Jednocześnie w omawianej pracy dowiedli oni, że alkalizacja z użyciem cytrynianu wapnia prowadzona u szczurów z subtotalną nefrektomią także wykazuje działania nerkoochronne, hamując postęp przewlekłego uszkodzenia nerek. Potwierdzenie tej hipotezy można znaleźć w kolejnym cyklu badań, których wyniki ukazały się w latach 2008–2009 i pochodzą z *Texas College of Medicine*. Grupa Donalda Wessona przeprowadziła kilka serii doświadczalnych badań na szczurach, które poddano subtotalnej nefrektomii [5, 6, 20]. Wykazali oni, że podawanie diety zakwaszającej prowadziło u tych zwierząt do zmniejszenia filtracji kłębuszkowej. Natomiast zjawisko to ulegało odwróceniu przy alkalizacji wywołanej podawaniem diety zawierającej wodorowęglanu sodu. Opisane zmiany badacze wiążą w sposób bezpośredni z zakwaszeniem tkanek, w tym kory nerek. Wykazali oni, że u szczurów z niewydolnością nerek dochodzi do zwiększonej produkcji aldosteronu [5]. Dodatkowo w jednym z badań z tego cyklu wykazano, że kwasica metaboliczna wpływa na obniżenie filtracji kłębuszkowej poprzez receptory A endoteliny a zastosowanie antagonisty tego receptora może mieć działanie nerkoochronne [20]. Opartą na przedstawionych badaniach

hipotezę ukazującą, w jaki sposób kwasica metaboliczna prowadzi do rozwoju zmian cewko-wo-śródmiąższowych w następstwie powoduje progresję niewydolności nerek przedstawiono na rycinie 1.

BADANIA KLINICZNE

Wśród badań nad wpływem kwasicy metabolicznej na progresję CKD u pacjentów z tym zespołem chorobowym należy rozróżnić dwa nurty. Jeden z nich to typowe badania obserwacyjne, w których określano zarówno rozwój schyłkowej niewydolności nerek, jak i śmiertelność w zależności od stężenia wodorowęglanów w surowicy.

Wyniki pierwszego z tych badań, które warto przytoczyć, ukazały się w 2009 roku, a objęto nim 1240 mężczyzn z niecukrzycową CKD o różnym stopniu zaawansowania [23]. Badacze wykazali, że ocenianej grupie chorych zarówno zbyt niskie (< 22 mEq/L), jak i zbyt wysokie (> 32 mEq/L) stężenie wodorowęglanów jest związane ze zwiększoną śmiertelnością. Kolejne dwie prace dotyczące tego zagadnienia ukazały się w latach 2010–2011. W pierwszej z nich, pod kątem zależności między stężeniem wodorowęglanów w surowicy a ryzykiem śmiertelności oraz rozwoju schyłkowej niewydolności nerek, przeanalizowano populację uczestniczącą w znanym badaniu Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) [24]. Stwierdzono wyraźną zależność między ryzykiem rozwoju obu punktów końcowych a niskim stężeniem wodorowęglanów. W kolejnych badaniach potwierdzono istnienie współzależności ryzyka śmiertelności od tendencji do obniżenia stężenia wodorowęglanów u pacjentów z CKD w 3. stadium [7, 8, 25, 26]. Podobnie jak w jednej z poprzednich prac, badacze prowadzący omawianą analizę wykazali jednocześnie, że podwyższone stężenie wodorowęglanów zwiększa śmiertelność u chorych z CKD w 3. i 4. stadium. Drugi nurt badań klinicznych w tym zakresie stanowią prace interwencyjne, w których wyrównywano kwasice metaboliczne z pomocą suplementacji wodorowęglanu sodu. W ostatnich 3 latach ukazało się kilka publikacji poświęconych temu zagadnieniu. W 2009 roku de Brito-Ashurst i wsp. [10] z *London NHS Trust* opublikowali wyniki 2-letnich obserwacji przeprowadzonych u 134 pacjentów z CKD w 4. stadium, których w sposób randomizowany podzielili na dwie grupy. Jedną z nich poddano standardowemu leczeniu, natomiast

osobom należącym do drugiej grupy podawano doustnie wodorowęglan sodu. Po analizie tych obserwacji okazało się, że chorzy poddani terapii alkalizującej, w stosunku do grupy kontrolnej, wykazywali znacząco mniejszy spadek współczynnika przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) (1,88 v. 5,93 ml/min/1,73 m²) oraz znacząco rzadziej obserwowano u nich szybszą progresję CKD (9% v. 45%). Dodatkowo, co bardzo ważne, rozwój schyłkowej niewydolności nerek także był zdecydowanie niższy w grupie osób otrzymujących wodorowęglan sodu (6% v. 33%) niż w grupie kontrolnej. W latach 2010–2011 ukazały się kolejne publikacje wspomnianej już wcześniej grupy Donalda Wessona z Teksasu [6, 11, 21, 22]. Badacze ci, po przeprowadzeniu wyżej omówionych, udanych i przekonujących badań na zwierzętach, dokonali prób klinicznych z suplementacją wodorowęglanem u pacjentów z CKD w różnym stadium zaawansowania. W pierwszej grupie osób z nefropatią nadcisnieniową ze względnie dobrze wyrównaną funkcją filtracyjną (średni estymowany GFR [eGFR] ~75 ml/min/1,73 m²) podczas 5-letniej suplementacji wodorowęglanem sodu obserwowano znacząco mniejsze obniżenie filtracji kłębuszkowej niż u osób otrzymujących chlorek sodu [11]. Jednocześnie przez cały czas obserwacji nie stwierdzono żadnych problemów z wyrównywaniem ciśnienia tętniczego. W kolejnych obserwacjach, które dotyczyły łącznie 59 pacjentów ze średnim eGFR 32,5 ml/min/1,73 m², wykazali oni, że u połowy chorych otrzymujących przez 5 lat suplementację cytrynianem sodu obniżenie eGFR było znacząco niższe niż w grupie kontrolnej. W omawianych badaniach po 30 miesiącach obserwacji także u osób otrzymujących cytrynian sodu jako środek alkalizujący wykazano znacząco mniejsze wydalanie albumin z moczem, a także zmniejszone wydalanie substancji będących wskaźnikami uszkodzenia cewek nerkowych, takich jak N-acetylo- β -glukozaminidaza (NAG, N-acetyl- β -glucosaminidase) oraz transformujący czynnik wzrostu β 1 (TGF- β 1, transforming growth factor β 1). Opisane nerkoochronne działanie alkalizacji w tej grupie pacjentów było związane ze zmniejszoną produkcją endoteliny w nerkach, co wiąże w jedną całość poprzednie doświadczeniach na zwierzętach z wynikami uzyskanymi u pacjentów z CKD [6]. Potwierdza to również pośrednio hipotezę zaprezentowaną na rycinie 2. Warto dodatkowo przytoczyć wyniki kolejnych obserwacji grupy z Teksasu, w których we wczesnych stadiach CKD, za pomocą

▶▶ Autorzy tej analizy wskazali, że w długoterminowych badaniach podawanie pacjentom z CKD środków alkalicznych prowadziło do poprawy GFR o średnio 3,2 ml/min/1,73 m² i zmniejszało o 79% ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i zapotrzebowania na leczenie nerkozastępcze ◀◀

diety z dużą zawartością owoców i warzyw, wykazano podobne działania nefroprotektoryjne do działania suplementacji wodorowęglanem sodu [22].

PODSUMOWANIE

Podsumowaniem doniesień dotyczących nerkoochronnego działania terapii alkalicznej u pacjentów z CKD jest metaanaliza obejmująca wszystkie prace i doniesienia zjazdowe dotyczące tego problemu, które ukazały się w bieżącym roku z *American Journal of Nephrology* [27]. Autorzy tej analizy wskazali, że w długoterminowych badaniach podawanie pacjentom z CKD środków alkalicznych prowadziło do poprawy GFR o średnio 3,2 ml/min/1,73 m² i zmniejszało o 79% ryzyko rozwoju schyłkowej niewydolności nerek i zapotrzebowania na leczenie nerkozastępcze. Podkreślają oni jednak, że trudno ocenić, w którym momencie rozwoju CKD powinno się rozpocząć alkaliczację, aby osiągnąć jak najlepsze wyniki jej działania nefroprotektoryjnego. Nie ma natomiast wątpliwości, że podawanie środków alkalicznych powinno być obligatoryjne w momencie spadku stężenia wodorowęglanu sodu w surowicy poniżej 22 mEq/L.

Jako ciekawostkę warto również przytoczyć wyniki badań eksperymentalnych na myszach jako modelu zbliżonym do izolowanej proksymalnej kwasicy cewkowej u ludzi [28].

Okazało się bowiem, że także u tych zwierząt z wrodzoną kwasicą cewkową suplementacja wodorowęglanem, sodu przedłużała ich życie i ograniczała rozwój zmian narządowych.

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej fakty można, niewątpliwie, wyciągnąć następujące wnioski:

1. Kwasica metaboliczna, jako konsekwencja zmniejszenia wydalania kwasów przez nerki, jest nie tylko objawem, ale także jednym z modyfikowalnych czynników ryzyka postępu CKD.
2. Alkaliczacja, czyli suplementacja wodorowęglanami (węglan wapnia nie alkaliczuje!), zwalnia postęp CKD i powinna być stałym elementem nefroprotekcji u osób z tym zespołem chorobowym.
3. Suplementację wodorowęglanami należałoby rozważać zawsze wtedy, gdy ich stężenie w krwi tętniczej (lub arterializowanej włosniczkowej) jest mniejsze niż 22 mmol/l lub gdy GFR wynosi poniżej 60 ml/min (z reguły stężenie wodorowęglanów jest wtedy o 2 mmol/l mniejsze niż przy GFR > 80 ml/min).
4. Zwykle wystarcza dawka 2–3 g (24–36 mmol) wodorowęglanu sodu na dobę, chociaż niektórzy autorzy sugerują dawki pozwalające na utrzymanie stężenia wodorowęglanów w górnej granicy normy.
5. Dawka 2–3 g NaHCO₃/dobę nie prowadzi do wzrostu ciśnienia tętniczego.

STRESZCZENIE

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej są jednym z głównych objawów towarzyszących rozwojowi i progresji przewlekłej choroby nerek (CKD). Objawowa kwasica metaboliczna rozwija się u osób z CKD w 4. i 5. stadium zaawansowania, szczególnie gdy estymowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) obniża się do mniej niż 25 ml/min/1,73 m². Kliniczne następstwa kwasicy, jako opóźnienie wzrostu u dzieci, postępujące zaburzenia kostne, zwiększona degradacja mięśni z towarzyszącymi zaburzeniami syntezy albumin czy też skłonność do infekcji, są dobrze znane i opisane. W zaleceniach KDQI rekomenduje się wyrównywanie stężenia wodorowęglanów w surowicy do wartości ponad 22 mmol/l, aby zapobiegać rozwojowi powyższych zaburzeń.

Prawie 20 lat temu opublikowano wyniki badań eksperymentalnych przeprowadzonych na szczurach z CKD wywołaną za pomocą subtotalnej nefrektomii, w których wykazano, że suplementacja

wodorowęglanem sodu bądź innymi środkami alkaliczującymi może zapobiegać rozwojowi zmian cewkowo-śródmiąższowych oraz w znaczących sposób zapobiega spadkowi GFR. W ciągu ostatnich kilku lat obserwacje te potwierdzono także u ludzi z CKD. Metaanaliza podsumowująca opublikowane badania dotyczące tego zagadnienia wykazała ogólną poprawę eGFR o 3,2 ml/min/1,73 m² oraz zmniejszenie o 79% zagrożenia rozwoju schyłkowej niewydolności nerek w czasie trwania badań z użyciem środków alkaliczujących. Ustalono także, że terapię alkaliczącą należy prowadzić tak, aby utrzymać stężenie wodorowęglanu w surowicy w granicach 22–28 mmol/l. Powyższe wyniki badań niewątpliwie mają znaczenie dla przebiegu klinicznego CKD i wskazują, że wyrównywanie kwasicy metabolicznej ma znaczenie nefroprotektoryjne w tym zespole chorobowym.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 3, 265–271

Słowa kluczowe: kwasica metaboliczna, alkaliczacja, nefroprotekcja

1. Renne H.G., Denker B.M. Renal pathophysiology, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore 2010: 126.
2. Stanton B.A., Koepfen B.M. The kidney. W: Berne R.M., Levy M.N. (red.). Physiology. Mosby, St. Louis 1998: 763.
3. Fry A.C., Karet F.E. Inherited renal acidosis. Physiology 2007; 22: 202–211.
4. Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter T.H. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats: interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. J. Clin. Invest. 1985; 79: 1447–1458.
5. Wesson D.E., Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. Kidney Int. 2010; 78: 1128–1135.
6. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. i wsp. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. Kidney Int. 2010; 77: 617–623.
7. Raphael K.L., Wei G., Baird B.C. i wsp. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. Kidney Int. 2011; 79: 356–362.
8. Scialla J.J., Appel L.J., Astor B. C. i wsp. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. Kidney Int. 4 April 2012 Apr 4 [doi:10.1038/ki.2012.82].
9. Lyon D.M., Dunlop D.M., Stewart C.P. The alkaline treatment of chronic nephritis. Lancet 1931; 7: 1009–1013.
10. De Brito-Ashurst I., Varaganam M., Rafferty M.J. i wsp. Bicarbonate Supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20: 2075–2084.
11. Mahajan A., Simoni J., Sheather S.J. i wsp. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. Kidney Int. 2010; 78: 303–309.
12. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379: 165–180.
13. Kopple J.D., Kalantar-Zader K., Mehrotra R. Risks of chronic kidney metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. Kidney Int. 2005; 67 (supl. 95): 21–27.
14. Kraut J.A., Madias N.E. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 19–28.
15. Kokot F. Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej. W: Książek A., Rutkowski B. (red.). Nefrologia. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004.
16. K/DOQI, National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am. J. Kidney Dis. 2000; 35 (supl 2): 1–140.
17. Kraut J.A., Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. Am. J. Kidney Dis. 2005; 45: 978–993.
18. Sulikowska B., Manitius J. Kwasyca metaboliczna. W: Myśliwiec M. (red.). Nefrologia. Wydawnictwo Medical Tribune, Warszawa 2010.
19. Gadola L., Noboa O., Marquez M.N. i wsp. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. Kidney Int. 2004; 65: 1224–1230.
20. Wesson E.D., Simoni J. Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass. Kidney Int. 2009; 75: 929–935.
21. Sahni V., Rosa R.M., Batle D. Potential benefits of alkali therapy to prevent GFR loss: time for a palatable 'solution' for the management of CKD. Kidney Int. 2010; 78: 1065–1067.
22. Goraya M., Simoni J., Jo C. i wsp. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. Kidney Int. 2012; 81: 86–93.
23. Kovesdy C.P., Andreson J.E., Kalantar-Zadeh K.L. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24: 1232–1237.
24. Sah S.N., Abramowitz M., Hostetter T.H., Melamed M.L. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. Am. J. Kidney Dis. 2009; 54: 270–277.
25. Menon V., Toghiouart H., Vaughn N.S. i wsp. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. Am. J. Kidney Dis. 2010; 56: 907–914.
26. Navaneethan S.D., Schold J.D., Arigain S. i wsp. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2011; 6: 2395–2402.
27. Susantitaphong P., Sewaralthahab K., Balk E.M. i wsp. Short-and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. Am. J. Nephrol. 2012; 35: 540–547.
28. Lo Y., Yang S., Seki G. i wsp. Severe metabolic acidosis causes early lethality in NBC1 W516X knock-in mice as model of human isolated proximal renal tubular acidosis. Kidney Int. 2011; 79: 730–740.

