



## Alkalizacja doustna u pacjentów z kwasicią metaboliczną w przebiegu przewlekłej choroby nerek

### Alkalization in patients with metabolic acidosis in the course of chronic kidney disease

Beata Łącka-Gaździk<sup>1</sup>, Magdalena Żak-Lenart<sup>2</sup>, Mirosław Śnit<sup>1</sup>, Władysław Grzeszczak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Nefrologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 4 w Bytomiu

#### STRESZCZENIE

Przewlekła choroba nerek (PChN) w różnych stadiach zaawansowania dotyczy ponad 10% populacji. O jej społecznym wymiarze świadczy fakt stałego zwiększania się grupy osób w 5 stadium rozwoju tego stanu chorobowego, a więc osób wymagających kosztownego leczenia nerkozastępczego. Powszechnym powikłaniem PChN jest kwasica metaboliczna. Powoduje liczne niekorzystne dla organizmu następstwa, w tym przyspieszenie tempa rozwoju przewlekłych nefropatii. Wiele badań potwierdza, iż wśród korzystnych efektów ogólnoustrojowej alkalizacji niezwykle istotne jest zwalnianie tempa progresji choroby nerek.

Celem pracy jest przedstawienie zagadnienia alkalizacji doustnej u pacjentów z kwasicią metaboliczną w przebiegu PChN, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na hamowanie progresji przewlekłych nefropatii. Badania, zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach, są bardzo optymistyczne i mogą mieć implikacje zarówno kliniczne, jak i ekonomiczne. Trzeba jednak podkreślić, iż podlegają pewnym ograniczeniom – prowadzone były na małej liczbie chorych i dotyczyły PChN w różnych stadiach zaawansowania. Różnice dotyczyły także czasu trwania obserwacji, leczenia pacjentów w grupach kontrolnych, a także samej terapii alkalizującej. Miejmy nadzieję, że wyniki toczących się badań klinicznych ostatecznie potwierdzą korzystne działanie długoterminowego leczenia alkalizującego u chorych na PChN, zwłaszcza w spowalnianiu postępu choroby. Stosowanie bowiem relatywnie taniej opcji terapeutycznej, jaką są preparaty wodorowęglanu sodu, przyczyniłoby się nie tylko do poprawy rokowania u poszczególnych chorych, lecz co nie mniej ważne, także do zmniejszenia kosztów opieki zdrowotnej w wymiarze ogólnospołecznym.

#### SŁOWA KLUCZOWE

kwasica metaboliczna, przewlekła choroba nerek, alkalizacja, nefroprotekcja

Received: 11.04.2015

Revised: 01.02.2016

Accepted: 03.06.2016

Published online: 02.10.2017

Adres do korespondencji: Dr n. med. B. Łącka-Gaździk, Katedra Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3-go Maja 13/15, 41-800 Zabrze, tel. +48 32 370 44 41, e-mail: lacka@onet.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
www.annales.sum.edu.pl

**ABSTRACT**

Chronic kidney disease in different stages affects >10% of the general population. Its societal importance is underscored by the ever growing number of patients with end-stage kidney disease requiring renal replacement therapy. A common complication of chronic renal failure is metabolic acidosis which has a row of negative clinical sequelae including acceleration of the progression of chronic nephropathies.

The aim of this work was to present the issue of oral alkalization in patients with chronic kidney disease, especially in the context of slowing down the course of chronic kidney disease. The studies in animals and human subjects are quite optimistic in this regard and may have clinical and economic implications. Nevertheless, their relevance is limited by the relatively small numbers of subjects and variable stages of chronic kidney disease studied. In addition, the study durations, types of alkalinizing agents and control group characteristics were inconsistent among the studies.

Ongoing clinical trials should be able to provide conclusions in the matter of long-term alkalinizing treatment and nephroprotection. Positive outcomes would translate not only into improved patient prognoses with the use of a relatively inexpensive therapeutic option, but also into alleviation of the health care cost burden imposed on the society.

**KEY WORDS**

metabolic acidosis, chronic renal failure, alkalization, nephroprotection

**WSTĘP**

Przewlekła choroba nerek (PChN) to wielobjawowy zespół chorobowy powstały w wyniku trwałego uszkodzenia lub zmniejszenia liczby czynnych nefronów, na skutek działania różnorodnych procesów chorobowych toczących się w miększu nerek [1]. Wspólną cechą wszystkich przewlekłych nefropatii jest progresja choroby nerek prowadząca wcześniej czy później do ich niewydolności wymagającej terapii nerkozastępczej [2]. Warto podkreślić, iż PChN w różnym stadium rozwoju dotyczy ponad 10% populacji, a liczba pacjentów leczonych dializami stopniowo, ale nieprzerwanie wzrasta. Potwierdzają to również dane polskie [3,4,5]. Zatem niezwykle pożądane są wszelkie działania mające na celu spowalnianie tempa progresji przewlekłych nefropatii. Celem leczenia nefroprotekcijnego jest ochrona wydalniczej funkcji nerek, polegająca na zminimalizowaniu rocznego spadku przesączania kłębuszkowego do wartości bliskich naturalnemu obniżaniu się związanemu z wiekiem [3,6]. W ostatnim czasie ukazało się wiele prac sugerujących, iż duże znaczenie nefroprotekcyjne u chorych na przewlekłą chorobę nerek może mieć leczenie alkalinizujące [7,8,9,10]. Kwasica metaboliczna jest bowiem powszechnym powikłaniem PChN [11]. Może powodować wiele niekorzystnych dla organizmu następstw, w tym przyspieszenie tempa rozwoju przewlekłej choroby nerek [12].

**CEL PRACY**

Celem pracy jest przedstawienie zagadnienia alkalizacji u pacjentów z kwasicą metaboliczną w przebiegu PChN, ze szczególnym uwzględnieniem wpływu na hamowanie progresji przewlekłych nefropatii. Badania zarówno na zwierzętach, jak i na ludziach są bardzo optymistyczne, niemniej mają pewne ograniczenia – prowadzone były na małej liczbie chorych i dotyczyły PChN w różnych stadiach zaawansowania. Różnice dotyczyły także czasu trwania obserwacji, leczenia pacjentów w grupach kontrolnych, jak i samej terapii alkalinizującej. Niewątpliwie, dla potwierdzenia korzystnego działania alkalinizującego w hamowaniu postępu nefropatii, konieczne jest przeprowadzenie badań opartych na twardych zasadach EBM, na dużych grupach pacjentów i z PChN o różnej etiologii.

**Kwasica metaboliczna**

Organizm człowieka dąży do zachowania stałego stężenia jonów, w tym szczególnie jonów wodorowych (izohydria). W warunkach fizjologicznych stężenie jonów  $H^+$  we krwi wynosi 35–45 nmol/l (co odpowiada pH 7,35–7,45). Stałe stężenie jonów wodorowych w płynach ustrojowych zabezpiecza prawidłowy przebieg procesów enzymatycznych, szczególnie tych związanych z wytwarzaniem związków wysokoenergetycznych, decydujących o prawidłowej czynności



komórek i całych narządów. Jest to zatem niezwykle istotne ogniwo w homeostazie ogólnoustrojowej. Izohydrię zapewniają głównie 2 narządy – płuca i nerki. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w równaniu Hendersona i Hasselbalcha [13], z którego wynika, że pH krwi jest uwarunkowane dwoma komponentami: metabolicznym (reprezentowanym przez stężenie wodorowęglanów w liczniku ułamka) oraz oddechowym (reprezentowanym przez wartość ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla w mianowniku ułamka). Zmiany pH wywołane pierwotnym zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów nazywamy kwasicami metabolicznymi (nieoddechowymi). Mogą one być wyrównane (zmianie stężenia wodorowęglanów towarzyszy równoczesna zmiana ciśnienia cząstkowego dwutlenku węgla, przez co pH krwi nie zmienia się) lub niewyrównane (zmianie stężenia wodorowęglanów towarzyszy zmiana pH krwi). Kwasica metaboliczna może być wynikiem: nadmiernej podaży silnych donatorów jonów wodorowych, zwiększonego wytwarzania w ustroju silnych kwasów (np. kwasu mlekowego, beta-hydroksymasłowego), upośledzonej regeneracji zasad przez nerki (np. w przewlekłych stanach zapalnych nerek) lub utraty zasad przez przewód pokarmowy bądź nerki. Niezależnie od mechanizmu powstawania w kwasicy metabolicznej dochodzi zawsze do zmniejszenia stężenia wodorowęglanów oraz obniżenia pH krwi poniżej 7,35. Powstającej acydemii przeciwdziałają sześć mechanizmów kompensacyjnych: 1) układy buforowe krwi i tkanek (wodorowęglanowy, fosforanowy, białczanowy, hemoglobinianowy); 2) kompensacja oddechowa (wzrost wentylacji); 3) kompensacja nerkowa, jeśli nerki są sprawne (wzmoczona regeneracja wodorowęglanów w procesie amoniogenezy i wytwarzania tzw. kwaśności miareczkowej oraz utleniania kwasu cytrynowego); 4) zwiększone wytwarzanie wodorowęglanów z prekursorów organicznych zawartych w pokarmach; 5) zmniejszenie ureogenezy w wątrobie (proces ten dostarcza amoniaku do amoniogenezy, a równocześnie jest źródłem wodorowęglanów); 6) uruchomienie zasad zdeponowanych w kościach. Kompensacja oddechowa kwasicy nieoddechowej rozpoczyna się w ciągu 15–30 minut. Kompensacja nerkowa osiąga maksymalną wydajność po 3–7 dniach. Uruchomienie zasad w kościach oraz wytwarzanie wodorowęglanów w wątrobie i z prekursorów organicznych zawartych w pokarmach ma miejsce głównie w przewlekłej kwasicy spowodowanej schyłkową niewydolnością nerek albo utratą zasad przez nerki (kwasice nerkowe kanalikowe) lub przewód pokarmowy. Pierwszą linią obrony są układy buforowe. W warunkach fizjologicznych dochodzi do „zakwaszania” organizmu na skutek nieustannie zachodzącego wytwarzania jonów wodoro-

wych. Pomimo to, pH płynów ustrojowych zmienia się w wąskich granicach. Najważniejszą rolę odgrywają układy wodorowęglanowy, fosforanowy, białczanowy oraz hemoglobinianowy. Pojemność buforująca ustroju musiałaby ulec bardzo szybko wyczerpaniu, gdyby nie mechanizmy regenerujące utracone zasady. Najważniejszą rolę w tym zakresie odgrywają nerki [12].

### **Rola nerek w równowadze kwasowo-zasadowej**

Rola nerek w równowadze kwasowo-zasadowej jest następująca: 1. Dochodzi do resorpcji zwrotnej wodorowęglanów przesączonych w ciągu doby w kłębuszkach nerkowych. Ilość ta wynosi 3600 mmol/d (150 l – dobowe przesączanie kłębuszkowe x 24 mmol/l – stężenie wodorowęglanów w osoczu krwi). 2. Wraz z moczem wydalane są jony wodorowe pochodzące z nietłucznych kwasów pod postacią kwaśności miareczkowej i jonu amonowego. Kwaśność miareczkowa moczu to ilość jonów wodorowych wydalonych z moczem w postaci anionu dwuwodorofosforanowego lub innych słabych kwasów. W warunkach fizjologicznych człowiek wydalą w postaci kwaśności miareczkowej ok. 0,3 mmol H<sup>+</sup>/kg m.c./dobę. W przypadku jonu amonowego jest to 0,7 mmol H<sup>+</sup>/kg m.c./dobę. Każdej cząsteczce powstałego jonu amonowego lub anionu dwuwodorofosforanowego towarzyszy regeneracja jednej cząsteczki anionu wodorowęglanowego. 3. Następuje generacja wodorowęglanów z kwasu cytrynowego lub innych prekursorów wodorowęglanów [13].

### **Kwasica w przebiegu przewlekłej choroby nerek**

W warunkach fizjologicznych nerki są głównym narządem regenerującym wodorowęglany zużyte w celu utrzymania stałego pH krwi. Niezależnie od przyczyny nefropatii, w miarę zmniejszania się liczby czynnych nefronów, regeneracja zasad w nerkach jest niedostateczna. Zaburzeniu ulega głównie regeneracja wodorowęglanów w procesie amoniogenezy, w niewielkim zaś stopniu w procesie wytwarzania kwaśności miareczkowej [12]. Przewlekła kwasica metaboliczna towarzyszy zmniejszeniu filtracji kłębuszkowej poniżej 20–25% wartości prawidłowej. Kwasica ma zazwyczaj charakter łagodny bądź umiarkowany, ze stężeniem HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> w przedziale 12–22 mmol/l. W przypadku filtracji kłębuszkowej rzędu 20–50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> wstępuje hiperchloremiczna kwasica metaboliczna z prawidłową luką anionową [1]. Luka anionowa osocza to różnica stężenia jonów sodu i sumy stężeń chlorków i wodorowęglanów. W warunkach fizjologicznych wynosi 12 mEq/l. Określenie luki anionowej znajduje zastosowanie m.in. w diagnostyce kwasicy metabolicznych. W zależności od jej wielkości kwasice metaboliczne można podzielić na dwie grupy: kwa-



sie przebiegające z normalną oraz zwiększoną luką anionową. Jak wspomniano, do grupy pierwszej zaliczana jest m.in. kwasica wczesnego okresu przewlekłej choroby nerek [12]. Dalsza progresja niewydolności nerek, kiedy filtracja kłębuszkowa obniża się poniżej 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, prowadzi zwykle do rozwoju kwasicy metabolicznej ze zwiększoną luką anionową. Rzadko jednak w kwasicy metabolicznej w przebiegu przewlekłej choroby nerek luka anionowa osocza przekracza 20 mmol/l [1]. Ogólnie rzecz biorąc, stężenie wodorowęglanów w surowicy koreluje z wielkością przesączania kłębuszkowego. Im niższa wartość filtracji kłębuszkowej, tym niższe stężenie wodorowęglanów. Jakkolwiek, stężenie HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> może być tylko nieznacznie zredukowane pomimo ciężkiej niewydolności nerek (GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) [14,15]. Ciężkość kwasicy metabolicznej i wartość filtracji kłębuszkowej, przy której ona wystąpi, w dużej mierze zależą również od etiologii niewydolności nerek. U pacjentów z hipoadosteronizmem czy nefropatią cewkowo-śródmiąższową należy spodziewać się występowania kwasicy o cięższym przebiegu przy wyższych wartościach filtracji kłębuszkowej, w porównaniu z chorymi z przewlekłą chorobą nerek na innym tle [1]. Bez wątplenia wpływ na ciężkość kwasicy, a także na moment jej ujawnienia się u poszczególnych chorych z PChN, będzie miała zarówno dieta (spożycie białka), jak i stan narządów mających istotny wpływ na gospodarkę kwasowo-zasadową, a mianowicie kości, wątroby i przewodu pokarmowego [2, 14]. Aktualne wytyczne rekomendują rozpoczęcie terapii alkalizującej, w tym wodorowęglanem sodu, gdy stężenie HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> w surowicy wynosi poniżej 22 mEq/l, celem zapobiegania lub leczenia powikłań kwasicy metabolicznej [16].

### Niekorzystne następstwa przewlekłej kwasicy metabolicznej

Zmiany stężenia jonów wodorowych w płynach ustrojowych, zwłaszcza w przestrzeni wodnej śródkomórkowej, wywierają ogromny wpływ na aktywność różnych enzymów, zmieniając tym samym szybkość i kierunek różnych torów metabolicznych [12]. Konsekwencją przewlekłej kwasicy metabolicznej u chorych na PChN jest wiele niekorzystnych dla organizmu następstw. Należą do nich m.in.: rozwój lub nasilenie mocznicowej choroby kości, zaburzenia wzrostu u dzieci, zwiększony rozpad mięśni prowadzący do utraty masy mięśniowej, zmniejszona synteza albumin, upośledzona homeostaza glukozy, stymulacja procesu zapalnego, zwiększona produkcja beta-2 mikroglobuliny (w efekcie rozwój amyloidozy), zaburzenia gospodarki hormonalnej tarczycy [14,17,18,19, 20,21,22,23,24]. Powikłaniem przewlekłej kwasicy metabolicznej jest również rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego i zwiększona śmiertelność. W ba-

daniu obejmującym ponad 7 tysięcy chorych leczonych powtarzanymi dializami wykazano, iż zwiększo-

ne ryzyko zgonu i hospitalizacji ma miejsce, gdy stężenie HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> wynosi poniżej 17 mmol/l [25]. Z kolei badanie przeprowadzone w jednym z polskich ośrodków dializacyjnych wykazało, iż stężenie wodorowęglanów przed hemodializą mniejsze lub równe 22 mEq/l jest czynnikiem ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w populacji chorych hemodializowanych [26]. W przypadku pacjentów w okresie przeddializacyjnym zwiększone ryzyko zgonu występowało przy stężeniu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> < 22 mmol/l [27]. Należy jednak podkreślić, iż także wysokie stężenie wodorowęglanów wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością [25,27]. Ponieważ choroby sercowo-naczyniowe są najczęstszą przyczyną zgonów u chorych na PChN, uzasadnione wydaje się założenie, iż kwasica metaboliczna zwiększa częstość występowania lub nasilenie chorób sercowo-naczyniowych. Hipotezę tę wspiera fakt, iż stan zapalny odgrywa dużą rolę zarówno w powstawaniu, jak i progresji miażdżycowej choroby serca. Wreszcie przewlekłej kwasicy metabolicznej przypisuje się ważną rolę w przyspieszaniu tempa rozwoju przewlekłych nefropatii [14]. Związek pomiędzy niskim (poniżej 25 percentyla) stężeniem wodorowęglanów w surowicy a progresją PChN wykazano w retrospektywnym badaniu kohortowym obejmującym pacjentów powyżej 60 r.ż. z przesączaniem kłębuszkowym = < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [28]. Również badanie przeprowadzone przez Shah i wsp. wykazało, iż u chorych na PChN i ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy poniżej 22 mEq/l istnieje 54-procentowy wzrost ryzyka progresji choroby nerek w porównaniu z pacjentami ze stężeniem HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> rzędu 25–26 mEq/l [29]. Przyjmuje się, że za przyspieszenie progresji przewlekłej choroby nerek w odpowiedzi na kwasice metaboliczną odpowiedzialne są różne mechanizmy. Po pierwsze dochodzi do nasilenia nerkowej produkcji endoteliny, co skutkuje zwiększeniem ciśnienia w kłębuszkach nerkowych, rozwojem białkomoczu i w konsekwencji rozwojem zmian patologicznych w przestrzeni cewkowo-śródmiąższowej pod postacią odczynu zapalnego i włóknienia. Po drugie przedłużająca się kwasica metaboliczna powoduje zwiększenie sekrecji aldosteronu, co również prowadzi do włóknienia i odczynu zapalnego w przestrzeni cewkowo-śródmiąższowej nerek. Wreszcie na skutek kwasicy metabolicznej dochodzi do nasilonej amoniogenezy w nerkach, co stanowi przyczynę aktywacji alternatywnej drogi układu dopełniacza i w efekcie również powoduje włóknienie śródmiąższowe. Konsekwencją tych procesów jest progresja przewlekłej choroby nerek i obniżenie przesączania kłębuszkowego [11]. Biorąc pod uwagę przedstawione powyżej dane można założyć, iż stosowanie ogólnoustrojowej alkalizacji powinno niwelować niekorzystne zmiany indukowane



przewlekłą kwasicą metaboliczną u pacjentów cierpiących na PChN.

### **Efekty ogólnoustrojowej alkalizacji u pacjentów z kwasicą metaboliczną w przebiegu PChN**

Liczne badania potwierdzają, iż alkalizacja wywiera wielokierunkowe korzystne działanie u pacjentów z przewlekłą kwasicą metaboliczną w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Wykazano m.in., że w wyniku leczenia alkalizującego ma miejsce poprawa stanu odżywienia pacjentów z PChN w okresie przeddializacyjnym. U chorych tych następuje zwiększone spożycie białka w diecie, zmniejszenie katabolizmu białek oraz równolegle wzrost stężenia albuminy w surowicy oraz przyrost beztłuszczowej masy ciała [9]. W wyniku takiej terapii następuje również przyrost masy mięśniowej (na skutek zmniejszenia rozpadu białek) i poprawa czynności mięśni szkieletowych [30]. Alkalizacja zmniejsza ponadto śmiertelność u chorych z przewlekłą nefropatią w okresie przeddializacyjnym (przy stężeniu wodorowęglanów w surowicy w przedziale 26–29 mmol/l). Jednak mechanizmy leżące u podstaw korzystnego wpływu wyższego stężenia dwuwęglanów w surowicy na przeżywalność są niejasne [27].

Do tej pory nie ma bezpośrednich dowodów, że terapia alkalizująca wpływa korzystnie na gęstość kości u chorych na PChN w okresie przeddializacyjnym [31]. Patogeneza zmian kostnych jest złożona (m.in. niedobór aktywnych metabolitów witaminy D, wtórna nadczynność przytarczyc), niemniej sama konstytucja kwasicy u tych pacjentów jest czynnikiem hamującym osteogenezę, natomiast nasilającym procesy osteolityczne (w następstwie czego dochodzi do mobilizacji wapnia z kości, do utraty masy kostnej i wzrostu kalcjurii) [2,12]. Alkalizacja powinna zatem wywierać skutek odwrotny (pobudzenie osteogenezы, hamowanie osteolizy). Leczenie alkalizujące u chorych na przewlekłą chorobę nerek jest ponadto przyczyną poprawy gospodarki wapniowo-fosforanowej i przemian witaminy D [2,32,33]. W badaniu obejmującym pacjentów leczonych już hemodializami wykazano, że doustna suplementacja wodorowęglanu sodu (powodująca wzrost stężenia  $\text{HCO}_3^-$  w surowicy  $> 24 \text{ mEq/l}$  między dializami) hamuje postęp wtórnej nadczynności przytarczyc u chorych z wysokim obrotem kostnym oraz stymuluje obrót kostny u tych z niskim obrotem kostnym [34].

Jak wspomniano, jednym z powikłań przewlekłej kwasicy metabolicznej są zaburzenia gospodarki hormonalnej tarczycy. W badaniu przeprowadzonym na pacjentach z upośledzoną funkcją tarczycy oraz PChN w okresie przeddializacyjnym (z  $\text{GFR} < 35 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) wykazano, iż doustna suplementacja dwuwęglanu sodu nie tylko wyrównuje zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej, ale także poprawia czynność

tarczycy (wzrost stężenia trójjodotyroniny – T3 oraz tyroksyny – T4). Wynika to prawdopodobnie bezpośrednio z redukcji kwasicy metabolicznej, a nie z obserwowanej również poprawy czynności wydalniczej nerek. Stwierdzono bowiem dodatnią korelację pomiędzy zmianami stężenia T3 a całkowitą zawartością  $\text{CO}_2$  w osoczu ( $\text{tCO}_2$ ), natomiast nie wykazano takiej zależności z GFR [35]. Bardzo ważne wydają się obserwacje badaczy, iż obniżone stężenie T3 wiąże się z zaburzeniami czynności lewej komory serca oraz ogólną umieralnością pacjentów z zaawansowaną przewlekłą chorobą nerek [36,37]. W świetle przedstawionych badań doustna alkalizacja u tych pacjentów mogłaby przyczynić się do poprawy rokowania. Przy wyrównywaniu, zwłaszcza agresywnym, zaburzeń gospodarki hormonalnej tarczycy, nie należy jednak zapominać, iż spadek stężenia T3 i T4 u osób z upośledzoną czynnością nerek jest mechanizmem obronnym, mającym na celu oszczędność wydatku energetycznego [35].

Wreszcie wśród korzystnych efektów ogólnoustrojowej alkalizacji niezwykle istotne jest zwalnianie tempa progresji istniejącej nefropatii [2]. Dowodzą tego zarówno badania eksperymentalne na zwierzętach, jak i badania kliniczne. Nath i wsp. stwierdzili, że u szczurów poddanych częściowej nefrektomii suplementacja wodorowęglanu sodu, prowadząca do wyrównania kwasicy, zapobiega rozwojowi zmian w ten sposób nefroprotekcją [7]. Podobnie Gadola i wsp. wykazali, że alkalizacja z użyciem cytrynianu wapnia, prowadzona u szczurów poddanych subtotalnej nefrektomii, wykazuje działanie nerkoochronne, hamując postęp przewlekłego uszkodzenia nerek [8]. W 2009 r. ukazały się wyniki dwuletniej obserwacji prowadzonej u 134 chorych w 4 stadium PChN. U pacjentów leczonych wodorowęglanem sodu, w porównaniu z grupą kontrolną, miało miejsce znacząco mniejsze obniżenie współczynnika przesączania kłębuszkowego ( $1,88 \text{ vs. } 5,93 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz rzadziej dochodziło do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek ( $6,5\% \text{ vs. } 33\%$ ) [9]. Z kolei w badaniu obejmującym 59 osób z nefropatią nadciśnieniową i przesączaniem kłębuszkowym w ilości 20–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, wykazano, iż w grupie otrzymującej cytrynian sodu, w porównaniu z grupą kontrolną, szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) po 24 miesiącach był statystycznie wyższy. Ponadto w grupie poddawanej alkalizacji wyraźnie niższe było wydalanie z moczem endoteliny-1 (odzwierciedlające nerkową produkcję endoteliny) oraz biomarkera uszkodzenia cewkowo-śródmiaższowej NAG (N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy) [10]. Jak wspomniano, nasilenie nerkowej produkcji endoteliny jest jednym z mechanizmów odpowiedzialnych za zmiany zapalne i włóknienie w przestrzeni cewkowo-śródmiaższowej, co skutkuje progresją PChN i obniżeniem przesączania



nia kłębuszkowego [11]. Kolejne badanie obejmowało pacjentów z nefropatią nadciśnieniową w 2 stadium PChN (GFR 60–90 ml/min). Co ważne, u chorych tych nie występowała jeszcze kwasica metaboliczna, a stężenie wodorowęglanów w surowicy wynosiło  $> 24,6$  mEq/l. Chorych przydzielono do 3 grup: otrzymującej wodorowęglan sodu, otrzymującej NaCl i otrzymującej placebo. Po 5 latach obserwacji, w grupie leczonej wodorowęglanem sodu, w porównaniu z dwoma pozostałymi, stwierdzono znacząco mniejsze obniżenie filtracji kłębuszkowej, a także zmniejszone wydalanie z moczem endoteliny-1 oraz N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy [38]. Z kolei w metaanalizie przeprowadzonej przez Susantitaphong i wsp. wykazano, iż w czasie trwania badań długoterminowych, u chorych na PChN poddawanych alkalizacji występowało 79-procentowe zmniejszenie ryzyka rozpoczęcia dializoterapii [39].

### Leczenie alkalizujące

W leczeniu pacjentów z kwasicą metaboliczną, występującą w przebiegu przewlekłej choroby nerek, stosowany jest najczęściej wodorowęglan sodu ( $\text{NaHCO}_3$ ), zwykle w dawce 2–6 g/dobę. 1 g  $\text{NaHCO}_3$  zawiera 11,9 mmol sodu i tyle samo wodorowęglanu [2]. Dostępne są również inne preparaty (m.in. cytrynian sodu, cytrynian potasu, cytrynian wapnia), niemniej tylko  $\text{NaHCO}_3$  i cytrynian sodu były przedmiotem badań klinicznych dotyczących hamowania progresji przewlekłych nefropatii. Lek jest zazwyczaj dobrze tolerowany przez pacjentów. Wśród objawów niepożądanych najczęściej występują odbijanie i wzdęcia (spowodowane uwalnianiem dwutlenku węgla w trakcie reakcji zachodzących w żołądku) [40]. W badaniach długoterminowych wykazano, że w trakcie leczenia  $\text{NaHCO}_3$  może wystąpić obniżenie stężenia potasu w surowicy. Ten efekt może być jednak korzystny u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem rozwoju hiperkaliemii (chorzy w zaawansowanych stadiach PChN oraz leczeni inhibitorami konwertazy angiotensyny) [39]. Jednym z objawów niepożądanych egzogennej podaży wodorowęglanu sodu może być zasadowica metaboliczna. Niemniej, w przypadku zwykle stosowanych dawek powikłanie to występuje rzadko. Należy jednak pamiętać o czasowym zaprzestaniu przyjmowania leku w sytuacjach sprzyjających wystąpieniu zasadowicy metabolicznej: wymioty, biegunka i hipokaliemia. Szczególną sytuacją, w przebiegu której może rozwinąć się zasadowica metaboliczna, jest jednoczasowa podaż  $\text{NaHCO}_3$  i niewchłanialnych leków zobojętniających (węglan glinu, węglan magnezu), w połączeniu z żywicami jonowymiennymi. Niezwykle rzadkim powikłaniem jest spontaniczne pęknięcie żołądka. Aby zapobiegać temu groźnemu powikłaniu, zaleca się przyjmowanie leku między posiłkami i nigdy po obfitym posiłku. Ze

względu na zmianę pH w żołądku i drogach moczowych, wodorowęglan sodu może wpływać zarówno na wchłanianie, jak i wydalanie innych leków. Zatem  $\text{NaHCO}_3$  nie powinien być przyjmowany jednocześnie z innymi lekami (zaleca się odstęp co najmniej godzinny). Co ważne, wodorowęglan sodu nie wchodzi w interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi [40]. W związku z dużym ładunkiem sodu dostarczanym wraz z  $\text{NaHCO}_3$ , potencjalnym powikłaniem może być przewodnienie, zastoinowa niewydolność serca i zaostrzenie wcześniej istniejącego nadciśnienia tętniczego [14]. W kilku badaniach, zarówno w grupie leczonej  $\text{NaHCO}_3$ , jak i kontrolnej, wartości ciśnienia tętniczego były podobne i nie obserwowano różnicy w dawkowaniu leków przeciwnadciśnieniowych [9, 38,41]. Również w metaanalizie przeprowadzonej przez Susantitaphong i wsp. wykazano, że w badaniach długoterminowych podaż wodorowęglanu sodu nie miała negatywnego wpływu na ciśnienie tętnicze i czynność serca [39]. Toczą się dyskusje porównujące wpływ chlorku sodu i wodorowęglanu sodu na wartości ciśnienia tętniczego. Badania na pacjentach z nadciśnieniem sodowrażliwym wykazały, że sole sodu niezawierające chlorku, nie wywierają działania presyjnego takiego, jak chlorek sodu. Innymi słowy nie powodują wzrostu ciśnienia tętniczego [42,43]. Stosowanie  $\text{NaHCO}_3$  jest przeciwwskazane oczywiście u pacjentów z zasadowicą metaboliczną i oddechową oraz u chorych z hipokalcemią (możliwość wystąpienia tężyczki) [2,40]. Przeciwwskazaniem jest też przewlekła obturacyjna choroba płuc, bowiem u tych pacjentów kwasica jest najważniejszym stymulatorem czynności oddechowej [2].

Niezwykle ciekawe są spostrzeżenia, iż u chorych na przewlekłą chorobę nerek efekty nefroprotektoryjne oraz alkalizujący mogą być osiągnięte za pomocą diety bogatej w owoce i warzywa [41,44]. Typowa dieta w społeczeństwach uprzemysłowionych jest bogata w białka zwierzęce [31]. Jak wiadomo białka są głównym źródłem silnych donatorów jonów wodorowych, zatem taka dieta sprzyja rozwojowi kwasicy [12,31]. Odwrotnie, dieta bogata w warzywa i owoce zawiera większe ilości prekursorów zasad [31]. Gora i wsp. badali przez 30 dni grupę 199 pacjentów (79 w stadium 1. i 120 w stadium 2 PChN w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej). U pacjentów nie występowała kwasica metaboliczna. Chorych przydzielono do 3 grup: otrzymującej  $\text{NaHCO}_3$ , otrzymującej dietę bogatą w warzywa i owoce oraz grupy kontrolnej. Badanie wykazało, że u chorych w stadium 2 PChN (ale nie w stadium 1.), zarówno leczonych  $\text{NaHCO}_3$ , jak i dietą bogatą w warzywa i owoce, ma miejsce zmniejszenie albuminurii, zmniejszenie wydalania endoteliny-1 i N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy. Innymi słowy, takie postępowanie hamuje uszkodzenie nerek. Badanie wykazało również, że stosowanie diety bogatej w warzywa i owoce (zarówno u cho-



rych w stadium 1., jak i 2 PChN) związane było z istotną redukcją skurczowego ciśnienia tętniczego. Obniżenie ciśnienia tętniczego może zatem być dodatkowym korzystnym działaniem nefroprotektynym, wynikającym ze stosowania diety bogatej w warzywa i owoce [41]. Kolejne badanie obejmowało chorych w 4 stadium PChN w przebiegu nefropatii nadciśnieniowej, z towarzyszącą kwasicą metaboliczną. Przez rok chorzy otrzymywali albo  $\text{NaHCO}_3$ , albo dietę bogatą w warzywa i owoce. Po roku w obu grupach nie obserwowano różnic w wielkości przesączania kłębuszkowego, stwierdzono wyższe niż wyjściowo stężenie  $\text{tCO}_2$  w osoczu oraz niższe niż wyjściowo wydalanie z moczem wskaźników uszkodzenia nerek. Co ważne, w grupie leczonej dietą bogatą w owoce i warzywa stwierdzono dodatkowo obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego oraz nie zaobserwowano występowania hiperkaliemii [44]. Wydaje się zatem, iż stosowanie diety bogatej w warzywa i owoce może być efektywnym działaniem nefroprotektynym u chorych na PChN w okresie przeddializacyjnym. Co więcej, dieta bogata w warzywa i owoce może potencjalnie hamować postęp nefropatii, niezależnie od wpływu na kwasicę metaboliczną. Korzyści wynikać mogą mianowicie ze zwiększonego przyjmowania potasu, witamin, włókniaka, antyoksydantów, a zmniejszonego przyjmowania sodu, fosforu i wolnych rodników [45]. Oczywiście niezbędne są dalsze badania, na większych grupach pacjentów i obejmujące chorych z nefropatią o różnej etiologii, celem ewentualnego potwierdzenia dobroczynnego wpływu diety bogatej w warzywa i owoce na spowalnianie uszkodzenia nerek.

## PODSUMOWANIE

Kwasica metaboliczna jest powszechnym powikłaniem PChN i może powodować wiele niekorzystnych dla organizmu następstw, w tym przyspieszenie tempa

rozwoju przewlekłych nefropatii [11,12]. Jak potwierdzają liczne badania, stosując ogólnoustrojową alkaliczację u chorych na przewlekłą chorobę nerek, można te niekorzystne zmiany niwelować [9,35,39]. Jednak pomimo obowiązujących wytycznych (wg KDOQI, gdy stężenie  $\text{HCO}_3^-$  w surowicy wynosi  $< 22 \text{ mEq/l}$ ), odpowiedź na pytanie, kiedy należy rozpocząć leczenie kwasicy metabolicznej, wydaje się niejednoznaczna [16]. Biorąc pod uwagę przedstawione badania, słusznym postępowaniem wydaje się bowiem stosowanie alkaliczacji nie tylko przy stężeniu  $\text{HCO}_3^-$  w osoczu niższym od  $22 \text{ mmol/l}$  i przy obniżeniu  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , lecz także już we wcześniejszych stadiach choroby [2,38,46]. Przedstawione badania są bardzo optymistyczne i mogą mieć zarówno implikacje kliniczne, jak i ekonomiczne. Trzeba jednak podkreślić, iż prowadzone były na małej liczbie pacjentów i dotyczyły PChN w różnych stadiach zaawansowania. Różnice dotyczyły również czasu obserwacji, leczenia pacjentów w grupach kontrolnych, a także samej terapii alkaliczującej [39]. Niewątpliwie, dla potwierdzenia korzystnego działania alkaliczującego w hamowaniu postępu nefropatii, konieczne jest przeprowadzenie badań na dużych grupach chorych na przewlekłą chorobę nerek o różnej etiologii, opierając się na twardych zasadach EBM. Konieczne jest również przeprowadzenie badań w celu określenia docelowego stężenia  $\text{HCO}_3^-$  w surowicy. Wydaje się, że wyniki tocących się badań klinicznych ostatecznie potwierdzą korzystne działanie długoterminowego doustnego leczenia alkaliczującego u chorych na PChN, zwłaszcza w spowalnianiu postępu choroby. Stosowanie relatywnie taniej opcji terapeutycznej (jaką są preparaty wodorowęglanu sodu), przyczyniłoby się bowiem nie tylko do poprawy rokowania u poszczególnych pacjentów, lecz także – co nie mniej ważne – do zmniejszenia kosztów opieki zdrowotnej w wymiarze ogólnospołecznym.

## PIŚMIENICTWO

1. Rutkowski B. (red.) Nefrologia i leczenie nerkozastępcze. Praktyczny przewodnik. Via Medica. Gdańsk 2013; 66: 110–120.
2. Kokot F., Hyla-Klekot L., Łoniewski I. Kwasica nieoddechowa – niedoceniony element leczenia przewlekłej choroby nerek. Nefrol. Dializ Pol. 2012; 16(3): 134–137.
3. Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek – diagnostyka i leczenie. Via Medica. Gdańsk 2012; 1–10: 49–50.
4. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2008. Gdańsk 2010.
5. Rutkowski B., Lichodziejewska-Niemierko M., Grenda R., Czekalski S., Durlik M., Bautembach S. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce – 2009. Gdańsk 2012.
6. Myśliwiec M. Wielka Interna Nefrologia. Medical Tribune Polska. Warszawa 2009, 351–354.
7. 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; 76(2): 667–675.
8. Gadola L., Noboa O., Marquez M.N., Rodriguez M.J., Nin N., Boggia J., Ferreira A., Garcia S., Ortega V., Musto M.L., Ponte P., Sesser P., Pizarrosa C., Ravaglio S., Vallega A. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. Kidney Int. 2004; 65(4): 1224–1230.
9. de Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J., Yaqoob M.M. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. J. Am. Soc. Nephrol. 2009; 20(9): 2075–2084.
10. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J., Broglio K., Sheather S., Rajab M.H., Wesson D.E. 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.
11. Rutkowski B., Ciechanowski K. Rola alkaliczacji w nefroprotekcji – nowe spojrzenie na stary problem. Forum Nefrologiczne 2012; 5: 265–271.



12. Kokot F. Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2005, 182–352.
13. Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. 2225–2254. W: Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna Kraków 2010.
14. Kraut J.A., Madias N.E. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26(1): 19–28.
15. Wallia R., Greenberg A., Piraino B., Mitro R., Puschett J.B. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1986; 8(2): 98–104.
16. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35(6 Suppl. 2): S1–140.
17. McSherry E., Morris R.C. Jr Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infants and children with classic renal tubular acidosis. *J. Clin. Invest.* 1978; 61(2): 509–527.
18. Pickering W.P., Price S.R., Bircher G., Marinovic A.C., Mitch W.E., Walls J. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int.* 2002; 61(4): 1286–1292.
19. Eustace J.A., Astor B., Muntner P.M., Ikizler T.A., Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65(3): 1031–1040.
20. Ballmer P.E., McNurlan M.A., Hulter H.N., Anderson S.E., Garlick P.J., Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J. Clin. Invest.* 1995; 95(1): 39–55.
21. Mak R.H. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int.* 1998; 54(2): 603–607.
22. Belloq A., Suberville S., Philippe C., Bertrand F., Perez J., Fouqueray B., Cherqui G., Baud L. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J. Biol. Chem.* 1998; 273(9): 5086–5092.
23. Sonikian M., Gogusev J., Zingraff J., Loric S., Quednau B., Bessou G., Siffert W., Drüeke T.B., Reusch H.P., Luft F.C. Potential effect of metabolic acidosis on beta 2-microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7(2): 350–356.
24. Wiederkehr M.R., Kalogiros J., Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(5): 1190–1197.
25. Bommer J., Locatelli F., Satayathum S. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44(4): 661–671.
26. Suchowierska E., Myśliwiec M., Hryszko T., Kalinowski M., Naumnik B. Stężenie wodorowęglanów w osoczu chorych przed zabiegiem hemodializy czynnikiem ryzyka zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. *Nefrol. Dializ. Pol.* 2014; 18: 197–200.
27. Kovcsdy C.P., Anderson J.E., Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(4): 1232–1237.
28. Kanda E., Ai M., Yoshida M., Kuriyama R., Shiigai T. High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 4.
29. Shah 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(2): 270–277.
30. Abramowitz M.K., Melamed M.L., Bauer C., Raff A.C., Hostetter T.H. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(5): 714–720.
31. Chen W., Abramowitz M.K. Treatment of metabolic acidosis in patients with CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2014; 63(2): 311–317.
32. Mathur R.P., Dash S.C., Gupta N., Prakash S., Saxena S., Bhowmik D. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren. Fail.* 2006; 28(1): 1–5.
33. Lu K.C., Lin S.H., Yu F.C., Chyr S.H., Shieh S.D. Influence of metabolic acidosis on serum 1,25(OH)2D3 levels in chronic renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.* 1995; 21(6): 398–402.
34. Lefebvre A., de Vernejoul M.C., Gueris J., Goldfarb B., Graulet A.M., Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int.* 1989; 36(6): 1112–1118.
35. Disthabanchong S., Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010; 36(2): 549–556.
36. Carrero J.J., Qureshi A.R., Axelsson J., Yilmaz M.I., Rehnmark S., Witt M.R., Bárány P., Heimbürger O., Suliman M.E., Alvestrand A., Lindholm B., Stenvinkel P. Clinical and biochemical implications of low thyroid hormone levels (total and free forms) in euthyroid patients with chronic kidney disease. *J. Intern. Med.* 2007; 262(6): 690–701.
37. Zoccali C., Benedetto F., Mallamaci F., Tripepi G., Cutrupi S., Pizzini P., Malatino L.S., Bonanno G., Seminara G. Low triiodothyronine and cardiomyopathy in patients with end-stage renal disease. *J. Hypertens.* 2006; 24(10): 2039–2046.
38. Mahajan A., Simoni J., Sheather S.J., Broglio K.R., Rajab M.H., Wesson D.E. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010; 78(3): 303–309.
39. Susantitaphong P., Sewaralthab K., Balk E.M., Jaber B.L., Madias N.E. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am. J. Nephrol.* 2012; 35(6): 540–547.
40. Loniewski I., Wesson D.E. Bicarbonate therapy for prevention of chronic kidney disease progression. *Kidney Int.* 2014; 85(3): 529–535.
41. Goraya N., Simoni J., Jo C., Wesson D.E. 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(1): 86–93.
42. Shore A.C., Markandu N.D., MacGregor G.A. A randomized crossover study to compare the blood pressure response to sodium loading with and without chloride in patients with essential hypertension. *J. Hypertens.* 1988; 6(8): 613–617.
43. Kurtz T.W., Al-Bander H.A., Morris R.C. Jr "Salt-sensitive" essential hypertension in men. Is the sodium ion alone important? *N. Engl. J. Med.* 1987; 317(17): 1043–1048.
44. Goraya N., Simoni J., Jo C.H., Wesson D.E. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 8(3): 371–381.
45. Uribarri J., Oh M.S. The key to halting progression of CKD might be in the produce market, not in the pharmacy. *Kidney Int.* 2012; 81(1): 7–9.
46. Kovcsdy C.P. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(8): 3056–3062.