

Kwasica nieoddechowa - niedoceniony element leczenia przewlekłej choroby nerek

Franciszek KOKOT¹
Lidia HYLAKLEKOT²
Igor ŁONIEWSKI³

¹Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Andrzej Więcek

²Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii w Chorzowie,
Kierownik: dr n. med. Grzegorz Spyрка

³Sanum Polska Sp. z o.o. ul. Kurza Stopka 5/C
70-535 Szczecin

Alkalizacja jest często zapomnianą metodą leczenia u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN), zarówno w stadium przeddializacyjnym jak i dializacyjnym. Należy rozważyć jej stosowanie u wszystkich chorych ze stężeniem HCO_3^- poniżej 22 mmol/l. Alkalizacja u tych chorych poprawia bilans azotowy, wykazuje hamujący wpływ na progresję istniejącej nefropatii, oddziałuje korzystnie na stan odżywiania tych chorych (zmniejsza nasilenie katabolizmu u tych chorych), zmniejsza tempo zaniku mięśni szkieletowych i kości oraz nie wpływa na nadciśnienie tętnicze. (NEFROL. DIAL. POL. 2012, 16, 134-137)

Metabolic acidosis - an undervalued therapeutic target in patients with chronic kidney disease

Alkalization is unfortunately an often forgotten therapeutic procedure in patients with chronic kidney disease (CKD) both during the predialysis and dialysis phase. It is recommended to all patients with a HCO_3^- concentration of less than 22 mmol/l. Alkalization is followed by improvement of the nitrogen balance, by inhibiting progression of the existing nephropathy, improving the nutritional state of the patient (by decreasing the catabolic processes) and slowing the rate of muscle and bone wasting respectively without influence on blood pressure. (NEPHROL. DIAL. POL. 2012, 16, 134-137)

Słowa kluczowe:

- kwasica metaboliczna
- przewlekła choroba nerek

Key words:

- metabolic acidosis
- chronic kidney disease

Zgodnie z badaniami epidemiologicznymi przeprowadzonymi w wielu krajach, w tym również w Polsce, częstość występowania przewlekłej choroby nerek (PChN), ocenia się na nieco ponad 10% całej populacji. Cechą wspólną wszystkich przewlekłych nefropatii jest progresja choroby nerek prowadząca wcześniej czy później do ich niewydolności wymagającej kosztownej terapii nerkowozastępczej. Celem zwolnienia tempa progresji nefropatii u tych chorych istotne znaczenie posiada intensywne zwalczanie czynników nasilających taką progresję (takich jak nadciśnienie tętnicze, białkomocz, stany zapalne, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, niedokrwistość itd.) lub/i działanie nefroprotektoryjne. Przedmiotem niniejszej pracy jest krótka charakterystyka patomechanizmów zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej występujących u chorych z przewlekłymi chorobami nerek i sposobów ich zwalczania.

Rola nerek w gospodarce kwasowo-zasadowej w warunkach fizjologicznych

Podstawowymi prawami rządzącymi gospodarką wodno-elektrolitową i kwasowo-zasadową są:

- prawo elektroobojętności płynów ustrojowych (płyny w poszczególnych przestrzeniach wodnych są elektroobojętne, tj. zawierają taką samą liczbę ładunków dodatnich jak i ujemnych),

- prawo izomolalności (izoosmolalności) płynów ustrojowych (molalność płynu pozakomórkowego jest identyczna jak molalność płynu śródkomórkowego) oraz

- prawo izojonii i izohydrii (stężenie jonów w poszczególnych przestrzeniach wodnych jest względnie stałe).

Nad stałością stężenia jonów wodorowych (protonów) czuwają:

- nerki,
- płuca,
- wątroba,
- przewod pokarmowy,
- układ kostny oraz
- układy buforowe krwi i tkanek (patrz piśmiennictwo podane w pracach [1,10,15]).

W ciągu doby w wyniku przemian tlenowych powstaje 15-20 moli dwutlenku węgla eliminowanych przez płuca. W tym samym czasie nerki wchłaniają zwrócić nie tylko prawie wszystkie przesączone w kłębuszkach cząsteczki wodorowęglanów (około 3600 mmol/d) ale regenerują 1 mmol/kg m.c. wodorowęglanów zużytych w procesie neutralizacji nietlenych kwasów powstałych w następstwie spalania głównie aminokwasów zawierających siarkę. Około 1/3 regenerowanych wodorowęglanów jest wynikiem wytwarzania kwaśności miareczkowej (wydalania przez nerki protonów pod postacią H_2PO_4^- i nietlenych kwasów (takich jak kwas hydroksymasłowy, moczowy i kreatyniny), natomiast 2/3 (około 0,7 mmol/kg m.c.) procesu amoniogenezy. Każdy mmol kwaśności miareczkowej i każdy mmol NH_4^+ jest

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Franciszek Kokot
Katedra i Klinika Nefrologii, Endokrynologii i Chorób Przemiany Materii SUM
ul. Francuska 20, 40-027 Katowice
Tel./fax 32-259-14-20
e-mail: fkokot@spskm.katowice.pl

związany z powstawaniem 1 mmol HCO_3^- . Ponieważ wydalanie NH_4^+ z moczem jest ograniczone, połowa jego ilości dostaje się do krwi, a następnie wątroby, gdzie wykorzystywany jest do syntezy mocznika. Dość jednak należy, że synteza jednej cząsteczki mocznika pochłania 2 cząsteczki HCO_3^- . Ten fakt ma istotne znaczenie dla regulacji gospodarki kwasowo-zasadowej szczególnie u chorych z upośledzoną funkcją nerek. U takich chorych zmniejszenie ureogenezy o zaledwie 10% jest przyczyną dodatniego bilansu HCO_3^- o 100 mmol/d. Ten fakt wyjaśnia, w jaki sposób ograniczenie podaży białka (głównego źródła ureogenezy) może korzystnie wpłynąć na równowagę kwasowo-zasadową u chorych z upośledzoną funkcją nerek w zakresie wytworzenia kwaśności miareczkowej i amoniogenezy.

Oprócz płuc, nerek i wątroby istotną rolę w regulacji stężenia H^+ w płynach ustrojowych ma przewód pokarmowy, nie tylko w stanach chorobowych (utrata kwasu solnego z wymiotami, zaś HCO_3^- z biegunkami) ale również fizjologicznych. Mianowicie w spożywanych w ciągu doby pokarmach przez dorosłego człowieka suma ilości Na^+ , K^+ , Ca^{2+} i Mg^{2+} jest o 70 mmol większa od sumy nieorganicznych anionów tj. Cl^- + fosforanów, co oznacza że pozostałe aniony są substancjami organicznymi ulegającymi przemianie, m.in. do HCO_3^- . Suma wydolonych kationów w kale jest tylko o 30 mmol większa od sumy nieorganicznych anionów, co oznacza, że 40 mmol organicznych anionów pokarmowych uległa przekształceniu do HCO_3^- .

U chorych z moczną stopień wykorzystania organicznych anionów do syntezy HCO_3^- jest jeszcze większy i może wzrastać do 55 mmol/d. Fakt ten jest istotny dla prawidłowego ustalenia diety u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek. Przez zwiększenie podaży diety bogatej w organiczne sole Na^+ , K^+ , Ca^{2+} Mg^{2+} można w istotny sposób dodatnio wpływać na stan gospodarki kwasowo-zasadowej. U chorych z przewlekłą chorobą nerek stężenie HCO_3^- we krwi zależne jest w istotnym stopniu od wielkości podaży białek (im większe spożycie białek tym mniejsze stężenie HCO_3^-) oraz owoców i jarzyn (podwyższają stężenie HCO_3^-) [8, 29]. Wspomnieć również należy, że kolonizacja przewodu pokarmowego florą bakteryjną wytwarzającą kwas D-mlekowy (nie metabolizowany do $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ u człowieka) może być przyczyną kwasicy D-mleczanowej. Kwas D-mlekowy zmniejsza ustrojową pulę wodorowęglanową o 50 mmol HCO_3^- na dobę.

W końcu istotny wpływ na gospodarkę kwasowo-zasadową ma układ kostny. Kości są ogromnym magazynem zasad pod postacią węglanów i fosforanów wapnia. Przy utracie 50% zdeponowanych w kościach zasad, narząd ten może dostarczyć codziennie 5 mmol HCO_3^- przez okres prawie 2-5 lat.

Efekty metaboliczne kwasicy nieoddechowej (metaboliczne)

Jako kwasicy nieoddechową określa się stan metaboliczny charakteryzujący się pierwotnym spadkiem stężenia HCO_3^- i wtórnym spadkiem ciśnienia cząstkowego CO_2

(pCO_2) i pH. Wynika to jasno z równania Hendersona-Hasselbalcha (1):

$$\text{pH} = 6,1 + \lg \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2 \times 0,03}$$

Ponieważ wartość pH wyrażona jest w skali logarytmicznej, a stężenie innych jonów wyraża się w skali molowej, zaleca się wyrażanie stężenia H^+ w nmol/l posługując się wzorem:

$$[\text{H}^+] = 24 \times \frac{\text{pCO}_2}{[\text{HCO}_3^-]}$$

$[\text{H}^+]$ - stężenie H^+ w nmol/l

pCO_2 - ciśnienie cząstkowe dwutlenku węgla w mm Hg

$[\text{HCO}_3^-]$ - stężenie wodorowęglanów w mmol/l.

Kwasica nieoddechowa ostra wykazuje istotny wpływ na wiele torów metabolicznych i wskaźniki hemodynamiczne. I tak ostra kwasica nieoddechowa [10,15]:

- zmniejsza kurczliwość kardiomiocytów i objętość wyrzutową serca,
- predysponuje do wystąpienia niemiarowości komorowych,
- sprzyja wazodylatacji tętnic i rozwojowi hipotensji,
- zmniejsza wazokonstrykcję indukowaną aminami katecholowymi,
- sprzyja wystąpieniu wazokonstrykcji naczyń żylnych,
- upośledza funkcję zarówno granulocytów jak i limfocytów (efekty immunologiczne),
- zmniejsza powinowactwo hemoglobiny do tlenu (przesunięcie krzywej HbO₂ w prawo),
- zmniejsza syntezę związków wysokoenergetycznych,
- jest przyczyną insulinooporności,
- pobudza syntezę interleukin prozapalnych,
- upośledza czynność ośrodkowego układu nerwowego,
- stymuluje procesy apoptozy.

Wśród zaburzeń metabolicznych i hemodynamicznych przewlekłej kwasicy nieoddechowej wymienić należy m.in. [15]:

- nasilenie procesów osteolitycznych,
- zanik mięśni szkieletowych,
- upośledzenie wzrostu liniowego u dzieci,
- nietolerancję węglowodanową,
- upośledzenie syntezy albuminy,
- wzrost syntezy beta-2-mikroglobulin,
- przyspieszenie progresji prawie wszystkich nefropatii.

Jak to wynika z równania Hendersona-Hasselbalcha kwasica nieoddechowa może ulec kompensacji oddechowej. I tak hiperventylacja często występująca u chorych z kwasicy nieoddechowej jest przyczyną spadku ciśnienia cząstkowego CO_2 przez co wartość ilorazu:

$$\frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 \times \text{pCO}_2}$$

ulega normalizacji. Jej konsekwencją jest również normalizacja pH. W ocenie stanu gospodarki kwasowo-zasadowej pomocne może być oznaczenie luki anionowej (LA) (14, 16), którą wyrazić można wzorem:

$$\text{LA} = [\text{Na}^-] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-])$$

W warunkach fizjologicznych wartość LA waha się pomiędzy 10-15 mEq/l. Wzrost LA

może być spowodowany występowaniem wzrostu anionów nieorganicznych lub organicznych.

Do najczęściej spotykanych przyczyn kwasicy nieoddechowej przebiegającej z wysoką luką anionową należą [14, 16]:

- kwasice ketonowe (cukrzycowa, głodowa, poalkoholowa),
 - kwasice mleczanowe (typu A lub B, kwasica D-mleczanowa),
 - kwasica mocznicowa (ostra, przewlekła),
 - kwasice po zatruciach (metanolem, glikolem etylenowym lub propylenowym, salicylanami, acetaminofenem).
- Przyczyną obniżonej LA są najczęściej:
- błędy laboratoryjne,
 - hipoaalbuminemia,
 - zatrucie jodkami, bromkami lub litem,
 - występowanie paraprotein.

Przyczyny kwasicy nieoddechowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek

Dobowa generacja protonów ulegających wydalaniu przez narządy inne niż płuca wynosi około 70-100 mmol/d. Te protony są wynikiem powstawania nietolnych kwasów powstających głównie w toku przemiany białkowej w procesach fizjologicznych. W stanach chorobowych źródłem wzrostu protonów mogą być również produkty przemiany węglowodanowej (kwasice mleczanowe) i tłuszczowej (kwasice ketonowe). W stanach fizjologicznych nerki są głównym narządem regenerującym HCO_3^- zużyte przez nietolne kwasy. Jak o tym była mowa wyżej, regeneracja ta odbywa się w procesie wytworzenia kwaśności miareczkowej i amoniogenezy. W miarę zmniejszenia się liczby czynnych nefronów u chorych z przewlekłą nefropatią, ww. procesy regeneracji HCO_3^- przeliczone per nefron ulegają wyrównawczemu nasileniu, tak, że stężenie $[\text{H}^+]$ krwi może utrzymać się w granicach normy (pH 7,35-7,45 = $[\text{H}^+]$ 45-35 nmol/l). Dopiero przy zmniejszeniu się przesączania kłębuszkowego poniżej 40-50 ml/min/1,73 m², ww. procesy wyrównawcze są niedostateczne i stężenie H^+ zaczyna wzrastać (a pH krwi się obniża). Proces ten charakteryzuje się spadkiem stężenia HCO_3^- poniżej 22 mmol/l, początkowo całkowicie wyrównanym hiperventylacją charakteryzującą się spadkiem pCO_2 przez co pH krwi może utrzymać się jeszcze w granicach normy (kwasica nieoddechowa całkowicie wyrównana). Dopiero przy znacznych spadkach GFR < 30 ml/min/1,73 m², obserwuje się spadek pH krwi (czyli wzrost stężenia protonów) [10, 13, 16].

Jak o tym była mowa na wstępie pracy na gospodarkę kwasowo-zasadową istotny wpływ mają również kości (mobilizacja zasad kości), wątroba (nasilenie ureogenezy, upośledzenie glukoneogenezy) oraz przewód pokarmowy (wykorzystywanie soli kwasów organicznych zawartych w pokarmach do syntezy HCO_3^- , utrata HCO_3^- , biegunki) - ich znaczenie może mieć zróżnicowany wpływ na nasilenie kwasicy nieoddechowej u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Co uzasadnia stosowanie związków alkalizujących u chorych z przewlekłą kwasicy nieoddechową Chociaż już ponad 80 lat temu alkaliza-

cja chorych z przewlekłym zapaleniem nerek była przedmiotem zainteresowania [19], to dopiero w ostatnim 20-leciu stała się przedmiotem pogłębionych badań [2,4,6,8,9,17,20-23,26,28,31,33,35-37].

Alkalizacja wykazuje wielokierunkowe korzystne działanie u chorych z przewlekłą kwasica nieoddechową w przebiegu przewlekłej choroby nerek. Wśród tych korzystnych efektów wymienić należy:

- zwalnianie progresji występującej nefropatii,
- zwalnianie tempa rozwoju osteodystrofii nerkowej,
- zwalnianie zaniku masy mięśniowej,
- zmniejszenie często występującej hiperkaliemii.

Nie tylko u zwierząt, ale również u człowieka wykazano korzystny wpływ alkalizacji na progresję nefropatii [23,32,36]. I tak, stwierdzono, że podawanie NaHCO_3 chorym z przewlekłą chorobą nerek zwalnia znacząco progresję nefropatii mierzonej spadkiem GFR, zmniejsza liczbę chorych wymagających dializoterapii oraz poprawia wskaźniki stanu odżywienia [4,36]. Ponadto u chorych na PChN leczonych NaHCO_3 nie stwierdzono pogorszenia istniejącego nadciśnienia tętniczego [4]. Podobne zjawisko obserwowano u chorych z nefropatią nadciśnieniową w stadium 3-4 [24] leczonych cytrynianem sodu (związek ten ulegając przemianie jest źródłem NaHCO_3). U chorych tych stwierdzono nie tylko zwolnienie progresji spadku GFR, ale również zmniejszenie wydalania endoteliny-1 i N-acetylo-beta-D-glukozaminidazy [24]. Jak wiadomo, ET-1 pośrednio (aktywując dopełniacz) stymuluje włóknienie nerek, zaś N-acetylo-beta-D-glukozaminidaza jest biomarkerem uszkodzenia cewkowo-śródmiaższowego [21,24]. Podawanie cytrynianu wapnia chorym z kwasica nieoddechową miało korzystny wpływ na progresję PChN [7]. Doustne podawanie NaHCO_3 powoduje zmniejszenie katabolizmu białkowego nie tylko nerek [27], ale i mięśni [7]. Po korekcyi kwasicy obserwuje się poprawę przemiany aminokwasów w mięśniach [2].

Wykazano również, że podawanie NaHCO_3 chorym z nefropatią nadciśnieniową przez 5 lat chorym nie wykazującym jeszcze kwasicy nieoddechowej znacząco zwalnia tempo progresji nefropatii mierzonej spadkiem GFR (mierzonego klirensem cystatyny C) [21]. Wyniki tych badań sugerują, że podawanie NaHCO_3 u takich chorych wykazuje wyraźne działanie nefroprotektoryjne. Wykazano również, że stężenie HCO_3^- jest niezależnym predyktorem progresji przewlekłej choroby nerek (każdy wzrost stężenia HCO_3^- w zakresie powyżej 22-26 mmol/l zmniejsza ryzyko śmierci i potrzeby rozpoczęcia dializoterapii) [25].

Podobny wpływ co alkalizacja wykazuje podawanie blokera receptora endotelinowego i aldosteronowego u zwierząt, z 2/3 nefrektomią [33,34]. W końcu, niedawno wykazano, że leczenie alkalizujące u chorych z PChN w okresie przeddializacyjnym wykazuje korzystny wpływ na wskaźniki czynnościowe osi przysadkowo-tarczycowej [6], które są zmienione u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek [38].

Reasumując należy stwierdzić, że alkalizacja wykazuje korzystny wpływ na prze-

bieg nefropatii [28], zmniejsza śmiertelność u chorych z PChN [12,30] i wpływa korzystnie na metabolizm, zwalniając procesy kataboliczne [13,22,27], wykazuje korzystny wpływ na funkcję kory nadnerczy (zmniejsza sekrecję glikokortykosteroidów), tarczycy (zwiększa sekrecję FT_4), osi hormon wzrostowy - czynnik wzrostowy insulinopodobny oraz wrażliwość tkanek na insulinę [6,35]. Ponadto alkalizacja stymuluje sekrecję adiponektyny [5], hamuje syntezę prozapalnych kinin i poprawia bilans energetyczny u tych chorych [4 i cyt. wg 26].

Poza powyższymi zmianami metabolicznymi kwasica nieoddechowa u chorych z PChN jest przyczyną postępującej demineralizacji kości. Choć patogenesa zmian kostnych u tych chorych jest bardzo złożona (nieodór aktywnych metabolitów witaminy D, wtórna nadczynność przytarczyc, zwiększona sekrecja czynnika wzrostowego fibroblastów-23-FGF23), to sama konstelacja kwasica u tych chorych jest czynnikiem hamującym osteogenezę, natomiast nasilającym procesy osteolityczne. Alkalizacja chorych z PChN jest ponadto przyczyną poprawy gospodarki wapniowo-fosforanowej [22] i przemian witaminy D [18].

Na podstawie przedstawionych wyżej faktów zasadne wydaje się stosowanie alkalizacji u chorych z PChN nie tylko w fazie spadku GFR < 60 ml/min/1,73 m² i przy stężeniu HCO_3^- w osoczu niższym od 22 mmol/l, ale najpewniej już we wcześniejszych stadiach choroby. Za słusznością takiego poglądu przemawia korzystny wpływ alkalizacji na szybkość progresji nefropatii [9, 12], zwolnienie tempa osteopatii mocznikowej, zmniejszenie katabolicznej konstelacji u tych chorych [4,17,36] i zmniejszenie nasilenia niektórych zaburzeń metabolicznych (np. hiperkaliemii, hipalbuminemii, wzmożonego katabolizmu mięśni) [2].

Uczciwie należy jednak przyznać, że brak jest dużych badań przeprowadzonych na twardych zasadach EBM, a potwierdzających słuszność wyżej wymienionych stwierdzeń. Potrzeba przeprowadzenia dalszych badań wynika również z faktu stwierdzenia u chorych na przewlekłą kwasicę nerkową liniowej korelacji pomiędzy stężeniem HCO_3^- krwi a śmiertelnością [3]. Ponadto wyniki badań nad wpływem alkalizacji na śmiertelność chorych z przewlekłą chorobą nerek dostarczyły nie zawsze jednoznacznych wyników [3,13]. Toteż alkalizację u chorych na PChN należy stosować pod ścisłą kontrolą stanu równowagi kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej oraz częstego pomiaru ciśnienia tętniczego. Stosowanie alkalizacji jest przeciwwskazane u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (u tych chorych kwasica jest najważniejszym stymulatorem czynności oddechowej). Ponadto stosowanie tej metody leczniczej u tych chorych wymaga częstego oznaczania kalcemii ze względu na możliwość wystąpienia napadów tężyczki spowodowanej alkalozą. Hipokalcemia może być również przyczyną nasilenia wtórnej nadczynności przytarczyc [26].

Należy jednak pamiętać o możliwości oddziaływania na kwasicę nieoddechową u chorych z PChN poprzez odpowiedni dobór diety [8,11,28].

Do alkalizacji używa się zwykle NaHCO_3

w dawce 2-6 g (24-72 mmol/d) lub równoważną ilość cytrynianu sodu; 1 g NaHCO_3 zawiera 11,9 mmol sodu i tyle samo wodorowęglanu.

Wśród objawów niepożądanych stosowania NaHCO_3 wymienić należy wzdęcia i smakowo uwarunkowaną nietolerancję leku.

Piśmiennictwo

1. **Adroge H.J., Gennari F.J., Galla J.H. et al.:** Assessing acid-base disorders. *Kidney Int.* 2009, 76, 1239.
2. **Bailey J.L., Wang X., England B.K. et al.:** The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1447.
3. **Bommer J., Locatelli F., Satayatum S. et al.:** 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, 661.
4. **de Brito-Ashurst I., Varanugam M., Raftery M.J. et al.:** Bicarbonate supplementation slows progression CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009, 20, 2075.
5. **Disthabanchong S., Nitichaoenpong K., Radinahamed P. et al.:** Metabolic acidosis lowers circulating adiponectin through inhibition adiponectin gene transcription. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011, 26, 592.
6. **Disthabanchong S., Treeruttanawanich A.:** Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2010, 32, 549.
7. **Gadola L., Noboa O., Marquez M.N. et al.:** Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int.* 2004, 65, 1224.
8. **Goraya N., Simoni J., Jo C. et al.:** Dietary acid reducton with fruit 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.
9. **Yaqqob M.M.:** Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010, 19, 489.
10. **Kokot F.:** Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005, wyd. VI.
11. **Kopple J.D.:** National Kidney Foundation K/DOQL Clinical Practice Guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 2001, 37 (Suppl. 2), S66.
12. **Kovesdy 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, 1232.
13. **Kraut J.A., Kurtz L.:** Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinics characteristics and treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 978.
14. **Kraut J.A., Madias N.E.:** Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007, 2, 162.
15. **Kraut J.A., Madias N.E.:** Metabolic acidosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010, 6, 274.
16. **Kraut J.A., Xing S.X.:** Approach to the evaluation of a patient with an increased serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am. J. Kidney Dis.* 2011, 58, 480.
17. **Löftberg E., Wernerman J., Anderstam B., Bergström J.:** Correction of acidosis in dialysis patients increases branched chain and total essential aminoacid levels in muscle. *Clin. Nephrol.* 1997, 48, 230.
18. **Lu K.C., Lin S.H., Yu F.C. et al.:** Influence of metabolic acidosis on serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ levels in chronic renal failure. *Miner. Electrolyte Metab.* 1995, 21, 398.
19. **Lyon D.M., Dunlop D.M., Steward C.P.:** The alkaline treatment of chronic nephritis. *Lancet* 1931, 218, 1009.

20. Mach W.E., Du J., Badesy R., Price S.R.: Mechanism causing muscle proteolysis in uraemia: the influence on insulin and cytokines. *Miner. Electrol. Metab.* 1999, 25, 216.
21. Mahajan A., Simoni J., Sheather S.J. et al.: Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2010, 78, 303.
22. Mathur R.P., Dash S.C., Gupta N. et al.: Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren. Fail.* 2006, 28, 1.
23. Menon V., Tighiart H., Vaughn N.S. et al.: Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2010, 56, 907.
24. Phisitkul S., Khanna a., Simoni J. et al.: 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.
25. Raphael K.L., Wei G., Baird B.C. et al.: Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int.* 2011, 79, 356.
26. Rossier A., Bullani R., Teta D.: Bicarbonate de sodium pour ralentir la progression de la maladie renale chronique. *Rev. Med. Suisse* 2011, 7, 478.
27. Rustom R., Grime J.S., Costigam M.I. et al.: Oral sodium bicarbonate reduces proximal renal tubular peptide catabolism, ammoniogenesis damage in renal and tubular patients. *Ren. Fail.* 1998, 20, 371.
28. Sahni V., Rosa R.M., Battle 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.
29. Scialla J.J., Appel L.J., Astor B.C. et al.: Estimated net endogenous acid production and serum bicarbonate in African Americans with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011, 6, 1526.
30. 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, 270.
31. 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, 7.
32. Wesson D.E., Simon J.: Increased tissue acid mediates a progressive decline in the glomerular filtration rate of animals with reduced nephron mass. *Kidney Int.* 2009, 75, 929.
33. 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.
34. Wesson D.E., Simoni J., Broglio K.F. et al.: Acid retention accompanies reduced GFR in humans and increases levels of endothelin and aldosterone. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011, 800, F830.
35. 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, 1190.
36. Williams A.J., Dittmer I.D., McArley A., Clarke J.: High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: effects an acidosis and nutritional status. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997, 12, 2633.
37. Wu D.Y., Shimaberger C.S., Regidor D.L. et al.: Association between serum bicarbonate and death in haemodialysis patients: Is it better to be acidotic or alkalotic. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 70.
38. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G. et al.: Low triiodothyronine and survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2006, 70, 523.