

Konečné stádium chronického onemocnění ledvin a metabolická acidóza

J. Klaboch¹, S. Opatrná¹, K. Matoušovic², O. Schück²

¹ I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

² Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

Souhrn: Metabolická acidóza nevyhnutelně doprovází poruchu funkce ledvin. Denně dochází u dospělého člověka k produkci kyselin v množství přibližně 1 mmol/kg tělesné hmotnosti (u dětí až 3 mmol/kg), jejich hlavním zdrojem je pak metabolisme proteinů přijatých potravou. Rozvoj metabolické acidózy u poruchy funkce ledvin je podmíněn kumulací kyselin a nedostatečnou tvorbou hydrogenuhličitanů; problém ztrát alkálií představuje v této oblasti spíše marginální záležitost omezenou prakticky pouze na pacienty s renální tubulární acidózou II. typu. Prevalence této poruchy stoupá s klesající glomerulární filtrací (GFR), z 2 % při GFR 1,0–1,5 ml/s/1,73 m² na 39 % při GFR < 0,3 ml/s/1,73 m², event. na 19 % při GFR 0,25–0,3 ml/s/1,73 m². Bez ohledu na primární příčinu onemocnění ledvin dochází s klesající GFR ke kompenzačnímu zvýšení produkce amoniaku v reziduálních nefronech. Jde o adaptační mechanismus směřující k zachování dostatečné eliminace kyselin i přes klesající objem funkční tkáně. Zvýšená produkce amoniaku se však zároveň stává stimulem pro aktivaci komplementu alternativní cestou, a je tedy jedním z faktorů podílejících se prostřednictvím takto provokované inflamace na progresi tubulointericiální fibrózy, která následně vede k dalšímu poklesu GFR. Metabolická acidóza má pro organismus řadu závažných nežádoucích účinků, např. zhoršení renální kostní nemoci stimulací kostní resorpce a inhibicí tvorby kosti, inhibicí tvorby vitamínu D, zvýšení svalového katabolismu, snížení tvorby albuminu, poruchu metabolismu glukózy, zvýšení inzulinové rezistence, snížení sekrece hormonů štítné žlázy, vyšší kumulaci β_2 -mikroglobulinu a další. Z praktického hlediska je důležité zjištění intervenčních studií, že suplementace alkálií může vést ke zpomalení progresu chronických nefropatií. Tento postup, bezpečný a finančně nenáročný, se v klinické praxi zatím více neuplatnil. Pokud jde o dialyzované pacienty, jsou abnormální hladiny hydrogenuhličitanů i u nich asociovány se zvýšením mortality. Negativní vliv na přežívání pacientů má jak metabolická acidóza, tak i alkalóza, která se celkem pravidelně vyskytuje u nezanedbatelného procenta nemocných. Hlavním pilířem korekce metabolické acidózy u hemodialyzovaných i peritoneálně dialyzovaných je substituce alkálií z dialyzačního roztoku. Léčbu je třeba individualizovat a současné technologie to umožňují.

Klíčová slova: metabolická acidóza – chronické onemocnění ledvin – hemodialýza – peritoneální dialýza – hydrogenuhličitan sodný – amoniak

End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis

Summary: Renal function disorder is inevitably associated with metabolic acidosis. An adult produces approximately 1 mmol of acids/kg of body weight every day (3 mmol/kg in children), derived from metabolism of proteins from food. Development of metabolic acidosis in patients with kidney disease is based on accumulation of acids and insufficient production of bicarbonates; alkaline loss represents a marginal issue here limited to patients with type II renal tubular acidosis only. The prevalence of this disorder increases with declining glomerular filtration (GFR) from 2% in patients with GFR 1.0–1.5 ml/s/1.73 m² to 39% in patients with GFR < 0.3 ml/s/1.73 m² or, alternatively, to 19% in patients with GFR 0.25–0.3 ml/s/1.73 m². Notwithstanding the primary cause of the renal disease, declining GFR is associated with compensatory increase in ammoniac production in residual nephrons. This is an adaptive mechanism aimed at maintaining sufficient elimination of acids despite reduced volume of functional tissue. However, an increased ammoniac production simultaneously becomes a stimulus for activation of the complement via an alternative route and is thus one of the factors contributing, through this induced inflammation, to progression of tubular interstitial fibrosis that subsequently leads to further GFR reduction. Metabolic acidosis has a number of severe adverse effects on the organism, e.g. deterioration of kidney bone disease through stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation, inhibition of vitamin D formation, increased muscle catabolism, reduced albumin production, glucose metabolism disorder, increased insulin resistance, reduced production of thyroid hormones, increased accumulation of β_2 -microglobulin etc. Non-interventional studies suggest that alkali supplementation may slow down progression of chronic nephropathies. However, this approach, safe and inexpensive, has not been widely implemented in clinical practice yet. With respect to dialyzed patients, abnormal levels of bicarbonates are associated with increased mortality. Both metabolic acidosis and alkalosis, rather regularly seen in a considerable number of patients, have a negative effect on patient survival. Alkali substitution from a dialysis solution is the main pillar of metabolic acidosis management in patients on hemo- as well as peritoneal dialysis. Available technologies allow individualization of the treatment and this should be observed.

Key words: metabolic acidosis – chronic kidney disease – hemodialysis – peritoneal dialysis – sodium bicarbonate – ammoniac

Úvod

Celosvětově roste prevalence chronického onemocnění ledvin (CKD). V letech 1988–1994 byla ve Spojených státech amerických prevalence CKD stadií 1–4 dle KDOQI (tedy stadií nevyžadujících náhradu funkce ledvin) 10,0 %, v letech 1999–2004 došlo k nárůstu na 13,1 % [1]. Roste i počet pacientů s konečným stadiem chronického onemocnění ledvin (ESRD) vyžadujícím náhradu jejich funkce. V roce 2001 byl jejich počet stanoven na téměř 1,5 milionu celosvětově [2]. V téže roce bylo ve Spojených státech amerických v dialyzačním a transplantačním programu 406 000 pacientů, v roce 2008 jich bylo již bezmála 548 000, což představuje nárůst o 35 % [3,4]. V České republice je prevalence ESRD vyžadující náhradu funkce ledvin 961 případů na jeden milion obyvatel – 602 pacientů na jeden milion je dialyzováno a 359 pacientů na jeden milion žije s funkčním transplantátem [5].

Na nárůstu počtu pacientů s CKD se podílí řada faktorů. Prodlužující se průměrná doba života spolu s nárůstem incidence/prevalence diabetes mellitus a prodloužené přežívání pacientů s touto diagnózou jsou nepochybně hlavními příčinami. Ne nepodstatným faktorem vedoucím k nárůstu počtu dialyzovaných pacientů je i všeobecná dostupnost dialyzační léčby daná bohatou sítí dialyzačních středisek (HDS), jejichž počet rovněž dále zvolna narůstá (z 86 v roce 2000 na 97 v roce 2009). Přes veškerý pokrok v léčbě pacientů s ESRD zůstává jejich mortalita i nadále vysoká. V roce 2003 dosahovala jednorocní mortalita 31 % ve skupině hemodialyzovaných diabetiků a 16 % ve skupině hemodialyzovaných nediabetiků, ve skupině peritoneálně dialyzovaných pacientů pak byla mortalita 31 % u diabetiků a 6 % u nediabetiků, v roce 2009 jsou výsledky na hemodialýze 24 %, resp. 14 % a na peritoneální dialýze 28 %, resp. 8 % [6].

Rozvoj metabolické acidózy u pacientů s CKD

Metabolická acidóza je jednou z hlavních změn, která se u nemocného s chronickým onemocněním ledvin vyskytuje.

Denně dochází u dospělého člověka k produkci kyselin v množství přibližně 1 mmol/kg tělesné hmotnosti (u dětí až 3 mmol/kg), jejich hlavním zdrojem je pak metabolizace proteinů přijatých potravou [7]. Neschopnost ledvin kompenzovat při CKD tuto nálož kyselin vede k rozvoji metabolické acidózy [8,9].

Rozvoj metabolické acidózy u CKD je tedy podmíněn nedostatečnou tvorbou hydrogenuhličitanů a kumulací kyselin. Problém ztrát alkálií představuje v oblasti CKD spíše marginální záležitost, omezenou prakticky pouze na pacienty s renální tubulární acidózou II. typu.

Nižší hodnoty sérových bikarbonátů byly popsány u pacientů léčených peritoneální dialýzou, kteří měli relativně významně zchovalou reziduální renální funkci. Zde se spekuluje o vyšších ztrátách hydrogenuhličitanů močí [10,11].

Zajímavým zjištěním je pokles produkce kyselin u pacientů s konečným stadiem chronického onemocnění ledvin vyžadujících dialýzu, u nichž je redukováno množství vznikajících sulfátů i organických kyselin [12,13]. Mechanismus tohoto poklesu není znám. Spekuluje se o zvýšení ztrát sulfátů stolici a ztrátách ve formě taurinu [14].

Obvykle se tedy rozvíjí metabolická acidóza se zvýšenou aniontovou mezerou – anion gapem (AG).

Prevalence této poruchy stoupá s klesající glomerulární filtrací (GFR), z 2 % při GFR 1,0–1,5 ml/s/1,73 m² na 39 % při GFR < 0,3 ml/s/1,73 m² [15], event. na 19 % při GFR 0,25–0,3 ml/s/1,73 m² [16]. Je tedy patrné, že v počátečních stadiích CKD není její prevalence nikterak vysoká.

Bez ohledu na primární příčinu onemocnění ledvin dochází s klesající GFR ke kompenzatornímu zvýšení pro-

dukce amoniaku v reziduálních nefronech [17–20]. Jde o adaptační mechanismus směřující k zachování dostatečné eliminace kyselin, i přes klesající objem funkční tkáně. Zvýšená produkce amoniaku se však zároveň stává stimulem pro aktivaci komplementu alternativní cestou. A je tedy jedním z faktorů podílejících se prostřednictvím takto provokované inflamace na progresi tubulointersticiální fibrózy, která následně vede k dalšímu poklesu GFR [21,22].

Právě maximální útlum produkce amoniaku může být klíčem k vysvětlení prospěšnosti vyšších koncentrací hydrogenuhličitanů u pacientů s CKD.

Většina současných prací užívá k hodnocení stavu ABR u CKD tradiční na koncentraci hydrogenuhličitanů založený přístup. Analýza je však možná i s použitím přístupu alternativního – využívajícího principu zachování elektroneutality plazmy [11,23].

Byl formulován Stewartem, pro použití v klinické praxi byl dále rozveden jeho pokračovatelem Fenclem a Figgem [24–26].

Hodnocení nezávislých parametrů, kterými jsou např. difference silných iontů (SID), natriochloridová difference a koncentrace albuminu a fosfátů, poskytují nový pohled na patofyziologii rozvoje metabolické acidózy u CKD pacientů. Tímto přístupem je možno vysvětlit, event. i kvantifikovat klinicky známé změny ABR, kterými jsou kontrakční alkalóza, diluční acidóza, acidifikační efekt fyziologického roztoku a další.

Byl např. prokázán významný vztah mezi SID, resp. natriochloridovou difference a hodnotou sérových hydrogenuhličitanů v PD pacientů [11]. Zatím však bohužel nejsou k dispozici studie, které by u pacientů s CKD validovaly data získaná tímto přístupem ve vztahu ke klinickým výstupům.

Nepříznivé účinky metabolické acidózy na organismus

Metabolická acidóza má na organismus řadu závažných nežádoucích účinků.

Přestože je renální kostní nemoc primárně zapříčiněna jinými faktory (patologií produkce parathormonu a vitamínu D, hladin vápníku a fosforu atd.) [27,28], je tato porucha metabolickou acidózou významně zhoršována. Acidóza přímo stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti [29–31], inhibuje tvorbu vitamínu D [32] a alteruje odpověď cílových orgánů na stimulaci parathormonem [29,30,33–35].

Metabolická acidóza vede ke zvýšení svalového katabolismu [36]. Klinicky významné je, že tento nepříznivý efekt je patrný již při relativně mírném poklesu sérových hydrogenuhličitanů pod hodnotu 20 mmol/l [36–38]. Mechanismem, který je za zvýšenou degradaci svalových proteinů přímo odpovědný, je vyšší transkripce genů pro na ATP závislého systému ubiquitin-protein ligas [39,40].

Vedle zrychlené degradace svalových proteinů vede metabolická acidóza i ke snížení produkce albuminu. Tento jev je patrný jak u populace s normální renální funkcí [41], tak i u nemocných s CKD. Hranicí pro nárůst prevalence hypoalbuminemie byl opět poměrně malý pokles sérových hydrogenuhličitanů pod 22 mmol/l [42].

U dětských pacientů s CKD je acidóza jedním z faktorů spoluodpovědných za retardaci růstu [43]. Podkladem pro to se zdá být pokles sekrece růstového hormonu v kombinaci se snížením odpovědi tkání na jím navozenou stimulaci [44–47].

V terénu metabolické acidózy je narušen metabolismus glukózy, zvyšuje se inzulínová rezistence. Podle dostupných prací je vysvětlením pokles afinity receptorů pro inzulín na adipocytech [48,49], event. i pokles počtu těchto receptorů [48].

Acidóza se rovněž může podílet na vyšší kumulaci β_2 -mikroglobulinu, protože vede k jeho vyšší produkci a vyššímu uvolňování, když se spekuluje o jeho rychlejší disociaci z HLA komplexu I. třídy na povrchu buněk [50].

V terénu CKD a metabolické acidózy byla popsána snížená sekrece hor-

monů štítné žlázy – tyroxinu a trijodtyroninu, roste hladina tyroideu stimulujícího hormonu (TSH) [51]. Korekce acidózy naopak vede k nárůstu hladiny trijodtyroninu [52].

Vedle výše uvedených nepříznivých účinků metabolické acidózy je v posledních letech pozornost nefrologů obrácena k výzkumu vztahu mezi metabolickou acidózou a rychlostí progresu CKD.

Na počátku rozkrývání tohoto vztahu stojí pozorování, že podávání alkálií (hydrogenuhličitanů, event. citrátů) vede u zvířecího modelu ke zpomalení poklesu GFR [21,53].

Následně byl příznivý vliv suplementace alkálií demonstrován v několika klinických studiích.

Již z retrospektivních dat se ukázalo, že pacienti s hydrogenuhličitanem pod 22 mmol/l byli ve srovnání s pacienty se sérovými hydrogenuhličitanem 25–26 mmol/l vystaveni vyššímu riziku progresu onemocnění ledvin [54].

V prospektivní randomizované studii, do níž bylo celkem zařazeno 134 pacientů s GFR odpovídajícím stadiu 4 CKD (clearance kreatininu 0,25–0,5 ml/s). Vstupní hodnota sérových hydrogenuhličitanů byla 16–20 mmol/l. Intervence spočívala v perorální suplementaci hydrogenuhličitanem sodným s cílem dosáhnout sérové hodnoty ≥ 23 mmol/l. Po 2letém sledování bylo v intervenované skupině pozorováno významné zpomalení poklesu GFR. Nižší byl i počet pacientů, kteří dospěli do ESRD, 6,5 % oproti 33 % ve skupině kontrolní [55].

V další prospektivní randomizované, placebem kontrolované, zaslepené studii provedené na 120 pacientech s CKD 2. stadia při hypertenzní nefropatii bylo ve skupině perorálně suplementované hydrogenuhličitanem (0,5 mmol/kg) po 5letém sledování dosaženo zpomalení poklesu GFR. Zároveň bylo proti kontrolním skupinám (placebo, chlorid sodný) pozorováno i snížení močové koncentrace endotelinu a nepřímého markeru tubulointersticiálního poškození N-ace-

tyl- β -D-glukosamidázy. V suplementované skupině nedocházelo k nárůstu odpadu albuminu do moči. Za pozornost pak jistě stojí, že v této práci šlo o pacienty, kteří měli vstupně normální sérové hydrogenuhličitan (průměrná hodnota byla 26 mmol/l) [56].

Podobně tomu bylo i další randomizované studii, s 59 pacienty trpícími hypertenzní nefropatií (stadia 2–5 CKD, průměrná GFR 0,55 ml/s) s metabolickou acidózou se sérovými hydrogenuhličitanem pod 22 mmol/l. Ve skupině léčené citrátem sodným bylo pozorováno snížení nepřímých ukazatelů poškození ledvin. Došlo ke snížení močové exkrece endotelinu-1, transforming growth faktoru- β 1 a albuminu. Na konci sledování byla v intervenované skupině významně vyšší GFR ve srovnání se skupinou kontrolní [57].

Korekce metabolické acidózy měla příznivý efekt na zpomalení progresu CKD i u populace Afroameričanů trpících CKD při hypertenzní nefropatii. Zde bylo navíc pozorováno, že vzestup sérových hydrogenuhličitanů o každý 1 mmol/l byl spojen i s poklesem mortality. Nejlepších výsledků, pokud jde o zpomalení poklesu GFR, bylo dosaženo při koncentraci sérových hydrogenuhličitanů 28–30 mmol/l [58].

Vztah mezi mortalitou a acidózou byl popsán již dříve ve studii na 1 240 pacientech s na dialýze nezávislým CKD. Tam bylo z pohledu snížení mortality optimální rozmezí sérových hydrogenuhličitanů 24–29 mmol/l. Vztah mezi sérovými hydrogenuhličitanem a mortalitou vyjadřovala křivka tvaru U [59].

V práci vycházející z registru pacientů s CKD ve stadiích 3 a 4 byly nízké sérové hydrogenuhličitan (pod 23 mmol/l) asociovány s nárůstem mortality ve stadiu 3 a vysoké hydrogenuhličitan (nad 32 mmol/l) pak s nárůstem mortality v obou stadiích. Vztah mezi hydrogenuhličitanem a mortalitou zde vyjadřoval tvar J [60].

Pokud jde o dialyzované pacienty, jsou abnormální hladiny hydrogenuhličitanů i u nich asociovány se zvýšením mortality. Negativní vliv na přežívání

pacientů má jak metabolická acidóza, tak i alkalóza [61–63].

S nejnižší mortalitou je u těchto pacientů spojena koncentrace sérových hydrogenuhličitanů 20,1–21 mmol/l [61], obdobné závěry měla i další studie [62]. V jiné práci, zkoumající data z registru zahrnujícího více než 56 000 chronicky hemodialyzovaných pacientů, však byla s nejlepším přežíváním spojena hodnota hydrogenuhličitanů vyšší než 22 mmol/l [63].

Naproti tomu se mírná acidóza, s průměrnými sérovými hydrogenuhličitanu 19,5 mmol/l, zdá být spojena s lepšími nutričními parametry při léčbě PD pacientů, jak bylo demonstrováno na 198 PD pacientech [64] i v další menší studii [65].

Na druhou stranu však bylo pozorováno, že zvýšení koncentrace sérových hydrogenuhličitanů na 27,8 mmol/l je u PD pacientů asociováno se snížením počtu hospitalizací [66].

Terapie metabolické acidózy

Jak je patrné z výše uvedeného, existuje řada dobrých důvodů, proč je korekce metabolické acidózy nedílnou součástí komplexní léčby pacientů ve všech stadiích CKD.

V případě pacientů s CKD, kteří nejsou dependentní na náhradě funkce ledvin, je korekce dosahována perorálním podáváním hydrogenuhličitanu sodného, event. citrátu sodného. To může být i doplňková léčba pro pacienty v hemo-/peritoneálně dialyzačním programu.

Jako zajímavá alternativa k suplementaci hydrogenuhličitanů, resp. citrátu byla testována i dieta s vysokým podílem ovoce a zeleniny, která vede, ve srovnání s běžnou stravou průmyslových zemí, ke snížení produkce kyselin. I zde se u pacientů s CKD stadia 2 ukázal příznivý efekt spočívající ve snížení nepřírodních markerů renálního poškození. Došlo ke snížení močových odpadů albuminu, N-acetyl- β -D-glukosamidázy a transforming growth faktoru β [67].

U hemodialyzovaných pacientů jsou hydrogenuhličitanu součástí dia-

lyzačního roztoku obvykle v koncentraci 35–40 mmol/l. Korekce je v souladu s charakterem metody intermitentní [68].

V případě peritoneální dialýzy je korekce metabolické acidózy zajištěna přidáním alkálií do peritoneální dialyzačního roztoku. Touto bází mohou být hydrogenuhličitanu, event. jejich metabolický prekurzor laktát. V minulosti byl jako báze do PD roztoku přidáván, obdobně jako u hemodialýzy, acetát. Od jeho užití bylo již ustoupeno, protože jeho užití bylo spojeno s vazodilatací a alterací peritoneální membrány ve smyslu hyperpermeability spojené s ultrafiltračním selháním a možná i vyšším rizikem rozvoje potenciálně fatální komplikace – sklerozující peritonitidy [69,70]. V současnosti se použití PD roztoků obsahujících hydrogenuhličitanu nebo kombinaci hydrogenuhličitanů s laktátem v klinické praxi rozšířilo, přičemž hlavní důvod je právě vyšší biokompatibilita těchto roztoků prokázaná v preklinických a některých klinických studiích [71–76].

Perorální suplementace je další doporučovanou možností, jak zvýšit u HD i PD pacientů příjem hydrogenuhličitanů, což může vést k lepší korekci ABR.

Na sérové koncentrace hydrogenuhličitanů má nezanedbatelný vliv i léčba vazací fosfátů, tedy léčba předepisovaná velkému procentu CKD a dialyzované populace. Zatímco kalcium a lanthan-karbonát mají vliv alkalizační [77], sevelamer hydrochlorid má vliv acidifikující [77–79].

Otázkou tedy dnes není, jak či zda acidózu korigovat, ale jak intenzivně ji korigovat a zda ji korigovat stejně u všech pacientů.

Metaanalýza studií týkajících se korekce acidózy u CKD v roce 2007 nepřinesla na tuto otázku jasnou odpověď [80].

Podle v současnosti asi celosvětově nejvíce používaných doporučení vypracovaných National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) je indikovaná

léčba metabolické acidózy v terénu CKD směřující ke zvýšení sérových hydrogenuhličitanů na hodnotu rovnou nebo vyšší než 22 mmol/l. Toto doporučení se vztahuje na pacienty v dialyzačním programu i pacienty, kteří jsou léčeni konzervativně [81,82]. Podle evropských doporučení pro léčbu metabolické acidózy European Best Practical Guidelines (EBPG) je optimální hodnota hydrogenuhličitanů pro PD vyšší než 25 mmol/l, na druhou stranu pro HD pacienty jsou hodnoty nižší nežli podle KDOQI tedy 20–22 mmol/l [83,84].

Podle výše uvedených prací z posledních let se však zdá, že dosažení vyšších hodnot může být, alespoň pro některé skupiny pacientů, spojeno s dalším benefitem.

Z pohledu zpomalení progresu poklesu GFR a mortality se u nedialyzovaných pacientů s CKD jako optimální hodnoty jeví koncentrace hydrogenuhličitanů nepochybně vyšší, přibližně v rozmezí 24–30 mmol/l [54–60].

Pokud jde o dialyzované pacienty, bylo zjištěno, že normalizace parametrů acidobazické rovnováhy, ke které u pacientů s CKD dochází po zahájení pravidelné dialyzační léčby, vede ke zvýšení hodnot albuminu a poklesu protein katabolic rate [85–86]. Pokud však není metabolická acidóza korigována plně, může její nepříznivý efekt na syntézu albuminu trvat [87]. Cestou k zabránění katabolizmu je tedy pouze plná korekce acidózy [88].

U PD pacientů je situace z hlediska doporučení konkrétní hodnoty hydrogenuhličitanů ještě komplikovanější.

Hodnoty hydrogenuhličitanů spojené s lepšími výsledky stran nutričních parametrů, event. snížení počtu hospitalizací se pohybují nad 27 mmol/l [66,89].

Nelze však přehlížet ani práce dokumentující jistý příznivý vliv mírné metabolické acidózy (19,5 mmol/l) v PD pacientů [64,65]. Stanovit tedy optimální hladinu hydrogenuhličitanů v této skupině pacientů není zatím možné. Vzhledem k důležitosti, jakou má pro PD

pacienty zachování reziduální renální funkce, není vyloučeno, že vyšší hodnoty by pro ně mohly v tomto směru představovat výhodu analogicky s dialýz nevyžadujícími stadii CKD.

Závěr

Metabolická acidóza má charakter jednoho z významných uremických toxinů. Její nepříznivé účinky jsou u všech stadií CKD dobře dokumentovány.

Nutnost korekce metabolické acidózy v rámci léčby těchto pacientů je nezpochybnitelná.

Léčbou je možno metabolickou acidózu dobře korigovat.

Současná doporučení nejsou jednotná, pokud jde o intenzitu korekce metabolické acidózy.

Racionálním postupem je dosažení různých cílových hodnot sérových hydrogenuhličitánů v závislosti na stadiu CKD, event. způsobu náhrady funkce ledvin.

Obecně vyšší hodnoty mohou být prospěšné pro pacienty léčené konzervativně, kde představuje léčba acidózy efektivní a zároveň levnou cestu, jak oddálit nutnost náhrady funkce ledvin.

Vyšší hodnoty mohou být prospěšné i pro peritoneálně dialyzované, kde je suplementace kontinuální a nedochází k jejich velkým oscilacím.

U hemodialyzovaných je nutno predialyzační hodnoty směřovat níže vzhledem k intermitentnímu charakteru metody.

Další randomizované studie budou nepochybně nutné, dokud se nepodaří nalézt optimální cílové hodnoty, k nimž bude možno léčbu acidózy směřovat.

Při hodnocení stavu ABR je třeba mít na zřeteli nejen hodnotu sérových hydrogenuhličitánů, ale i další parametry ABR ovlivňující. Z tradičních např. koncentraci albuminu a stav hydratace. Z alternativních pak diferencí silných iontů, event. natriochloridou diferencí, hodnotu fosfátů, apod.

Tato studie byla podpořena Hlavním výzkumným záměrem MSM 0021620819.

Literatura

1. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038–2047.
2. Moeller S, Gioberge S, Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and development trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071–2076.
3. U.S. Renal Data System, USRDS 2010 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2010.
4. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003, www.usrds.org
5. Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2010. www.nefrol.cz.
6. Rychlík I, Lopot F. Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2009. www.nefrol.cz.
7. Halperin ML, Jungas RL. Metabolic production and renal disposal of hydrogen ions. *Kidney Int* 1983; 24: 709–711.
8. Kurtz I, Maher T, Hulter HN et al. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670–680.
9. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D et al. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004; 17: 455–465.
10. Tian XK, Shan YS, Zhe XW et al. Metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: the role of residual renal function. *Blood Purif* 2005; 23: 459–465.
11. Klaboch J, Opatrná S, Matoušovic K et al. Acid-base balance in peritoneal dialysis patients: a Stewart-Fencel analysis. *Ren Fail* 2009; 31: 625–632.
12. Uribarri J, Buquing J, Oh MS. Acid-base balance in chronic peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47: 269–273.
13. Uribarri J, Zia M, Mahmood J et al. Acid production in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 114–120.
14. Oh MS, Uribarri J. What unique Acid-Base Consideration Exist in Dialysis Patients. *Semin Dial* 2004; 17: 351–354.
15. Morrane O, Froissart M, Rossert J et al. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 164–171.
16. Eustace JA, Astor B, Muntner PM et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031–1040.
17. Van Slyke DD, Linder GC, Hiller A et al. The excretion of ammonia and titratable acid in nephritis. *J Clin Invest* 1926; 2: 255–288.
18. Simpson DP. Control of hydrogen ion homeostasis and renal acidosis. *Medicine (Baltimore)* 1971; 50: 503–541.
19. Simon E, Martin D, Buerkert J. Contribution of individual superficial nephron segment to ammonium handling in chronic metabolic acidosis in the rat. Evidence for ammonia disequilibrium in the renal cortex. *J Clin Invest* 1985; 76: 855–864.
20. Schoolwerth AC, Sandler RS, Hoffman PM et al. Effects of nephron reduction and dietary protein content on renal ammoniogenesis in the rat. *Kidney Int* 1975; 7: 397–404.
21. Nath KA, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulointerstitial disease in rats. Interaction of dietary acid load, ammonia and complement C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667–675.
22. Kim HY, Baylis C, Verlander JW et al. Effect of reduced renal mass on renal ammonia transporter family, Rh C glycoprotein and Rh B glycoprotein, expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F1238–F1247.
23. Story DA, Tosolini A, Bellomo R et al. Plasma acid-base changes in chronic renal failure: A Stewart analysis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 961–965.
24. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444–1461.
25. Schück O, Matoušovic K. Relation between pH and the strong ion difference (SID) in body fluids. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149: 69–73.
26. Figge J. An educational web site about modern human acid-base physiology: The Figge-Fencel quantitative physicochemical model of human acid-base physiology. www.acid-base.org.
27. Bushinsky DA. Nephrology forum: The contribution of acidosis to renal osteodystrophy. *Kidney Int* 1999; 47: 1816–1832.
28. Sulková SD. Význam včasné diagnózy renální osteodystrofie. *Vnitř Lék* 2006; 52: 300–301.
29. Lemann J, Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol* 2003; 285: F811–F832.
30. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442–F448.
31. Kraut JA, Mishler DR, Singer FR et al. The effects of metabolic acidosis on bone formation and bone resorption in the rat. *Kidney Int* 1986; 30: 694–700.
32. Chan YL, Sardie E, Mason RS et al. The effect of metabolic acidosis on vitamin D metabolism and bone histology in uremic rats. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 158–164.
33. Kraut JA. Disturbances of acid-base balance and bone disease in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2000; 13: 261–265.
34. Martin KJ, Freitag JJ, Bellorin-Font E et al. The effect of acute acidosis on the uptake of parathyroid hormone and the production of adenosine 3',5'-monophosphate by isolated perfused bone. *Endocrinology* 1980; 106: 1607–1611.
35. Coe FL, Firpo DJ, Hollandsworth L et al. Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int* 1999; 8: 262–273.
36. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia: The influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1099–1103.
37. Mitch WE, Price SR. Mechanisms activating proteolysis to cause muscle atrophy in catabolic conditions. *J Ren Nutr* 2003; 13: 149–152.
38. Mitch WE. Mechanism causing loss of lean body mass in kidney disease. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 359–366.
39. Bailey JL, Wang XN, England BK et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle

- proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding protein of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447–1453.
40. Greiger S, Mitch WE. Mechanisms for protein catabolism in uremia – Metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways. *Miner Electrol Metab* 1992; 18: 233–236.
41. Ballmer PE, Mc Nurlan MA, Hulter HN et al. Chronic metabolic acidosis decrease albumin synthesis and induced negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 39–45.
42. Eustace JA, Astor B, Munter PM et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031–1040.
43. Mc Sherry E, Morris RC. Attainment and maintenance of normal stature with alkali therapy in infant and children with classic renal tubular acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61: 509–527.
44. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 917–930.
45. Kleinknecht C, Maniar S, Zhou XA et al. Acidosis prevents growth hormone-induced growth in experimental uremia. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 256–260.
46. Challa A, Chan W, Krieg RJJ et al. Effect of metabolic acidosis on the expression of insulin-like growth hormone receptor. *Kidney Int* 1993; 44: 1224–1227.
47. Ordóñez FA, Santos F, Martínez V et al. Resistance to growth hormone and insulin-like growth factor-I in acidotic rats. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 720–725.
48. Whittaker J, Cuthbert C, Hammond VA et al. The effects of metabolic acidosis in vivo on insulin binding to isolated rat adipocytes. *Metabolism* 1982; 31: 553–557.
49. Igarashi M, Yamatani K, Fukase N et al. Effect of acidosis on insulin binding and glucose uptake in isolated rat adipocytes. *J Exp Med* 1993; 169: 205–213.
50. Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J et al. Potential effect of metabolic acidosis on beta2-microglobulin generation: In vivo and in vitro studies. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 350–356.
51. Brunneger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol* 1997; 272: F648–F653.
52. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1190–1197.
53. Gadola L, Noboa O, Marquez MN et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224–1230.
54. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH et al. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270–277.
55. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ et al. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075–2084.
56. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010; 78: 303–309.
57. 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: 617–623.
58. Raphael KL, Wei G, Baird BC et al. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2010; 79: 356–362.
59. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232–1237.
60. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Serum Bicarbonate and Mortality in Stage 3 and 4 Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395–2402.
61. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalisation in the Dialysis Outcome and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 661–671.
62. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482.
63. Wu DY, Mc Allister CJ, Kilpatrick RD et al. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70–78.
64. Kang DH, Lee R, Lee HY et al. Metabolic acidosis and composite nutritional index (CNI) in CAPD patients. *Clin Nephrol* 2000; 53: 124–131.
65. Dumler F, Falla P, Butler R et al. Impact of peritoneal dialysis modality and acidosis on nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial* 1998; 14: 205–208.
66. Szeto CC, Wong TY, Chow KM et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2119–2126.
67. Goraya N, Simoni J, Jo C et al. 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.
68. Hrabáčková P, Mydlík M, Molčányiová A. Acidobazická rovnováha u hemodialyzovaných chorých. *Vnitř Lék* 2002; 10: 959–961.
69. Faller B, Marichal JF. Loss of ultrafiltration in CAPD: a role for acetate. *Perit Dial Bull* 1984; 4: 10–13.
70. Slingener A, Mion C, Mourad G et al. Progressive sclerosing peritonitis. A late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 633–636.
71. Devuyst O, Topley N, Williams JD. Morphological and functional changes in the dialysed peritoneal cavity: impact of more biocompatible solutions. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 3): 12–15.
72. Williams JD, Craig KJ, Topley N. Peritoneal dialysis: changes to the structure of the peritoneal membrane and potential for biocompatible solutions. *Kidney Int* 2003; (84): S158–S161.
73. Jörres A, Bender TO, Finn A et al. Biocompatibility and buffers: effect of bicarbonate-buffered peritoneal dialysis fluids on peritoneal cell function. *Kidney Int* 1998; 54: 2184–2193.
74. Witowski J, Korybalska K, Ksiazek K et al. Peritoneal dialysis with solutions low in glucose degradation products is associated with improved biocompatibility profile toward peritoneal mesothelial cells. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 917–924.
75. Pajek J, Kveder R, Bren A et al. Short-term effects of new bicarbonate/lactate buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: a randomized controlled study. *Perit Dial Int* 2008; 28: 44–52.
76. Opatrná S, Pöpperlová A, Kalousová M et al. Low GDP peritoneal dialysis regimen has beneficial effect on plasma levels of proinflammatory ligands of receptor for advanced glycation end products (v tisku).
77. Filiopoulos V, Koutis I, Trompouki S et al. Lanthanum Carbonate Versus Sevelamer Hydrochloride: Improvement of Metabolic Acidosis and Hyperkalemia in Hemodialysis Patients. *Ther Apher Dial* 2010; 15: 20–27.
78. De Santo NG, Frangiosa A, Anastasio P et al. Sevelamer worsens metabolic acidosis in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2006; 19: S108–S114.
79. Sonikian MA, Pani IT, Iliopoulos AN et al. Metabolic acidosis aggravation and hyperkalemia in hemodialysis patients treated by sevelamer hydrochloride. *Renal Fail* 2005; 27: 143–147.
80. Roderick PJ, Willis NS, Blakeley S et al. Correction of chronic metabolic acidosis for chronic kidney disease patients. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2007; 1: CD001890.
81. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (Suppl 2): S1–S140.
82. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism in Chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201.
83. Fouque D, Vennegoor M, Ter WP et al. EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (Suppl 2): ii45–ii87.
84. Krediet RT. 8 Nutrition in peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 9): ix28–ix33.
85. Movilli E, Zani R, Carli O et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patients: A prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1719–1722.
86. Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A et al. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002; 12: 224–228.
87. Brady JP, Hasbargen JA. Correction of metabolic acidosis and its effect on albumin in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 35–40.
88. Reaich D, Channon SM, Scrimgeour CM et al. Correction of acidosis in human with chronic renal failure decreases protein degradation and amino acid oxidation. *Am J Physiol* 1993; 265: E230–E235.
89. Stein A, Moorhouse J, Iles-Smith H et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1089–1095.

prof. MUDr. Sylvie Opatrná, Ph.D.

www.fnplzen.cz

e-mail: opatrna@fnplzen.cz

Doručeno do redakce: 23. 5. 2012