

Marcin Adamczak, Stanisław Surma, Andrzej Więcek

Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

# Kwasica metaboliczna u chorych z przewlekłą chorobą nerek

## Metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease

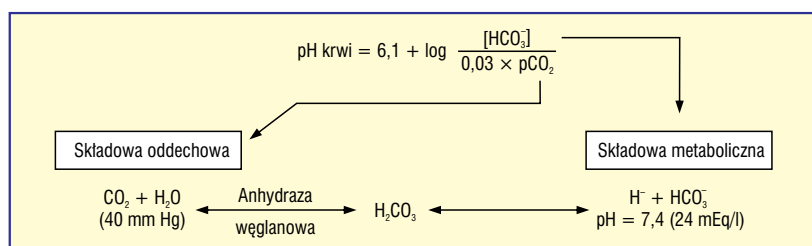
### ABSTRACT

Metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease (CKD) is diagnosed when plasma or venous blood bicarbonate concentration is lower than 22 mmol/l. Metabolic acidosis occurs in about 20% of patients with CKD. Metabolic acidosis usually occurs when glomerular filtration is reduced to 20–30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> and may lead to malfunction of many systems and organs, as well as the CKD progression. Currently, sodium bicarbonate is mainly used for pharmacological treatment of metabolic acidosis in patients with CKD. Veverimer is a new drug dedi-

cated for treatment of metabolic acidosis in patients with CKD. Oral veverimer binds hydrogen ions in the intestines and subsequently is excreted from the body with feces. Clinical studies have shown that veverimer is effective in increasing serum bicarbonate concentration in CKD patients with metabolic acidosis. The aim of this review article is to summarize the current knowledge concerning the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of metabolic acidosis in CKD patients.

Forum Nefrol 2020, vol 13, no 4, 214–227

**Key words:** metabolic acidosis, chronic kidney disease, sodium bicarbonate, veverimer



Rycina 1. Równanie Hendersona–Hasselbalcha

### GOSPODARKA KWASOWO-ZASADOWA U CHORYCH Z PRZEWLEKŁĄ CHOROBA NEREK

Utrzymanie izohydrii (tj. prawidłowego stężenia jonów wodorowych w osoczu) uzależnione jest od czynności płuc, nerek, wątroby, kości oraz przewodu pokarmowego. W warunkach prawidłowych stężenie jonów wodorowych w osoczu wynosi 35–45 nmol/l, co odpowia-

da pH krwi tętniczej 7,35–7,45. W ciągu doby dorosły człowiek o masie ciała 70 kg wytwarza 15–20 moli gazowego CO<sub>2</sub> ulegającego wydalaniu przez płuca oraz 70 mmol nietłotnego jonu wodorowego wydalanego przez nerki (ryc. 1).

Układ wodorowęglany–kwas węglowy tworzy najważniejszy i najbardziej pojemny bufor organizmu, stanowiący 53% pojemności buforowej krwi. Z równania Hendersona–Hasselbalcha wynika, że utrzymanie fizjologicznego pH jest zależne od ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla (pCO<sub>2</sub>), które z kolei zależy od wentylacji pęcherzyków płucnych (hipowentylacja powoduje kwasicę, a hiperwentylacja — zasadowicę). Nerki uczestniczą w utrzymywaniu pH poprzez reabsorpcję jonów wodorowęglanowych (w ciągu doby filtracji kłębuszkowej ulega 3600 mmol jonów wodorowęglanowych) oraz wydalanie jonów wodorowych pochodzących z nietłotnych kwasów (m.in. siarkowego i fosforowego) pod

#### Adres do korespondencji:

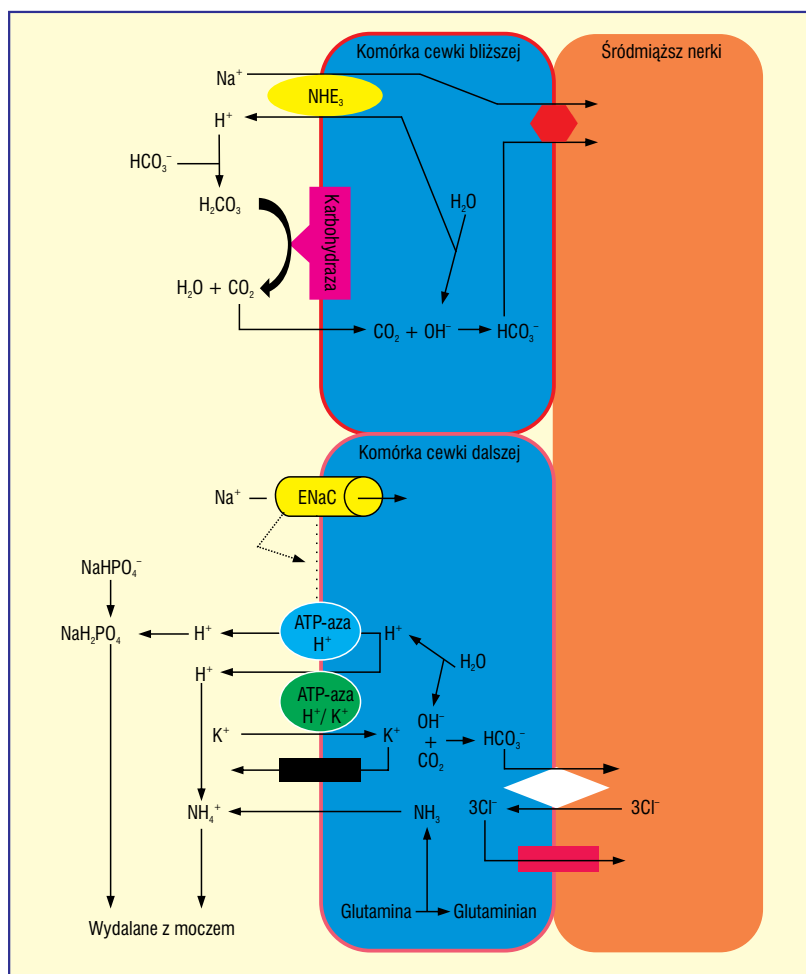
prof. dr hab. n. med. Marcin Adamczak  
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii  
i Chorób Wewnętrznych  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Francuska 20–24, 40–027 Katowice  
tel.: 32 255 26 95  
e-mail: madamczak1@op.pl

postacią kwaśności miareczkowej (0,3 mmol jonów wodorowych/kg mc./d.) i pod postacią jonu amonowego (0,7 mmol jonów wodorowych/kg mc./d.) [1].

Resorpcja zwrotna wodorowęglanów zachodzi w nerkach na całej długości nefronu. Około 85–90% przesączonych jonów wodorowych ulega reabsorpcji w cewce bliższej, 10% w ramieniu wstępującym pętli Henlego, 6% w cewce dalszej, a 4% w cewce zbiorczej [1]. W komórkach cewek bliższych dochodzi do dysocjacji cząsteczki wody na jony wodorowy i hydroksylowy. Jon wodorowy przy udziale wymiennika sodowo-wodorowego (NHE3, *sodium-hydrogen antiporter 3*) jest wymieniany na kation sodowy w płynie cewkowym. Następnie jon wodorowy łączy się z przesączonym anionem wodorowęglanowym, w wyniku czego powstaje nietrwały kwas węglowy, rozpadający się przy udziale błonowej karbohidrazy na dwutlenek węgla i wodę. Dwutlenek węgla ulega dyfuzji do wnętrza komórek cewki bliższej i łączy się z anionem wodorotlenowym (powstałym w wyniku dysocjacji wody), tworząc anion wodorowęglanowy, który przenika do krwi (ryc. 2) [1].

W cewce dalszej regeneracja anionu wodorowęglanowego odbywa się na drodze kilku mechanizmów. Występujące w płynie cewkowym kationy sodu są reabsorbowane przy udziale nabłonkowego kanału sodowego (ENaC, *epithelial sodium channel*) do wnętrza komórki głównej cewki nerkowej. Dochodzi wówczas do wytworzenia ujemnego ładunku w świetle cewki dalszej, który zwiększa aktywność błonowej ATP-azy  $H^+$  (jej pobudzenie zależy od aktywności ENaC, aldosteronu, angiotensyny II oraz aktywności receptora wapniowego) i ATP-azy  $H^+/K^+$ , w wyniku czego do płynu cewkowego wydzielane są jony wodorowe powstałe w efekcie dysocjacji wody wewnątrz komórek głównych. Powstałe aniony wodorotlenowe łączą się tam z dwutlenkiem węgla, w wyniku czego powstaje anion wodorowęglanowy, który następnie przenika do krwi. Wydzielony do płynu cewkowego jon wodorowy łączy się z amoniakiem, tworząc jon amonowy, lub z  $NaHPO_4^-$ , tworząc  $NaH_2PO_4$  (kwaśność miareczkowa). Jon amonowy i  $NaH_2PO_4$  są następnie wydalane z moczem (ryc. 2) [1].

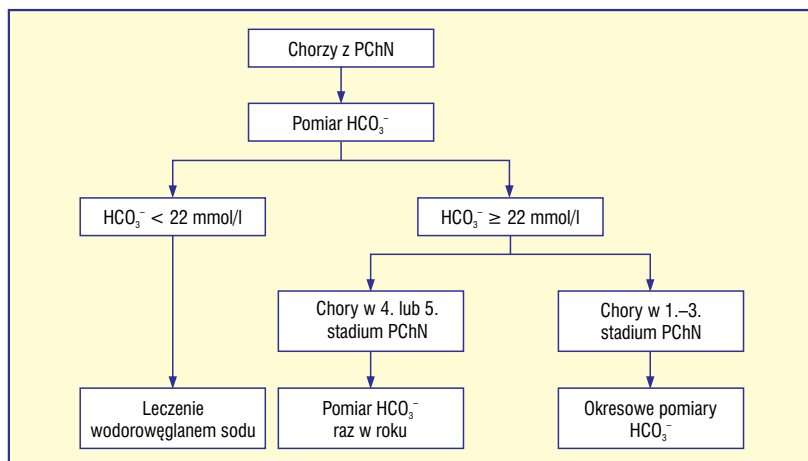
Zaburzenia czynności nerek w zakresie regeneracji i reabsorpcji jonów wodorowęglanowych, a także wydzielania jonów wodorowych do płynu cewkowego są przyczyną kwasicy cewkowych oraz kwasicy występującej w przewlekłej chorobie nerek (PChN) [1].



**Rycina 2.** Wydalanie jonów wodorowych przez nerki. NHE<sub>3</sub> — antyporter sodowo-wodorowy (*sodium-hydrogen antiporter 3*); ENaC — nabłonkowy kanał sodowy (*epithelial sodium channel*)

## DEFINICJA, ROZPOZNIANIE I EPIDEMIOLOGIA KWASICY METABOLICZNEJ W PChN

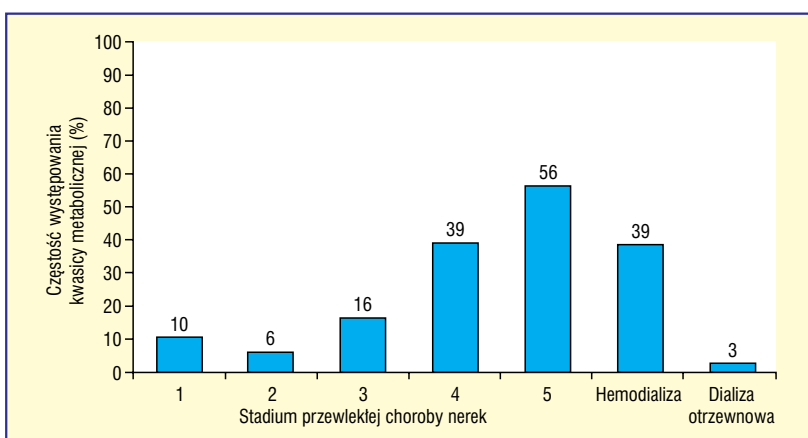
Kwasica metaboliczna (kwasica nieoddechowa) u chorych z PChN to zaburzenie równowagi kwasowo-zasadowej przebiegające ze zmniejszeniem stężenia wodorowęglanów w osoczu lub krwi żyłnej poniżej 22 mmol/l. Ta wartość progowa służąca do rozpoznania kwasicy metabolicznej w PChN została ustalona na podstawie wyników badań obserwacyjnych, wskazujących, że chorzy z PChN ze stężeniem wodorowęglanów w osoczu lub krwi żyłnej poniżej 21–23 mmol/l charakteryzują się szybszym postępem PChN i większą śmiertelnością [2]. Wyniki niedawno opublikowanego badania interwencyjnego *The Use of Bicarbonate in Chronic Renal Insufficiency* (UBI) mogą sugerować, że wartość progowa stężenia wodorowęglanów w osoczu lub krwi żyłnej uzasadniająca rozpoznanie kwasicy metabolicznej w PChN powinna być wyższa i wynosić 24 mmol/l [3].



Rycina 3. Diagnostyka kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Na podstawie [4]

Tabela 1. Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z PChN sformułowane przez ekspertów Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek [4]

U wszystkich chorych z PChN należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku kwasicy metabolicznej, oznaczając stężenie wodorowęglanów w osoczu lub we krwi żyłnej (opinia ekspertów)
U chorych z PChN w stadium 4. lub 5. oznaczenie stężenia wodorowęglanów w osoczu lub we krwi żyłnej należy przeprowadzać co najmniej raz na rok (opinia ekspertów)
Kwasicę metaboliczną u chorych z PChN należy rozpoznać, gdy stężenie wodorowęglanów w osoczu lub we krwi żyłnej wynosi poniżej 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań obserwacyjnych)
U chorych z kwasicą metaboliczną i PChN zaleca się stosowanie doustne wodorowęglanu sodu (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych)
Celem leczenia kwasicy metabolicznej u chorych z PChN jest uzyskanie stężenia wodorowęglanów w osoczu lub we krwi równego lub większego niż 22 mmol/l (zalecenie na podstawie wyników badań interwencyjnych)



Rycina 4. Częstość występowania kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek lub poddanych leczeniu nerkozastępczemu. Na podstawie [10]

Częstość występowania kwasicy metabolicznej ulega zwiększeniu wraz ze zmniejszaniem przesączania kłębuszkowego (GFR,

glomerular filtration rate). Nasilenie kwasicy metabolicznej w PChN jest zazwyczaj umiarkowane, a stężenia wodorowęglanów w osoczu lub krwi mieszczą się w zakresie 12–22 mmol/l [4, 5].

Uważa się, że do rozpoznania kwasicy metabolicznej w PChN wystarczy jednorazowy pomiar stężenia wodorowęglanów, jeżeli ich stężenie w osoczu lub we krwi jest mniejsze od 19 mmol/l. U chorych z stężeniem wodorowęglanów w osoczu lub we krwi żyłnej wynoszącym 19–21,9 mmol/l konieczne jest potwierdzenie rozpoznania przez drugi pomiar [6]. W diagnostyce kwasicy metabolicznej w PChN nie zaleca się pobierania krwi tętniczej z powodu ryzyka krwawienia i powikłań miejscowych związanych z nakłuciem tętnicy oraz ze względu na to, że unika się uszkodzenia ściany tętnic (może to utrudnić w przyszłości wytworzenie przetoki tętniczo-żyłnej) [2, 7]. Proponowany przez ekspertów Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek algorytm diagnostyczny kwasicy metabolicznej w PChN przedstawiono na rycinie 3 i w tabeli 1 [4].

Częstość występowania kwasicy metabolicznej w PChN oceniano w wielu badaniach. W badaniu CRIC (*Chronic Renal Insufficiency Cohort Study*), które objęło 3939 chorych z PChN w stadiach 2.–4., kwasica metaboliczna występowała u 17% z nich [8]. Skiba i wsp. w badaniu z udziałem 500 chorych z PChN w stadiach 1.–5. wykazali, że kwasica metaboliczna występowała u 20% spośród nich [9]. W niedawno opublikowanym retrospektywnym badaniu, Kuczera i wsp. analizowali częstość występowania kwasicy metabolicznej w grupie 964 chorych z PChN (698 z PChN w stadiach 1.–5., 226 chorych poddanych hemodializoterapii oraz 40 chorych poddanych dializoterapii otrzewnowej). Wykazano, że częstość występowania kwasicy metabolicznej ulega zwiększeniu wraz ze stopniem zaawansowania PChN. U chorych hemodializowanych częstość kwasicy metabolicznej była mniejsza niż w PChN w stadium 5. (39% vs. 56%). Z kolei u chorych poddanych dializie otrzewnowej częstość kwasicy metabolicznej była znacznie mniejsza niż u chorych hemodializowanych (3% vs. 39%) (ryc. 4) [10]. Harambat i wsp. w badaniu, które objęło 1162 osoby z grupy wiekowej dzieci i młodzieży z PChN w stadiach 3.–5., wykazali, że kwasica metaboliczna występowała u 43% chorych w stadium 3., u 61% w stadium 4. oraz u 45% w stadium 5. PChN. Wyniki tego bada-

nia wskazują na większą częstość występowania kwasicy metabolicznej u dzieci i młodzieży z PChN niż w populacji osób dorosłych z PChN [11]. Skiba i wsp. wykazali, że zachorowalność na kwasicę metaboliczną u chorych po przeszczepieniu nerki jest mniejsza niż u chorych z PChN (12% vs. 20%) [9].

## PATOGENEZA KWASICY METABOLICZNEJ W PChN

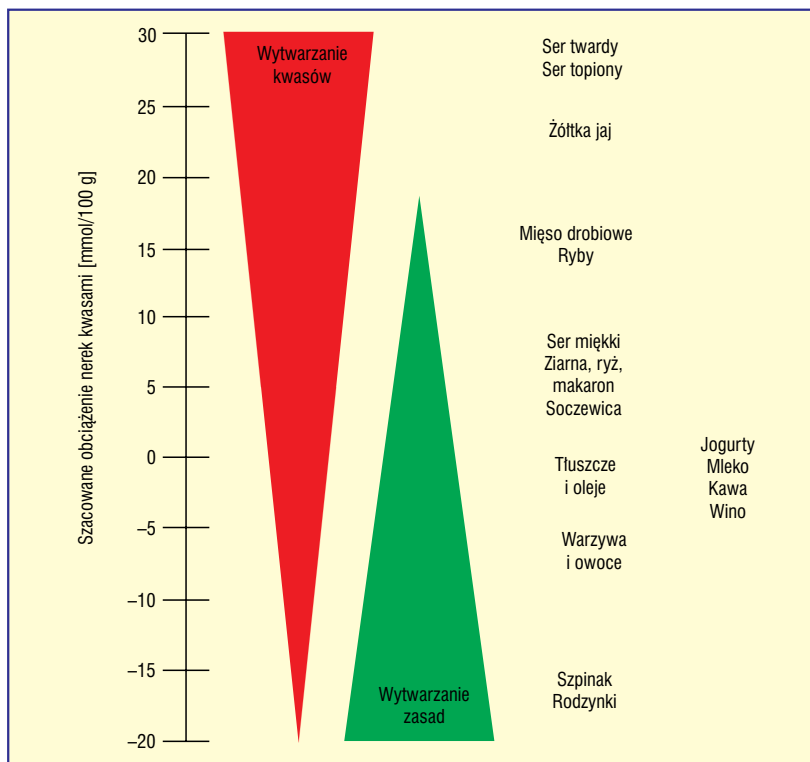
Najistotniejszym czynnikiem ryzyka kwasicy metabolicznej w PChN jest zmniejszenie GFR. Ryzyko kwasicy metabolicznej ulega istotnemu zwiększeniu u chorych z PChN, u których GFR jest mniejsza niż 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kwasica metaboliczna występuje zwykle wówczas, gdy GFR ulega obniżeniu do wartości 20–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [12]. W niektórych badaniach stwierdzono, że kwasica metaboliczna występuje częściej u chorych z PChN i towarzyszącą cukrzycą [6]. Do innych czynników ryzyka jej wystąpienia w PChN należą hiperkaliemia i stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin converting enzyme*) lub blokerów receptora AT<sub>1</sub> angiotensyny II (ARB, *angiotensin II receptor blockers*) [6]. W analizie badania obserwacyjnego, które przeprowadzili Raphael i wsp., wykazano ponadto, że albuminuria  $\geq 10$  mg/g, niedokrwistość, palenie tytoniu, większe stężenie albuminy w surowicy i większy obwód talii były związane z mniejszym stężeniem wodorowęglanów w surowicy [8]. W innych badaniach wykazano również, że leki moczopędne zmniejszają ryzyko wystąpienia kwasicy metabolicznej w PChN [6]. W badaniu Kuczery i wsp. nie stwierdzono różnic w częstości występowania kwasicy metabolicznej w zależności od etiologii PChN (kłębuszkowe zapalenie nerek — 24%; nadciśnieniowa choroba nerek — 23%; cukrzycowa choroba nerek — 25% oraz śródmiąższowe choroby nerek — 24%) [10].

Przyczynami kwasicy metabolicznej u chorych z PChN są niedostateczne w stosunku do ilości powstałych kwasów endogennych wytwarzanie wodorowęglanów w komórkach cewek dalszych w procesie amoniogenezy (60% wydalanych kwasów), zaburzone wydzielanie protonów (jako kwasności miareczkowej) w cewkach bliższych i dalszych (40% wydalanych kwasów), a także upośledzenie zwrotnego wchłaniania wodorowęglanów w cewkach nerkowych. Główne źródło nielotnych kwasów w organizmie to metabolizm aminokwasów siarkowych, takich jak cystyna,

cysteina, metionina (ok. 90%), aminokwasów diaminowych, takich jak lizyna, arginina i histydyna, fosfolipidów (5%), glukozy (kwas mlekowy) (2%) oraz kwasów tłuszczowych (1%) [6]. Jak to zaznaczono powyżej, kwasica metaboliczna zwykle występuje wówczas, gdy GFR ulega zmniejszeniu do wartości poniżej 20–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. We wcześniejszych etapach PChN wytwarzanie amoniaku w poszczególnych — wciąż czynnych — nefronach ulega ponad dwukrotnemu kompensacyjnemu zwiększeniu. Ponieważ pełne wyrównanie powyższych zaburzeń nie jest możliwe, we krwi u tych chorych stwierdza się zmniejszenie stężenia wodorowęglanów. U większości chorych z PChN w stadiach 1.–4. kwasica metaboliczna charakteryzuje się prawidłową luką anionową. U niektórych chorych z PChN w stadium 5. luka anionowa może być zwiększona z powodu nagromadzenia w osoczu fosforanów, siarczanów oraz innych anionów [6, 13]. Kwasica metaboliczna może wystąpić również we wczesnym stadium PChN, gdy współistnieją zaburzenia czynności cewek nerkowych, jak np. w kwasicach cewkowych lub w hipoadsteronizmie hiporeninowym towarzyszącym długotrwałej cukrzycy [14–16].

Stężenie jonów wodorowęglanowych w osoczu u chorych z PChN zależy od stopnia uszkodzenia nerek, które jest wyrażone szacunkową filtracją kłębuszkową (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), podaży pokarmów zakwaszających (przede wszystkim białek pochodzenia zwierzęcego, w skład których wchodzi duża ilość metioniny i cysteiny), podaży pokarmów alkalinizujących (przede wszystkim warzyw i owoców) (ryc. 5) oraz wydolności mechanizmów kompensacyjnych kwasicy metabolicznej (związanych z przewodem pokarmowym i kośćmi) [7, 17, 18]. Wskaźnikiem służącym do oceny ilości kwasów endogennych wytwarzanych w organizmie jest NEAP (*net endogenous acid production*). Wskaźnik ten oblicza się według następującego wzoru:  $NEAP [mEq/d.] = -10,2 + 54,5 \times \text{spożycie białka [g/d.]} / \text{spożycie potasu (kaliuria) [mmol/d.]}$ . Spożycie białka określa się według formuły Maroniego:  $\text{spożycie białka [g/d.]} = 6,35 \times (\text{azot mocznikowy w moczu [g/d.]} + 0,031 \text{ mc.})$  [19]. Ostatnio wykazano, że wydalanie kwasu cytrynowego z moczem może być wskaźnikiem retencji kwasów w organizmie. Goraya i wsp. wykazali, że u chorych z PChN w stadiach 1. i 2., u których dochodzi do retencji kwasów w organizmie, wydalanie kwasu cytrynowego z moczem ulega zmniejszeniu [20].





**Rycina 5.** Szacowane obciążenie kwasami organizmu w zależności od rodzaju pokarmu. Na podstawie [17]

## NASTĘPSTWA KWASICY METABOLICZNEJ W PChN

W następstwie kwasicy metabolicznej w PChN dochodzi do zaburzenia licznych procesów metabolicznych, prowadzącego do nieprawidłowej czynności wielu układów i narządów [21].

Przewlekła kwasica metaboliczna zwiększa katabolizm białek. Może ona uczestniczyć w patogenezie zespołu niedożywienie–zapalenie–miażdżyca (MIA, *malnutrition–inflammation–atherosclerosis*) [22, 23].

Kwasica metaboliczna przyczynia się do rozwoju procesu zapalnego u chorych na PChN. Wykazano, że w środowisku kwaśnym zwiększa się wytwarzanie czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ) przez makrofagi [24].

U dzieci z PChN kwasica metaboliczna prowadzi do upośledzenia wzrostu przez hamowanie wydzielania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) i jego działania w tkankach obwodowych. Zaburzeniu ulega funkcjonowanie osi GH–insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) (zmniejszenie stężenia wolnego IGF-1 w osoczu, zwiększenie stężenia białek wiążących IGF-1 w osoczu, zmniejszenie stężenia GH w osoczu). U osób

dorosłych powyższe zaburzenia mogą uczestniczyć w patogenezie niedożywienia [25, 26].

Kwasica metaboliczna wpływa niekorzystnie na gospodarkę wapniowo-fosforanową u chorych z PChN, zmniejszając wrażliwość receptora wapniowego przez obniżenie wewnątrzkomórkowego pH i pobudzając przytarczycę do wydzielania parathormonu [5]. Przyczynia się ona również do mobilizacji zasad z kości, pobudza osteoblasty do uwalniania prostaglandyn oraz pobudza osteoklasty i zmniejsza aktywność osteoblastów [27]. Ponadto nasila osteodystrofię z wysokim obrotem kostnym i zwiększa ryzyko osteoporozy [27]. Kwasica metaboliczna może też zwiększać stężenie  $\beta_2$ -mikroglobuliny w osoczu i przyczynić się do rozwoju amyloidozy  $\beta_2$ -mikroglobulinowej [28].

U chorych z PChN bez cukrzycy małe stężenie jonów wodorowęglanowych we krwi i wystąpienie kwasicy metabolicznej są czynnikami wpływającymi na nasilenie insulinooporności, a leczenie alkalinizujące wodorowęglanem sodu zwiększa insulino-wrażliwość [29–31]. U chorych z PChN, u których występuje hipertriglicerydemia, podawanie wodorowęglanu sodu powoduje obniżenie stężenia triglicerydów w surowicy [32].

U chorych z PChN kwasica metaboliczna upośledza obwodową przemianę tyroksyny do trijodotyroniny, czego konsekwencją jest zmniejszenie stężenia trijodotyroniny w surowicy [33]. Ponadto wyniki doświadczeń na zwierzętach wskazują, że kwasica metaboliczna u chorych z PChN może zwiększać stężenie hepcydyny w surowicy i w ten sposób uczestniczyć w patogenezie niedokrwistości chorób przewlekłych [34, 35]. Wykazano, że u chorych na PChN leczonych hemodializami kwasica metaboliczna zwiększa zapotrzebowanie na czynniki stymulujące erytropoezę [36].

Kwasica metaboliczna w PChN wpływa niekorzystnie na układ sercowo-naczyniowy. Kim i wsp. analizowali wpływ kwasicy metabolicznej na sztywność tętnic. Badanie objęło 1659 chorych z PChN, w tym 210 osób z kwasicą metaboliczną. Wykazano, że sztywność tętnic, oceniana na podstawie prędkości fali tętna, była większa u chorych z PChN i kwasicą metaboliczną ( $p < 0,001$ ) [37]. Kendrick i wsp. w prospektywnym badaniu z udziałem 20 chorych z GFR wynoszącym 15–44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i stężeniem wodorowęglanów w surowicy wynoszącym 16–21 mmol/l analizowali wpływ leczenia wodorowęglanem sodu na czynność śródbłonna naczyń. Wykazano, że po 14-dniowym leczeniu wodorowęgla-

**Tabela 2.** Następstwa kwasicy metabolicznej

Konsekwencje kwasicy metabolicznej	Patomechanizm	Piśmiennictwo
Zespół niedożywienie–zapalenie–miażdżycy	Zwiększenie katabolizmu białek (pobudzenie mechanizmów proteolitycznych)	[22, 23]
Stan zapalny	Zwiększenie wydzielania TNF- $\alpha$ przez makrofagi	[24]
Upośledzenie wzrostu u dzieci Utrata masy mięśniowej u dorosłych	Zmniejszenie wydzielania GH i upośledzenie jego działania obwodowego Zaburzenie osi GH–IGF-1	[25, 26]
Hiperkalcemia Osteodystrofia Osteoporoza	Zmniejszenie wrażliwości receptora wapniowego Zwiększenie wydzielania PTH	[5, 27]
$\beta_2$ -amyloidoza mikroglubulinowa	Zwiększenie stężenia $\beta_2$ -mikroglobuliny w osoczu	[28]
Insulinooporność	Zmniejszenie pobudzenia szlaków sygnałowych receptora insuliny Zwiększenie glukoneogenezy w wątrobie Zakłócenie oddziaływania insuliny z receptorem insuliny Zmniejszenie zależnego od insuliny wychwyty glukozy przez mięśnie	[29–31]
Niedoczynność tarczycy	Zaburzenie przekształcania tyroksyny w trijodotyroninę	[33]
Niedokrwiłość chorób przewlekłych	Zwiększenie stężenia hepcydyny w osoczu	[34–36]
Zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego	Zwiększenie sztywności naczyń Zmniejszenie zależnych od przepływu krwi właściwości naczyniorozszerzających śródbłonna	[37, 38]
Postęp przewlekłej choroby nerek	Pobudzenie układu renina–angiotensyna Zwiększenie wytwarzania wolnych rodników tlenowych Zwiększenie stężenia endoteliny-1 w osoczu Lokalne zwiększenie stężenia zwiększenia stężenia jonów amonowych w śródmiąższu nerki, prowadzące do pobudzenia układu dopełniacza Włóknienie śródmiąższu nerki	[39–45]

TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$* ) — czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$ ; GH (*growth hormone*) — hormon wzrostu; IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*) — insulinopodobny czynnik wzrostu 1; PTH – parathormon

nem sodu zwiększeniu uległ zależny od przepływu krwi rozkurcz tętnicy ramiennej (FMD, *flow-mediated dilatation*). Wyniki tego badania pozwoliły na stwierdzenie, że leczenie kwasicy metabolicznej wodorowęglanem sodu znacząco poprawia czynność śródbłonna naczyniowego u chorych z PChN [38].

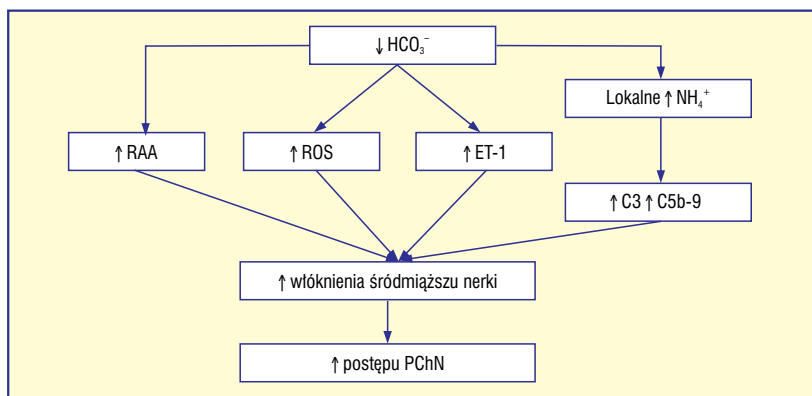
Ponadto, jak to opisano szczegółowo w dalszej części pracy, występowanie kwasicy metabolicznej przyspiesza postęp PChN [39].

Opisane konsekwencje kwasicy metabolicznej w PChN przedstawiono w tabeli 2.

## KWASICA METABOLICZNA A POSTĘP PCHN

Wyniki licznych, opisanych dalej doświadczeń na zwierzętach wskazują, że kwasica metaboliczna pobudza postęp PChN. Wesson i wsp. oceniali czynność nerek w badaniu na szczurach Monachium-Wistar, którym przez 12 tygodni podawano kazeinę (białko zwierzęce o potencjale zakwaszającym) lub białko soi (białko roślinne o właściwościach alkalizujących). W badaniu tym

stwierdzono, że kazeina zwiększa wytwarzanie kwasów, prowadząc do pogorszenia czynności nerek. Wykazano, że kwasica metaboliczna wywołana przez podaż kazeiny powodowała stwardnienie kłębuszków nerkowych oraz cewkowo-śródmiąższowe uszkodzenie nerek [40, 41]. W badaniu tym odnotowano ponadto, że podawanie durosantanu (antagonista receptorów endoteliny 1) zmniejsza nasilenie śródmiąższowego uszkodzenia nerek u szczurów Monachium-Wistar z kwasicą metaboliczną [40]. W innym badaniu doświadczalnym, które przeprowadzili Tammaro i wsp., oceniano wpływ kwasicy metabolicznej na czynność nerek u myszy C57BL/6. U badanych myszy wywoływano kwasicę metaboliczną poprzez podawanie chlorku amonu ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ) w wodzie do picia lub poprzez stosowanie diety zakwaszającej, tj. opartej na pokarmie z dodatkiem roztworu wodnego chlorowodoru (HCl). Uszkodzenie nerek oceniano przy pomocy GFR oraz badania histologicznego. Wykazano, że hiperfiltracja kłębuszkowa wystąpiła w ciągu 1–3 dni od zastosowania diety zakwa-



**Rycina 6.** Wpływ kwasicy metabolicznej na postęp przewlekłej choroby nerek. Na podstawie [42–45]. RAA — układ renina–angiotensyna–aldosteron; ROS (*reactive oxygen species*) — reaktywne formy tlenu; ET-1 — endotelina-1; C3, C5b-9 — składowe układu dopełniacza

szającej organizm. Po tygodniu GFR powrócił do wartości wyjściowej, a następnie stopniowo ulegał zmniejszeniu w ciągu 15–21 dni. Zmniejszeniu GFR towarzyszył rozwój włóknienia nerek, co wykazano w badaniach histopatologicznych wykonanych z użyciem barwienia trichromem Massona. Wskaźniki włóknienia nerek, takie jak  $\alpha$ -aktyna mięśni gładkich i kolagen typu 1, wzrosły po dniu obciążenia kwasem i pozostawały wyższe niż odnotowane na początku obserwacji przez cały okres trwania doświadczenia, tj. przez 21 dni. Ekspresja w nerkach transformującego czynnika wzrostu beta ( $TGF-\beta$ , *transforming growth factor  $\beta$* ) oraz aktywność osi wewnątrznerkowego układu renina–angiotensyna–aldosteron uległy zwiększeniu już przed obserwowanym zmniejszeniem GFR [42].

Uważa się, że utrata czynnych nefronów powoduje zmniejszanie całkowitej amoniogenezy w nerkach. Amonioogeneza w pozostałych — wciąż czynnych — cewkach ulega zwiększeniu. Powstały amoniak w 20% przemieszcza się do śródmiąszu nerki. W badaniach nad szczurami poddanymi subtotalnej nefrektomii stwierdzono, że lokalny nadmiar amoniaku w śródmiąszu nerek pobudza czynnik C3, a następnie alternatywny szlak układu dopełniacza z kompleksem C5b-9. Aktywacja układu dopełniacza w wyniku lokalnego zwiększenia stężenia amoniaku pobudza proces zapalny i prowadzi do włóknienia śródmiąszu nerek (ryc. 6) [43].

Wykazano, że kwasica metaboliczna u samców szczurów Sprague-Dawley (wywoływana przez podawanie  $NH_4Cl$ ) prowadzi do zwiększenia wydalania 8-izoprostanu z moczem i wzrostu stężenia wskaźników stresu

oksydacyjnego (8-izoprostan, BP-1 i 4-(aminoetylotio)-cyklopentan-1,3-dion) w korze nerek, czego następstwem jest włóknienie śródmiąszu nerek (ryc. 6) [44].

Ponadto kwasica metaboliczna u samców szczurów Sprague-Dawley (wywołana przez podawanie  $NH_4Cl$ ) zwiększa ekspresję genów angiotensynogenu, ACE oraz receptora  $AT_1$  angiotensyny II, co również nasila włóknienie śródmiąszu nerek (ryc. 6) [45].

## KWASICA METABOLICZNA A ROKOWANIE W PChN

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym CRIC oceniano stężenie wodorowęglanu w surowicy jako czynnika ryzyka postępu PChN (tj. zmniejszenia eGFR o więcej niż 50%, schyłkowej niewydolności nerek oraz leczenia nerkozastępczego). Wykazano, że u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy mniejszym niż 22 mmol/l postęp PChN jest około 3-krotnie bardziej nasilony niż u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy większym niż 26 mmol/l [46]. W obserwacyjnym prospektywnym badaniu *4C study* Harambat i wsp. wykazali, że u dzieci i nastolatków z PChN i stężeniem wodorowęglanów w surowicy mniejszym niż 18 mmol/l ryzyko zmniejszenia eGFR o więcej niż 50% lub osiągnięcia eGFR poniżej 10 ml/min albo rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego było 2,4-krotnie wyższe w porównaniu z chorymi, u których stężenie wodorowęglanów w surowicy było większe niż 18 mmol/l [11].

Gojowy i wsp. w 3-letnim prospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniali wpływ stężenia wodorowęglanów we krwi u chorych po przeszczepieniu nerki na ryzyko zgonu lub dializoterapii. U chorych z kwasicą metaboliczną ryzyko zgonu i rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego było znacznie większe niż u chorych bez kwasicy metabolicznej [odpowiednio ryzyko względne (RR, *relative risk*) = 4,11 (1,58–10,67),  $p = 0,0038$  i RR = 3,58 (3,58–6,32),  $p < 0,001$ ]. Ponadto u chorych po przeszczepieniu nerki z kwasicą metaboliczną stężenie wodorowęglanów we krwi na początku badania klinicznego wykazało dodatnią korelację ze zmianą wartości eGFR podczas 3-letniej obserwacji (RR = 0,48,  $p = 0,002$ ) [47].

W trwającym 5,2 roku wieloośrodkowym retrospektywnym badaniu obserwacyjnym, które przeprowadzili Park i wsp., z udziałem 2318 chorych 3 miesiące po przeszczepieniu

nerki oceniano wpływ kwasicy metabolicznej na ryzyko utraty nerki przeszczepionej. Wykazano, że stężenie wodorowęglanów w surowicy poniżej 22 mmol/l u chorych po przeszczepieniu nerki było związane ze zwiększonym ryzykiem utraty nerki przeszczepionej [RR = 1,74; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*) 1,26–2,42] [48].

Nie tylko kwasica metaboliczna *per se* prowadzi do nasilenia postępu PChN, ale również — jak to wykazali Scialla i wsp oraz Toba i wsp. — nadmierne wytwarzanie endogennych kwasów w organizmie (oceniane przy pomocy NEAP), związane z dietą o małej zawartości warzyw i owoców [49, 50].

Raphael i wsp. w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym (stanowiącym część badania *National Health and Nutrition Examination Survey III* — NHANES III), obejmującym 1267 chorych z PChN, o czasie obserwacji 8,6 roku, wykazali, że małe stężenie wodorowęglanów w osoczu (poniżej 22 mmol/l) było związane z 2,6-krotnie większym ryzykiem zgonu [51]. Navaneethan i wsp. w 4-letnim retrospektywnym badaniu obserwacyjnym z udziałem 41 749 chorych z PChN w stadiach 3.–4. wykazali, że kwasica metaboliczna pogarsza rokowanie u chorych z eGFR w przedziale 30–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [52]. Natomiast Kovesdy i wsp. zaobserwowali w retrospektywnym badaniu z udziałem 1240 chorych z PChN w stadiach 2.–5. (57% z PChN w stadium 3.), że stężenie wodorowęglanów w surowicy wykazywało istotny — przyjmujący kształt litery U — związek ze śmiertelnością. Najwyższą śmiertelność zaobserwowano u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w osoczu mniejszym niż 22 mmol/l [53].

Biorąc pod uwagę wyniki powyższych badań obserwacyjnych, można stwierdzić, że kwasica metaboliczna niekorzystnie wpływa na rokowanie u chorych z PChN.

## LECZENIE KWASICY METABOLICZNEJ A POSTĘP PCHN

Pierwszych danych dotyczących korzystnego wpływu leczenia alkalinizującego na postępu PChN dostarczyło badanie, które pod tytułem *The alkaline treatment of chronic nephritis* opublikowali Lyon i wsp. w czasopiśmie „Lancet” w 1931 roku.

W leczeniu farmakologicznym kwasicy metabolicznej u chorych z PChN stosuje się obecnie głównie wodorowęglan sodu [8].

Wpływ leczenia wodorowęglanem sodu na postępu PChN oceniali w 2-letnim badaniu interwencyjnym z udziałem 134 dorosłych chorych z PChN de Brito-Ashurst i wsp. Badanie to obejmowało chorych z eGFR w zakresie 15–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i stężeniem wodorowęglanów w surowicy 16–20 mmol/l. Celem leczenia było osiągnięcie stężenia wodorowęglanów surowicy większego lub równego 23 mmol/l. Średnia dawka wodorowęglanu sodu zastosowana u chorych w tym badaniu wyniosła 1,8 g. Postępu PChN oceniano przy użyciu eGFR. Punktem końcowym było zmniejszenie eGFR lub rozpoczęcie dializoterapii. U chorych leczonych wodorowęglanem sodu wykazano mniej nasilone zmniejszenie eGFR w porównaniu z grupą kontrolną (2 vs. 6 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok). Ponadto w grupie leczonej wodorowęglanem sodu u mniejszej liczby chorych wystąpiła konieczność dializoterapii (4 vs. 22) [54].

Alva i wsp. badali wpływ leczenia alkalinizującego z użyciem wodorowęglanu sodu na eGFR, stężenie albuminy w osoczu i masę mięśniową. Badaniem objęto 67 chorych z PChN, którzy otrzymywali wodorowęglan sodu lub placebo. Czas trwania terapii wynosił 9 miesięcy. Wykazano, że wartość eGFR w grupie badanej nie uległa zmniejszeniu w porównaniu z wartością na początku badania, natomiast w grupie przyjmującej placebo zmniejszyła się o 1,3 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Chorzy otrzymujący wodorowęglan sodu pod koniec badania charakteryzowali się większym stężeniem albuminy w osoczu w porównaniu z chorymi przyjmującymi placebo, u których nie obserwowano zmiany jej stężenia. Masa mięśniowa wzrosła u chorych leczonych wodorowęglanem sodu, natomiast zmniejszyła się u chorych otrzymujących placebo [55].

W prospektywnym, randomizowanym badaniu z użyciem placebo (UBI) u 740 chorych z PChN porównywano wpływ stosowania wodorowęglanu sodu i placebo na stężenie kreatyniny w surowicy, prawdopodobieństwo rozpoczęcia dializoterapii i śmiertelność. Do badania kwalifikowano chorych z GFR mniejszym niż 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i stężeniem wodorowęglanów w surowicy 18–24 mmol/l. Celem leczenia było osiągnięcie stężenia wodorowęglanów w surowicy w zakresie 24–28 mmol/l. Zastosowana dawka wodorowęglanu sodu wynosiła średnio 1,1 mmol/kg mc./d. (tj. ok. 6 g/d.), natomiast okres obserwacji wynosił 36 miesięcy. U chorych, którym



podawano wodorowęglan sodu, stężenie wodorowęglanów w surowicy po 36 miesiącach wynosiło 26 mmol/l (zakres: 22–30 mmol/l), natomiast u chorych otrzymujących placebo — 22 mmol/l (zakres: 17–26 mmol/l). U chorych poddanych leczeniu wodorowęglanem sodu obniżenie eGFR było mniejsze w porównaniu z chorymi, którym podawano placebo (1,4 vs 3,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Spośród chorych stosujących wodorowęglan sodu dializoterapię rozpoczęło 7%, natomiast spośród chorych otrzymujących placebo — 12% (p = 0,02). Śmiertelność w grupie chorych leczonych wodorowęglanem sodu była mniejsza niż u chorych otrzymujących placebo (3% vs. 7%; p = 0,005). Nie stwierdzono istotnego wpływu podawania wodorowęglanu sodu na ciśnienie tętnicze, całkowitą masę ciała ani liczbę hospitalizacji [3].

W badaniu tym początkową dawkę dobową wodorowęglanu sodu obliczono tak, aby zastąpić połowę deficytu wodorowęglanów w organizmie, wg wzoru: wodorowęglany [mmol] = (24 – stężenie wodorowęglanów w surowicy [mmol/l]) × (całkowita masa ciała [kg] × 0,5). Dla przykładu, u chorego o masie ciała 75 kg i stężeniu wodorowęglanów w surowicy 16 mmol/l początkowa dobową dawką wodorowęglanu sodu powinna wynosić 3,2 g, natomiast u chorego o masie ciała 75 kg i stężeniu wodorowęglanów w surowicy 20 mmol/l początkowa dobową dawką wodorowęglanu sodu powinna wynosić 1,6 g. Następnie dawkę wodorowęglanu sodu modyfikowano do momentu osiągnięcia stężenia wodorowęglanów w surowicy powyżej 24 mmol/l [3].

Wodorowęglan sodu należy podawać 2 lub 3 razy dziennie. Uważa się, że początkowa dawka dobową wodorowęglanu sodu powinna wynosić 1–2 g. Stosowanie wodorowęglanu sodu w dużych dawkach (tj. powyżej 6 g/d.), szczególnie podczas obfitych posiłków, może (jakkolwiek wyjątkowo rzadko) prowadzić do istotnego klinicznie zwiększenia objętości żołądka (poprzez uwalnianie dwutlenku węgla), czego następstwem może być pęknięcie ściany żołądka. Aby zapobiec temu powikłaniu, zaleca się przyjmowanie wodorowęglanu sodu pomiędzy posiłkami, przy czym preferowane są preparaty powlekane, tzn. dojelitowe. Tabletki i kapsułki wodorowęglanu sodu są zwykle lepiej tolerowane, a stosowane dawkowanie może być bardziej dokładne niż w przypadku leczenia wodorowęglanem sodu w postaci proszku [4, 6, 7].

Preparaty dostępne w Polsce zawierają NaHCO<sub>3</sub> w dawce 1 g/tabletkę. Zalecając NaHCO<sub>3</sub> w proszku, należy pamiętać, że 1 g NaHCO<sub>3</sub> w proszku stanowi 1/5 łyżeczki do herbaty.

Innym lekiem alkalinizującym wykorzystywanym w leczeniu kwasicy metabolicznej u chorych z PChN jest cytrynian sodu [8]. Phisitkul i wsp. podawali cytrynian sodu lub placebo 59 chorym z nefropatią nadciśnieniową i eGFR w zakresie 20–60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz kwasicą metaboliczną i oceniali zmniejszenie eGFR. Czas trwania badania wynosił 30 miesięcy, w tym 24 miesiące doustnego leczenia cytrynianem sodu. W badaniu tym stwierdzono, że leczenie cytrynianem sodu u chorych z nefropatią nadciśnieniową zmniejsza spadek eGFR z 3,8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok do 1,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/rok [56]. Należy wspomnieć, że podawanie cytrynianu sodu nie zwiększa stężenia wodorowęglanów w surowicy u chorych z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ przemiana cytrynianów do wodorowęglanów zachodzi głównie w tym narządzie [7].

Przedmiotem kontrowersji pozostaje kwestia docelowych wartości stężenia wodorowęglanów w osoczu lub we krwi u chorych z PChN. Wyniki ostatnio przeprowadzonego badania UBI wskazują, że docelowa wartość stężenia wodorowęglanów w osoczu lub we krwi powinna wynosić 24–28 mmol/l [3], a nie — jak dotychczas powszechnie uważano — 22 mmol/l [4, 7].

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA LEKÓW ALKALIZUJĄCYCH

Pierwszym zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków alkalinizujących, które należy przedyskutować, są potencjalne hipertensynogenne właściwości sodu zawartego w NaHCO<sub>3</sub>.

W badaniach na szczurach z nadciśnieniem tętniczym wywołanym deoksokortykosteronem (*DOCA-salt-sensitive rats*) oraz na szczurach z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, podatnych na udary mózgu (*spontaneously hypertensive stroke prone rats*), wykazano, że podawanie wodorowęglanu sodu nie prowadzi do zwiększenia ciśnienia tętniczego [57–59].

Luft i wsp. w badaniu klinicznym z udziałem 10 chorych z łagodnym nadciśnieniem tętniczym i 10 osób z prawidłowym ciśnieniem tętniczym analizowali wpływ chlorku sodu i wodorowęglanu sodu na ciśnienie tętnicze. Osobom poddanym badaniu podawano codzien-

nie przez 7 dni 3 l wody zawierającej 26 mmol sodu i 33 mmol anionów wodorowęglanowych lub równomiarne ilości chlorku sodu. Stwierdzono, że u osób zdrowych i u chorych na nadciśnienie tętnicze wodorowęglan sodu, w odróżnieniu od chlorku sodu, nie wykazywał właściwości hipertensynogennych. Co więcej, wykazano, że u chorych z nadciśnieniem tętniczym wodorowęglan sodu zmniejszał skurczowe ciśnienie tętnicze o 5 mm Hg [60]. Husted i wsp. przeprowadzili badanie u chorych z zaawansowaną PChN. W badaniu tych autorów 10 chorym z PChN z eGFR wynoszącym 3–17 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> przez 4 dni dodawano do diety 207 mmol chlorku sodu vs. 201 mmol wodorowęglanu sodu. Stwierdzono, że u chorych z PChN wodorowęglan sodu w odróżnieniu od chlorku sodu nie wykazuje właściwości hipertensynogennych. Stabilny bilans sodowy podczas podawania wodorowęglanu sodu spowodowany był zachowaną zdolnością nerek do wydalania sodu. W odróżnieniu od wodorowęglanu sodu przyjmowanie chlorku sodu prowadziło do dodatniego bilansu sodowego [61]. Wyniki długoterminowych badań klinicznych przeprowadzonych u chorych z PChN nie wskazują również, aby NaHCO<sub>3</sub> charakteryzował się właściwościami hipertensynogennymi. Na początku badania, które przeprowadzili de Brito-Ashurst i wsp., nadciśnienie tętnicze występowało u 48% chorych, natomiast po 24 miesiącach stwierdzono je u 61% (p = 0,17) [54]. W badaniu UBI nie stwierdzono zwiększenia ciśnienia tętniczego ani konieczności intensyfikacji leczenia przeciwnadciśnieniowego u chorych leczonych wodorowęglanem sodu [3]. Wpływ leczenia alkalizującego na ciśnienie tętnicze u chorych po przeszczepieniu nerki z kwasicą metaboliczną poddali analizie Gojowy i wsp. Badanie objęło 23 chorych po przeszczepieniu nerki z eGFR w zakresie 25–36 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> i z kwasicą metaboliczną, leczonych wodorowęglanem sodu (Alkala T) przez 6 tygodni. Średnia dobową dawką wodorowęglanu sodu wynosiła 3 g. W badaniu tym nie stwierdzono istotnego zwiększenia ciśnienia tętniczego ani liczby stosowanych leków przeciwnadciśnieniowych podczas prowadzonego leczenia alkalizującego [62]. Analizując neutralny wpływ NaHCO<sub>3</sub> na ciśnienie tętnicze, należy podkreślić, że dawka sodu dostarczana z NaHCO<sub>3</sub> nie jest duża. W badaniu, które przeprowadzili de Brito-Ashurst i wsp., dawka wodorowęglanu sodu wynosiła 1,82 g, co daje 499 mg sodu. Biorąc

pod uwagę, że ilość sodu w diecie mieszkańców Europy wynosi 3600–4800 mg/d., można oszacować, że sód dostarczony wraz z wodorowęglanem sodu stanowi 10–14% sodu w diecie [54].

Drugim zagadnieniem dotyczącym bezpieczeństwa leczenia alkalizującego, które należy poddać dyskusji, jest obawa przed wywołaniem u chorych z PChN zasadowicy metabolicznej.

Leczenie kwasicy metabolicznej wodorowęglanem sodu w najczęściej stosowanych dawkach (2–3 g/d.) niezmiernie rzadko może prowadzić do zasadowicy metabolicznej. Niemniej jednak należy rozważyć czasowe zaprzestanie podawania wodorowęglanu sodu w sytuacjach klinicznych, które mogą sprzyjać rozwojowi zasadowicy metabolicznej (jak np. wymioty, hipokaliemia). W celu zapobiegania nadmiernej alkalizacji podczas leczenia wodorowęglanem sodu powinno się okresowo oznaczać stężenie wodorowęglanów w osoczu lub we krwi [7].

W badaniu obserwacyjnym CRIC stwierdzono nieliniowy związek pomiędzy stężeniem wodorowęglanów w surowicy a częstością występowania zastoinowej niewydolności serca. Wykazano, że dla każdego zwiększenia o 1 mmol/l stężenia wodorowęglanów w surowicy powyżej 24 mmol/l ryzyko zastoinowej niewydolności serca ulega zwiększeniu o 14%. W badaniu tym odnotowano, że chorzy ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy powyżej 26 mmol/l charakteryzowali się zwiększonym ryzykiem niewydolności serca i wyższą śmiertelnością [46, 63]. W badaniu obserwacyjnym, które przeprowadzili Navaneethan i wsp., zastoinowa niewydolność serca i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) występowały częściej u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy większym niż 32 mmol/l w porównaniu z chorymi, którzy cechowali się stężeniem wynoszącym 23–32 mmol/l (odpowiednio 22% vs. 9% oraz 20% vs. 9%) [52]. Stwierdzone w powyższych badaniach obserwacyjnych zwiększenie śmiertelności u chorych ze stężeniem wodorowęglanów w surowicy odpowiednio większym niż 26 mmol/l lub większym niż 32 mmol/l może wynikać jedynie z częstszego w tych grupach chorych występowania zastoinowej niewydolności serca i POChP. Obydwa te stany chorobowe niekorzystnie wpływają na rokowanie u chorych z PChN. Zwiększenie stężenia wodorowęglanów w osoczu u chorych z tej grupy jest wynikiem utraty potasu spowodowanej stosowaniem leków moczopędnych (u chorych z zastoinową niewydolnością serca) lub zwiększonego pCO<sub>2</sub> (u chorych z POChP) [7].

## **CZY ZASTOSOWANIE DIETY ZAWIERAJĄCEJ DUŻĄ ILOŚĆ WARZYW I OWOCÓW MOŻE BYĆ ALTERNATYWĄ DLA FARMAKOTERAPII ALKALIZUJĄCEJ U CHORYCH Z PCHN I KWASICĄ METABOLICZNĄ?**

Dieta człowieka na przestrzeni wieków ulegała istotnym zmianom. Sebastian i wsp. przeprowadzili analizę 159 różnych diet z okresu przed wprowadzeniem rolnictwa (ok. 10 000 lat temu), wykazując, że NEAP w tamtych czasach wynosił  $-88$  mEq/d. Tak więc wyniki tego badania sugerują, że tzw. dieta paleolityczna miała właściwości alkalizujące. Obecnie NEAP wynosi  $+48$  mEq/d. Wskazuje to na fakt, że współczesna dieta ma właściwości zakwaszające [64]. W badaniu Scialla i wsp. 462 chorych z PChN i nefropatią nadciśnieniową (GFR  $20-65$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) uczestniczących w badaniu AASK (*African American Study of Kidney Disease and Hypertension*) podzielono według wartości NEAP. Wyższy NEAP związany był z niższym stężeniem wodorowęglanów w surowicy ( $p < 0,001$ ) [17]. Tak więc dieta zakwaszająca prowadzi do kwasicy metabolicznej [17].

W badaniu, które przeprowadzili Goraya i wsp., oceniano wpływ obserwacji lub podawania wodorowęglanu sodu bądź stosowania diety alkalizującej, tj. bogatej w warzywa i owoce (dieta F+V), przepisanej przez dietetyka i dostarczanej do domu bezpłatnie dla całej rodziny, na wskaźnik albuminuria/kreatyninuria u chorych z PChN. Trwające rok badanie objęło 71 chorych z PChN w stadium 1. (eGFR większy niż  $90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z nefropatią nadciśnieniową i albuminurią. Wskaźnik albuminuria/kreatyninuria u chorych poddanych jedynie obserwacji uległ zwiększeniu. Stosowanie zarówno wodorowęglanu sodu, jak i diety F+V zapobiegło zwiększeniu wskaźnika albuminuria/kreatyninuria [65]. W innym badaniu z udziałem 108 chorych z PChN w stadium 3. (eGFR w zakresie  $30-59$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) z nefropatią nadciśnieniową Goraya i wsp. oceniali wpływ obserwacji lub podawania wodorowęglanu sodu bądź stosowania diety F+V na wyrównanie kwasicy metabolicznej. Chorzy poddani badaniu byli leczeni inhibitorami ACE; u wszystkich stężenie potasu w osoczu było zawsze mniejsze niż  $4,6$  mmol/l, natomiast stężenie CO<sub>2</sub> w osoczu wynosiło  $22-24$  mmol/l. Obserwacja trwała 3 lata. U chorych leczonych wodorowęglanem sodu lub dietą F+V wykazano podobny stopień wyrównania kwasicy metabolicznej i wydalania kwasów z moczem, a ponadto stwierdzono zmniejszenie postępu

PChN, jak również zmniejszenie albuminurii [66]. W kolejnym trwającym rok badaniu Goraya i wsp. oceniali wpływ wyżej wymienionych interwencji na eGFR, albuminurię, skurczowe ciśnienie tętnicze i stężenie potasu w osoczu u chorych z nefropatią nadciśnieniową i kwasicą metaboliczną. W badaniu uczestniczyło 76 chorych z nefropatią nadciśnieniową (eGFR w zakresie  $15-29$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i kwasicą metaboliczną, leczonych inhibitorami ACE, u których stężenie potasu w osoczu zawsze było mniejsze niż  $4,6$  mmol/l, bez cukrzycy. U chorych leczonych wodorowęglanem sodu lub dietą F+V wykazano podobny stopień wyrównania kwasicy metabolicznej. Stwierdzono także podobną wartość eGFR i podobne zmniejszenie albuminurii. Skurczowe ciśnienie tętnicze u chorych leczonych wodorowęglanem sodu pozostawało bez zmian, natomiast u chorych leczonych F+V uległo zmniejszeniu o  $5$  mm Hg ( $p < 0,01$ ). U chorych stosujących dietę F+V stężenie potasu w osoczu na początku badania wynosiło  $4,1$  mmol/l i nie wzrosło po roku obserwacji [67].

Należy zaznaczyć, że w przytoczonych badaniach nie oceniono w pełni ryzyka hiperkaliemii podczas stosowania diety bogatej w warzywa i owoce u chorych z upośledzoną czynnością nerek, ponieważ w badaniach uczestniczyli jedynie chorzy z niskim ryzykiem hiperkaliemii, tj. chorzy bez cukrzycy, u których podczas stosowania inhibitorów ACE stężenie potasu w osoczu zawsze było mniejsze niż  $4,6$  mmol/l. U tych chorych w warunkach badania klinicznego ściśle monitorowano również kaliemię. Jak dotąd nie przeprowadzono badań nad bezpieczeństwem stosowania diety ze zwiększoną zawartością warzyw i owoców u chorych z PChN w warunkach codziennej praktyki lekarskiej, tj. poza badaniem klinicznym.

## **NOWE LEKI WYKORZYSTYWANE W LECZENIU KWASICY METABOLICZNEJ W PCHN**

Veverimer (TRC101) jest substancją o strukturze polimeru wiążącą protony. Veverimer podawany doustnie wiąże jony wodorowe i jony chlorkowe w jelitach, a następnie jest wydalany z organizmu z kałem (ryc. 7) [68].

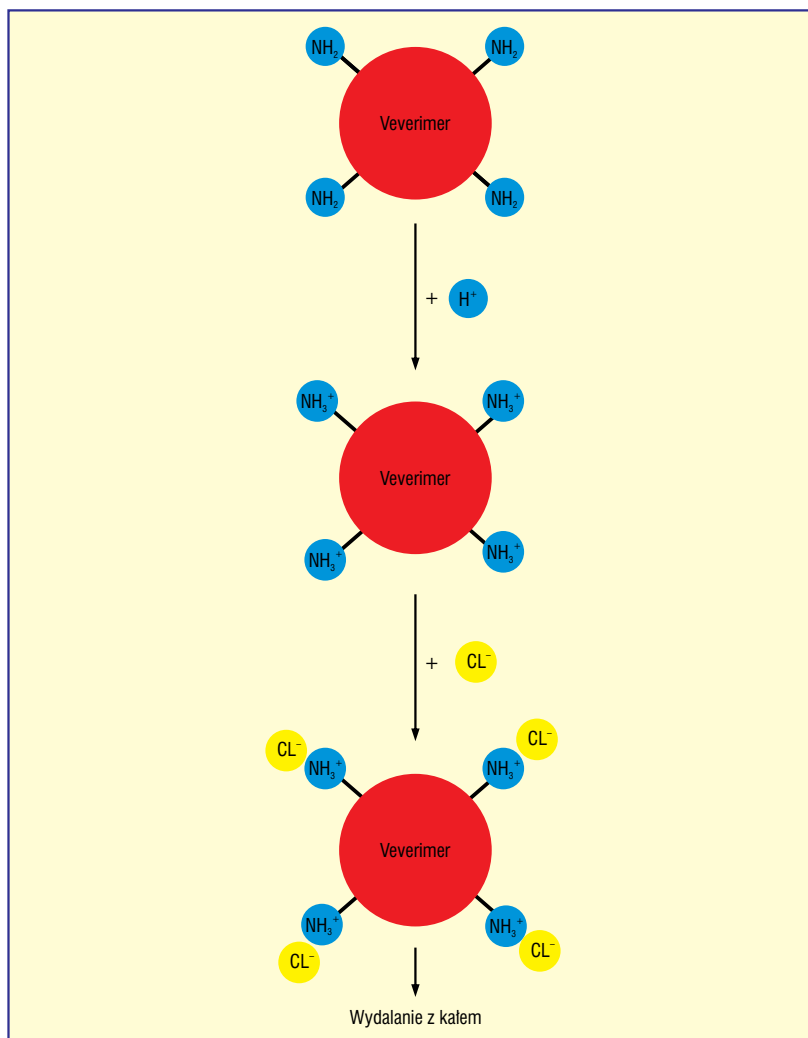
Wesson i wsp. w randomizowanym wieloosrodkowym badaniu z podwójnie ślepą próbą i z użyciem placebo oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania veverimeru u chorych z PChN. Badaniem objęto 217 chorych z PChN i z eGFR w zakresie  $20-40$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz stężeniem wodorowęglanów w surowicy w prze-

dziale 16–20 mmol/l. Chorym przez 12 tygodni podawano veverimer w dawce 6 g/d. lub placebo. Podawanie veverimeru prowadziło do zwiększenia stężenia wodorowęglanów w surowicy o 4,5 mmol/l. Normalizację stężenia wodorowęglanów w surowicy osiągnięto u 50% chorych z PChN. Do najczęstszych objawów niepożądanych po zastosowaniu veverimeru należały biegunka (9%), hiperkaliemia (10%) oraz ból głowy (6%) [68].

W badaniu tym autorzy wykazali istotną poprawę rokowania (tj. rzadsze osiągnięcie złożonego punktu końcowego: liczba zgonów, konieczność nerkowej terapii zastępczej lub zmniejszenie eGFR o więcej niż 50%) u chorych leczonych veverimerem w porównaniu z przyjmującymi placebo (odpowiednio 4% vs 12%) [68]. Uzyskane wyniki otwierają nowe perspektywy leczenia kwasicy metabolicznej w PChN.

## PODSUMOWANIE

1. Kwasica metaboliczna występuje u około 20% chorych z PChN.
2. Częstość kwasicy metabolicznej u chorych z PChN wzrasta wraz ze zmniejszeniem GFR.
3. Kwasica metaboliczna przyspiesza postęp PChN.
4. Leczenie kwasicy metabolicznej wodorowęglanem sodu zwalnia postęp PChN i jest dobrze tolerowane.
5. Znaczenie cytrynianu sodu, veverimeru i diety bogatej w owoce i warzywa w leczeniu kwasicy metabolicznej u chorych z PChN wymaga dalszych badań klinicznych.



Rycina 7. Mechanizm działania veverimeru

**Konflikt interesów:** Marcin Adamczak otrzymał honoraria za wykłady od firmy SANUM. Pozostali autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## STRESZCZENIE

Kwasicę metaboliczną u chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) rozpoznaje się wówczas, gdy stężenie wodorowęglanów w osoczu lub krwi żyłnej jest mniejsze niż 22 mmol/l. Kwasica metaboliczna występuje u około 20% chorych z PChN, zwykle w sytuacji gdy przesączanie kłębuszkowe obniża się poniżej wartości 20–30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. W jej następstwie dochodzi do upośledzenia czynności wielu układów i narządów, a także nasilenia postępu PChN. W leczeniu farmakologicznym kwasicy metabolicznej u chorych z PChN stosuje się obecnie głównie wodorowęglan sodu. Nowym lekiem wyko-

rzystywanym w tym wskazaniu jest zaś veverimer. Lek ten, przyjmowany doustnie, wiąże jony wodorowe w obrębie jelit, a następnie jest wydalany z ustroju z kałem. W badaniach klinicznych wykazano, że veverimer istotnie zwiększa stężenie jonów wodorowęglanowych w surowicy u chorych z PChN i współistniejącą kwasicą metaboliczną. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie zagadnień dotyczących epidemiologii, patogenezы oraz diagnostyki, leczenia i zapobiegania kwasicy metabolicznej u chorych z PChN.

Forum Nefrol 2020, tom 13, nr 4, 214–227

**Słowa kluczowe:** kwasica metaboliczna, przewlekła choroba nerek, wodorowęglan sodu, veverimer



1. Koepfen B.M. The kidney and acid-base regulation. *Adv. Physiol. Educ.* 2009; 33: 275–281.
2. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013; 3.
3. Di Iorio B.R., Bellasi A., Raphael K.L. i wsp. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. *J. Nephrol.* 2019; 32: 989–1001.
4. Adamczak M., Madziarska K., Masajtis-Zagajewska A. i wsp. Diagnostyka i leczenie kwasicy metabolicznej u chorych z przewlekłą chorobą nerek — opinia ekspertów. *Nefrol. Dial. Pol.* 2017; 21: 105–109.
5. Kraut J.A., Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am. J. Kidney Dis.* 2005; 45: 978–993.
6. Raphael K.L. Metabolic acidosis in CKD: core curriculum 2019. *Am J. Kidney Dis.* 2019; 74: 263–275.
7. Adamczak M., Masajtis-Zagajewska A., Mazanowska O. i wsp. Diagnosis and treatment of metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease — position statement of the working group of the Polish Society of Nephrology. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43: 959–969.
8. Raphael K., Zhang Y., Ying J. i wsp. Prevalence of and risk factors for reduced serum bicarbonate in chronic kidney disease. *Nephrology* 2014; 19: 648–654.
9. Skiba K., Gojowy D., Szotowska M. i wsp. Metabolic acidosis in kidney transplant recipients. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2018; 128: 587–593.
10. Kuczera P., Ciastoń-Mogilska D., Oślizło B. i wsp. The prevalence of metabolic acidosis in patients with different stages of chronic kidney disease — single center study. *Kidney Blood Press Res.* 2020; 45: 863–872.
11. Harambat J., Kunzmann K., Azukaitis K. i wsp. Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017; 92: 1507–1514.
12. Viswanathan G., Sarnak M.J., Tighiouart H. i wsp. The association of chronic kidney disease complications by albuminuria and glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis. *Clin. Nephrol.* 2013; 80: 29–39.
13. Stancu S., Mircescu G., Mocanu A. i wsp. Metabolic acidosis of chronic kidney disease and cardiovascular disorders. *Mædica (Buchar)* 2018; 13: 267–272.
14. Sebastian A., Schambelan M., Lindenfeld S. i wsp. Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297: 576–583.
15. van Nieuwkoop C., Ijpelaar D.H., Bolk J.H. Treating proteinuria in a diabetic patient despite hyperkalaemia due to hyporeninæmic hypoaldosteronism. *Neth. J. Med.* 2007; 65: 75–77.
16. Levine D.Z., Iacovovitti M., Burns K.D. i wsp. Distal tubule bicarbonate reabsorption in intact and remnant diabetic kidneys. *Kidney Int.* 2000; 57: 544–549.
17. Scialla J.J., Anderson C.A. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 141–149.
18. Goraya N., Wesson D.E. Kidney response to the spectrum of diet-induced acid stress. *Nutrients* 2018; 10: E596.
19. Scialla J.J., Appel L.J., Astor B.C. i wsp. Estimated net endogenous acid production and serum bicarbonate in African Americans with chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 1526–1532.
20. Goraya N., Simoni J., Sager L. i wsp. Urine citrate excretion as a marker of acid retention in patients with chronic kidney disease without overt metabolic acidosis. *Kidney Int.* 2019; 95: 1190–1196.
21. Mitch W.E. Metabolic and clinical consequences of metabolic acidosis. *J. Nephrol.* 2006; 19: 70–75.
22. Kalantar-Zadeh K., Mehrotra R., Fouque D. i wsp. Metabolic acidosis and malnutrition–inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin. Dial.* 2004; 17: 455–465.
23. Mak R.H. Effect of metabolic acidosis on branched-chain amino acids in uremia. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 319–322.
24. Bellocq A., Suberville S., Philippe C. i wsp. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages — evidence for involvement of nuclear factor kappa B activation. *J. Biochem.* 1998; 273: 5086–5092.
25. Eustace J.A., Astor B., Muntner P.M. i wsp., Coresh Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004; 65: 1031–1040.
26. Brüngger M., Hulter H.N., Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int.* 1997; 51: 216–221.
27. Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K., Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2005; 95: 21–27.
28. Soniklan M., Gogusev J., Zingraff J. i wsp. Potential effect of metabolic acidosis on  $\beta_2$ -microglobulin generation: in vivo and in vitro studies. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 350–356.
29. Mak R.H. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int.* 1998; 54: 603–607.
30. Bellasi A., Di Micco L., Santoro D. i wsp. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2016; 17: 158.
31. Williams R.S., Kozan P., Samochoa-Bonet D. The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. *Biochimie* 2016; 124: 171–177.
32. Mak R.H. Effect of metabolic acidosis on hyperlipidemia in uremia. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 891–893.
33. Iglesias P., Diez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2009; 160: 503–515.
34. Mizumoto C., Kawabata H., Uchiyama T. i wsp. Acidic milieu augments the expression of hepcidin, the central regulator of iron homeostasis. *Int. J. Hematol.* 2012; 96: 701–709.
35. Babbitt J.L., Lin H.Y. Mechanism of anaemia in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 23: 1631–1634.
36. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M. i wsp. Can acidosis and hyperphosphataemia result in increased erythropoietin dosing in haemodialysis patients? *Nephrology* 2006; 11: 394–399.
37. Kim H., Kang E., Ryu H. i wsp. Metabolic acidosis is associated with pulse wave velocity in chronic kidney disease: results from the KNOW-CKD study. *Sci. Rep.* 2019; 9: 16139.
38. Kendrick J., Shah P., Andrews E. i wsp. Effect of treatment of metabolic acidosis on vascular endothelial function in patients with CKD: a pilot randomized cross-over study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2018; 13: 1463–1470.
39. Goraya N., Wesson D.E. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26: 1133–1138.



- ney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2019; 28: 267–277.
40. Wesson D.E., Nathan T., Rose T. i wsp. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int.* 2007; 71: 210–217.
  41. Phisitkul S., Hacker C., Simoni J. i wsp. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int.* 2008; 73: 192–199.
  42. Tammam G., Zacchia M., Zona E. i wsp. Acute and chronic effects of metabolic acidosis on renal function and structure. *J. Nephrol.* 2018; 31: 551–559.
  43. 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: 667–675.
  44. Sun X., Reisz J., Molina P. i wsp. Exogenous acid loads increase ROS production by the kidney. *JASN* 2013; 24: 245A (abstract TH-P0637).
  45. Ng H.Y., Chen H.C., Tsai Y.C. i wsp. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am. J. Nephrol.* 2011; 34: 55–63.
  46. Dobre M., Yang W., Chen J. i wsp. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 62: 670–678.
  47. Gojowy D., Skiba K., Bartmańska M. i wsp. Is metabolic acidosis a novel risk factor for long term graft survival in after kidney transplantation. *Kidney Blood Press. Res.* 2020; 45: 702–712.
  48. Park S., Kang E., Park S. i wsp. Metabolic acidosis and long-term clinical outcomes in kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28: 1886–1897.
  49. Scialla J., Appel L., Astor B. i wsp. Net endogenous acid production is associated with a faster decline in GFR in African Americans. *Kidney Int.* 2012; 82: 106–112.
  50. Toba K., Hosojima M., Kabasawa H. i wsp. Higher estimated net endogenous acid production with lower intake of fruits and vegetables based on a dietary survey is associated with the progression of chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019; 20: 421.
  51. Raphael K.L., Zhang Y., Wei G. i wsp. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28: 1207–1213.
  52. Navaneethan S.D., Schold J.D., Arrigain S. i wsp. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 6: 2395–2402.
  53. 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: 1232–1237.
  54. de Brito-Ashurst I., Varaganam M., Raftery M.J. i wsp. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 20: 2075–2084.
  55. Alva S., Divyashree M., Kamath J. i wsp. A study on effect of bicarbonate supplementation on the progression of chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.* 2020; 30: 91–97.
  56. Phisitkul S., Khanna A., Simoni J. i wsp. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int.* 2010; 77: 617–623.
  57. Ziomber A., Machnik A., Dahlmann A. i wsp. Sodium-, potassium-, chloride-, and bicarbonate-related effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in deoxycorticosterone acetate-treated rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008; 295: 1752–1763.
  58. Kunes J., Zicha J., Jelínek J. The role of chloride in deoxycorticosterone hypertension: selective sodium loading by diet or drinking fluid. *Physiol. Res.* 2004; 53: 149–154.
  59. Luft F.C., Steinberg H., Ganten U. i wsp. Effect of sodium chloride and sodium bicarbonate on blood pressure in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci (Lond).* 1988; 74: 577–585.
  60. Luft F.C., Zemel M.B., Sowers J.A. i wsp. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man. *J. Hypertens.* 1990; 8: 663–670.
  61. Husted F.C., Nolph K.D., Maher J.F. NaHCO<sub>3</sub> and NaCl tolerance in chronic renal failure. *J. Clin. Invest.* 1975; 56: 414–419.
  62. Gojowy D., Surma S., Skiba S. i wsp. Efficacy and tolerability of sodium bicarbonate therapy in patients long term after kidney transplantation with metabolic acidosis. *Transplant Proc. Wysłane do druku.*
  63. Dobre M., Yang W., Pan Q. i wsp. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J. Am. Heart Assoc.* 2015; 4: e001599.
  64. Sebastian A., Frassetto L.A., Sellmeyer D.E. i wsp. Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural Homo sapiens and their hominid ancestors. *Am. J. Clin. Nutr.* 2002; 76: 1308–1316.
  65. Goraya N., Simoni J., Jo C. i wsp. Dietary acid reduction with fruits and vegetables or bicarbonate attenuates kidney injury in patients with a moderately reduced glomerular filtration rate due to hypertensive nephropathy. *Kidney Int.* 2012; 81: 86–93.
  66. Goraya N., Simoni J., Jo C.H. i wsp. Treatment of metabolic acidosis in patients with stage 3 chronic kidney disease with fruits and vegetables or oral bicarbonate reduces urine angiotensinogen and preserves glomerular filtration rate. *Kidney Int.* 2014; 86: 1031–1038.
  67. Goraya N., Simoni J., Jo C.H. i wsp. 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: 371–381.
  68. Wesson D.E., Mathur V., Tangri N. i wsp. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 1417–1427.