

МЕТАБОЛИТНА АЦИДОЗА ПРИ ХРОНИЧНИ БЪБРЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ – ПРИЧИНИ И ПОСЛЕДИЦИ

Д. Йонова и В. Папазов

Клиничен център по диализа, Медицински университет – София

METABOLIC ACIDOSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE – PATHOGENESIS AND CONSEQUENCES

D. Yonova and V. Papazov

University Clinical Dialysis Center, Medical University – Sofia

<p>Резюме:</p> <p>Ключови думи:</p> <p>Адрес за кореспонденция:</p>	<p>Алкално-киселинното равновесие се поддържа от естественото отделяне на въглеродния диоксид от белите дробове (което намалява парциалното налягане на въглеродния диоксид) и отделянето на нелетливи киселини чрез бъбреците (което повлиява плазмената концентрация на бикарбонатите). Концентрацията на водородни йони в кръвта се определя от съотношението на въглероден диоксид (pCO₂) и концентрацията на бикарбонатите в плазмата. Повечето хора всеки ден произвеждат около 15 000 mmol pCO₂ и 50 до 100 mEq (милиеквивалента) нелетливи киселини. Този обзор се отнася до ацидозата при хронични бъбречни заболявания.</p> <p>алкално-киселинно равновесие, въглероден диоксид, плазмена концентрация на бикарбонати, хронично бъбречно заболяване, хемодиализа</p> <p><i>Проф. Диана Йонова, Клиничен център по диализа, Медицински университет, ул. „Св. Г. Софийски“ № 1, 1431 София, e-mail: yonovad@abv.bg</i></p>
<p>Summary:</p> <p>Key words:</p> <p>Address for correspondence:</p>	<p>Acid-base balance is maintained by natural elimination of carbon dioxide by the lungs (which affects the partial pressure of carbon dioxide) and normal excretion of nonvolatile acid by the kidneys (which affects the plasma bicarbonate concentration). The hydrogen ion concentration of the blood is determined by the ratio of the PCO₂ and plasma bicarbonate concentration. Most individuals produce approximately 15000 mmol of carbon dioxide and 50 to 100 mEq of nonvolatile acid each day. This review concerns the problems of acidosis in chronic kidney disease.</p> <p>acid-base balance, carbon dioxide, plasma bicarbonate concentration, chronic kidney disease, hemodialysis</p> <p><i>Prof. Diana Yonova, M. D., University Clinical Dialysis Center, Medical University, 1, Sv. G. Sofiyski St., Bg – 1431 Sofia, e-mail: yonovad@abv.bg</i></p>

Алкално-киселинният баланс обикновено се поддържа чрез бъбречната екскреция на дневното натоварване с киселини (около 1 mEq/L/kg дневно, получени предимно от генериране на сярна киселина по време на метаболизма на сярна-съдържащи аминокиселини) [1, 2]. Премахване на това киселинно натоварване се постига чрез екскреция на водородни йони с урината, като титруеми киселини или като амоняк [3, 4, 5]. Баланс, близък до нормален, може да се поддържа дори ако киселинното натоварване е леко повишено, тъй като нетната киселинна ек-

креция се повишава по адекватен начин, главно чрез повишено производство и екскреция на амоняк [5, 6].

Метаболитна ацидоза може да се развива в резултат на един или повече от следните патофизиологични процеси:

- Увеличено производство на нелетливи киселини.
- Повишена загуба на бикарбонати.
- Намалена бъбречна екскреция на киселини.

Метаболитната ацидоза обикновено се свързва с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ). Тъй като броят на функциониращите нефрони намаляват при ХБЗ, киселинната екскреция се поддържа първоначално с увеличаване на отделянето на амониеви йони в нефроните. Въпреки това общата амониева екскреция започва да пада, когато скоростта на гломерулната филтрация (ГФ) е под 40-50 ml/min. На това ниво на бъбречната функция амониевата екскреция за общата ГФ е три до четири пъти над нормалната, което предполага, че нарушаването ѝ е причинено от твърде малкото действащи нефрони, а не от нарушената функция в оставащите нефрони [6, 7, 8]. Редуциране функцията на бъбреците при ХБЗ води до задържане на водородните йони. В допълнение към намаляването на амониевата екскреция намалява отделянето на титруеми киселини (предимно като фосфорна киселина) и това също може да играе роля в патогенезата на метаболитната ацидоза при пациенти с напреднало бъбречно заболяване. Диетичните фосфатни ограничения и употребата на орални фосфат-свързващи вещества (за предотвратяване на хиперфосфатемия) водят до намаляване на фосфатната екскреция [8, 9].

Задържаните киселини са буферирани с бикарбонати в извънклетъчната течност, от тъканни буфери и от костите. С влошаване на бъбречната функция обаче, може да се развие прогресираща метаболитна ацидоза и ацидемия [6, 10, 11, 12]. Серумната концентрация на бикарбонат под 22 mEq/L например се среща в < 5% при 1 и 2 степен ХБЗ и нараства линейно до около 25% при пациенти с преддиализния 5 стадий на ХБЗ [12, 13, 14]. Когато пациентът достигне краен стадий на бъбречно заболяване, плазмената концентрация на бикарбонати има тенденция да се стабилизира между 12 и 20 mEq/L. Ниво под 10 mEq/L е необичайно, тъй като буферирани на неразпределените водородни йони предотвратява прогресивния спад в концентрацията на плазмения бикарбонат. Обикновено анионният резерв се поддържа около нормата до късните етапи на ХБЗ, когато вече започва да се увеличава поради задържането на фосфатни, сулфатни, уратни и пуратни аниони [7, 12, 15].

Започването на бъбречна заместителна терапия (диализа) обикновено води до подобряване на метаболитната ацидоза в резултат на допълнителното натоваарване на пациента с бикарбонати от диализния разтвор. Въпреки това метаболитната ацидоза може да не бъде напълно компенсирана при болни, които имат висока ацидемия поради диета, съдържаща по-

големи количества животински протеини. Някои пациенти на диализно лечение имат фалшиво ниски плазмени нива на бикарбонати. Ако кръвните проби се транспортират от клиниката по диализа към клиничната лаборатория продължително време, забавеното центрофугиране на пробата може да доведе до увеличаване на производството на млечна киселина от кръвните клетки; това може изкуствено да намали концентрацията на плазмени бикарбонати [14, 15].

Малък брой пациенти с терминална степен ХБЗ имат нормална плазмена концентрация на бикарбонати и аниони. Намаленото дневно натоваарване с киселини, причинено от намален прием на протеини (които намаляват генерирането на киселини и сулфати) и/или повишен прием на плодове (който осигурява цитратите в тях да се превръщат в бикарбонати) са най-вероятното обяснение. По неизяснени причини повечето пациенти с терминален стадий ХБЗ, които имат нормална плазмена концентрация на бикарбонати и аниони, имат захарен диабет. Добавъчната метаболитна алкалоза (както се случва при повръщане или диуретично лечение) е друг фактор, който може да нормализира плазмената концентрация на бикарбонати в състояния на напреднала бъбречна недостатъчност. В тази ситуация, въпреки нормалните бикарбонати, анионите са повишени [14, 16].

При пациенти с бъбречна трансплантация често се наблюдава умерена метаболитна ацидоза, въпреки че нарушенията на уринарното ацидифициране, свързани с ХБЗ, често отзвучават след имплантирането на алографта. В едно от най-големите проучвания средната серумна концентрация на бикарбонати е 22 mEq/L сред 823 избрани на случаен принцип пациенти с бъбречна трансплантация, почти 60% от които имат нива, по-малки от 24 mEq/L [17]. Намалената бъбречна функция, увеличените паратиреоиден хормон и фосфатни нива и намалените серумни нива на албумини и калций са свързани с по-ниски нива на бикарбонатите [18, 19].

Потенциалните механизми, отговорни за метаболитна ацидоза след трансплантация, включват развитието на бъбречна тубулна ацидоза (поради прилагането на калциневринови инхибитори като циклоспорин и такролимус, различна хиперкалиемия, хиперкалциемия, нарушен цитратен метаболизъм и други тубулни дисфункции) [18, 20].

Хроничната метаболитна ацидоза при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) може да предизвика различни патофизиологични промени [8, 11]:

- Костна резорбция и остеопения.
- Повишен мускулен белтъчен катаболизъм.
- Влошаване на вторичен хиперпаратиреоидизъм.

• Намаляване на дихателните резерви и изчерпване на буферните системи, в резултат на което се увеличава тежестта на острите, едновременно протичащи заболявания.

• Намаляване активността на Na^+ - K^+ -АТ-фосфатаза в еритроцитите и миокарда, което би могло да навреди на контрактилността на миокарда и да доведе до сърдечна недостатъчност.

• Нарушения в ендокринната система, като увеличена резистентност към растежния хормон и инсулина и хипертриглицеридемия.

- Системно възпаление.
- Хипотония и физическо неразположение.

Повечето проучвания при пациенти в предиаализен стадий на ХБЗ и терминална ХБН показват значима връзка на метаболитна ацидоза с по-висока смъртност. Следващите изследвания са представителни:

• В проучване на 1240 военни ветерани в предиаализен стадий на ХБЗ, тези, чийто серумен бикарбонат е $< 22 \text{ mEq/L}$, са имали значително по-висок риск от смърт в сравнение с тези, чийто бикарбонат е от 26 до 29 mEq/L [20].

• При 3939 пациенти с ХБЗ, 2-4-ти стадий процентът на смъртност, проследен за четири години, е по-висок сред болните с нива на серумен бикарбонат, по-малки или равни на 22 mEq/L , в сравнение с $> 26 \text{ mEq/L}$ (приблизително 3% срещу 2%). Значимостта на тази зависимост намалява след отчитане и на други рискови фактори [13].

• В проучване на 56 385 пациенти на поддържаща хемодиализа процентът на смъртност в двугодишен период е най-нисък сред тези, чийто серумен бикарбонат е от 17 до 19 mEq/L . Въпреки това, както е отбелязано по-горе, повечето пациенти на диализа имат нисък серумен бикарбонат; нормални концентрации бикарбонат обикновено отразяват намален прием на протеини и недохранване. След контролиране техния анализ за маркери на неправилно хранене авторите са установили, че пациентите със серумен бикарбонат $< 22 \text{ mEq/L}$ са имали значително по-голям риск от смърт в сравнение с пациенти с по-високи стойности [16].

Проучванията, свързани с прогресията на ХБЗ в предиаализен стадий, са установили, че по-ниски серумни бикарбонати са свързани с по-висок риск от прогресивна загуба на бъбречната функция. Следващите примери илюстрират обхвата на резултатите.

Сред 1094 пациенти с ХБЗ, които участват в Африканско-американско изследване за бъбречни заболявания, спад от 50% на гломерулната филтрация е приблизително три пъти по-често при пациенти, чийто серумен бикарбонат е $< 20 \text{ mEq/L}$ в сравнение с тези с $> 25 \text{ mEq/L}$. След включване и на други важни фактори серумен бикарбонат от 28 до 30 mEq/L се свързва с най-малък риск от бъбречни увреждания [11].

В друго проучване на 5422 пациенти в градска медицинска клиника се сравняват тези със серумен бикарбонат $\leq 22 \text{ mEq/L}$, и тези с 25 до 26 mEq/L . Намира се значително повишен риск за прогресия на бъбречно заболяване (определено като намаление с 50% на гломерулната филтрация или спадането ѝ под 15 ml/min/1.73 m^2) [13].

Сред 3939 пациенти в проучването на пациенти с ХБЗ, по-нисък серумен бикарбонат е значимо свързан с по-висок риск от развитие на терминална ХБН [11].

При 632 пациенти, включени в Африканско-американското изследване за бъбречни заболявания, по-високото нетно производство на ендогенни киселини се свързва с по-бърз годишен спад на гломерулната бъбречна филтрация [13].

По-ниският серумен бикарбонат е свързан също с прогресивна загуба на бъбречната функция сред хората без ХБЗ. Като пример, в мултиетническо население от 5810 лица с изходна $\text{GF} \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ е открит значително повишен риск за бърз спад на бъбречната функция при тези, чийто серумен бикарбонат е $< 21 \text{ mEq/L}$ (т.е. загуба на GF с повече от 5% годишно), в сравнение с онези, при които бикарбонатът е 23-24 mEq/L [21].

Връзката между метаболитната ацидоза и по-бързата прогресия на ХБЗ не е ясна и не може да бъде причинно-следствена. Тя може да се дължи поне отчасти на адаптивен отговор на оцелелите нефрони при загуба на съседните им нефрони. Метаболитната ацидоза усилва адаптивното увеличаване на отделянето на амоняк в нефрона, което е свързано с активиране на системата на комплемента, ренин-ангиотензиновата система и с повишено бъбречно производство на ендотелин-1, всеки от тези елементи може да предизвика тубулоинтерстициално възпаление и хронично увреждане на бъбрека [12, 13].

Ендотелин-1 може да играе важна роля в нефротоксичността, свързана с метаболитната ацидоза. При плъхове например метаболитната ацидоза, индуцирана чрез частична нефректомия или диетична добавка, увеличава бъбречния ендотелин-1 и прогресията на намаляване

бъбречната функция. Ендотелин-рецепторни антагонисти и бикарбонатни добавки намаляват нефротоксичността на ацидозата. Ефектът е позначим с добавки на бикарбонат, което предполага, че и други фактори в допълнение към ендотелин-1 допринасят за бъбречното увреждане [13, 14].

Друг потенциален механизъм включва активиране на ренин-ангиотензиновата система, което е важно за подкисляване на урината, но може да доведе до протеинурия, бъбречно увреждане, и прогресивно ХБЗ [13, 14, 15].

Лечение на метаболитната ацидоза при ХБЗ: деца с ацидемия се третират с бикарбонатна терапия, защото ацидемията нарушава нормалния растеж. Екзогенното алкализизиране обаче не се използва за лечение на обща лека ацидемия (артериално рН над 7.25) в асимптомни възрастни с бъбречно заболяване, ако има опасения, че повишеният прием на натрий ще предизвика обемно обременяване на кръвното русло и обостряне на хипертонията, които обикновено присъстват при ХБЗ, или че повишаването на рН може да предизвика тетания при пациенти с хипокалциемия [21, 22, 23]. Въпреки това натриевият бикарбонат води до много по-малко задържане на натрий и повишение на кръвното налягане от натриевия хлорид в сравними дози. Факторите, отговорни за тази разлика между бикарбонат и хлорид, не са напълно изяснени, въпреки че подобен феномен може да се демонстрира при пациенти със солчувствителната хипертония, които имат нормална бъбречна функция [24, 25, 26].

В съгласие с KDIGO от 2013 г. при пациенти с ХБЗ и метаболитна ацидоза алкализираща терапия (обикновено с натриев бикарбонат) се използва за поддържане на концентрацията на серумния бикарбонат в нормалните граници (от 23 до 29 mEq/L). Горната граница на този целеви диапазон е по-малко ясна, отколкото долната граница, особено след като графичното изражение между серумния бикарбонат и смъртността има U-образна форма [11, 27].

За алкализираща терапия обикновено се използва натриев бикарбонат или натриев цитрат (цитратът бързо метаболизира в черния дроб до бикарбонат), обикновено в доза от 0,5 до 1 mEq/kg на ден. Натриевият цитрат трябва да се избягва при пациенти, приемащи алуминиеви препарати, като алуминий-съдържащи антиациди. Нежеланите физиологични последици, свързани с метаболитна ацидоза при болни с ХБЗ (освен връзката ѝ с увеличаване смъртността при тях) и ползите от алкализацията са в следните насоки [20, 22, 28]:

- прогресията на ХБЗ
- здравето на костите
- хранителния статус.

Две проучвания показват ползата от алкализираща терапия при пациенти с лека степен ХБЗ, които не са имали метаболитна ацидоза (серумен бикарбонат 22 до 24 mEq/L). 120 рандомизирани пациенти със средна стойност на гломерулна филтрация 75 ml/min/1.73 m² и албумин/креатининово съотношение > 300 mg/g са третирани с натриев бикарбонат, натриев хлорид (всеки в 0.5 mEq/kg на ден) или с плацебо пет години. Годишният темп на спад в ГФ е малък, но значително по-малък в групата на натриевия бикарбонат (-1,5 ml/min/1.73 m²) в сравнение с натриев хлорид и плацебо-групите (-2.0 и -2.1 ml/min/1.73 m², съответно) [25]. Второто проучване е проведено при 108 рандомизирани пациенти с трета степен ХБЗ (ГФ 30 до 59 ml/min/1.73 m²), разделени в група без алкализация, група на терапия с натриев бикарбонат или – с плодове и зеленчуци, предизвикващи алкализация. За 3 години ГФ намалява значимо по-малко при групата, на която се прилага алкализация [27]. Тези изследвания на пациенти с ранни стадии ХБЗ показват, че алкалната терапия може да помогне за подобряване адаптивния отговор на бъбреците при намаляване броя на функциониращите им нефрони и запазване способността на работещите нефрони за отделяне дневното киселинно натоварване.

Костно буферизиране на част от излишните водородни йони е свързано с освобождаването на калций и фосфати от костта. Хипокалциурията е един от най-рано проявяващите се симптоми при бъбречна недостатъчност. Следователно калцият, освободен от костите, вероятно се губи с изпражненията. Предотвратяване на последващата хипокалциемия и отрицателния калциев баланс е необходимо за забавяне развитието на остеопения и вторичен хиперпаратиреоидизъм с последващо бъбречно костно заболяване [6, 21, 22, 23].

Едно проучване на 21 пациенти на поддържаща хемодиализа предполага, че корекция на метаболитната ацидоза подобрява метаболизма на костите. Пациентите са били рандомизирани в 2 групи: I гр. – на хемодиализа със стандартен диализатен разтвор (контролна група) и II гр. – с бикарбонат-обогатен разтвор. Предиализните концентрации на плазмен бикарбонат са отчетени 15.6 mEq/L и 24 mEq/L съответно. На 18-ия месец остеоидните и остеобластните повърхности и плазменото ниво ПТХ са намерени увеличени в контролната група (I гр.), но не са установени промени в пациентите, при които

е коригирана ацидозата (II гр.) [24, 25]. Подобна полза по отношение на подобряване на контрола на паратиреоидните жлези с бикарбонат-терапия е наблюдавана в рандомизирано проучване на пациенти с лека до умерена степен ХБЗ [20, 21].

Уремичната ацидоза може да увеличи разграждането на скелетната мускулна тъкан и намалява синтеза на албумин, което води до загуба на мускулна маса и мускулна слабост. Хиперкатаболните състояния, изглежда, се медиатират от ацидозата, отчасти чрез повишено отделяне на кортизол и намаляване отделянето на инсулин-подобен растежен фактор I (IGF-I) и чрез инхибиране на инсулина от фосфоинозитид-3-киназата, което води до загуба на телесна маса и мускулна слабост. Степента на увреждане на мускулите може да бъде засилена от прилагане на диета с ниско съдържание на протеин, която се използва в опит да се сведе до минимум прогресията на бъбречното заболяване [21, 23].

Тези аномалии в мускулната функция и/или албуминовия метаболизъм могат да бъдат повлияни от алкализираща терапия за коригиране на ацидозата, включително и на ацидоза при пациенти, подложени на постоянна хемодиализа. Алкализиращата терапия може да бъде от полза при деца, при които ацидемията може да допринесе за увреждане на растежа. Нарушената пулсова секреция на растежен хормон намалява производството и плазмените нива на IGF-I. То се дължи поне отчасти на нарушен чернодробен отговор на циркулиращия растежен хормон и намалена чернодробна информационна РНК за рецептора на растежния хормон. Подобряване на чувствителността на растежния хормон също е описано при възрастни, третирани с алкализиращи средства.

Алкалната терапия обикновено се състои от натриев бикарбонат или натриев цитрат (цитратът бързо се метаболизира до бикарбонат), обикновено в доза от 0,5 до 1 mEq/kg/ден. Обикновено се предпочита цитрат, който не води до подуване на корема, свързано с бикарбонатната терапия. Въпреки това натриевият цитрат трябва да се избягва при пациенти, приемащи алуминий-съдържащи антиациди, защото цитратът значително подобрява абсорбцията на чревния алуминий както чрез поддържане разтворимостта на алуминия (чрез образуване на алуминиев цитрат), така и чрез комплексиране с калций в чревния лумен; последващият спад в концентрацията на свободен калций може да увеличи пропускливостта на чревния епител, водещо до значително повишаване на пасивно-

то усвояване на алуминий. В резултат пациенти, приемащи алуминиеви антиацидни средства за контрол на хиперфосфатемия, са изложени на повишен риск от развитие на алуминиева интоксикация, ако те се третират с натриев цитрат, макар че алуминиеви фосфат-свързващи вещества се използват рядко. Метаболитната ацидоза може да се третира също, като се използва калциев цитрат, калциев ацетат или калциев карбонат. В допълнение, малко проучване на нормокалиемични пациенти в 4-ти стадий на ХБЗ показва, че промяна на диетата, за да се увеличи консумацията на плодове и зеленчуци (т.е. диета алкална пепел) увеличава серумните бикарбонати над изходното ниво, но в по-малка степен, отколкото при третиране с натриев бикарбонат. Тъй като тези диети са с високо съдържание на калий, този подход за лечение на пациенти с ХБЗ с метаболитна ацидоза е свързан с по-голям риск от хиперкалиемия. Ерго, специфичният режим трябва да бъде индивидуализиран според поносимостта на пациента, достъпността и индивидуалните съпътстващи заболявания и биохимични характеристики [26, 27, 28].

При пациенти на поддържаща диализа, алтернативен метод за коригиране на метаболитната ацидоза е да се повиши концентрацията на диализатния бикарбонат. Нива от порядъка на 42 mEq/L може да са необходими с хемодиализата, за да се преодолее уремичната ацидоза. Когато се изпълнява правилно, този режим обикновено се понася добре и не предизвиква значителна постдиализна алкалоза [24, 29, 30]. Въпреки това е възможно диализните разтвори, съдържащи по-големи количества бикарбонат или еквивалент (като ацетат или цитрат) да причинят значителна метаболитна алкалоза.

Библиография

1. Й о н о в а , Д. Рискови фактори за развитието на съдови калцификати при болните на хемодиализа. – Мед. преглед, 40, 2004, № 2, 24-27.
2. Й о н о в а , Д., Е. Възелов, И. Попов, И. Трендафилов, В. Папазов, М. Георгиев, И. Георгиева, Р. Бонева. Костни протеини и мекотъкани калцификати при болни с ХБЗ. – Мед. преглед, 2013, № 4, 14-17.
3. Й о н о в а , Д., Е. Възелов, И. Попов, И. Трендафилов, В. Папазов, И. Георгиева, Р. Бонева. Нови ефекти от старите уремични токсини. – Мед. преглед, 2014, № 1, 5-7.
4. B a i l e y , J. L. Metabolic acidosis: an unrecognized cause of morbidity in the patient with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005 Jun; S15.
5. G a r i b o t t o , G, Sofia A, Robaudo C et al. Kidney protein dynamics and ammoniagenesis in humans with chronic metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(6):1606.
6. K r a u t , J A, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(6):978.

7. Kopple, JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2005 Jun; S2.
8. Yonova, D. Vascular calcification and metabolic acidosis in end stage renal disease. *Hippokratia Journal*, 2009; 13 (3):139-141.
9. Kovcsdy, CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(8):3056-62.
10. Krieger, NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004; 13(4):423.
11. Raphael, KL, Zhang Y, Wei G et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(5):1207-13.
12. Ng, HY, Chen HC, Tsai YC et al. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol.* 2011; 34(1):55-63.
13. Dobre, M, Yang W, Chen J et al. (CRIC Investigators). 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(4):670.
14. Bommer, J, Locatelli F, Satayathum S et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2004;44(4):661.
15. 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.* 2011; 79(3):356-62.
16. Wu, DY, Shinaberger CS, Regidor DL 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(1):70-8.
17. Yakupoglu, HY, Corsenca A, Wahl P et al. Posttransplant acidosis and associated disorders of mineral metabolism in patients with a renal graft. *Transplantation.* 2007; 84(9):1151.
18. Schwarz, C, Benesch T, Kodras K et al. Complete renal tubular acidosis late after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21(9):2615-20.
19. Ambühl, PM. Posttransplant metabolic acidosis: a neglected factor in renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2007; 16(4):379-87.
20. Kovcsdy, 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(4):1232-7.
21. Driver, TH, Shlipak MG, Katz R et al. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):534.
22. Kovcsdy, CP, Kalantar-Zadeh K. Oral bicarbonate: renoprotective in CKD? *Nat Rev Nephrol.* 2010; 6(1):15-7.
23. Mathur, RP, Dash SC, Gupta N et al. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren Fail.* 2006; 28(1):1.
24. Kovcsdy, CP. Pathogenesis, consequences, and treatment of metabolic acidosis in chronic kidney disease. Ed. By Stern R. H. & Forman J. P., Rochester, NY, 2015.
25. Menon, V, Tighiouart H, Vaughn NS et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56(5):907-14.
26. Yaqoob, MM. Treatment of acidosis in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(3):342.
27. 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(3): 303.
28. Yonova, D., Popov I., Trendafilov I., Vazellov E., Papazov V., Georgiev M., Lubih L., Georgieva I., Stamenova V. Secondary hyperparathyroidism and oxidative stress in HD patients. 2012, Paris, France.
29. Goraya, N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. 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(5):1031-8.

Постъпил за печат на 5 април 2016 г.