

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ, ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

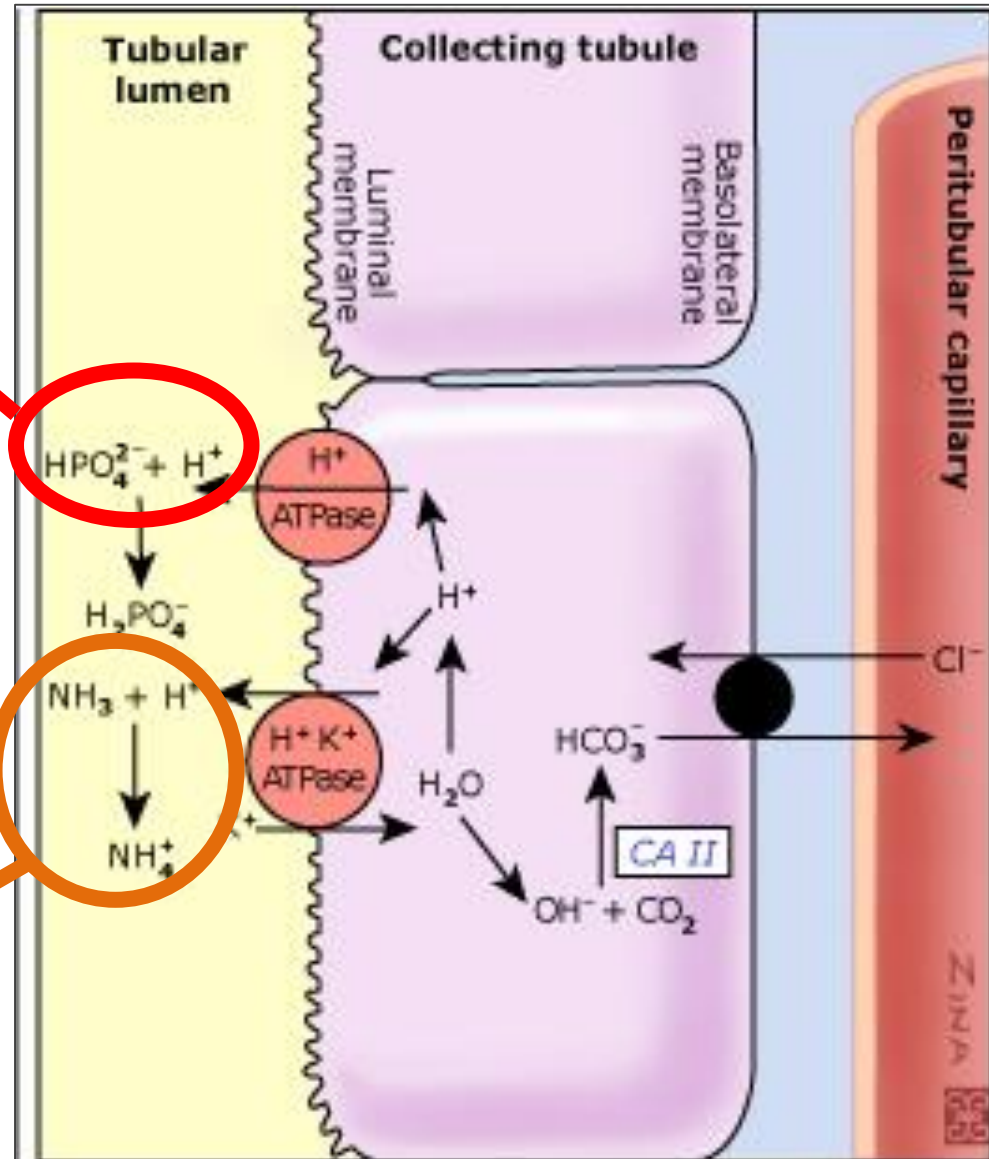
Χρυσόστομος Δημητριάδης, Νεφρολόγος
Επιμελητής Α' ΕΣΥ
Νεφρολογική Κλινική Α.Π.Θ.
Ιπποκράτειο ΓΠΝ Θεσσαλονίκης

ΧΝΝ και αποβολή ημερήσιου φορτίου οξέος

- Η αποβολή του ημερήσιου φορτίου υδρογονοκατιόντων από το μεταβολισμό είναι κυρίως λειτουργία του αθροιστικού σωληναρίου
- Για να παραμείνουν στα ούρα τα αποβαλλόμενα υδρογονοκατιόντα πρέπει να δεσμευθούν στον αυλό των ουροφόρων σωληναρίων από ρυθμιστικά διαλύματα
- Οι δύο κύριες ουσίες που δρουν ως τέτοιες στα ούρα είναι **η αμμωνία (που αποβάλλεται ως αμμώνιο)** και κυρίως τα **φωσφορικά**, στα οποία αναφερόμαστε ως **τιτλοποιήσιμη οξύτητα**

ΧΝΝ και αποβολή ημερήσιου φορτίου οξέος

Τιτλοποιήσιμη Οξύτητα



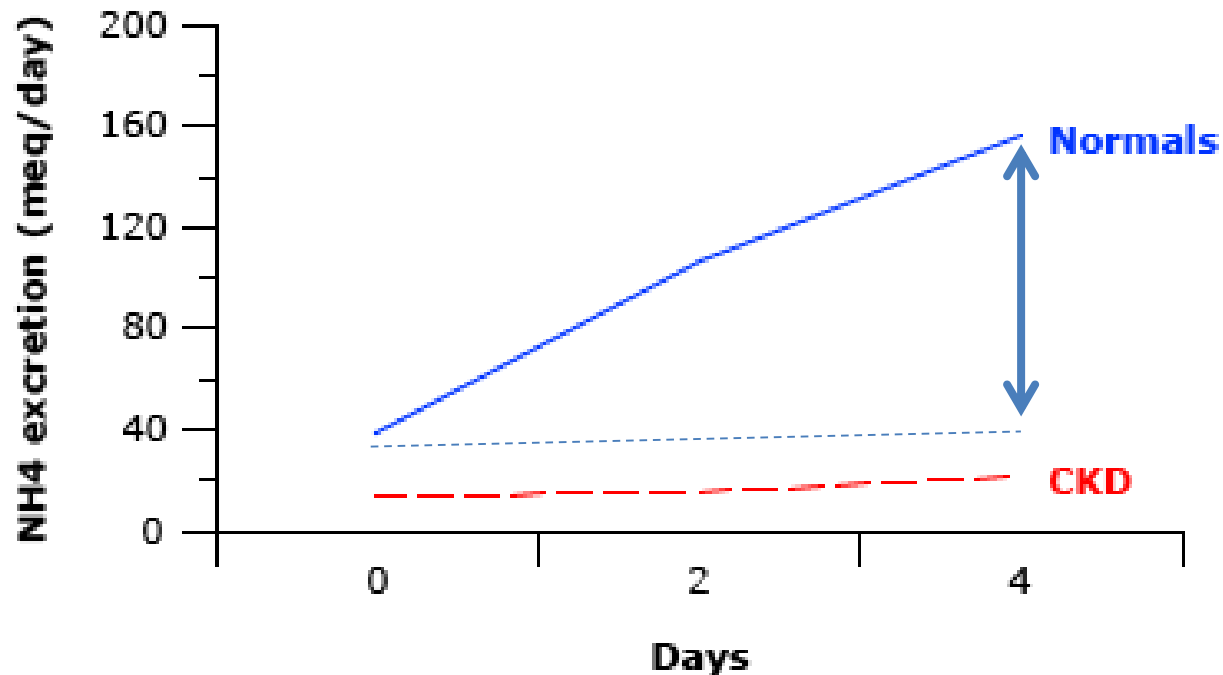
Αποβολή Αμμωνίου

ΧΝΝ και αποβολή φορτίου οξέος

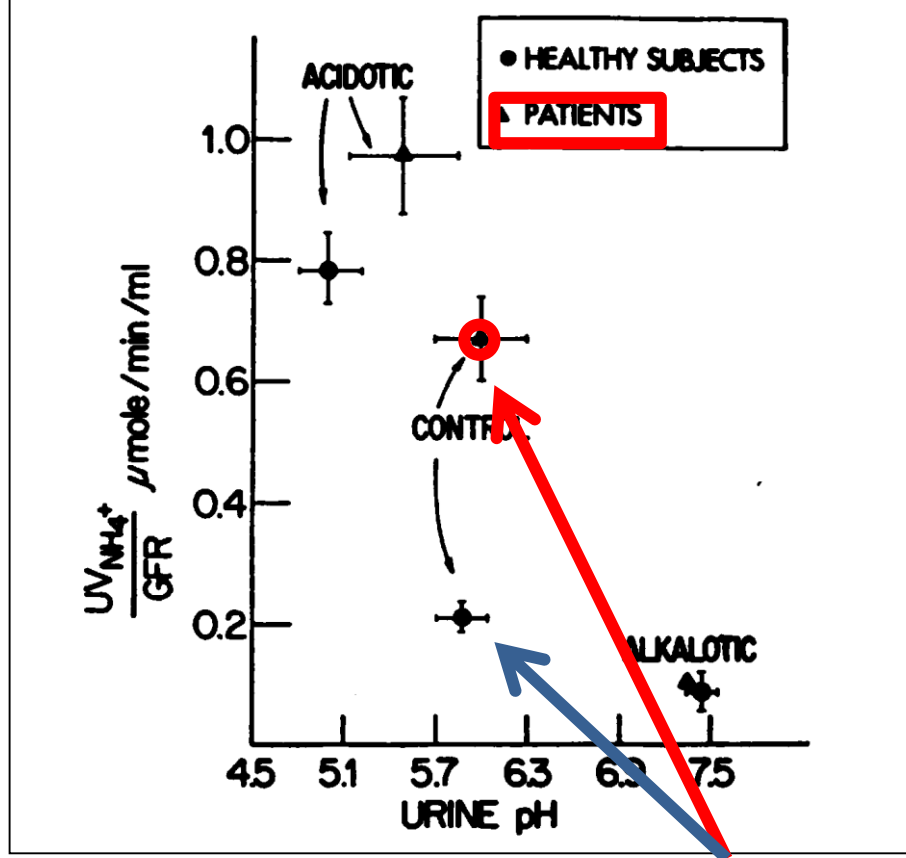
Μετά από χορήγηση οξέος:

Normals: 27 >>> 22 meq/L HCO_3^-

CKD: 22 >>> 14 meq/L HCO_3^-



XNN και αποβολή ημερήσιου φορτίου οξέος



Στη ΧΝΝ, η αποβολή αμμωνίου/GFR είναι 3-4 φορές μεγαλύτερη, άρα...

- Η αποβολή αμμωνίου ανά νεφρώνα έχει ήδη μεγιστοποιηθεί
- Η αδυναμία αντιρρόπησης οφείλεται στην ελάττωση του αριθμού των νεφρώνων

ΧΝΝ και αποβολή ημερήσιου φορτίου οξέος

- Καθώς ο αριθμός των νεφρώνων ελαττώνεται στη ΧΝΝ η αποβολή οξέος **αρχικά διατηρείται με την αύξηση της αποβολής αμμωνίου ανά νεφρώνα**
- Παρόλα αυτά, τελικά η νεφρική αποβολή αμμωνίου ελαττώνεται όταν χαθούν αρκετοί νεφρώνες (σε GFR ~40 to 50 ml/min)

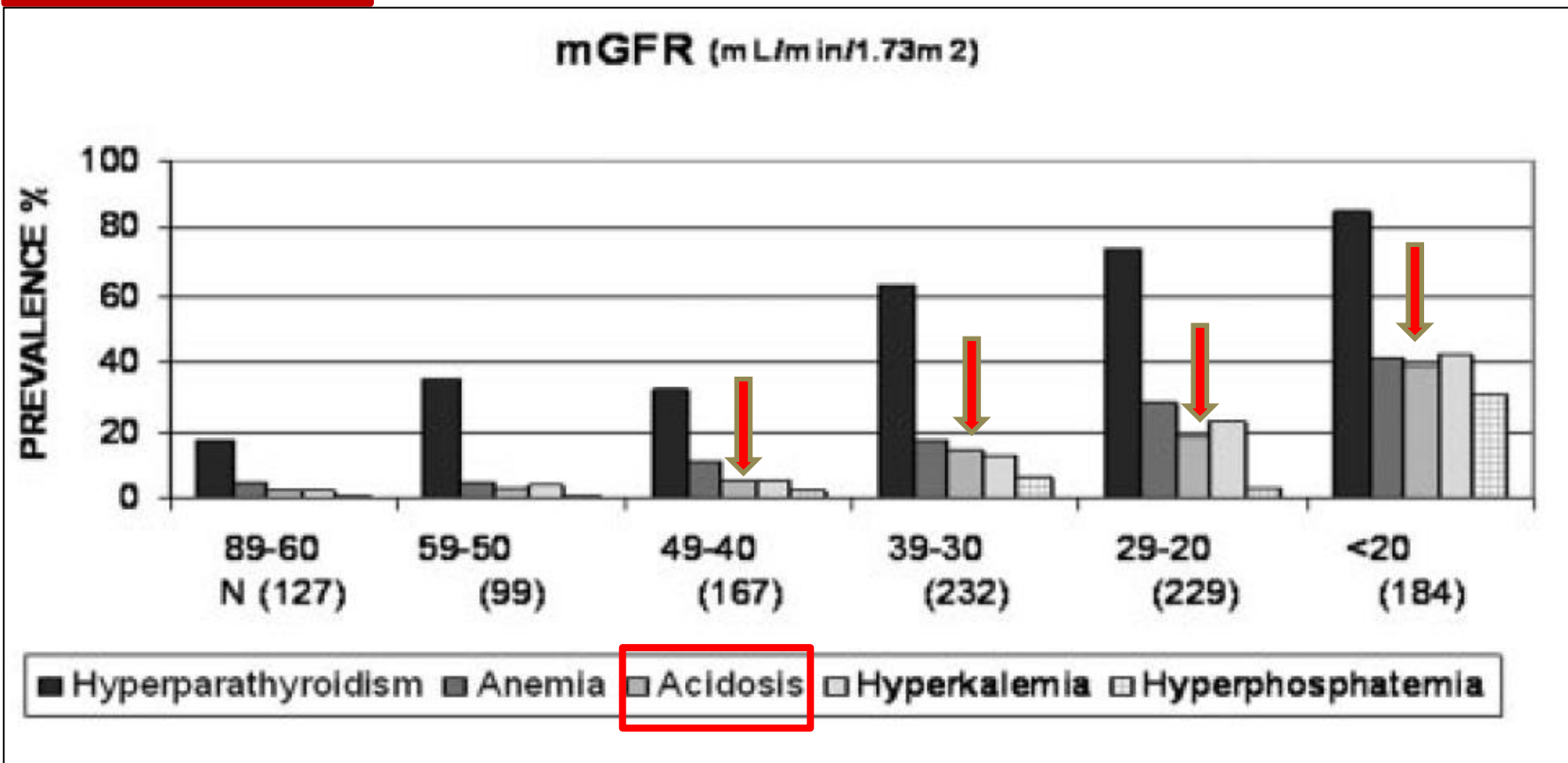
Σωληναριακό αντίστοιχο της υπερδιήθησης για την διατήρηση του GFR με την απώλεια σπειραμάτων ? !

- Παράλληλα, η συμβολή της τιτλοποιήσιμης οξύτητας, που έχει μικρή δυνατότητα αύξησης, παίζει όλο και λιγότερο ρόλο, καθώς ελαττώνεται η αποβολή φωσφορικών (GFR, δίαιτα, φωσφοροδεσμευτικά)

ΧΝΝ και εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης

NephroTest cohort

Timing of Onset of CKD-Related Metabolic Complications



GFR 40-45 ml/min/1,73 m² ευαισθησία 90 % στην διάγνωση οξέωσης (<22 mmol/L)

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΟΞΕΩΣΗΣ ΣΤΗ ΧΝΝ

NephroTest cohort

Parameter	Acidosis (OR [95% CI])
Age <65 versus ≥65 yr	1.7 (1.1 to 2.7)
Men versus women	1.0 (0.6 to 1.5)
Black versus white	0.5 (0.2 to 1.4)
Renal disease	
glomerulonephritis	Reference
vascular nephropathy	1.3 (0.7 to 2.4)
diabetic kidney disease	0.8 (0.4 to 1.9)
tubulointerstitial nephritis	1.7 (0.9 to 3.4)
polycystic kidney disease	1.4 (0.5 to 3.5)
undetermined	0.6 (0.3 to 1.4)
Diabetes, yes versus no	1.9 (1.1 to 3.5)
BMI (kg/m ²)	
<25	Reference
25 to 30	0.8 (0.5 to 1.4)
>30	0.7 (0.4 to 1.3)
BP > versus ≤130/80 mmHg	1.1 (0.7 to 1.7)
Proteinuria ^b	0.8 (0.6 to 1.1)
ACEi/ARB, yes versus no	0.8 (0.5 to 1.3)
mGFR (ml/min per 1.73 m ²)	0.5 (0.4 to 0.6)

Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς

baseline (first 3 mo averaged) predialysis *serum* HCO_3^- Table 2. Correlations between HCO_3^- and relevant clinical and laboratory variables^a

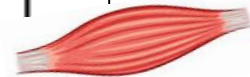
56.385 ασθενείς

Variable	Unadjusted (Pearson) Correlation <i>r</i>	Multivariate (Partial) Correlation
Age	0.15	0.08
Dialysis dose: Kt/V (single pool)	0.08	0.02
Dialysis vintage	0.04	0.04
BMI	-0.04	0.03
Protein intake: nPNA or nPCR	-0.22	-0.20
Serum albumin	-0.11	-0.04
phosphorus	-0.35	-0.25
calcium	0.15	0.18
potassium	-0.22	-0.14
urea nitrogen	-0.33	-0.19
creatinine	-0.16	-0.10
TIBC	-0.12	-0.05
ferritin	0.04	0.02

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Box 2. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease

- Increased degradation of muscle protein with muscle wasting and suppression of growth in children
- Dissolution of bone and bone disease
- Decreased albumin synthesis with predisposition to hypoalbuminemia
- Progression of chronic kidney disease
- Stimulation of inflammation
- Impairment of insulin secretion and responsiveness
- Stimulation of amyloid accumulation
- Increased risk for death



ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Οστική Νόσος

Η εξουδετέρωση οξέων από τα οστά: απώλεια ανθρακικού ασβεστίου

- **άμεση** αλληλεπίδραση H^+ με το οστό ως στερεό ρυθμιστικό διάλυμα
- **έμμεση** στους οστεοκλάστες - ανταλλάκτες Cl^-/HCO_3^- !!

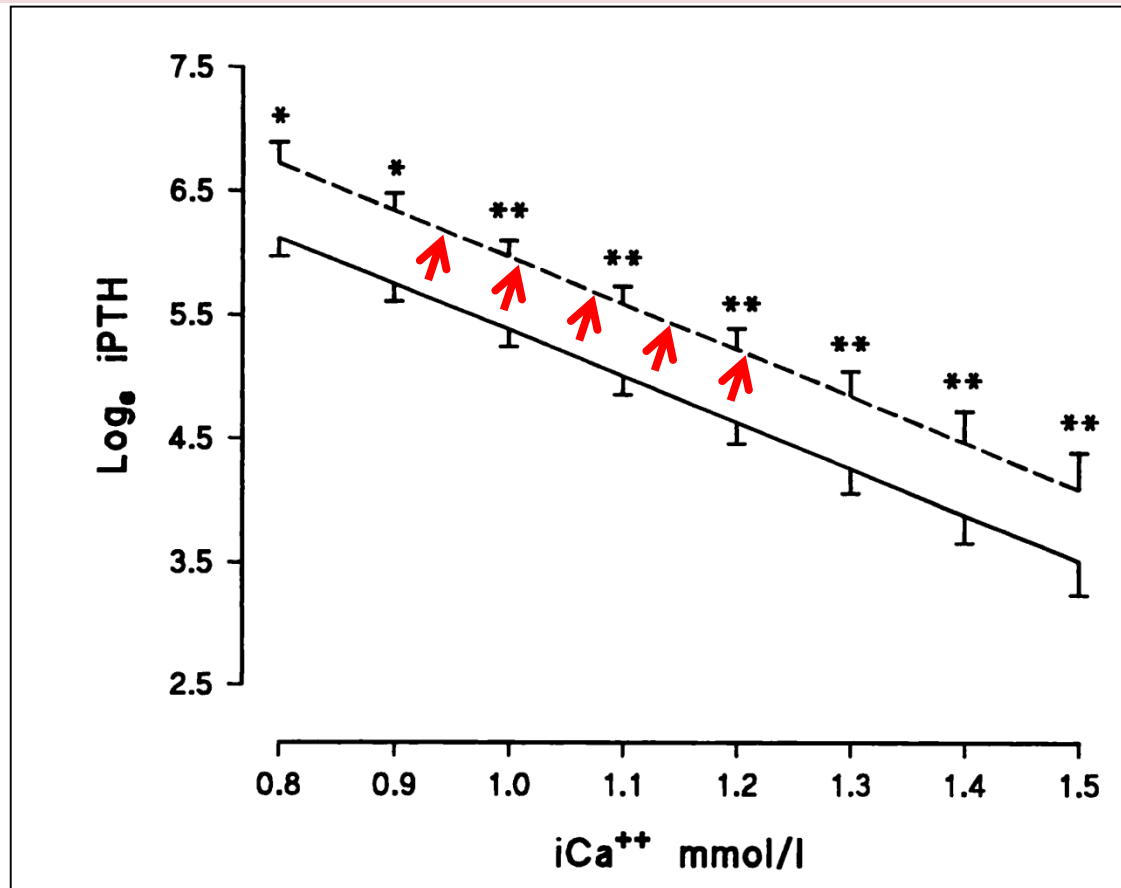
Άλλοι μηχανισμοί οστικής βλάβης συνδεδεμένοι με την οξέωση της ΧΝΝ:

- **αναστολή δραστηριότητας οστεοβλαστών**
- **ελαττωμένη δραστηριότητα της 1-α-υδροξυλάσης (VitD)**
- **επιδείνωση Υπερπαραθυρεοειδισμού (↓ *Ca receptor*)**

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Οστική Νόσος

Η μεταβολική οξέωση *ελαττώνει την ευαισθησία των παραθυροειδών στο ασβέστιο (Ca receptor)*



ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ:

Υπολευκωματαιμία

NHANES III 1988–1994

N= 15.594

GFR	N
15-29	52
30-59	960
60-89	4402
90-150	9325
>150	855

	Adjusted		
	Odds ratio	95% CI	P value
Age, 10 years	1.30	1.23, 1.37	<0.001
Female gender	3.18	2.60, 3.89	<0.001
Race			
Non-Hispanic white	1.0	Referent	
Non-Hispanic black	2.12	1.67, 2.69	<0.001
Mexican-American	0.96	0.74, 1.24	0.73
Other	1.26	0.87, 1.83	0.22
Estimated glomerular filtration rate			
>150	3.50	0.91, 1.74	<0.001
90–150	1.0	Referent	
60–89	0.76	0.63, 0.93	0.007
30–59	0.91	0.65, 1.27	0.56
15–29	2.82	0.83, 9.61	0.10
Diabetes mellitus	1.26	0.91, 1.74	0.16
Hypertension	0.71	0.58, 0.87	0.002
Serum bicarbonate mmol/L			
>28	1.0	Referent	
26–28	1.25	0.99, 1.58	0.06
23–25	1.51	1.21, 1.87	0.001
≤22	1.54	1.08, 2.18	0.02
Creatinine protein mg/dL			
<0.22	1.0	Referent	
0.22–1.0	2.60	2.05, 3.31	<0.001
>1.0	5.56	4.20, 7.35	<0.001
Total caloric intake kcal/kg/day			

**Mechanisms for Defects in Muscle Protein Metabolism
in Rats with Chronic Uremia**

Influence of Metabolic Acidosis

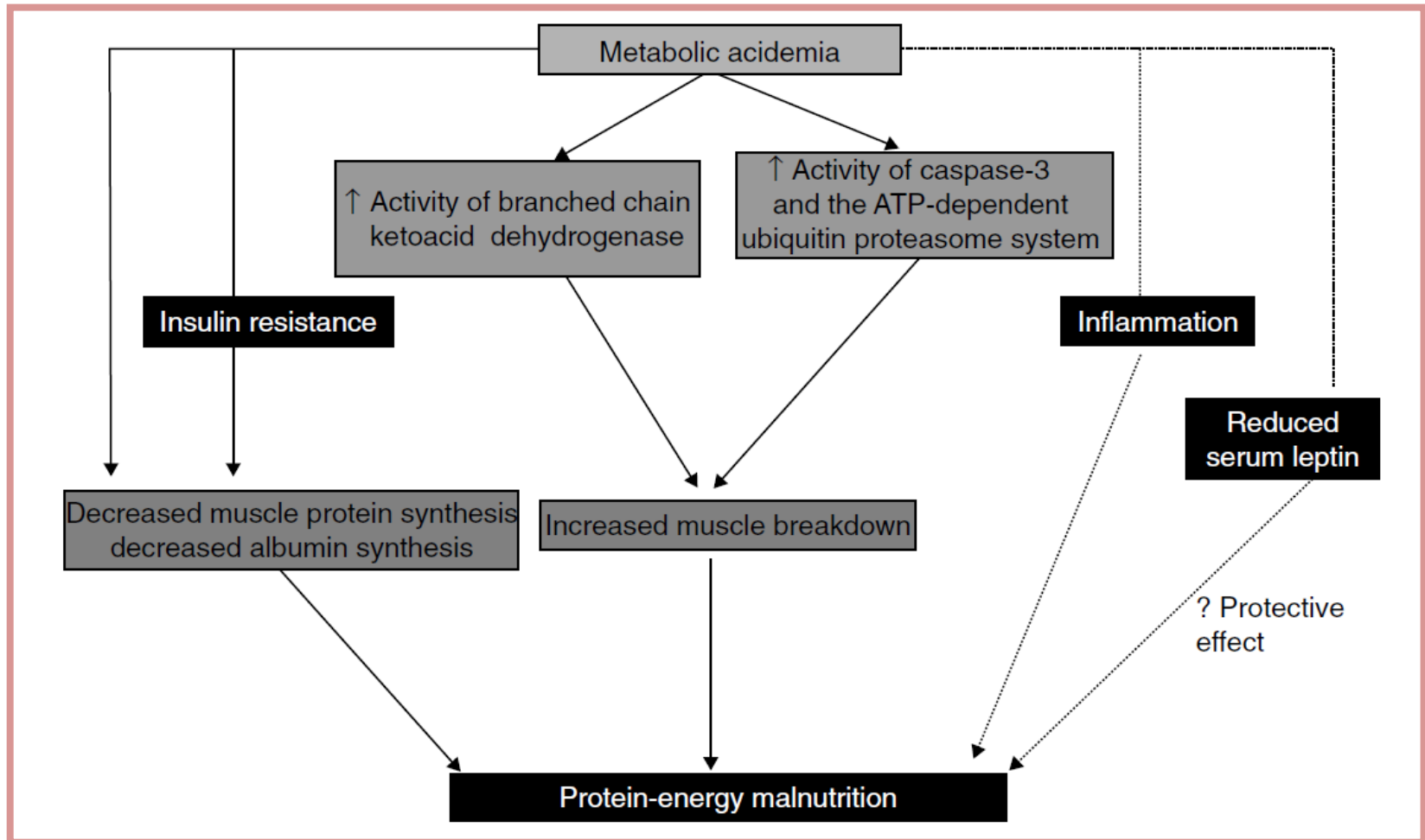
R. C. May, R. A. Kelly, and W. E. Mitch

*Table II. Comparison of the Effects of Acidosis
on Muscle Protein Turnover in Chronic Uremia*

	Net protein degradation	Protein synthesis
	<i>nmol Tyr/g per h</i>	<i>nmol Phe/g per h</i>
CRF	55.3±8.5*	23.2±4.5
CRF-HCO ₃	36.4±5.6	20.1±3.1

ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ:

Απώλεια Μυϊκής μάζας



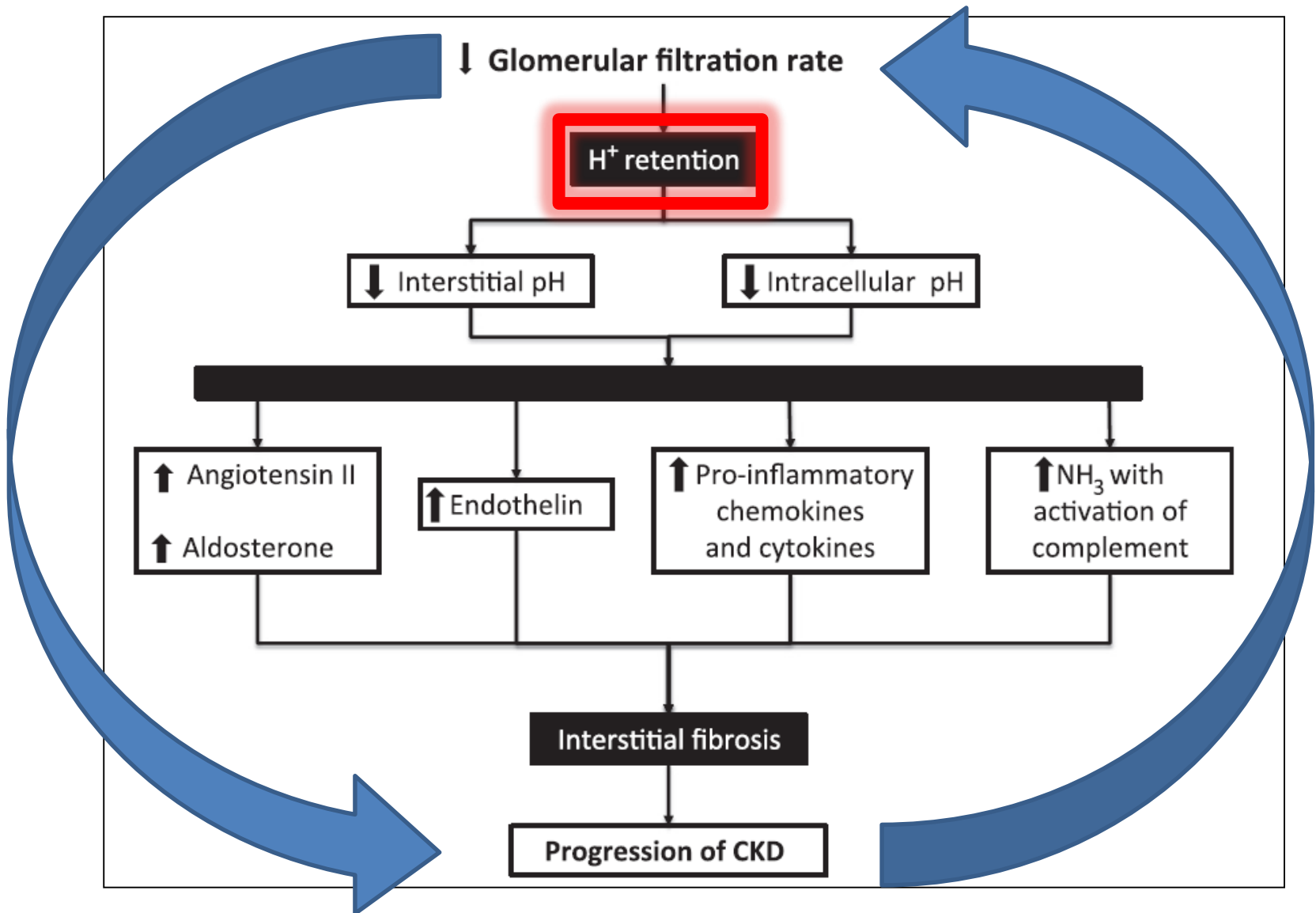
ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Box 2. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease

- Increased degradation of muscle protein with muscle wasting and suppression of growth in children
- Dissolution of bone and bone disease
- Decreased albumin synthesis with predisposition to hypoalbuminemia
- Progression of chronic kidney disease
- Stimulation of inflammation
- Impairment of insulin secretion and responsiveness
- Stimulation of amyloid accumulation
- Increased risk for death

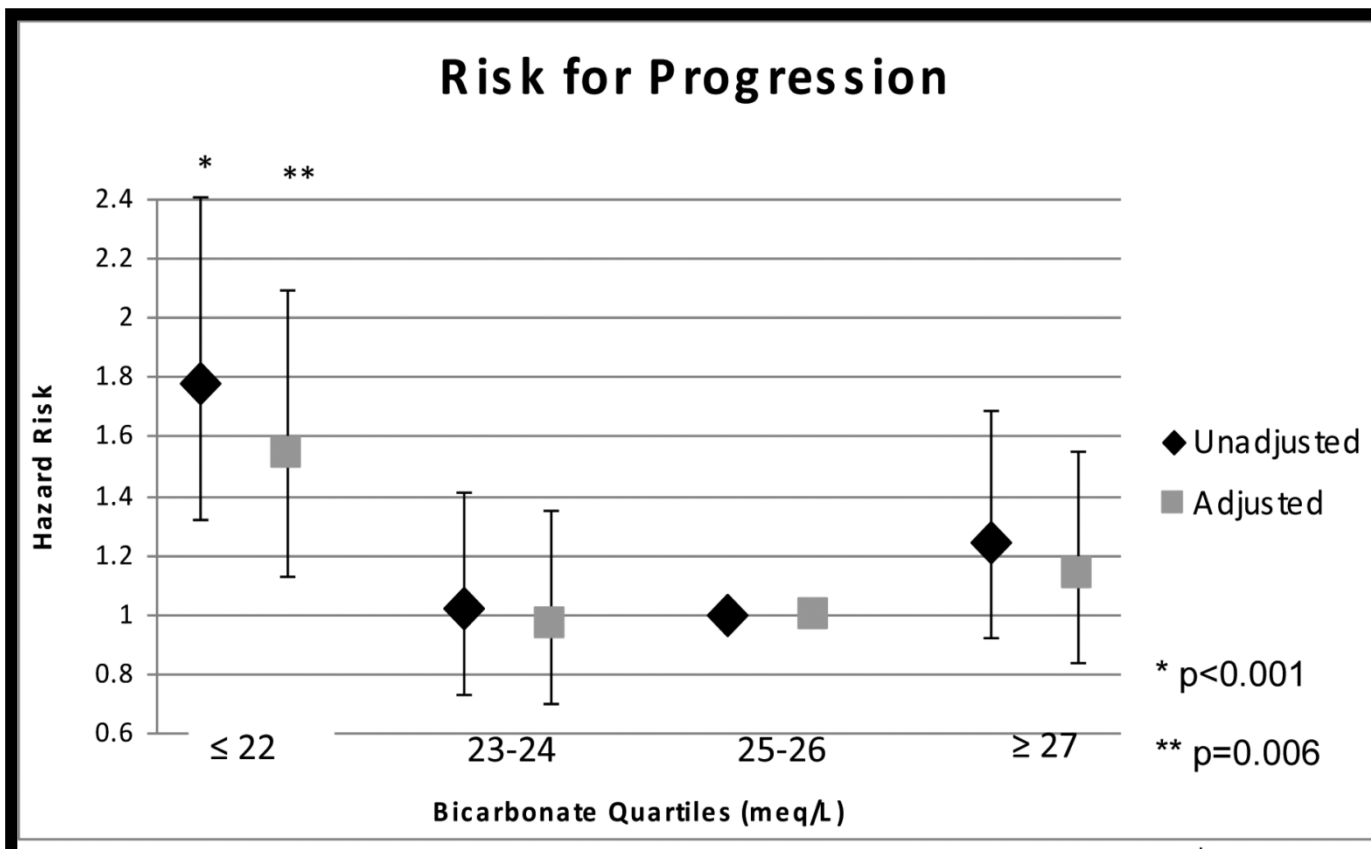


Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΑ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ



Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

5422 ενήλικες ~52 ετών **ΓΕΝΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ/CKD 1-4**



Multivariable adjusted for age, sex, race/ethnicity, diagnosis of diabetes mellitus, hypertension, and/or cardiovascular disease, calcium, hemoglobin, BUN, **baseline eGFR**, median income

Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients

113 ηλικιωμένοι, 70,4 ±6,6 ετών
eGFR 25,7 (13,6) ml/min
CKD 3-4

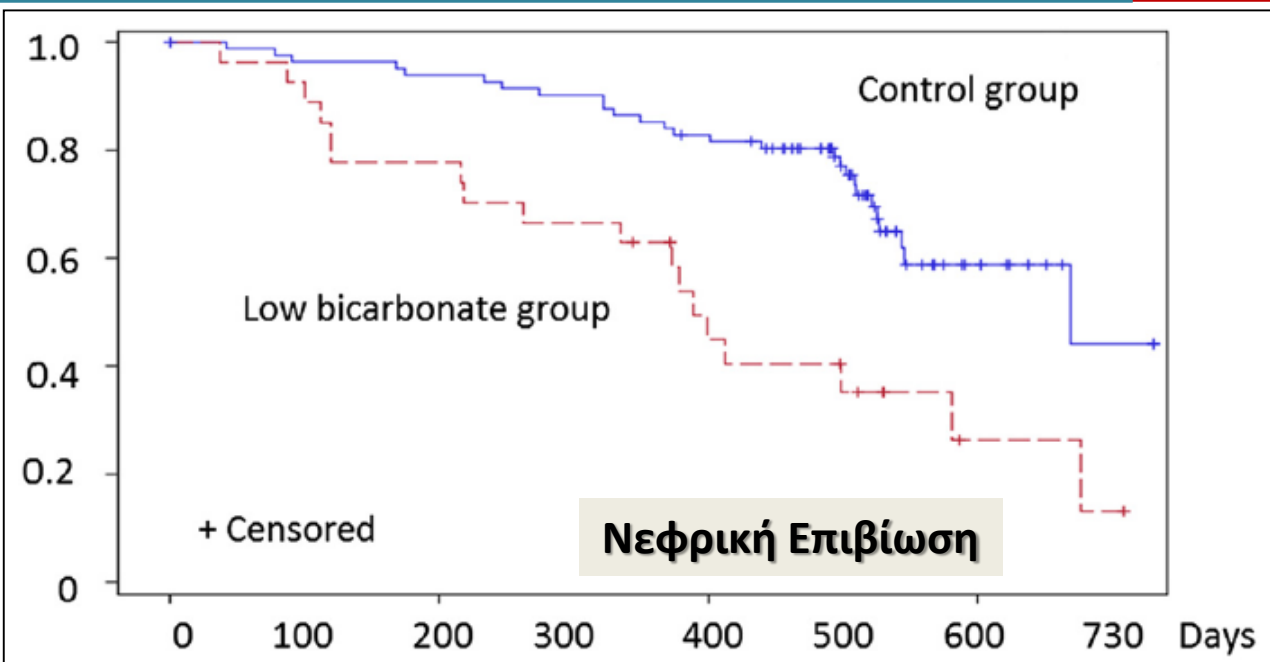


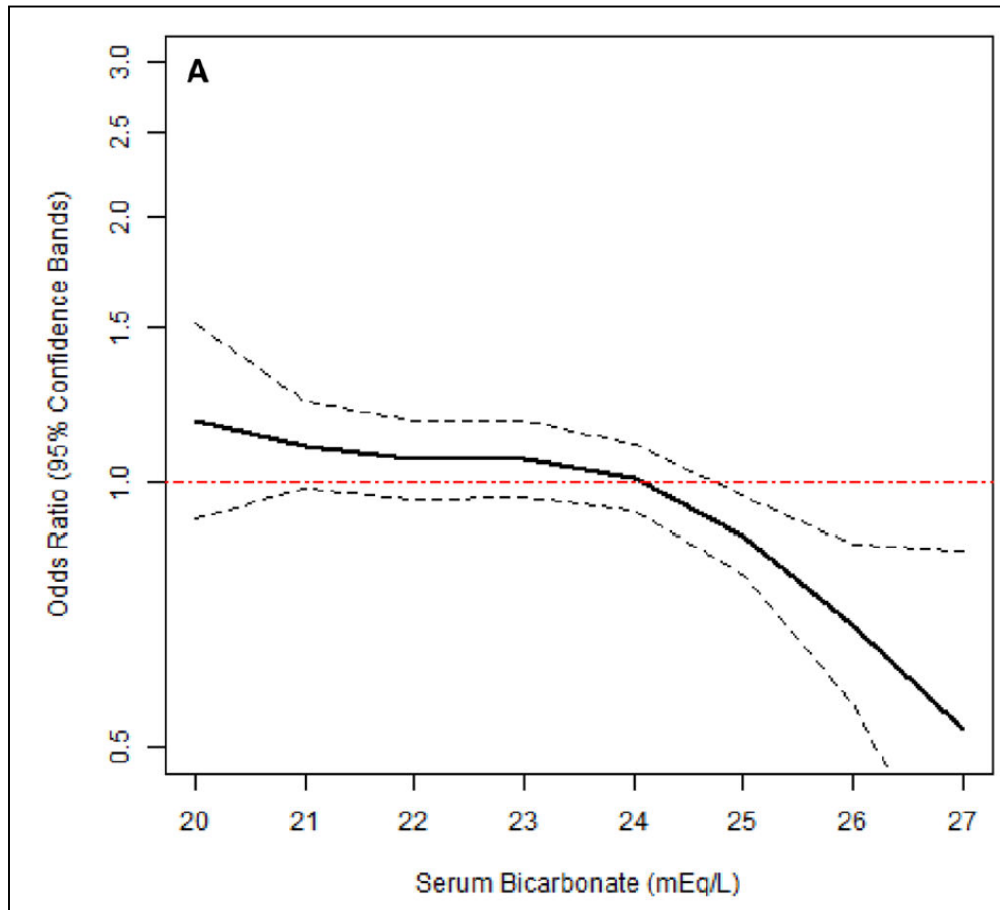
Table 3 Hazard ratios for CKD progression according to baseline characteristics

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Serum bicarbonate level (1 mEq/l increase)	0.820 (0.735, 0.915)	0.816 (0.720, 0.924)	0.811 (0.700, 0.940)	0.791 (0.684, 0.914)
Low-bicarbonate group (ref. control group)	2.814 (1.539, 5.145)	3.310 (1.570, 6.978)	2.514 (1.068, 5.918)	3.511 (1.342, 9.186)

Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Low Serum Bicarbonate and Kidney Function Decline: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA)

6380 ενήλικες baseline eGFR >60 mL/min/1,73m²
ΓΕΝΙΚΟΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ/ CKD 1-2

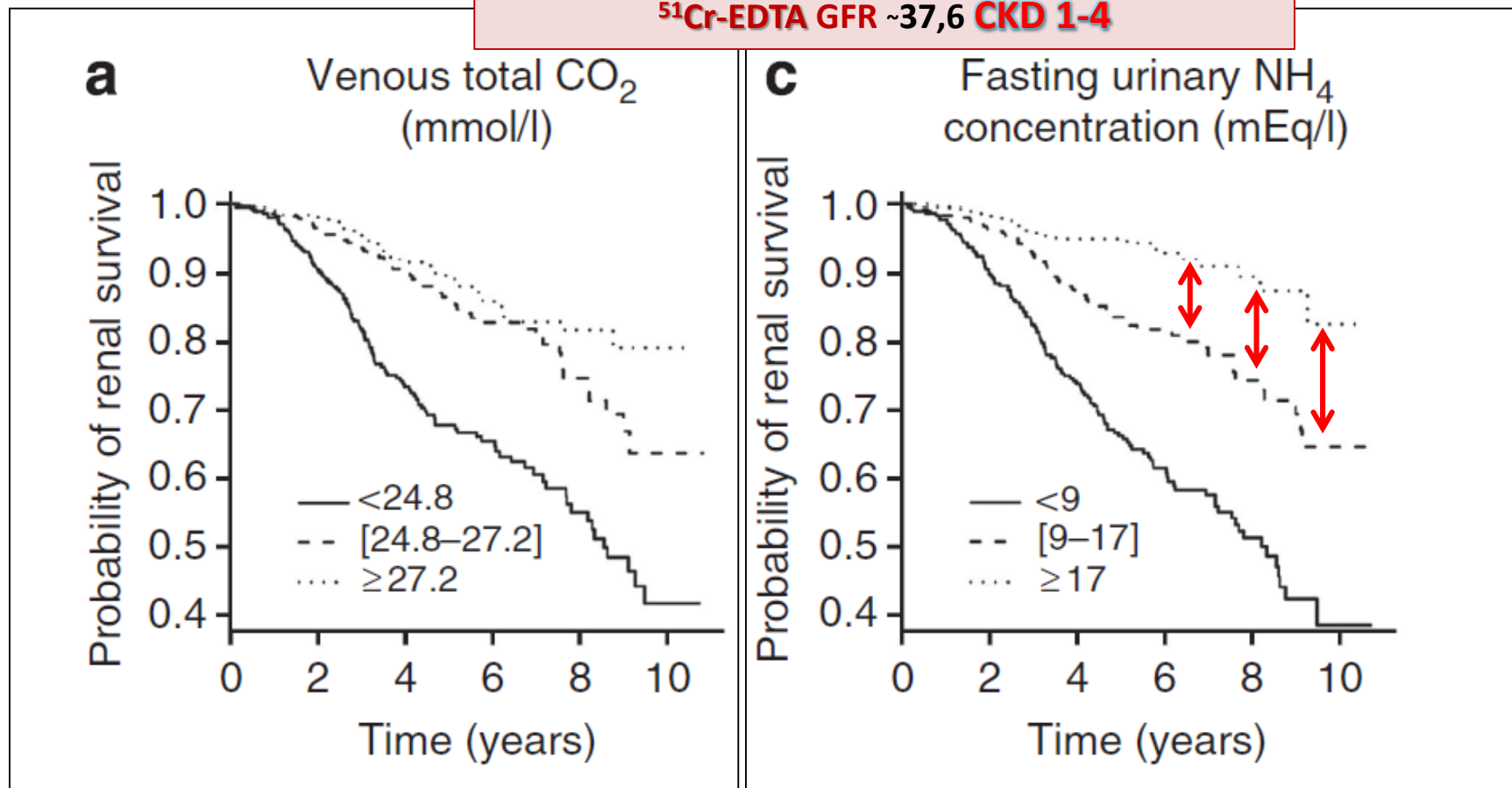


Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Το επίπεδο των HCO_3 δεν είναι ευαίσθητος δείκτης της πρώιμης άθροισης οξέος!
Η ικανότητα απέκκρισης αμμωνίου δείχνει καλύτερα τις νεφρικές/σωληναριακές εφεδρείες !!

1065 ασθενείς /NephroTest cohort

^{51}Cr -EDTA GFR ~37,6 CKD 1-4



Η ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ, ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΧΝΝ

Urinary ammonia and long-term outcomes in chronic kidney disease

1065 ασθενείς
NephroTest cohort/
⁵¹Cr-EDTA GFR ~37,6 CKD 1-4

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ

Table 2 | Hazard-ratios of ESRD according to venous total CO₂ levels, 24-h urinary NH₄/creatinine ratio, or fasting urinary NH₄ concentration in all patients

	N	n events	Model 0	Model 1	Model 2	Model 3
<i>Venous total CO₂, mmol/l</i>						
≥ 27.2	379	40	0.70 (0.46, 1.06)	1.10 (0.72, 1.68)	1.09 (0.71, 1.69)	
[24.8–27.2]	336	51	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	
<24.8	350	110	2.32 (1.67, 3.24)	1.50 (1.08, 2.11)	1.26 (0.89, 1.79)	
<i>P for trend</i>			<0.0001	0.04	0.3	
<i>P Wald test</i>			<0.0001	0.04	0.4	
<i>Acidosis^a</i>						
No	977	168	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	
<i>Fasting NH₄ concentration, mEq/l</i>						
≥ 17.0	357	22	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
[9.0–17.0]	357	56	2.66 (1.62, 4.35)	1.53 (0.93, 2.53)	1.48 (0.88, 2.47)	1.37 (0.80, 2.34)
<9.0	351	123	6.19 (3.93, 9.74)	2.27 (1.42, 3.62)	2.07 (1.27, 3.36)	1.82 (1.06, 3.13)
<i>P for trend</i>			<0.0001	0.0002	0.001	0.02

Το επίπεδο των HCO₃ δεν είναι ευαίσθητος δείκτης της πρώιμης άθροισης οξέος!
Η ικανότητα απέκκρισης αμμωνίου δείχνει καλύτερα τις νεφρικές/σωληναριακές εφεδρείες !!

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

ΧΝΝ 1^{ΟΥ} – 4^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

ΧΝΝ 3^{ΟΥ} – 4^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

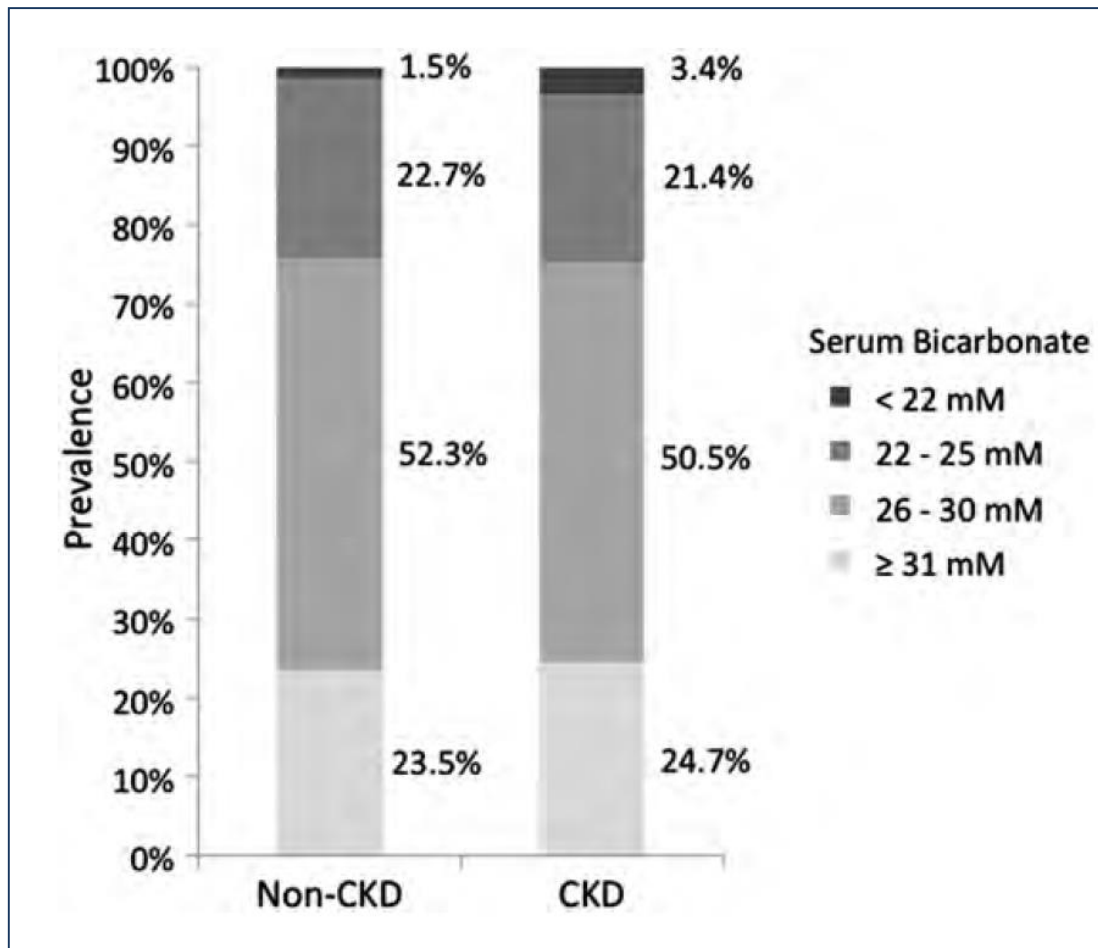
ΧΝΝ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ
ΚΑΘΑΡΣΗ

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III

15.836 ασθενείς

**Γενικός πληθυσμός/
8% CKD**

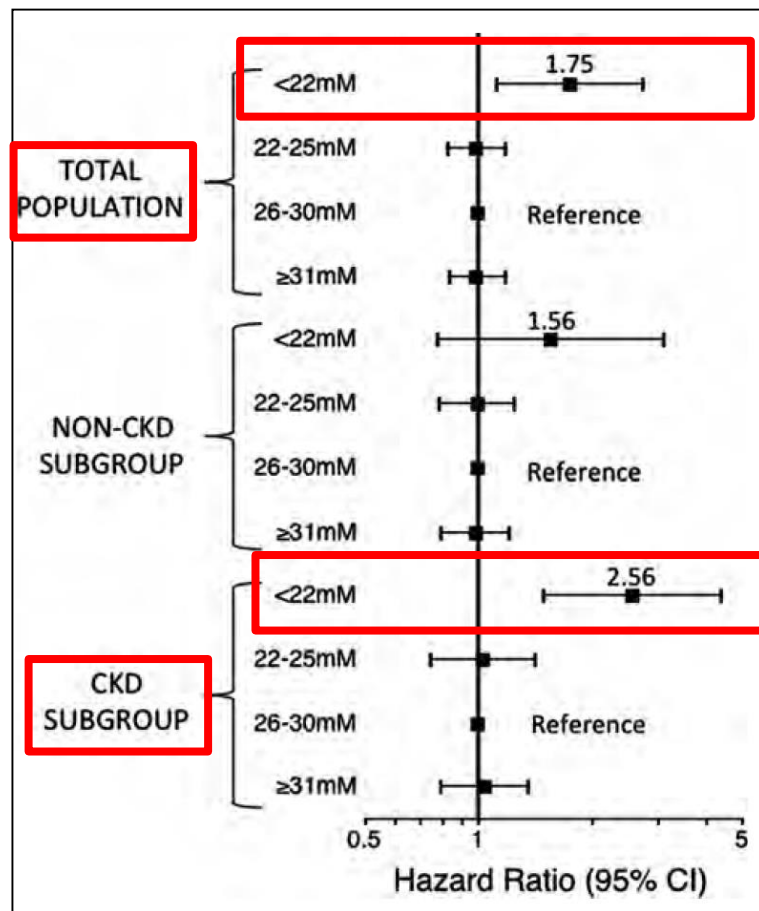
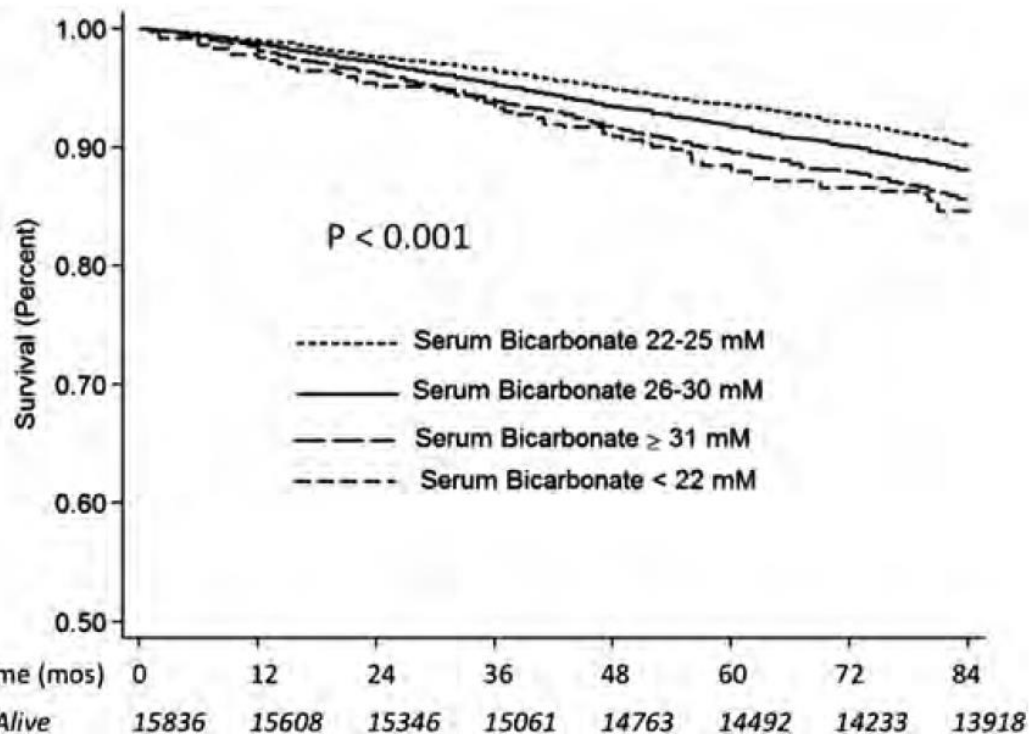


ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III

15.836 ασθενείς

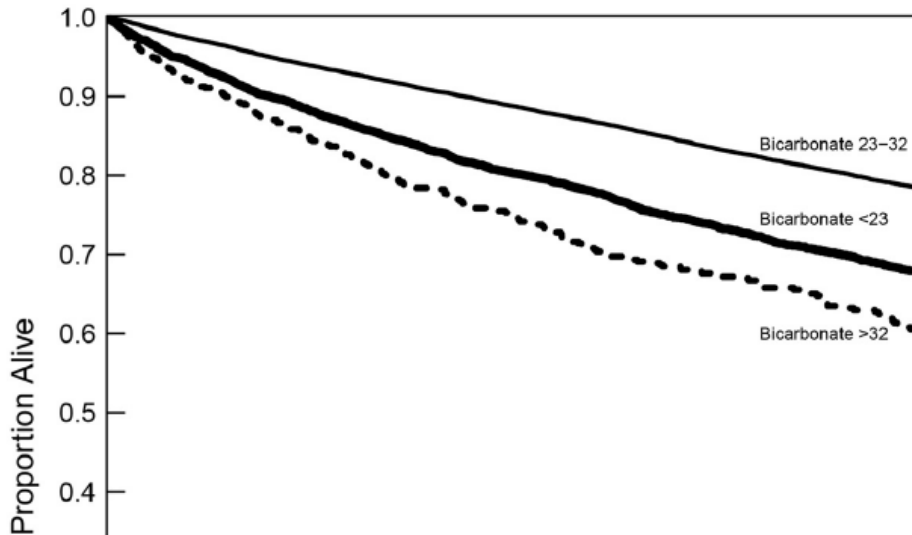
**Γενικός πληθυσμός/
8% CKD**



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Serum Bicarbonate and Mortality in Stage 3 and Stage 4 Chronic Kidney Disease

41,749 ασθενείς,
72 ±11.9 ετών
GFR 37 ±17 mL/min/1,73 m²
CKD 3-4



Τα χαμηλά διττανθρακικά
είναι παράγοντας κινδύνου...
... αλλά και τα αυξημένα !!!

ΠΟΛΥΠΑΡΑΓΟΝΤΙΚΗ

Table 3. Associations between serum bicarbonate levels and all-cause mortality among chronic kidney disease patients

Bicarbonate Group	Unadjusted HR [95% CI] (n = 41,445)	Model A HR [95 %CI] (n = 41,445)	Model B HR [95 %CI] (n = 37,687)	Model C HR [95% CI] (n = 37,687)
<23 mmol/L versus 23 to 32 mmol/L	1.65 (1.56, 1.75)	1.75 (1.65, 1.85)	1.35 (1.27, 1.44)	1.23 (1.16, 1.31)
>32 mmol/L versus 23 to 32 mmol/L	2.12 (1.86, 2.42)	2.08 (1.83, 2.37)	1.76 (1.54, 2.02)	1.74 (1.52, 2.00)

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with **non-dialysis-dependent CKD**

1259 άνδρες 68±11 ετών
GFR 37±17 mL/min/1,73 m²
CKD 3-4

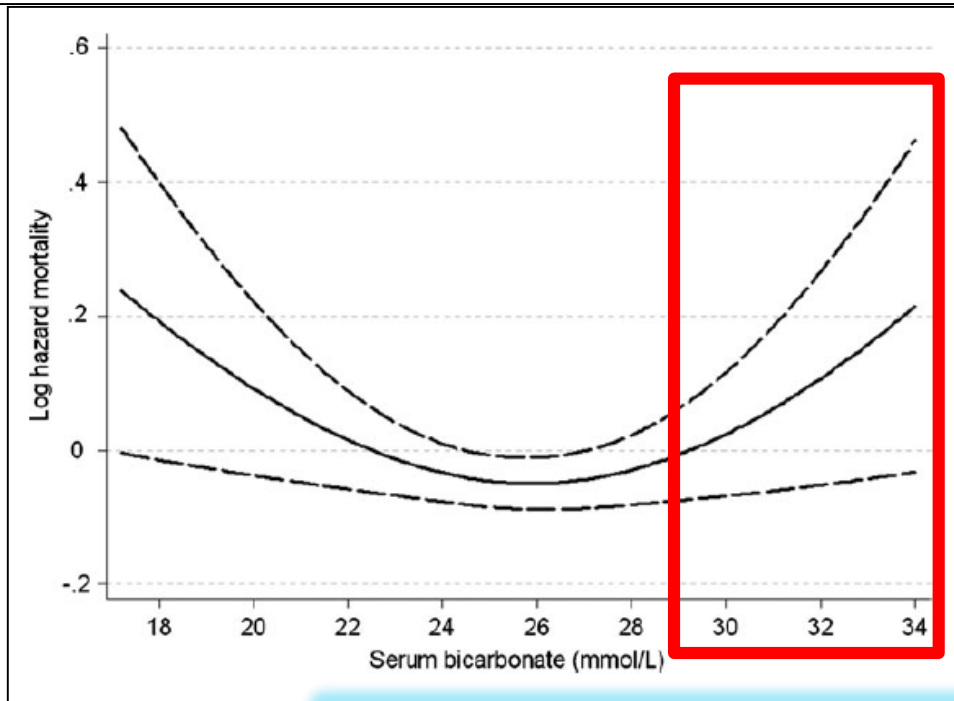
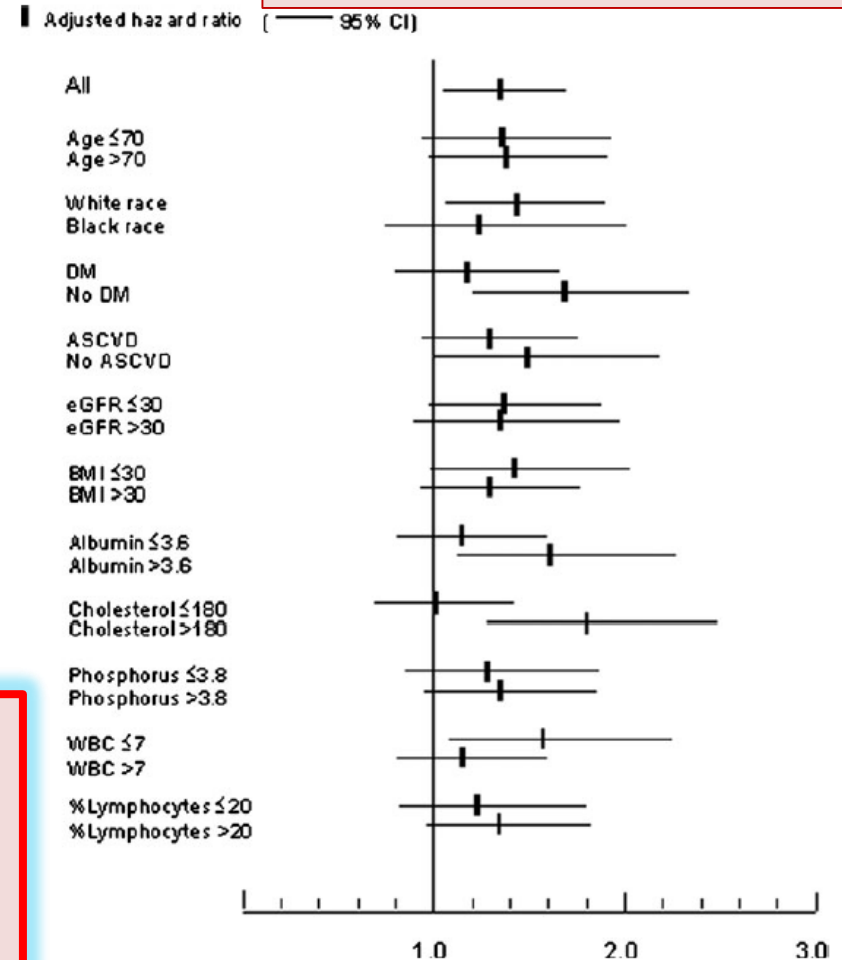


Fig. 3. Multivariable-adjusted hazard ratios (95% CI) of all-cause mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD according to serum bicarbonate levels. The analysis was adjusted for age, sex, race, diabetes mellitus, ASCVD, eGFR, BMI, albuminuria, cholesterol, phosphorus, WBC, and lymphocyte count. Percentage of patients in each bicarbonate level is shown in the inset.

Τα χαμηλά διττανθρακικά
είναι παράγοντας κινδύνου...
... αλλά και τα αυξημένα !!!



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

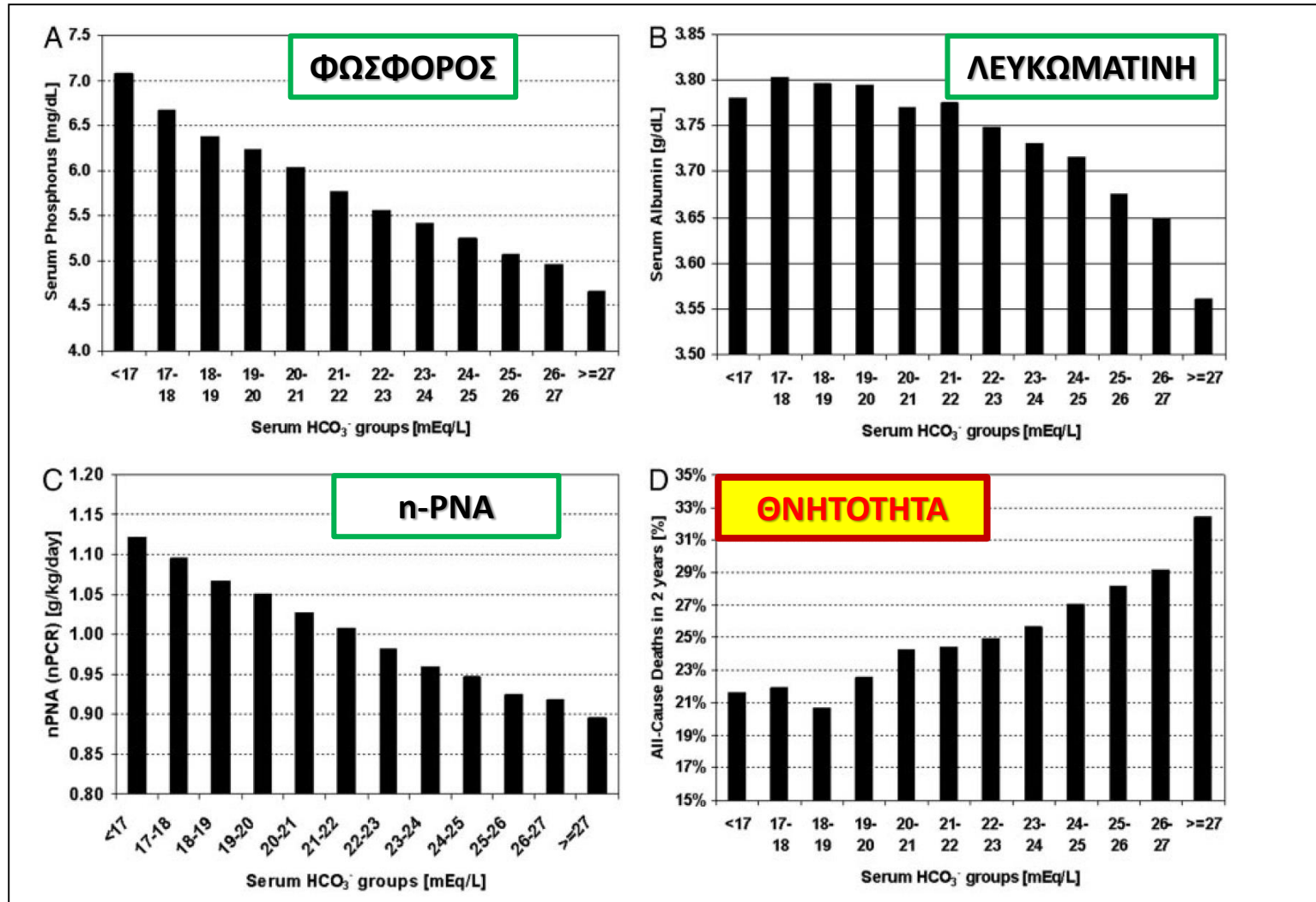
ΧΝΝ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

56.385 Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς
baseline (first 3 mo averaged) predialysis HCO_3^- and 2-yr mortality

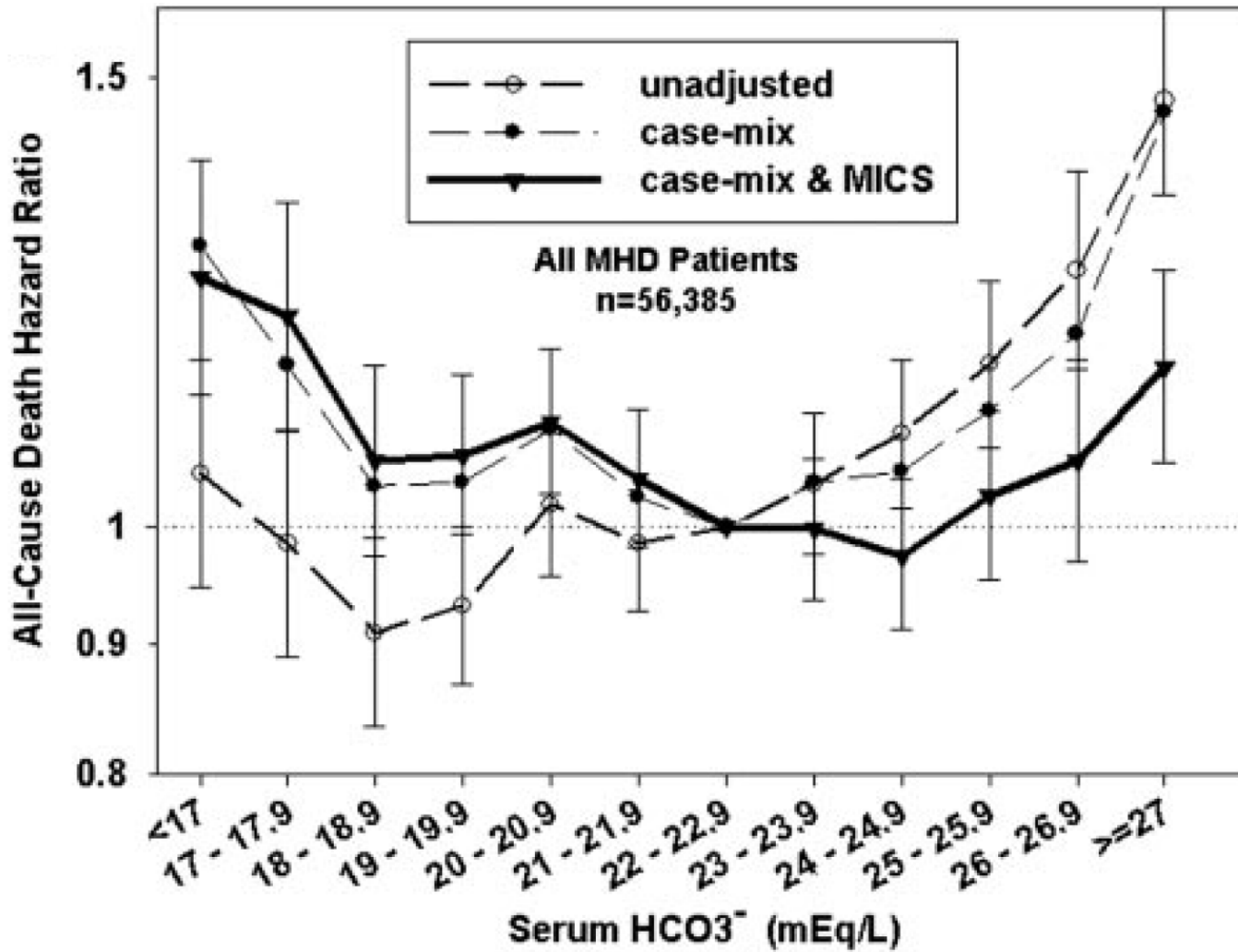
Serum HCO_3^- Group (mEq/L)	Group Size (Absolute Number of Patients [%])	Serum Phosphorus (mg/dl)	nPNA (ml CR; g/kg per d)	Serum Albumin (g/dl)	Two-Year All-Cause Death (%)	Two-Year Cardiovascular Death (%)
<17	2061 (4)	7.1 ± 1.9	1.12 ± 0.28	3.78 ± 0.44	22	10
17 to <18	2108 (4)	6.7 ± 1.6	1.10 ± 0.26	3.80 ± 0.40	22	9
18 to <19	3520 (6)	6.4 ± 1.6	1.07 ± 0.25	3.80 ± 0.40	21	9
19 to <20	5274 (9)	6.2 ± 1.6	1.05 ± 0.25	3.79 ± 0.39	23	11
20 to <21	6968 (12)	6.0 ± 1.5	1.03 ± 0.24	3.77 ± 0.40	24	11
21 to <22	8042 (14)	5.8 ± 1.4	1.01 ± 0.23	3.77 ± 0.39	24	11
22 to <23 (base)	7997 (14)	5.6 ± 1.4	0.98 ± 0.23	3.75 ± 0.40	25	11
23 to <24	7155 (13)	5.4 ± 1.3	0.96 ± 0.23	3.73 ± 0.40	26	12
24 to <25	5374 (10)	5.2 ± 1.3	0.95 ± 0.23	3.72 ± 0.42	27	12
25 to <26	3548 (6)	5.1 ± 1.3	0.92 ± 0.22	3.68 ± 0.43	28	13
26 to <27	2132 (4)	5.0 ± 1.3	0.92 ± 0.23	3.65 ± 0.42	29	12
≥27	2207 (4)	4.7 ± 1.3	0.90 ± 0.22	3.56 ± 0.42	32	14
All patients	56,386 (100)	5.7 ± 1.5	1.00 ± 0.24	3.74 ± 0.41	25	11

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Αιμοκαθαρόμενοι: HCO_3^- και 2ετής επιβίωση



ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

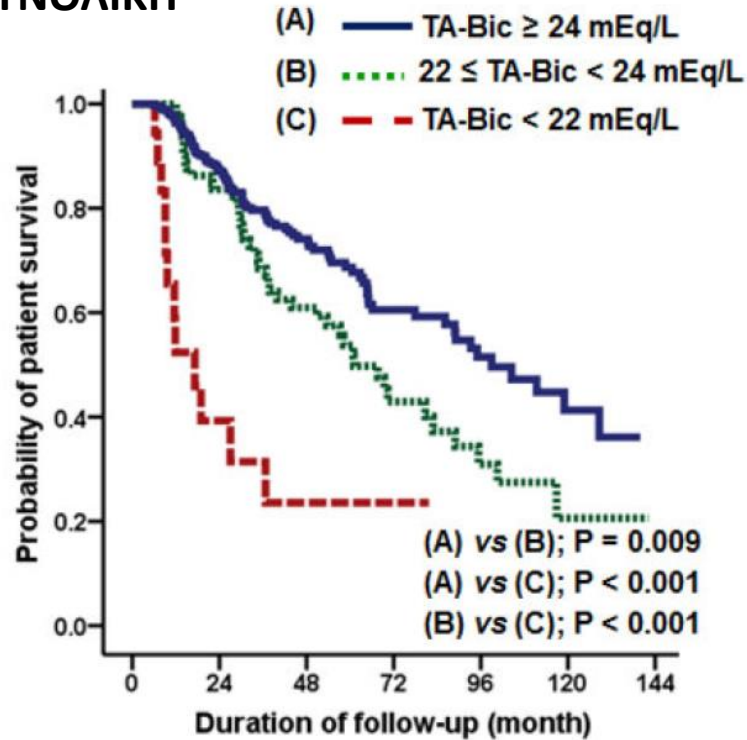


Αιμοκαθαιρόμενοι:
HCO₃⁻ και 2ετής
επιβίωση

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

ΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΗ: HCO_3^- και 2ετής επιβίωση

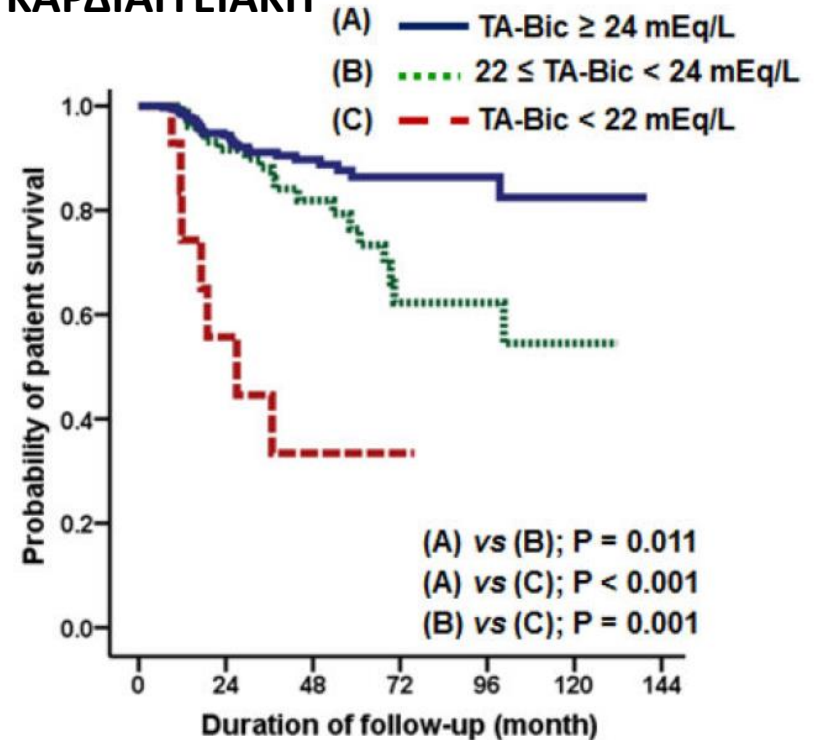
ΣΥΝΟΛΙΚΗ



No at risk

(A)	340	302	273	258	252	248	247
(B)	83	70	54	45	41	39	39
(C)	18	8	6	6	-	-	-

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ



No at risk

(A)	340	324	315	312	312	311	311
(B)	83	77	72	66	66	65	65
(C)	18	13	11	11	-	-	-

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΧΝΝ 2^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

ΧΝΝ 3^{ΟΥ} – 4^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

ΧΝΝ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ
ΚΑΘΑΡΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΧΝΝ 2^{ΟΥ} – 4^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

Table 1. Published, Ongoing, or Planned Studies of the Effect of Base Administration on the Progression of CKD

Study	ClinicalTrials.gov identifier	Patients	Status	Outcome	Comments
de Brito-Ashurst et al ⁵⁸	NA	134 with GFRs 15-30	Published	Decrease in slope of decline in GFR with base	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 23 mEq/L
Phisitkul et al ⁶⁸	NA	59 with GFRs of 20-60	Published	Less GFR decline with base	Sodium citrate given as base; urine endothelin levels measured
Mahajan et al ⁶⁷	NA	120 with GFRs of 75 ± 6	Published	Less GFR decline with base	Oral sodium bicarbonate
Melamed et al	NCT01452412	150 with GFRs of 15-45	Recruiting	NA	Oral sodium bicarbonate, 0.4 mEq/kg/d
Di Iorio et al ⁹⁰	NCT01640119	728 with stages 3-4 CKD	Ongoing	NA	Placebo controlled; oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 24 mEq/L
Gaggl et al ⁹¹	NA	200 with stages 3-4 CKD	Proposed	NA	Oral sodium bicarbonate to maintain bicarbonate concentration > 24 mEq/L vs rescue base therapy to maintain bicarbonate concentration > 20 mEq/L
Raphael & Beddhu	NCT01640119	With diabetes and stages 2-4 CKD	Ongoing	NA	Sodium bicarbonate vs placebo; effects on TGF-β1 over 3-6 mo
Little et al	NCT01894594	With adult sickle-cell anemia and GFRs < 90	Ongoing	NA	Effect of sodium bicarbonate on serum bicarbonate and potassium concentrations during 8 wk of treatment

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

134 ενήλικες **CKD 4**
 [CrCl] 15-30 ml/min/1,73 m²
 serum HCO₃ 16-20 mmol/L
 προς **Διττανθρακικό νάτριο** ή
 κλασσική αγωγή για 2 έτη

Variable	Control	Bicarbonate
Demographic		
age (yr; mean ± SE)	54.77 ± 2.34	54.78 ± 2.56
male (%)	51	52
white (%)	52	52
black/Asian (%)	48	48
Diagnosis (%)		
diabetes	36	37
hypertension	26	29
CRF unknown	14	10
glomerulonephritis	13	10
obstructive uropathy	4	1
other	7	12
Medications (%)		
loop diuretics	67	70
moxonodine	15	17
α blockers	57	59
β blockers	17	19
calcium channel blockers	48	50
ACEIs/ARBs	48	50
allopurinol	3	0

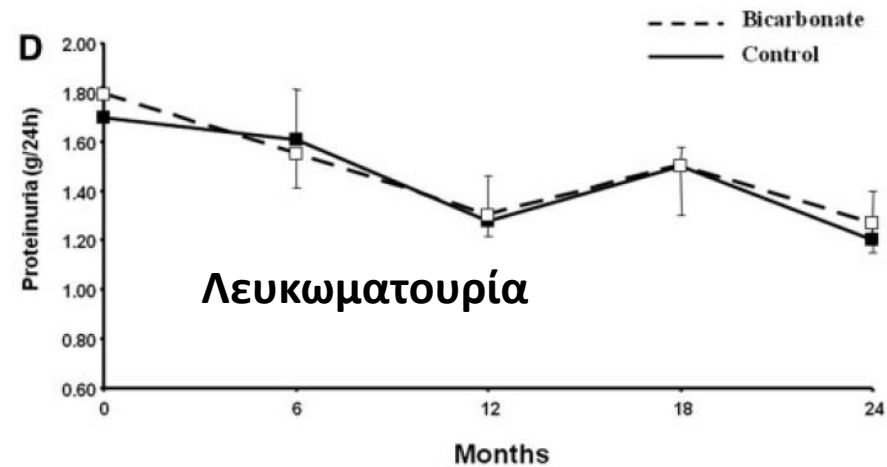
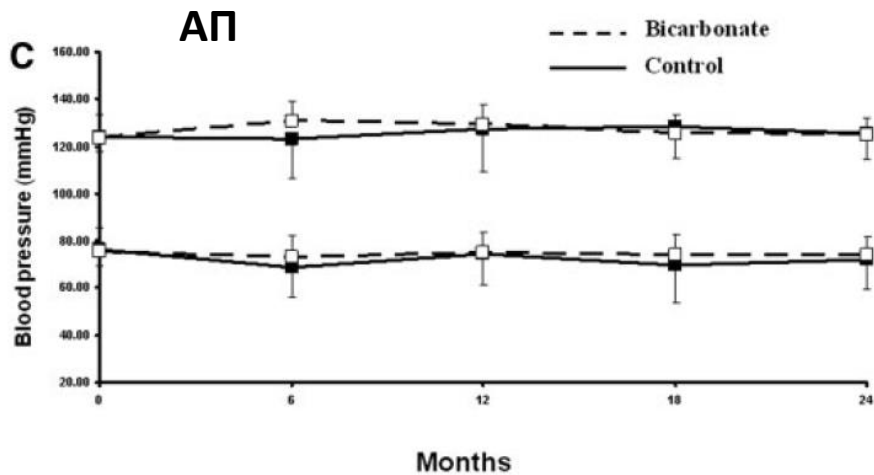
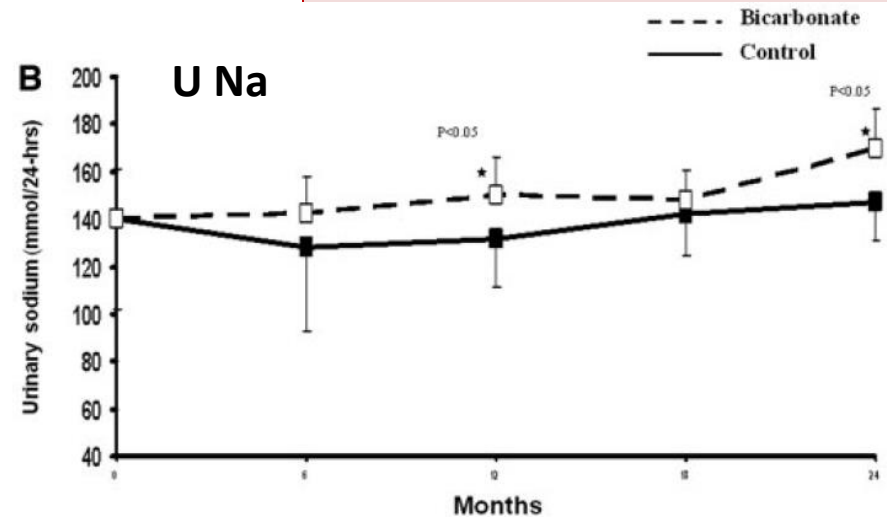
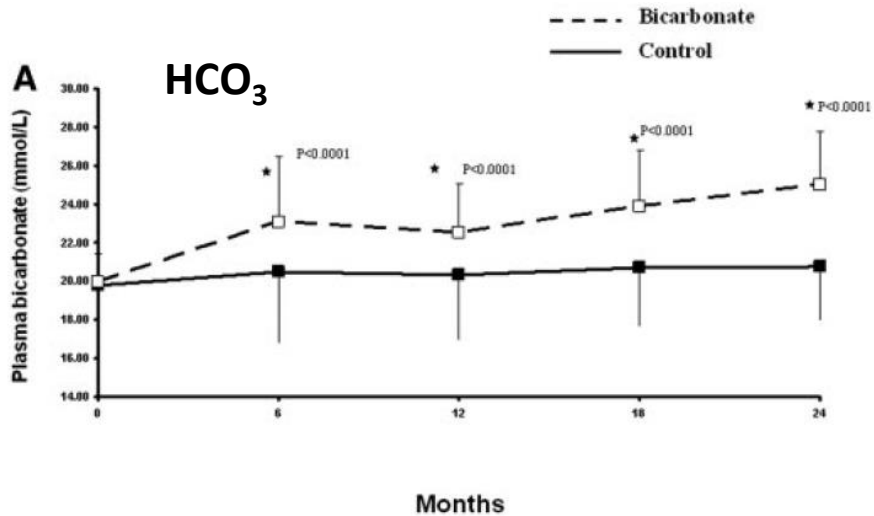
Table 2. Baseline characteristics of the study population^a

Variable	Control	Bicarbonate	P
Weight (kg)	74.9 ± 11.5	76.6 ± 21.1	0.84
Systolic BP (mmHg)	123.7 ± 1.2	124.0 ± 1.3	0.84
Diastolic BP (mmHg)	75.4 ± 1.9	76.1 ± 1.5	0.91
MAMC (cm)	24.8 ± 2.4	24.6 ± 2.9	0.81
Albumin (g/L)	35.1 ± 0.8	34.7 ± 0.5	0.76
Bicarbonate (mmol/L)	19.9 ± 1.5	19.8 ± 2.2	0.66
CrCl (ml/min per 1.73 m ²)	20.70 ± 5.55	20.12 ± 6.47	0.60
Urinary Na (mmol/L)	140.1 ± 4.4	140.0 ± 7.9	0.96
Urinary protein (g/24 h)	1.8 ± 0.2	1.7 ± 0.8	0.84

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

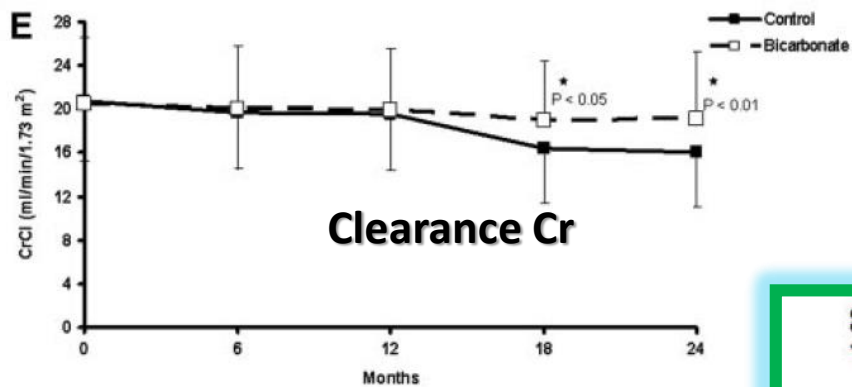
134 ενήλικες **CKD 4**
Διττανθρακικό νάτριο



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

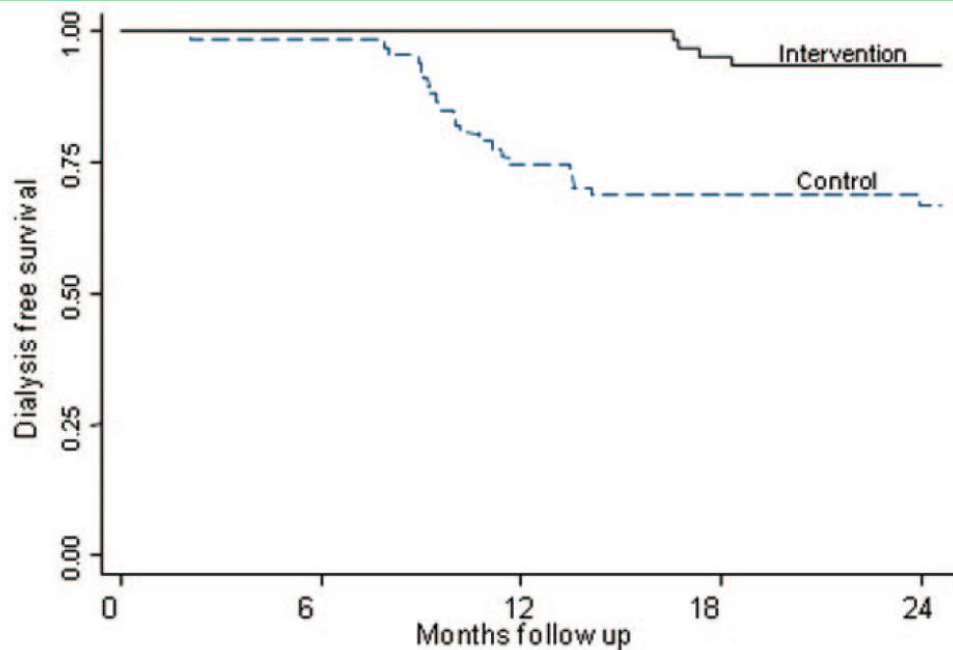
134 ενήλικες **CKD 4**
Διττανθρακικό νάτριο



Patients at risk

Control:	67	67	52	45	45
Bicarbonate:	67	67	67	63	63

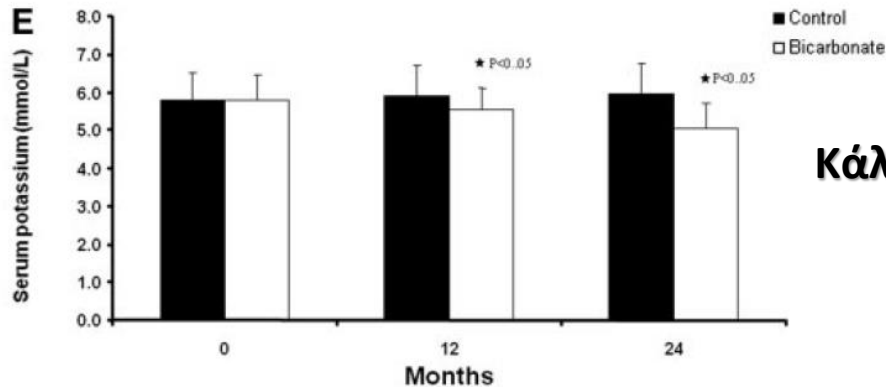
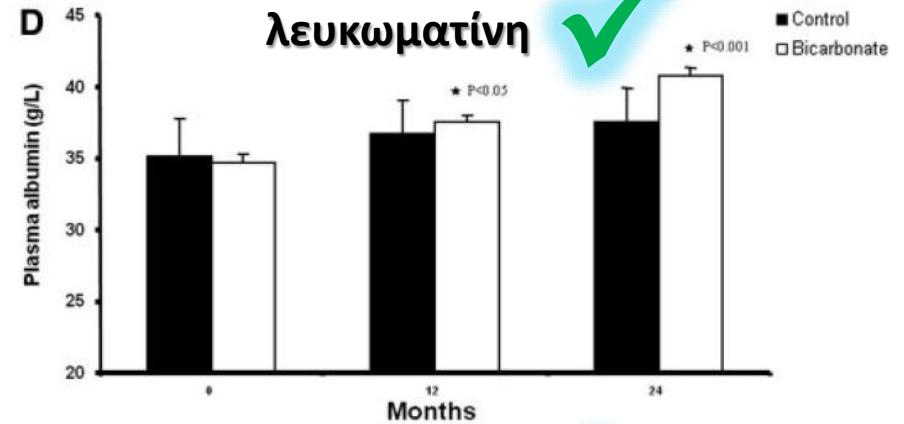
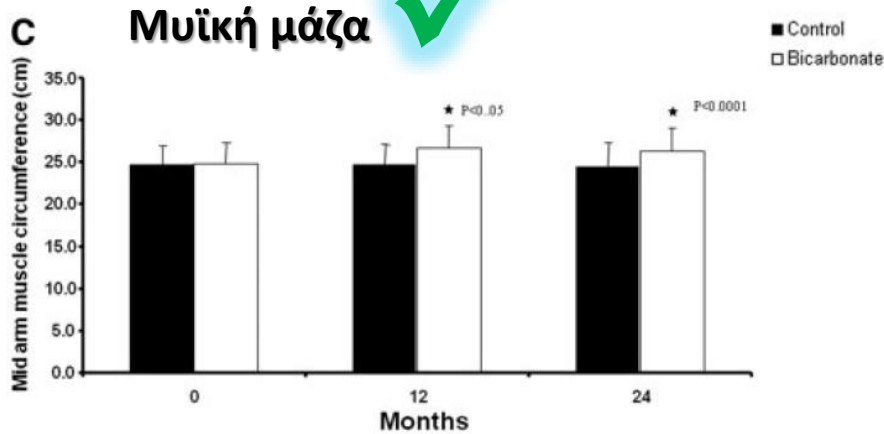
Dialysis free survival



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status

134 ενήλικες **CKD 4**
Διττανθρακικό νάτριο
2 Χρόνια



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR

59 ασθενείς, Υπέρταση/αΜΕΑ
30 κιτρικό Νάτριο/ 29 Όχι
CKD 3-4

Table 1 | General demographic characteristics, SBP, Pcr, and eGFR at study entry in subjects before they were not treated (No-NaCit) or treated (NaCit) with Na⁺ citrate

	No-NaCit (n=29)	NaCit (n=30)	P-value
Males (%)	48	47	0.891
Black/white/Hispanic (%)	55/14/31	53/23/23	0.591
	Mean ± s.d.	Mean ± s.d.	
Age (years)	53.9 ± 5.0	54.1 ± 6.4	0.928
SBP (mm Hg)	160.5 ± 8.9	161.8 ± 10.8	0.611
VTCO ₂ (mm)	20.6 ± 0.8	20.8 ± 1.2	0.375
Pcr (mg/dl)	3.20 ± 0.89	3.27 ± 0.70	0.733
eGFRcr (ml/min)	33.4 ± 8.4	33.0 ± 8.5	0.871
Pcys (mg/l)	3.86 ± 1.09	3.88 ± 0.79	0.936
eGFRcys (ml/min)	32.3 ± 8.1	31.7 ± 8.3	0.767

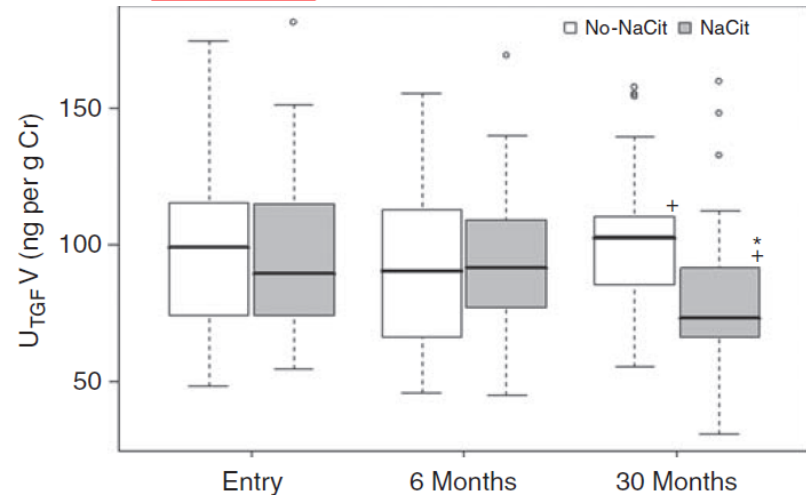
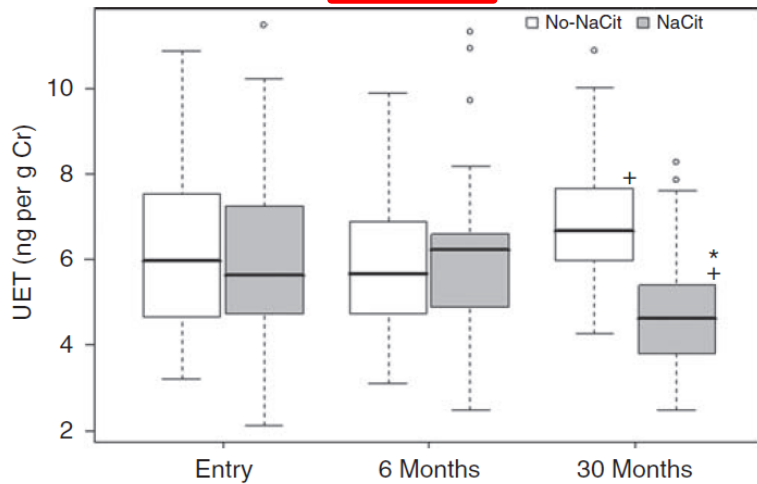
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR

59 ασθενείς, Υπέρταση/
αΜΕΑ
30 κιτρικό Νάτριο
29 Όχι **CKD 3-4**

Table 2 | SBP, Pcr, and eGFR before (0 months) and after 24 months of No-NaCit vs NaCit

	No-NaCit (n=29)			NaCit (n=30)			P-value, NaCit vs No-NaCit	
	Month 6	Month 30	P-value, 30 vs 6 months	Month 6	Month 30	P-value, 30 vs 6 months	Month 6	Month 30
SBP	132.1 ± 6.3	131.9 ± 3.8	0.870	132.4 ± 6.2	132.7 ± 5.7	0.761	0.839	0.490
Pcr (mg/dl)	3.30 ± 0.91	4.24 ± 1.55	<0.0001	3.31 ± 0.69	3.61 ± 0.78	<0.0001	0.954	0.057
eGFRcr (ml/min)	32.5 ± 8.3	24.9 ± 9.7	<0.0001	32.7 ± 8.2	29.5 ± 8.8	<0.0001	0.945	0.066
Pcys (mg/l)	3.94 ± 1.10	5.24 ± 1.41	<0.0001	3.93 ± 0.80	4.33 ± 0.89	<0.0001	0.952	0.005
eGFRcys (ml/min)	31.7 ± 7.9	23.0 ± 6.05	<0.0001	31.4 ± 8.2	27.8 ± 7.4	<0.0001	0.885	0.008



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy

Table 2 | Characteristics at study entry (year 0) expressed as means \pm s.d.

	Placebo (n=40)	NaCl (n=40)	NaHCO ₃ (n=40)	Overall P-value
Pcr (mg/dl)	0.95 \pm 0.08	0.96 \pm 0.08	0.96 \pm 0.02	0.892
crGFR (ml/min)	75.6 \pm 6.2	75.6 \pm 6.5	75.3 \pm 6.1	0.956
Pcys (mg/l)	1.04 \pm 0.09	1.04 \pm 0.09	1.05 \pm 0.10	0.875
cysGFR (ml/min)	73.5 \pm 6.1	73.5 \pm 6.5	73.2 \pm 6.0	0.969
Systolic BP (mm Hg)	155.2 \pm 12.9	152.6 \pm 14.7	155.3 \pm 12.6	0.596
Venous total CO ₂ (mm)	26.0 \pm 0.9	26.4 \pm 0.8	26.2 \pm 0.7	0.145
PRAL (mEq)	60.4 \pm 19.4	59.3 \pm 21.1	64.3 \pm 17.7	0.477
8 h NAE (mEq)	24.0 \pm 5.6	24.8 \pm 6.4	24.8 \pm 5.6	0.773
Ualb (mg/g creatinine)	422.2 \pm 151.6	413.6 \pm 147.9	419.3 \pm 150.8	0.967
UNAG (U/g creatinine)	2.7 \pm 0.7	2.6 \pm 0.5	2.7 \pm 0.4	0.909
UET (ng/g creatinine)	5.5 \pm 1.2	5.7 \pm 0.8	5.7 \pm 1.0	0.529
Urine Na ⁺ Excretion (mEq/g creatinine)	73.0 \pm 9.5	70.6 \pm 10.2	70.9 \pm 10.2	0.529
Urine K ⁺ Excretion (mEq/g creatinine)	39.5 \pm 6.6	38.2 \pm 6.2	41.1 \pm 6.1	0.136

120 ενήλικες **CKD 2**
Διττανθρακικό νάτριο
 Διατηρημένο eGFR
 (μέση τιμή 75 ml/min)
5 χρόνια

Προοπτική,
 τυχαιοποιημένη
 ελεγχόμενη με placebo
 και τυφλή μελέτη
 παρέμβασης ...

RCT !!

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy

120 ενήλικες **CKD 2**

Διττανθρακικό νάτριο/5 χρόνια RCT !!

Table 3 | Observed 5-year values for the three groups

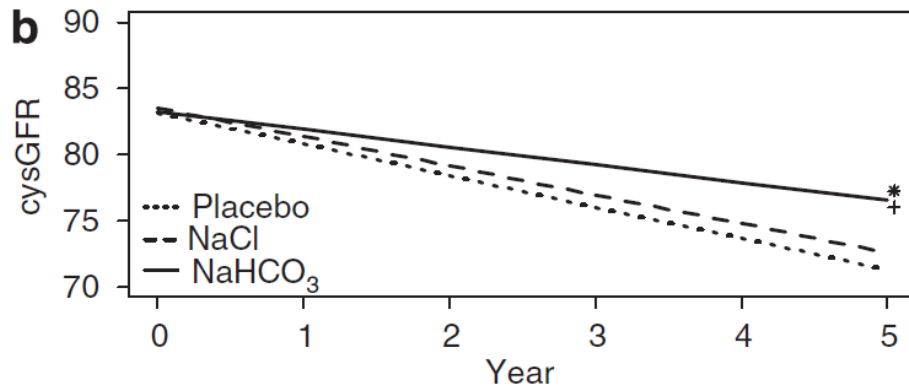
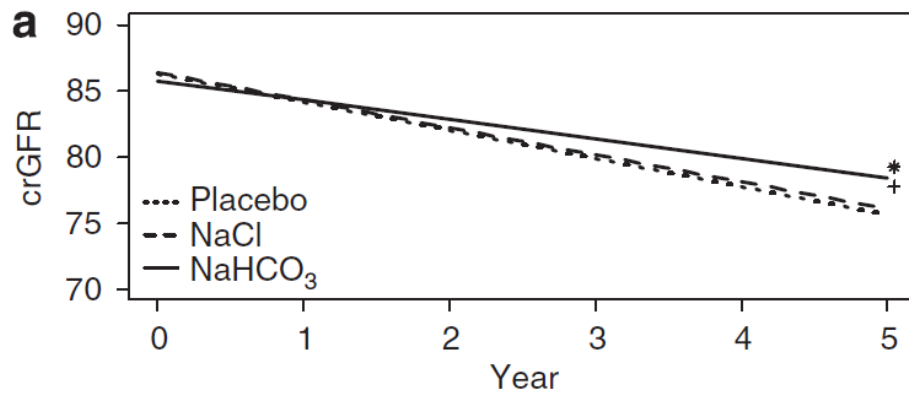
	Placebo	NaCl	NaHCO ₃	Overall P-value	P-value for NaCl vs Placebo	P-value for NaHCO ₃ vs Placebo	P-value for NaHCO ₃ vs NaCl
Pcr (mg/dl)	1.12 ± 0.10	1.13 ± 0.08	1.06 ± 0.05	0.001	0.943	0.006	0.002
crGFR (ml/min)	64.0 ± 6.1	65.2 ± 5.5	67.6 ± 4.9	0.020	0.634	0.017	0.146
Pcys (mg/l)	1.23 ± 0.12	1.21 ± 0.11	1.16 ± 0.09	0.017	0.601	0.014	0.141
cysGFR (ml/min)	60.8 ± 6.3	62.7 ± 5.4	66.4 ± 4.9	0.0002	0.317	0.0001	0.014
Systolic BP (mm Hg)	133.3 ± 8.1	132.1 ± 6.6	135.1 ± 6.2	0.179	—	—	—
Venous total CO ₂ (mm)	26.1 ± 0.8	26.3 ± 0.6	26.4 ± 0.6	0.078	—	—	—
Ualb (mg/g creatinine)	507.5 ± 228.2	466.5 ± 179.4	387.5 ± 163.1	0.03	0.644	0.026	0.187
UNAG (U/g creatinine)	2.76 ± 0.94	2.74 ± 0.83	2.48 ± 0.46	0.231	—	—	—
UET (ng/g creatinine)	6.12 ± 1.05	5.87 ± 1.09	4.93 ± 0.81	<0.0001	0.545	<0.0001	0.0003
8 h NAE (mEq)	24.2 ± 5.6	24.9 ± 5.9	19.2 ± 5.4	<0.001	0.859	0.001	0.0001
Urine Na ⁺ Excretion (mEq/g creatinine)	72.1 ± 7.8	72.2 ± 8.1	76.4 ± 10.2	0.082	—	—	—
Urine K ⁺ Excretion (mEq/g creatinine)	39.8 ± 5.8	41.4 ± 5.8	45.1 ± 5.6	0.0005	0.495	0.0005	0.02

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

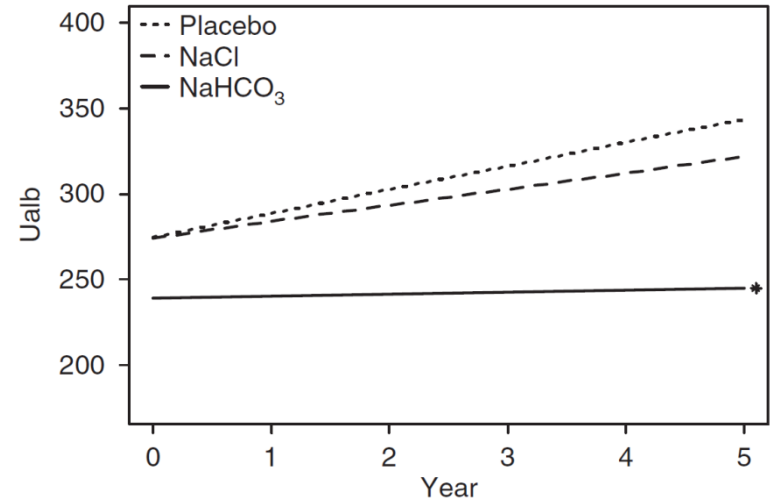
Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy

120 ενήλικες **CKD 2**

Διττανθρακικό νάτριο/5 χρόνια RCT !!



Λευκωματουρία



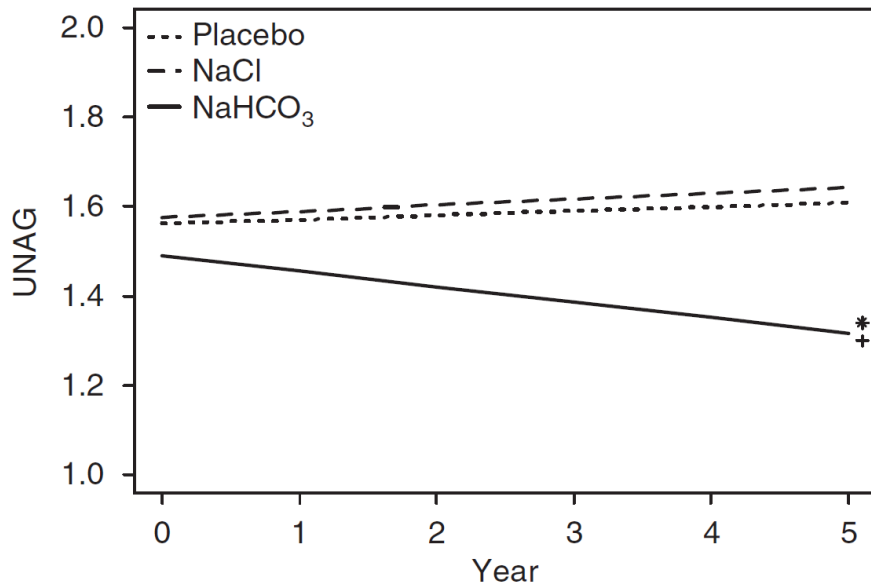
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy

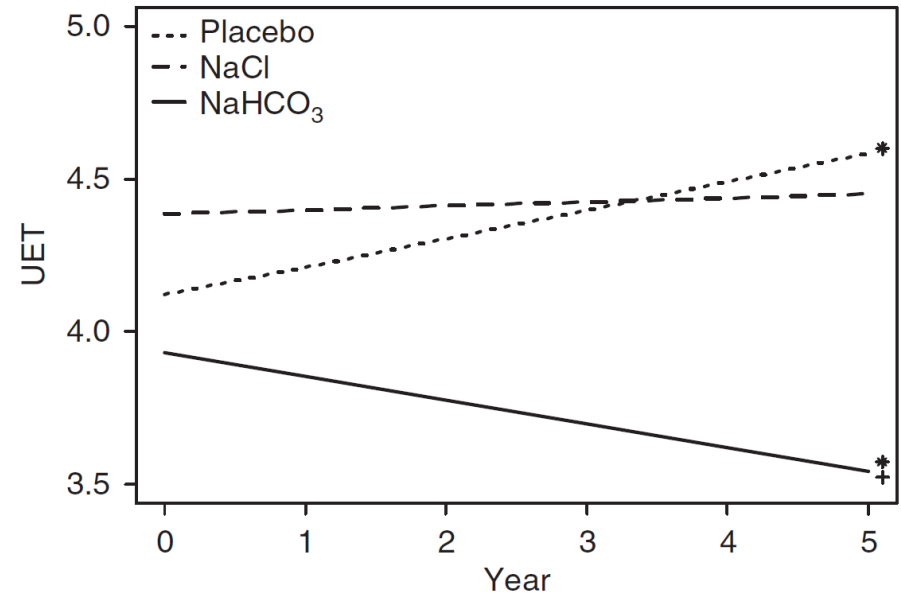
120 ενήλικες **CKD 2**

Διττανθρακικό νάτριο/5 χρόνια RCT !!

ΝΑG στα ούρα



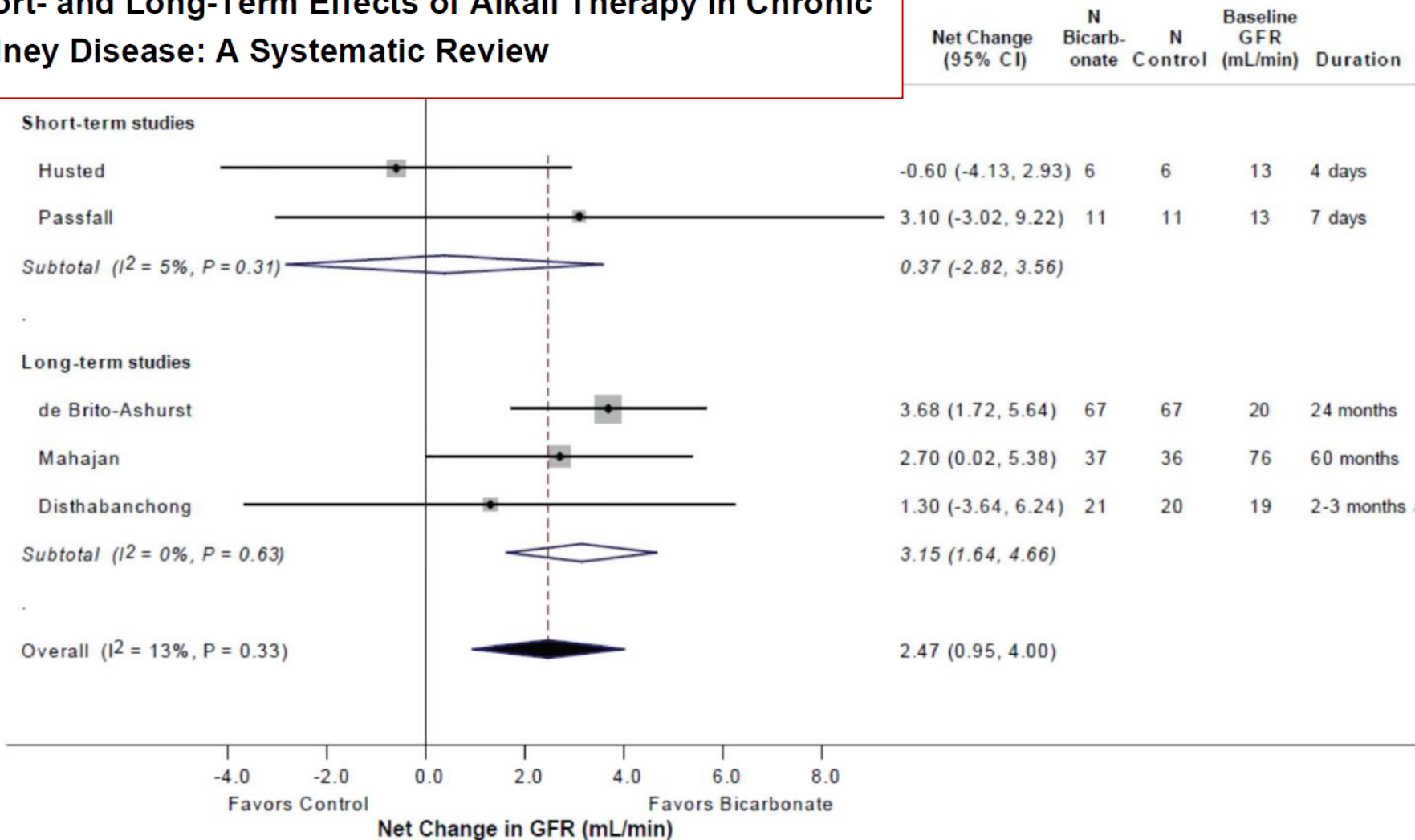
Ενδοθηλίνη στα ούρα



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΧΝΝ 2^{ΟΥ} – 4^{ΟΥ} ΣΤΑΔΙΟΥ

Short- and Long-Term Effects of Alkali Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

A Comparison of Treating Metabolic Acidosis in CKD Stage 4 Hypertensive Kidney Disease with Fruits and Vegetables or Sodium Bicarbonate



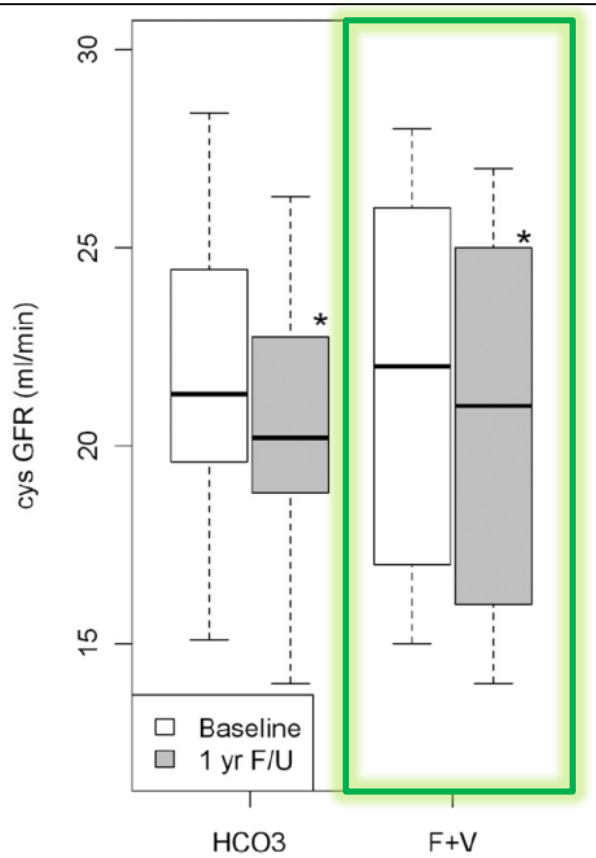
Characteristic	Baseline			1 Year		
	HCO ₃ Group (n=35)	Fruits and Vegetables Group (n=36)	P Value for Fruits and Vegetables Group versus HCO ₃ Group	HCO ₃ Group (n=35)	Fruits and Vegetables Group (n=36)	P Value for Fruits and Vegetables Group versus HCO ₃ Group
Men (%)	51	56	0.92	—	—	—
Black/white/Hispanic (%)	57/29/14	56/31/14	>0.99	—	—	—
Age (yr)	54.2±5.3	53.9±6.9	0.86	—	—	—
Weight (kg)	84.3±5.4	82.7±6.1	0.24	84.4±5.0	78.0±5.3	<0.01
Systolic BP (mmHg)	136.1±4.7	136.3±4.8	0.88	136.0±4.4	131.7±3.3	<0.01
Plasma creatinine (mg/dL)	3.9±0.3	3.9±0.9	0.99	4.2±0.3	4.1±1.0	0.49
Plasma cystatin C (mg/L)	4.1±0.3	4.1±0.9	0.99	4.4±0.3	4.3±1.0	0.60
Potential renal acid load (mmol/d)	59.0±6.5	62.1±6.8	0.05	59.3±6.3	39.6±10.4	<0.01
Plasma [K ⁺] (mEq/L)	4.1±0.2	4.1±0.2	0.84	4.1±0.2	4.1±0.1	0.25
8h U _{KV} (mEq)	18.9±3.5	20.0±3.7	0.18	19.8±3.4	23.3±4.1	<0.01
FEK (%)	45.8±13.1	49.3±13.9	0.28	51.9±14.0	60.0±17.5	0.04
Plasma [Na ⁺] (mEq/L)	139.9±1.2	139.8±1.3	0.59	140.0±1.2	139.8±1.0	0.28
8h U _{NaV} (mEq)	38.3±6.7	40.0±6.4	0.29	43.1±8.5	35.9±6.0	<0.01
FENa (%)	2.7±0.8	2.9±0.7	0.40	3.3±0.9	2.7±0.7	<0.01
Plasma aldosterone (pg/ml)	117.4±12.9	113.7±12.1	0.22	101.6±9.8	119.9±12.6	<0.01

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

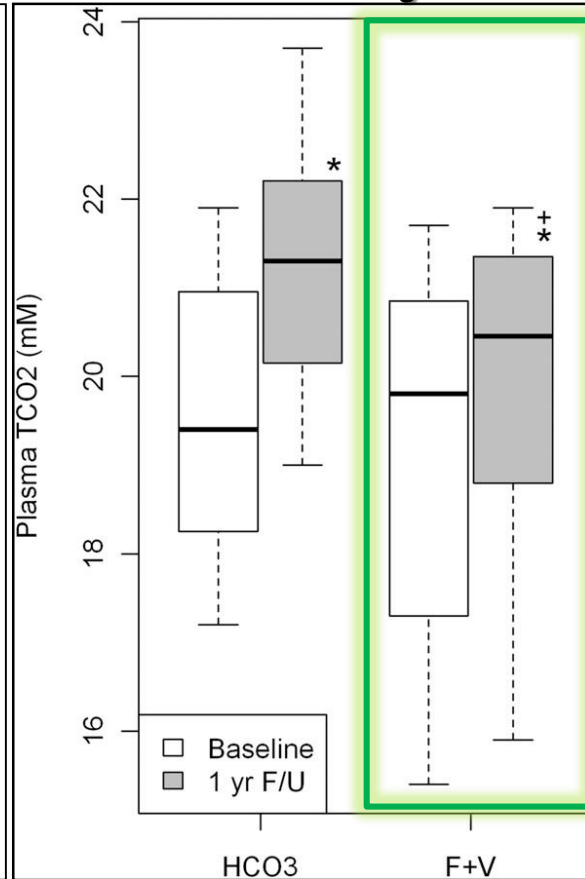
A Comparison of Treating Metabolic Acidosis in CKD Stage 4 Hypertensive Kidney Disease with Fruits and Vegetables or Sodium Bicarbonate



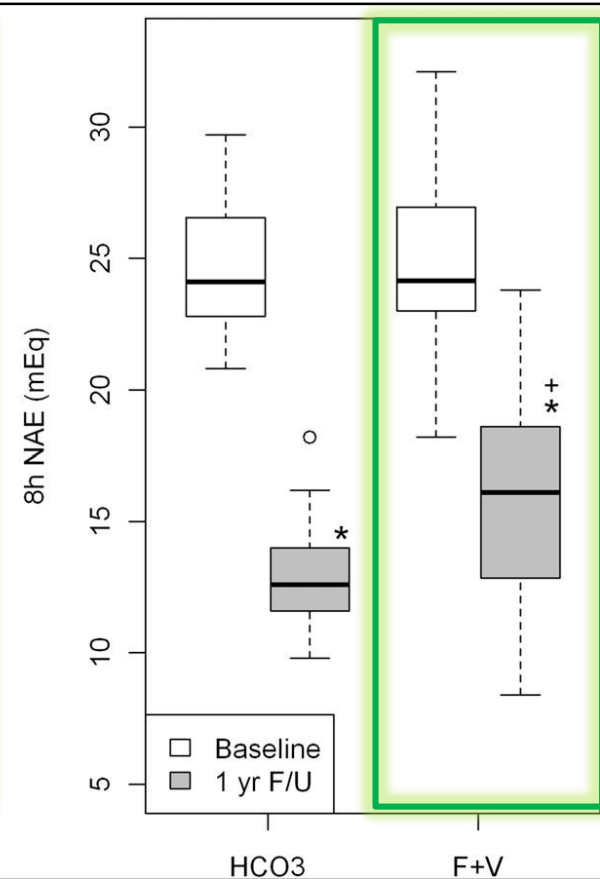
GFR



HCO₃



NAE



ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Table 2. Different Forms of Base Available for Treatment of the Metabolic Acidosis of CKD

Treatment	Formulation	Comments
Restriction of protein and or change in type of protein given		Plant-based protein has less acid production than animal protein
Sodium bicarbonate tablets	300-650 mg/tablet 3.7-8 mEq/tablet	Inexpensive and easy to administer; results in generation of gas in stomach; might be uncomfortable for patient
Enteric coated bicarbonate tablets	Alkalife Bicarbonate-Balance tablets contain potassium bicarbonate (200 mg) and sodium bicarbonate (73 mg) or enteric coated tablet or soft coated capsule containing 1 g or 0.5 g sodium bicarbonate, respectively	Enteric coating protects tablet against acidity allowing more base to reach intestine; use cautiously in patients with severe CKD; enteric coated tablet or capsule available in Europe
Shohl's solution	Each 1 mL of solution contains 1 mEq of base equivalent (sodium citrate)	Can increase aluminum absorption; easy to use
Fruits and vegetables	Quantity designed to provide 50% of acid load	Effective in controlled studies; provides calories and potentially significant potassium load
Phosphate binders	Calcium acetate; calcium citrate; sevelamer hydrogen chloride; sevelamer carbonate	Acetate and citrate provide base that will affect quantity of exogenous base required; both acidic and basic forms of sevelamer are available; the acidic formulation with hydrogen chloride tends to lower serum bicarbonate concentration, whereas the basic form with carbonate tends to increase it

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

Recommendations

- Calculate bicarbonate requirement: (desired serum bicarbonate concentration – actual serum bicarbonate concentration) \times 50% body weight (in kg)
- Administer sufficient base to increase serum bicarbonate concentration close to mean reference value of 24 mEq/L
- Administer dose over 3-4 days while monitoring serum bicarbonate concentration
- When serum bicarbonate concentration reaches target (\sim 24 mEq/L), reduce dose of base with goal of maintaining serum bicarbonate concentration at \leq 24 mEq/L
- Consider more aggressive base replacement in chronic kidney disease patients with disorders associated with base loss, such as profuse diarrhea, or generation of large acid loads, such as ketoacidosis

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

G
U
I
D
E
L
I
N
E

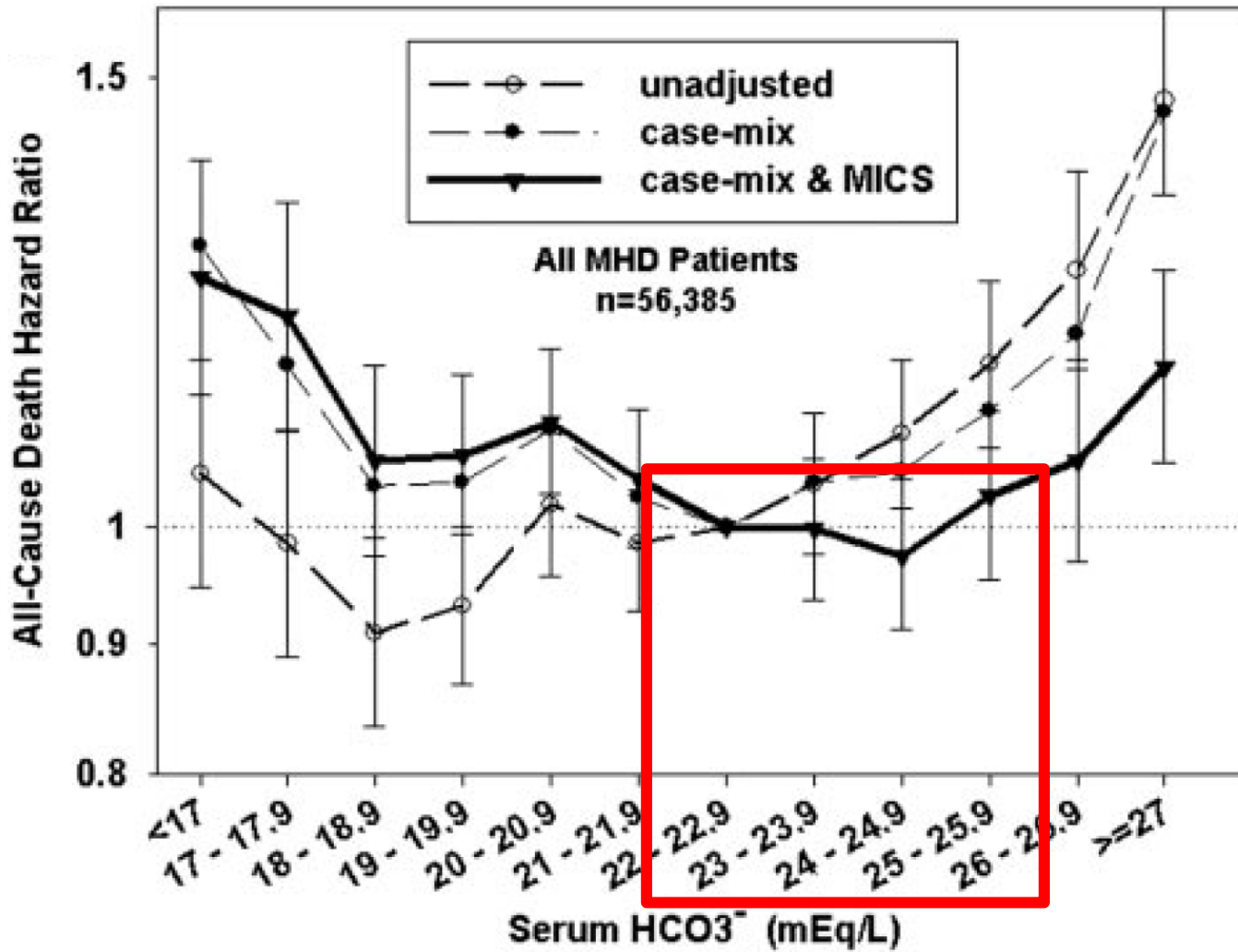
Treatment of Low Serum Bicarbonate

Predialysis or stabilized serum bicarbonate levels should be maintained at or above 22 mmol/L. (*Evidence and Opinion*)

14

‘ the serum bicarbonate should be monitored regularly at monthly intervals and correction of metabolic acidemia by maintaining serum bicarbonate at or **above 22 mmol/L** should be a goal of the management of individuals undergoing MD’

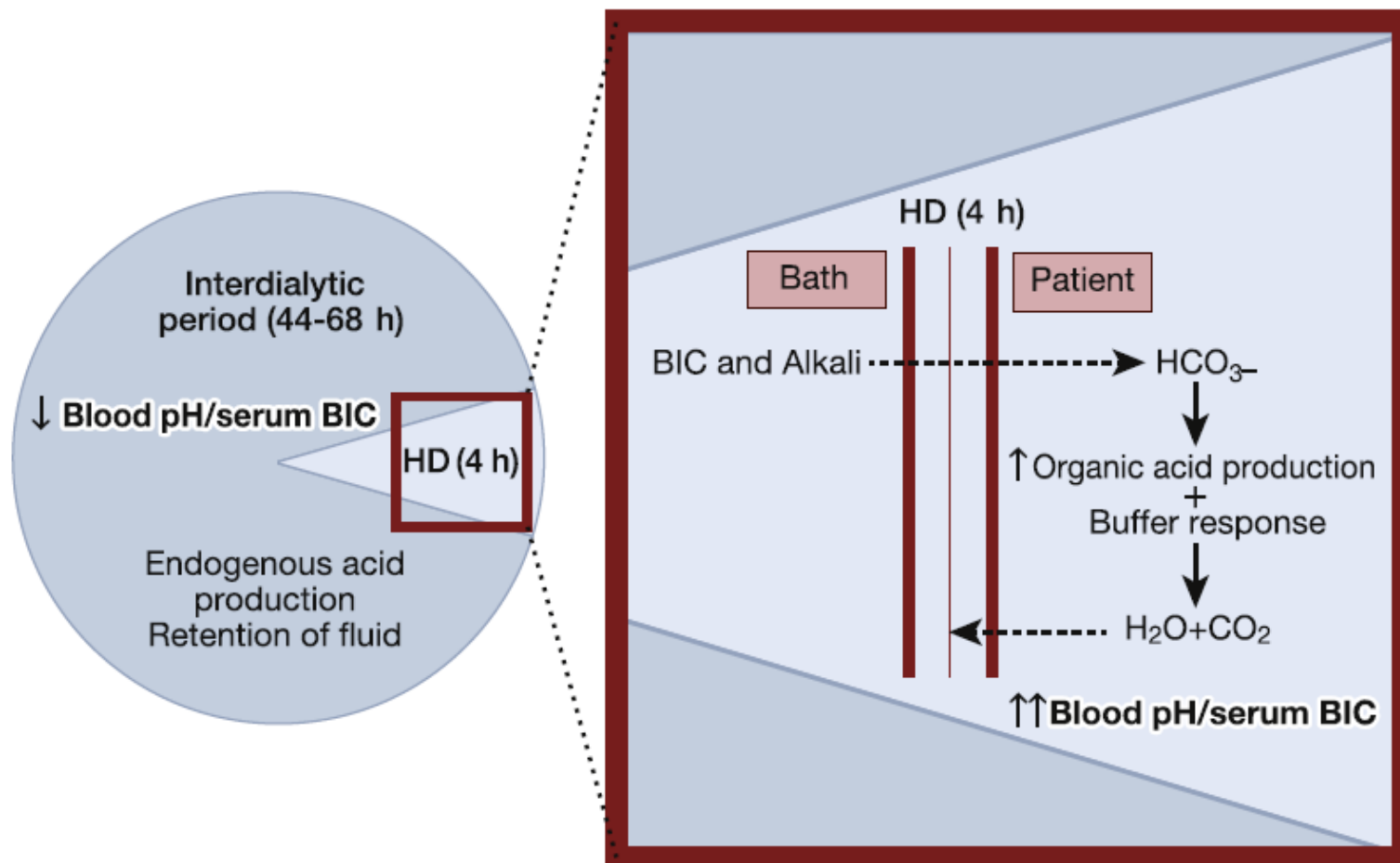
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΞΕΩΣΗ ΧΝΝ ΚΑΙ ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ



Αιμοκαθαιρόμενοι:
HCO₃⁻ και 2ετής
επιβίωση

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΧΝΝ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ

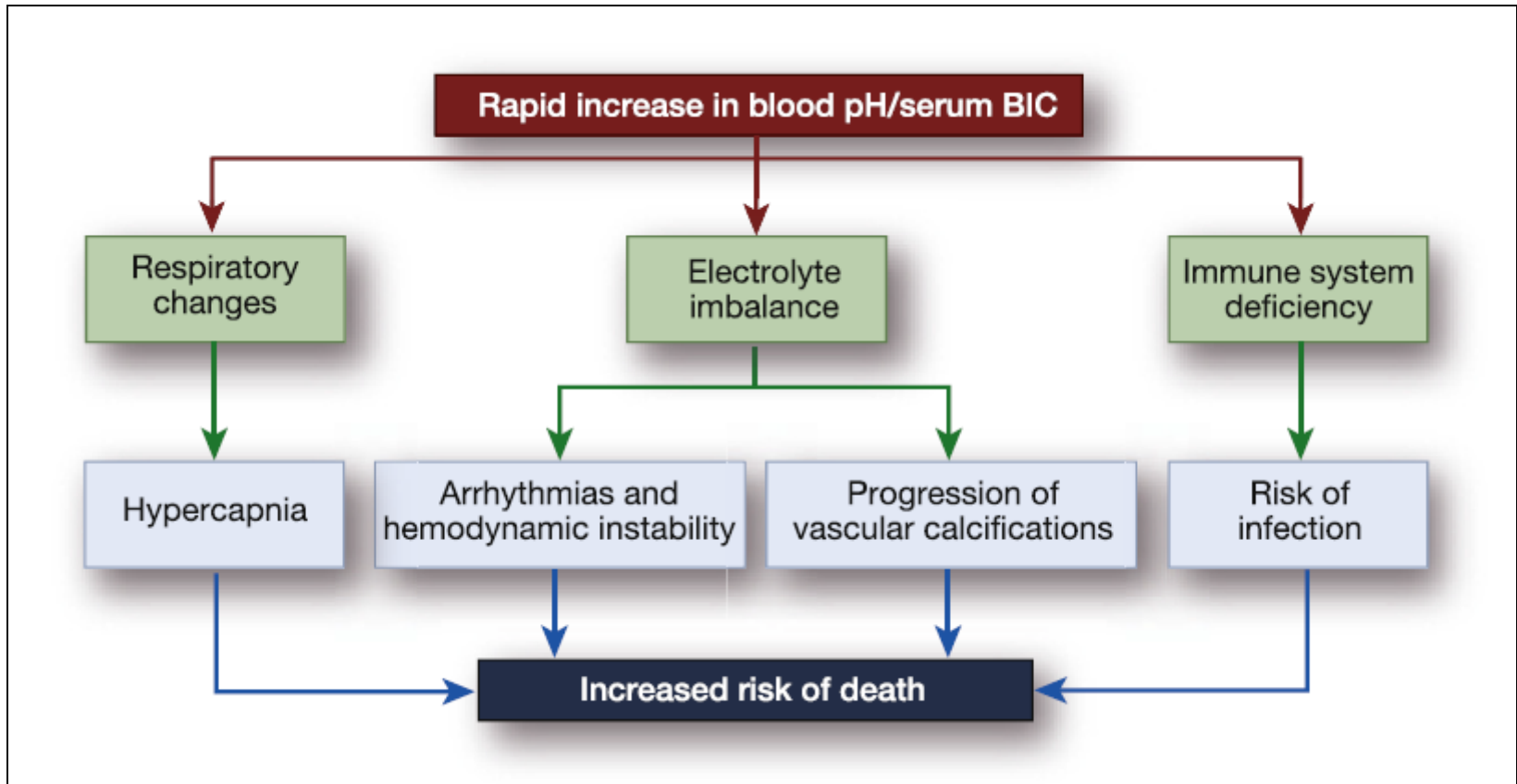


Basile et al, Kidney Int (2016) 89, 1008–1015

Abramowitz et al, J Am Soc Nephrol 28: 726–734, 2017

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗΣ ΟΞΕΩΣΗΣ ΧΝΝ

ΧΝΝ ΣΕ ΕΞΩΝΕΦΡΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ



Basile et al, Kidney Int (2016) 89, 1008–1015

Abramowitz et al, J Am Soc Nephrol 28: 726–734, 2017

Ανακεφαλαίωση

- Η μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ, είναι αποτέλεσμα της προοδευτικής απώλειας της ικανότητας νεφρικής αποβολής οξέος. Αυτή γίνεται κυρίως με την αποβολή αμμωνίου και κατά δεύτερο λόγο με την τιτλοποιήσιμη οξύτητα.
- Κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ ο νεφρός προσπαθεί να αντιρροπήσει την απώλεια νεφρώνων με αύξηση της αποβολής αμμωνίου ανά νεφρώνα, με αποτέλεσμα την όψιμη αποτύπωση της συνάθροισης οξέος ως ελαττωμένη συγκέντρωση διττανθρακικών στο αίμα, σε σχέση με την ελάττωση του GFR.
- Η κατακράτηση/ διαχείριση φορτίου οξέος στη ΧΝΝ, συνεπάγεται αυξημένο έργο και φθορά των νεφρικών σωληναρίων, με τελικό αποτέλεσμα την βλάβη και την ίνωση, δηλαδή την ταχύτερη εξέλιξη της ΧΝΝ

Ανακεφαλαίωση

- Υπάρχουν σημαντικά βιβλιογραφικά δεδομένα που συνδέουν τη μεταβολική οξέωση της ΧΝΝ, με οστική νόσο, διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης, την ίδια την εξέλιξη της ΧΝΝ, αλλά και τη θνητότητα.
- Τα τελευταία χρόνια ικανός αριθμός μελετών έδειξε σημαντικό όφελος για την εξέλιξη και τις επιπλοκές της ΧΝΝ με την αντιμετώπιση της οξέωσης, είτε με την χορήγηση αλκαλικών αλάτων από του στόματος (διττανθρακικά, κιτρικά, κ.α.) είτε με στοχευμένη διαιτητική αγωγή, και μάλιστα από πρώιμα στάδια πριν ακόμη διαπιστωθεί μεταβολή των διττανθρακικών στο αίμα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

