

Lek. Katarzyna Szczecińska

**Wpływ doustnej suplementacji wodorowęglanu sodu na czynniki
ryzyka sercowo-naczyniowego i wskaźniki stanu odżywienia
u chorych z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Ilona Kurnatowska

Klinika Chorób Wewnętrznych i Nefrologii Transplantacyjnej

I Katedra Chorób Wewnętrznych UM w Łodzi

Łódź, 2023

9. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie: Kwasica metaboliczna należy do obrazu przewlekłej choroby nerek (PChN), będąc jednym z czynników ryzyka jej progresji, jak również czynnikiem inicjującym i nasilającym powikłania towarzyszące pogorszeniu czynności wydalniczej nerek. Obniżone stężenie wodorowęglanów niekorzystnie wpływa na stan odżywienia chorych z PChN, intensyfikując procesy kataboliczne białka i hamując syntezę albumin. Kwasica metaboliczna nasila zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz przyczynia się do zmniejszenia masy mięśniowej. Jednocześnie wyrównywanie kwasicy metabolicznej może budzić obawy, z uwagi na dostarczany z suplementacją NaHCO_3 znaczny ładunek sodowy. Zwiększona podaż sodu może prowadzić do kumulacji płynów (przewodnienia), pogorszenia kontroli ciśnienia tętniczego, a przez to do zwiększenia ryzyka sercowo-naczyniowego, które jest bazowo podwyższone u pacjentów z PChN. Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego u chorych z pogorszoną czynnością wydalniczą nerek za pomocą standardowych skal jest nieadekwatna. Jednym z uznanych i użytecznych badań dla oszacowania ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zachorowalności i śmiertelności u chorych z PChN jest ocena prędkości fali tętna. Kolejnym użytecznym narzędziem w tej populacji jest całodobowy pomiar ciśnienia tętniczego, który okazał się być bardziej wartościowym czynnikiem predykcyjnym chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelności niż pojedyncze pomiary ciśnienia tętniczego.

Cele: Celem badania była ocena wpływu 3-miesięcznej, doustnej suplementacji wodorowęglanu sodu (NaHCO_3) na wskaźniki uszkodzenia nerek, parametry stanu odżywienia, sztywność naczyń i ciśnienie tętnicze u chorych z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3-G5 i kwasicą metaboliczną.

Material i metody: Do badania włączono dwudziestu trzech pacjentów z PChN i z eGFR < 60 ml/min/1,73 m² oraz ze stężeniem wodorowęglanów (HCO₃⁻) we krwi włosniczkowej < 22 mmol/l. Pacjenci otrzymywali suplementację wodorowęglanu sodu w dawce 2 g dziennie przez okres trzech miesięcy. Parametry antropometryczne, prędkość fali tętna, mierzona za pomocą aparatu SphygmoCor, 24-godzinny ambulatoryjny pomiar ciśnienia tętniczego, a także parametry morfologii krwi, równowagi kwasowo-zasadowej, parametry biochemiczne krwi, w tym stężenie kreatyniny, PTH, wapnia, fosforanów, NT-proBNP, białka całkowitego i albumin oraz oznaczenie wskaźnika albumina/kreatynina (ACR) i natriurezy w porannej próbce moczu, oceniono na początku badania oraz po okresie suplementacji NaHCO₃.

Wyniki: Pod wpływem suplementacji NaHCO₃ stwierdzono istotny wzrost pH: z 7,32 ±0,06 do 7,37 ±0,06; p <0,001, HCO₃⁻ z 19,11 ±1,96 mmol/l do 22,44 ±2,17 mmol/l; p < 0,001 oraz BE z -6,16 ±2,31 mmol/l do -1,83 ±2,84 mmol/l; p < 0,001. Zastosowana suplementacja nie wykazała istotnego wpływu na czynność wydalniczą nerek, stężenie kreatyniny wynosiło 305,98 ±121,82 μmol/l przed interwencją oraz 324,24 ±136,57 μmol/l po interwencji; p=0,070, i odpowiednio eGFR: 18,40 (13,50-25,35) ml/min/1,73 m² vs. 18,20 (12,00-26,44) ml/min/1,73 m²; p=0,120. Stwierdzono wzrost stężenia białka całkowitego w surowicy z 62,37 ±6,42 g/l do 66,04 ±6,58 g/l; p= 0,003 i albumin z 36,94 ±5,06 g/l do 39,40 ±4,73 g/l; p=0,005 ale także, NT-proBNP z 369,60 (247,60-1752,00) pmol/l do 687,70 (349,50-3229,00) pmol/l; p <0,001, CRP z 3,09 (0,75-4,68) mg/l do 3,81 (1,30-5,50) mg/l; p=0,040 i PTH z 15,59 (10,41-31,82) pmol/l do 24,43 (14,54-36,52) pmol/l; p =0,002. Zaobserwowano także wzrost liczby erytrocytów z 3,54 ±0,61*10⁶/μl do 3,70 ±0,56*10⁶/μl; p=0,020, hemoglobiny z 10,67 ±1,96 g/dl do 11,24 ±1,74 g/dl; p=0,010 i hematokrytu z 32,50 ±5,65 % do 33,94 ±4,54 %; p=0,020. Stwierdzono również wzrost białkomoczu wyrażonego za pomocą wskaźnika ACR 664,70 (233,65-1309,48) mg/g vs. 1013,80 (260,52-1885,20) mg/g;

p=0,010. Nie stwierdzono istotnych różnic w prędkości fali tętna $9,89 \pm 3,23$ m/s vs. $9,54 \pm 3,82$ m/s; p=0,530 oraz w wartościach skurczowego SBP $131,73 \pm 12,78$ mmHg vs. $135,23 \pm 12,74$; p=0,350 i rozkurczowego ciśnienia tętniczego DBP $75,77 \pm 9,80$ mmHg vs. $78,23 \pm 8,12$; p=0,180 pod wpływem stosowania NaHCO_3 .

Wnioski: Podawanie wodorowęglanu sodu u chorych z PChN w stadium G3-G5 oraz kwasicą metaboliczną przez 3 miesiące nie wpłynęło istotnie na progresję PChN. Suplementacja NaHCO_3 poprawiła wskaźniki stanu odżywienia oraz parametry czerwonych krwinek, nie wpłynęła natomiast istotnie na wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz sztywność naczyń tętniczych.

10. Streszczenie w języku angielskim

Background: Metabolic acidosis is a common complication of chronic kidney disease, being one of the risk factors for its progression, as well as initiating and aggravating complications accompanying the deterioration of kidney function. Decreased bicarbonate concentration adversely affects the nutritional status of patients with CKD, intensifying protein catabolism and inhibiting albumin synthesis. Metabolic acidosis exacerbates disorders of calcium-phosphate homeostasis and contributes to the decrease in muscle mass. At the same time, compensating for metabolic acidosis can be of concern, due to the significant sodium load supplied with NaHCO_3 . Increased sodium supply can lead to fluid accumulation (overhydration), worsened blood pressure control and thus increased cardiovascular risk, which is already elevated in patients with CKD. Assessment of cardiovascular risk in patients with impaired kidney function using standard scales is inadequate. A well-established and useful test for estimating the risk of cardiovascular events, morbidity and mortality in CKD patients is the assessment of pulse wave velocity. Another useful tool in this population is 24-hour ambulatory blood pressure measurement, which has been shown to be a more valuable predictor of cardiovascular disease and mortality than single blood pressure measurements.

Objective: The aim of this study was to evaluate the effect of a 3-month oral sodium bicarbonate (NaHCO_3) administration on kidney function, arterial wall stiffness, arterial pressure and serum nutritional markers in patients with chronic kidney disease (CKD) stages 3–5 and metabolic acidosis.

Methods: Twenty three CKD patients with $\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ and capillary blood bicarbonate (HCO_3) $< 22 \text{ mmol/l}$ were enrolled in this study. The patients received

supplementation with 2 g of sodium bicarbonate daily for three months. Anthropometric parameters, pulse wave velocity measured with SphygmoCor, 24-h ambulatory blood pressure measurements, complete blood count, acid base balance and biochemic parameters, including creatinine, PTH, calcium, phosphate NT-proBNP, protein and albumin concentration as well as ACR and natriuresis in first void morning urine were assessed at the beginning and at the end of the study.

Results: A significant increase of pH: 7.32 ± 0.06 to 7.37 ± 0.06 ; $p < 0.001$, HCO_3^- from 19.11 ± 1.96 mmol/l to 22.44 ± 2.17 mmol/l; $p < 0.001$ and a decrease in base excess from -6.16 ± 2.31 mmol/l to -1.83 ± 2.84 mmol/l; $p < 0.001$ were found. Bicarbonate supplementation did not affect kidney function, the creatinine concentration remained unchanged after the study intervention and it was 305.98 ± 121.82 $\mu\text{mol/l}$ at the baseline and 324.24 ± 136.57 $\mu\text{mol/l}$ at the end of the study; $p=0.070$, eGFR 18.40 (13.50-25.35) ml/min/1.73 m² vs. 18.20 (12.00-26.44) ml/min/1.73 m²; $p=0.120$. An increase in serum total protein from 62.37 ± 6.42 g/l to 66.04 ± 6.58 g/l; $p=0.003$ and albumin from 36.94 ± 5.06 g/l to 39.40 ± 4.73 g/l; $p=0.005$ but, also, NT-pro-BNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide) from 369.60 (247.60-1752.00) pmol/l to 687.70 (349.50-3229.00) pmol/l; $p < 0.001$, CRP (C-Reactive Protein) from 3.09 (0.75-4.68) mg/l to 3.81 (1.30-5.50) mg/l; $p=0.040$ and PTH (parathyroid hormone) from 5.59 (10.41-31.82) pmol/l to 24.43 (14.54-36.52) pmol/l; $p=0.002$ were observed, as well as an increase in erythrocyte count from $3.54 \pm 0.61 \times 10^6/\mu\text{l}$ to $3.70 \pm 0.56 \times 10^6/\mu\text{l}$; $p=0.020$, haemoglobin concentration from 10.67 ± 1.96 g/dl to 11.24 ± 1.74 g/dl; $p=0.010$ and haematocrit from $32.50 \pm 5.65\%$ to $33.94 \pm 4.54\%$; $p=0.020$. There was significant increase in proteinuria measured by ACR before and after bicarbonate supplementation (664.70 (233.65-1309.48) mg/g vs. 1013.80 (260.52-1885.20) mg/g; $p=0.010$). Throughout the study period pulse wave velocity remained unchanged (9.89 ± 3.23 m/s vs. 9.54 ± 3.82 m/s; $p=0.530$), furthermore the values of systolic blood pressure as well as diastolic blood pressure did not

differ at the baseline and at the end of the study (SBP 131.73 ± 12.78 mmHg vs. 135.23 ± 12.74 ; $p=0.350$, DBP 75.77 ± 9.80 mmHg vs. 78.2 ± 8.12 ; $p=0.180$).

Conclusion: The administration of sodium bicarbonate in non-dialysed CKD patients, in stages 3–5, does not affect the progression of CKD. NaHCO_3 supplementation improved the parameters of metabolic acidosis, serum nutritional markers and red blood cell parameters; however, it did not affect the blood pressure and vascular stiffness.