

Acidosi nell'insufficienza renale: perché e quando trattarla

A. Sofia, V. Cappelli, A. Valli, G. Garibotto

Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Genova

Metabolic acidosis in patients with chronic kidney diseases: Why and when to treat it?

Metabolic acidosis is a common complication in patients with advanced chronic renal diseases and dialytic treatments are unable to correct it completely. In hemodialysis (HD) patients, severe metabolic acidosis is associated with an increased risk of death. Evidence from several experimental studies suggests that even mild metabolic acidosis is associated with systemic effects. Acidosis is implicated in endocrine changes and has negative repercussions on bone and protein metabolism. In addition, recent observations suggest that acidosis triggers inflammation and accelerates the progression of chronic kidney diseases. As a contradictory finding, acidosis can reduce circulating leptin. Clinical studies on the nutritional effects of metabolic acidosis correction have shown mildly favorable effects. Taking into account the systemic effects of metabolic acidosis it is suggested that even mild metabolic acidosis is corrected. However, the new findings concerning the systemic effects of acidosis must be evaluated in controlled trials. (G Ital Nefrol 2005; 22: 28-36)

KEY WORDS: Acidosis, Uremia, Anion Gap, Bicarbonate, Dialysis

PAROLE CHIAVE: Acidosi, Uremia, Gap degli anioni, Bicarbonato, Dialisi

Commento Editoriale

L'acidosi metabolica è una condizione frequente anche nelle fasi più iniziali dell'insufficienza renale cronica. I trattamenti sostitutivi dell'uremia come l'emodialisi e la dialisi peritoneale sono in grado di correggere l'acidosi solo in maniera parziale.

È noto che l'acidosi metabolica ha effetti importanti sull'osso e sul metabolismo proteico in generale ma più recentemente sono emerse evidenze convincenti che l'acidosi, tramite il suo effetto sulla leptina è una causa importante di malnutrizione nei pazienti uremici.

Introduzione

L'acidosi metabolica in corso di insufficienza renale cronica consegue all'incapacità di eliminare il carico netto di acidi esogeni (differenza tra acidi e basi introdotti con la dieta) ed endogeni (derivante dal catabolismo proteico e dalla produzione di acidi). Il carico acido varia quindi in rapporto al tipo di dieta (più o meno ricca di proteine animali o vegetali), alla presenza di uno stato catabolico ed all'entità delle masse

muscolari (pazienti particolarmente defedati catabolizzano una minima quota di proteine). Il carico endogeno di acidi aumenta inoltre, in corso di altri squilibri metabolici, come la chetoacidosi diabetica o l'acidosi lattica.

È stato ipotizzato che in condizioni normali (dieta occidentale) il carico acido giornaliero oscilla intorno a 50-100 mEq/die (1). Stime recenti suggeriscono che la produzione di acidi nei pazienti in terapia dialitica sia inferiore a questi valori (~28 mEq/die) (2, 3). Questo suggerisce che la produzione di acidi organici, fosfati e di acido solforico (il metabolita finale della metionina) sia ridotta nei pazienti in terapia dialitica. Altri recenti studi hanno dimostrato una ridotta transulfurazione della metionina (e quindi una minor produzione di acido solforico) nei pazienti in dialisi (4). La riduzione dell'apporto di proteine, che si osserva comunemente con il progredire del danno renale cronico, e la conseguente riduzione della proteolisi endogena, potrebbero contribuire al ridotto catabolismo della metionina ed ad un ridotto accumulo di solfati.

L'acidosi metabolica è una complicanza che si osserva comunemente con la riduzione progressiva della funzione renale. In una popolazione di oltre 15.000 pazienti affetti da malattie renali croniche, Eustace et al (5) hanno osservato

che i valori medi di bicarbonati venosi (CO_2 totale) non variavano per filtrati glomerulari (FG) compresi tra 69 e 30 mL/min (solo il 2% dei pazienti presentava valori <22 mEq/L), mentre diminuivano progressivamente per FG più bassi. Per FG compresi tra 15 e 29 mL/min il valore medio di bicarbonati era di 24.6 mEq/L con il 19% dei pazienti che presentavano valori inferiori a 22 mEq/L. Esiste tuttavia una notevole variabilità rispetto all'incidenza e al grado di acidosi a parità di funzione renale residua. Da un lato, i pazienti con nefropatie primitivamente tubulointerstiziali presentano precocemente acidosi, d'altro lato i pazienti diabetici di tipo 2 compensati sembrano presentare meno frequentemente acidosi (6, 7). Quest'ultima osservazione è in accordo con l'inibizione della proteolisi (e quindi del carico acido endogeno) indotta dall'iperinsulinemia (8).

Il trattamento con sodio bicarbonato è stato indicato per la prima volta nel 1931 in pazienti gravemente uremici e con marcata acidosi (9). Nonostante gli avanzamenti tecnici raggiunti, i livelli plasmatici di bicarbonati rimangono spesso inferiori alla norma nei pazienti in terapia dialitica (10, 11). In questi pazienti i bicarbonati plasmatici sono determinati anche dal tipo di dialisi e dalla concentrazione di basi nel dialisato. In emodialisi, le concentrazioni ematiche di bicarbonati variano anche in rapporto al momento del trattamento, con i valori più bassi raggiunti nel periodo immediatamente predialitico. In dialisi peritoneale i bicarbonati ematici appaiono essere più elevati e stabili e solo una percentuale ridotta di pazienti (circa il 10-20%) (11) presenta acidosi metabolica. Questo sembra essere la conseguenza della continua supplementazione di basi col dialisato e non del più lungo mantenimento della funzione renale residua.

Vi è sempre maggiore evidenza che l'acidosi metabolica possa essere uno dei principali mediatori delle manifestazioni dell'uremia. In un'analisi retrospettiva Lowrie et al (12) hanno osservato che i livelli di CO_2 sierici erano associati a rischio di morte secondo una curva a forma di U, con un aumento del rischio per valori di CO_2 inferiori <17.5 mEq/L o >25 mEq/L. In altri studi è stato usato il gap degli anioni come surrogato di acidosi; con questo approccio i risultati sono stati variabili e non sempre univoci (13). Un aumento del gap anionico di per sé, non corretto per altre variabili come i valori di creatinina e di albumina, appariva paradossalmente associato ad una diminuzione del rischio di morte (13). Tuttavia, se corretta per albuminemia e creatinemia, la mortalità aumentava progressivamente con l'aumento del gap degli anioni (13). L'interpretazione corrente di questi dati è che l'aumento dell'anion gap, da solo, non conferisce rapporti con la mortalità mentre è fortemente associato al rischio di morte se gli apporti nutrizionali e le masse muscolari sono ridotte. L'uso del gap anionico come surrogato di acidosi è stato criticato nei pazienti in dialisi peritoneale, in cui può essere presente elevato gap anionico (associato ad elevati livelli di fosfati ed azoto ureico) e normali concentrazioni di bicarbonati (11).

In condizioni normali sia i valori di pH che i bicarbonati

sono regolati entro limiti molto ristretti. Tuttavia i valori ottimali dei bicarbonati nei pazienti con malattie renali croniche restano oggetto di discussione. Mentre non vi sono dubbi sulla necessità di trattare l'acidosi metabolica di grado severo, esiste ancora controversia sul trattamento dell'acidosi metabolica lieve (bicarbonati 18-22 mEq/L) che si osserva in molti pazienti con malattie renali croniche o in terapia sostitutiva (14). L'uso di diverse tecniche di misurazione (emogasanalisi od *autoanalyzer*, con misura della CO_2 totale) è un'ulteriore complicazione. Se sul piano clinico gli effetti dell'acidosi metabolica lieve non sono immediatamente evidenti, sul piano biologico si stanno accumulando sempre più dati sulla necessità di una correzione completa (15). Le Linee Guida K/DOQI della *National Kidney Foundation* (NKF) USA, recentemente pubblicate, raccomandano il monitoraggio dei livelli sierici di CO_2 totale sia nei pazienti con malattie renali croniche (FG compreso tra 59 e 15 mL/min) che nei pazienti in terapia dialitica; i livelli di CO_2 devono essere mantenuti >22 mEq/L (16). In questo lavoro presentiamo un breve aggiornamento sugli effetti che l'acidosi metabolica è in grado di indurre nei pazienti con insufficienza renale cronica o in terapia sostitutiva della funzione renale.

Test di verifica

1) La produzione di acidi in un paziente in terapia dialitica è stimata essere:

- >2 mEq/kg/die
- Tra 1 e 2 mEq/kg/die
- $<0.5-1$ mEq/kg/die
- Tra 2 e 3 mEq/kg/die
- >3 mEq/kg/die.

2) Nei pazienti in dialisi peritoneale un aumento del gap degli anioni non è sempre accompagnato da una riduzione dei bicarbonati probabilmente perché:

- L'acidosi è dovuta a perdita di basi e non ad accumulo di acidi
- Per il continuo apporto di basi con il dialisato
- Per il continuo accumulo di acido lattico
- Per la presenza di iperinsulinemia
- Per la caduta della proteinemia.

3) Le Linee Guida K-DOQI della NKF pubblicate nel 2003 prevedono che nei pazienti con malattie renali croniche i livelli sierici di CO_2 totale debbano essere mantenti

- >22 mEq/L
- >24 mEq/L
- Tra 18 e 22 mEq/L
- <18 mEq/L
- <22 mEq/L.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA I - EFFETTI DELL'ACIDOSI METABOLICA E VALORI DI pH/HCO₃ PER I QUALI L'EFFETTO SI PUÒ VERIFICARE

Effetto	pH	HCO ₃ (mEq/L)
<i>Effetti cardiovascolari ed emodinamici</i>	<7.10	<10-15
<i>Effetti endocrini</i>		
Resistenza al GH	<7.35	<22
Insulino-resistenza	<7.30	<16-18
<i>Effetti sull'osso</i>		
Lisi ossea		
Effetti sui livelli di PTH	<7.25-7.30	<16-18
<i>Effetti nutrizionali</i>		
Aumento della proteolisi	<7.35	<22
Riduzione della sintesi proteica	<7.30	<16
Riduzione della sintesi di albumina	<7.30	<16
<i>Progressione del danno renale cronico</i> (nefropatie sperimentali, dati indiretti nell'uomo)		
<i>Altri effetti sistemici</i>		
Produzione di β ₂ -microglobulina		
Produzione di leptina		

L'acidosi metabolica è implicata in alterazioni del sistema cardiovascolare, dell'assetto endocrino, del metabolismo osseo e del turnover proteico. Inoltre dati recenti fanno ipotizzare che essa possa avere effetti sull'infiammazione, sul metabolismo della leptina e dei trigliceridi, sulla progressione del danno renale cronico (Tab. I). Gli effetti negativi dell'acidosi possono variare in rapporto al grado di acidosi e alla concomitanza di diversi altri fattori.

Effetti cardiovascolari dell'acidosi

L'acidosi metabolica grave (pH <7.20) causa depressione della contrattilità miocardica, vasodilatazione, resistenza alle catecolamine ed infine shock (17). Questo è tipicamente uno shock caldo, con tessuti periferici perfusi. Gli studi sull'animale e sull'uomo degli anni 1960-'70 hanno dimostrato che l'acidosi riduce progressivamente la gittata cardiaca. L'acidosi può anche predisporre ad aritmie ventricolari, ridurre il trasporto sodico nei miociti e favorire l'ipotensione intradialitica (18). Questi effetti emodinamici sono stati osservati per valori di pH <7.20 e di bicarbonati <10 mEq/L, valori che non si osservano comunemente nei pazienti con insufficienza renale cronica o in terapia dialitica.

Effetti sull'assetto endocrino

Nel ratto l'acidosi riduce la liberazione dell'ormone della crescita (GH) (19) e causa resistenza all'azione di questo ormone (20). Sia nel ratto che nell'uomo, l'acidosi riduce i livelli circolanti di IGF-I e l'espressione di IGF-I mRNA nel fegato (21). Infine, anche la funzione tiroidea è diminuita dall'acidosi (22). L'insieme di tutti questi fattori contribuisce alla ridotta crescita del bambino ed alla comparsa di malnutrizione nell'adulto con danno renale cronico (23).

La correzione completa (bicarbonati >22 mEq/L) dell'acidosi corregge, almeno in parte, la velocità di crescita (vedi voce 24 per una revisione recente). L'assetto del sistema GH/IGF-I e degli ormoni tiroidei appare molto sensibile anche ad una lieve riduzione dei bicarbonati. In uno studio recente, Krapf et al hanno osservato che il trattamento con alcali (e aumento dei valori medi di bicarbonati da 20 a 26 mEq/L) in adulti in terapia dialitica migliorava la sensibilità al GH e livelli di ormoni tiroidei (25).

Resistenza insulinica

L'insulino-resistenza è una ben nota complicanza dell'insufficienza renale cronica (26) ed è in parte secondaria all'acidosi metabolica (27). Insulino-resistenza è stata osservata per valori di pH intorno a 7.29-7.30 con bicarbonati intorno a valori di 18 mEq/L. Inoltre, il trattamento dell'acidosi metabolica migliora la sensibilità insulinica (28) nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata, non ancora in terapia dialitica.

Effetti dell'acidosi sull'osso

L'acidosi provoca *in vitro* un efflusso di calcio dall'osso (29). Simili effetti si osservano *in vivo* in soggetti con normale funzione renale sottoposti a carico di NH₄Cl (30). La fuoriuscita di calcio dall'osso dipende sia da un aumento del riassorbimento osseo indotto da alterate funzioni cellulari che da una lisi chimica del tessuto osseo (29, 31). Parte dell'azione dell'acidosi sull'osso potrebbe essere mediata dalla stimolazione degli osteoblasti a produrre prostaglandine, che a loro volta stimolano l'attività degli osteoclasti (15, 29, 32).

L'osso è stato considerato per anni la principale riserva di basi per il tamponamento degli acidi fissi che si accumulano in corso di insufficienza renale. Esistono tuttavia argomenti contrari a questa ipotesi e la reale importanza del tessuto osseo nel bilancio acido-base è stata recentemente posta in questione (14). Da un lato è stato posto in evidenza che in corso di insufficienza renale cronica non si osserva ipercalcemia; inoltre, la riserva di alcali presente nell'osso è insufficiente per tamponare tutta la produzione di acidi stimata. Tuttavia, diversi studi hanno osservato che sia

in corso di acidosi metabolica che di insufficienza renale cronica il contenuto di calcio carbonato dell'osso è diminuito (11, 29). Inoltre, la somministrazione di potassio bicarbonato in donne post-menopausali riduce l'escrezione urinaria di calcio (31). In studi trasversali la frequenza di lesioni osteomalaciche nell'osso aumenta nei pazienti con acidosi più severa (11, 29). Una ridotta densità ossea si correla con il grado di acidosi anche nei trapiantati renali (33). Anche se datate, le osservazioni degli effetti della correzione dell'acidosi sul bilancio del calcio nei pazienti con insufficienza renale dimostrano un effetto favorevole (11, 29). Ugualmente la correzione dell'acidosi aumenta la velocità di mineralizzazione (11, 29). È da sottolineare che nella maggior parte degli studi disponibili è difficile enucleare gli effetti diretti dell'acidosi rispetto alle altre variabili, e questo non permette di riconoscere il contributo reale dell'acidosi alla genesi dell'osteopatia.

La possibilità che lesioni osteomalaciche e l'osteopenia siano secondari ad un'azione dell'acidosi sulla sintesi di 1.25 diidrossivitamina D [$1.25(\text{OH})_2\text{D}_3$] è dibattuta (34). L'acidosi riduce e la correzione dell'acidosi aumenta la sensibilità delle paratiroidi ai livelli di calcemia nei pazienti in dialisi (35, 36). L'azione negativa dell'acidosi sull'osso potrebbe essere mediata dalla secrezione di PTH. Già da diversi anni è stato dimostrato che in presenza di acidosi metabolica il PTH esercita un maggior effetto ipercalcemizzante (37). *In vitro*, la generazione di AMP ciclico in risposta al PTH è aumentata dall'acidosi. Molti studi, anche se non tutti, dimostrano una riduzione dei livelli di PTH dopo correzione dell'acidosi. L'insieme dei dati indica che l'acidosi può portare ad un peggioramento dell'iperparatiroidismo secondario e che ha un effetto permissivo, favorente le azioni del PTH. Per una descrizione dettagliata rimandiamo il lettore a recenti revisioni sull'argomento (15, 29).

È stato segnalato che la sostituzione dei chelanti del fosforo a base di calcio con il sevelamer può condurre alla comparsa o all'aggravamento dell'acidosi (38, 39). Questa può essere conseguente sia alla sospensione dell'apporto di basi (presenti nel calcio acetato o carbonato) che all'assunzione di ioni cloro (circa il 17% del peso) presenti nella molecola di sevelamer (vedi ref 39 per una revisione recente). La somministrazione di sevelamer nel ratto con normale funzione renale causa un aumento della produzione netta di acidi. I dati a disposizione fanno ritenere che i bicarbonati dovrebbero essere monitorati più frequentemente nei pazienti in terapia con questo farmaco. È anche da considerare che la supplementazione con sodio bicarbonato per os nei pazienti che ricevono sevelamer potrebbe portare ad una riduzione dell'assorbimento del farmaco stesso perché gli ioni bicarbonato potrebbero competere con i fosfati nel legame con la resina.

È stato ipotizzato che l'uso di elevate concentrazioni di alcali nel dialisato, per la correzione completa dell'acidosi, e l'associata alcalosi metabolica post-dialitica possano

aumentare il rischio di calcificazioni metastatiche. Per rispondere a questo quesito, Harris et al (40) hanno trattato per quattro settimane nove pazienti con dialisati contenenti concentrazioni *standard* (30-34 mEq/L) od elevate (40 mEq/L) di sodio bicarbonato ed hanno misurato le concentrazioni plasmatiche di fosforo inorganico (incluso il fosfato tribasico, componente dell'idrossiapatite). Il *rebound* post-dialisi di fosforo e la *clearance* dei fosfati non erano diversi nelle due condizioni; ciò suggerisce che l'uso di alti livelli di bicarbonati non aumenti il rischio di calcificazioni metastatiche. L'evidenza è comunque indiretta e necessita di conferme.

Test di verifica

4) I principali effetti vascolari dell'acidosi si osservano per valori di bicarbonati:

- <22 mEq/L
- Compresi tra 10 e 22 mEq/L
- <10 mEq/L
- Tra 15 e 18 mEq/l
- <18 mEq/L.

5) Per quali valori di pH inizia a verificarsi insulino-resistenza?

- <7.30
- <7.00
- <7.10
- <6.95
- <7.40.

6) L'acidosi metabolica:

- Stimola l'attività dell'ormone della crescita (GH)
- Stimola l'attività dell'insulina
- Induce resistenza al GH e riduce la crescita
- Promuove la crescita
- Blocca l'azione dell'insulina.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Effetti sul metabolismo proteico

In diverse specie animali variazioni del pH verso il basso o verso l'alto, hanno effetti opposti sulla proteolisi (41). Nell'uomo l'acidosi induce un effetto negativo sul bilancio azotato (42), aumenta l'ossidazione della leucina e la degradazione proteica (41). Questi effetti sono stati osservati per una diminuzione anche lieve dei bicarbonati, intorno a 18-20 mEq/L. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato che il trattamento con sodio bicarbonato riduce la proteolisi sia nei pazienti con malattie renali croniche che in quelli in terapia dialitica (23, 41). I lavori del gruppo di Atlanta

hanno dimostrato che l'acidosi agisce attivando sia la deidrogenasi degli aminoacidi a catena ramificata (BCKD - l'enzima che agisce sulla prima tappa della loro ossidazione) che la via proteolitica ubiquitina-proteasoma dipendente (41) nel muscolo. In altri laboratori, studi eseguiti nel ratto (43) e nell'uomo (44), indicano che l'acidosi acuta severa (con valori di bicarbonati <16) riduce la sintesi proteica nel muscolo. L'insieme dei dati sperimentali fa quindi ritenere che i meccanismi della perdita di massa magra indotti dall'acidosi possano essere diversi e dipendenti dal grado di acidosi.

Accanto agli effetti negativi dell'acidosi sulle proteine somatiche, una riduzione della sintesi di albumina è stata osservata per valori di bicarbonati <17 mEq/L (ma non per valori tra 19-22 mEq/L) in soggetti con acidosi indotta da cloruro d'ammonio (22). Nei pazienti con insufficienza renale cronica è stata recentemente osservata una stretta correlazione tra bicarbonati ed albuminemia (5), il che suggerisce, anche se non prova, la dipendenza dei due parametri.

L'evidenza che l'acidosi metabolica lieve abbia un netto effetto catabolico emerge meno chiaramente dagli studi clinici. La maggioranza degli studi clinici trasversali che hanno valutato i rapporti tra acidosi e stato nutrizionale hanno dimostrato la presenza di correlazioni di tipo inverso tra acidosi metabolica e stato nutrizionale nei pazienti in emodialisi (15, 45). Al contrario, nello studio di Ge et al i pazienti in emodialisi con più grave acidosi presentavano ridotti pesi corporei, diminuiti indici antropometrici, albuminemia e transferrinemia (46). Nello studio HEMO (47) è stato osservato che i pazienti in emodialisi con bicarbonati ematici tra 20 e 25 mEq/L presentavano la più bassa mortalità. In questo studio era presente solo una lieve riduzione dei bicarbonati pre-dialisi (21.6 ± 3.4 mEq/L, Kt/V 1.54) ed i livelli di bicarbonati erano negativamente correlati con nPCR. Simili osservazioni erano fornite da uno studio cooperativo francese (48). Come sottolineato recentemente (15), i dati ottenuti negli studi trasversali sono scarsamente interpretabili perché l'acidosi può essere indotta sia dal catabolismo delle proteine esogene che di quelle ingerite nella dieta, ed i soggetti che sono in buone condizioni hanno anche spesso un appetito mantenuto. La maggior parte degli studi dimostra una correlazione inversa tra bicarbonati e nPCR, il che suggerisce che i pazienti più acidi sono anche quelli che ingeriscono più nutrienti. Queste osservazioni indicano anche che gli effetti negativi sul bilancio proteico dell'acidosi possano essere superati se il paziente ingerisce nutrienti in quantità sufficienti.

Sono stati condotti diversi studi sulla correzione dell'acidosi e stato nutrizionale, ed i risultati mostrano effetti lievemente favorevoli. Movilli et al (49) hanno osservato che la supplementazione orale con sodio bicarbonato in 12 pazienti in emodialisi portava ad un aumento dell'albuminemia da 3.49 ± 0.21 g/dL a 3.79 ± 0.29 g/dL, mentre

l'nPCR scendeva del 10%. Williams et al (50) hanno osservato che l'uso di elevate (40 mEq/L) concentrazioni di bicarbonati nel dialisato causava un aumento della plica tri-cipitale (un indice di massa grassa), mentre la persistenza dell'acidosi aveva un effetto contrario in 46 pazienti in emodialisi seguiti *cross-over* per sei mesi. Brady et al (51) in uno studio prospettico che includeva 36 pazienti in emodialisi, non hanno osservato variazioni dello stato nutrizionale e dell'albuminemia. In questo studio tuttavia l'acidosi non era completamente corretta (il gruppo trattato presentava valori di bicarbonati di 20 mEq/L).

Meno dati sono disponibili sugli effetti della correzione dell'acidosi nei pazienti in dialisi peritoneale. Rispetto ai pazienti in emodialisi, l'apporto di glucosio con le sacche, causa un aumento dei livelli di insulina che deprime la proteolisi muscolare (52) e potrebbe preservare dagli effetti negativi dell'acidosi. Tuttavia, la perdita di substrati (aminoacidi e soprattutto proteine) con il dialisato riducono la sintesi proteica muscolare: il risultato finale è quello di un *turnover* proteico ridotto (53). Questi effetti possono essere superati se l'apporto di nutrienti è sufficiente, tuttavia una significativa quota di pazienti ingerisce nutrienti in quantità largamente insufficiente, specie quando la funzione residua si riduce (53). In uno studio randomizzato in pazienti in dialisi peritoneale (54), 200 pazienti che iniziavano il trattamento erano assegnati ad un apporto di lattati nel dialisato di 40 o 35 mEq/L con o senza supplementazione di bicarbonati. Dopo un anno di trattamento sia il peso corporeo che la circonferenza del braccio erano più elevati nel gruppo trattato con alcali, mentre l'albuminemia era invariata. Questo studio è stato criticato per l'elevato numero di *drop-out*, e per la non specificità di indici, come il peso corporeo, che aumenta comunemente nei pazienti in dialisi peritoneale e che può essere influenzato dallo stato di idratazione. Szeto et al (55), in uno studio recente hanno valutato l'effetto della supplementazione con sodio bicarbonato sullo stato nutrizionale in 60 pazienti in dialisi peritoneale seguiti per 12 mesi. Alla fine del periodo di osservazione i pazienti trattati avevano un miglior *score Subjective Global Assessment* (SGA), nPNA ed inoltre, la durata delle ospedalizzazioni era diminuita. Il gruppo trattato presentava tuttavia valori medi di bicarbonati piuttosto elevati, vicini all'alcalosi metabolica (27.8 mEq/L).

Come interpretare il divario tra gli effetti marcatamente catabolici dell'acidosi negli studi sperimentali e gli effetti relativamente modesti della correzione dell'acidosi osservata dagli studi clinici? È da sottolineare che gli studi clinici condotti fino ad ora riguardano spesso pazienti in buone condizioni nutrizionali, e non è chiaro il risultato nei pazienti con malnutrizione. È anche da sottolineare che negli studi sperimentali gli effetti negativi dell'acidosi sono stati osservati nel digiuno, mentre dopo pasto proteico il bilancio proteico muscolare tende ad essere più positivo in presenza di acidosi (56). Inoltre, la sensibilità del metabo-

lismo proteico all'insulina (il principale mediatore ormonale dello stato anabolico muscolare in fase assorbitiva) non sembra essere influenzata dall'acidosi (28). L'insieme di queste osservazioni è in favore di un effetto chiaramente negativo dell'acidosi sul metabolismo proteico in condizioni di bassi livelli di insulina ed alti ormoni dello stress, come si verifica in corso di digiuno prolungato, anoressia o situazioni intercorrenti. L'insieme dei dati fa quindi ritenere che l'acidosi eserciti un effetto negativo se in combinazione con anoressia o malattie intercorrenti, mentre i suoi effetti catabolici possono essere superati se l'apporto nutrizionale non è compromesso.

Progressione del danno renale cronico

L'acidosi agisce con effetti diversi sul *turnover* proteico di muscolo, fegato e rene. Mentre sui primi due l'acidosi indotta da cloruro di ammonio ha effetti catabolici, nel rene l'acidosi induce ipertrofia glomerulare e tubulare (57). Esistono numerose osservazioni che collegano l'ipertrofia e l'ipermetabolismo tubulare ai processi ammoniogenetici. Studi di diversi anni fa hanno dimostrato che l'aumento dell'ammoniogenesi per unità nefronica, può attivare la via alterna del complemento e pertanto determinare danno tubulo-interstiziale (57). Tuttavia è probabile che questo meccanismo non contribuisca alla progressione del danno renale cronico nell'uomo, in considerazione degli scarsi depositi di complemento presenti in molte nefropatie croniche evolutive.

Diverse osservazioni sia *in vitro* su cellule tubulari prossimali e mesangiali (58, 69) che *in vivo* nell'animale (58), hanno evidenziato che l'acidosi metabolica induce un'inibizione delle proteasi lisosomiali (cathepsine), mentre non ha effetti sull'ossidazione degli aminoacidi e sulla via dell'ubiquitina. I lisosomi contengono diversi enzimi proteolitici che esercitano la loro azione sia sul catabolismo delle proteine endogene che di quelle filtrate e riassorbite dal tubulo. Gli enzimi lisosomiali funzionano ad un pH ottimale intorno a 5-5.5 e la loro attività si riduce se il loro pH fisiologico aumenta a valori superiori. Il processo di formazione di ammoniaca nel tubulo prossimale fornisce elevate concentrazioni di questa base, che è in grado di aumentare il pH lisosomiale (58, 59). Nei pazienti con insufficienza renale cronica l'escrezione di ioni ammonio si riduce in termini assoluti ma aumenta a valori di 3-4 volte al di sopra dei valori normali in termini relativi ai nefroni superstiti, raggiungendo valori simili a quelli massimi raggiunti nei soggetti sani dopo un carico di acidi. Gli studi sperimentali suggeriscono che l'escrezione di ioni ammonio in corso di insufficienza renale sia un mediatore dell'ipertrofia tubulare e quindi della progressione del danno renale cronico. Se e fino a che punto questi meccanismi dimostrati nell'animale fossero operativi anche nell'uomo non era noto. In uno studio recente (60) è stato

valutato il metabolismo proteico renale in soggetti con acidosi metabolica cronica indotta da una miscela di agenti acidificanti (bicarbonati medi 17 mEq/L). È stato osservato che nei soggetti acidotici la proteolisi renale era marcatamente diminuita ed il bilancio proteico renale passava da negativo a neutro. Inoltre, sia la proteolisi che il bilancio proteico si correlavano inversamente sia con l'ammoniaca escreta con le urine che con lo *shift* preferenziale dell'ammoniaca nelle urine indotto dall'acidosi, ma non con la produzione totale di ammoniaca. L'insieme dei dati suggerisce che i sistemi operanti nei modelli sperimentali nell'animale siano attivi anche nell'uomo, e che l'ammoniaca prodotta a livello apicale inibisca la proteolisi dei tubuli, favorendo l'ipertrofia. In due su tre studi disponibili (61, 63, 64) è stato osservato che il trattamento con alcali riduce la progressione del danno renale cronico nel ratto. Inoltre, la correzione dell'acidosi rallenta la progressione e il danno anatomico in un modello di rene policistico caratterizzato dalla prevalente formazione di cisti a livello tubulare prossimale (64). È interessante che, oltre al trattamento con alcali, anche il contenuto proteico della dieta e l'angiotensina II, stimolano l'ammoniogenesi, e che le diete ipoproteiche e gli ACE inibitori, riducono la produzione renale di ioni ammonio.

Leptina e acidosi metabolica

La leptina, un prodotto degli adipociti, è un possibile mediatore dell'appetito e della spesa energetica. La leptina è degradata dal rene umano con estrazione frazionale leggermente inferiore rispetto a quella della creatinina e si accumula quindi in circolo nei pazienti con insufficienza renale cronica. Tuttavia il significato fisiologico degli elevati livelli di leptina che si osservano nei pazienti in terapia sostitutiva, specie in quelli in dialisi peritoneale, è ancora dibattuto. In studi prospettici, è stato osservato che più elevati sono le concentrazioni di leptina, più elevata è la possibilità di perdere peso (65, 66). La produzione di leptina da parte di adipociti in coltura è inibita dall'incubazione in pH acido (67), inoltre, la correzione dell'acidosi in pazienti con insufficienza renale cronica causa un aumento dei livelli di leptina (68). Una diminuzione dei livelli di leptina potrebbe quindi ridurre o migliorare gli effetti negativi dell'acidosi sul catabolismo. Non esistono tuttavia, studi clinici che possano chiarire questi effetti.

Infiammazione

L'incubazione di macrofagi peritoneali in *medium* a pH 7.00 determina un aumento della produzione di TNF- α (69). In uno studio trasversale eseguito su tre gruppi di pazienti in emodialisi separati sulla base dei livelli serici di CO₂ (valori medi di CO₂ per gruppo 19.2, 24.4 e 27.5

mEq/L) non si sono evidenziate differenze significative sui livelli di proteina C-reattiva e di interleuchina-6 (70). Tuttavia, nello studio di Eustace et al, che comprendeva un ampio numero di pazienti con insufficienza renale cronica, i bicarbonati plasmatici scendevano progressivamente con il diminuire del FG e si correlavano con i valori di proteina C reattiva; ciò suggerisce una dipendenza dei due fenomeni (5). È possibile che il rapporto tra acidosi e infiammazione sia di causa-effetto. Tuttavia, la correzione dell'acidosi metabolica in 8 pazienti in dialisi peritoneale causava una riduzione significativa dei livelli di TNF- α (71). L'ipotesi che l'acidosi contribuisca, almeno in parte, alla genesi dello stato microinfiammatorio è nuova e stimolante. Sono necessari tuttavia, ulteriori studi che definiscano i rapporti tra acidosi metabolica, insufficienza renale cronica ed infiammazione.

Acidosi e livelli di β_2 -microglobulina

La riduzione della escrezione renale è il meccanismo principale con il quale la β_2 -microglobulina aumenta in circolo nei pazienti con danno renale cronico. Tuttavia diversi fattori, inclusa l'acidosi metabolica, possono modularne la produzione. Nei pazienti con insufficienza renale cronica livelli di β_2 -microglobulina sono inversamente correlati con quelli di CO₂ (72). Inoltre studi *in vitro* indicano che l'acidosi metabolica può aumentare la produzione e liberazione in circolo di β_2 -microglobulina (73).

Conclusione

In considerazione degli effetti sistemici dell'acidosi, emerge da più parti l'indicazione alla sua correzione completa. Appare tuttavia necessario che l'evidenza che sorge dai nuovi studi sperimentali sia nel prossimo futuro validata da studi clinici.

Test di verifica

7) L'uso del sevelamer in sostituzione dei chelanti del fosforo contenenti calcio può portare ad:

- Acidosi metabolica
- Alcalosi metabolica
- Acidosi respiratoria
- Ipercolesterolemia.

8) Quali di questi fattori può ridurre l'ammoniogenesi renale?

- La supplementazione con alcali
- Il trattamento con ACE-inibitori
- La dieta ipoproteica
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

9) Accanto ad effetti "tradizionali" dell'acidosi, sta comparso evidenza che l'acidosi possa essere implicata anche:

- Nel metabolismo lipidico
- Nella genesi di infiammazione
- Nella produzione di β_2 -microglobulina
- Tutti i precedenti
- Nessuno dei precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

Riassunto

L'acidosi metabolica si osserva comunemente nei pazienti con insufficienza renale cronica avanzata e la terapia dialitica non è in grado di correggerla completamente. Nei pazienti in terapia dialitica l'acidosi metabolica grave è associata ad un aumento del rischio di morte. L'evidenza sperimentale indica che anche l'acidosi metabolica di grado lieve possa essere associata ad effetti sistemici. L'acidosi metabolica è implicata in alterazioni dell'assetto endocrino, del metabolismo osseo e del turnover proteico. Inoltre dati recenti fanno ipotizzare che essa possa avere effetti sull'infiammazione e sulla progressione del danno renale cronico. Al contrario, l'acidosi può ridurre i livelli di leptina, un mediatore implicato nel controllo della spesa energetica e dell'appetito. Gli studi clinici sulle conseguenze nutrizionali della correzione dell'acidosi hanno dimostrato effetti favorevoli, anche se modesti; non sono tuttavia a disposizione studi che riguardino i pazienti con malnutrizione. In considerazione degli effetti sistemici dell'acidosi, emerge da più parti l'indicazione alla sua correzione completa.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Giacomo Garibotto
Divisione di Nefrologia, Dipartimento di Medicina Interna
Università di Genova
Viale Benedetto XV, 6
16132 Genova
e-mail: gari@unige.it

Bibliografia

1. Narins RG, Krishna GG, Yee J. The metabolic acidoses. In Maxwell and Kleeman's Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism, 5^o ed, New York, McGraw-Hill, 1994; 769-825.
2. Uribarri J, Zia M, Mahmood J, et al. Acid production in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 114-20.
3. Mioni R, Gropuzzo M, Messa M et al. Acid production and base balance in patients on chronic haemodialysis. *Clin Sci* 2001; 101: 329-37.
4. Stam F, van Guldener C, ter Wee PM, et al. Homocysteine clearance and methylation flux rates in health and end-stage renal disease: association with S-adenosylhomocysteine. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: F215-23.
5. Eustace B, Astor PM, Muntner, et al. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 65: 1031-40.
6. Wallia R, Greenberg A, Piraino B, et al. Serum electrolyte patterns in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 98-104.
7. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro JL, Esparrago JF. Metabolic acidosis in advanced renal failure: Differences between diabetic and nondiabetic patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 892-8.
8. Denne SC, Brechtel G, Johnson A, et al. Skeletal muscle proteolysis is reduced in noninsulin-dependent diabetes mellitus and is unaltered by euglycemic hyperinsulinemia or intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2371-7.
9. Lyon DM, Dunlop DM, Stewart CP. The alkaline treatment of chronic nephritis. *Lancet* 1931; 11: 1009-13.
10. Gennari FJ. Acid-Base Balance in Dialysis Patients. *Sem Dial* 2000; 13: 235-9.
11. Mujas S. Acid-base profile in patients on PD. *Kidney Int* 2003; 64 (suppl): S26-33.
12. Lowrie EG, Lew N. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
13. Lowrie EG, Zhu X, Lew NL. Primary associates of mortality among dialysis patients: Trends and reassessment of Kt/V and urea reduction ratio as outcome-based measures of dialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S16-31.
14. Oh MS: New perspectives on acid-base balance. *Sem Dial* 2000; 13: 212-9.
15. Mehrotra R, Kopple JD, Wolfson M. Metabolic acidosis in maintenance dialysis patients: Clinical considerations. *Kidney Int* 2004; 64 (suppl 88): S13-9.
16. National Kidney foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (suppl 3): S1-201.
17. Watson CL, Gold MR. Effect of intracellular and extracellular acidosis on sodium current in ventricular myocytes. *Am J Physiol* 1995; 268: 1749-56.
18. Sherman RA. Modifying the dialysis prescription to reduce intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (suppl 4): S18-25.
19. Challa A, Krieg RJ, Thabet MA, et al. Metabolic acidosis inhibits growth hormone secretion in rats: mechanism of growth retardation. *Am J Physiol* 1993; 265: E547-53.
20. Maniar S, Kleinknecht C, Zhou X, et al. Growth hormone action is blunted by acidosis in experimental uremia or acid load. *Clin Nephrol* 1996; 46: 72-6.
21. Brungger M, Hulter HN, 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: 216-21.
22. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, et al. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 39-45.
23. Garibotto G, Pastorino N, Dertenois L. Protein and amino acid metabolism in renal disease and in renal failure. In: Nutrition Management of Renal Diseases, seconda ed, 2003, edited by Kopple JD, Massry S, Lippincot William & Wilkins Philadelphia, 1-23.
24. Kuizon BD, Salusky IB. Growth retardation in children with chronic renal failure. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1680-90.
25. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1190-7.
26. Westervelt Fb Jr, Schreiner Ge. The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann Intern Med* 1962; 57: 266-76.
27. DeFronzo RA, Beckles AD. Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol* 1979; 236: E328-34.
28. Reaich D, Graham KA, Channon SM, et al. Insulin-mediated changes in PD and glucose uptake after correction of acidosis in humans with CRF. *Am J Physiol* 1995; 268: E121-6.
29. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 423-36.
30. Othier PJ, Engel K, Kildeberg P. Renal response to acute acid loading--an organ physiological approach. *Scand J Urol Nephrol* 2004; 38: 62-8.
31. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330: 1776-81.
32. Mora Palma FJ, Ellis HA, Cook DB, et al. Osteomalacia in patients with chronic renal failure before dialysis or transplantation. *Q J Med* 1983; 52: 332-48.
33. Heaf J, Tvedegaard E, Kanstrup IL, Fogh-Andersen N. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14: 457-63.
34. Krapf R, Vetsch W, Hulter HN. Chronic metabolic acidosis increases serum concentration of 1,25 -dihydroxyvitamin D in humans by stimulating its production rate. *J Clin Invest* 1992; 90: 2456-63.
35. Coe FL, Firpo JJ, Jr, Hollandsworth DL, et al. Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int* 1975; 8: 263-73.
36. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, et al. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627-31.
37. Beck N, Kim HP, Kim KS. Effect of metabolic acidosis on renal action of parathyroid hormone. *Am J Physiol* 1975; 228: 1483-8.
38. Gallieni M, Cozzolino M, Brancaccio D. Transient decrease of serum bicarbonate levels with Sevelamer hydrochloride as the phosphate binder. *Kidney Int* 2000; 57: 1776-7.
39. Brezina B, Qunibi WY, Nolan CR. Acid loading during treatment with sevelamer hydrochloride: mechanisms and clinical implications. *Kidney Int* 2004; 66 (suppl): S39-45.
40. Harris DC, Yuill E, Chesher DW. Correcting acidosis in hemodialysis: effect on phosphate clearance and calcification risk. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1607-12.
41. Price SR, Du JD, Bailey JL, Mitch WE. Molecular mechanisms regulating protein turnover in muscle. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S112-4.
42. Papadoyannakis NJ, Stefanidis CJ, McGeown M. The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 623-7.
43. Caso G, Garlick BA, Casella GA, et al. Acute metabolic acidosis inhibits muscle protein synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004 ; 287: E90-6.
44. Kleger GR, Turgay M, Imoberdorf R, et al. Acute metabolic acidosis decreases muscle protein synthesis but not albumin synthesis in humans. *Am J Kidney Dis* 2003; 38: 1199-207.
45. Uribarri J, Levin NW, Delmez J, et al. Association of acidosis and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 493-9.
46. Ge YQ, Wu ZL, Xu YZ, Liao LT. Study on nutritional status of

- maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1998; 50: 309-14.
47. Rocco MV, Dwyer JT, Larive B, et al. HEMO Study Group: The effect of dialysis dose and membrane flux on nutritional parameters in hemodialysis patients: results of the HEMO Study. *Kidney Int* 2004; 65: 2321-34.
48. Chauveau P, Fouque D, Combe C, et al. Acidosis and nutritional status in hemodialyzed patients. French Study Group for Nutrition in Dialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 241-6.
49. Movilli E, Zani R, Carli O, et al. Correction of metabolic acidosis increases serum albumin concentrations and decreases kinetically evaluated protein intake in hemodialysis patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1719-22.
50. Williams AJ, Dittmer ID, McArley A, Clarke J. High bicarbonate dialysate in haemodialysis patients: effects on acidosis and nutritional status. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2633-7.
51. Brady JP, Hasbargen JA. Correction of metabolic acidosis and its effect on albumin in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 35-40.
52. Garibotto G, Sofia A, Canepa A, et al. Effects of Peritoneal Dialysis with Dialysates Containing Dextrose or Dextrose and Amino Acids on Muscle Protein Turnover in Patients with Chronic Renal Failure. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 557-67.
53. Garibotto G, Saffioti S, Russo R, et al. Malnutrition in peritoneal dialysis patients: causes and diagnosis. *Contrib Nephrol* 2003; 140: 112-21.
54. Stein A, Moorhouse J, Iles Smith H, et al. Role of an improvement in acid-base status and nutrition in CAPD patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1089-95.
55. Szeto CC, Wong TY, Chow KM, et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized placebo-control trial. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2119-26.
56. Garibotto G, Deferrari C, Robaudo, et al. Disposal of exogenous amino acids by muscle in patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 136-42.
57. El Nahas M. Mechanisms of experimental and clinical renal scarring. In: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* 2nd Ed, Oxford University Press, Oxford 1998; pp. 1749-97.
58. Ling H, Vamvakas S, Gekle M. Role of lysosomal cathepsin activities in cell hypertrophy induced by NH₄Cl in cultured renal proximal tubule cells. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 73-80.
59. Rabkin R, Shechter P, Shi JD, Boner G. Protein turnover in the hypertrophying kidney. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 153-6.
60. Garibotto G, Sofia A, Saffioti S. Kidney protein dynamics and ammoniogenesis in humans with chronic metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1606-15.
61. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniogenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 654-7.
62. Gadola L, Noboa O, Marquez MN. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-30.
63. Throssell D, Brown J, Harris KP, et al. Metabolic acidosis does not contribute to chronic renal injury in the rat. *Clin Sci* 1995; 89: 643-50.
64. Torres VE, Cowley BD Jr, Branden MG, et al. Long-term ammonium chloride or sodium bicarbonate treatment in two models of polycystic kidney disease. *Exp Nephrol* 2001; 9(3): 171-80.
65. Odamaki M, Furuya R, Yoneyama T, et al. Association of the serum leptin concentration with weight loss in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 361-8.
66. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F, et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1303-9.
67. Teta D, Bevington A, Brown J et al. Acidosis downregulates leptin production from cultured adipocytes through a glucose transport-dependent post-transcriptional mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2248-54.
68. Zheng F, Qiu X, Yin S, Li Y. Changes in serum leptin levels in chronic renal failure patients with metabolic acidosis. *J Ren Nutr* 2001; 11: 207-11.
69. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 1998; 273: 5086-92.
70. Lin SH, Lin YF, Chin HM, Wu CC. Must metabolic acidosis be associated with malnutrition in haemodialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2006-10.
71. Pickering WP, Price SR, Bircher G, et al. Nutrition in CAPD: Serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int* 2002; 61: 1286-92.
72. Sonikian M, Gogusev J, Zingraff J, et al. Potential effect of metabolic acidosis on beta 2-microglobulin generation: *in vivo* and *in vitro* studies. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 350-6.
73. Polakova K, Karpatova M, Russ G. Dissociation of beta 2-microglobulin is responsible for selective reduction of HLA class I antigenicity following acid treatment of cells. *Mol Immunol* 1993; 30: 1223-30.