

Univerzita Karlova v Praze

2. lékařská fakulta



Fyziologie a patofyziologie člověka

DIZERTAČNÍ PRÁCE

Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým ledvinným onemocněním v predialyzačním stadiu a při chronické dialýze

Relationship between pH and strong ion difference (SID) in predialysis patients with chronic kidney disease and in patients on chronic haemodialysis

MUDr. Jan Havlín

školitel: Prof. MUDr. Karel Matoušovic, DrSc.

Praha 2015

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 3.6.2015

MUDr. JAN HAVLÍN

Podpis

Identifikační záznam

HAVLÍN, Jan. *Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí u pacientů s chronickým ledvinným onemocněním v predialyzačním stadiu a při chronické dialýze. [Relationship between pH and strong ion difference (SID) in predialysis patients with chronic kidney disease and in patients on chronic haemodialysis].* Praha, 2015. 104 s.

Dizertační práce. Univerzita Karlova v Praze, 2. lékařská fakulta, Interní klinika FN Motol.
Vedoucí práce Matoušovic, Karel.

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval za cenné rady, trpělivost a přátelský přístup svému školiteli Prof. MUDr. Karlovi Matoušovicovi, DrSc. a Prof. MUDr. Otto Schückovi, DrSc. za celkový vhled do světa vnitřního prostředí, acidobazické rovnováhy a iontových dysbalancí.

Dále bych rád poděkoval celé své rodině za její podporu, zejména svým dětem Magdaléně, Prokopovi a Josefině, za pochopení, že jsem se jim v poslední době nemohl vždy věnovat tak jak bych chtěl.

SEZNAM ZKRATEK

[Atot ⁻]	koncentrace slabých neprchavých kyselin
ABR	acidobazická rovnováha
AG	aniontová mezera (anion gap)
AGcorr	aniontová mezera korigovaná na albumin
AGcorr(Pi)	aniontová mezera korigovaná na albumin a náboj nesený fosfátem
BE	přebytek bazí (base excess)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
BSA	tělesný povrch (body surface area)
CKD	chronické onemocnění ledvin (chronic kidney disease)
Diff(NaCl)	rozdíl sérové koncentrace Na ⁺ a Cl ⁻
DHCO ₃	dialyzační koncentrace bikarbonátu
eGFR	odhadovaná glomerulární filtrace (estimated glomerular filtration)
ECT	extracelulární tekutina
ESRD	konečné stadium chronického onemocnění ledvin (end stage renal disease)
FNM	Fakultní nemocnice Motol
GFR	glomerulární filtrace
HD	hemodialýza
ICT	intracelulární tekutina
ISE	iontově selektivní elektrody
IR	inzulinová rezistence
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative

MAC	metabolická acidóza
MAL	metabolická alkalóza
nPCR	normalizovaná rychlost katabolismu bílkovin (normalized protein catabolic ratio)
pCO ₂	parciální tlak oxidu uhličitého
PTH	parathormon
SBE	standardní přebytek bazí (standard base excess)
SID	diference silných iontů (strong ion difference)
SID(app)	zdánlivá diference silných iontů (strong ion difference apparent)
TSH	thyroideu stimulující hormon
UA ⁻	běžně neměřené anionty silných kyselin (unidentified anions)
UF	ultrafiltrace

OBSAH

ÚVOD.....	9
1. Chronické onemocnění ledvin	9
1.1. Definice	9
1.2. Epidemiologie.....	9
1.3. Metabolická acidóza u pacientů s chronickým onemocněním ledvin	10
1.4. Klinické dopady metabolické acidózy	14
2. Hodnocení poruch acidobazické rovnováhy	16
2.1. Tradiční hodnocení poruch acidobazické rovnováhy	16
2.2. Stewartova-Fenclova analýza poruch acidobazické rovnováhy	17
2.3. Tradiční versus moderní přístup	20
2.4. Sérové elektrolyty při metabolické acidóze u CKD	21
3. MAC u CKD v predialyzačním stadiu	21
4. MAC u chronicky hemodialyzovaných pacientů	22
HYPOTÉZA.....	24
CÍLE PRÁCE	24
METODIKA A SOUBORY PACIENTŮ	25
1. Charakteristika souborů.....	25
1.1. CKD v predialyzačním stadiu (CKD).....	25
1.2. Chronicky dialyzovaní (HD)	25
1.3. Kontrolní skupina	27
2. Metodika.....	27
2.1. Laboratorní vyšetření	27
2.2. Hodnocení ABR	30
2.3. Výpočty	33
2.4. Statistická analýza.....	35
VÝSLEDKY	36

1. Skupina CKD v predialyzačním stadiu	36
2. Skupina dialyzovaných pacientů	54
2.1. Predialyzační výsledky	54
2.2. Postdialyzační výsledky	66
DISKUZE.....	69
1. Tradiční versus moderní přístup	69
1.1. Bilanční přístup k interpretaci poruch ABR.....	71
2. Natrio-chloridová diference	72
3. Natrio-chloridový poměr.....	74
4. Hodnocení ABR u skupiny CKD v predialyzačním stadiu	74
4.1. Srovnání tradičního a moderního přístupu u skupiny “CKD”	79
4.2. Dílčí závěry	81
5. Hodnocení ABR u hemodialyzované skupiny	83
5.1. Stav ABR před hemodiafiltrací	83
5.2. Dialyzační roztoky, difuzní gradient a Gibbsova-Donnanova rovnováha	83
5.3. Vliv koncentrace chloridů v dialyzačním roztoku na ABR	84
5.4. Pacienti s predialyzační MAC versus pacienti bez MAC	87
5.5. Postdialyzační metabolická alkalóza	87
5.6. Srovnání tradičního a moderního přístupu u skupiny HD	90
5.7. Dílčí závěry	91
ZÁVĚR.....	92
VÝZNAM VÝSLEDKŮ PRO KLINICKOU PRAXI	94
LIMITACE STUDIE.....	96
PŘEHLED LITERATURY.....	97
DODATEK DIZERTAČNÍ PRÁCE	103
1. Seznam publikací autora	103

ÚVOD

1. Chronické onemocnění ledvin

1.1. Definice

Dle nové mezinárodně přijaté definice National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF-K/DOQI) z roku 2013, je chronické onemocnění ledvin (CKD – chronic kidney disease) definováno přítomností faktorů ledvinného poškození trvajících déle než 3 měsíce, definovaných strukturálními či funkčními abnormalitami nezávisle na přítomnosti poklesu glomerulární filtrace (GFR), které však mohou vést k poklesu GFR, manifestované patologickými abnormalitami či jinými známkami ledvinného poškození, zahrnující abnormality močového sedimentu, elektrolytové a další poruchy v důsledku tubulárního poškození, strukturální změny hodnocené na základě zobrazovacích metod či stav po transplantaci ledviny. Pro definici CKD stačí však i pokles $GFR < 60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ trvajících déle než 3 měsíce nezávisle na přítomnosti jiných známek ledvinného poškození jak je popsáno výše [1].

1.2. Epidemiologie

CKD je velice častým onemocněním, informace o jeho výskytu v ČR jsou však nedostatečné. Dle americké studie National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES 2005-2010) byla v USA prevalence všech CKD 14 % (5,7 % ve věku 20-39 let, 9,1 % ve věku 40-59 let a 35 % nad 60 let). Prevalence CKD s kalkulovanou glomerulární filtrací nižší než $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ byla 6,7 %, opět s velmi výrazným vzestupem se zvyšujícím se věkem. Mezi nejohroženější pacienty patří jednoznačně nemocní s diabetes mellitus, arteriální hypertenzí a z toho vyplývajícím kardiovaskulárním onemocněním. Prevalence všech CKD u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním byla 40,8 %, u diabetiků 40,1 % a u pacientů s arteriální hypertenzí 23,2 %. Za posledních 15 let se celkový odhad prevalence chronického onemocnění ledvin zvýšil z 12,3 % na 14 %. Největší nárůst byl zaznamenán u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, z 25,4 % na 40,8 %. Pro eGFR (estimated - odhadovaná

GFR) < 60 ml/min/1,73 m², prevalence vzrostla ze 4,9 % na 6,7 %, přičemž maximum nárůstu bylo pozorováno u pacientu ve věku 40 až 59 let [2].

Podle statistické ročenky dialyzační léčby v České republice, vydávané Českou nefrologickou společností, bylo v roce 2012 pravidelně hemodialyzováno 6 261 a peritoneálně dialyzováno 489 pacientů. Úspěšně transplantovaných bylo 432 jedinců a přežívalo 3 900 pacientů s funkčním štěpem. Lze tedy aproximovat, že bylo léčeno 10 161 pacientů v programu náhrady renální funkce [3].

1.3. Metabolická acidóza u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Metabolická acidóza je tradičně definována poklesem sérové koncentrace bikarbonátu, často spojeným s poklesem krevního pH. Jedná se o běžný aspekt chronického onemocnění ledvin. Se snižující GFR klesá HCO₃⁻. Nejedná se však o vztah lineární, k poklesu sérové koncentrace HCO₃⁻ obvykle dochází při 20-25 % normální hodnoty GFR [4, 5]. Při této hodnotě GFR je pravděpodobnost cca 80 %, že dojde k poklesu bikarbonátu [6, 7]. Jedná se obvykle o mírnou až středně těžkou MAC s koncentrací bikarbonátu pohybující se mezi 12 a 22 mmol/L. Někteří pacienti s chronickým onemocněním ledvin si však udrží téměř normální acidobazické parametry, přestože funkce ledvin je vážně poškozena. Přibližně 10-20 % nemocných s CKD 5. stupně (eGFR < 15 ml/min), z nichž mnozí mají diabetes, mají plazmatické koncentrace bikarbonátu takřka v rámci referenčního rozmezí [8, 9].

1.3.1. Epidemiologie metabolické acidózy u CKD

Dle americké studie NHANES 1988-1994 byla MAC (HCO₃⁻ < 22 mmol/L) zaznamenána u 3,4 % dospělých pacientů s CKD [10]. Navaneethan et al. ve skupině více než 40 tis. pacientů s CKD 3. a 4. stupně pozoroval MAC (HCO₃⁻ < 23 mmol/L) celkem u 13,9 %, z toho u 10 % pacientů se stupněm 3a (eGFR, 45-59 ml/min/1,73 m²), u 18 % se stupněm 3b (eGFR 30-44 ml/min/1,73 m²) a u 34 % se stupněm 4 (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Věkový průměr této podskupiny s MAC byl 68,9 let, průměrná eGFR 42,3 ml/min/1,73 m². U 27,7 % byl přítomen diabetes mellitus, u 87,6 % arteriální hypertenze, ICHS u 20,9 %, cerebrovaskulární onemocnění u 9,3 % [11]. V ČR bohužel opět chybí data k této problematice.

Coresh et al. uvádějí, že rozvíjí-li se MAC při eGFR < 25 %, je v USA přítomna cca u 0,2 % populace, tedy u 300 000 až 400 000 osob. Kromě hypertenze a diabetu je věk klíčovým prediktorem vzniku CKD, u 11 % jedinců starších 65 let, bez hypertenze a diabetu, bylo zaznamenáno CKD 3. stupně a horší [12]. Frassetto a Sebastian provedli retrospektivní analýzu 26 studií, které hodnotily acidobazické parametry zdravých jedinců různého věku. Zaznamenali inverzní korelaci mezi věkem a koncentrací plazmatického bikarbonátu. Po dosažení věkové hranice 60 let byla koncentrace bikarbonátu snížena u 12 % zdravých jedinců [13]. Shah et al. na skupině 5 422 pacientů s různými komorbiditami (21 % diabetes, 41 % hypertenze) zjistili, že u 9 % nemocných byla eGFR < 60ml/min/1,73 m². Nejnižší kvartil sérové koncentrace HCO₃⁻ (≤ 22 mmol/L) byl asociován s 54 % zvýšením rizika progresu onemocnění ledvin [14]. Přesné prevalence metabolické acidózy způsobené pouze chronickým selháním ledvin je však třeba ještě určit.

Snížená sérová koncentrace HCO₃⁻ je spojena s vyšší mortalitou u pacientů se středně těžkou CKD. Kovesdy et al. vyhodnotili soubor 1 240 pacientů s chronickým onemocněním ledvin (27,5 % - 45,9 % eGFR). Nejvyšší úmrtnost byla prokázána u pacientů s HCO₃⁻ < 22 mmol/L a nejnižší úmrtnost při koncentracích bikarbonátu v rozmezí 26 - 29 mmol/L [15]. Wu et al. ve studii 56 385 chronicky dialyzovaných pacientů zjistili nejnižší dvouletou mortalitu u podskupiny s koncentrací bikarbonátu mezi 17 a 19 mmol/L [16]. Ve studii Raphaela et al., které se zúčastnilo téměř 16 tisíc dospělých jedinců (NHANES III), nebyl pokles bikarbonátu prokázán jako silný prediktor mortality u jedinců bez CKD. Nicméně u nemocných s CKD se sníženým bikarbonátem bylo riziko úmrtí 2,6x vyšší [10]. Na druhou stranu Bommer et al. ve studii, které se zúčastnilo 7 000 hemodialyzovaných pacientů, uvádí, že mírná predialyzační metabolická acidóza se zdá být spojena s lepším nutričním stavem a nižším relativním rizikem mortality či hospitalizace než u pacientů s normální hodnotou predialyzační sérové koncentrace bikarbonátu (přibližně 24 mmol/L) nebo se závažnou metabolickou acidózou (< 16 mmol/L) [17]. Navaneethan et al. zaznamenali vyšší mortalitu při HCO₃⁻ < 23 mmol/L u pacientů s CKD 3. stupně a pacientů bez DM. Koncentrace HCO₃⁻ > 32 mmol/L byly spojeny s vyšší mortalitou u 3. i 4. stupně CKD [11].

1.3.2. Patofyziologie metabolické acidózy u CKD

Acidobazická rovnováha (ABR) je dynamická rovnováha kyselin a zásad uvnitř organismu, tzn. udržování stálého poměru mezi jejich tvorbou a odbouráváním, respektive vylučováním. V klidovém stavu dochází k větší produkci kyselých látek, které jsou neutralizovány systémem pufrů s nesmírnou kapacitou, je-li však vyčerpána, dochází k poměrně rychlým změnám pH [18].

1.3.3. Pufrační mechanismy

Pufry jsou typicky roztoky slabé kyseliny a její soli. V lidském organismu rozlišujeme čtyři hlavní pufrační kompartmenty: krevní, intracelulární, močový a kostní. V krvi se uplatňují především erytrocytární a plazmatický hydrogenuhličitanový systém (HCO_3^-), systém hemoglobinu/oxyhemoglobinu, anorganické a organické fosfáty a plazmatické bílkoviny. Zásadními intracelulárními pufry jsou bílkoviny a fosfáty a močovými pufry fosfáty s amoniakem. Posledním významným pufrem lidského organismu je často opomíjený kostní pufr. Vzhledem k výrazné lipofilitě CO_2 umožňující snadný průnik přes buněčné membrány a vzhledem k vysokému potenciálu deoxyhemoglobinu vázat CO_2 jsou jeho výkyvy pufrovány takřka kompletně intracelulárně, cca z 99 % při jeho nadbytku (respirační acidóze) a z 97 % při poklesu CO_2 (respirační alkalóze). Metabolická acidóza je pufrována z cca 57 % intracelulárně a ze 43 % extracelulárně [19, 20].

1.3.4. Úloha ledvin při regulaci ABR

Metabolismem dospělého člověka je při běžné stravě denně vytvořeno přibližně 1 mmol vodíkových iontů na kg tělesné hmotnosti, které nelze odstranit plícemi [21]. Homeostáza plazmatických vodíkových iontů je udržována exkrecí kyselin renálními transportními proteiny a regenerací plazmatického hydrogenuhličitanu. Buňky proximálního tubulu reabsorbují cca 60-90 % přefiltrovaného hydrogenuhličitanu a produkují nový, vytvořený převážně z α -ketoglutarátu, metabolického produktu glutaminu. Zbývající bikarbonát je reabsorbován v distálním úseku nefronu, kde se uplatňuje směna K^+/H^+ a sekrece H^+ protonovou pumpou do tubulárního lumen. Kvantitativně nejvýznamnějšími akceptory H^+ jsou amoniak a fosfáty [22, 23].

Endogenní produkce vodíkových iontů u pacientů s CKD je normální nebo dokonce snižená [24, 25]. Příčinou MAC je tedy snižená schopnost ledvin syntetizovat amoniak (NH_3) a vylučovat vodíkové (H^+) ionty, s čímž je spojena snižená syntéza hydrogenuhličitanu ev. pokles jeho reabsorpce [26]. Pokles exkrece amoniaku je převážně důsledkem nižšího vychytávání glutaminu buňkami proximálního tubulu a následného poklesu tvorby amoniaku a bikarbonátu z α -ketoglutarátu [27]. Předpokládá se, že stejně jako u zdravých jedinců, je 50% amoniaku odvedeno renální žílou a 50 % je vyloučeno močí, kde na sebe váže H^+ a vytváří amoniakový radikál NH_4^+ . Proximální tubuly a sběrné kanálky vytváří další hydrogenuhličitan sekrecí protonů, které jsou vylučovány močí jako titrovatelná acidita (H_2PO_4). Sniženou syntézu bikarbonátu z glutaminu proto ledviny kompenzují tvorbou bikarbonátu při exkreci titrovatelné kyseliny. Titrovatelná acidita zůstává normální nebo je jen mírně snižená až do pozdních fází CKD ($\text{GFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), kdy je snižena na 2-10 mmol/24h (u zdravých jedinců 30-50 mmol/24h) [28]. Nicméně pokles titrovatelné acidity můžeme pozorovat ještě před poklesem renální funkce v případě, že je snížen příjem bílkovin nebo užívají-li pacienti fosfátové vazače. Přestože snižená tubulární reabsorpce hydrogenuhličitanu není u pacientů s CKD pro MAC charakteristická, v několika studiích byla ztráta bikarbonátu do moči prokázána [29, 30].

Pacienti s chronickým selháním ledvin jsou schopni vytvořit moč dokonce s pH nižším než 5,5 [31]. Nicméně, minimální pH moči je obvykle vyšší než u zdravých jedinců s podobným stupněm acidémie a kromě toho plazmatická koncentrace hydrogenuhličitanu je nižší, než by byla u zdravých jedinců k vytvoření tak nízkého pH moči [30]. U CKD může být přítomen hyporeninemický hypoaldosteronismus [32], u kterého je také obvyklý pokles pH moči pod 5,5. Proto u CKD pacientů s hyperkalemií a metabolickou acidózou bychom měli vždy zvážit i další příčiny MAC, jedná-li se o významný pokles bikarbonátu s normální aniontovou mezerou (AG - anion gap).

Typ renálního onemocnění, v souvislosti s poškozením různých částí glomerulu, stejně jako aldosteronové poruchy, mohou ovlivnit nástup i závažnost metabolické acidózy [8, 9]. U pacientů s hypoaldosteronismem [32], s dominujícím intersticiálním postižením nebo s onemocněním postihujícím sběrné kanálky [33], je větší pravděpodobnost, že MAC nastoupí časněji či bude více vyjádřena oproti postižení proximálnějších částí glomerulu. Nicméně,

míra poklesu sérové koncentrace HCO_3^- je často variabilní a to i u pacientů s podobnou GFR, kdy se zřejmě projevují další faktory ovlivňující koncentraci bikarbonátu, např. příjem kyselinotvorných potravin či pufrací kapacita celého organismu.

1.4. Klinické dopady metabolické acidózy

Metabolická acidóza má v lidském organismu řadu nepříznivých účinků. Akceleruje degradaci proteinů vedoucí ke ztrátě svalové hmoty a svalové slabosti, prohlubuje inzulinovou rezistenci, ovlivňuje koncentraci hormonů štítné žlázy. Vzhledem k pufracímu kostnímu potenciálu je také ovlivněn kostní obrat. Dochází k narušení metabolismu vitamínu D, rozvoji osteomalacie a renální osteodystrofie. V poslední době se ukazuje, že má vliv i na samotnou progresi CKD [34].

1.4.1. Ztráta svalové hmoty

U pacientů s MAC v rámci CKD byla prokázána zvýšená degradace svalových proteinů aniž by byla ovlivněna jejich produkce [35, 36]. Dle studie Baileyho et al. CKD stimuluje proteolýzu svalových proteinů aktivací proteazom-ubiquitinové cesty, která je potencována při acidifikaci [37, 38].

1.4.2. Snížená syntéza albuminu

Chronická MAC je spojená se zvýšenou proteinovou degradací [36, 39, 40]. Ballmer et al. prokázali, že kromě negativní dusíkové bilance působí MAC negativně na syntézu albuminu [41]. U hemodialyzovaných pacientů ke stejnému závěru došli i Movilli et al., když po korekci MAC zaznamenali pokles proteinového katabolismu a zvýšení albuminové syntézy [42].

1.4.3. Renální osteopatie

Kostní tkáň, jakožto významný pufr, je schopna směnit H^+ výměnou za Ca^{++} , Na^+ a K^+ nebo uvolnit HCO_3^- , CO_3^- či HPO_4^{2-} . Na základě in vitro experimentu Bushinsky prokázal, že při akutní metabolické acidóze dochází k rychlé směně H^+ za Na^+ a K^+ bez kostní remodelace, tedy bez poškození stávající kostní struktury. Při chronické metabolické acidóze však dochází ke stimulaci osteoklastické resorpce (i bez zvýšení PTH) a k uvolnění uhličitanu vápenatého

rozpuštěním krystalů hydroxyapatitu. Chronická respirační acidóza má podobný, ale výrazně menší efekt [43]. Lemann et al. [44, 45] podávali dobrovolníkům NH_4Cl , přičemž pozorovali bilanci vodíkových iontů. Přestože efektivní vylučování kyselin (NAE) bylo zvýšeno, nálož kyseliny měla za následek pozitivní protonovou bilanci a negativní kalciovou bilanci. Stimulační efekt MAC na kostní resorpci byl zaznamenán i v dalších studiích in vitro [46, 47], stejně jako inhibiční efekt na produkci vitamínu D [48] a vliv na sekreci PTH [49]. MAC u CKD se tedy může podílet na rozvoji osteomalacie (deficit aktivního vitamínu D) i osteofibrózy (hyperparatyreóza) [50, 51].

1.4.4. Inzulinová rezistence

Inzulinová rezistence (IR) je u nediabetických pacientů s CKD asociovaná se zvýšeným rizikem morbidity. Bývá přítomna již v počínajících fázích CKD, dokonce i při normální GFR. IR je nezávislým prediktorem kardiovaskulárního onemocnění a je spojena s malnutricí a proteinovou degradací [52]. MAC prohlubuje IR [53, 54]. Je však pravděpodobně jen jedním z faktorů, které se u pacientů s CKD na zhoršení IR podílejí. Mezi ostatní faktory patří např. oxidativní stres, deficit vitamínu D, snížená tvorba erytropoetinu a další. Všechny tyto faktory vedou k IR pravděpodobně supresí signální dráhy inzulinového receptoru PI3K-Akt [52].

1.4.5. Snížená funkce štítné žlázy

MAC způsobuje pokles trijodtyroninu (T_3), tyroxinu (T_4) a zvyšuje TSH [55]. Perorální suplementace natrium-bikarbonátu [56] nebo natrium-citrátu [57] vedla u pacientů s CKD ke zlepšení funkce štítné žlázy. Patofyziologický mechanismus není doposud zřejmý, uvažuje se o inhibici vazby cirkulujících hormonů štítné žlázy na globulin vázající tyroxin [58].

1.4.6. Progrese CKD

Experimentální studie s potkany, u kterých byla provedena 5/6 nefrektomie, ukázaly, že MAC spojená s CKD může mít vliv na exacerbaci proteinurie, tubulointersticiálního poškození a progresi renálního selhání [59]. Mezi předpokládané mechanismy, kterými MAC může zhoršit průběh CKD, patří [34]: zvýšení syntézy NH_3 a aktivace alternativní komplementové cesty s následnou alkalizací intersticia a produkcí zánětlivých mediátorů [60, 61]; zvýšená produkce endotelinu a aldosteronu (progrese GFR u ze 2/3 nefrektomovaných potkanů byla zpomalena

endotelinovými a aldosteronovými antagonisty) [62]; zvýšená degradace aminokyselin aktivací proteazom-ubiquitinové cesty s následnou zvýšenou renální exkrecí NH_3 [34]. De Brito-Ashurst et al. u skupiny 134 pacientů s CKD (GFR 10-30 ml/min/1,73 m²) a koncentrací sérového bikarbonátu 16-20 mmol/L, během dvouletého sledování zaznamenali signifikantní rozdíl mezi podskupinou s perorální suplementací NaHCO_3 a podskupinou bez korekce ABR. U pacientů s NaHCO_3 byla progresse CKD pomalejší a nutriční parametry byly signifikantně zlepšeny [63]. Podobné výsledky byly prokázány i v dalších studiích [64, 65].

2. Hodnocení poruch acidobazické rovnováhy

2.1. Tradiční hodnocení poruch acidobazické rovnováhy

Tradiční hodnocení ABR (v anglosaské literatuře označované jako "bicarbonate-centered") vychází z Hendersonovy-Hasellbalchovy rovnice $\text{pH} = \text{pK}'_a + \log_{10} ([\text{HCO}_3^-] / 0,03 \times \text{pCO}_2)$, která nám umožňuje posoudit, jak dalece se na změně pH vnitřního prostředí podílí složka respirační a složka nerespirační resp. metabolická. Metabolické poruchy acidobazické rovnováhy hodnotíme dle sérové koncentrace HCO_3^- , respirační dle pCO_2 . Toto hodnocení je založeno na dvou předpokladech: 1) na Lowryho-Brønstedově teorii, která tvrdí, že kyseliny jsou definovány jako látky schopny darovat protony, zatímco zásady jako látky, které jsou schopné protony přijímat; 2) na centrální roli hydrogenuhličitanového pufrčního systému, který jako jediný obsahuje prchavou i neprchavou komponentu. Z kvantitativního hlediska předpokládáme, že systém HCO_3^- - CO_2 je v rovnováze s nebikarbonátovými pufrmi, a že jde především o vztah mezi celkovou koncentrací protonových akceptorů ve vztahu k aktivitě volných protonů ve vodném roztoku. Podle tradiční koncepce, stejně jako u jiných proton donor/akceptorových párů, dochází ke změnám koncentrace HCO_3^- a pCO_2 buď z důvodu změny jejich hmotnostní bilance nebo v důsledku posunu v HCO_3^- - CO_2 rovnovážné reakci [23].

Hydrogenuhličitanová pufrční reakce a faktory modulující její parametry se staly základem pro interpretaci a kategorizaci klinických acidobazických poruch. Na jejím základě se rozvinuly dva přístupy, v klinické praxi běžně aplikované: komparativní $\Delta\text{HCO}_3^-/\Delta\text{pCO}_2$ přístup a Siggaard-Andersenův přístup založený na výpočtu base excess (BE) [66].

Komparativní přístup je založen na stanovení primární změny, $p\text{CO}_2$ vs $[\text{HCO}_3^-]$, kdy všechny základní acidobazické poruchy mají charakteristickou $\Delta\text{HCO}_3^-/\Delta p\text{CO}_2$ hodnotu, a proto diagnóza acidobazické poruchy může být stanovena na základě srovnání skutečné hodnoty v $\Delta\text{HCO}_3^-/\Delta p\text{CO}_2$ daného pacienta s hodnotou očekávanou. Tento přístup byl kritizován z důvodu, že součástí změny sérové koncentrace HCO_3^- je i posun v rovnovážné reakci $\text{HCO}_3^- - \text{CO}_2$, v důsledku kompenzační ventilační reakce (změna $p\text{CO}_2$), která se vyskytuje u pacientů s metabolickou acidobazickou poruchou [23].

Siggaard-Andersenův přístup je založen na hodnocení BE, což je množství kyseliny nebo zásady, které musí být přidáno do krve in vitro, pro obnovení pH na hodnotu 7,40, zatímco $p\text{CO}_2$ je udržován na hodnotě 40 mm Hg [66]. Tím byl eliminován efekt respirační kompenzace ovlivňující hodnocení metabolické komponenty ABR a zároveň byl vzat v úvahu významný krevní pufr - hemoglobin. Siggaard-Andersenův přístup je v současné době pravděpodobně nejrozšířenější metodou hodnocení ABR v klinické praxi.

Oba výše zmíněné tradiční přístupy k hodnocení poruch ABR je třeba doplnit o výpočet aniontové mezery, dle rovnice $\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ [67]. Z klinického hlediska je podstatné, zda snížení sérové koncentrace HCO_3^- je spojeno se zvýšením sérové koncentrace chloridů či se zvýšením koncentrace jiných aniontů. V případě, že je pokles sérové koncentrace HCO_3^- spojen se zvýšeným AG, svědčí to pro hromadění běžně neměřených aniontů kyselin (např. ketokyselin, laktátu, toxických látek a dalších) v extracelulární tekutině (ECT). AG je třeba ještě korigovat na sérovou koncentraci albuminu, dle výpočtu $\text{AG}_{\text{korig}} = \text{AG} + 0,25 \times (40 - S_{\text{alb}})$, neboť elektrický náboj nesený albuminem není zanedbatelný [68]. Především v případech, kdy je přítomna hypoalbuminémie současně s retinovanými anionty silných kyselin, dochází bez korekce na albumin k falešně nízkým hodnotám AG.

2.2. Stewartova-Fenclova analýza poruch acidobazické rovnováhy

Moderní hodnocení poruch ABR je založeno na Stewartově teorii [69, 70], která na rozdíl od tradičního hodnocení nevychází z Lowryho-Brønstedovy teorie kyselin a zásad, ale je založena na podrobnější fyzikálně-chemické analýze a definici „závislých a nezávislých“ proměnných. Základními rysy Stewartovy teorie jsou: 1) kyselina je jakákoli látka, která zvyšuje koncentraci H^+ v roztoku; 2) množství H^+ přidané nebo odebrané z fyziologického

systemu neovlivní výsledné pH, protože $[H^+]$ je "závislá" proměnná; 3) lidská plazma se skládá z plně disociovaných iontů ("silné" ionty - sodík, draslík, vápník, hořčík, chloridy, laktát a další anionty silných kyselin), částečně disociovaných "slabých" neprchavých kyselin (albumin a fosfáty) a z prchavých slabých kyselin (uhličitany), 4) zhodnocení neprchavých kyselin je podstatné pro popis ABR, 5) slabé plazmatické kyseliny mohou být popsány jako pseudomonoprotické kyseliny, HA; 6) plazmatické membrány mohou být propustné pro silné ionty, které tvoří "nezávislou" proměnnou SID (strong ion difference – difference silných iontů). Proto transport silných iontů přes buněčné membrány ovlivňuje $[H^+]$ [71].

Na základě těchto předpokladů Stewart popsal šest rovnic vycházejících ze zákona zachování hybnosti, hmotnosti a elektrického náboje: disociační rovnici vody, rovnici elektroneutality, disociační rovnici slabých kyselin, rovnici zachování hmotnosti celkové koncentrace slabých kyselin a disociační rovnice kyseliny uhličitá a bikarbonátu. Kombinací všech šesti rovnic pak odvodil polynomičnou rovnici čtvrtého řádu vyjadřující $[H^+]$ jako funkci SID, pCO_2 a $[Atot-]$ (sumární koncentrace slabých kyselin). Tyto tři parametry byly definovány jako „nezávislé proměnné“, které přímo determinují $[H^+]$, OH^- , HCO_3^- a CO_3^{2-} , klasifikované jako „proměnné závislé“, tedy parametry, které „per se“ nemohou ovlivnit koncentraci $[H^+]$. Proto také nebyly explicitně znázorněny v rovnici [23]. Stewartovu představu o „závislých proměnných“ názorně popisují Sirker et al. [72]: „Přidání nebo odebrání H^+ do příslušného kompartmentu neovlivní hodnotu žádné z nezávislých proměnných. $[H^+]$ proto zůstane beze změny a to díky rovnovážné disociaci vody, která zabrání výkyvům koncentrace $[H^+]$. Iontový součin vody je schopen, v podstatě neomezeně, H^+ uvolnit nebo přijmout.“

„Nezávislé proměnné“

Stewart rozlišuje tři proměnné determinující plazmatické pH (Obrázek 1):

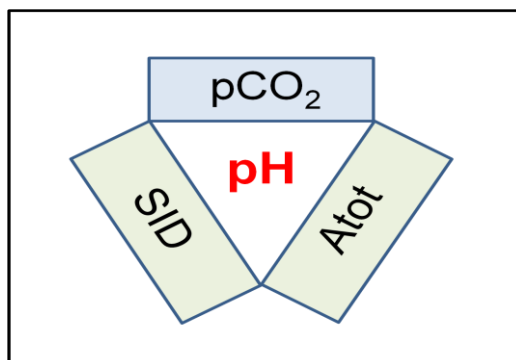
1. pCO_2 - reprezentuje respirační komponentu, stejně jako u Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice.
2. $[SID]$ „strong ion difference“ (1) – rozdíl součtu kladných a záporných nábojů na plně disociovaných kationtech a aniontech. Plně disociované jsou všechny kationty (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}), z aniontů se jedná o chloridy a UA^- (unidentified anions - běžně nestanovované anionty, mezi které patří laktát, sulfáty, ketolátky a řada dalších kyselých metabolitů).

$$[\text{SID}] = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] \quad (1)$$

3. $[\text{Atot}^-]$ (2) – koncentrace neprchavých slabých kyselin, tj. součet koncentrací negativních nábojů nesených albuminem a anorganickým fosfátem.

$$[\text{Atot}^-] = [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-] \quad (2)$$

Obrázek 1. Nezávislé proměnné determinující pH dle Stewartovy teorie



Fencel et al. později publikovali rovnici pro výpočet $[\text{SID}]$ (3), která nevycházela z rozdílu silných plazmatických iontů, ale dle principu elektroneutality plazmatického iontového spektra byla definována součtem koncentrací aniontů slabých kyselin, jejichž molární koncentrace je závislá na pH [73] (Obrázek 2).

$$[\text{SID}] = [\text{Atot}^-] + [\text{HCO}_3^-] \quad (3)$$

Na základě této rovnice, vyjádřením $[\text{HCO}_3^-]$ (4), Schüick et al.[74] integrovali oba přístupy hodnocení ABR. Po dosazení do klasické Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice, je názorně vidět celé iontové spektrum determinující $[\text{HCO}_3^-]$ (5).

$$[\text{HCO}_3^-] = [\text{SID}] - [\text{Atot}^-] \quad (4)$$

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} \frac{[\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] - [\text{Alb}^-] - [\text{Pi}^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2} \quad (5)$$

Na^+	UA^-	<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 10px; height: 10px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 10px; height: 10px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 10px; height: 10px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 10px; height: 10px; margin-right: 5px;"></div> <div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; width: 10px; height: 10px;"></div> </div>
	$[\text{Pi}^-]$	
	$[\text{Alb}^-]$	
	HCO_3^-	
	Cl^-	
K^+		
Ca^{++}		
Mg^{++}		

Obrázek 2. Princip elektroneutrálnosti.

Součet plazmatických kationtů je vždy roven součtu plazmatických aniontů.

$$\text{SID} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-],$$

dle Fenclů vyjádřena nepřímo součtem aniontů slabých kyselin:

$$\text{SID} = [\text{HCO}_3^-] + [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-].$$

$$\text{AG (anion gap)}: [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-],$$

Aniontová mezera reprezentuje koncentraci aniontů silných kyselin, obsahuje v sobě však i anionty slabých neprchavých kyselin $[\text{Alb}^-]$ a $[\text{Pi}^-]$, což v případě jejich odchylek od normy vede k falešné hodnotě AG.

2.3. Tradiční versus moderní přístup

Stewartova-Fenclova kvantitativní analýza je na rozdíl od tradičního přístupu omezena pouze na plazmatický kompartment. Zohledňuje však celé spektrum plazmatických iontů, které je oproti konvenčnímu přístupu rozšířeno o náboj nesený albuminem a anorganickým fosfátem, co se týče plazmatických aniontů, a zohledňuje všechny plazmatické kationty. Na základě této představy jsme schopni vysvětlit pokles HCO_3^- nejen zvýšením jiného aniontu, ale také snížením sumární koncentrace kationtů, jejichž nejvýznamnějším zástupcem je Na^+ . To je i důvodem zavedení nového parametru – difference $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ (Diff(NaCl)), rozdílu kvantitativně nejvýznamnějšího kationtu a aniontu [75], který má pro hodnocení ABR větší význam než koncentrace obou iontů posuzovaných izolovaně [76]. Dále nám Stewartův-Fenclovův přístup umožňuje přesněji kvantifikovat anionty silných kyselin (UA^-), standardně vyjadřované aniontovou mezerou, která však v sobě skrývá i náboj nesený albuminem a anorganickým fosfátem, což v určitých situacích, např. při hypalbuminémii či hyperfosfatémii, vede k falešným hodnotám AG [77-79]. Výhodou Siggaard-Andersenovy tradiční analýzy je vytvoření modelu pro krevní kompartment, nikoli jen kompartment

plazmy, čímž je zohledněn významný pufr – erytrocytární hemoglobin. Díky tomu jsme schopni zhodnotit kompenzační reakce primární poruchy, tzn. kompenzaci respirační při poruše metabolické komponenty a naopak. Zároveň hodnocení celého krevního kompartmentu umožňuje lépe kvantifikovat případnou terapeutickou intervenci při korekci ABR.

2.4. Sérové elektrolyty při metabolické acidóze u CKD

Metabolická acidóza ovlivňuje celou řadu sérových elektrolytů. Její efekt na sérové koncentrace K^+ a Ca^{++} je dobře známý. Vzestup H^+ v ECT vede ke směně H^+/K^+ na celulární membráně, vodíkové ionty vstupují do buňky a K^+ vystupují z buňky do ECT. Tento transport probíhá v případě acidémie, jejíž příčinou jsou anorganické kyseliny. Jsou-li příčinou kyseliny organické, vstupuje H^+ do buňky společně s aniontem kyseliny, nedochází tedy k transportu K^+ z buňky do ECT a nedojde ani ke změně sérové koncentrace K^+ . Koncentrace ionizovaného vápníku je také významně ovlivněna hodnotou pH. Vazba vápníku na sérový albumin se snižuje s poklesem pH krve, kdy snížení pH o 0,1 je spojeno se vzestupem Ca^{++} přibližně o 0,03 mmol/L [80]. Na sérovou hladinu celkového i ionizovaného kalcia mají však pravděpodobně vliv i další faktory spojené s acidózou, např. inhibice syntézy vitamínu D, vliv na sekreci PTH, pufrací kostní mechanismy a další [40, 81]. Z diferenciálně diagnostického hlediska nás však, v rámci tradičního hodnocení MAC, zajímají především koncentrace elektrolytů souvisejících s výpočtem aniontové mezery, tzn. Na^+ , Cl^- a HCO_3^- . Z pohledu Stewartovy teorie jsou to pak ionty patřící do skupin „nezávislých proměnných“, SID a $[Atot^-]$. Sérové koncentrace K^+ a Ca^{++} jsou z kvantitativního pohledu zanedbatelné.

3. MAC u CKD v predialyzačním stadiu

Ještě na počátku 60. let minulého století byla u pacientů s CKD metabolická acidóza považována za normochloremickou s vysokým AG [31]. U jedinců s renální tubulární acidózou (proximální i distální) však byla pozorována hyperchloremická MAC s normálním AG, se sníženou tubulární acidifikací, ale bez poklesu GFR. To vedlo k závěru, že u pacientů, u kterých zvýšení AG neodpovídalo poklesu HCO_3^- , byla předpokládána účast tubulární komponenty [82], a že snížená syntéza bikarbonátu je důsledkem tubulárního poškození, zatímco snížené vylučování kyselin je způsobeno glomerulární dysfunkcí [26]. Widmer et al.

[5] provedli retrospektivní analýzu skupiny 41 ambulantních pacientů s různě vyjádřenou CKD. Zjistili, že při nižších stupních CKD byla přítomna hyperchloremická MAC s normálním AG a s progredujícím selháním došlo k nárůstu AG. Metabolická acidóza se zvýšenou aniontovou mezerou je tedy spojována s další progresí destrukce renálního parenchymu, kdy je GFR již tak nízká, že je omezeno vylučování aniontů silných kyselin, jejichž retence vede ke zvýšení aniontové mezery [80, 81].

Moderní Stewartova-Fenclova analýza je v klinické praxi rozšířena především na jednotkách intenzivní péče. Soubory kriticky nemocných pacientů s poruchami ABR, především u sepsy a akutního renálního selhání, jsou z pohledu kvantitativní analýzy hodnoceny v mnoha studiích [83-90]. U pacientů s CKD v predialyzačním stadiu však byla Stewartova-Fenclova analýza použita v jediné nám dostupné studii, kde Story et al. [75] vyšetřili skupinu 19 nemocných, kterou porovnali se skupinou 20 zdravých dobrovolníků. Příčinou MAC u této skupiny byl pokles SID, na kterém se kromě očekávané hyperchlorémie podílela i hyponatrémie. Nebyl prokázán významný podíl aniontů silných kyselin, rozdíl v AG či UA^- mezi pacienty s CKD a kontrolní skupinou nebyl signifikantní. K metabolické acidóze přispěla minoritně hyperfosfatémie. Ačkoli hyperfosfatémie je součástí CKD, její příspěvek k MAC nebyl do té doby popsán.

4. MAC u chronicky hemodialyzovaných pacientů

U pacientů s pokročilým renálním selháním byla původně popisována MAC s vysokým AG, která s progredujícím selháním postupně převáží nad MAC hyperchloremickou [91]. Výsledky studií z posledních let se však v hodnocení sérových elektrolytů ve spojitosti s MAC rozcházejí. Nejrozsáhlejší studii na toto téma, hodnocenou Stewartovou-Fenclovou analýzou, provedli u hemodialyzovaných pacientů Liborio et al. Zjistili, že podíl retinovaných kyselin se na MAC uplatňuje stejnou měrou jako zvýšení chloridů, s malým příspěvkem hyperfosfatémie [92]. Oproti tomu, studie Hernandez et al. [93] u hemodiafiltrovaných pacientů, Uribarriho et al. [25] a Marquese et al. [94] u hemodialyzovaných pacientů vyhodnotili MAC jako důsledek retence kyselých katabolitů bez příspěvku hyperchlorémie.

Marques et al. [94] u 30 hemodialyzovaných anurických pacientů porovnali efekt dvou dialyzačních roztoků, lišících se koncentrací chloridů, na korekci MAC. U pacientů s nižší

koncentrací chloridů dialyzačního roztoku došlo k významnější korekci MAC, překvapivě však ne díky poklesu chlorémie, ale díky nižší retenci aniontů silných kyselin.

Liborio et al. [95] popisují podobný jev u pacientů s akutním renálním selháním, kde u podskupiny s vyšší predialyzační sérovou koncentrací chloridů – v porovnání s koncentrací chloridů dialyzačního roztoku – došlo k výraznější úpravě MAC po dialýze, oproti podskupině s nižší predialyzační chlorémií, při užití identických hemodialyzačních parametrů.

Tyto diskrepance v hodnocení účasti chloridů a dalších silných iontů v souvislosti s MAC u pacientů s CKD, jsou z pohledu Stewartovy-Fenclovy analýzy zásadní. Silné, tedy plně disociované ionty, které změnou své koncentrace ovlivňují „nezávislou proměnnou“ SID, jsou dle Stewartovy teorie významným mechanismem renální regulace ABR.

Všechny citované studie u hemodialyzovaných a hemodiafiltrovaných pacientů vznikly až po zahájení této práce. Vliv silných iontů plazmatického spektra na ABR je stále nezodpovězenou otázkou. Dosud nebyla publikovaná studie srovnávající stav acidobazické rovnováhy u pacientů s CKD v predialyzačním stadiu a pacientů chronicky dialyzovaných pomocí obou metod, klasické i moderní Stewartovy-Fenclovy analýzy.

HYPOTÉZA

1. Metabolická komponenta ABR je z pohledu Stewartovy teorie determinována diferencí silných iontů a nábojem neseným slabými neprchavými kyselinami - albuminem a anorganickým fosfátem. Při vzniku MAC a acidémie se v souvislosti s renálním onemocněním neuplatňuje v rámci poklesu SID pouze retence silných kyselin a hyperchlorémie, ale může se významně podílet i hyponatrémie. ABR je ovlivněna i sérovou koncentrací albuminu a anorganického fosfátu.
2. Tradiční analýza ABR poruch založená na Siggaard-Andersenově přístupu, v případě, že je doplněna o AG korigovaný na albumin a diferencí $[Na^+ - Cl^-]$, je v klinické praxi srovnatelná s moderním Stewartovým-Fenclovým přístupem.
3. Korekce poruch ABR u hemodialyzovaných pacientů není ovlivněna pouze koncentrací HCO_3^- dialyzačního roztoku, ale podílí se na ní i koncentrace chloridů.

CÍLE PRÁCE

1. Zhodnocení vztahu mezi pH a SID, resp. celého plazmatického iontového spektra v souvislosti s poruchami ABR u pacientů s CKD v predialyzačním stadiu a u chronicky dialyzovaných.
2. Porovnání tradičního přístupu a moderní Stewartovy-Fenclovy analýzy při hodnocení ABR u pacientů s CKD.
3. Posouzení nahraditelnosti parametrů determinujících SID dle Stewarta jejich zjednodušenou formou snadněji dostupnou v klinické praxi.
4. Posouzení vlivu chloridů v dialyzačním roztoku na korekci MAC u hemodialyzovaných pacientů.

METODIKA A SOUBORY PACIENTŮ

1. Charakteristika souborů

1.1. CKD v predialyzačním stadiu (CKD)

Skupina „CKD“ je tvořena 60 pacienty (33 mužů) s chronickou renální insuficiencí 3-4. stupně dle KDOQI klasifikace, s průměrnou eGFR kalkulovanou dle MDRD $0,39 \pm 0,19$ ml/s/1,73m², pohybující se v rozmezí mezi 0,39 a 0,85 ml/s/1,73m². Průměrný věk nemocných byl $68,6 \pm 16,5$ let. Příčinou onemocnění u této skupiny byla vaskulární nefropatie (14 nemocných), diabetická nefropatie (13 nemocných), kombinace vaskulární a diabetické nefropatie (14 nemocných), chronická tubulointersticiální nefritida (5 nemocných), chronická glomerulonefritida (7 nemocných), polycystická choroba ledvin (4 nemocní), obstrukční nefropatie (2 nemocní), stenóza arterie renalis (1 nemocný).

Z celkem 28 diabetiků mělo 7 diabetes mellitus 1. typu, 21 diabetes mellitus 2. typu. Komorbidity potenciálně ovlivňující acidobazickou rovnováhu byly zaznamenány u: 10 nemocných s diagnózou chronické obstrukční plicní nemoci; 6 nemocných s chronickým srdečním selháním (NYHA I-II) a 3 nemocných s chronickou gastrointestinální chorobou potenciálně asociovanou s průjmovitým onemocněním. Během této studie u žádného z vyšetřovaných nebyly přítomny symptomy akutní exacerbace jejich chronického onemocnění.

Součástí léčby chronického selhání ledvin je medikace ovlivňující vnitřní prostředí, tedy i acidobazické rovnováhy. V našem souboru užívalo 10 pacientů kalcium karbonát (1,5 – 3 g/den), 9 pacientů NaHCO₃ (0,5 – 1,5 g/den), 15 nemocných furosemid (40-120 mg/den).

1.2. Chronicky dialyzovaní (HD)

Skupina „HD“ je tvořena 68 chronicky hemodiafiltrovaných pacientů s terminálním selháním ledvin. Základní charakteristika souboru je uvedena v Tabulce 1.

Komorbidity potenciálně ovlivňující acidobazickou rovnováhu byly zaznamenány u: 13 nemocných s diagnózou chronické obstrukční plicní nemoci; 4 nemocných s chronickým

srdečním selháním (NYHA I-II) a 5 nemocných s chronickou gastrointestinální chorobou potenciálně asociovanou s průjmovitým onemocněním. Během této studie u žádného z vyšetřovaných nebyly přítomny symptomy akutní exacerbace jejich chronického onemocnění.

Tabulka 1. Charakteristika souboru dialyzovaných pacientů

Věk (roky)	68,8 (± 11,6)
Pohlaví (muž/žena)	40/28
Hmotnost (kg)	76,2 (± 17,1)
Výška (cm)	167 (± 9,4)
BMI (kg/m ²)	27,2 (± 5,6)
Etiologie CKD	
Diabetická nefropatie	17
Vaskulární nefropatie	8
Kombinace diabetické a vaskulární nefropatie	11
Chronická tubulointersticiální nefritida	13
Chronická glomerulonefritida	5
Polycystické onemocnění ledvin	7
Obstruktivní nefropatie	2
Myelom	2
Tumor	2
Amyloidoza sekundární	1

Hodnoty jsou uvedeny jako průměr ± SD či jako počet jednotlivých onemocnění z celkového souboru 68 pacientů. BMI = body mass index. CKD = chronic kidney disease.

V tomto souboru užívalo 9 pacientů sevelamer hydrochlorid (2,4 – 7,2 mg/den), 11 pacientů lanthan-karbonát (1,5 – 4,5 g/den), 28 pacientů kalcium karbonát (1,5 – 4,5 g/den), 1 pacient NaHCO₃ (2g/den).

Průměrná hodnota reziduální diurézy byla 767 (0-2500) ml/den, 29 pacientů bylo oligoanurických s reziduální diurézou nižší než 300 ml/den; průměrná ultrafiltrace 2292 (100-5450) ml/proceduru.

Všichni pacienti byli chronicky léčeni postdiluční on-line hemodiafiltrací s frekvencí 3x týdně v délce 4-5 hodin. Jako dialyzátor byla použita vysoce propustná polysulfonová membrána (Helixone FX) s povrchem 1,5 – 2,2 m² na základě tělesné hmotnosti; dialyzační přístroj Fresenius 5008; krevní průtok 350-450 ml/min, průtok dialyzačního roztoku 500 ml/min a průtok substitučního roztoku 80-90 ml/min. Složení dialyzačního roztoku bylo následující: Na⁺ 138, K⁺ 2-4, Ca⁺⁺ 1,5, Mg⁺⁺ 0,5, Cl⁻ 109-111, HCO₃⁻ 32, acetát 3 mmol/L. Složení substitučního roztoku bylo identické s roztokem dialyzačním. 66 pacientů bylo dialyzováno přes arteriovenózní shunt, pouze 2 nemocní přes dialyzační katetr.

1.3. Kontrolní skupina

Kontrolní skupina byla vytvořena z důvodu absence referenčních rozmezí základních parametrů nezbytných k aplikaci Stewartovy-Fenclovy analýzy, které byly následně stanoveny na základě průměrné hodnoty ± SD této skupiny. Skládala se z 19 zdravých dobrovolníků (11 mužů a 8 žen) s průměrným věkem 44 let a průměrnou hodnotou BMI 25,2 kg/m². U žádného z nich nebylo přítomno chronické onemocnění, nikdo neužíval chronickou medikaci.

2. Metodika

2.1. Laboratorní vyšetření

Ve skupině CKD konzervativně léčených a v kontrolní skupině jsme u každého jednorázově změřili pH a pCO₂ kapilární krve. Sérovou koncentraci HCO₃⁻ jsme dopočítali standardně z Hendersonovy-Hasselbalchovy rovnice. Z venózní krve jsme určili sérové koncentrace albuminu a iontů Na⁺, K⁺, Ca celkového a ionizovaného, Cl⁻, Pi, nezbytné ke kvantitativnímu

stanovení metabolické komponenty acidobazické poruchy, dále jsme změřili sérové koncentrace kreatininu a urey.

Ve skupině dialyzovaných pacientů jsme všechny výše uvedené parametry (kromě ionizovaného kalcia, které nebylo v této skupině měřeno) stanovili z krve odebrané z AV shuntu z arteriální jehly před připojením setu ještě před proplachem jehly před zahájením hemodiafiltrace. Postdialyzační parametry byly stanoveny z krve odebrané těsně před ukončením HDF, po zastavení průtoku dialyzátu, redukcí rychlosti ultrafiltrace na 50 ml/hod a snížení průtoku krve na 50-100 ml/min alespoň na 15 vteřin s cílem odstranit z "mrtvého prostoru" arteriální jehly a arteriálního setu event. recirkulovanou krev. Pouze u 2 nemocných, kteří neměli AV shunt, byly odběry provedeny z dialyzačního katetru standardně dle doporučení KDOQI [96].

Běžné biochemické parametry byly stanoveny rutinními klinicko-biochemickými metodami užívanými ve Fakultní nemocnici v Motole.

Acidobazické parametry byly stanoveny na přístroji Rapidlab 845 firmy Siemens. pH/H⁺ potenciometricky pomocí H⁺ selektivní elektrody s permeabilní skleněnou membránou. pCO₂ potenciometricky modifikovanou pH elektrodou s membránou propustnou pro CO₂. SBE je kalkulována na základě změřených hodnot pH, pCO₂ a vypočítané hodnoty HCO₃⁻ dle následující rovnice:

$$SBE = 0,9287 \times [HCO_3^- - 24,4 + (pH - 7,4)]$$

Referenční hodnoty jsou následující: pH 7,36 – 7,44, pCO₂ 4,8 – 6,14 kPa (muži), 4,4 – 5,73 kPa (ženy), SBE -2,3 – 2,3 mmol/L.

Urea, kreatinin, celkové kalcium a anorganický fosfát byly stanoveny na přístroji Advia 1800 firmy Siemens, ionizované Ca na přístroji Nova 8 firmy Nova Biomedical Corporation.

Kreatinin byl stanoven na základě enzymatické reakce Fossatiho, Prencipa a Bertiho, s měřením výsledné absorbance barevného produktu při vlnové délce 596/694 nm. Uvedené referenční hodnoty pro kreatinin: 55 – 96 umol/L (muži), 42 – 80 umol/L (ženy).

Urea byla stanovena na základě enzymatické reakce Roch-Ramela s použitím ureázy a glutamát-dehydrogenázy. Za přítomnosti vody a ureázy je urea hydrolyzována

na amoniak a kysličník uhličitý. Vzniklý amoniak reaguje s 2-oxoglutarátem v přítomnosti GLDH a NADH. Oxidace NADH na NAD je sledována kineticky jako pokles absorbance při vlnové délce 340 nm. Uvedené referenční hodnoty pro ureu: 2,8–8,0 mmol/L (muži) 2,0 – 6,7 mmol/L (ženy).

Natrium, kalium a chloridy byly stanoveny nepřímou potenciometrií na ion-selektivních elektrodách; uvedená referenční rozmezí jsou: Na^+ 137 – 146 mmol/L, K^+ 3,8 – 5,0 mmol/L, Cl^- 97 – 108 mmol/L.

Vápník byl stanoven Gitelmanovou metodou, založenou na reakci orto-kresolftaleinového komplexonu s ionty vápníku, při které při pH = 10,8 vzniká fialově zbarvený komplex, jehož absorbance se měří při vlnové délce 545/658 nm. Intenzita zbarvení vzniklého komplexu je přímo úměrná koncentraci vápníku. Uvedené referenční rozmezí pro celkové kalcium je 2,05 – 2,54 mmol/L.

Ionizované kalcium bylo stanoveno na principu iontově selektivní elektrody (ISE). Obecně platí, že potenciál ISE závisí na koncentraci (přesněji na aktivitě) sledovaného iontu v měřeném roztoku. Referenční rozmezí pro ionizované kalcium je 1,13 – 1,32 mmol/L.

Fosfáty byly stanoveny fotometricky. Stanovení je založeno na reakci anorganického fosfátu s molybdenanem amonným za přítomnosti kyseliny sírové. Vzniká fosfo-molybdenanový komplex jehož absorbance se měří při vlnové délce 340 nm. Koncentrace vzniklého komplexu je přímo úměrná koncentraci anorganického fosfátu. Referenční rozmezí pro Pi je 0,65 - 1,61 mmol/L.

Uvedená referenční rozmezí jsou běžně užívaná ve FN Motol. Z důvodu absence rozmezí pro parametry související se Stewartovou-Fenclovou analýzou jsme však v této studii pro všechny parametry použili referenční rozmezí stanovené na základě průměrných hodnot \pm SD kontrolní skupiny zdravých jedinců.

2.2. Hodnocení ABR

2.2.1. Respirační komponenta ABR

Respirační komponenta byla hodnocena standardně dle koncentrace $p\text{CO}_2$ identicky pro obě analýzy. Pokles $p\text{CO}_2$ - hypokapnie je důsledkem hyperventilace a respirační alkalózy, zvýšení $p\text{CO}_2$ - hyperkapnie, je průvodním jevem respirační insuficience a respirační acidózy.

Pokles $p\text{CO}_2$ při alkalémii a současném poklesu HCO_3^- svědčí pro primární respirační alkalózu, při acidémii a současném poklesu HCO_3^- pro sekundární respirační alkalózu v důsledku kompenzace metabolické acidózy.

2.2.2. Metabolická komponenta ABR

Metabolickou komponentu acidobazické rovnováhy jsme nejprve interpretovali pomocí klinicky nejrozšířenějšího hodnocení dle Siggaard-Andersena a následně dle modernější Stewartovy-Fenclovy analýzy.

a) Siggaard-Andersenova analýza

Přítomnost metabolické acidózy či metabolické alkalózy jsme posuzovali dle SBE, doplněné o AG korigovaný na albumin (AGcorr).

Tabulka 2. Změny SBE v rámci kompenzační reakce na akutní a chronické acidobazické poruchy

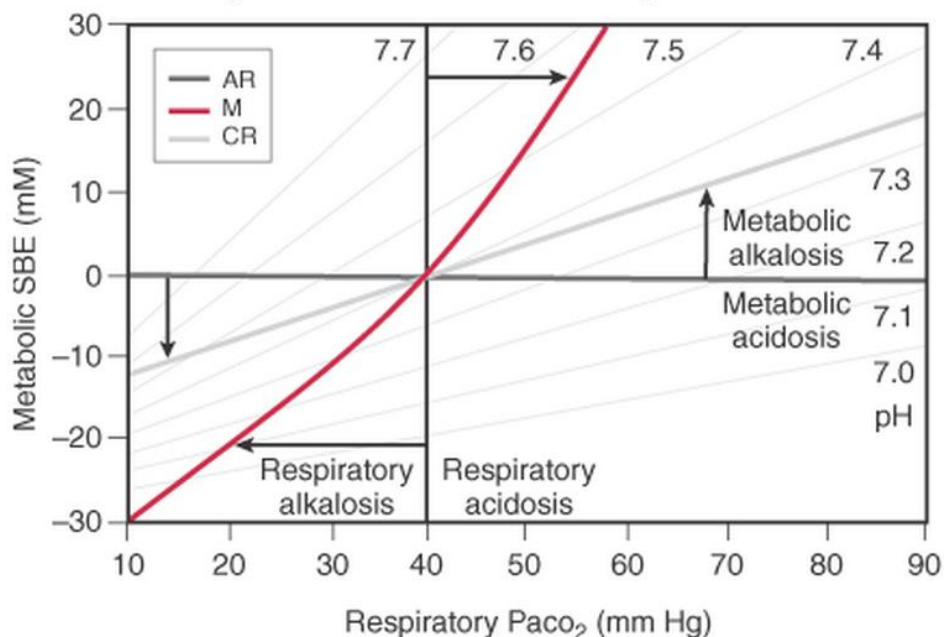
ABR porucha	BASE EXCESS vs. $p\text{CO}_2$
Akutní respirační acidóza	$\Delta \text{ base excess} = 0$
Akutní respirační alkalóza	$\Delta \text{ base excess} = 0$
Chronická respirační acidóza	$\Delta \text{ base excess} = 0,4 \Delta p\text{CO}_2$
Metabolická acidóza	$\Delta p\text{CO}_2 = \Delta \text{ base excess}$
Metabolická alkalóza	$\Delta p\text{CO}_2 = 0,6 \Delta \text{ base excess}$

Metabolická kompenzace se během akutní respiračních poruch nestačí projevit. Oproti tomu kompenzace respirační se projevuje v řádu minut, tzn. že nezáleží na tom jedná-li se o metabolickou poruchu akutní či chronickou. Upraveno dle [97].

V Tabulce 2 je přehled běžných acidobazických poruch a hodnocení jejich kompenzačních reakcí na základě $p\text{CO}_2$ a SBE. Např. při akutní respirační acidóze či alkalóze nedochází ke změně SBE. Oproti tomu při akutní metabolické acidóze, změna $p\text{CO}_2$ (v mm Hg) odpovídá změně SBE (v mmol/L). Pro hodnocení kompenzačních změn lze použít i nomogram (Obrázek 3) [98].

Tradiční přístup je třeba doplnit o výpočet aniontové mezery, jejíž zvýšení svědčí pro retenci aniontů silných kyselin (ketolátky, laktát, sulfáty a další) a je pro nás zcela zásadním nástrojem při diferenciálně diagnostické rozvaze. Vzhledem k tomu, že klasický výpočet AG zahrnuje kromě aniontů silných kyselin i náboj nesený albuminem a fosfátem, je třeba tento výpočet korigovat alespoň na sérovou koncentraci albuminu (AGcorr), jehož podíl v rámci aniontového spektra je kvantitativně poměrně významný [68]. V případě, že tuto korekci neprovedeme, dochází v případě současné hypoalbuminémie a retence aniontů silných kyselin k falešně nízkým hodnotám AG.

Obrázek 3. Acidobazický nomogram

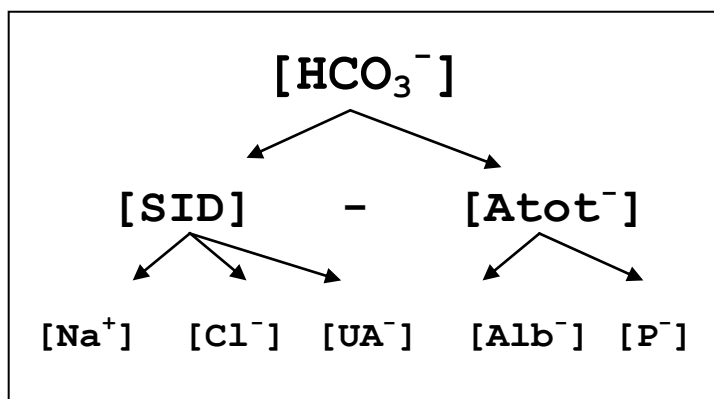


Jednotlivé typy poruch jsou rozlišeny na základě hodnot $p\text{CO}_2$ a standard base excess (SBE). Šipky ukazují směr kompenzace akutní acidózy či alkalózy. AR, akutní respirační acidóza/alkalóza; CR, chronická respirační acidóza/alkalóza; M, metabolická acidóza/alkalóza. Převzato z [99].

b) Stewartova-Fenclova analýza

Metabolická komponenta ABR byla posuzována dle parametrů SID a $[Atot^-]$, které byly blíže specifikovány na základě svých kvantitativně významných determinant (Obrázek 4): kvantitativně nejvýznamnějších iontů Na^+ a Cl^- , koncentrace UA^- reprezentující anionty silných kyselin (parametr adekvátní k hodnotě AG, ale bez zkrácení náboji nesenými slabými neprchavými kyselinami - albuminem a fosfáty), náboje nesené albuminem $[Alb^-]$ a anorganickým fosfátem $[P^-]$. Vzhledem k malému kvantitativnímu podílu iontů K^+ , Ca^{++} a Mg^{++} na ABR, daného jejich nízkou variabilitou, jsme v rámci zjednodušení jejich případné malé podíly nekomentovali. Nicméně v rámci výpočtů jednotlivých parametrů jsou ionty K^+ a Ca^{++} zohledněny, místo Mg^{++} je dosazována hodnota 0,5 mmol/L.

Obrázek 4. Klinicky významné faktory ovlivňující sérovou koncentraci HCO_3^-



SID je determinována rozdílem silných iontů (v rámci zjednodušení zanedbáváme ionty K^+ , Ca^{++} a Mg^{++}). $[Atot^-]$ je součtem aniontů slabých neprchavých kyselin, tj. nábojem neseným albuminem a anorganickým fosfátem.

Stewart rozlišuje 4 základní metabolické poruchy ABR:

- 1) acidózu s poklesem SID (hyperchlorémie, hyponatrémie, diluční acidóza)
- 2) acidózu se zvýšením $[Atot^-]$ (hyperproteinémie, hyperfosfatémie)
- 3) alkalózu se zvýšením SID (hypochlorémie, hypernatrémie, kontrakční alkalóza)
- 4) alkalózu s poklesem $[Atot^-]$ (hypoalbuminémie, hypofosfatémie)

Obě analýzy metabolické komponenty ABR jsme následně porovnali mezi sebou, zvláště pro skupinu CKD i HD.

c) Rozdíl a poměr sérové koncentrace sodíku a chloridů

Jedním z rozdílů mezi tradiční a moderní analýzou je hodnocení účasti Na^+ a Cl^- v asociaci se změnou pH, SBE a HCO_3^- . Z toho důvodu jsme ve spojitosti s ABR zhodnotili ještě veličiny Diff(NaCl) a Na^+/Cl^- , rozdíl a poměr dvou kvantitativně nejvýznamnějších plazmatických iontů. Teoretické opodstatnění obou zavedených parametrů je podrobně popsáno v rámci diskuze, kapitola 2 a 3.

d) Shoda mezi parametry determinující SID dle Stewarta a jejich zjednodušenou formou

Využití Stewartovy-Fenclovy analýzy v běžné praxi je komplikováno složitými výpočty všech nezbytných parametrů. Z toho důvodu jsme ověřili, jestli lze v klinické praxi použít parametry zjednodušené. V rozsáhlých studiích u kriticky nemocných pacientů bylo zjištěno, že SID(app) může být uspokojivě nahrazeno jednodušším parametrem Diff(NaCl) a místo UA^- lze použít AGcorr [100-102].

Na základě lineární regresní analýzy a Bland-Altmanovy analýzy jsme zhodnotili shodu mezi parametry definovanými Stewartem a jejich simplifikovanou formou, snadněji použitelnou v klinické praxi. Hodnotili jsme shodu mezi SID(app) a Diff(NaCl) a především shodu mezi UA^- a AGcorr.

2.3. Výpočty

Pro podrobnější analýzu metabolické komponenty jsme v rámci tradičního hodnocení vypočítali hodnoty AG (6), AGcorr (AG korigovaného na albumin) a AGcorr(Pi) (AG korigovaný na albumin i fosfát) dle následujících rovnic:

$$\text{AG (mmol/L)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] \quad (6)$$

$$\text{AGcorr (mmol/L)} = \text{AG} + (0,25 \times (44 - \text{albumin (g/L)})) \quad (7)$$

$$\text{AGcorr(Pi)} \text{ (mmol/L)} = \text{AGcorr} - [\text{Pi}] \quad (8)$$

Pro analýzu metabolické komponenty v rámci Stewartovy-Fenclovy analýzy je nejprve nutné přepočítat koncentrace albuminu (g/L) a Pi (mmol/L) na jejich náboj:

$$[\text{Alb}^-] = \text{Alb (g/L)} \times (0,123 \text{ pH} - 0,631) \quad (9)$$

$$[\text{Pi}^-] = \text{Pi (mmol/L)} \times (0,309 \text{ pH} - 0,469) \quad (10)$$

Jejich součtem je celkový náboj nesený slabými neprchavými kyselinami:

$$[\text{Atot}^-] = [\text{Alb}^-] + [\text{Pi}^-] \quad (11)$$

Dále jsme vypočítali diferenci silných iontů SID (strong ion difference), zdánlivou SID (SID(app)) a koncentraci UA^- (unidentified anions - běžně nestanovované anionty silných kyselin):

$$\text{SID (mmol/L)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] - [\text{UA}^-] \quad (12)$$

$$\text{SID(app) (mmol/l)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] \quad (13)$$

(místo $[\text{Mg}^{++}]$ jsme dosadili hodnotu 1)

Náboj nesený blíže nedeterminovanými anionty UA^- jsme vyjádřili ze Stewartovy rovnice:

$$\text{UA}^- \text{ (mmol/L)} = [\text{Na}^+] + [\text{K}^+] + [\text{Ca}^{++}] + [\text{Mg}^{++}] - [\text{Cl}^-] - [\text{HCO}_3^-] - [\text{Alb}^-] - [\text{Pi}^-] \quad (14)$$

U dialyzované skupiny jsme vypočítali hodnotu ionizovaného kalcia, která nebyla změřena přímo: $i\text{Ca (mmol/L)} = 0,25 \times [0,9 + (0,55 \times \text{Ca celkové}) - (0,3 \times \text{albumin})]$ (15)

K posouzení účinnosti dialyzačního ošetření jsme použili Daugirdasovu formuli druhé generace pro výpočet Kt/V urey:

$$\text{Kt/V} = -\ln(R - 0,008 \times t) + [(4-3,5 \times R) \times \text{UF/W}], \text{ kde } R = \text{postdialyzační/predialyzační koncentrace urey, UF} = \text{celková ultrafiltrace and W} = \text{hmotnost pacienta} \quad (16)$$

K posouzení příjmu bílkovin dialyzovaných pacientů jsme dle Depnerovy formule vypočítali nPCR (normalizovaná rychlost katabolismu bílkovin - normalized protein catabolic ratio):

$$\text{nPCR} = \text{predialyzační urea} / [25,8 + 1,15 \text{ Kt/V} + 56,4 / (\text{Kt/V})] + 0,168 \quad (17)$$

Glomerulární filtraci jsme vypočítali dle zkrácené MDRD formule, která odhaduje GFR se stejnou přesností jako MDRD formule zohledňující sérovou koncentraci urey a albuminu:

$$\text{GFR} = 175 \times (\text{S}_{\text{kr}})^{-1,154} \times \text{věk}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (u žen)} \quad (18)$$

U skupiny dialyzovaných byly stanoveny rozdíly mezi post- a predialyzačními hodnotami (Δ) pro jednotlivé parametry.

Referenční rozmezí jsou stanovena na základě průměrných hodnot \pm SD kontrolní skupiny zdravých jedinců.

Ze zjištěných výsledků jsme u obou skupin na základě regresní analýzy určili korelační koeficienty mezi pH, SBE, HCO_3^- a jednotlivými faktory determinující závislé proměnné: SID, SID(app), Diff(NaCl), Na^+ , Cl^- , K^+ , UA^- , $[\text{Atot}^-]$, $[\text{Alb}^-]$ a $[\text{Pi}^-]$.

S použitím rovnice regresní přímky jsme na základě regresního koeficientu, sklonu regresní přímky, schopni ze statistického pohledu vyjádřit pokles či vzestup hodnoceného faktoru v mmol/L spojený s vychýlením sérové koncentrace HCO_3^- , resp. SBE o 1 mmol/L. Jedná se však o jednodimenzionální regresi, zatímco studovaný problém je multidimenzionální – pH $[\text{HCO}_3^-]$, resp. SBE, souvisí s iontovou rovnováhou všech ostatních plazmatických aniontů a kationtů. Na základě této regrese tedy nelze procentuálně vyjádřit podíl jednotlivých faktorů na poklesu SBE.

2.4. Statistická analýza

Statistická signifikance vztahů mezi vybranými parametry byla hodnocena pomocí korelace a univariantní i multivariantní regresní analýzy. Vztah dvojic proměnných byl hodnocen pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Ke srovnání skupin nemocných s CKD v predialyzačním stadiu a skupiny zdravých dobrovolníků byl užit nepárový t-test. K porovnání pre- a postdialyzačních parametrů byl užit párový t-test. S pomocí multivariantní regresní analýzy jsme hodnotili vliv jednotlivých faktorů na výslednou hladinu pH. R^2 - koeficient vícenásobné determinance vyjadřuje procento variability hodnot pH vysvětlitelné nezávislými proměnnými; na základě parciálních korelačních koeficientů jsme vyjádřili lineární závislost pH na jednotlivých nezávislých proměnných, v případě, že ostatní jsou konstantní. V rámci všech metod statistické analýzy jsme považovali za statisticky signifikantní hodnotu $p < 0,05$. Data byla analyzována za pomoci programu Statistica 12.0 (StatSoft, Tulsa, OK). Shoda mezi jednotlivými parametry hodnotícími metabolickou komponentu ABR byla stanovena na základě Bland-Altmanovy analýzy pomocí rozdílového grafu a 95% limitů shody (95% LoA) po vizuálním zhodnocení heteroscedasticity.

VÝSLEDKY

1. Skupina CKD v predialyzačním stadiu

Základní výsledky této skupiny jsou uvedeny v Tabulce 3. Pokles pH jsme zaznamenali u 39 pacientů (65 %). Z této podskupiny s acidémií mělo 8 (21 %) zvýšené pCO₂; u 6 z nich se jednalo o primární respirační acidózu, u 2 o kombinaci respirační a metabolické acidózy. U 9 (23 %) nemocných s poklesem pH bylo pCO₂ snižené v rámci respirační kompenzace MAC.

Tabulka 3. Základní výsledky skupiny CKD konzervativně léčených a kontrolní skupiny

	CKD (n = 60)	KONTROLA (n = 19)
pH	7,38 (± 0,06) †††	7,44 (± 0,03)
SBE (mmol/L)	-3,9 (± 4,1) †††	-0,33 (± 2,3)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20,1 (± 4,2) †††	23,4 (± 2,7)
pCO ₂ (kPa)	4,58 (± 0,77)	4,74 (± 0,6)
AG (mmol/l)	18,4 (± 4,2)	18,0 (± 2,4)
AGcorr (mmol/L)	20,3 (± 3,8) ††	17,7 (± 2,5)
SID (mmol/L)	32,7 (± 4,6) †††	38,1 (± 3,2)
SID(app) (mmol/L)	42,2 (± 5,1) †	44,9 (± 2,1)
Diff(NaCl) (mmol/L)	33,7 (± 5,6) †	37,1 (± 1,8)
Na/Cl	1,31 (± 0,07) †	1,36 (± 0,02)
UA (mmol/L)	8,8 (± 3,4) ††	6,2 (± 2,5)
Natrium (mmol/L)	140,6 (± 3,9)	141,5 (± 1,5)
Chloridy (mmol/L)	106,9 (± 5,5)	104,4 (± 1,9)
Kalium (mmol/L)	4,9 (± 0,9) †	4,3 (± 0,4)
Kalcium (mmol/L)	2,13 (± 0,26) ††	2,3 (± 0,09)
Kalcium ionizované (mmol/L)	1,31 (± 0,15)	1,33 (± 0,25)
Albumin (g/L)	36,4 (± 5,8) †††	45,1 (± 2,6)
Anorganické fosfáty (mmol/L)	1,38 (± 0,38) ††	1,09 (± 0,15)
[Atot ⁻] (mmol/L)	12,6 (± 1,7) †††	14,8 (± 0,9)

	CKD	KONTROLA
[Alb ⁻] (mmol/L)	10,1 (± 1,6) †††	12,8 (± 0,8)
[Pi ⁻] (mmol/L)	2,49 (± 0,69) ††	1,99 (± 0,28)
Kreatinin (umol/L)	296 (± 181) †††	86 (± 15)
Urea (mmol/L)	18,2 (± 7,7) †††	4,9 (± 1,6)
eGFR (ml/s/1,73 m ²)	0,38 (± 0,19) †††	1,36 (± 0,19)

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka. SBE = standard base excess; pCO₂ = parciální tlak oxidu uhličitého; AG = anion gap; AGcorr = anion gap korigovaný na albumin; SID = difference silných iontů; SID(app) = zdánlivá difference silných iontů; Diff(NaCl) = [Na-Cl] difference; [Atot⁻] = elektrický náboj neseným slabými neprchavými kyselinami; [Alb⁻] = elektrický náboj nesený albuminem; [Pi⁻] = elektrický náboj nesený fosforem. † p < 0,05 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test); †† p < 0,01 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test); ††† p < 0,001 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test);

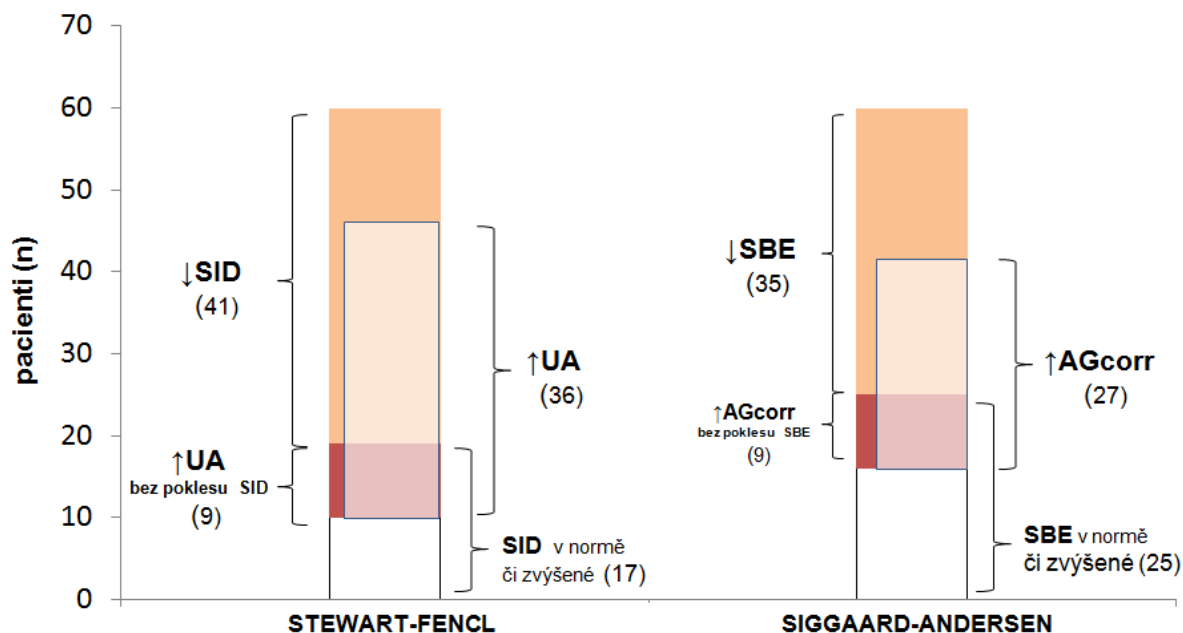
Dle poklesu SBE (< -2,63 mmol/L) byla MAC přítomna u 35 nemocných (58 %). AGcorr bylo zvýšené u 27 (45 %) v rámci celé skupiny, z čehož u 9 nebyl přítomen pokles SBE; tedy ze 35 nemocných s poklesem SBE bylo AGcorr zvýšené u 18 (51 %) nemocných (Obrázek 5).

Dle poklesu SID (< 35 mmol/L) byla MAC zaznamenána u 41 (68 %) pacientů, z nichž 35 (85 %) mělo zároveň snížené SBE. Ze Stewartova pohledu hlavní příčinou nízkého SID byl pokles Diff(NaCl) přítomný u 38 (63 %) z celkového počtu nemocných a u 83 % nemocných s MAC hodnocené dle SID. U 79% pacientů s poklesem Diff(NaCl) byla přítomna hyperchlorémie s průměrnou hodnotou 111,1 mmol/L, u 42% hyponatrémie s průměrnou hodnotou 136,8 mmol/L. 36 (60 %) pacientů z celkového počtu mělo zvýšené UA⁻, u 9 z nich nebyl přítomen pokles SID; tedy ze 41 nemocných s poklesem SID bylo UA⁻ zvýšené u 27 (66 %) (Obrázek 5).

Porovnáme-li přítomnost MAC na základě SBE a SID, Stewartova-Fenclova analýza odhaluje MAC u 6 pacientů (pokles SID) s normálními hodnotami SBE. Z těchto 6 měli 3 nemocní zvýšené UA⁻ a AGcorr. U 3 zbylých bylo v normě SBE, AGcorr i UA⁻.

Po doplnění tradiční analýzy o hodnocení AGcorr, které se však v běžné praxi u pacientů s normální hodnotou SBE neprovádí, odhalíme přítomnost retinovaných kyselin u dalších 3 pacientů.

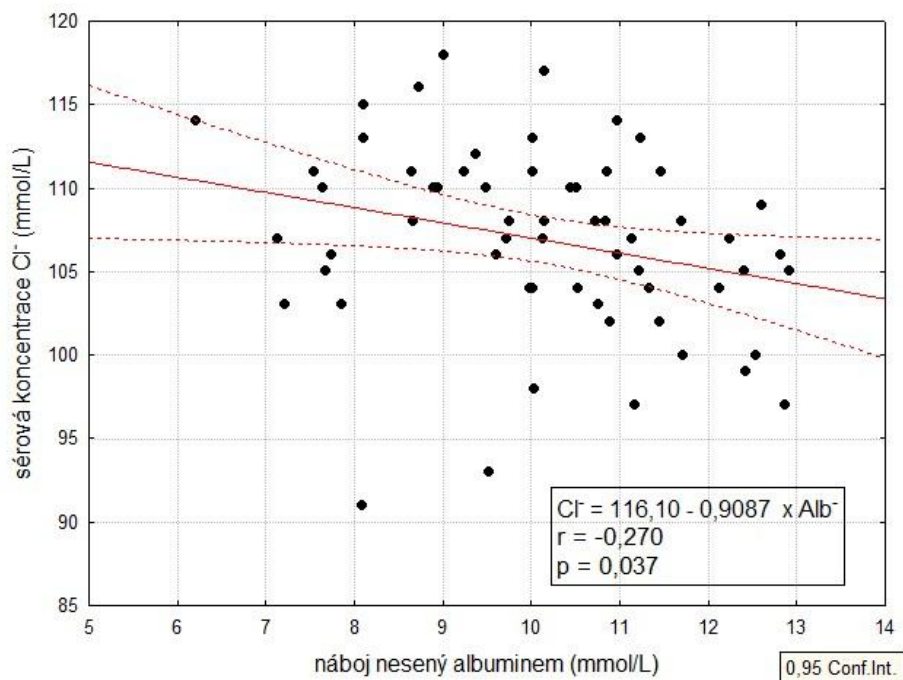
Obrázek 5. Srovnání hodnocení metabolické komponenty ABR dle Stewartovy-Fenclovy analýzy na základě SID a UA⁻ a Siggaard-Andersenovy analýzy na základě SBE a AGcorr u CKD konzervativně léčených



Jinými slovy, Stewartova-Fenclova analýza, ve srovnání s tradičním přístupem, stanovila diagnózu MAC navíc pouze u 3 (5 %) pacientů, kteří měli SBE a AGcorr v referenčním rozmezí.

Při detailnější analýze těchto 3 pacientů s poklesem SID, ale s normálními hodnotami AGcorr a UA⁻, jsme zjistili, že všichni měli velmi nízké hodnoty albuminu a Diff(NaCl). Otázkou je, zda se vůbec jedná o poruchu ABR. Z pohledu Stewarta jde o kombinovanou poruchu – metabolickou alkalózu (pokles [Alb⁻]) s metabolickou acidózou (pokles SID). Z tradičního pohledu jde pouze o hypoalbuminémii korigovanou poklesem Na⁺ či zvýšením Cl⁻ v rámci zachování principu elektroneutality. Nepotvrdili jsme korelaci mezi pH či SBE s albuminem, ale zaznamenali jsme slabou inverzní korelaci mezi nábojem neseným albuminem a sérovou koncentrací chloridů (Graf 1).

Graf 1. Korelace mezi sérovou koncentrací $[Alb^-]$ a chloridů



Náboj nesený anorganickým fosfátem $[Pi^-]$ byl zvýšen nad horní hranici referenční normy u 34 (57 %) z celkového počtu nemocných. U žádného z nemocných nebyl zvýšen náboj nesený albuminem $[Alb^-]$. Stejně tak u nikoho nebyla zvýšena hodnota $[Atot^-]$ - sumární koncentrace náboje neseného albuminem a anorganickým fosfátem, z čehož vyplývá, že acidifikační příspěvek retinovaných fosfátů byl vždy kompenzován přítomnou hypoalbuminemií. $[Alb^-]$ byl snížen u 51 (85 %) nemocných, $[Atot^-]$ u 47 (78 %) z celkového počtu.

23 (38 %) nemocných z celého souboru mělo hodnoty SBE v referenčním rozmezí, SID bylo v normě u 17 (28 %) z nich.

MAL byla přítomna u 2 nemocných (3 %) dle zvýšeného SBE i SID. Interpretováno tradiční analýzou, příčinou MAL u těchto 2 pacientů byla ztráta HCO_3^- , dle Stewartovy-Fenclovy analýzy došlo ke zvýšení SID v důsledku zvýšené $Diff(NaCl)$. Podle Stewarta je však MAL v rámci kombinované metabolické poruchy vyjádřena u všech 47 nemocných s poklesem $[Atot^-]$.

Tabulka 4. Srovnání pacientů s CKD dle přítomnosti MAC

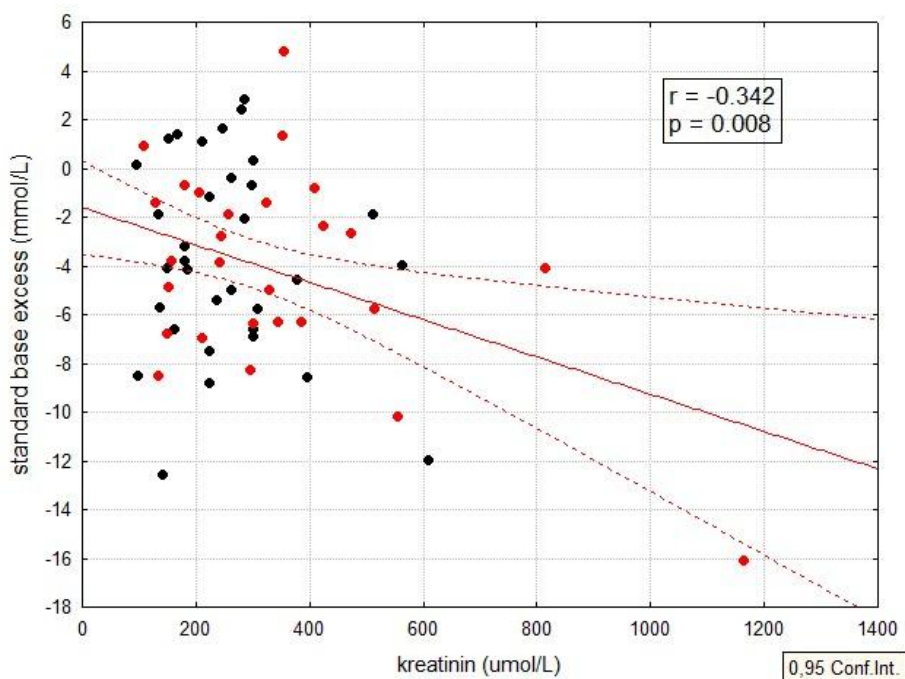
	MAC (n = 35) SBE < 2,63 mmol/L	BEZ MAC (n = 25) SBE > 2,63 mmol/L
pH	7,35 (± 0,05) †††	7,42 (± 0,03)
SBE (mmol/L)	-6,6 (± 2,9) †††	-0,1 (± 1,9)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17,4 (± 3,2) †††	24,0 (± 2,0)
pCO ₂ (kPa)	4,28 (± 0,78) †††	5,0 (± 0,54)
AG (mmol/L)	19,1 (± 4,2)	17,5 (± 4,1)
AG(corr) (mmol/L)	20,9 (± 3,9)	19,4 (± 3,5)
SID (mmol/L)	30,0 (± 3,3) †††	36,6 (± 3,0)
SID(app) (mmol/L)	40,1 (± 4,6) †††	45,1 (± 4,3)
Diff(NaCl) (mmol/L)	31,1 (± 5,0) †††	37,2 (± 4,3)
Na/Cl	1,29 (± 0,06) †††	1,36 (± 0,05)
UA ⁻ (mmol/L)	9,5 (± 3,4)	7,9 (± 3,2)
Natrium (mmol/L)	140,1 (± 3,9)	141,3 (± 4,0)
Chloridy (mmol/L)	109,0 (± 5,8) †††	104,0 (± 3,7)
Kalium (mmol/L)	5,3 (± 0,84) †††	4,3 (± 0,7)
Kalcium (mmol/L)	2,1 (± 0,31)	2,17 (± 0,15)
Kalcium ionizované (mmol/L)	1,30 (± 0,18)	1,32 (± 0,08)
Albumin (g/L)	36,4 (± 5,4)	36,4 (± 6,5)
Anorganické fosfáty (mmol/L)	1,43 (± 0,44)	1,30 (± 0,28)
[Atot ⁻] (mmol/L)	12,6 (± 1,5)	12,6 (± 1,9)
[Alb ⁻] (mmol/L)	10,0 (± 1,5)	10,3 (± 1,8)
[Pi ⁻] (mmol/L)	2,58 (± 0,78)	2,37 (± 0,51)
Kreatinin (umol/L)	316 (± 217)	268 (± 112)
Urea (mmol/L)	18,9 (± 7,4)	17,2 (± 8,1)
eGFR (ml/s/1,73 m ²)	0,38 (± 0,19)	0,40 (± 0,20)

Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka. SBE = standard base excess; pCO₂ = parciální tlak oxidu uhličitého; AG = anion gap; AGcorr = anion gap korigovaný na albumin; SID = diference silných iontů; SID(app) = zdánlivá diference silných iontů; Diff(NaCl) = [Na-Cl] diference; [Atot⁻] = elektrický náboj neseným slabými neprchavými kyselinami; [Alb⁻] = elektrický náboj nesený albuminem; [Pi⁻] = elektrický náboj nesený fosforem. † p < 0,05 srovnání se skupinou bez MAC (nepárový *t*-test); †† p < 0,01 srovnání se skupinou bez MAC (nepárový *t*-test); ††† p < 0,001 srovnání se skupinou bez MAC (nepárový *t*-test);

Majoritní podíl Diff(NaCl) na MAC u této kohorty je patrný i při srovnání pacientů s MAC (n = 35) a bez MAC (n = 25). Signifikantní rozdíly jsme zaznamenali u koncentrací SID, Diff(NaCl) a Cl^- (Tabulka 4). Rozdíly v UA^- , $[\text{Atot}^-]$, $[\text{Pi}^-]$ ani $[\text{Alb}^-]$ nebyly statisticky významné, stejně tak jsme nepozorovali rozdíl v sérové koncentraci Na^+ . Oproti očekávání nebyl signifikantní ani rozdíl v kreatininu a eGFR.

Na Grafu 2 je znázorněna inverzní korelace mezi sérovými koncentracemi kreatininu a SBE, s progredující renální insuficiencí jsme pozorovali výraznější metabolickou acidózu. Oproti očekávání jsme nezaznamenali signifikantní korelaci mezi eGFR a SBE, ani korelace mezi pH a kreatininem či eGFR.

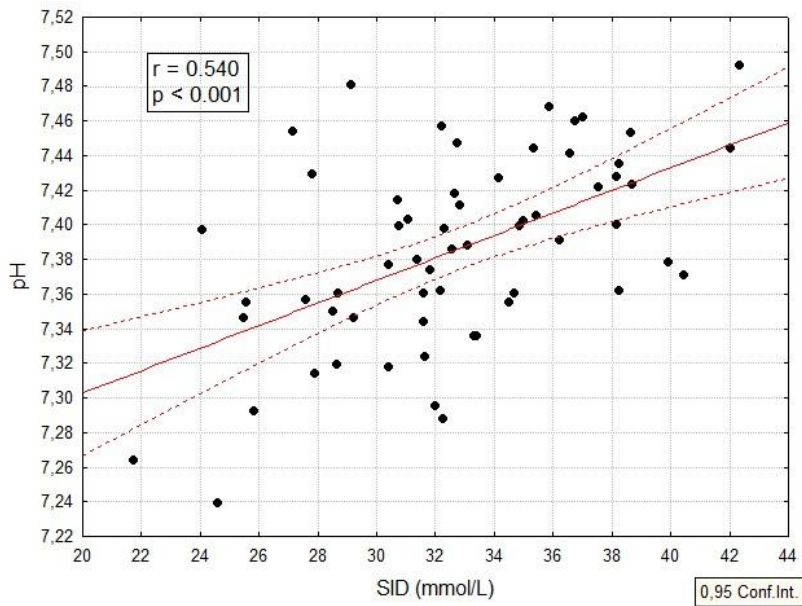
Graf 2. Korelace mezi sérovou koncentrací kreatininu a SBE.



Červeně jsou vyznačeni pacienti se zvýšenou AGcorr (> 20.1 mmol/L, n = 27).

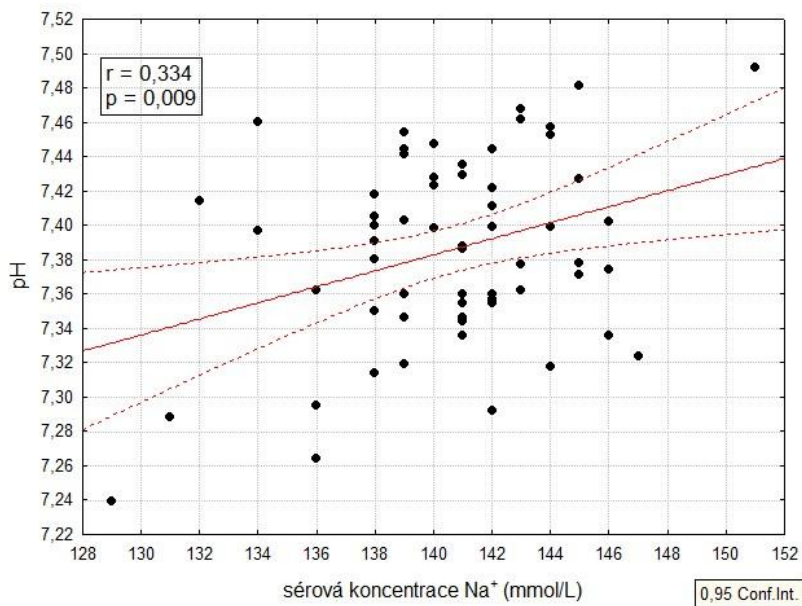
Hlavními faktory determinujícími metabolickou komponentu ABR z pohledu moderní analýzy jsou SID a $[\text{Atot}^-]$. Na Grafu 3 je znázorněna signifikantní korelace mezi SID a pH, kdy s klesajícím SID dochází k poklesu pH. Mezi $[\text{Atot}^-]$ a pH jsme neprokázali statisticky významnou korelaci.

Graf 3. Korelace mezi SID a pH

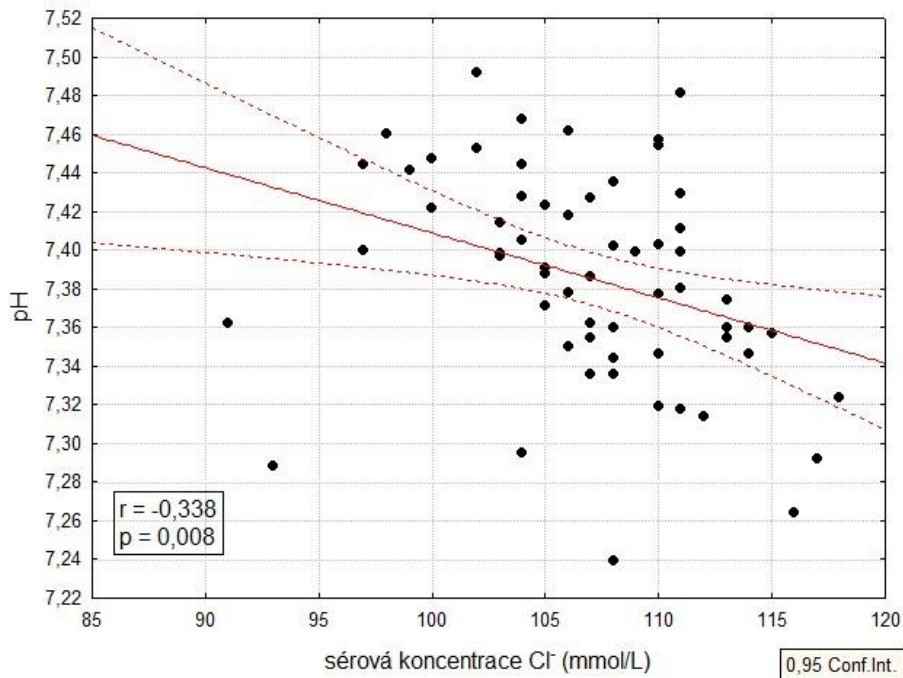


Na změně SID se podílí všechny silné, tedy plně disociované ionty. Nejvýznamnějšími ionty plazmatického spektra jsou Na^+ a Cl^- . Oba tyto ionty významně korelují s pH, SBE i SID: Na^+ vs. pH ($r = 0,334$, $p = 0,009$) (Graf 4), Cl^- vs. pH ($r = -0,338$, $p = 0,008$) (Graf 5), Na^+ vs. SBE ($r = 0,316$, $p = 0,014$), Cl^- vs. SBE ($r = -0,485$, $p = < 0,001$), Na^+ vs. SID ($r = 0,368$, $p = 0,004$), Cl^- vs. SID ($r = -0,531$, $p < 0,001$).

Graf 4. Korelace mezi sérovou koncentrací Na^+ a pH

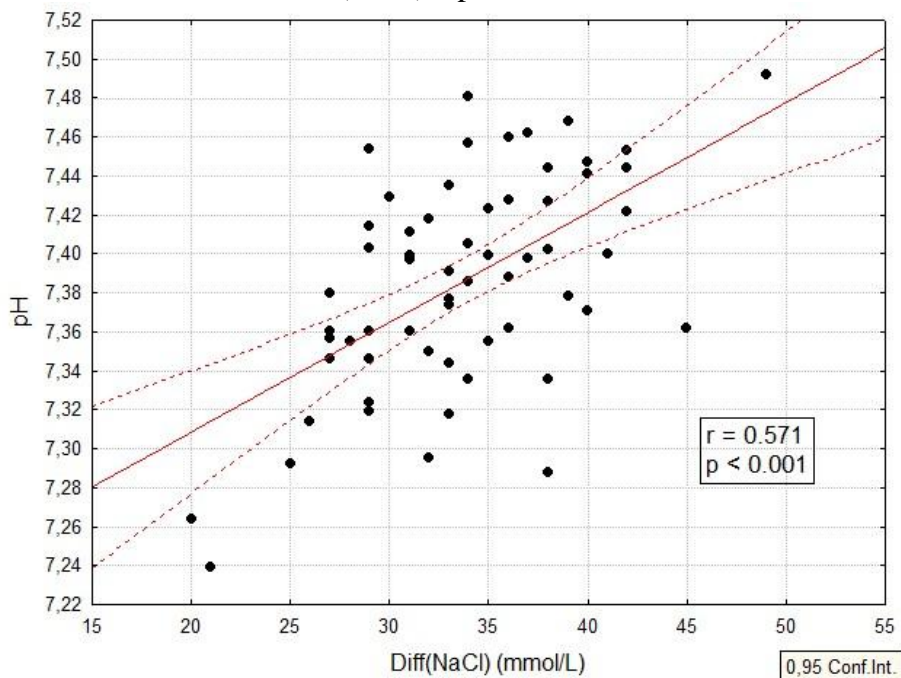


Graf 5. Korelace mezi sérovou koncentrací Cl^- a pH

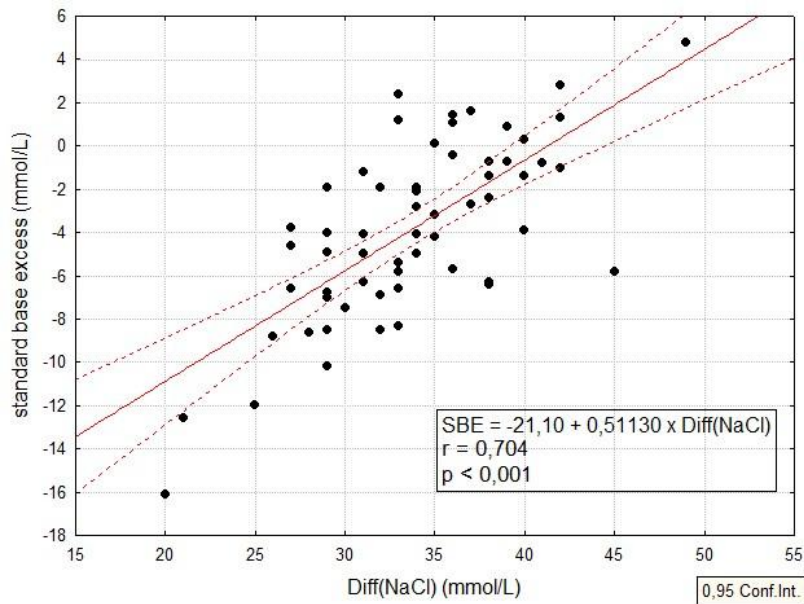


Významněji než jednotlivé ionty Na^+ a Cl^- koreluje s pH, SBE a SID jejich rozdíl $\text{Diff}(\text{NaCl})$ (Graf 6, 7, 8). $\text{Diff}(\text{NaCl})$ je z hlediska Stewartovy analýzy vůbec nejvýznamnějším faktorem determinujícím pH, SBE i SID u pacientů s CKD konzervativně léčených.

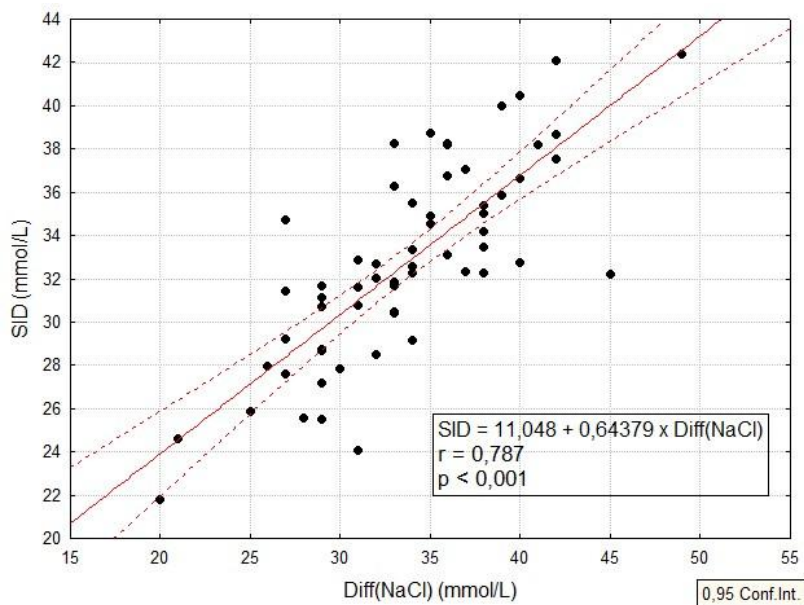
Graf 6. Korelace mezi $\text{Diff}(\text{NaCl})$ a pH



Graf 7. Lineární regresní analýza vztahu Diff(NaCl) a SBE



Graf 8. Lineární regresní analýza vztahu Diff(NaCl) a SID

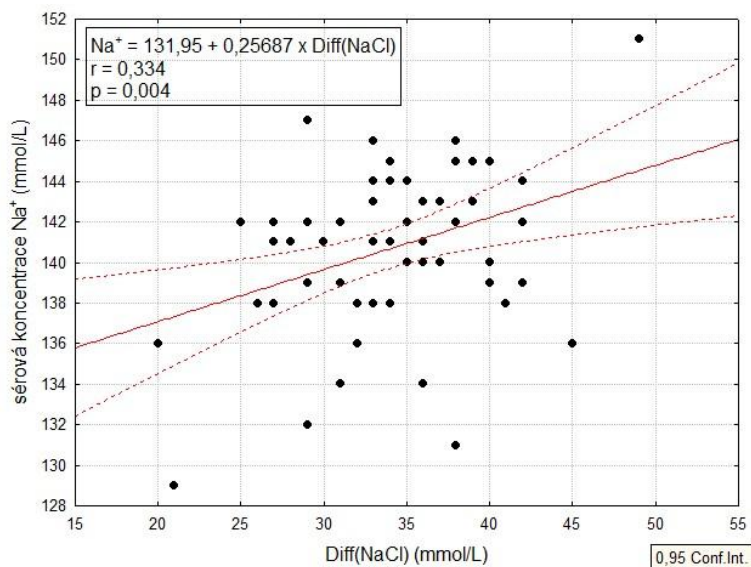


Regresní koeficient závislosti Diff(NaCl) a SBE je 0,51, ze statistického pohledu lze konstatovat, že pokles Diff(NaCl) o 1 mmol/L je asociován s poklesem SBE o 0,5 mmol/L.

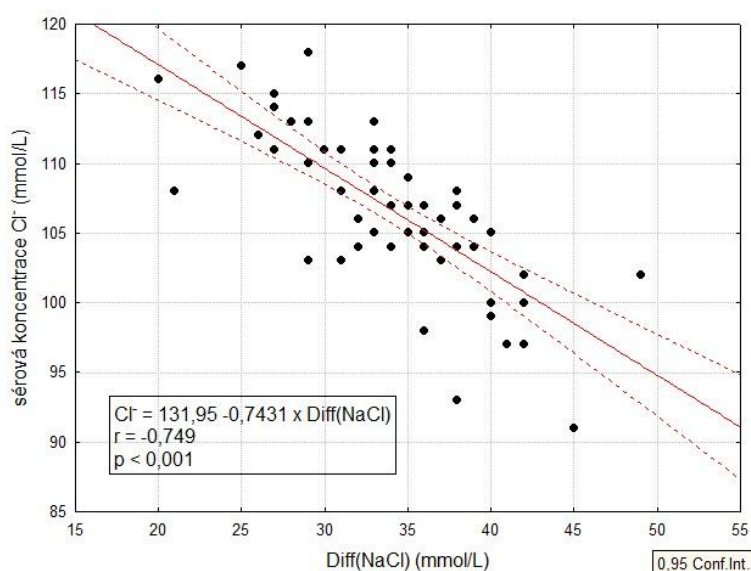
Regresní koeficient závislosti Diff(NaCl) a SID je 0,64, lze říci, že pokles Diff(NaCl) o 1 mmol/L je asociován s poklesem SID o 0,64 mmol/L.

Na Grafech 9 a 10 je znázorněn výraznější podíl hyperchlorémie v porovnání s hyponatrémií na poklesu Diff(NaCl). Regresní koeficient závislosti Diff(NaCl) a Na^+ je 0,26, pokles Na^+ o 0,26 mmol/L je tedy asociován s poklesem Diff(NaCl) o 1 mmol/L. Analogicky můžeme konstatovat, že zvýšení Cl^- o 0,74 mmol/L je asociováno s poklesem Diff(NaCl) o 1 mmol/L. V tomto specifickém případě, kdy Diff(NaCl) je determinována pouze ionty Na^+ a Cl^- , lze říci, že pokles Na^+ se na snížení Diff(NaCl) podílí z 26 % a zvýšení Cl^- ze 74 %.

Graf 9. Korelace mezi Diff(NaCl) a sérovou koncentrací Na^+

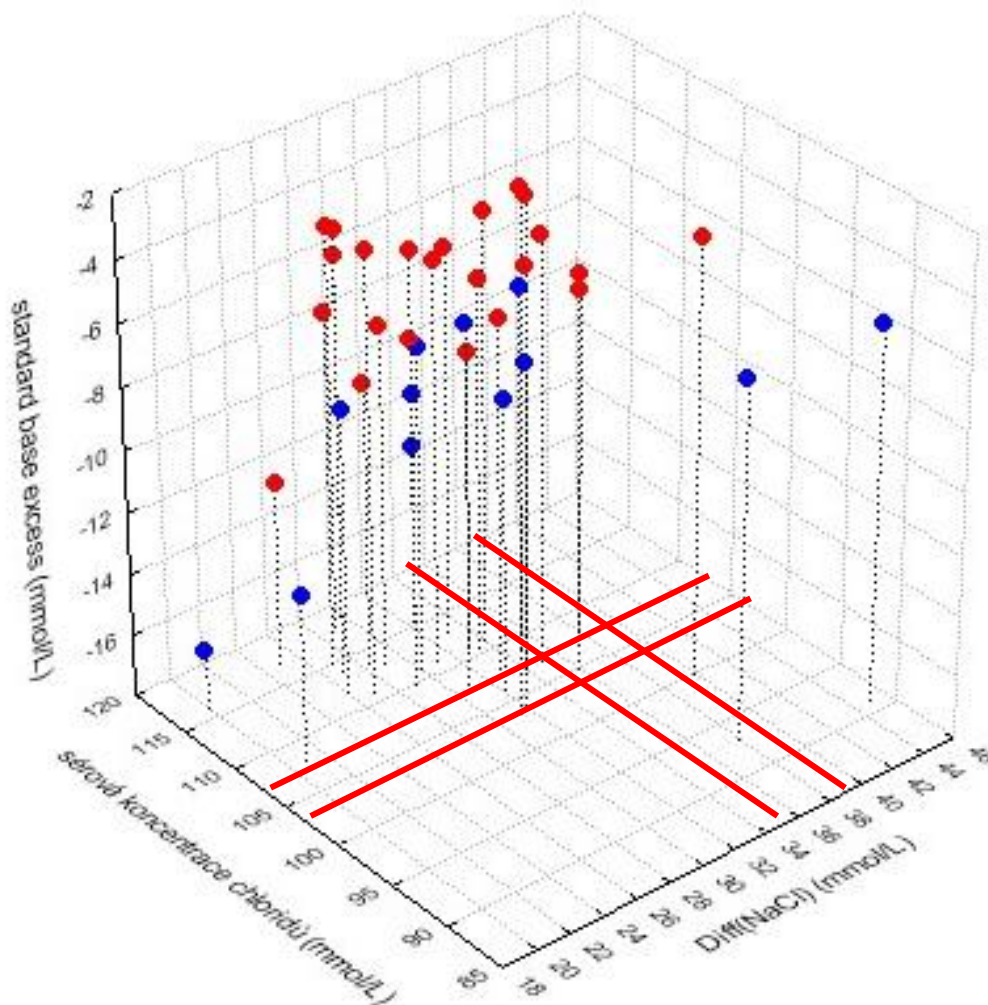


Graf 10. Korelace mezi Diff(NaCl) a sérovou koncentrací Cl^-



Na 3D Grafu č. 11 je u 35 pacientů s MAC znázorněn pokles SBE asociovaný s poklesem Diff(NaCl) a současným nárůstem chloridémie. U 12 (34 %) z nich byla zároveň přítomna hyponatrémie (modře).

Graf 11. Korelace mezi Diff(NaCl), sérovou koncentrací Na⁺ a SBE u pacientů s MAC

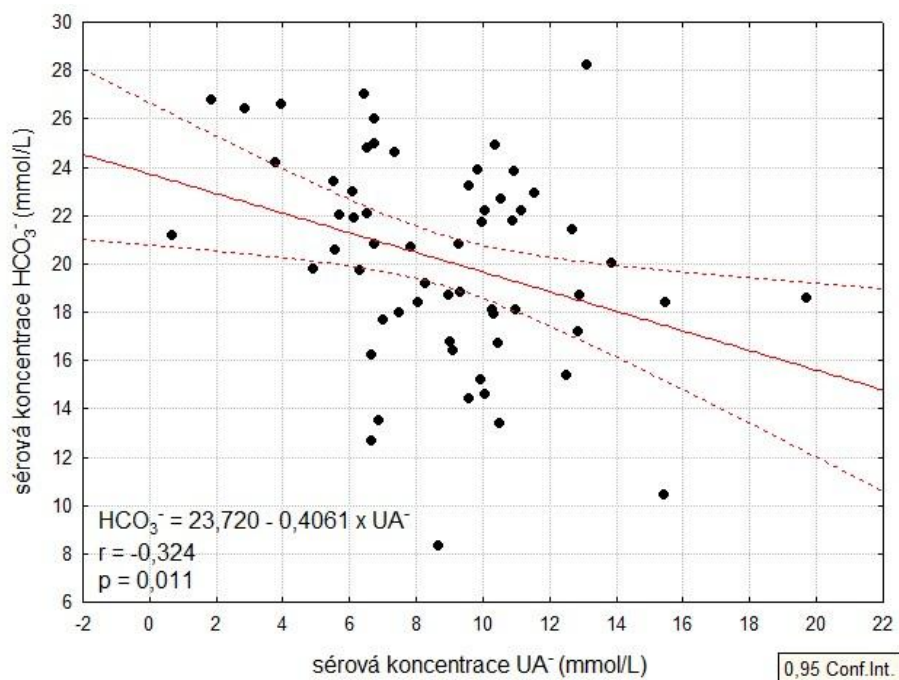


Modře jsou označeni pacienti s hyponatrémií, červeně bez hyponatrémie. Červenými přímkami jsou vyznačena referenční rozmezí Diff(NaCl) a Cl⁻.

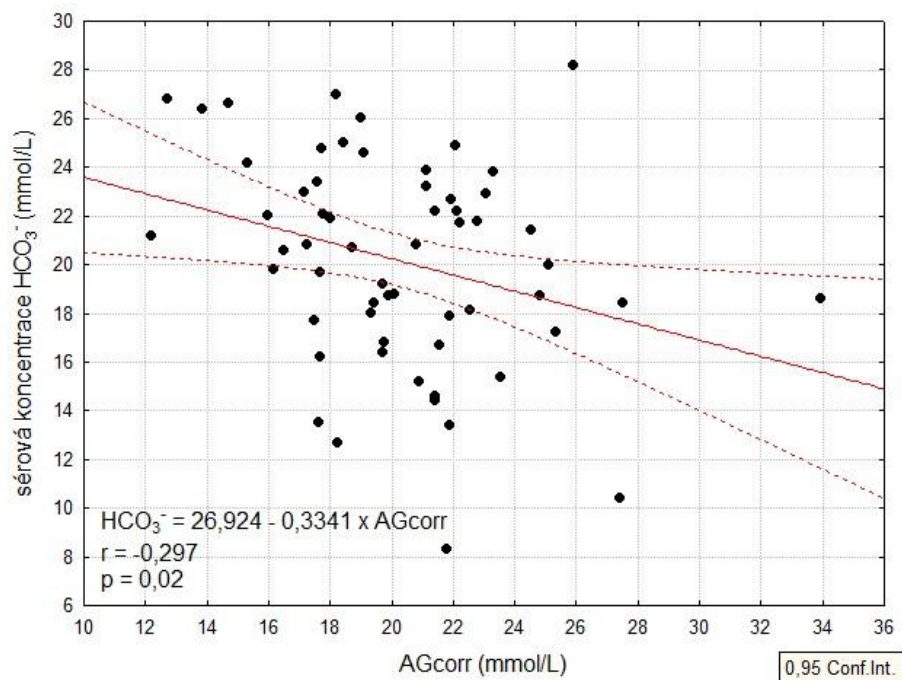
Oproti očekávání jsme neprokázali signifikantní korelaci mezi UA⁻ a pH, SBE ani SID v rámci celé kohorty ani u podskupiny pacientů s MAC. Stejně tak korelace mezi AGcorr a těmito parametry nebyly signifikantní. Signifikantní inverzní vztah jsme v souvislosti

s retinovanými anionty silných kyselin zaznamenali jen mezi UA^- a HCO_3^- (Graf 12) a mezi AGcorr a HCO_3^- (Graf 13).

Graf 12. Lineární regresní analýza vztahu mezi UA^- a HCO_3^-



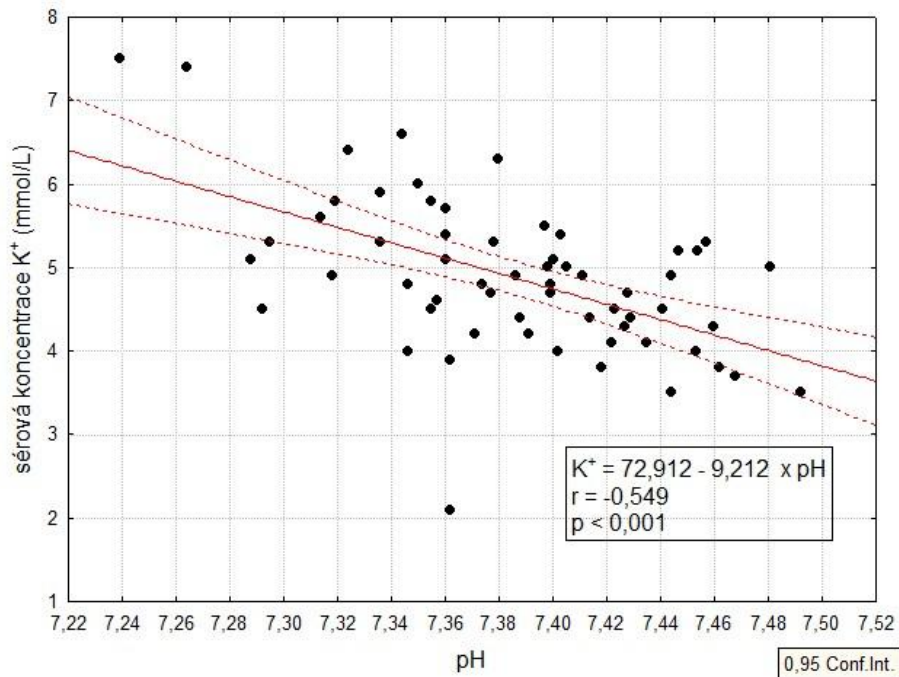
Graf 13. Lineární regresní analýza vztahu mezi AGcorr a HCO_3^-



Neprokázali jsme korelace ani mezi parametry reprezentující náboj slabých neprchavých kyselin [Atot⁻], [Alb⁻] či [Pi⁻] a SBE, pH či HCO₃⁻.

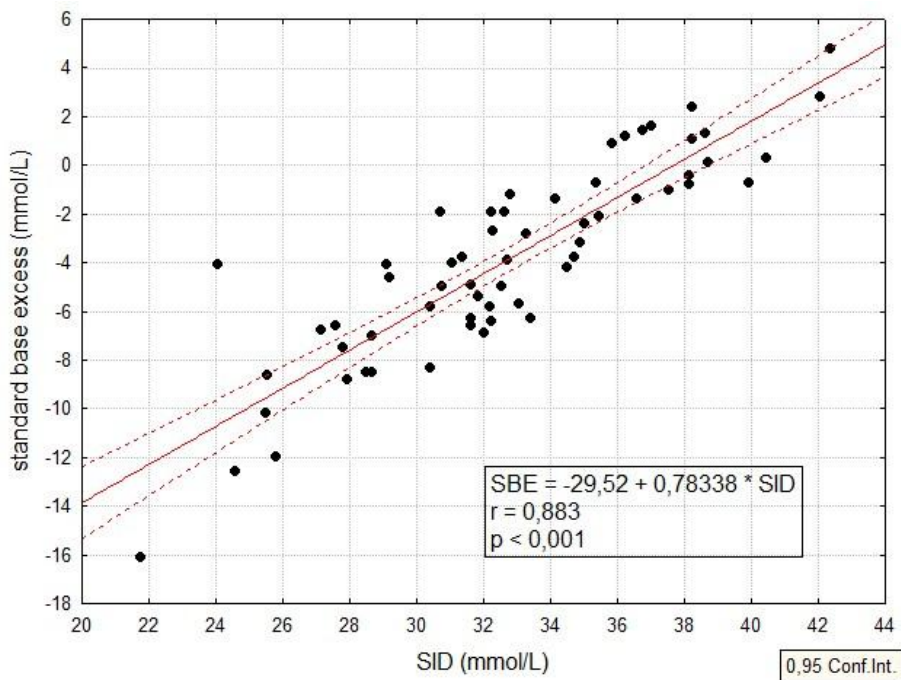
Na Grafu 14 je znázorněna významná negativní korelace mezi sérovou koncentrací K⁺ a pH. Regresní koeficient závislosti pH a K⁺ je -9,2, ze statistického pohledu lze konstatovat, že pokles pH o 0,1 mmol/L je asociován se zvýšením K⁺ o 0,92 mmol/L.

Graf 14. Lineární regresní analýza vztahu mezi pH a sérovou koncentrací K⁺

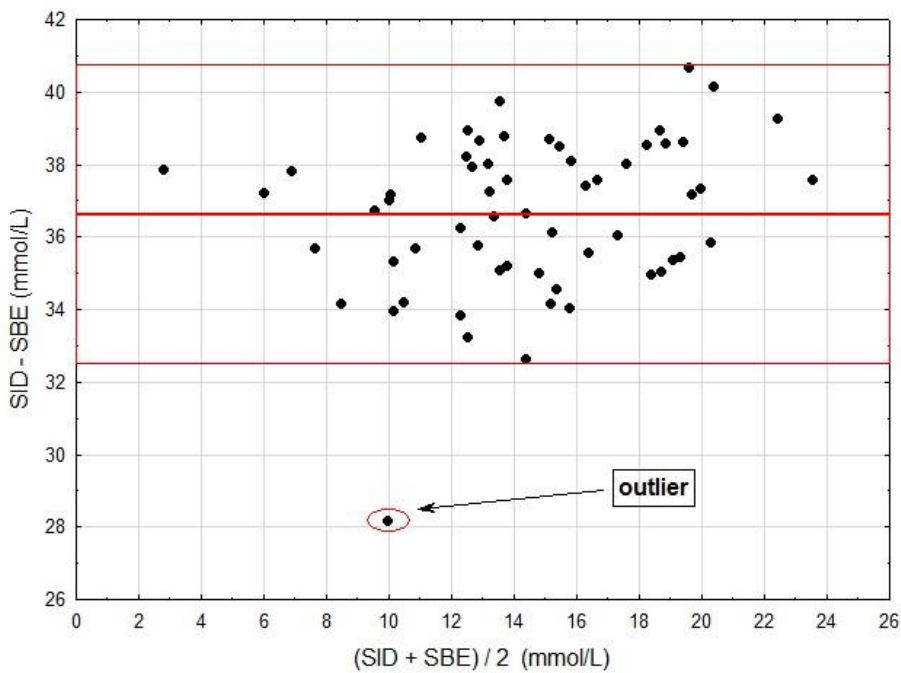


Dle očekávání jsme zaznamenali signifikantní korelaci mezi SID a SBE ($r = 0,883$, $p < 0,001$) (Graf 15). Na rozdílovém Grafu č. 16 je na základě Bland-Altmanovy analýzy znázorněna shoda mezi jednotlivými parametry, s průměrným rozdílem 36,6 mmol/L, 95% limity shody mezi 32,4 – 40,8 mmol/L.

Graf 15. Lineární regresní analýza vztahu mezi SID a SBE



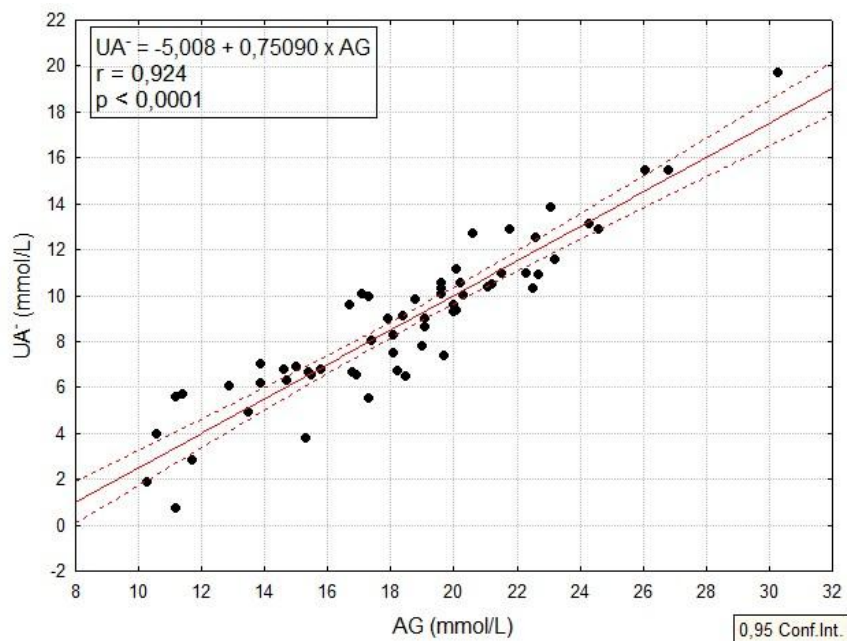
Graf 16. Bland-Altmanova analýza, SID vs. SBE



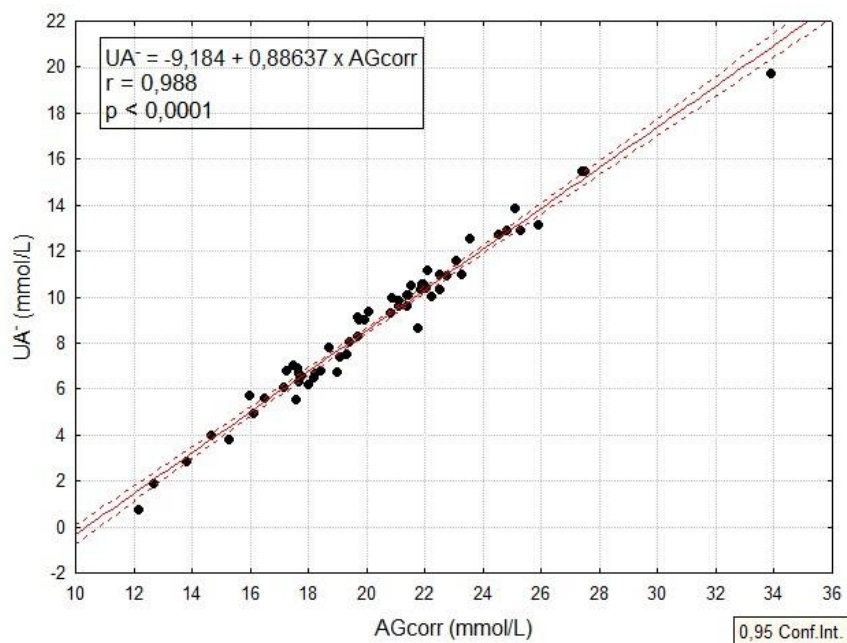
Shoda mezi SID a SBE – bez signifikantního trendu. Průměrný rozdíl = 36,6 mmol/L; 95% limit shody = 32,4 – 40,8 mmol/L.

Velmi významně koreloval AG s UA^- ($r = 0,924$, $p < 0,0001$) (Graf 17). AG korigovaný na albumin koreloval s UA^- ještě významněji ($r = 0,988$, $p < 0,0001$) (Graf 18) .

Graf 17. Lineární regresní analýza vztahu mezi AG a UA^-

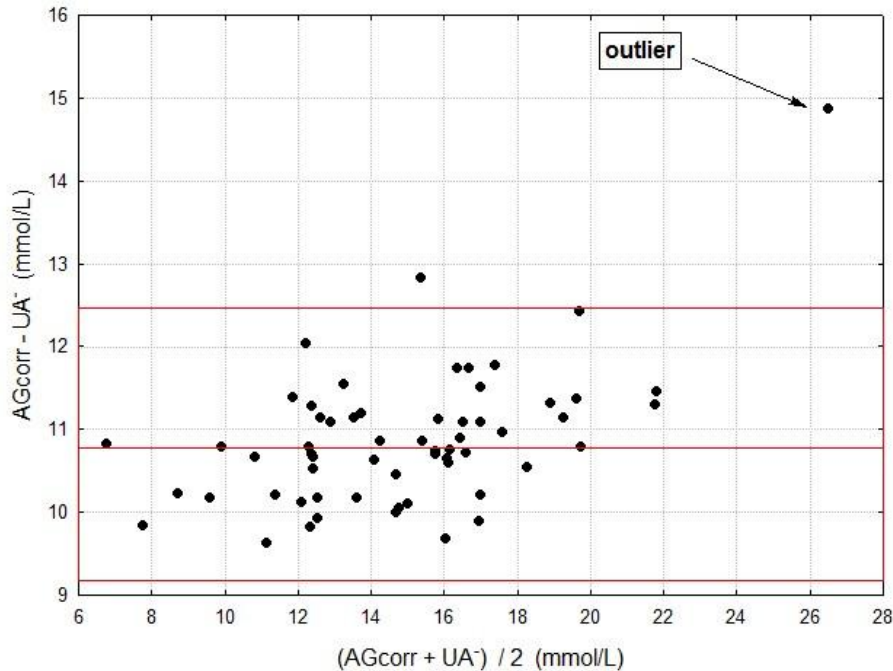


Graf 18. Lineární regresní analýza vztahu mezi AGcorr a UA^-



Na rozdílovém Grafu č. 19 je na základě Bland-Altmanovy analýzy znázorněna shoda mezi AGcorr a UA^- s průměrným rozdílem 10,9 mmol/L, 95% limity shody mezi 9,2 – 12,5 mmol/L.

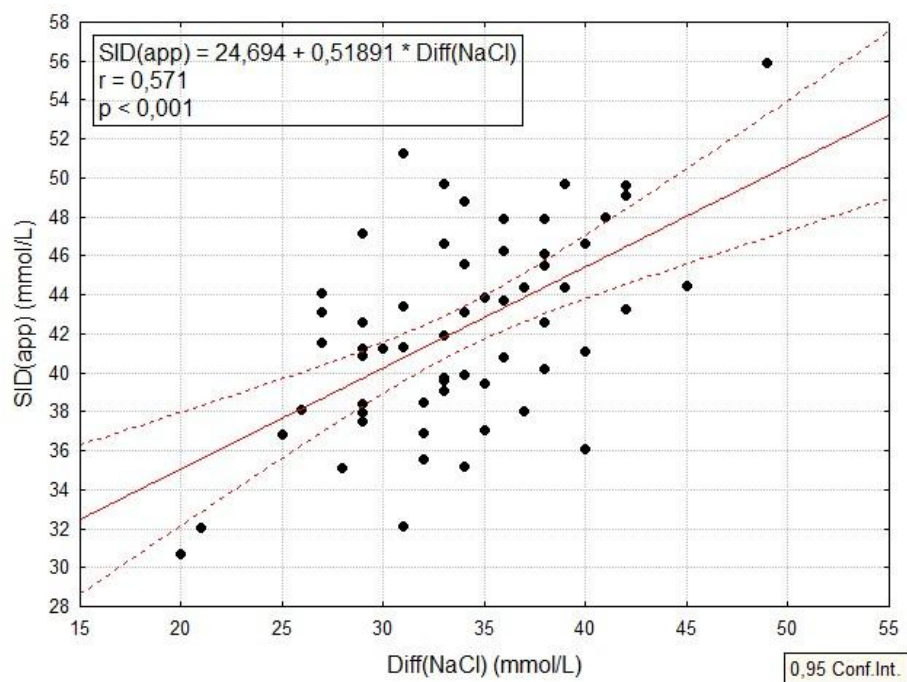
Graf 19. Bland-Altmanova analýza, AGcorr vs. UA^- .



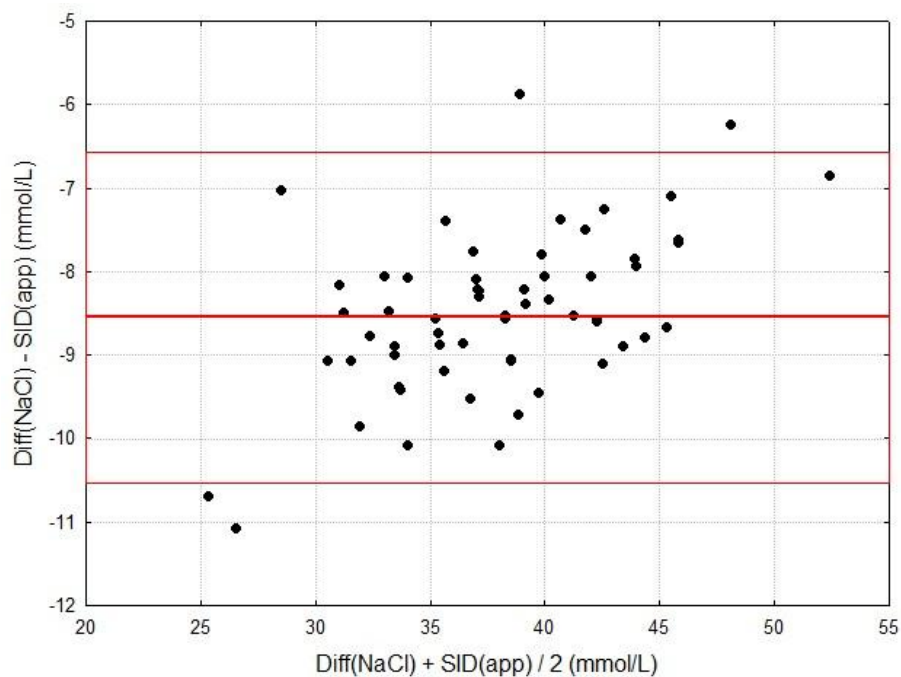
Shoda mezi AGcorr a UA^- – bez signifikantního trendu. Průměrný rozdíl = 10,9 mmol/L, 95% limity shody mezi 9,2 a 12,5 mmol/L.

Na Grafu č. 20 a rozdílovém Grafu č. 21 je na základě Bland-Altmanovy analýzy znázorněna shoda mezi Diff(NaCl) a SID(app) s průměrným rozdílem -8,49 mmol/L, 95% limity shody mezi -10,38 a -6,6 mmol/L. S narůstající hodnotou průměru obou parametrů dochází k většímu rozdílu mezi nimi. Tento signifikantní trend lze vysvětlit progredující hyperkalémií se zhoršující se renální insuficiencí, která je současně doprovázena výraznějším poklesem Diff(NaCl). K výraznějšímu rozdílu mezi oběma parametry dochází vzhledem k tomu, že při kalkulaci SID(app) je na rozdíl od Diff(NaCl) zohledněna sérová koncentrace K^+ , proto hodnota Diff(NaCl) je u pacientů s hyperkalémií mírně podhodnocena.

Graf 20. Lineární regresní analýza vztahu mezi Diff(NaCl) a SID(app)



Graf 21. Bland-Altmanova analýza, Diff(NaCl) vs. SID(app).



Shoda mezi Diff(NaCl) a SID(app) - patrný signifikantní trend. Průměrný rozdíl = -8,49 mmol/L, 95% limity shody mezi -10,38 a -6,6 mmol/L.

K hodnocení nezávislých proměnných na výsledné pH jsme na dvou modelech provedli multivariantní regresní analýzu. Nezávislými prediktory pH v jednotlivých modelech byly: 1) hlavní determinanty metabolické komponenty: Na^+ , Cl^- a UA^- (reprezentující SID), Alb a Pi (reprezentující Atot); 2) model vycházející z tradičního přístupu, kde jsme k hodnocení metabolické komponenty použili Diff(NaCl) a AGcorr.

Náboje nesené albuminem [Alb^-] a anorganickým fosfátem [Pi^-], jsou determinované i aktuálním plazmatickým pH, tzn. že jsou ovlivněné veličinou závislou, z toho důvodu jsme do modelu zakomponovali koncentraci albuminu (g/L) a Pi (mmol/L), bez přepočtu na jejich náboj. Analýza je nepochybně částečně zkreslená i faktem, že při výpočtech UA^- a AGcorr jsou použity stejné parametry (Na^+ a Cl^-), které jsou hodnoceny jako samostatný faktor.

Tabulka 5. Multivariantní analýza 2 modelů se závislou proměnnou pH u skupiny CKD

závislá proměnná	nezávislé proměnné	R²	parciální korelační koeficient	p
pH		0,496		< 0,0001
	Na^+		0,59	< 0,0001
	Cl^-		-0,61	< 0,0001
	Alb		-0,32	0,02
	Pi		-0,38	0,004
	UA^-		-0,08	NS
pH		0,36		< 0,0001
	Diff(NaCl)		0,60	< 0,0001
	AGcorr		-0,25	NS

R^2 = koeficient vícenásobné determinance, vyjadřuje procento variability závislé proměnné vysvětlitelné nezávislými proměnnými; parciální korelační koeficient = měří těsnost lineární závislosti na jedné nezávislé proměnné, když jsou ostatní konstantní

V Tabulce 5 jsou uvedeny výsledky multivariantní analýzy, které potvrdily nálezy univariantních analýz. Nejvýznamněji s pH korelovaly ionty Na^+ a Cl^- a jejich rozdíl Diff(NaCl), dalším významným faktorem byl anorganický fosfát. Stejně jako u analýz univariantních jsme neprokázali korelaci mezi pH a UA^- , ani mezi pH a AGcorr.

Na základě koeficientu vícenásobné determinance se můžeme ze statistického pohledu vyjádřit k potenciálnímu vlivu modelu na změnu pH. Model sestavený z nezávislých metabolických parametrů tak jak jsou definovány Stewartem vysvětluje 50 % variability pH. Model vycházející z tradičního přístupu, u kterého jsme k hodnocení metabolické komponenty použili parametry Diff(NaCl) a AGcorr vysvětluje 36 % variability pH.

Nezaznamenali jsme statisticky signifikantní vliv chronické medikace potenciálně ovlivňující ABR na predialyzační pH ani SBE.

2. Skupina dialyzovaných pacientů

2.1. Predialyzační výsledky

Základní parametry této skupiny jsou uvedeny v Tabulce 6. Průměrné pH před dialýzou bylo mírně snížené na hodnotu 7,38. Sníženo bylo u 50 (74 %) nemocných, z nichž 29 (58 %) mělo vyšší hladinu pCO₂. Průměrná hodnota pCO₂ byla 5,37 kPa, lehce zvýšena byla u 49 % pacientů; 26 % z nich se zároveň léčili s CHOPN, která statisticky významně přispěla k retenci CO₂; u ostatních byla vyšší hladina pCO₂ způsobena nejspíše mírnou hyperhydratací před dialýzou.

Tabulka 6. Základní výsledky pacientů před a po dialýze a kontrolní skupiny

	pre-HDF (68)	post-HDF (68)	kontrola (19)
pH	7,38 (± 0,05) ††	7,45 (± 0,05) **	7,44 (± 0,03)
SBE (mmol/L)	-1,5 (± 2,8)	4 (± 2,4) **	-0,33 (± 2,3)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23,4 (± 2,8)	28,3 (± 2,5) **	23,4 (± 2,7)
pCO ₂ (kPa)	5,37 (± 0,7) ††	5,5 (± 0,6)	4,74 (± 0,6)
AG (mmol/l)	18 (± 3,6)	12,6 (± 3,8) **	18,0 (± 2,3)
AGcorr (mmol/L)	19,2 (± 3,5)	13,2 (± 3,4) **	17,7 (± 2,4)
SID (mmol/L)	36,9 (± 2,9)	41,3 (± 2,4) **	38,1 (± 3,1)
SID(app) (mmol/L)	44,7 (± 2,2)	44,4 (± 2,8)	44,9 (± 2)
Diff(NaCl) (mmol/L)	36,2 (± 2,2)	36,9 (± 2,6)	37,1 (± 1,8)

	pre-HDF (68)	post-HDF (68)	kontrola (19)
SIG (mmol/L)	7,5 (± 3,5)	2,6 (± 3,5) **	6,2 (± 2,4)
Natrium (mmol/L)	138,8 (± 3) ††	137,1 (± 1,4) **	141,5 (± 1,5)
Chloridy (mmol/L)	102,7 (± 3,1) †	100,2 (± 2) **	104,4 (± 1,8)
Kalium (mmol/L)	5,3 (± 0,6) ††	3,9 (± 0,4) **	4,3 (± 0,4)
Kalcium (mmol/L)	2,22 (± 0,14) †	2,51 (± 0,17) **	2,3 (± 0,09)
Albumin (g/L)	39,1 (± 3,5) ††	41,5 (± 5,1) *	45,1 (± 2,6)
Anorganické fosfáty (mmol/L)	1,47 (± 0,39) ††	0,6 (± 0,2) **	1,09 (± 0,1)
[Atot ⁻] (mmol/L)	13,5 (± 1,3) ††	13 (± 1,6)	14,8 (± 0,8)
[Alb ⁻] (mmol/L)	10,8 (± 1) ††	11,9 (± 1,5) **	12,8 (± 0,8)
[Pi ⁻] (mmol/L)	2,7 (± 0,7) ††	1,1 (± 0,3) **	1,99 (± 0,3)
Kreatinin (umol/L)	614 (± 170) ††	154,1 (± 61,4) **	86 (± 14)
Urea (mmol/L)	17,3 (± 5,1) ††	3,3 (± 1,5) **	4,9 (± 1,6)
Kt/V		1,98 (± 0,39)	
nPCR (g/kg/den)		0,99 (± 0,23)	

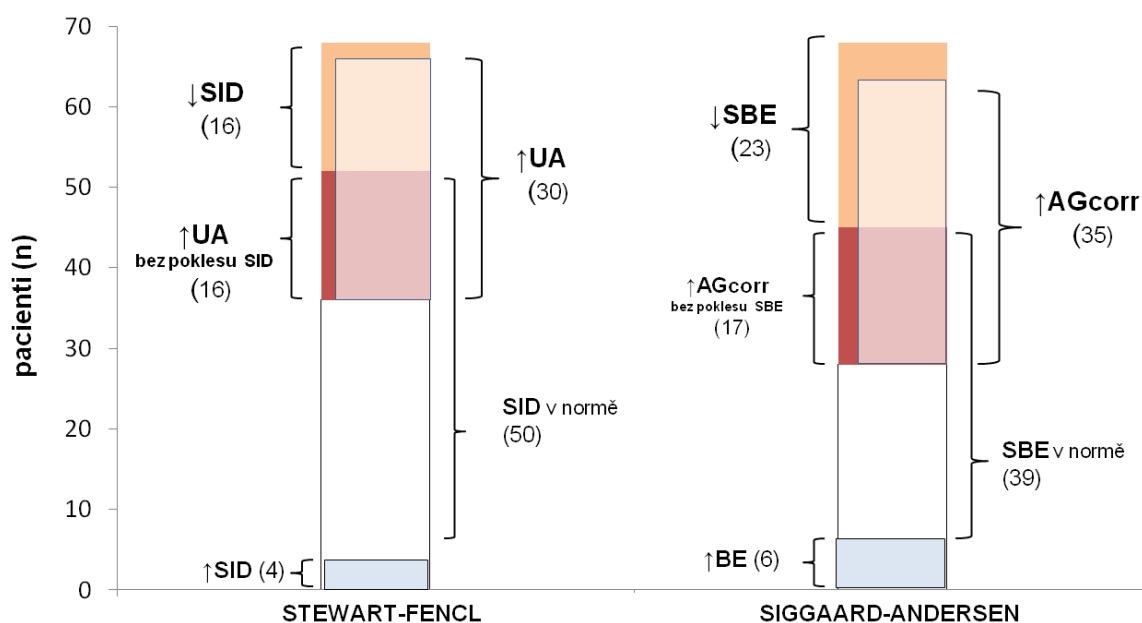
Data jsou vyjádřena jako průměr ± směrodatná odchylka. SBE = standard base excess; pCO₂ = parciální tlak oxidu uhličitého; AG = anion gap; AGcorr = anion gap korigovaný na albumin; SID = diference silných iontů; SID(app) = zdánlivá diference silných iontů; Diff(NaCl) = [Na-Cl] diference; [Atot⁻] = elektrický náboj neseným slabými neprchavými kyselinami; [Alb⁻] = elektrický náboj nesený albuminem; [Pi⁻] = elektrický náboj nesený fosforem. nPCR = normalizovaná rychlost katabolismu bílkovin. † p < 0,05 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test); †† p < 0,01 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test); ††† p < 0,001 srovnání s kontrolní skupinou (nepárový *t*-test);

* p < 0,01 srovnání s predialyzační sérovou koncentrací (párový *t*-test); ** p < 0,001 srovnání s predialyzační sérovou koncentrací (párový *t*-test).

Dle poklesu SBE (< -2,63 mmol/L) byla MAC přítomna u 23 (34 %) nemocných, ze kterých 18 (78 %) mělo zvýšený AG(corr) jako hlavní příčinu predialyzační MAC. AGcorr bylo zvýšené u 35 (51 %) v rámci celé skupiny, z čehož u 17 nebyl přítomen pokles SBE (Obr. 6).

Dle poklesu SID (< 35 mmol/L) byla MAC zaznamenána u 16 (24 %) pacientů, z nichž 13 (81 %) mělo zároveň snížené SBE. Ze Stewartova pohledu bylo hlavní příčinou nízkého SID zvýšení UA⁻, přítomno u 14 (88 %) nemocných. V rámci celého souboru bylo UA⁻ zvýšeno u 30 (44 %) pacientů. 9 (56 %) nemocných s poklesem SID mělo mírně sníženou Diff(NaCl). Nebyl patrný signifikantní rozdíl v Diff(NaCl) ve srovnání s kontrolní skupinou.

Obrázek 6. Srovnání hodnocení metabolické komponenty ABR dle Stewartovy-Fenclovy analýzy na základě SID a UA⁻ a Siggaard-Andersenovy analýzy na základě SBE a AGcorr u chronicky hemodiafiltrovaných pacientů



Srovnáme-li hodnocení MAC obou analýz, shoduje se u 13 pacientů. 10 pacientů s poklesem SBE mělo v normě SID, z nichž 8 mělo mírně zvýšené UA i AGcorr. Pouze u 2 byly hodnoty UA⁻ i AGcorr v normě, měli však mírně zvýšenou Diff(NaCl), která působila proti elevaci UA⁻ a výsledné SID bylo v referenčním rozmezí. Vysvětlením diskrepance obou metod u ostatních nemocných je pokles SBE těsně pod dolní hranicí normy a SID na spodní hranici normy.

Tři pacienti s poklesem SID měli v normě SBE. Všichni 3 však měli výrazně nižší hodnoty albuminu a Diff(NaCl). Na rozdíl od předchozí skupiny jsme neprokázali korelaci mezi [Alb⁻] a Cl⁻, ani mezi [Alb⁻] a SBE či HCO₃⁻.

Predialyzačně jsme zaznamenali pokles Diff(NaCl) u 30 (44 %) pacientů. Pouze u 6 z nich byla přítomna MAC dle poklesu SBE a u 9 dle poklesu SID.

Náboj nesený anorganickým fosfátem [Pi⁻] byl zvýšen nad horní hranici referenčního rozmezí u 49 (66 %) z celkového počtu nemocných. U žádného z nemocných nebyl zvýšen náboj nesený albuminem [Alb⁻]. Pouze u jednoho byla zvýšena hodnota [Atot⁻] - sumární koncentrace náboje neseného albuminem a anorganickým fosfátem, z čehož vyplývá, že

z pohledu Stewartovy teorie byl acidifikační příspěvek retinovaných fosfátů téměř vždy kompenzován přítomnou hypoalbuminemií. $[Alb^-]$ byl snížen u 64 (94 %) nemocných, $[Atot^-]$ u 40 (59 %) z celkového počtu.

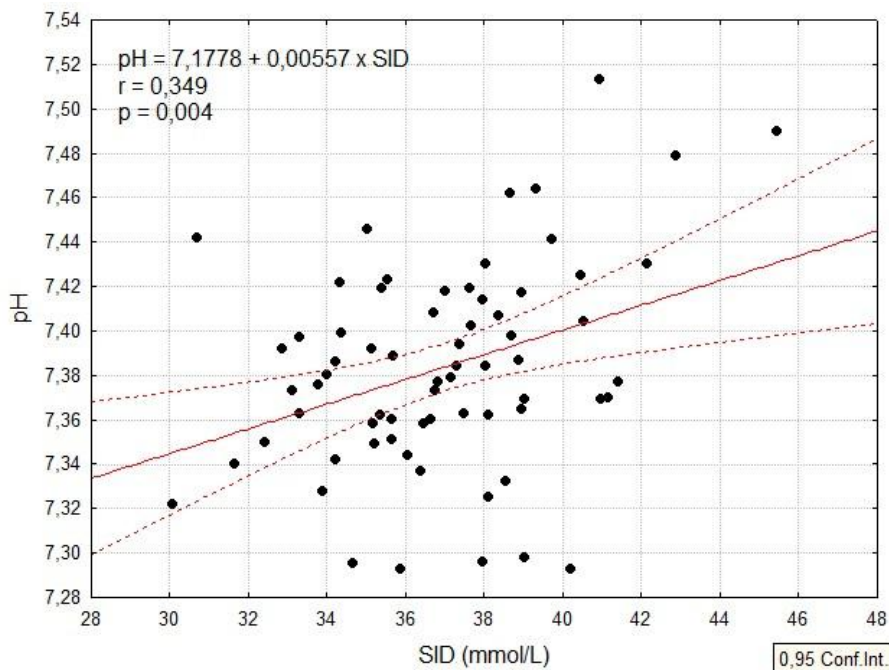
V referenčním rozmezí bylo SBE u 39 (57 %), SID u 50 (74 %) nemocných.

MAL byla přítomna u 6 (9 %) nemocných dle SBE, z čehož 4 měli zároveň zvýšené pH a v rámci respirační kompenzace i mírně zvýšené pCO_2 . U všech z nich byla zároveň přítomna hypochlorémie; u všech kromě jednoho hypoalbuminémie a pokles AGcorr. Dle tradičního přístupu byla příčinou MAL ztráta HCO_3^- . Po zohlednění AGcorr lze částečně vysvětlit MAL přítomnou hypoalbuminemií. Zbylí 2 měli pH i pCO_2 v normě.

Na základě zvýšeného SID byla MAL přítomna u 4 (6 %) pacientů. Všichni 4 měli pokles UA^- a $[Alb^-]$, dva z nich pak pokles $[Atot^-]$ a zvýšené $[Pi]$. Dle Stewartovy-Fenclovy analýzy je MAL důsledkem snížené koncentrace UA^- (zvýšení SID) a hypoalbuminémie (pokles $[Alb^-]$), která je u poloviny z nich korigována hyperfosfatemií.

Na Grafu 22 je znázorněna signifikantní korelace mezi SID a pH, kdy s klesajícím SID dochází k poklesu pH. Mezi $[Atot^-]$ a pH nebyl statisticky významný vztah.

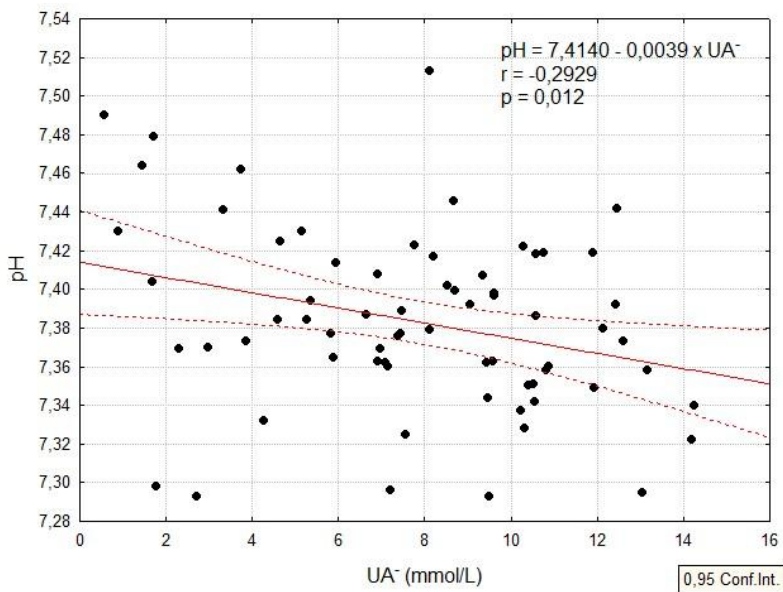
Graf 22. Lineární regresní analýza vztahu mezi SID a pH (před HDF)



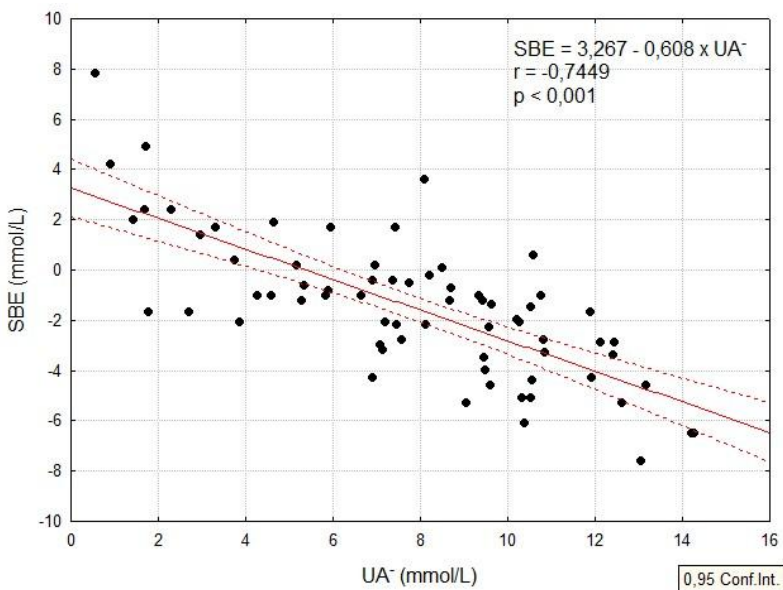
SID je determinováno všemi silnými ionty, kvantitativně největší vliv na SID mají ionty Na^+ , Cl^- , resp. jejich difference $\text{Diff}(\text{NaCl})$ a UA^- . Ve skupině dialyzovaných pacientů s pH, SBE či SID nekorelovaly Na^+ , Cl^- , ani $\text{Diff}(\text{NaCl})$.

Z faktorů determinujících nezávislou proměnnou SID s ABR parametry korelovaly pouze anionty běžně neměřených silných kyselin UA^- . Korelace mezi UA^- a pH a mezi UA^- a SBE jsou znázorněny na Grafech 23 a 24.

Graf 23. Lineární regresní analýza vztahu mezi UA^- a pH (před HDF)

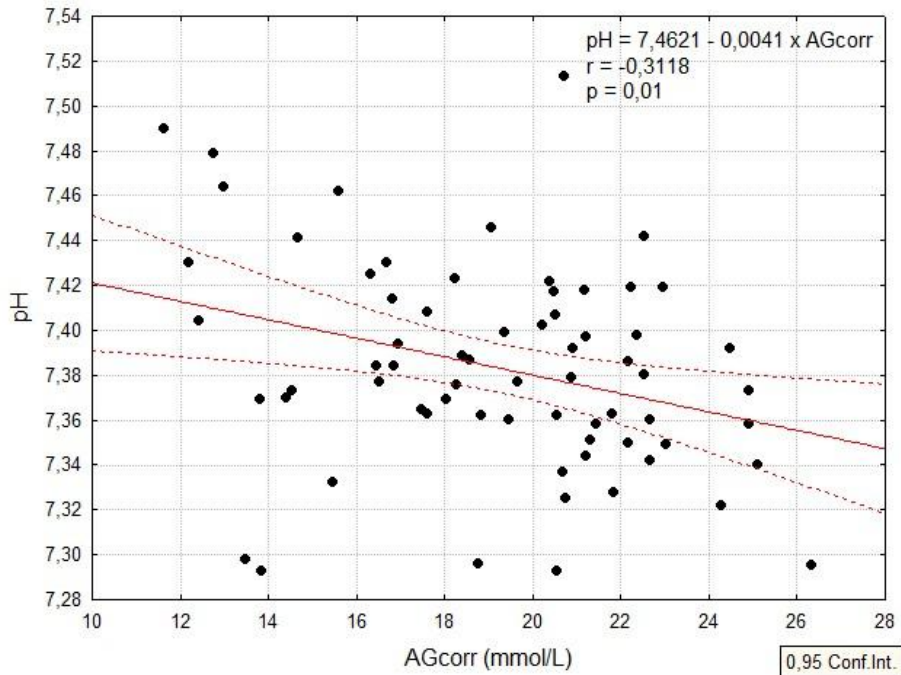


Graf 24. Lineární regresní analýza vztahu mezi UA^- a SBE (před HDF)

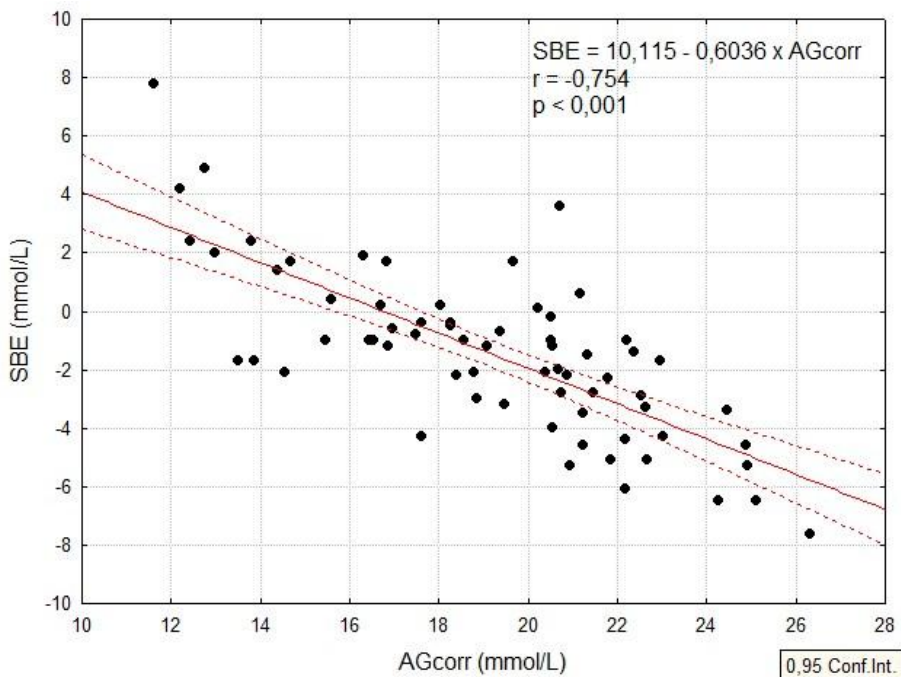


Stejně významný vztah jsme prokázali mezi AGcorr a pH (Graf 25), resp. SBE (Graf 26).

Graf 25. Lineární regresní analýza vztahu mezi AGcorr a pH (před HDF)

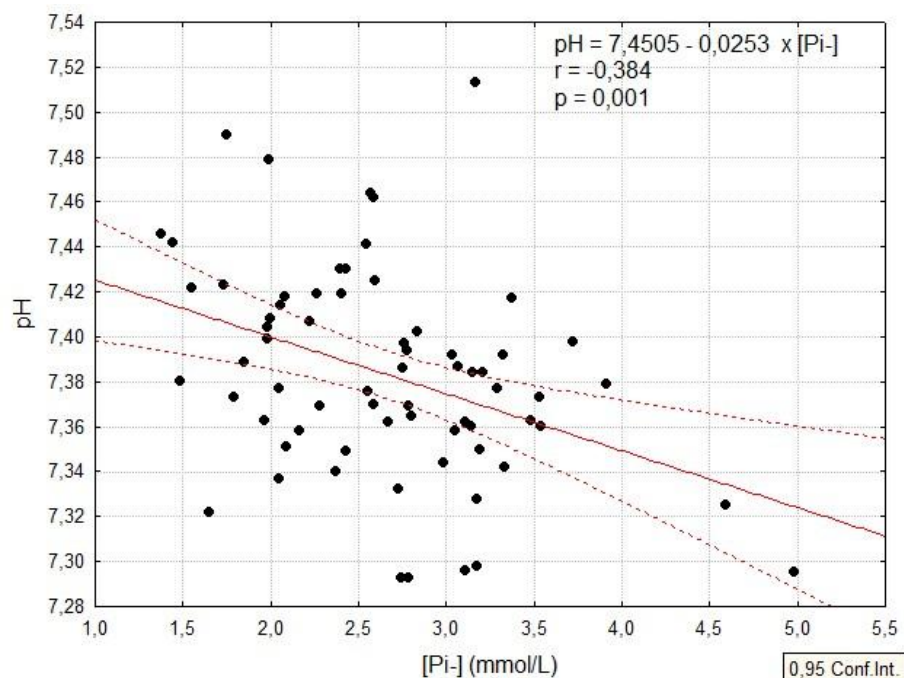


Graf 26. Lineární regresní analýza vztahu mezi AGcorr a SBE (před HDF)

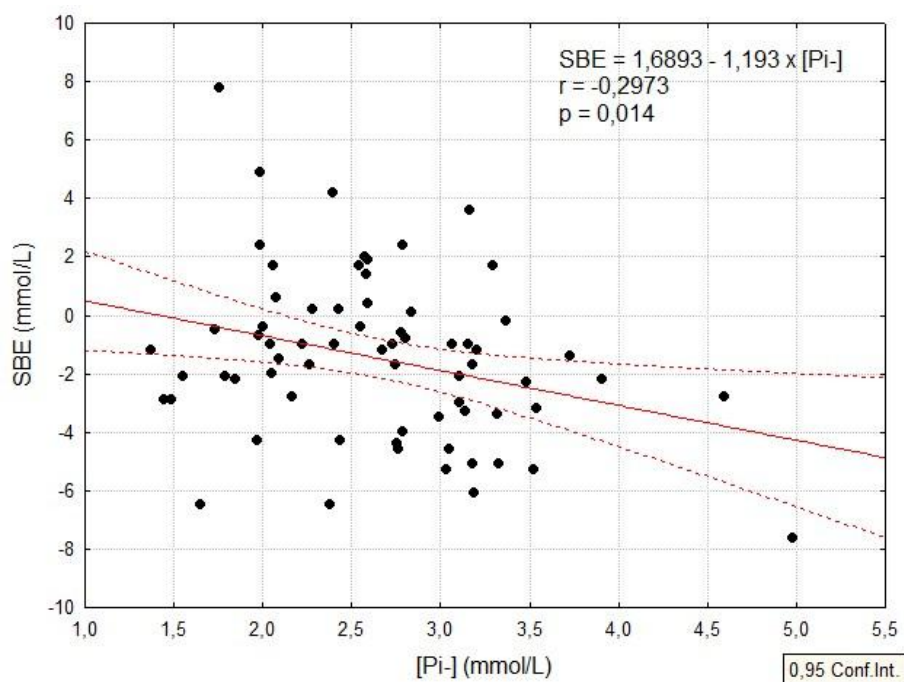


Z parametrů reprezentujících náboj slabých neprchavých kyselin [Atot⁻], [Alb⁻] a [Pi⁻] jsme v této skupině pacientů prokázali signifikantní korelaci s pH a SBE pouze u náboje neseného fosfátem [Pi⁻] (Grafy 27 a 28). [Atot⁻] ani [Alb⁻] s pH ani SBE nekorelovaly.

Graf 27. Lineární regresní analýza vztahu mezi [Pi⁻] a pH (před HDF)

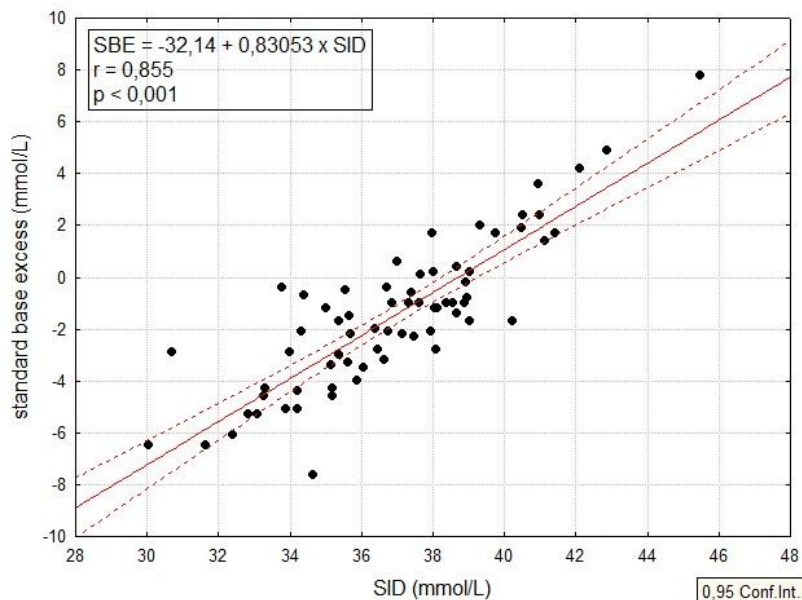


Graf 28. Lineární regresní analýza vztahu mezi [Pi⁻] a SBE (před HDF)

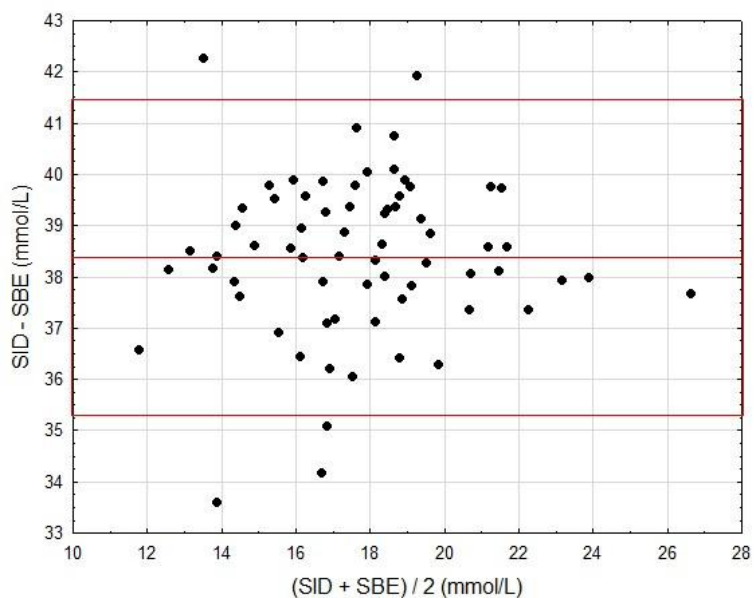


Stejně jako u CKD skupiny jsme prokázali signifikantní korelaci mezi SID a SBE ($r = 0,855$, $p < 0,001$) (Graf 29). Na rozdílovém Grafu č. 30 je na základě Bland-Altmanovy analýzy znázorněna shoda mezi jednotlivými parametry, s průměrným rozdílem 38,4 mmol/L, 95% limity shody mezi 35,3 – 41,5 mmol/L.

Graf 29. Lineární regresní analýza vztahu mezi SID a SBE (před HDF)



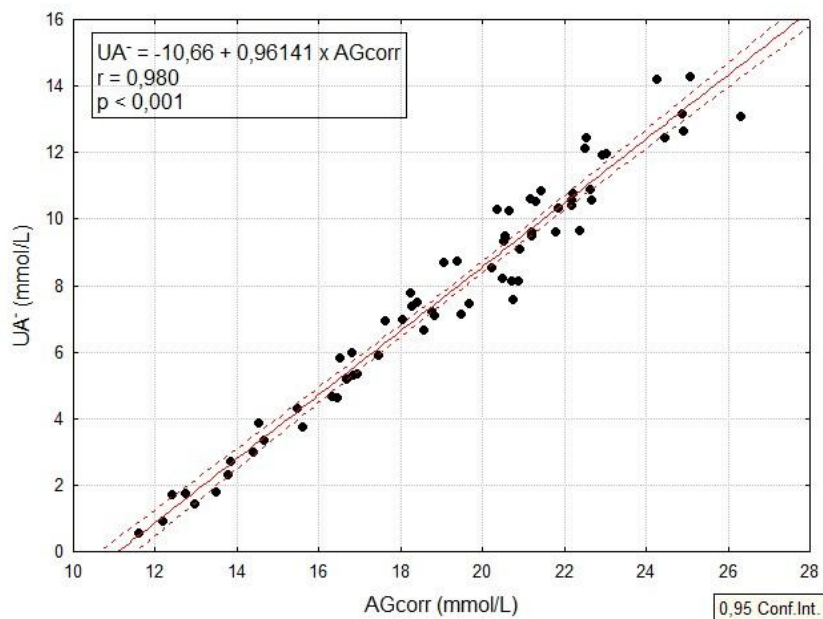
Graf 30. Bland-Altmanova analýza, SID vs. SBE



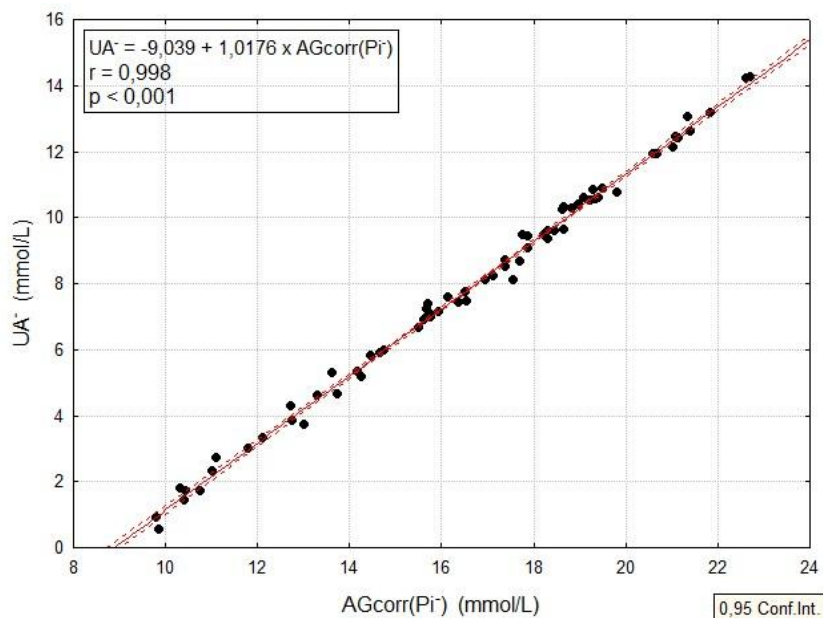
Shoda mezi SID a SBE – bez signifikantního trendu. Průměrný rozdíl = 38,4 mmol/L, 95% limity shody mezi 35,3 a 41,5 mmol/L.

Signifikantní korelace byla i mezi UA^- a AGcorr ($r = 0,98$, $p < 0,001$) (Graf 31). Rozdílový Graf č. 33 odhalil heteroscedasticitu bez signifikantního trendu s průměrným rozdílem 11,4 mmol/L. Po další korekci AGcorr na $[Pi^-]$ (AGcorr(Pi^-)) (Graf 32), došlo k vymizení heteroscedasticity. Průměrný rozdíl pak byl 8,75 mmol/L, 95% LoA 8,27 až 9,23 mmol/L (Graf 33).

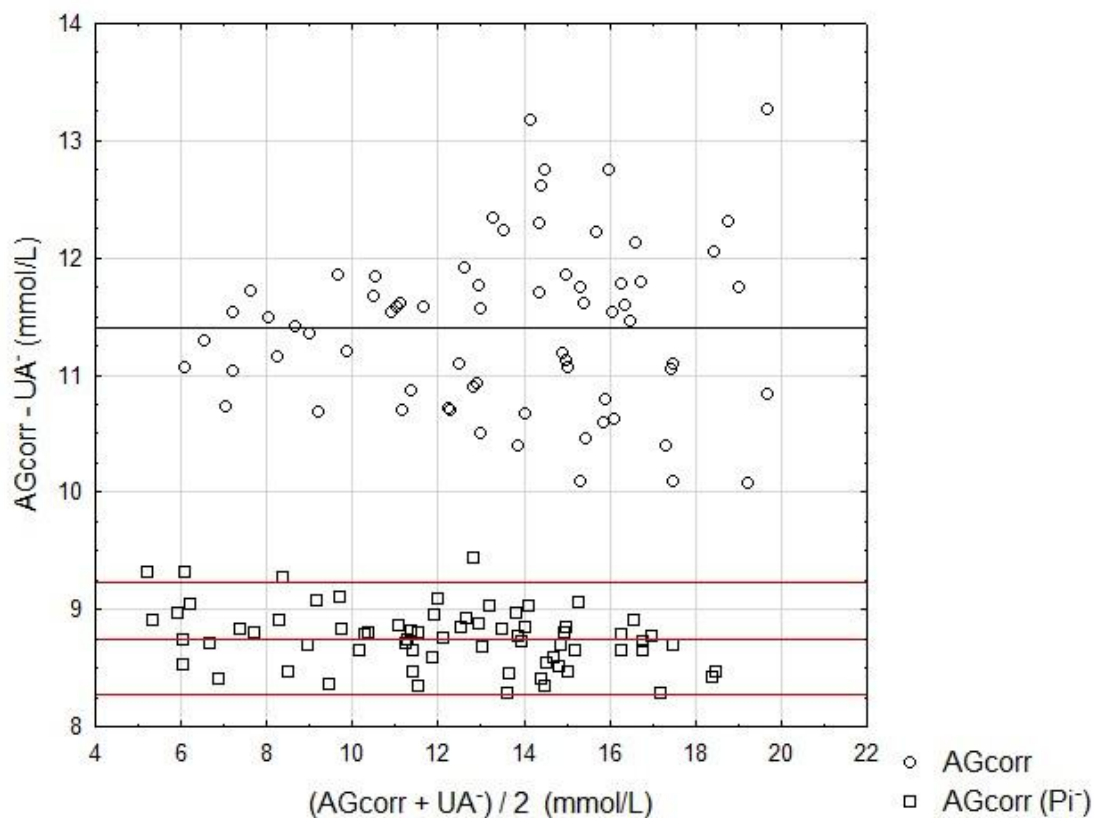
Graf 31. Korelace mezi AGcorr a UA^- (před HDF)



Graf 32. Korelace mezi AGcorr(Pi^-) a UA^- (před HDF)



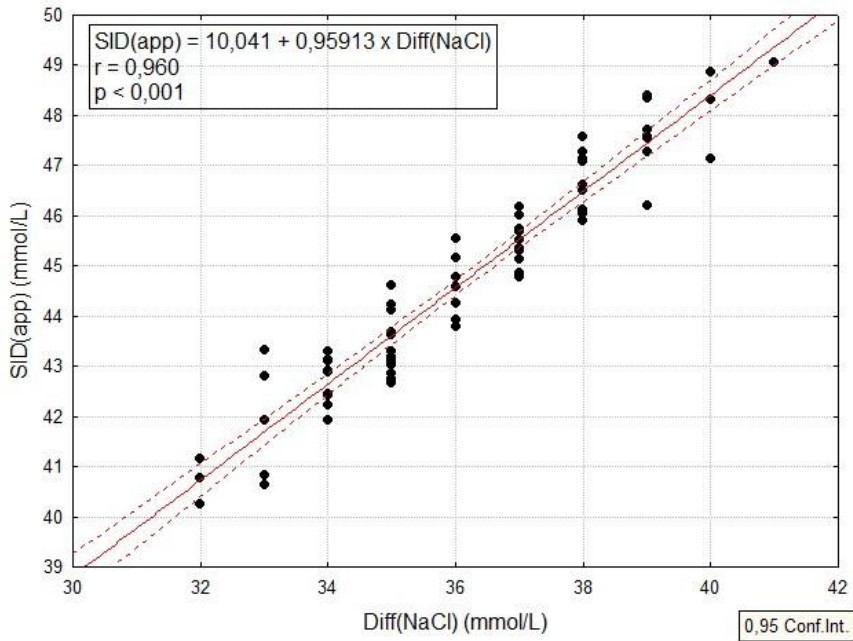
Graf 33. Bland-Altmanova analýza, AGcorr vs. UA⁻, AGcorr(Pi⁻) vs. UA⁻



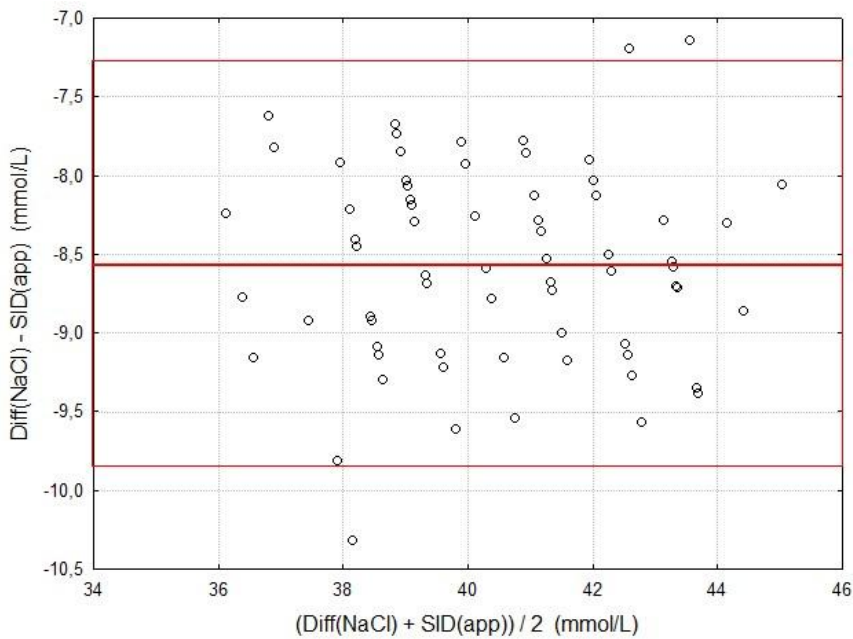
Shoda mezi AGcorr a UA⁻ – heteroscedasticita bez signifikantního trendu. Průměrný rozdíl = 11,4 mmol/L. Po korekci AGcorr na [Pi⁻] (AGcorr_Pi) - bez patrné heteroscedasticity. Průměrný rozdíl = 8,75 mmol/L, 95% limit shody = 8,27 – 9,23 mmol/L.

Prokázali jsme signifikantní korelaci mezi SID(app) a Diff(NaCl) ($r = 0,96$, $p < 0,001$) (Graf 34). Na rozdílovém Grafu č. 35 je znázorněna průměrná diference -8.56 mmol/L a 95% LoA -7.33 až -9.80 mmol/L.

Graf 34. Korelace mezi Diff(NaCl) a SID (před HDF)



Graf 35. Bland-Altmanova analýza, Diff(NaCl) vs. SID(app)



Shoda mezi (Diff(NaCl)) a (SID(app)). Průměrný rozdíl = $-8,56$, 95% limit shody = $-7,33$ to $-9,8$ mmol/L.

Majoritní podíl UA^- a AGcorr na výsledném pH jsme potvrdili i multivariantní regresní analýzou provedenou na 2 modelech, které byly vytvořeny stejným způsobem jako u skupiny CKD.

V Tabulce 7 jsou uvedeny výsledky multivariantní analýzy, které potvrdily nálezy univariantních analýz. V modelech se významně uplatnily UA^- , AGcorr a Pi, nikoli však Diff(NaCl). Oproti univariantní analýze byla zaznamenána signifikantní korelace s Na^+ , ale ne s Cl^- .

Tabulka 7. Multivariantní analýza 2 modelů se závislou proměnnou pH před HDF

závislá proměnná	nezávislé proměnné	R²	parciální korelační koeficient	p
pH		0,32		0,00016
	Na^+		0,33	0,006
	Cl^-		-0,23	NS
	Alb		-0,09	NS
	Pi		-0,47	< 0,001
	UA^-		-0,35	0,004
pH		0,14		0,006
	Diff(NaCl)		0,13	0,06
	AGcorr		-0,006	0,002

R^2 = koeficient vícenásobné determinance, vyjadřuje procento variability závislé proměnné vysvětlitelné nezávislými proměnnými; parciální korelační koeficient = měří těsnost lineární závislosti na jedné nezávislé proměnné, když jsou ostatní konstantní

Model sestavený z nezávislých parametrů tak jak jsou definovány Stewartem je schopen vysvětlit 32 % variability pH. Model vycházející z tradičního přístupu, u kterého jsme k hodnocení metabolické komponenty použili parametry Diff(NaCl) a AGcorr vysvětluje 14 % variability pH.

2.2. Postdialyzační výsledky

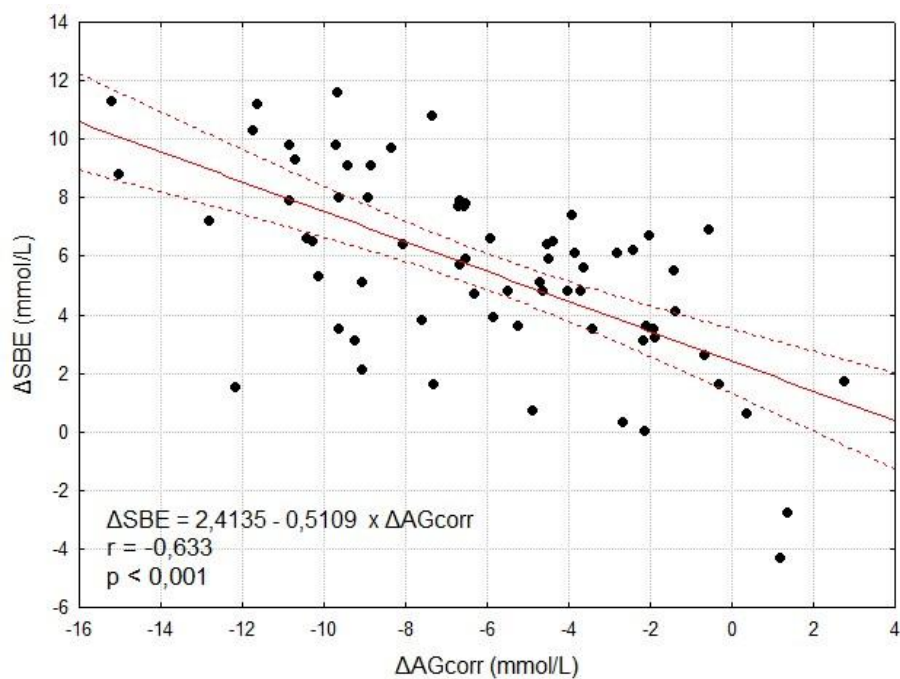
Po dialýze predominovala MAL, která byla přítomna u 56 (81 %) pacientů. Prokázali jsme signifikantní rozdíl před a po dialýze u všech měřených parametrů, kromě Diff(NaCl), SID(app), [Atot⁻] a pCO₂ (Tabulka 6).

Hlavní příčinou intradialytického nárůstu SBE ($5,5 \pm 3,26$ mmol/L) byla eliminace UA⁻ ($-4,9 \pm 4$ mmol/L). Alkalizační efekt poklesu [Pi⁻] ($-1,53 \pm 0,56$ mmol/L) byl z větší části korigován intradialytickým zvýšením [Alb⁻] ($1,04 \pm 1,17$ mmol/L), což dokládá nesignifikantní rozdíl mezi pre- a postdialyzační hodnotou [Atot⁻]. Výraznější eliminace chloridů ($-2,49 \pm 3,53$ mmol/L) ve srovnání s natriem ($-1,73 \pm 3,8$ mmol/L) vedla k mírnému intradialytickému navýšení Diff(NaCl) ($0,75 \pm 3,29$ mmol/L). Nicméně, vliv nárůstu Diff(NaCl) byl zanedbatelný, jak je opět potvrzeno nesignifikantním rozdílem mezi pre- a postdialyzační hodnotou Diff(NaCl).

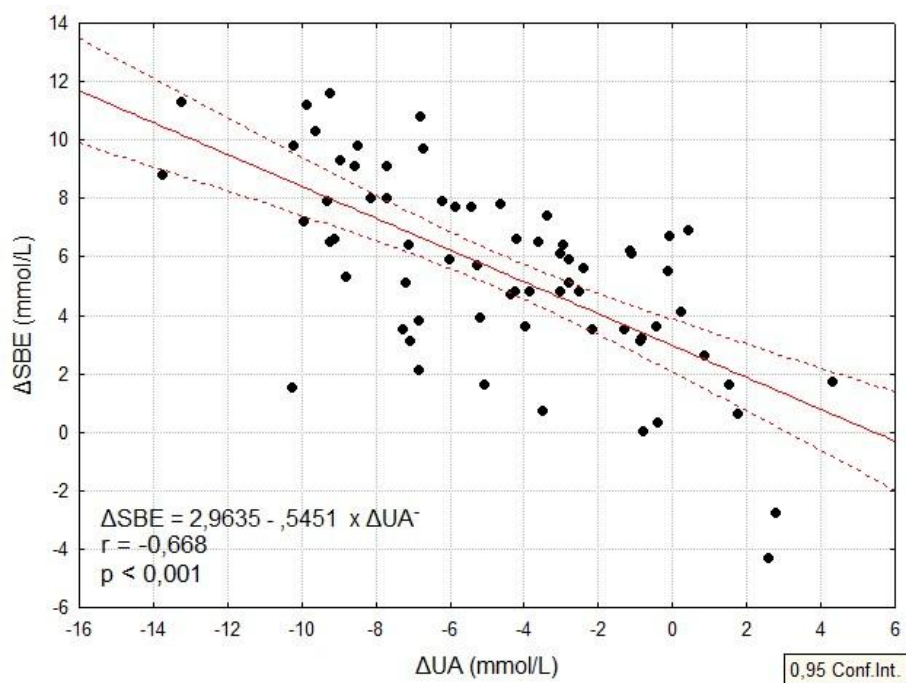
Tato zjištění byla potvrzena analýzou plazmatických aniontů. Sumární koncentrace kationtů (Na⁺ + K⁺ + Ca⁺⁺ + Mg⁺⁺), tedy jinými slovy jejich “efektivní osmolalita” před a po dialýze byla 145,8 a 142,8 mmol/L. Percentuální zastoupení aniontů potřebných k zachování elektroneutality bylo následující: HCO₃⁻ 16 %, UA⁻ 5,1 %, Cl⁻ 69,8 %, [Alb⁻] 7,3 %, [Pi⁻] 1,8 % před dialýzou a HCO₃⁻ 19,5 %, UA⁻ 1,8 %, Cl⁻ 69,5 %, [Alb⁻] 8,3 %, [Pi⁻] 0,8 % po dialýze. Intradialytické rozdíly byly +3,5 % u HCO₃⁻, -3,3 % u UA⁻, -0,3 % u Cl⁻, +1 % u [Alb⁻] a -1 % u [Pi⁻].

Na základě těchto výsledků je zřejmé, že HDF v našem případě nezpůsobuje signifikantní změny v zastoupení chloridů v rámci plazmatického aniontového spektra. Navíc, ΔSBE signifikantně inverzně korelovala s ΔAGcorr (Graf 36) ($p < 0,001$) a ΔUA⁻ ($p < 0,001$) (Graf 37), ne však s ΔDiff(NaCl), ΔNa⁺ či ΔCl⁻. Neprokázali jsme ani signifikantní korelaci mezi ΔSBE a intradialytickou změnou v parametrech reprezentující slabé neprchavé kyseliny Δ[Alb⁻] a Δ[Pi⁻].

Graf 36. Korelace mezi intradialytickou změnou SBE a AGcorr

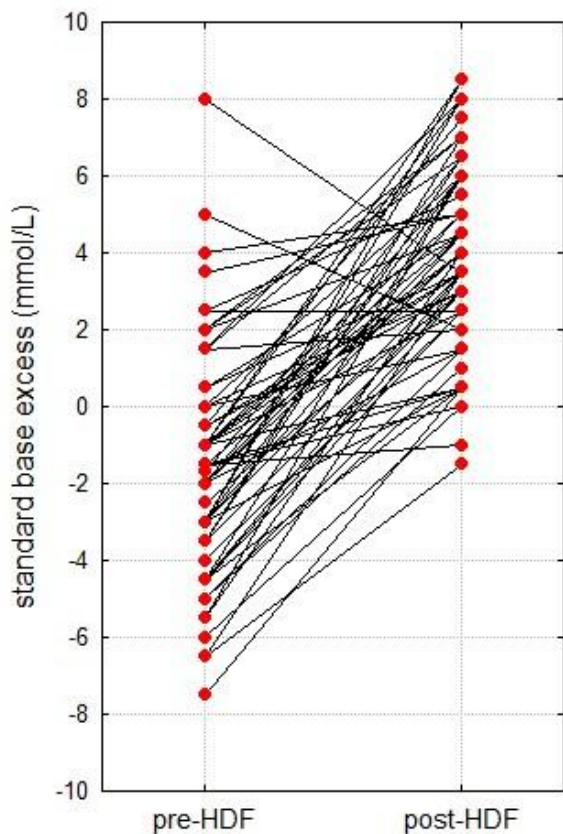


Graf 37. Korelace mezi intradialytickou změnou SBE a UA⁻

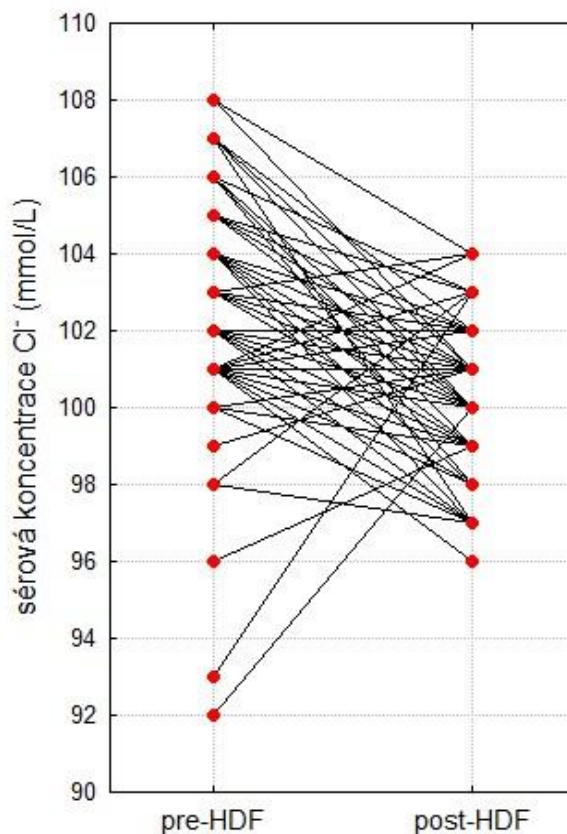


Intradialytické změny SBE, s průměrným nárůstem 5,5 mmol/L ($\pm 3,26$), jsou znázorněny na Grafu 38, intradialytické změny chloridů, s průměrným poklesem o 2,5 mmol/L, na Grafu 39.

Graf 38. Intradialytické změny SBE



Graf 39. Intradialytické změny Cl⁻



Hodnoty jsou zaokrouhleny na 0,5 mmol/L.

Průměrná hodnota Kt/V urey byla 1,9. Nezaznamenali jsme vztah mezi Kt/V a predialyzační hladinou SBE nebo Δ SBE. Průměrné nPCR bylo 0,99 g/kg/den, významně pozitivně korelovalo s predialyzační sérovou hladinou anorganického fosfátu a albuminu, negativně pak s predialyzační koncentrací HCO_3^- ($p = 0,02$) a SBE ($p = 0,03$).

Pacienti užívající lanthan karbonát ($n = 11$) v porovnání s nemocnými bez této medikace ($n = 57$) měli statisticky významně vyšší predialyzační hladinu SBE (0,3 vs -1,8 mmol/L, $p = 0,02$). Neprokázali jsme signifikantní vliv kalcium karbonátu nebo sevelamer chloridu na predialyzační pH ani SBE.

DISKUZE

1. Tradiční versus moderní přístup

Stewartova teorie byla v posledních letech podrobena řadě kritických studií. Kurtz et al. považují celou teorii za pouhý matematický konstrukt nevypovídající nic o kauzalitě. Její mechanistická interpretace na základě závislých (HCO_3^- , pH) a nezávislých proměnných (SID, $[\text{Atot}^-]$, pCO_2), vysvětlující pokles HCO_3^- snížením SID či zvýšením $[\text{Atot}^-]$ není podložena experimentálními důkazy a neexistuje ani teoretický model, který by vysvětlil jak může změna koncentrace silných iontů ovlivnit pH [23].

Kromě absence vlastního teoretického modelu popisujícího mechanismus změny koncentrace H^+ na základě disociace molekuly H_2O v důsledku změny koncentrace silných iontů vysvětlující kauzální vztah mezi nezávislými a závislými veličinami je zpochybňován i samotný koncept nezávislých proměnných. Nezávislé proměnné SID, pCO_2 a $[\text{Atot}^-]$ se v multikompartmentovém systému vzájemně ovlivňují [103]:

1. PCO_2 /SID interakce: Hamburgerův efekt neboli “chloridový posun” je definován jako směna Cl^- a HCO_3^- mezi plazmou a erytrocyty způsobená zvýšenou produkcí CO_2 buněčným metabolismem. HCO_3^- vzniká v erytrocytech, kde z CO_2 a H_2O vzniká kyselina uhličitá H_2CO_3 , která disociuje na HCO_3^- a H^+ . Většina volných vodíkových kationů reaguje s hemoglobinem, zatímco bikarbonátové anionty se přesouvají z erytrocytu do plazmy výměnou za chloridové anionty. To je také důvodem nižší koncentrace chloridů ve venózní krvi ve srovnání s krví arteriální. Změna krevního pCO_2 je tedy spojena se změnou Cl^- , čímž také dochází k ovlivnění SID [103].

2. $[\text{Atot}^-]$ /SID: S poklesem proteinů dochází k oslabení Donnanova efektu, což vede k přesunu chloridů z intersticia do intravaskulárního prostoru [104]; „Nezávislá“ proměnná SID je ovlivněna plazmatickou koncentrací proteinů díky změně Gibbsovy-Donnanovy rovnováhy.

V obou skupinách pacientů s renální insuficiencí jsme prokázali signifikantní negativní korelaci mezi plazmatickou koncentrací albuminu a chlorémií, resp. pozitivní korelaci mezi albuminem a SID, stejně jako mezi $[\text{Atot}^-]$ a SID, což podporuje předpokládanou interakci mezi oběma nezávislými proměnnými.

Kromě výše uvedených interakcí mezi nezávislými proměnnými, jednotlivé komponenty $[Atot^-]$, náboje nesené albuminem $[Alb^-]$ a anorganickým fosfátem $[Pi^-]$, jsou determinované i aktuálním plazmatickým pH, tzn. že nezávislé veličiny jsou ovlivněné veličinou závislou – koncentrací $[H^+]$. Stejně tak nezávislá proměnná UA^- je vypočítána na základě závislé proměně HCO_3^- a nezávislé $[Atot^-]$, při jejímž výpočtu se kalkuluje s aktuálním pH, tedy opět závislou proměnnou.

Doberer et al. ve své experimentální práci na příkladu diluční acidózy dokazuje, že pokles SID je pouze markerem diluční acidózy, nikoli její příčinou [105]. Mechanismus je vysvětlen na základě otevřeného pufrčního systému CO_2/HCO_3^- , kde pufrční báze (HCO_3^-) je po přidání roztoku s nízkým SID (např. voda, FR, roztok glukózy) naředěna, zatímco pufrční kyselina CO_2 zůstává konstantní. K poklesu SID dochází, to však není a ani nemůže být příčinou poklesu pH. Z tohoto důvodu tedy není možné vyjádřit se ke kauzalitě, jak vyplývá ze Stewartova pojetí, závislých a nezávislých proměnných. Nelze říci, je-li primární pokles HCO_3^- a sekundární změny ostatních iontů či je tomu naopak.

Jedno z review na toto téma demonstruje na několika studiích, že posuzování změn ABR dle Stewartovy metody není diagnosticky přínosné oproti tradičnímu postupu doplněného výpočtem anion gapu korigovaného na koncentraci albuminu (AGcorr) [106].

J.A. Kellum popisuje vzájemnou zaměnitelnost obou přístupů v případě dodržení podmínek, za kterých byly jednotlivé metody definovány. Rovnice pro výpočet SBE předpokládá normální koncentrace albuminu a fosfátů. V případě, že plazmatická koncentrace albuminu či fosfátů je od normy odchýlena, nebude výsledná hodnota SBE odpovídat realitě, protože model s takovou možností nepočítá [107]. Z toho důvodu Wooten et al. vyvinuli multikompartmentový model využívající kvantitativních metod ke korekci SBE zohledňující koncentrace albuminu a fosfátů [108]:

$$SBE \text{ korigovaný} = (HCO_3^- - 24,4) + ([8,3 \times \text{albumin} \times 0,15] + [0,29 \times Pi \times 0,32]) \times (pH - 7,4) \quad (19)$$

Nevýhodou Stewartovy-Fenclovy analýzy je, že nekalkuluje s vlivem tak význačného krevního pufru, jakým je erytrocytární hemoglobin. Omezení na plazmatický kompartment také znemožňuje odhadnout množství infúzních roztoků pro korekci acidobazické poruchy, stejně jako posouzení stupně respirační a metabolické kompenzace acidobazické poruchy. Při

diagnostickém uvažování u lůžka nemocného je vhodné zvažovat obě teorie a uvědomit si jejich výhody a omezení [107, 109].

1.1. Bilanční přístup k interpretaci poruch ABR

V roce 2009 doc. Kofránek se spoluautory publikovali teoretický model, tzv. „Komplexní model acidobazické rovnováhy krve“ [109], který vychází z jeho dříve publikované práce „Bilanční přístup k interpretaci poruch ABR“ [110], v němž sjednocuje tradiční analýzu Siggaard-Andersena s kvantitativní Stewartovou-Fenclovou analýzou.

Autoři definovali base excess nejen v závislosti na koncentraci hemoglobinu, ale i v závislosti na koncentraci plazmatických bílkovin a fosfátů. Hodnota BE je pak v podstatě totožná se změnou SID. Model mimo jiné jasně ukazuje, že v případě uvažování plné krve zcela neplatí nezávislost SID a PCO_2 [110].

Při modelování krve s ohledem na ABR zvolili 6 základních proměnných, které jsou v uzavřeném systému vzájemně nezávislé: 1) celkovou koncentraci CO_2 ve všech jeho formách; 2) SBE; 3) koncentraci hemoglobinu; 4) celkovou pufrací kapacitu krevní plazmy, tj. koncentraci proteinů (respektive jejich vazebných míst) podílejících se na pufraci (především albuminy) a koncentraci fosfátového pufru; 5) celkovou koncentraci O_2 ve všech jeho formách; 6) aktuální teplotu krve (norma $37^\circ C$) [110]. První tři proměnné odpovídají Siggaard-Andersenově analýze. Čtvrtá proměnná zohledňuje aktuální koncentraci proteinů, tedy implementuje výhodu Stewartovy analýzy do tradičního přístupu, který je modelován pro normální hodnoty plazmatických proteinů a fosfátů. Pátá proměnná souvisí s vlivem O_2 na pufrací kapacitu hemoglobinu. Deoxygenovaný hemoglobin má větší afinitu k protonům než oxygenovaný, proto celková pufrací kapacita závisí i na saturaci hemoglobinu kyslíkem. Tradiční analýza počítá s krví plně saturovanou kyslíkem. Šestá proměnná, teplota krve, ovlivňuje disociační křivku hemoglobinu. Zvýšení teploty posunuje křivku doprava, tedy snižuje afinitu hemoglobinu ke kyslíku. Siggaard-Andersenův nomogram byl vytvořen pro teplotu $38^\circ C$, dnes jsou však vzorky krve běžně měřeny při teplotě $37^\circ C$, bylo tedy nutné provést přepočítání dat na teplotu $37^\circ C$ a vytvořit nový nomogram [109].

O bilančním přístupu skupiny doc. Kofránka jsme se bohužel dozvěděli až po sběru dat k této studii, která nejsou dostatečná pro aplikaci jejich komplexního modelu. Domníváme se, že se jedná o vůbec nejzdařilejší zhodnocení obou analýz a vytvoření kompaktního teoretického modelu na základě jejich integrace. Z toho důvodu jsme si zde model dovolili stručně přiblížit.

2. Natrio-chloridová difference

Oproti izolovanému hodnocení Na^+ a Cl^- je výhodnější hodnotit $\text{Diff}(\text{NaCl})$, jejíž pokles kromě dilučního efektu může poukazovat i na účast či spoluúčast poruchy natrio-chloridového metabolismu v případech, ve kterých bychom tuto možnost neočekávali. Taková situace může nastat např. v případě, kdy je koncentrace UA^- zvýšena, koncentrace Na^+ a Cl^- jsou ještě v referenčním rozmezí, ale $\text{Diff}(\text{NaCl})$ je již snížena. Ionty Na^+ a Cl^- mají velmi široké referenční rozmezí, cca 10 mmol/L, v biochemické laboratoři FN Motol je referenční rozmezí pro Na^+ 137-146 mmol/L, pro Cl^- 97-108 mmol/L. V případě, že se koncentrace obou iontů pohybují na hraně tohoto rozmezí, ale jsou stále ještě v normě, např. Na^+ 137 mmol/L, Cl^- 108 mmol/L, $\text{Diff}(\text{NaCl})$ je rovna 29 mmol/l. To znamená, že i při normonatremii a normochloremii může dojít k poklesu $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ difference až o 8 mmol/L, považujeme-li za střední hodnotu $\text{Diff}(\text{NaCl})$ 37 mmol/L, o stejný počet mmol/L klesne i $[\text{SID}]$. Dle konvenční analýzy bychom takovou poruchu mohli posuzovat jako MAC se zvýšenou AG. Z pohledu Stewartovy-Fenclovy teorie dojde na základě poklesu SID , v rámci zachování elektroneutality, k poklesu $[\text{HCO}_3^-]$ z 24 na 16 mmol/L, čímž dochází ke středně těžké metabolické acidóze.

Vztah mezi $[\text{HCO}_3^-]$, $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ a AG můžeme vyjádřit z nejjednoduššího výpočtu pro AG:

$$\text{AG} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) \quad (20), \text{ který můžeme upravit do tvaru}$$

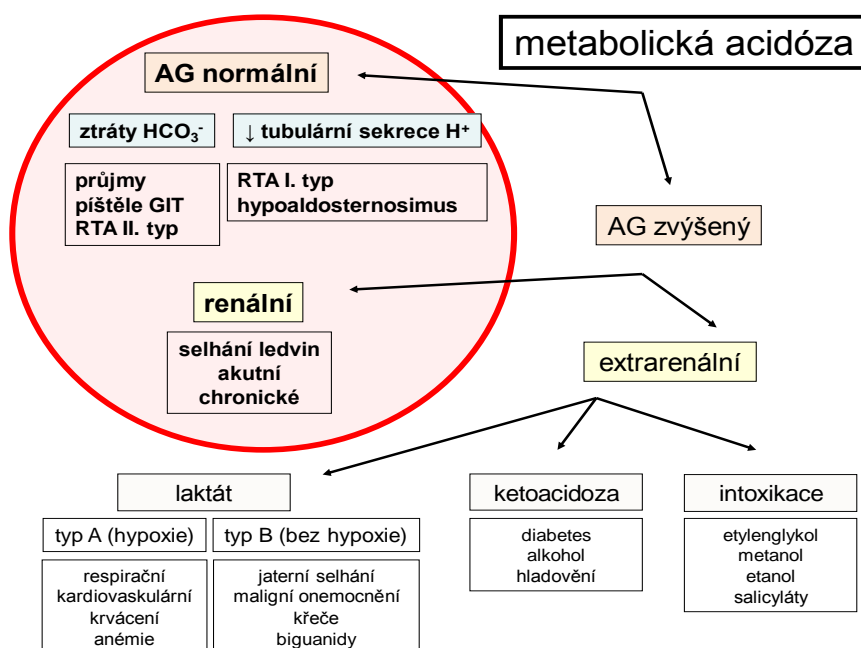
$$\text{AG} = (\text{Na}^+ - \text{Cl}^-) - \text{HCO}_3^- \quad (21), \text{ vyjádříme-li } \text{HCO}_3^-$$

$$\text{HCO}_3^- = (\text{Na}^+ - \text{Cl}^-) - \text{AG} \quad (22)$$

Z tohoto vztahu jasně plyne, že pokud se AG významněji nemění, musí existovat lineární vztah mezi sérovou koncentrací HCO_3^- a $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$. V případě že hodnota $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$ zůstává přibližně konstantní, bude existovat nepřímý lineární vztah mezi HCO_3^- a AG.

Domníváme se, že Diff(NaCl) je klinicky velmi přisnosný, snadno dostupný parametr, jehož hodnocení by mělo přejít do běžné praxe, stejně jako jsme zvyklí hodnotit oba ionty izolovaně. Jak již bylo zmíněno, odchylky jednotlivých iontů Na^+ a Cl^- jsou zcela běžné, jejich rozdíl však, dle naší zkušenosti, zůstává bez současné poruchy ABR obvykle zachován. Proto samotný pokles Diff(NaCl), bez znalosti acidobazických parametrů, nás může upozornit na metabolickou acidózu s normálním AG (Obrázek 7). Mohou tak být odkryty poruchy ABR spojené se ztrátou HCO_3^- , které bychom vůbec neočekávali, např. renální tubulární acidózy ještě bez poklesu GFR. V případě gastrointestinálních ztrát HCO_3^- můžeme dle poklesu Diff(NaCl) odhadnout stupeň metabolické acidózy. Oproti tomu zvýšená Diff(NaCl) nás může upozornit na všechny typy metabolické alkalózy, které bývají spojeny s hypochlorémií, ev. hypernatrémii. Tato hypotéza je založena na teoretické úvaze a potvrzena několikaletým pozorování Diff(NaCl) ve spojitosti s různými poruchami ABR v klinické praxi. Samozřejmě však musí být podrobena systematickému zhodnocení a posouzení vztahu mezi Diff(NaCl) a HCO_3^- , resp. SBE, u jednotlivých poruch ABR. Pokud by se tento vztah potvrdil, mohl by obvyklejší rozdíl Na^+ a Cl^- upozornit na poruchu ABR, která by následně mohla být dovyšetřena pomocí klasických acidobazických parametrů. U metabolické acidózy, pouze na základě retence kyselin, samozřejmě Diff(NaCl) zůstává nezměněna.

Obrázek 7. Diferenciálně-diagnostické schéma metabolické acidózy



V červeném kruhu jsou vyznačeny poruchy teoreticky spojené s poklesem Diff(NaCl). Upraveno dle [80].

3. Natrio-chloridový poměr

Parametr Na/Cl, poměr koncentrací dvou nejvýznamnějších plazmatických iontů Na^+ a Cl^- , zde uvádíme jako veličinu, která by čistě teoreticky mohla pomoci při posouzení hodnocení přítomnosti diluce či kontrakce. Poměr Na/Cl v případě čisté diluce/kontrakce zůstává in vitro nezměněn, na rozdíl od Diff(NaCl), která při diluci klesá, zatímco při kontrakci stoupá. Přidáme-li do 1L roztoku s koncentrací Na^+ 140 mmol/L a Cl^- 100 mmol/L 1L vody, dojde k poklesu Na^+ na 70 mmol/L a Cl^- na 50 mmol/L, čímž klesne Diff(NaCl) ze 40 na 20 mmol/L. Hodnota Na/Cl 1,4 však zůstává nezměněna. Je-li však při metabolické poruše ABR přítomna dysbalance jednoho z iontů z jiného důvodu mění se i poměr Na/Cl. Parametr Na/Cl by mohl odlišit změnu Diff(NaCl) způsobenou pouze dilucí/kontrakcí od primární dysbalance natria či chloridů. Teoretické využití Na/Cl poměru v této situaci jsme vůbec jako první popsali v roce 2012 [111]. Jeho praktické využití bylo publikováno letos na skupině pacientů s poraněním míchy k odlišení často přítomných syndromů SIADH a CSWS [112]. U pacientů se sérovou koncentrací $\text{Na}^+ < 130$ mmol/L odpovídalo na základě rozdílu a poměru sodíku a chloridů dilučnímu modelu 32 % a deplečnímu modelu 46 % pacientů.

V naší kohortě pacientů v predialyzačním období byl u všech nemocných s poklesem Diff(NaCl) (kromě jednoho) zaznamenán současný pokles Na/Cl poměru. To by teoreticky znamenalo, že se ve všech případech jednalo o hyperchlorémii v rámci ztráty bikarbonátů či depleční hyponatrémii. U chronicky dialyzovaných pacientů byl zaznamenán pokles Diff(NaCl) u 44 %, u poloviny z nich byl současně snížen i poměr Na/Cl, u druhé poloviny zůstal nezměněn. Tento koncept každopádně vyžaduje další ověření v praxi.

4. Hodnocení ABR u skupiny CKD v predialyzačním stadiu

Současný pohled na metabolickou acidózu u pacientů se sníženou GFR, založený na tradičním přístupu, vysvětluje pokles SBE vzestupem koncentrace chloridů a retencí aniontů silných kyselin. SBE klesá na základě redukce renálního parenchymu, ať již v důsledku omezené tvorby či resorpce HCO_3^- tubulárními buňkami - v případě hyperchloremické MAC s normální AG, anebo v důsledku snížené GFR a následné retence aniontů silných kyselin – MAC se zvýšenou AG. Jinými slovy, snížení HCO_3^- , resp. SBE, je v rámci zachování elektroneutality doprovázeno zvýšením jiného aniontu.

V našem souboru pacientů s CKD konzervativně léčených byla MAC přítomna u 58 % pacientů. Na základě lineární regresní analýzy mezi kreatininem a SBE jsme zaznamenali závažnější stupeň MAC s vyšší hladinou kreatininu. V případě, že jsme stejný jev hodnotili dle eGFR, signifikantní korelaci mezi eGFR a SBE jsme nezaznamenali. Po rozdělení této kohorty na dvě poloviny dle eGFR byl patrný pouze trend k nižšímu SBE (-4,5 vs. -3,3 mmol/L) a HCO_3^- (19,8 vs. 20,5 mmol/L) u skupiny s nižší eGFR ($n = 30$, průměrná eGFR $0,24 \text{ ml/s/1,73 m}^2$) oproti skupině s vyšší hodnotou eGFR (průměr $0,54 \text{ ml/s/1,73 m}^2$).

Tuto diskrepanci lze teoreticky vysvětlit vyšší hodnotou kreatininu v důsledku nadměrného příjmu bílkovin, jejichž metabolické produkty mají acidifikační efekt, což je podpořeno vyšší sérovou koncentrací Pi ve skupině s nižší eGFR. Dospělý člověk produkuje denně přibližně 1 mmol kyselin/kg tělesné hmotnosti v závislosti na příjmu bílkovin [113]. Z toho důvodu jsme zřejmě pozorovali lepší korelaci SBE s kreatininem než s eGFR hodnocené dle MDRD, která je lepším prediktorem skutečné glomerulární filtrace.

Přibližně u poloviny nemocných s MAC šlo o MAC se zvýšeným AG (s průměrným AGcorr 20,9 a UA^- 9,5 mmol/L, tedy zvýšením od normy o 3,2, resp. 3,3 mmol/L), druhá polovina měla MAC s normálním AG.

ABR u pacientů s CKD konzervativně léčených pomocí Stewartovy-Fenclovy analýzy hodnotili v jediné nám známé práci Story et al. na skupině 19 pacientů [75]. V souladu s naší studií, byla výsledkem přítomnost mírné MAC na základě poklesu SID, na které se kromě hyperchlorémie výrazně podílela i hyponatrémie. Na rozdíl od nás, Story et al. nepozorovali zvýšenou koncentraci retinovaných aniontů silných kyselin, dokonce zaznamenali nesignifikantní pokles v porovnání s kontrolní skupinou. Možným vysvětlením by mohl být nižší stupeň renální insuficience jejich souboru. V jejich práci bohužel není uvedena průměrná hodnota eGFR, pouze průměrná hodnota kreatininu, která je ovšem jen nepatrně nižší než v našem souboru (270 vs. 296 $\mu\text{mol/L}$).

Ani my jsme však neprokázali signifikantní korelaci mezi UA^- a pH, SBE či SID, přestože UA^- i AGcorr byly v rámci celého souboru zvýšeny v průměru více než o 3 mmol/L. Z acidobazických parametrů s UA^- , resp. AGcorr, inverzně korelovala pouze sérová koncentrace bikarbonátu ($r = -0,324$, $p = 0,011$, resp. $r = -0,297$, $p = 0,02$). Neprokázali jsme

signifikantní rozdíl v UA^- a AGcorr při srovnání pacientů s MAC ($n = 35$) a bez MAC ($n = 25$), u pacientů s MAC byl patrný pouze trend ke zvýšené UA^- (9,5 vs. 7,9 mmol/L) a AGcorr (20,9 vs. 19,4 mmol/l). Možným vysvětlením je velmi významná inverzní korelace mezi UA^- a Cl^- ($r = -0,423$, $p = 0,001$), kdy pokles chloridů zřejmě koriguje elevaci UA^- , čímž nedochází k poklesu SID, resp. SBE.

Dále jsme zaznamenali významnou korelaci mezi UA^- a ureou ($r = 0,376$, $p = 0,003$) a mezi UA^- a Pi ($r = 0,452$, $p < 0,001$). Lze proto předpokládat, že elevace UA^- souvisí s vyšším příjmem bílkovin.

Pokles Diff(NaCl) byl zaznamenán u 86 % nemocných s MAC hodnocenou dle SBE. Hyperchlorémie byla přítomna u 80 %, hyponatrémie u 40 % z nich. Kromě jednoho byla u všech s hyponatrémií současně přítomna hyperchlorémie. Univariantní i multivariantní regresní analýzy prokázali jednoznačnou korelaci mezi poklesem pH a hyponatrémií, hyperchlorémií a zvláště poklesem Diff(NaCl). Na poklesu Diff(NaCl) se podílela přibližně ze 3/4 hyperchlorémie a z 1/4 hyponatrémie.

Velmi podobné výsledky naší studii, kdy MAC byla majoritně asociována s poklesem Diff(NaCl) a minimálním přispěním retinovaných aniontů běžně neměřených silných kyselin, publikoval Klaboč et al. na skupině pacientů pertioneálně dialyzovaných [114].

Jak je zmíněno výše, metabolická komponenta ABR je udržována především renální eliminací kyselin a regenerací plazmatického hydrogenuhličitanu tubulárními buňkami. Reabsorpce bikarbonátu proximálním tubulem je majoritně zprostředkována apikálním Na^+/H^+ výměníkem (NHE3) a bazolaterálním efluxem hydrogenuhličitanu sodného přes kotransportér NBC1 [115]. Z tradičního pohledu je ABR v souvislosti s těmito transportéry ovlivněna exkrecí H^+ do lumen a efluxem nově vytvořeného bikarbonátu z tubulární buňky do krve. Z pohledu Stewarta jde o pokles SID díky snížené resorpci Na^+ z lumen do krve pacienta. Na tomto příkladu je znovu zřejmé, že transport H^+ je spřažen s transportem Na^+ a z hlediska kauzality tedy nelze s jistotou říci, která interpretace je správná. Amlal et al. [116] sledovali u potkanů bez poruchy ledvinné funkce aktivitu obou transportérů po náloži sodíku, kterou přidávali do vody po dobu 5 dní ve formě $NaHCO_3$ a $NaCl$. Zjistili, že aktivita transportérů NHE3 i NBC1 s náloží Na^+ klesá, zatímco ABR zůstává nezměna. Vzhledem k faktu, že

aktivita byla snížena jak u nálože NaHCO_3 tak po přidání NaCl , lze se domnívat, že tento adaptační mechanismus není způsoben náloží bikarbonátu, ale sodíku. Po aplikaci NH_4Cl , přidávaného potkanům opět do vody po dobu 5 dnů, došlo k rozvoji metabolické acidózy, která zvýšila aktivitu NHE3 , ne však NBC1 .

Na základě těchto experimentů se nabízí otázka zda příjem soli ovlivňuje ABR u pacientů s CKD. Frasseto et al. na skupině zdravých dobrovolníků zjistili, že vyšší perorální příjem NaCl způsobuje mírnou hyperchloremickou metabolickou acidózu [117]. Frings-Meuthen et al. na skupině zdravých dobrovolníků pozorovali při vyšším příjmu NaCl zvýšenou kostní resorpci v souvislosti s rozvojem mírné MAC [118].

Nástup a stupeň metabolické acidózy nezáleží jen na poklesu GFR, ale také na etiologii CKD [26, 82]. V případě dominujícího tubulointersticiálního poškození můžeme předpokládat časnější nástup MAC v důsledku tubulární dysfunkce, jejíž hodnocení pomocí frakčních a adekvátních frakčních exkrecí bývá bohužel podceňováno, na rozdíl od glomerulární filtrace, na základě které jsou vytvořeny různé klasifikace renální insuficience bez jakéhokoli zohlednění funkcí tubulárních.

Hyponatrémie bývá v souvislosti s CKD asociována s poklesem či zvýšením ECT. Je-li objem ECT snížen, příčinou hyponatrémie mohou být renální ztráty sodíku v důsledku nefropatie spojené s postižením tubulárních buněk a snížením tubulární resorpce sodíku, např. v případě tubulointersticiálních nefritid a polycystických ledvin. Dále se může uplatnit nenatriová osmotická diuréza spojená s vysokou hladinou urey. A samozřejmě neřídka se vyskytující iatrogenní hyponatremie při excesivní terapii diuretiky, především hydrochlorothiazidy. S poklesem objemu ECT a MAC u CKD je také asociován hyporeninemický hypoaldosteronismus, který bývá často vyjádřený u diabetické nefropatie, jedné z nejčastějších příčin CKD. U pacientů s renální insuficiencí a zvýšeným objemem ECT může být hyponatrémie přítomna v terminální fázi chronické renální insuficience v důsledku nedostatečné diurézy a retence tekutin, při nefrotickém syndromu či v souvislosti s městnavým srdečním selháním, tedy při kardiorenálním syndromu [80].

Domníváme se proto, že přítomnost hyponatrémie v souvislosti s MAC u CKD pacientů, ať už při současné hyperchlorémii či bez ní, rozšiřuje diferenciálně diagnostické možnosti při

stanovení etiologie MAC potažmo i CKD, což by hypoteticky mohlo mít i své terapeutické konsekvence.

McDonough et al. ve své práci popisují efekt objemu ECT způsobený vysokým příjmem NaCl, spolu s efektem krevního tlaku a renální perfuze na aktivitu NHE3 [119]. Závěrem této práce bylo zjištění, že zvýšený příjem NaCl s následným zvětšením ECT, zvýšením krevního tlaku a renální perfuze vede k poklesu reabsorpce sodíku v proximálním tubulu díky snížené aktivitě NHE3 transportéru. U pacientů se zvýšeným objemem ECT tradiční přístup vysvětluje přítomnost MAC naředěním krevních pufrů s následným poklesem bikarbonátu, ke kterému však dochází až při velmi vysokém navýšení objemu ECT [105]. Stewart tvrdí, že příčinou není zředění bazí v ECT, ale pokles SID. Jak bylo uvedeno v kapitole 3, v případě, že do 1L roztoku s koncentrací Na^+ 140 mmol/L a koncentrací Cl^- 100 mmol/L přidáme 1L vody, dojde k poklesu Na^+ na 70 mmol/L a Cl^- na 50 mmol/L, čímž dochází k poklesu $\text{Diff}(\text{NaCl})$ ze 40 na 20 mmol/L a tudíž i k poklesu SID. Podobně je tomu i s příjmem soli. Z tradičního pohledu nálož sodíku vede ke zvýšení ECT přesunem z ICT a následnému naředění pufrů, ze Stewartova pohledu přidáváme látku, jejíž $\text{SID} = 0$, tedy snižujeme SID celého systému.

Jedním ze základních režimových opatření u nedialyzovaných pacientů s chronickou renální insuficiencí je restrikce bílkovin a fosfátů. Pokud by nadměrný příjem soli vedl k rozvoji MAC, bylo by vhodné výše uvedená restriční opatření u určité skupiny pacientů s CKD rozšířit i o omezení perorálního příjmu kuchyňské soli, u které je $\text{Diff}(\text{NaCl})$ rovna nule, tudíž pacienta acidifikuje.

Vycházíme-li ze Stewartovy-Fenclovy teorie, je třeba zajistit příjem Na^+ v takové formě, aby odpovídal fyziologickému rozdílu $[\text{Na}^+ - \text{Cl}^-]$. V praxi se tomu snažíme přiblížit přidáním NaHCO_3 do diety, což má z pohledu Stewartovy teorie alkalizační účinek, nikoli však v důsledku příjmu HCO_3^- , nýbrž díky příjmu Na^+ a zvýšení SID. Ze stejného důvodu musíme $\text{Diff}(\text{NaCl})$ brát v úvahu i při volbě infuzní terapie, neboť většina běžně užívaných roztoků (fyziologický roztok, Ringerův roztok, glukózový roztok) působí vzhledem ke své nízké $\text{Diff}(\text{NaCl})$ acidifikačně.

U pacientů se zvýšeným objemem ECT můžeme normalizaci ABR podpořit zavedením či navýšením diuretické terapie furosemidem, který má zároveň alkalizační efekt. Z tradičního pohledu k alkalizaci dochází díky kontrakci ECT, z pohledu Stewartova k alkalizaci dochází inhibicí $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ transportéru, která vede k výraznější eliminaci chloridů ve srovnání se sodíkem, což zvyšuje SID.

U pacientů s hyporeninemickým hypoaldosteronismem, přítomným nejčastěji v rámci diabetické nefropatie, je možné terapeuticky využít fludrokortizon, který má efekt nejen na korekci hyperkalémie ale i metabolické acidózy [120].

V našem souboru jsme při srovnání skupiny diabetiků ($n = 28$) a nediabetiků ($n = 32$) pozorovali u diabetiků větší pokles SBE (-4,1 vs. -3,7 mmol/L) se současně zachovalejší eGFR (0,42 vs. 0,35 ml/s/1,73 m²), nižší sérovou koncentrací Na^+ (140,2 vs. 140,9 mmol/L) a vyšší sérovou koncentrací K^+ (5,1 vs. 4,7 mmol/L). Nicméně ani u jednoho z těchto parametrů nešlo o signifikantní rozdíly. Podskupiny nemocných s primární diagnózou tubulointersticiální nefritidy a polycystické choroby ledvin byly příliš malé ke statistickému srovnání s ostatními nemocnými.

Významná negativní korelace mezi sérovou koncentrací K^+ a pH je způsobena: 1) sníženou eliminační schopností ledvin při progredujícím renální insuficienci; 2) sérová koncentrace K^+ je významně ovlivňována plazmatickým pH, kdy s poklesem pH dochází k přestupu K^+ z intracelulárního do extracelulárního prostoru.

4.1. Srovnání tradičního a moderního přístupu u skupiny “CKD”

Pokles pH jsme zaznamenali u 65 % pacientů. Z této podskupiny s acidémií se u 6 jednalo o primární respirační acidózu, 4 z nich se léčili s chronickou obstrukční plicní nemocí. Dle tradičního hodnocení byla MAC přítomna u 58 % nemocných, z čehož 51 % mělo zvýšené AGcorr. Dle Stewartovy-Fenclovy analýzy byla MAC zaznamenána u 68 % pacientů, z nichž 85 % mělo zároveň snížené SBE. Pokles Diff(NaCl) byl přítomen u 83 % pacientů s MAC, 66 % mělo zvýšené UA^- .

Porovnáme-li oba přístupy, Stewartova-Fenclova analýza diagnostikuje MAC u 68 % pacientů, tj. o 10 % víc než tradiční analýza. Z těchto 10 % měla polovina zvýšené UA^- i

AGcorr. Tzn., že doplníme-li tradiční analýzu o hodnocení AGcorr, které se běžně u pacientů s normální hodnotou SBE neprovádí, odhalíme přítomnost retinovaných kyselin u dalších 5 % pacientů. Zbýlých 5 % mělo všechny parametry ABR hodnocené tradiční analýzou v normě, pouze AGcorr bylo snižené. Všichni měli velmi nízké hodnoty albuminu a Diff(NaCl).

Vycházíme-li ze vztahu:

$$\text{pH} = 6,1 + \log_{10} \frac{[\text{SID}] - [\text{Atot}^-]}{0,03 \times \text{pCO}_2} \quad (23)$$

je zřejmé, že čím více se pokles SID lišil od poklesu SBE (resp. HCO_3^-), tím více musela klesnout hodnota $[\text{Atot}^-]$, protože „ $\text{HCO}_3^- = \text{SID} - [\text{Atot}^-]$ “. V rámci celého souboru byla hodnota $[\text{Atot}^-]$ snížena u 78 % a náboj nesený albuminem $[\text{Alb}^-]$ u 85 % pacientů. To je také hlavní důvod diskrepance mezi oběma metodami. Názory na hypoalbuminémii jako příčinu metabolické alkalózy nejsou jednotné.

4.1.1. Hypoproteinemická alkalóza

Náboj nesený albuminem je dle Stewarta součástí nezávislé proměnné determinující pH. Dle modelu, vytvořeného Watsonem et al., albumin obsahuje 99 reziduí aminokyselin s fixním záporným nábojem (zejména aspartát a glutamát), 77 s fixním kladným nábojem (lysin a arginin), které jsou ve fyziologickém rozmezí nezávislé na pH a 16 histidinových reziduí, které reagují s H^+ . Watson modeluje albumin jako protein s fixním negativním nábojem 22 mmol/L a proměnným kladným nábojem 16 histidinových reziduí [121].

McAuliffe et al. pozorovali metabolickou alkalózu respiračně kompenzovanou u pacientů s hypoproteinemií, kteří neměli žádnou jinou zjevnou příčinu acidobazické poruchy a měli normální plazmatické koncentrace Na^+ , K^+ , Cl^- . AG byla snižená úměrně ke sníženému plazmatickému albuminu (střední hodnota 27 g/L). Autoři předpokládali, že snížení koncentrace albuminu samo o sobě mělo za následek zvýšení pH [79]. K podobným výsledkům došli i další autoři [77, 122].

Na základě těchto studií se rozvinul koncept hypoproteinemické alkalózy a hyperproteinemické acidózy. Nicméně, Wilkes prokázal slabý inverzní vztah mezi $[\text{Atot}^-]$ a Cl^- u hypoproteinemických kriticky nemocných pacientů, aniž by byl prokázán vztah mezi

[Atot⁻] a HCO₃⁻ nebo pH krve [123]. Corey et al. popsali skupinu pacientů s nefrotickým syndromem, s průměrným sérovým albuminem 23 g/L, kteří měli normální sérovou koncentraci HCO₃⁻ [78].

Z tradičního pohledu hypoalbuminémie může vést ke zvýšení HCO₃⁻ v důsledku poklesu Gibbsova-Donnanova efektu vyvolaného záporně nabitým albuminem.

V kohortě pacientů s CKD jsme neprokázali korelaci mezi [Atot⁻] a pH či SBE, ani mezi SBE a faktory [Atot⁻] determinujícími, [Alb⁻] a [Pi⁻]. V souladu se studií Wilkese et al. [123] jsme však prokázali slabou, ale signifikantní negativní korelaci mezi [Alb⁻] a Cl⁻ ($r = -0,270$, $p = 0,037$) (Graf 1). Tato zjištění svědčí spíše pro výše zmíněné vysvětlení, kdy je hypoalbuminémie, v rámci zachování principu elektroneutality, korigovaná zvýšením chloridů, což potvrzuje i absence vztahu [Alb⁻] s pH či SBE. V souboru CKD však tyto nálezy můžeme vysvětlit i skutečností, že pacienti s vyšším stupněm CKD a tedy více vyjádřenou MAC bývají v horším nutričním stavu, což se odráží na snížené koncentraci albuminu. Proto i přes alkalizační efekt hypoalbuminémie, pozorujeme trend klesajícího [Alb⁻] v souvislosti s poklesem SBE. Zvýšená koncentrace chloridů pak může být součástí hyperchloremické MAC.

Hyperfosfatémie, konstantně vyjádřená při renální insuficienci, má z pohledu Stewartovy teorie acidifikační vliv. Ve skupině CKD jsme neprokázali signifikantní korelaci mezi [Pi⁻] a SBE, nicméně byl patrný jasný trend, kdy zvyšující se [Pi⁻] bylo asociováno s poklesem SBE ($r = -0,245$, $p = 0,06$). Multivariantní analýza pak prokázala signifikantní příspěvek hyperfosfatémie k poklesu pH.

4.2. Dílčí závěry

Z výsledků této studie vyplývá, že metabolická acidóza u konzervativně léčených pacientů se sníženou GFR je kromě očekávané hyperchlorémie významně asociována i s hyponatrémií. Nejvýznamnějším sledovaným faktorem ve spojitosti s poklesem pH, SBE a SID je pokles Diff(NaCl), kde podíl hyperchlorémie je nesporný a je v souladu s běžně popisovanou hyperchloremickou metabolickou acidózou. Díky analýze celého plazmatického iontového spektra na základě Stewartovy koncepce jsme potvrdili i významný podíl hyponatrémie.

Z pohledu Stewarta je hyponatrémie příčinou MAC, neboť způsobuje pokles SID, která je přímo zodpovědná za výslednou sérovou koncentraci protonů. Tradiční analýza hyponatrémii v rámci diferenciální diagnózy explicitně nezvažuje. Z pohledu tradičního je hyponatrémie doprovázejícím jevem jiné poruchy přímo zodpovědné za pokles SBE, resp. HCO_3^- . Takovou poruchou v případě CKD může být např. diluční hyponatrémie s diluční MAC v souvislosti se zvýšením objemu ECT či tubulární dysfunkce, kdy snížená aktivita transportérů zajišťujících eflux H^+ z tubulární buňky je spjata s nedostatečnou reabsorpcí sodíku a jeho renální ztrátou. Na základě precizně stanovené příčiny hyponatrémie v souvislosti s MAC bychom teoreticky mohli intervenovat i jiným způsobem než běžně doporučovanou substitucí NaHCO_3 , např. dietní restrikcí NaCl , úpravou diuretické terapie či substitucí mineralokortikoidy u pacientů s renální tubulární acidózou 4. typu.

Příspěvek slabých neprchavých kyselin ke změně SBE a pH je velmi obtížně interpretovatelný. Náboj nesený anorganickým fosfátem $[\text{Pi}^-]$ byl zvýšen u 57 % pacientů, neprokázali jsme však signifikantní korelaci mezi $[\text{Pi}^-]$ a SBE, nicméně byl patrný jasný trend, kdy zvyšující se $[\text{Pi}^-]$ bylo asociováno s poklesem SBE. Na základě multivariantní analýzy byl zřejmý významný příspěvek hyperfosfatémie k poklesu pH. I přes evidentní hypoalbuminémii jsme nepotvrdili její korelaci s pH či SBE univariantní ani multivariantní analýzou. Nicméně je třeba si uvědomit, že na skupině pacientů s poklesem GFR a rozvojem MAC nelze na základě korelací prokázat přímý alkalizační vliv hypoalbuminémie, neboť s progredujícím renálním onemocněním často dochází paralelně k rozvoji MAC, acidémie i hypoalbuminémie. S ohledem na negativní náboj nesený albuminem se přikláníme k interpretaci, že hypoalbuminémie má alkalizační efekt, který je částečně kompenzován hyperfosfatémií.

Stewartova-Fenclova analýza, ve srovnání s tradičním přístupem, stanovila diagnózu MAC navíc u 10 % pacientů. Pokud je sledována hodnota AG_{corr} i v případě normální SBE, odhalilo její zvýšení retenci aniontů slabých kyselin u poloviny z těchto 10 % a její snížení přítomnost hypoalbuminémie korigované poklesem $\text{Diff}(\text{NaCl})$ u druhé poloviny.

Neshledáváme proto rozdíl v obou analýzách, pokud v rámci tradičního hodnocení bereme v úvahu hodnotu AG korigovanou na albumin (její snížení i zvýšení) i v případě že pH, pCO_2 a SBE jsou v referenčním rozmezí.

U pacientů s CKD 3. - 4. stupně dle KDOQI klasifikace můžeme spolehlivě v rámci zjednodušení místo komplikované kalkulace UA^- použít parametr AGcorr. V případě substituce SID(app) za Diff(NaCl) je vhodné mít na paměti, že hodnota Diff(NaCl) je samozřejmě u pacientů s hyperkalémií mírně podhodnocena.

5. Hodnocení ABR u hemodialyzované skupiny

5.1. Stav ABR před hemodiafiltrací

Výsledky studií u dialyzovaných pacientů se v hodnocení sérových elektrolytů v kontextu s MAC rozcházejí. Liborio et al. zjistili, v nejrozsáhlejší studii zabývající se ABR u hemodialyzovaných pacientů ve světle Stewartovy teorie, že podíl retinovaných kyselin se na MAC uplatňuje stejnou měrou jako zvýšení chloridů, s malým příspěvkem hyperfosfatémie [92]. V dalších studiích u hemodialyzovaných a hemodiafiltrovaných pacientů byla MAC vyhodnocena jako důsledek retence kyselých katabolitů bez příspěvku hyperchlorémie [25, 93, 94].

V naší skupině HD jsme zaznamenali vysoký podíl UA^- elevace před dialýzou (43 %) a signifikantní korelace mezi UA^- a SBE ($r = -0,745$, $p < 0,001$), což byly očekávané výsledky konzistentní s ostatními studiemi. Na základě studie s CKD pacienty konzervativně léčenými jsme předpokládali také signifikantní korelaci mezi Diff(NaCl) a SBE [76]. Predialyzačně jsme zaznamenali pokles Diff(NaCl) u 44 % pacientů. Nicméně, přes toto vysoké zastoupení snížené Diff(NaCl) jsme neprokázali korelace mezi SBE a Diff(NaCl), Cl^- či Na^+ , jak jsou popisovány v jiných studiích [75, 76]. Tato diskrepance může být vysvětlena signifikantně vyšším zastoupením poklesu Diff(NaCl) před dialýzou u pacientů s MAL, způsobenou výraznější hyperchlorémií této podskupiny. V celé kohortě jsme zaznamenali negativní korelaci mezi predialyzačními koncentracemi UA^- a Cl^- , kdy chloridy byly pravděpodobně zvýšeny v rámci zachování elektroneutrality u pacientů s nízkou hodnotou UA^- .

5.2. Dialyzační roztoky, difuzní gradient a Gibbsova-Donnanova rovnováha

V celém souboru jsme oproti očekávané pozorovali u 50 % pacientů hypochlorémii (průměrné Cl^- 102,7 mmol/L). Nízká sérová koncentrace Cl^- před dialýzou je pravděpodobně

způsobena postdialyzační hypochlorémií (průměr 100,2 mmol/L) (Graf 39), ke které došlo přestože jsme použili dialyzační roztok s koncentrací Cl^- 109 – 111 mmol/L. Tuto diskrepanci je možné vysvětlit na základě rozdílu mezi koncentrací Cl^- v celé plazmě a koncentrací v její vodní frakci a na základě Gibbsovy-Donnanovy rovnováhy. Proteiny a lipidy zaujímají v plazmě obvykle okolo 7 % jejího celkového objemu. Po korekci plazmatické koncentrace chloridů na koncentraci plazmatické vodní frakce (koeficient 0,93) a po zahrnutí Donnanova koeficientu 0,96 (plazmatické proteiny nesou negativní náboj) můžeme postdialyzační koncentraci chloridů, v případě že používáme dialyzační roztok s koncentrací Cl^- 110 mmol/L, odhadnout na 98 mmol/L [124]. Toto tvrzení plně platí pro hemodialýzu, která je založena pouze na principu difuze. U hemodiafiltrace je přestup iontů mezi dialyzačním roztokem a krví pacienta ovlivněn nejen difuzí ale i konvekcí. V případě že oba procesy působí proti sobě může dojít k omezení přestupu jednotlivých solutů a výše uvedený předpoklad přestává platit [125]. Kromě toho při postdiluční hemodiafiltraci je výsledná koncentrace krve vracející se zpět do pacienta ovlivněna složením a objemem substitučního roztoku. Tyto faktory bohužel nemohly být v této studii zohledněny, protože nebyla změřena koncentrace iontů v krvi před kapilárou, za kapilárou a koncentrace za substitučním setem před návratem krve do pacienta.

5.3. Vliv koncentrace chloridů v dialyzačním roztoku na ABR

Marques et al. [94] u 30 hemodialyzovaných anurických pacientů porovnali efekt dvou dialyzačních roztoků, lišících se koncentrací chloridů, na korekci MAC. Parametry acidobazické rovnováhy byly změřeny predialyzačně, po 4 týdnech aplikace jednotlivých roztoků. Redukce chloridů byla dosažena nastavením sodíku na nižší hodnotu. U pacientů s nižší koncentrací chloridů dialyzačního roztoku došlo k významnější korekci MAC (hodnoceno před následující HD), překvapivě však ne díky poklesu chlorémie, ale díky nižší retenci aniontů silných kyselin. Pokles autoři vysvětlují pomocí Gibbsova-Donnanova efektu, zvýšením intracelulární pufrční kapacity v interdialytickém období, v důsledku nižší intracelulární koncentrace chloridů. Jako alternativní hypotézu zmiňují potenciální efekt nižší koncentrace chloridů dialyzačního roztoku na vyšší clearance aniontů silných kyselin, opět na základě Gibbsovy-Donnanovy rovnováhy. Nicméně autoři této práce neměřili výslednou koncentraci bikarbonátu po smíchání kyselé a zásadité složky dialyzačního roztoku. Z naší

zkušenosti může u některých dialyzačních přístrojů v rámci nastavení sodíku na nižší hodnotu dojít při míchání obou komponent k relativně vyššímu podílu zásadité složky (NaHCO_3), což by vedlo k vyšší postdialyzační sérové koncentraci bikarbonátu a vysvětlilo by to i vyšší sérovou koncentraci HCO_3^- před následující dialýzou.

K posouzení jejich hypotézy jsme rozdělili naši kohortu dialyzovaných pacientů na dvě skupiny dle postdialyzační sérové koncentrace Cl^- . Zjistili jsme, že pacienti ve skupině s vyšší koncentrací chloridů ($\text{Cl}^- > 100 \text{ mmol/L}$, $n = 38$) měli velmi nízkou průměrnou postdialyzační koncentraci UA^- $0,2 \text{ mmol/L}$, zatímco u skupiny s nižší koncentrací chloridů ($\text{Cl}^- < 101 \text{ mmol/L}$, $n = 30$) bylo průměrné UA^- $4,4 \text{ mmol/L}$. Navíc jsme nezaznamenali signifikantní korelaci mezi ΔSBE a ΔCl^- . V souladu s ostatními studiemi, ΔSBE korelovala jen s ΔUA^- [93, 94]. Tyto nálezy svědčí spíše pro fakt, že chloridy jsou zvýšeny v rámci zachování principu elektroneutality, což je podpořeno i výsledky po rozdělení souboru dle postdialyzační koncentrace UA^- . V podskupině s nízkou postdialyzační koncentrací UA^- ($\text{UA}^- < 2,3 \text{ mmol/L}$, $n = 35$) byla ve srovnání se skupinou s vyšší UA^- po dialýze signifikantně zvýšená koncentrace chloridů ($101,1 \text{ vs. } 99,1 \text{ mmol/L}$), bikarbonátu ($29,4 \text{ vs. } 27,1 \text{ mmol/L}$) a SBE ($5,3 \text{ vs } 2,6 \text{ mmol/L}$).

Liborio et al. popsali podobný fenomén u dialyzovaných pacientů s akutním renálním selháním, kdy skupina pacientů s vyšší predialyzační koncentrací chloridů - v porovnání s koncentrací chloridů dialyzačního roztoku – měla vyšší intradialytický nárůst SBE ve srovnání se skupinou s nižšími chloridy před dialýzou [95]. Předpoklad, že stejná koncentrace chloridů v plazmě a v dialyzačním roztoku odpovídá neutrálnímu difuznímu gradientu na dialyzační membráně, je mylná. Jak jsme popsali v předchozí kapitole 5.2, při uvažování o iontových gradientech mezi roztokem a krví na dialyzační membráně je třeba vzít v úvahu koncentraci vodní frakce plazmy (tedy bez podílu proteinů a lipidů) a Gibbsovu-Donnanovu rovnováhu. V případě kationtů se tyto fenomény neuplatňují tak výrazně, neboť působí proti sobě. V případě aniontů se však sčítají. Tzn., že při koncentraci chloridů v dialyzátu $109,5 \text{ mmol/L}$, kterou použili Liborio et al., bude v případě normální koncentrace proteinů, po zohlednění Donnanova koeficientu ($0,96$) a konverze koncentrace plazmatické vodní frakce na plazmatickou koncentraci ($0,93$), výsledná plazmatická koncentrace chloridů $97,8 \text{ mmol/L}$. To je patrné i z výsledku diskutované studie, kdy došlo k poklesu chloridémie ze 108 na 107

mmol/L, ačkoli vzhledem ke koncentraci Cl^- v dialyzátu bychom čekali intradialytický nárůst. Příliš malý pokles ze 108 na 107 mmol/L je pravděpodobně důsledkem hypoalbuminémie (průměrná predialyzační koncentrace náboje neseného albuminem $[\text{Alb}^-]$ 6,7 mmol/L) u studované skupiny pacientů s akutním renálním selháním.

Vzhledem k tomu, že predialyzační SBE byl srovnatelný u obou skupin, je z rovnice č. 22 ($\text{HCO}_3^- = (\text{Na}-\text{Cl}) - \text{AG}$) zřejmé, že ve skupině s nižšími predialyzačními chloridy musela být vyšší koncentrace UA^- , resp. AG_{corr} (bohužel autoři přesnou hodnotu zvláště pro obě skupiny neuvádí). Domníváme se, že důvodem vyššího intradialytického nárůstu SBE ve skupině s vyššími predialyzačními chloridy by mohla být kombinace hyperchloremické MAC a MAC s vyšším AG, u které probíhá intradialytická korekce MAC paralelně dvojím způsobem: eliminací UA^- a eliminací Cl^- , zatímco nárůst SBE druhé skupiny závisí především na eliminaci UA^- . Na základě této hypotézy lze předpokládat, že korekce kombinované MAC probíhá snáze než korekce MAC, u které dominuje retence UA^- .

Tato úvaha je podpořena výsledky naší skupiny HD po rozdělení do dvou podskupin dle predialyzační koncentrace chloridů na podskupinu s nižší predialyzační koncentrací chloridů ($\text{Cl}^- < 104$, $n = 39$) a podskupinu s vyšší koncentrací chloridů ($\text{Cl}^- > 103$, $n = 29$). V obou podskupinách byly srovnatelné hodnoty SBE predialyzačně, signifikantně se lišily koncentrací UA^- , která byla vyšší v podskupině s nižší koncentrací Cl^- . Postdialyzační SBE bylo signifikantně vyšší u skupiny s vyšší predialyzační koncentrací Cl^- , tedy s nižší koncentrací UA^- . U obou podskupin byl intradialytický pokles UA^- srovnatelný, zatímco pokles Cl^- byl vyšší u skupiny s vyšší predialyzační koncentrací Cl^- .

Jak je patrné z našich výsledků, hemodiafiltrace ovlivňuje plazmatickou koncentraci sodíku a chloridů, ale zachovává jejich rozdíl $\text{Diff}(\text{NaCl})$, tzn. že nemá vliv na ABR. To jsme potvrdili i analýzou plazmatických aniontů, kdy nebyly patrné signifikantní rozdíly v zastoupení chloridů v rámci plazmatického aniontového spektra před a po dialýze. Tyto nálezy jsou v souladu s předpokladem, že intradialytické změny sérové koncentrace chloridů neovlivňují ABR.

5.4. Pacienti s predialyzační MAC versus pacienti bez MAC

V rámci porovnání pacientů s MAC a bez ní jsme celou skupinu rozdělili dle predialyzační hodnoty SBE na podskupinu s vyšším SBE ($SBE > -2,6$ mmol/L, $n = 45$) a s nižším SBE ($SBE < -2,6$ mmol/L, $n = 23$). Nezaznamenali jsme signifikantní rozdíly v BMI, BSA, reziduální diuréze, interdialytických váhových přírůstcích či užívání fosfátových vazačů. Ve skupině s nižším predialyzačním SBE byla signifikantně vyšší hodnota nPCR (1,08 vs. 0,95 g/kg/den, $p = 0,03$), což v souladu s prací Wu et al. [16] vypovídá, společně s vyšší predialyzační koncentrací Pi (1,61 vs. 1,39 mmol/L, $p = 0,03$), o vyšším příjmu bílkovin této skupiny. Stejně jako Uribarri et al. [126] jsme neprokázali vztah mezi predialyzační koncentrací bikarbonátu a albuminem, kreatininem či fosfáty, což podporuje hypotézu, že inverzní vztah mezi nPCR a SBE, společně s pozitivní korelací mezi nPCR a nutričními parametry, zrcadlí efekt příjmu bílkovin na produkci H^+ spíše než nežádoucí efekt acidózy na stav nutrice. Signifikantní pokles pCO_2 před dialýzou u podskupiny s nižším predialyzačním SBE (5,01 vs 5,55 kPa, $p = 0,002$) je důsledkem respirační kompenzace MAC.

5.5. Postdialyzační metabolická alkalóza

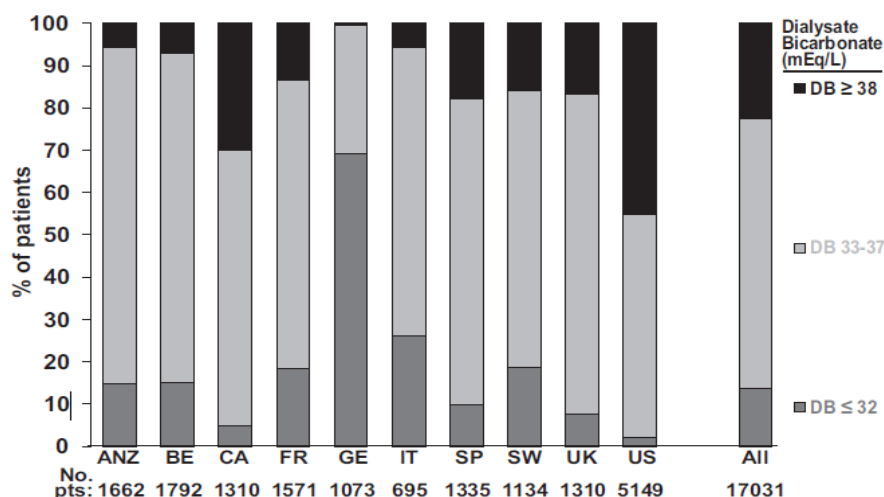
Postdialyzační MAL byla přítomna u 81 % pacientů, ostatní měli SBE v referenčním rozmezí. Zásadním faktorem postdialyzační MAL byl intradialytický pokles UA^- ze 7,5 na 2,6 mmol/L. Ze Stewartova pohledu částečně přispěl i pokles Pi z 1,47 na 0,6 mmol/L, zatímco nárůst albuminu z 39,1 na 41,5 g/L měl mírný acidifikační efekt. Pokles UA^- na 2,6 mmol/L (referenční rozmezí $6,2 \pm 2,4$) pravděpodobně nesvědčí jen pro odstranění nežádoucích retinovaných kyselin, ale i normálních endogenních aniontů, kterými mohou být např. aminokyseliny. Bommer et al. prokázal, že mírná predialyzační acidóza s koncentrací bikarbonátu 20,1 – 21 mmol/L, ve srovnání s normalními hodnotami bikarbonátu, alkalózou či závažnější acidózou před dialýzou, je asociována s relativně nižším rizikem mortality [17]. Jedno z možných vysvětlení vyšší mortality u pacientů s normální predialyzační koncentrací bikarbonátu je postdialyzační MAL. Potenciální rizika MAL, jakými jsou srdeční arytmie, hypotenze, slabost a myalgie jsou všeobecně známy. V naší skupině, kdy jsme použili relativně nízkou dialyzační koncentraci bikarbonátu 32 mmol/L, byla postdialyzační MAL přítomna u 55 (81 %) pacientů; 37 z nich mělo mírnou a 18 středně závažnou MAL. Interindividuální rozdíly v rámci intradialytické změny SBE, s průměrnou hodnotou 5,5 mmol/L ($\pm 3,26$), jsou znázorněny na Grafu 38. U 21 pacientů byl intradialytický nárůst SBE

> 7 mmol/L, u 5 z nich dokonce > 10 mmol/L. Nižší postdialyzační koncentraci HCO_3^- , než bychom očekávali při dialyzačním bikarbonátu 32 mmol/L, lze opět vysvětlit rozdílem koncentrací mezi HCO_3^- v celé plazmě a její vodní frakci a vlivem Gibbsovy-Donnanovy rovnováhy. Po korekci plazmatické koncentrace na koncentraci plazmatické vodní frakce (koeficient 0,93) a po zahrnutí Donnanova koeficientu (0,96) můžeme postdialyzační koncentraci bikarbonátu, při užití dialyzačního bikarbonátu 32 mmol/L, odhadnout na 28,6 mmol/L, průměrná hodnota v našem souboru byla 28,3 mmol/L.

Po dialýze došlo k mírnému zvýšení pCO_2 v důsledku respirační kompenzace. Na zvýšení pCO_2 se mohl podílet i přesun bikarbonátu z dialyzátu do krve s následnou tvorbou CO_2 v rámci neutralizace HCO_3^- [127] a přímý transfer CO_2 z dialyzátu do krve [128].

KDOQI – Nutrition and Bone disease guidelines doporučují predialyzační sérovou koncentraci bikarbonátu > 22 mmol/L [129]. Nicméně, doporučení pro optimální dialyzační koncentraci bikarbonátu (DHCO_3) neexistují. Tentori et al. na základě výsledků mezinárodní studie Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS), zahrnující 17 031 pacientů z 11 států (2002-2011), ve své práci sledovali DHCO_3 ve spojitosti s různými komplikacemi, mortalitou a predialyzační sérovou koncentrací HCO_3^- . Zjistili, že průměrná DHCO_3 byla 35,5 mmol/L, nejnižší průměrná koncentrace 32,2 mmol/L byla zaznamenána v Německu, nejvyšší 37 mmol/L ve Spojených Státech Amerických [130] (Obrázek 8).

Obrázek 8. Preskripce dialyzačního bikarbonátu v různých státech



ANZ, Austrálie a Nový Zéland; BE, Belgie; CA, Kanada; FR, Francie; GE, Německo; IT, Itálie; SP, Španělsko; SW, Švédsko; UK, Velká Británie; US, Spojené Státy Americké. Převzato z [130].

Autoři studii uzavírají s tím, že vyšší koncentrace dialyzačního bikarbonátu, zvl. při jeho dlouhodobé aplikaci, může přispět k nežádoucím komplikacím pravděpodobně díky rozvoji postdialyzační MAL. Pun et al. v rozsáhlé studii 43 200 hemodialyzovaných pacientů zaznamenali 510 případů srdeční zástavy v souvislosti s hemodialýzou [131]. Autoři této práce zjistili, že riziko srdeční arytmie bylo asociováno s nižší koncentrací vápníku v dialyzačním roztoku. Z důvodu prevence extraosseálních kalcifikací a adynamické kostní choroby je dnes trend ke snižování kalcia v dialyzačním roztoku [132], v kombinaci s postdialyzační alkalózou je zvýšené riziko přechodné postdialyzační hypokalcémie a hypokalémie, které mohou vyústit v maligní arytmií.

Domníváme se proto, že dialyzační koncentrace bikarbonátu by vzhledem k interindividuálním rozdílům měla být zvažována striktně individuálně. Predialyzační SBE by se mělo pohybovat při dolním limitu a postdialyzační SBE při horním limitu referenčního rozmezí. Proto je nezbytné volit DHCO_3 na základě pravidelného měření ABR před i po dialýze, abychom se vyvarovali nežádoucí postdialyzační alkalózy a nadměrných ztrát endogenních aniontů. Proti neuváženě vysokým koncentracím dialyzačního HCO_3^- také svědčí pouze slabý vztah mezi DHCO_3 a predialyzační sérovou koncentrací HCO_3^- , jak bylo zjištěno v rozsáhlé studii Tentori et al. [130]. K podobnému závěru došli i Noh et al., kteří srovnali hemodialyzační ošetření se 3 různými koncentracemi DHCO_3 (25, 30 a 35 mmol/L), aniž by pozorovali významnější rozdíly v predialyzační acidémii, zatímco u roztoků s vyšší DHCO_3 byla pozorována postdialyzační alkalóza [133].

Nežádoucí pokles SBE v interdialytickém období může být zmírněn perorálním příjmem jedlé sody [134] s ohledem na interdialytické váhové přírůstky, kdy další nálož sodíku obsaženého v NaHCO_3 může vést k rozvoji hypertenze, většímu pocitu žízně a vyššímu příjmu tekutin mezi dialýzami. Další možností jak zmírnit pokles SBE mezi dialyzačním ošetřením je redukce kyselinotvorných potravin. Dospělý člověk denně produkuje přibližně 1 mmol kyselin/kg tělesné hmotnosti v závislosti na příjmu bílkovin [113]. Ovoce a zelenina mají alkalizační efekt zatímco živočišné bílkoviny organismus acidifikují. I malá změna v dietním režimu může ovlivnit denní příjem kyselin, který se projeví na ABR [135]. Samozřejmě u nemocných se selháním ledvin je třeba při doporučení vyššího přísunu ovoce a zeleniny monitorovat potenciální rozvoj hyperkalémie a respektovat adekvátní příjem bílkovin. Goraya

et al. zaznamenali u pacientů s CKD 4. stupně dle KDOQI, že vyšší příjem ovoce a zeleniny zlepšuje metabolickou acidózu a zpomaluje progresi renální insuficience bez rozvoje hyperkalémie [136].

5.6. Srovnání tradičního a moderního přístupu u skupiny HD

Porovnáme-li oba přístupy, Stewartova-Fenclova analýza diagnostikuje MAC u 24 % pacientů, tj. o 10 % méně než tradiční analýza. V těchto případech se však SBE pohybovalo těsně pod dolní hranicí normy a SID na dolní hranici normy, proto pro klinickou praxi je tento rozdíl nepodstatný.

Na rozdíl od skupiny CKD byl tradiční analýzou, ve srovnání se Stewartovým-Fenclovým přístupem, ve skupině HD predialyzačně diagnostikován vyšší podíl MAC. K tomu přispěla vyšší hodnota $[A_{tot}]$ ve skupině HD, ve které byla vyšší průměrná hodnota $[Alb]$ i $[Pi]$, kdy opět na základě vztahu „ $SID = HCO_3^- + [A_{tot}]$ “, dochází s vyšší koncentrací $[A_{tot}]$ při stacionární koncentraci HCO_3^- , resp. SBE, ke zvýšení SID. Jak bylo popsáno výše, výpočet pro SBE nezohledňuje koncentraci proteinů.

Korelace SBE a SID je téměř identická u HD skupiny ($r = 0,855$, 95% limity shody 6,2 mmol), CKD skupiny ($r = 0,883$, 95% limity shody 8,4 mmol) a rozsáhlé skupiny 935 kriticky nemocných ($r = 0,926$, 95% limity shody 8 mmol) publikované Dubinem et al. [102]

U HD skupiny jsme potvrdili vynikající korelaci mezi AGcorr a UA^- a mezi Diff(NaCl) a SID(app). Při hodnocení Bland-Altmanovou analýzou AGcorr versus UA^- jsme však v rozdílovém grafu pozorovali heteroscedasticitu bez signifikantního trendu - s narůstajícími hodnotami byl patrný větší rozptyl. AGcorr na rozdíl od UA^- nepočítá s nábojem neseným Pi, proto jsme předpokládali, že heteroscedasticita v korelaci mezi $[UA^-]$ a AGcorr je způsobena výraznější retencí fosfátů u pacientů s vyšším UA^- , která ovlivňuje AGcorr ne však UA^- . Tento předpoklad jsme potvrdili další korekcí AGcorr na $[Pi]$, po které heteroscedasticita již nebyla patrna.

5.7. Dílčí závěry

U chronicky hemodiafiltrovaných pacientů dialyzačním a substitučním roztokem s koncentrací bikarbonátu 32 mmol/L byla predialyzační metabolická acidóza přítomna pouze u 1/3 pacientů. Příčinou byla téměř výhradně retence aniontů silných kyselin významněji vyjádřena u nemocných s vyšším příjmem bílkovin. Acidifikační efekt hyperfosfatémie byl z pohledu Stewartovy teorie víceméně kompenzován alkalizačním efektem mírné hypoalbuminémie. Na skupině pacientů s poklesem GFR a rozvojem MAC však nelze spolehlivě prokázat přímý alkalizační vliv hypoalbuminémie, neboť s progredujícím renálním onemocněním dochází paralelně k rozvoji MAC, acidémie i poklesu albuminu.

Neprokázali jsme žádný vztah mezi $\text{Diff}(\text{NaCl})$ a predialyzační MAC či intradialytickou změnou $\text{Diff}(\text{NaCl})$ a alkalizací během HD. Proto je velmi nepravděpodobné, že by koncentrace sodíku a/nebo chloridů dialyzačního roztoku ovlivňovaly ABR u hemodiafiltrovaných pacientů.

Postdialyzační metabolická alkalóza byla přítomna u 4/5 pacientů. Příčinou byla eliminace aniontů běžně neměřených silných kyselin (UA^-), které byly kompletně nahrazeny dialyzačním bikarbonátem. Lze předpokládat, že tak výrazný pokles UA^- pod normální hodnoty neznamena jen eliminaci nežádoucích aniontů, ale i běžných endogenních aniontů, kterými mohou být např. aminokyseliny. Další výzkum analyzující složení eliminovaných aniontů a potenciální klinický dopad ztráty endogenních aniontů je velmi žádoucí.

Stewartova-Fenclova analýza diagnostikovala o 10 % méně případů MAC než tradiční analýza. Nicméně obě hodnoty, SBE i SID, se pohybovaly těsně při dolní hranici referenčního rozmezí, pro klinickou praxi je proto tento rozdíl zanedbatelný.

U hemodiafiltrovaných pacientů můžeme v rámci zjednodušení zaměnit parametr $\text{SID}(\text{app})$ za $\text{Diff}(\text{NaCl})$. V případě substituce AGcorr místo UA^- , bychom měli mít na paměti, že se zvyšující se retencí fosfátů dochází ke zkreslení AGcorr, které nepřesahuje hodnotu 2 mmol/L, v klinické praxi proto lze místo UA^- užívat snadněji dostupný parametr AGcorr.

ZÁVĚR

CÍLEM TÉTO PRÁCE BYLO:

1. Zhodnocení vztahu mezi pH a SID, resp. celého plazmatického iontového spektra v souvislosti s poruchami ABR u pacientů s CKD v predialyzačním stadiu a u chronicky dialyzovaných.

Zjistili jsme, že MAC byla přítomna u 2/3 pacientů s CKD 3. - 4. stupně dle KDOQI klasifikace. Nejvýznamnějším sledovaným faktorem ve spojitosti s poklesem pH a MAC byl pokles Diff(NaCl), na kterém se kromě očekávané hyperchlorémie významně podílela i hyponatrémie. Oproti očekávání jsme neprokázali významnější podíl retinovaných aniontů běžně neměřených silných kyselin.

U pacientů chronicky hemodiafiltrovaných, s koncentrací dialyzačního bikarbonátu 32 mmol/L, byla MAC před dialýzou přítomna pouze u 1/3 pacientů. Její příčinou byla téměř výhradně retence aniontů silných kyselin. Neprokázali jsme vztah mezi Diff(NaCl) a predialyzační MAC ani mezi změnou Diff(NaCl) a alkalizací během dialýzy. Po dialýze byla u 4/5 pacientů přítomna MAL, jejíž příčinou byla nadměrná eliminace aniontů běžně neměřených silných kyselin, které byly kompletně nahrazeny dialyzačním bikarbonátem.

Lze tedy konstatovat, že u obou skupin pacientů byly v rámci metabolické komponenty ABR změny SID zcela zásadní determinantou výsledného pH. Na základě této studie nelze s jistotou hodnotit příspěvek slabých neprchavých kyselin, ale přikláníme se k závěru, že hypoalbuminémie má alkalizační efekt, který je do určité míry kompenzován acidifikačním efektem hyperfosfatémie.

2. Porovnání tradičního přístupu a moderní Stewartovy-Fenclovy analýzy při hodnocení ABR u pacientů s CKD.

Rozdíly při stanovení MAC u CKD pacientů jednotlivými přístupy se v obou skupinách pohybují okolo 10 %, především díky variabilitě sérové koncentrace albuminu a anorganických fosfátů, jejichž odchylky nejsou zohledněny při výpočtu SBE. Nicméně obě hodnoty, SBE i SID, se v těchto případech pohybovaly těsně při dolní hranici referenčního rozmezí. Pokud v rámci tradičního hodnocení zvažujeme AG s korekcí na albumin (jeho

zvýšení i případný pokles) i v případě, že pH, pCO₂ a SBE jsou v referenčním rozmezí, neshledáváme mezi tradiční a moderní analýzou významnější rozdíl pro klinickou praxi.

3. Posouzení nahraditelnosti parametrů determinujících SID dle Stewarta jejich zjednodušenou formou snadněji dostupnou v klinické praxi.

U obou skupin pacientů můžeme při klinickém hodnocení zaměnit parametry UA⁻ za AGcorr a SID(app) za Diff(NaCl). Je však třeba mít na paměti, že hodnota Diff(NaCl) je s rozvíjející se hyperkalémií mírně podhodnocena a se zvyšující se retencí fosfátů dochází k mírnému nadhodnocení AGcorr.

4. Posouzení vlivu chloridů v dialyzačním roztoku na korekci MAC u hemodialyzovaných pacientů.

Hemodiafiltrace ovlivňuje plazmatickou koncentraci sodíku a chloridů, ale zachovává jejich rozdíl Diff(NaCl), z čehož vyplývá, že nemá vliv na ABR. Tento fakt byl potvrzen analýzou plazmatických aniontů, při které jsme nezaznamenali signifikantní změny v zastoupení chloridů v rámci plazmatického aniontového spektra před a po dialýze. Domníváme se proto, že elektrolytové složení dialyzačního roztoku, v případě že je zachována adekvátní hodnota SID, nemá vliv na ABR. Případná modifikace koncentrace sodíku v rámci nastavení dialyzačního přístroje je spojena s adekvátní změnou koncentrace chloridů, SID se tudíž nemění.

VÝZNAM VÝSLEDKŮ PRO KLINICKOU PRAXI A PERSPEKTIVY DALŠÍHO VÝZKUMU

1. Domníváme se, že zjištěná významná asociace hyponatrémie s poklesem pH a MAC u pacientů v predialyzačním stadiu, může teoreticky rozšířit diferenciálně diagnostické možnosti při stanovení etiologie MAC, což by mohlo mít i své terapeutické konsekvence. Tato hypotéza vyžaduje ověření v klinické praxi.
2. Tradiční a Stewartova-Fenclova analýza jsou komplementární přístupy, zaměnitelné v případech dodržení podmínek, za kterých byly definovány. Tradiční hodnocení předpokládá normální koncentraci albuminu a fosfátů, Stewartova-Fenclova analýza vychází pouze z plazmatického kompartmentu, tedy opomíjí významný krevní pufr, kterým je hemoglobin. Dle našeho názoru, je na základě provedených analýz možné, v rámci klinické praxe (nikoli výzkumné), propojit obě analýzy při hodnocení metabolické komponenty aplikací následujících jednoduchých parametrů: 1) SBE, jenž zohledňuje celý krevní kompartment a je minimálně ovlivněn respirační komponentou; 2) AGcorr, jehož elevace nás informuje o retinovaných kyselinách se zohledněním nejvýznamnějšího plazmatického proteinu – albuminu; 3) Diff(NaCl), který může kromě dilučního/kontrakčního efektu odhalit i spoluúčast poruchy natrio-chloridového metabolismu v případech, ve kterých se tato možnost neočekává, tzn. je-li AGcorr zvýšena a Na^+ a Cl^- jsou ještě v mezích normy.
3. Nález postdialyzační metabolické alkalózy u 4/5 pacientů při koncentraci dialyzačního bikarbonátu 32 mmol/L je alarmující vzhledem k faktu, že běžně užívané koncentrace bikarbonátu se pohybují okolo 35 mmol/L, v některých státech dokonce 38-40 mmol/L. V literatuře je popisována spojitost vyšší koncentrace dialyzačního bikarbonátu s mortalitou. Při nadměrné alkalizaci, zvl. v kombinaci s nízko-kalciovým a nízko-kaliovým dialyzačním roztokem, hrozí na konci dialýzy a po dialýze riziko přechodné hypokalcémie a hypokalémie, které mohou vyústit v maligní arytmii. Z toho důvodu se domníváme, že dialyzační koncentrace bikarbonátu by vzhledem k interindividuálním rozdílům měla být zvažována přísně individuálně, za pravidelné monitorace ABR, kalía a ionizovaného kalcia nejen před, ale i po dialýze.

4. S intradialytickou alkalizací jsme zaznamenali výrazný pokles běžně neměřených aniontů silných kyselin pod normální hodnoty, což může znamenat nejen eliminaci nežádoucích aniontů, ale i odstranění běžných endogenních aniontů, kterými mohou být např. aminokyseliny. Další výzkum analyzující složení eliminovaných aniontů a potenciální klinický dopad ztráty endogenních aniontů je velmi žádoucí.
5. Domníváme se, že Diff(NaCl) je klinicky velice přínosný, snadno dostupný parametr, jehož hodnocení by se mělo stát běžnou praxí. Jeho pokles, bez znalosti acidobazických parametrů, nás teoreticky může upozornit na MAC s normálním AG, čímž mohou být odkryty některé poruchy ABR spojené se ztrátou HCO_3^- (např. renální tubulární acidózy) ve svých časných fázích bez klinických symptomů či jiných laboratorních změn. Zvýšená Diff(NaCl) nás může upozornit na metabolickou alkalózu. Tuto hypotézu je třeba ověřit v klinické praxi.

LIMITY STUDIE

1. Referenční rozmezí, vytvořená na základě kontrolní skupiny zdravých jedinců jsou velmi úzká, na čemž se jistě podílí i nízký věk kontrolní skupiny. Nicméně laboratoř FN Motol nemá stanovena referenční rozmezí pro parametry nezbytné k aplikaci Stewartovy-Fenclovy analýzy. Ještě před zahájením této práce jsme v rámci pilotní studie vytvořili kontrolní skupinu jen pro stanovení Na^+ , Cl^- a $\text{Diff}(\text{NaCl})$, která sestávala ze 60 pacientů s průměrným věkem 61 let (min 19 let, max 78 let), ambulantně vyšetřených a diagnózou bez vlivu na vnitřní prostředí a ABR. Průměrné hodnoty Na^+ 141,2 (\pm 1,9), Cl^- 104,7 (\pm 2,2) a $\text{Diff}(\text{NaCl})$ 36,6 (\pm 2,7) mmol/L, se včetně směrodatných odchylek téměř nelišily od kontrolní skupiny této práce. Nicméně lze předpokládat, že referenční rozmezí pro klasické acidobazické parametry budou u starších pacientů širší.
2. nPCR i Kt/V byly kalkulovány dle rovnic vytvořených pro anurické pacienty z toho důvodu, že jsme neměli k dispozici interdialytický sběr moči. Proto u pacientů s vyšší reziduální diurézou byly oba parametry pravděpodobně mírně podhodnoceny.

PŘEHLED LITERATURY

1. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International supplements* 2013; 3.
2. Center for Disease Control (CDC): National health and Nutrition Examination Survey (NHANES). 2005-2010.
3. Rychlík I, Lopot F. *Statistická ročenka dialyzační léčby v České republice v roce 2012*. Praha: Česká nefrologická společnost 2012.
4. Hakim RM, Lazarus JM. Biochemical parameters in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1988; 11: 238-247.
5. Widmer B, Gerhardt RE, Harrington JT, Cohen JJ. Serum electrolyte and acid base composition. The influence of graded degrees of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1099-1102.
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: 892-898.
8. Oh MS, Uribarri J, Weinstein J et al. What unique acid-base considerations exist in dialysis patients? *Semin Dial* 2004; 17: 351-364.
9. 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.
10. Raphael KL, Zhang Y, Wei G et al. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1207-1213.
11. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2395-2402.
12. Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12.
13. Frassetto L, Sebastian A. Age and systemic acid-base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1996; 51: B91-99.
14. Shah SN, Abramowitz M, Hostetter TH, Melamed ML. Serum bicarbonate levels and the progression of kidney disease: a cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 270-277.
15. Kovesdy 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: 1232-1237.
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: 70-78.
17. 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: 661-671.
18. Pometlová M. *Obecná patofyziologie*. 3. LF UK, Praha. 1996.
19. Worthley LI. Hydrogen ion metabolism. *Anaesth Intensive Care* 1977; 5: 347-360.
20. Brandis K. Acid-base physiology from <http://www.anaesthesiaMCQ.com>. In Edition 2006.
21. Kurtz I, Maher T, Hulter HN et al. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670-680.
22. Tesař V, Schück O. *Klinická nefrologie*. Praha. Grada Publishing. 2006.

23. Kurtz I, Kraut J, Ornekian V, Nguyen MK. Acid-base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294: F1009-1031.
24. Goodman AD, Lemann J, Jr., Lennon EJ, Relman AS. Production, Excretion, and Net Balance of Fixed Acid in Patients with Renal Acidosis. *J Clin Invest* 1965; 44: 495-506.
25. Uribarri J, Zia M, Mahmood J et al. Acid production in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 114-120.
26. Dass PD, Kurtz I. Renal ammonia and bicarbonate production in chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 308-314.
27. Tizianello A, De Ferrari G, Garibotto G et al. Renal metabolism of amino acids and ammonia in subjects with normal renal function and in patients with chronic renal insufficiency. *J Clin Invest* 1980; 65: 1162-1173.
28. Pitts RF. The Renal Regulation of Acid Base Balance with Special Reference to the Mechanism for Acidifying the Urine. *Science* 1945; 102: 49-54.
29. Lameire N, Matthys E. Influence of progressive salt restriction on urinary bicarbonate wasting in uremic acidosis. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 151-158.
30. Schwartz WB, Hall PW, 3rd, Hays RM, Relman AS. On the mechanism of acidosis in chronic renal disease. *J Clin Invest* 1959; 38: 39-52.
31. Relman AS. Renal Acidosis and Renal Excretion of Acid in Health and Disease. *Adv Intern Med* 1964; 12: 295-347.
32. Schambelan M, Sebastian A, Biglieri EG. Prevalence, pathogenesis, and functional significance of aldosterone deficiency in hyperkalemic patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1980; 17: 89-101.
33. Ray S, Piraino B, Chong TK et al. Acid excretion and serum electrolyte patterns in patients with advanced chronic renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 355-361.
34. Ortega LM, Arora S. Metabolic acidosis and progression of chronic kidney disease: incidence, pathogenesis, and therapeutic options. *Nefrologia* 2012; 32: 724-730.
35. May RC, Kelly RA, Mitch WE. Mechanisms for defects in muscle protein metabolism in rats with chronic uremia. Influence of metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1099-1103.
36. Mitch WE. Mechanisms for activation of proteolysis in uremia. *Adv Exp Med Biol* 1988; 240: 315-321.
37. Bailey JL, Wang X, England BK et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J Clin Invest* 1996; 97: 1447-1453.
38. Thomas SS, Mitch WE. Mechanisms stimulating muscle wasting in chronic kidney disease: the roles of the ubiquitin-proteasome system and myostatin. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 174-182.
39. Coles GA. Body composition in chronic renal failure. *Q J Med* 1972; 41: 25-47.
40. Ronco C, Kellum JA, Bellomo R. Acid-Base Problems: Basic Physiology, in *Critical Care Nephrology*, 2nd Edition. Philadelphia. Elsevier. 2008.
41. 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.
42. Movilli E, Viola BF, Camerini C et al. Correction of metabolic acidosis on serum albumin and protein catabolism in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2009; 19: 172-177.
43. Bushinsky DA. Acidosis and bone. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 40-52.
44. Lemann J, Jr., Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-1614.

45. Lemann J, Jr., Bushinsky DA, Hamm LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F811-832.
46. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-448.
47. Kraut JA, Mishler DR, Singer FR, Goodman WG. The effects of metabolic acidosis on bone formation and bone resorption in the rat. *Kidney Int* 1986; 30: 694-700.
48. Chan YL, Savdie E, Mason RS, Posen S. The effect of metabolic acidosis on vitamin D metabolites and bone histology in uremic rats. *Calcif Tissue Int* 1985; 37: 158-164.
49. 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: 627-631.
50. Coen G, Mazzaferro S, Ballanti P et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degrees of predialysis chronic renal failure: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 813-819.
51. Coen G, Manni M, Addari O et al. Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21: 375-382.
52. Liao MT, Sung CC, Hung KC et al. Insulin resistance in patients with chronic kidney disease. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 691369.
53. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int* 1998; 54: 603-607.
54. Mak RH. Insulin and its role in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 355-362.
55. Brungger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol* 1997; 272: F648-653.
56. Disthabanchong S, Treeruttanawanich A. Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 549-556.
57. Wiederkehr MR, Kalogiros J, Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1190-1197.
58. Spaulding SW, Gregerman RI. Free thyroxine in serum by equilibrium dialysis: effects of dilution, specific ions and inhibitors of binding. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34: 974-982.
59. Gadola L, Noboa O, Marquez MN et al. Calcium citrate ameliorates the progression of chronic renal injury. *Kidney Int* 2004; 65: 1224-1230.
60. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76: 667-675.
61. Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS. Ammonium excretion in chronic metabolic acidosis: benefits and risks. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 267-271.
62. Wesson DE, Simoni J. Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. *Kidney Int* 2010; 78: 1128-1135.
63. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-2084.
64. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int* 2010; 77: 617-623.

65. Rossier A, Bullani R, Burnier M, Teta D. [Sodium bicarbonate to slow the progression of chronic kidney disease]. *Rev Med Suisse* 2011; 7: 478-482.
66. Siggaard-Andersen O. The van Slyke equation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977; 146: 15-20.
67. Witte DL, Rodgers JL, Barrett DA, 2nd. The anion gap: its use in quality control. *Clin Chem* 1976; 22: 643-646.
68. Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů s klinickými případy. Praha. Grada Publishing. 2013.
69. Stewart PA. Independent and dependent variables of acid-base control. *Respir Physiol* 1978; 33: 9-26.
70. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983; 61: 1444-1461.
71. Corey HE. Stewart and beyond: new models of acid-base balance. *Kidney Int* 2003; 64: 777-787.
72. Sirker AA, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED. Acid-base physiology: the 'traditional' and the 'modern' approaches. *Anaesthesia* 2002; 57: 348-356.
73. Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2246-2251.
74. Schück O, Matoušovic K. Vztah mezi pH a diferencí silných iontů (SID) ve vnitřním prostředí *Klin Biochem Metab.* 2005; 34: 32-35.
75. Story DA, Tosolini A, Bellomo R et al. Plasma acid-base changes in chronic renal failure: a Stewart analysis. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 961-965.
76. Havlin J, Matoušovic K, Schuck O et al. [Pathophysiology of metabolic acidosis in patients with reduced glomerular filtration rate according to Stewart-Fencel theory]. *Vnitr Lek* 2009; 55: 97-104.
77. Figge J, Jabor A, Kazda A, Fencel V. Anion gap and hypoalbuminemia. *Crit Care Med* 1998; 26: 1807-1810.
78. Corey HE. The anion gap (AG): studies in the nephrotic syndrome and diabetic ketoacidosis (DKA). *J Lab Clin Med* 2006; 147: 121-125.
79. McAuliffe JJ, Lind LJ, Leith DE, Fencel V. Hypoproteinemic alkalosis. *Am J Med* 1986; 81: 86-90.
80. Schück O. Poruchy metabolismu vody a elektrolytů v klinické praxi. Praha. Grada Publishing. 2000.
81. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 978-993.
82. Morris RC, Jr., McSherry E. Symposium on acid-base homeostasis. Renal acidosis. *Kidney Int* 1972; 1: 322-340.
83. Rocktaschel J, Morimatsu H, Uchino S et al. Impact of continuous veno-venous hemofiltration on acid-base balance. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 19-25.
84. Moviati M, van den Boogaard M, Intven F et al. Stewart analysis of apparently normal acid-base state in the critically ill. *J Crit Care*.
85. Rocktaschel J, Morimatsu H, Uchino S et al. Acid-base status of critically ill patients with acute renal failure: analysis based on Stewart-Figge methodology. *Crit Care* 2003; 7: R60.
86. Maciel AT, Park M, Macedo E. Physicochemical analysis of blood and urine in the course of acute kidney injury in critically ill patients: a prospective, observational study. *BMC Anesthesiol* 13: 31.
87. Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA et al. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2733-2739.

88. Moviat M, van Haren F, van der Hoeven H. Conventional or physicochemical approach in intensive care unit patients with metabolic acidosis. *Crit Care* 2003; 7: R41-45.
89. Morimatsu H, Toda Y, Egi M et al. Acid-base variables in patients with acute kidney injury requiring peritoneal dialysis in the pediatric cardiac care unit. *J Anesth* 2009; 23: 334-340.
90. Story DA, Morimatsu H, Bellomo R. Hyperchloremic acidosis in the critically ill: one of the strong-ion acidoses? *Anesth Analg* 2006; 103: 144-148, table of contents.
91. Liborio AB, Leite TT. Disturbances in Acid-Base Balance in Patients on Hemodialysis, in *Hemodialysis*. InTech. 2013
92. Liborio AB, Daher EF, de Castro MC. Characterization of acid-base status in maintenance hemodialysis: physicochemical approach. *J Artif Organs* 2008; 11: 156-159.
93. Hernandez Jaras J, Rico Salvador I, Torregrosa de Juan E et al. [Does Stewart-Fencl improve the evaluation of acid-base status in stable patients on hemodiafiltration?]. *Nefrologia* 2010; 30: 214-219.
94. Marques FO, Liborio AB, Daher EF. Effect of chloride dialysate concentration on metabolic acidosis in maintenance hemodialysis patients. *Braz J Med Biol Res* 2010; 43: 996-1000.
95. Liborio AB, da Silva Alexandre C, Noritomi DT et al. Impact of chloride balance in acidosis control: the Stewart approach in hemodialysis critically ill patients. *J Crit Care* 2006; 21: 333-338.
96. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 Suppl 1: S2-90.
97. Narins RG, Emmett M. Simple and mixed acid-base disorders: a practical approach. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 161-187.
98. Miller DR, *Miller's Anesthesia*, Sixth Edition; Volume 1; 1994; Elsevier Health Sciences; ISBN-13: 978-0443089060.
99. Schlichtig R, Grogono AW, Severinghaus JW. Human PaCO₂ and standard base excess compensation for acid-base imbalance. *Crit Care Med* 1998; 26: 1173-1179.
100. Mallat J, Barrailler S, Lemyze M et al. Use of sodium-chloride difference and corrected anion gap as surrogates of Stewart variables in critically ill patients. *PLoS One* 2013; 8: e56635.
101. Nagaoka D, Nassar Junior AP, Maciel AT et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio as strong ion difference surrogates in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 25: 525-531.
102. Dubin A, Meneses MM, Masevicius FD et al. Comparison of three different methods of evaluation of metabolic acid-base disorders. *Crit Care Med* 2007; 35: 1264-1270.
103. Masevicius FD, Dubin A. Has Stewart approach improved our ability to diagnose acid-base disorders in critically ill patients? *World J Crit Care Med* 2015; 4: 62-70.
104. Kellum JA, Bellomo R, Kramer DJ, Pinsky MR. Etiology of metabolic acidosis during saline resuscitation in endotoxemia. *Shock* 1998; 9: 364-368.
105. Doberer D, Funk GC, Kirchner K, Schneeweiss B. A critique of Stewart's approach: the chemical mechanism of dilutional acidosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 2173-2180.
106. Rastegar A. Clinical utility of Stewart's method in diagnosis and management of acid-base disorders. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1267-1274.
107. Kellum JA. Clinical review: reunification of acid-base physiology. *Crit Care* 2005; 9: 500-507.
108. Wooten EW. Science review: quantitative acid-base physiology using the Stewart model. *Crit Care* 2004; 8: 448-452.
109. Kofranek J. Komplexní model acidobazické rovnováhy. In *MEDSOFT* 2009. (Milena Ziehamlová Ed.) Praha: Agentura Action M, Praha 2008, str. 23-60. ISBN 978-80-904326-0-4. 2009.

110. Kofranek J, Andrlík M, Matoušek S. Bilanční přístup k modelování acidobazické rovnováhy a přenosu krevních plynů : Seminář Medsoft 2006, Nupaky, 21.-22.3. 2006. Sborník příspěvků. 2006.
111. Havlin J, Matoušovic K, Schuck O et al. The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1719; author reply 1721-1712.
112. Kriz J, Schuck O, Horackova M. Hyponatremia in spinal cord injury patients: new insight into differentiating between the dilution and depletion forms. *Spinal Cord* 2015; 53: 291-296.
113. Klaboč J, Opatrna S, Matoušovic K, Schuck O. [End stage of chronic kidney disease and metabolic acidosis]. *Vnitr Lek* 2012; 58: 519-524.
114. Klaboč J, Opatrna S, Matoušovic K et al. Acid-base balance in peritoneal dialysis patients: a Stewart-Fencl analysis. *Ren Fail* 2009; 31: 625-632.
115. Pushkin A, Kurtz I. SLC4 base (HCO₃⁻, CO₃²⁻) transporters: classification, function, structure, genetic diseases, and knockout models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F580-599.
116. Amlal H, Chen Q, Greeley T et al. Coordinated down-regulation of NBC-1 and NHE-3 in sodium and bicarbonate loading. *Kidney Int* 2001; 60: 1824-1836.
117. Frassetto LA, Morris RC, Jr., Sebastian A. Dietary sodium chloride intake independently predicts the degree of hyperchloremic metabolic acidosis in healthy humans consuming a net acid-producing diet. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293: F521-525.
118. Frings-Meuthen P, Baecker N, Heer M. Low-grade metabolic acidosis may be the cause of sodium chloride-induced exaggerated bone resorption. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 517-524.
119. McDonough AA. Mechanisms of proximal tubule sodium transport regulation that link extracellular fluid volume and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298: R851-861.
120. Sebastian A, Schambelan M, Lindenfeld S, Morris RC, Jr. Amelioration of metabolic acidosis with fludrocortisone therapy in hyporeninemic hypoaldosteronism. *N Engl J Med* 1977; 297: 576-583.
121. Watson PD. Modeling the effects of proteins on pH in plasma. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 86: 1421-1427.
122. Rossing TH, Maffeo N, Fencl V. Acid-base effects of altering plasma protein concentration in human blood in vitro. *J Appl Physiol* (1985) 1986; 61: 2260-2265.
123. Wilkes P. Hypoproteinemia, strong-ion difference, and acid-base status in critically ill patients. *J Appl Physiol* 1998; 84: 1740-1748.
124. Havlin J, Schück O, Matoušovic K. A "lingering mystery" of postdialysis serum bicarbonate concentration. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 1000-1001.
125. Feriani M. Acid-base homeostasis with the high convective dialysis treatments. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 7: vii26-30; discussion vii56-27.
126. Uribarri J, Levin NW, Delmez J et al. Association of acidosis and nutritional parameters in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 493-499.
127. Symreng T, Flanigan MJ, Lim VS. Ventilatory and metabolic changes during high efficiency hemodialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1064-1069.
128. Sombolos KI, Bamichas GI, Christidou FN et al. pO₂ and pCO₂ increment in post-dialyzer blood: the role of dialysate. *Artif Organs* 2005; 29: 892-898.
129. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.

130. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 738-746.
131. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 797-803.
132. Gotch FA. Pro/Con debate: the calculation on calcium balance in dialysis lowers the dialysate calcium concentrations (pro part). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2994-2996.
133. Noh US, Yi JH, Han SW, Kim HJ. Varying Dialysate Bicarbonate Concentrations in Maintenance Hemodialysis Patients Affect Post-dialysis Alkalosis but not Pre-dialysis Acidosis. *Electrolyte Blood Press* 2007; 5: 95-101.
134. Movilli E, Gaggia P, Camerini C et al. Effect of oral sodium bicarbonate supplementation on interdialytic weight gain, plasma sodium concentrations and predialysis blood pressure in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005; 23: 379-383.
135. Remer T. Influence of diet on acid-base balance. *Semin Dial* 2000; 13: 221-226.
136. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 371-381.

DODATEK DIZERTAČNÍ PRÁCE

1. SEZNAM PUBLIKACÍ AUTORA PRÁCE

1.1. Publikace, které jsou podkladem dizertační práce

a/ s IF:

Acid-base disorders associated with serum electrolyte patterns in patients on hemodiafiltration. Havlín Jan, Schüeck Otto, Charvát Jiří, Slabý Kryštof, Horáčková Miroslava, Klaboch Jan, Ságova Michaela, Vaňková Světlana, Matoušovic Karel. *Nephrologie & Therapeutique*, No. NEPHRO-D-15-00016R1, přijato k tisku 29.4.2015, **IF 0,553**.

Acid-base balance in peritoneal dialysis patients: A Stewart-Fencl analysis. Jan Klaboch, Sylvie Opatrná, Karel Matoušovic, Frantisek Šefrna, Jan Havlín, Otto Schüeck. *Ren Fail.* 2009;31(8):625-32. doi: 10.3109/08860220903134076, **IF 0,78**.

A "lingering mystery" of postdialysis serum bicarbonate concentration. Havlin J, Schüeck O, Matoušovic K. *Am J Kidney Dis.* Dec 2014;64(6):1000-1001., **Letter to editor, IF 5,76**.

The use of sodium-chloride difference and chloride-sodium ratio in the evaluation of metabolic acidosis in critically ill patients. Havlin J, Matoušovic K, Schuck O, Charvat J, Horackova M. Eur J Pediatr. 2012 Sep 22, **Letter to editor, IF 1,98.**

b/ bez IF:

Patofyziologie vzniku metabolické acidózy u pacientů se sníženou glomerulární filtrací z hlediska Stewartovy-Fenclovy teorie. Havlín J, Matoušovi K., Schuck O. et al. Vnitr Lek. 2009 Feb;55(2):97-104.

1.2. Publikace, bez vztahu k tématu k dizertaci

a/ s IF:

The significance of plasma adrenomedullin and calcitonin gene-related peptide concentration in patients with Type 2 diabetes mellitus who are treated for cardiovascular risk factors. Charvat J, Svab P, Havlin J, Bilek R, Zamrazil V. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(2):154-8. **IF 0,94.**

Effects of high-tone external muscle stimulation on renal function in healthy volunteers. Peckova M, Havlin J, Charvat J, Horackova M, Schück O. Clin Nephrol. 2013 Jan; 79 Suppl 1:S34-6. **IF 1,23.**

Lactic acidosis in medical ICU - the role of diabetes mellitus and metformin. Hloch O, Charvat J, Masopust J, Havlin J. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(8):792-5. **IF 0,94.**

The association of heart rate variability examined in supine and standing position with ambulatory blood pressure monitoring in anorexia nervosa. Palova S, Havlin J, Charvat J. Neuro Endocrinol Lett. 2012;33(2):196-200. **IF 0,94.**

Spontaneous jugular vein thrombosis. Chlumský J., Havlín J. Acta Cardiologica 2009 Oct;64(5):689-91. **IF 0,56.**

b/ bez IF:

Warfarinem indukovaná nekróza kůže. Chlumský J, Havlín J. Prakt. Lék. 2013; 93(4): 90–92.

Odchyly metabolických složek acidobáze při ledvinné nedostatečnosti. Matoušovic K., Havlín J., Schuck O., Horáčková M., Charvat J, Kvapil M. Česko-Slovenská pediatrie 2007, 62 (č. 5), s. 322-323