

# Acidose metabólica em pacientes em hemodiálise: uma revisão

## Metabolic acidosis in hemodialysis patients: a review

### Autores

Luiza Raksa Rezende <sup>1</sup>  
Pablo Brandão de Souza <sup>1</sup>  
Giselly Rosa Modesto  
Pereira <sup>1</sup>  
Jocemir Ronaldo Lugon <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal Fluminense.

### RESUMO

A acidose metabólica é altamente prevalente em pacientes em hemodiálise. A doença está associada com mortalidade aumentada e os seus efeitos deletérios já estão presentes na fase pré-diálise da doença renal crônica. A acidose metabólica tem sido associada a progressão da doença renal crônica, alterações no metabolismo das proteínas e da glicose, doenças ósseas e musculares e enfermidades cardiovasculares. Atualmente, o controle da acidose metabólica em hemodiálise está voltado principalmente para o suprimento de bicarbonato durante a sessão de diálise, porém, mais estudos são necessários para definir o bicarbonato sérico alvo ideal e a melhor concentração de bicarbonato do banho. O artigo revisa os aspectos fisiopatológicos e epidemiológicos da acidose metabólica em pacientes em hemodiálise e também aborda seus efeitos adversos e tratamento.

**Palavras-chave:** acidose; diálise renal; bicarbonatos.

### ABSTRACT

Metabolic acidosis is highly prevalent in hemodialysis patients. The disorder is associated with increased mortality and its deleterious effects are already present in the predialysis phase of chronic kidney disease. Metabolic acidosis has been linked to progression of chronic kidney disease, changes in protein and glucose metabolism, bone and muscle disorders and cardiovascular disease. At present, the control of metabolic acidosis in hemodialysis is mainly focused on the supply of bicarbonate during dialysis session, but further studies are needed to set the optimum target serum bicarbonate and the best concentration of the bicarbonate dialysate. The present study reviews pathophysiological and epidemiological aspects of metabolic acidosis in hemodialysis patients and also addresses its adverse effects and treatment.

**Keywords:** acidosis; renal dialysis; bicarbonates.

### INTRODUÇÃO

A doença renal terminal (DRT), que pode ser tratada com diálise ou transplante, é uma problema global de saúde pública. Sua incidência se elevou nos últimos anos, onerando substancialmente os sistemas de atenção à saúde do mundo.<sup>1,2</sup> Deve-se notar que a mortalidade de pacientes em diálise permanece elevada em comparação à da população geral, com cerca de metade dos pacientes indo a óbito por doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

No Brasil, por exemplo, segundo o Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica de 2014, o número total estimado de pacientes em diálise era 100.397. As estimativas nacionais das taxas de prevalência

e incidência de diálise chegaram a 499 e 170 pacientes por milhão da população, respectivamente. A taxa anual bruta de mortalidade foi 17,9%. Nos últimos três anos, o número absoluto de pacientes em diálise aumentou a taxas anuais de 3%.<sup>4</sup>

A presença de acidose metabólica e sua associação com mortalidade em pacientes em diálise foi assunto de várias publicações,<sup>5-8</sup> como demonstrado na Tabela 1. A real extensão deste problema no Brasil é desconhecida, uma vez que em 1996 a agência reguladora dos procedimentos de diálise publicou uma portaria suspendendo a medição obrigatória de bicarbonato em pacientes em terapia renal substitutiva

Data de submissão: 5/10/2016.  
Data de aprovação: 26/10/2016.

**Correspondência para:**  
Jocemir Ronaldo Lugon.  
Hospital Universitário Antonio  
Pedro/Universidade Federal  
Fluminense.  
Rua Marquês de Paraná, 303,  
Niterói, RJ, Brasil.  
CEP: 24033-900.  
E-mail: jr lugon@id.uff.br

DOI: 10.5935/0101-2800.20170053

**TABELA 1** ESTUDOS SELECIONADOS EM QUE FOI AVALIADO O IMPACTO DA ACIDOSE METABÓLICA SOBRE A MORTALIDADE DE PACIENTES EM DIÁLISE

	Delineamento do estudo	Efeitos sobre mortalidade (Sim/Não)	Principais resultados
Vashistha <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Observacional, retrospectivo, multicêntrico, n = 121.351 (Banco de dados: DaVita)	Sim	Aumento de 15-35% no risco de mortalidade para pacientes com bicarbonato < 22mEq/L.
Bommer <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Observacional, prospectivo, multicêntrico, n = 7,140 (Banco de dados: DOPPS I)	Sim	Elevação de até 48% no risco de mortalidade para pacientes com bicarbonato sérico pré-dialítico na sessão do meio de semana < 18mEq/L ou ≥ 27mEq/L.
Yamamoto <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Observacional, retrospectivo, multicêntrico, n = 15,132 (Banco de dados: Registro Japonês de Dados Renais)	Não	Aumento de 36% no risco de mortalidade para pacientes com pH pré-dialítico > 7,40. Não foi identificada associação entre níveis séricos de bicarbonato antes ou após a diálise com mortalidade.
Tentori <i>et al.</i> <sup>8</sup>	Observacional, prospectivo, multicêntrico, n = 17,031 (Banco de dados: DOPPS II)	Sim	Aumento médio de 30% no risco de mortalidade de pacientes com bicarbonato sérico pré-dialítico ≤ 17mEq/L.

(TRS).<sup>9</sup> As diretrizes públicas mais recentes recomendam que o bicarbonato seja medido a cada seis meses (estágio 4) ou trimestralmente (estágio 5), apenas em pacientes submetidos a tratamento não-dialítico,<sup>10</sup> mantendo a medição deste parâmetro como não obrigatória para pacientes em TRS.

#### FISIOPATOLOGIA DA ACIDOSE METABÓLICA

A acidose metabólica pode ser definida como uma enfermidade caracterizada pela elevação absoluta ou relativa da concentração corporal de íons de hidrogênio acompanhada da redução do bicarbonato sérico. O corpo humano adulto produz 1 mEq/kg de peso corporal de ácidos livres endógenos diariamente (na população pediátrica o valor chega a 2-3 mEq/kg de peso corporal).<sup>11</sup> O equilíbrio ácido no corpo depende fundamentalmente da qualidade e quantidade de ácidos (principalmente derivados de proteínas) e bases (oriundas de frutas e vegetais) consumidos na dieta e do volume eliminado de ácidos.<sup>12</sup> O ácido produzido pelo metabolismo é excretado principalmente por duas vias: os pulmões, responsáveis pela eliminação dos ácidos voláteis; e os rins, pelos ácidos não-voláteis.

Os ácidos endógenos produzidos são neutralizados pelo tamponamento corporal, que inclui substâncias como o bicarbonato, que é reabsorvido pelos glomérulos, assistindo na manutenção do equilíbrio ácido-base. A capacidade dos rins de excretar ácidos e reabsorver bicarbonato é reduzida quando a taxa de

filtração glomerular (TFG) fica abaixo de 40-50 ml/min, ponto em que a instauração da acidose metabólica geralmente ocorre.<sup>13-15</sup>

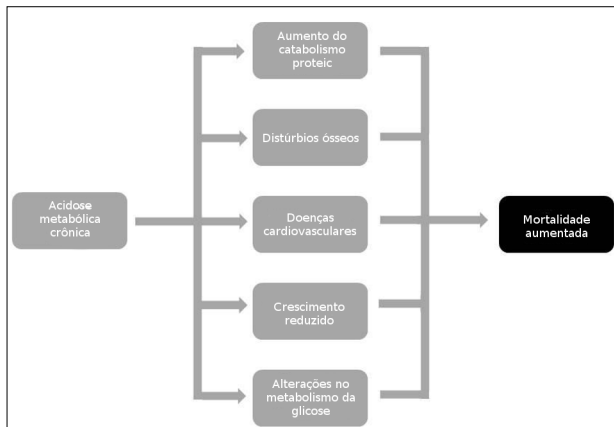
A acidose metabólica pode ser deflagrada por três mecanismos principais: elevações na geração de ácidos, perda de bicarbonato e redução da excreção renal de ácidos. Em pacientes com DRT, o principal mecanismo envolvido é a redução da excreção renal de íons de hidrogênio.<sup>16</sup>

Na hemodiálise, os fatores que podem concebivelmente contribuir para a piora da acidose metabólica incluem baixo ganho de bicarbonato na diálise (causado por nível inadequado de bicarbonato no dialisato, programação inadequada da diálise ou absenteísmo), consumo elevado de proteínas ou perda gastrointestinal de bicarbonato.<sup>17,18</sup>

#### DISTÚRBIOS RELACIONADOS À ACIDOSE METABÓLICA

Os efeitos deletérios da acidose metabólica já se manifestam na fase pré-dialítica da doença renal crônica. Apesar de escapar aos objetivos da presente análise, vale observar que vários estudos colocam a acidose metabólica como um fator nefrotóxico associado à progressão da doença renal crônica.<sup>19-22</sup> Acredita-se que o mecanismo envolva a geração intersticial aumentada de amônia (com a ativação da via do complemento), a produção aumentada local de endotelina e a ativação do SRAA. Estes fatores promoveriam a fibrose renal intersticial e a aceleração da perda de

**Figura 1.** Consequências de longo prazo da acidose metabólica crônica.



néfrons. Talvez mais importantes sejam os relatos da associação entre presença de acidose metabólica e mortalidade elevada, mesmo no estágio pré-dialítico da DRC.<sup>23</sup> Os efeitos adversos da acidose metabólica crônica são resumidos na Figura 1.

#### DISTÚRBIOS ÓSSEOS

As alterações minerais e ósseas que ocorrem na presença de acidose metabólica sugerem que a enfermidade atue como um tamponamento de prótons. Em consonância com esta observação, há reduções nos sódio e no potássio ósseo (indicando troca de prótons), no carbonato ósseo (sugerindo consumo do tampão) e elevação do cálcio sérico.<sup>24</sup>

Aumentos da calciúria também são observados sem elevações paralelas na absorção intestinal de cálcio, sugerindo que o tecido ósseo seja a fonte do cálcio excretado. Estudos *in vitro* indicam que durante a acidose metabólica aguda o efluxo inicial de cálcio ósseo é causado por dissolução físico-química, enquanto que após 24 a 48 horas ele é predominantemente mediado pelas células. Há elevação na concentração de prostaglandinas, estimulando a atividade dos osteoclastos e inibindo os osteoblastos.<sup>25</sup> A acidose pode ainda contribuir para o distúrbio mineral e ósseo da doença renal crônica.<sup>26</sup>

Em populações pediátricas, a acidose metabólica crônica pode levar a retardo do crescimento. Este fenômeno ainda não é completamente compreendido, mas pode envolver a perturbação do eixo hormônio do crescimento/IGF-1, cujos níveis séricos são reduzidos, resultando na redução do anabolismo proteico.<sup>27,28</sup>

#### EFEITOS SOBRE CATABOLISMO PROTEICO

A acidose metabólica também foi associada a aumentos do catabolismo proteico e à consequente perda

de massa muscular, que pode estar associada a elevações da morbimortalidade nos pacientes em hemodiálise.<sup>29-31</sup> Neste contexto, o aumento do catabolismo proteico parece desempenhar um papel mais importante do que a redução da síntese de proteínas.<sup>32</sup> O principal mecanismo subjacente à degradação muscular na acidose metabólica envolve a via da ubiquitina-proteassoma. Fisiologicamente, este sistema é a principal via degradadora de proteínas da musculatura esquelética. Na presença de acidose, ocorre a expressão aumentada de ubiquitina no RNAm, a elevação do número de subunidades de proteassoma e a regulação para cima do sistema, levando à exacerbação da degradação proteica.<sup>33-35</sup>

Outro fator que parece contribuir para a sarcopenia é o aumento da produção endógena de glicocorticoides em pacientes com acidose metabólica crônica.<sup>36</sup> Os glicocorticoides se ligam à fosfatidilinositol 3-quinase, suprimindo a fosforilação da proteína Akt (essencial para a síntese de proteínas de sinalização intracelular).<sup>37</sup> A redução das proteínas Akt fosforiladas leva à redução da síntese proteica e, conseqüentemente, à perda de massa muscular.

Ainda no mesmo contexto, a insulina exerce ação anabólica ao elevar o consumo de glicose por parte das células musculares e inibir a proteólise. Estudos recentes sugerem que a presença de acidose metabólica pode inibir os efeitos catabólicos da insulina, contribuindo assim para a redução da massa muscular dos pacientes com doença renal crônica. Esta resistência à insulina independe da gordura corporal e pode ser fator de risco para o desenvolvimento de *diabetes mellitus* tipo 2.<sup>38-40</sup>

#### EFEITOS HEMODINÂMICOS

A acidose metabólica afeta diretamente a função cardíaca. O mecanismo exato por meio do qual a acidose perturba o estado inotrópico do coração ainda é desconhecido. Reduções do pH para valores inferiores a 7,2 inibem o transportador da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase e causam redução no potencial de ação dos cardiomiócitos, resultando em redução da força das contrações musculares e em insuficiência cardíaca.<sup>41</sup>

Outro mecanismo deflagrado pela acidose igualmente relacionado à insuficiência cardíaca está associado ao cálcio: os íons de hidrogênio competem com os de cálcio para se ligarem à troponina das células do miocárdio; na presença de altas concentrações de hidrogênio, um percentual menor de cálcio se liga à troponina, perturbando a interação entre actina

e miosina e levando a reduções da contratilidade cardíaca.<sup>42</sup>

Outro evento hemodinâmico associado diretamente à acidose é a vasodilatação causada pela elevação dos níveis séricos de óxido nítrico.<sup>43</sup> A vasodilatação induzida pelo óxido nítrico é exacerbada pela influência direta do baixo pH sobre a resistência vascular periférica e pela resposta vascular às catecolaminas.<sup>42</sup>

#### INFLAMAÇÃO SISTÊMICA E ATEROSCLEROSE

A acidose metabólica crônica está associada ao surgimento de inflamação sistêmica e a suas consequências deletérias para o corpo humano: anorexia, desnutrição, aterogênese acelerada e incidência aumentada de doenças cardiovasculares.<sup>3,44,45</sup> Macrófagos em ambientes ácidos começam a produzir quantidades maiores de fator de necrose tumoral- $\alpha$  e interleucinas, que deflagram reações inflamatórias.<sup>46</sup> Além disso, a insuficiência renal por si própria está associada à elevação nos níveis de citocinas circulantes, que também contribui para o desenvolvimento do processo inflamatório.<sup>47</sup>

A acidose metabólica crônica pode ainda ser o mecanismo deflagrador da maioria dos mecanismos subjacentes à síndrome MIA (desnutrição, inflamação e aterosclerose), conhecida por acometer pacientes em hemodiálise.<sup>44</sup> Pacientes com acidose metabólica crônica exibem permeabilidade endotelial aumentada e desenvolvimento acelerado de aterosclerose. Necrópsias<sup>48</sup> e estudos clínicos<sup>49</sup> demonstraram que placas ateroscleróticas em artérias coronarianas ocorrem mais comumente em pacientes em hemodiálise comparados à população geral. Um estudo experimental identificou que coelhos acidóticos apresentavam permeabilidade endotelial aumentada<sup>43</sup>. Tal elevação na permeabilidade endotelial leva à retenção de colesterol LDL oxidado na íntima das artérias e pode contribuir para a progressão da aterosclerose.<sup>50</sup>

#### TRATAMENTO

O sustentáculo do tratamento da acidose metabólica crônica em pacientes com doença renal terminal é a oferta de bicarbonato exógeno. O bicarbonato é normalmente é ofertado no dialisato durante as sessões de diálise e, caso necessário, por via oral. O alvo para o nível sérico de bicarbonato recomendado pelo KDOQI<sup>51</sup> é de pelo menos 22 mEq/L imediatamente antes da sessão de hemodiálise, mas a recomendação não especifica se o número se refere à primeira sessão

da semana ou à sessão do meio da semana. Uma revisão recente sobre esta questão,<sup>52</sup> fundamentada em um amplo estudo observacional,<sup>6</sup> comenta que a melhor sobrevida foi conseguida com bicarbonato antes da sessão do meio da semana entre 18 e 21 mEq/L.

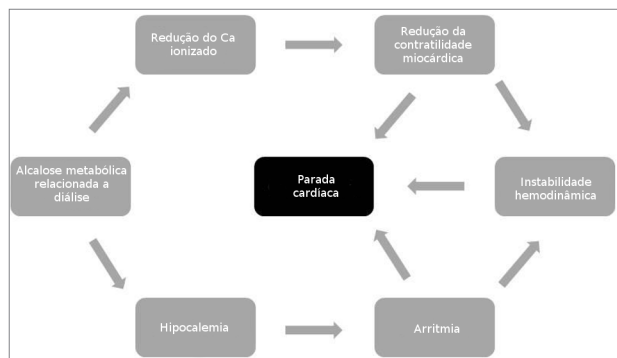
A hemodiálise é atualmente a principal via de fornecimento de bicarbonato e controle da acidose. Sessenta e cinco por cento do bicarbonato no dialisato cruza a membrana em uma passagem pelo filtro. Este elevado percentual é responsável pela rápida elevação do bicarbonato sérico observada nas duas primeiras horas de diálise; durante o restante da sessão de hemodiálise, o bicarbonato se eleva apenas discretamente ou permanece estável. Ao final do tratamento a alcalinidade fica cerca de 4-7 mEq/L menor que o dialisato com bicarbonato. A causa provável para tal estabilização ao final da HD é a redução do gradiente de concentração de bicarbonato e, talvez, a elevação da produção de ácidos orgânicos por conta do rápido aumento da alcalinidade.<sup>53,54</sup>

Teoricamente, a prescrição de dialisato com bicarbonato deve ser individualizada segundo os níveis séricos de bicarbonato de cada paciente. Esta estratégia é adotada em alguns centros, particularmente aqueles localizados em países desenvolvidos,<sup>8</sup> mas exige atenção mais personalizada da parte da equipe clínica e apresenta maiores dificuldades de aplicação enquanto procedimento de rotina. Com efeito, a realidade para a maioria dos centros de diálise é a prescrição padronizada daquilo que é considerado aceitável para a média da população de cada clínica. Contudo, considerando as diferenças nutricionais e o estado catabólico de cada paciente, é improvável que um único padrão seja capaz de adequadamente tratar todos os pacientes.

Atualmente, as limitações do tratamento dialítico no controle da acidose metabólica resultam em uma alta frequência deste distúrbio em pacientes com DRT. Possíveis estratégias para aprimorar o desempenho do tratamento dialítico no tocante ao controle da acidose metabólica incluem a elevação da concentração de bicarbonato no dialisato<sup>54,55</sup> e sessões de diálise mais frequentes ou mais longas.<sup>56</sup> Um processo de modelagem em que a concentração de bicarbonato no dialisato varia ao longo da sessão já foi testado, sem contudo apresentar benefícios claros em relação à hemodiálise tradicional.<sup>54,57</sup>

Há ampla variação nas concentrações de bicarbonato entre os países, com valores indo de  $32,2 \pm 2,3$

**Figura 2.** Possíveis vias dos efeitos adversos presumidos da alcalose metabólica induzida pela diálise.



mEq/L na Alemanha a  $37,0 \pm 2,6$  mEq/L nos Estados Unidos.<sup>8</sup> A elevação da concentração de bicarbonato no dialisato tem sido alvo de intensos debates como a principal forma de controlar a acidose em pacientes em hemodiálise de maneira fácil e acessível.

Entretanto, a adoção dessa prática ainda exige estudos mais conclusivos, uma vez que a alcalose metabólica resultante pode ser tão danosa quanto a acidose metabólica. Um estudo recente relatou associação entre aumento de 8% na mortalidade geral dos pacientes em diálise para cada elevação de 4 mEq/L na concentração de bicarbonato do dialisato.<sup>8</sup> A melhor concentração de bicarbonato ainda não foi estabelecida.

Vários mecanismos podem estar imbricados na discutível elevação da mortalidade relacionada à alcalose metabólica durante ou após a diálise, tais como: redução da fração ionizada de cálcio e consequente redução da contratilidade miocárdica,<sup>58</sup> hipocalcemia,<sup>59</sup> alterações da polarização ventricular,<sup>60,61</sup> instabilidade hemodinâmica<sup>62,63</sup> e parada cardiorrespiratória (Figura 2).<sup>64-66</sup>

A suplementação com bicarbonato de sódio por via oral no período interdialítico pode também ser considerada de forma a individualizar a reposição de bicarbonato. No entanto, devemos levar em consideração que muitos desses pacientes usam regularmente uma quantidade substancial de medicamentos orais, o que pode prejudicar a adesão à prescrição. Devemos, ainda, estar alertas ao possível risco de sobrecarga de sódio advinda da suplementação.<sup>67,68</sup>

O tratamento adequado da acidose metabólica para pacientes em hemodiálise deve incluir, ainda, o controle dos fatores causadores, tais como hemodiálise inadequada e ingestão excessiva de proteínas. As ferramentas auxiliares aplicadas nesse contexto incluem: otimização da prescrição da diálise; acompanhamento para garantir a adesão à prescrição; e estímulos para reduzir o absenteísmo.

Apesar de o consumo excessivo de proteínas poder ser danoso ao agravar a acidose, manter uma nutrição adequada e evitar o catabolismo proteico são medidas de grande importância para os pacientes com DRT. Assim, uma ingestão de proteínas de cerca de 1,2g/kg/dia é necessária e a produção excessiva de ácidos pode ser compensada pelo aumento da oferta de bicarbonato em vez de por meio de restrições nutricionais.<sup>67-69</sup>

## CONCLUSÃO

A acidose metabólica crônica está intimamente relacionada à doença renal crônica e à DRT. Sua presença em pacientes submetidos a hemodiálise foi associada a mortalidade.

Muito já foi discutido sobre a melhor estratégia para abordar o distúrbio ácido-base, uma vez que a alcalose metabólica durante e após a diálise, causada pela oferta aumentada de bicarbonato na hemodiálise, pode ser potencialmente prejudicial para o paciente.

Um valor de corte para o bicarbonato sérico pré-diálise que proporcione mortalidade mais baixa ainda não foi claramente estabelecido, mas parece estar entre 18 e 22 mEq/L. Da mesma forma, o valor mais eficaz para a concentração de bicarbonato no dialisato neste contexto ainda não está definido.

Os obstáculos ao estabelecimento de um padrão para o bicarbonato no dialisato provavelmente têm origem nas diferenças de perfil biofísico dos pacientes, que são os principais determinantes de suas necessidades de base. A suplementação oral permitiria uma personalização mais simples das exigências de cada indivíduo. Entretanto, esta prática enfrenta a dificuldade de se agregar a prescrição ao risco da retenção de sais e água.

## REFERÊNCIAS

1. International comparisons. In: U.S. Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda: U.S. Renal Data System; 2012. p. 341-52.
2. Cost of ESRD. In: U.S. Renal Data System. USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda: U.S. Renal Data System; 2012. p. 329-40.
3. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998;32:S112-9. PMID: 9820470
4. Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Ligon JR, Martins CT. Brazilian Chronic Dialysis Census 2014. *J Bras Nefrol* 2016;38:54-61.

5. Vashistha T, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Torlén K, Mehrotra R. Dialysis modality and correction of uremic metabolic acidosis: relationship with all-cause and cause-specific mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:254-64.
6. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, Keen ML, Goodkin DA, Saito A, 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;44:661-71. PMID: 15384017
7. Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, Wada A, Suzuki K, Iseki K, et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2015;66:469-78. PMID: 26015276
8. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, Morgenstern H, Zhang J, Sen A, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013;62:738-46.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.042, de 11 de outubro de 1996. Estabelece o Regulamento Técnico para o funcionamento dos Serviços de Terapia Renal Substitutiva e as normas para cadastramento desses estabelecimentos junto ao Sistema Único de Saúde. Ministério da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 1996.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Clínicas Para o Cuidado ao Paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
11. Scialla JJ, Anderson CA. Dietary acid load: a novel nutritional target in chronic kidney disease? *Adv Chronic Kidney Dis* 2013;20:141-9.
12. Kraut JA, Madias NE. Metabolic Acidosis of CKD: An Update. *Am J Kidney Dis* 2016;67:307-17.
13. Riella MC, Riella CV, Pachaly MA, Riella LV. Metabolismo da água. In: Riella MC, org. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. 5ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 2010. p. 105-38.
14. 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;139:1099-102. PMID: 485740
15. Warnock DG. Uremic acidosis. *Kidney Int* 1988;34:278-87. PMID: 3054224
16. Halperin ML, Goldstein MB. Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Physiology - A Problem-Based Approach. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
17. Soudan K, Ricanati ES, Leon JB, Sehgal AR. Determinants of metabolic acidosis among hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2006;10:209-14.
18. Saikumar JH, Kovesdy CP. Bicarbonate Therapy in End-Stage Renal Disease: Current Practice Trends and Implications. *Semin Dial* 2015;28:370-6.
19. Kovesdy CP. Metabolic acidosis and kidney disease: does bicarbonate therapy slow the progression of CKD? *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3056-62.
20. Ng HY, Chen HC, Tsai YC, Yang YK, Lee CT. Activation of intrarenal renin-angiotensin system during metabolic acidosis. *Am J Nephrol* 2011;34:55-63.
21. Wesson DE. Regulation of kidney acid excretion by endothelins. *Kidney Int* 2006;70:2066-73. PMID: 17021604 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ki.5001905>
22. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, Broglio K, Sheather S, Rajab MH, 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;77:617-23. PMID: 20072112
23. Kraut JA, Madias NE. Consequences and therapy of the metabolic acidosis of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2011;26:19-28.
24. Bushinsky DA. Acidosis and bone. *Miner Electrolyte Metab* 1994;20:40-52.
25. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:423-36.
26. Lefebvre A, de Vernejoul MC, Gueris J, Goldfarb B, Graulet AM, Morieux C. Optimal correction of acidosis changes progression of dialysis osteodystrophy. *Kidney Int* 1989;36:1121-8.
27. Brügger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on the growth hormone/IGF-1 endocrine axis: new cause of growth hormone insensitivity in humans. *Kidney Int* 1997;51:216-21. PMID: 8995736
28. Kuemmerle N, Krieg RJ Jr, Latta K, Challa A, Hanna JD, Chan JC. Growth hormone and insulin-like growth factor in non-uremic acidosis and uremic acidosis. *Kidney Int Suppl* 1997;58:S102-5. PMID: 9067956
29. Griffiths RD. Muscle mass, survival, and the elderly ICU patient. *Nutrition* 1996;12:456-8.
30. Bonanni A, Mannucci I, Verzola D, Sofia A, Saffiotti S, Gianetta E, et al. Protein-energy wasting and mortality in chronic kidney disease. *Int J Environ Res Public Health* 2011;8:1631-54.
31. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol* 2009;29:3-14.
32. 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;79:1099-103. PMID: 3549778 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112924>
33. Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein degradation by the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1807-19.
34. Mitch WE, Goldberg AL. Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N Engl J Med* 1996;335:1897-905.
35. Bailey JL, Wang X, England BK, Price SR, Ding X, Mitch WE. 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;97:1447-53.
36. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1388-94.
37. Hu Z, Wang H, Lee IH, Du J, Mitch WE. Endogenous glucocorticoids and impaired insulin signaling are both required to stimulate muscle wasting under pathophysiological conditions in mice. *J Clin Invest* 2009;119:3059-69. PMID: 19759515
38. Garibotto G, Sofia A, Russo R, Paoletti E, Bonanni A, Parodi EL, et al. Insulin sensitivity of muscle protein metabolism is altered in patients with chronic kidney disease and metabolic acidosis. *Kidney Int* 2015;88:1419-26.
39. Williams RS, Kozan P, Samocha-Bonet D. The role of dietary acid load and mild metabolic acidosis in insulin resistance in humans. *Biochimie* 2015;124:171-7.
40. Williams RS, Heilbronn LK, Chen DL, Coster AC, Greenfield JR, Samocha-Bonet D. Dietary acid load, metabolic acidosis and insulin resistance - Lessons from cross-sectional and over-feeding studies in humans. *Clin Nutr* 2016;35:1084-90.
41. Brown RH Jr, Cohen I, Noble D. The Interactions of protons, calcium and potassium ions on cardiac Purkinje fibres. *J Physiol* 1978;282:345-52. PMID: 31464
42. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int* 1972;1:375-89.
43. Khazaei M, Nematbakhsh M. Effect of experimentally induced metabolic acidosis on aortic endothelial permeability and serum nitric oxide concentration in normal and high-cholesterol fed rabbits. *Arch Med Sci* 2012;8:719-23.
44. Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R, Fouque D, Kopple JD. Metabolic acidosis and malnutrition-inflammation complex syndrome in chronic renal failure. *Semin Dial* 2004;17:455-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17606.x>
45. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305. PMID: 15385656

46. Bellocq A, Suberville S, Philippe C, Bertrand F, Perez J, Fouquey B, et al. Low environmental pH is responsible for the induction of nitric-oxide synthase in macrophages. Evidence for involvement of nuclear factor-kappaB activation. *J Biol Chem* 1998;273:5086-92.
47. Stenvinkel P, Barany P, Heimbürger O, Pecoits-Filho R, Lindholm B. Mortality, malnutrition, and atherosclerosis in ESRD: what is the role of interleukin-6? *Kidney Int Suppl* 2002;80:103-8. PMID: 11982823
48. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;325:163-7. PMID: 12695721
49. Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ, Algra A, Beutler JJ, Mali WP; SMART Study Group. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003;33:34-40.
50. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26. PMID: 9887164
51. Guideline 15. Metabolic Acidosis. In: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease [cited 2017 Aug 22]. Available from: [http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bone/Guide15.htm](http://www2.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/Guide15.htm)
52. Kraut JA, Nagami GT. The use and interpretation of serum bicarbonate concentration in dialysis patients. *Semin Dial* 2014;27:577-9.
53. Panupong Lisawat P, Gennari FJ. Approach to the hemodialysis patient with an abnormal serum bicarbonate concentration. *Am J Kidney Dis* 2014;64:151-5.
54. Tovbin D, Sherman RA. Correcting Acidosis during Hemodialysis: Current Limitations and a Potential Solution. *Semin Dial* 2016;29:35-8.
55. Williams AJ, Dittmer ID, McArley A, Clarke J. High bicarbonate dialysate in haemodialys patients: effects on acidosis and nutritional status. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2633-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/12.12.2633>
56. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015;66:884-930. PMID: 26498416
57. Harris DC, Yuill E, Chesher DW. Correcting acidosis in hemodialysis: effect on phosphate clearance and calcification risk. *Am Soc Nephrol* 1995;6:1607-12.
58. van Kuijk WH, Mulder AW, Peels CH, Harff GA, Leunissen KM. Influence of changes in ionized calcium on cardiovascular reactivity during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1997;47:190-6. PMID: 9105767
59. Fissell R, Hakim RM. Improving outcomes by changing hemodialysis practice patterns. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013;22:675-80.
60. Severi S, Grandi E, Pes C, Badiali F, Grandi F, Santoro A. Calcium and potassium changes during haemodialysis alter ventricular repolarization duration: in vivo and in silico analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1378-86.
61. Di Iorio B, Torraca S, Piscopo C, Sirico ML, Di Micco L, Pota A, et al. Dialysate bath and QTc interval in patients on chronic maintenance hemodialysis: pilot study of single dialysis effects. *J Nephrol* 2012;25:653-60.
62. Gabutti L, Ferrari N, Giudici G, Mombelli G, Marone C. Unexpected haemodynamic instability associated with standard bicarbonate haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2369-76.
63. Gabutti L, Bianchi G, Soldini D, Marone C, Burnier M. Haemodynamic consequences of changing bicarbonate and calcium concentrations in haemodialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:973-81.
64. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, Tentori F, Li Y, Morgenstern H, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:765-74.
65. Pun PH, Leich RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011;79:218-27. PMID: 20811332
66. Green D, Roberts PR, New DI, Kalra PA. Sudden cardiac death in hemodialysis patients: an in-depth review. *Am J Kidney Dis* 2011;57:921-9. PMID: 21496983 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.02.376>
67. Saikumar JH, Kovesdy CP. Bicarbonate Therapy in End-Stage Renal Disease: Current Practice Trends and Implications. *Semin Dial* 2015;28:370-6.
68. Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? *Kidney Int* 2016;89:1008-15.
69. Guideline 15. Dietary Protein Intake (DPI) in Maintenance Hemodialysis (MHD). In: KDOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure [cited 2017 Aug 22]. Available from: [http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_nutrition/nut\\_a15.html](http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_nutrition/nut_a15.html)