

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO INSTITUTO MEXICANO DEL
SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIZACIÓN
“DR.ANTONIO FRAGA MOURET”

“ACIDOSIS METABÓLICA E INFLAMACIÓN EVALUADA POR PROTEÍNA C
REACTIVA (PCR) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA
ESTADIO IV/V NKF-K DOQI. EN UN ESTUDIO ANTES Y DESPUES DEL
TRATAMIENTO CON BICARBONATO ORAL”

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEFROLOGIA

PRESENTA:
DR. FRANCISCO JAVIER DIEGO UZETA.

ASESOR DE TESIS:
DRA. MARIA DEL PILAR OSORIO BRETON
MEDICO DE BASE ADSCRITO SERVICIO NEFROLOGIA
HOSPITAL ESPECIALIDADES “LA RAZA”

MEXICO D.F. OCTUBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DR. JESÚS ARENAS OSUNA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
..

DR. ALFONSO LUIS GONZALES SANCHEZ

PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEFROLOGÍA

DR. FRANCISCO JAVIER DIEGO UZETA

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGIA

REGISTRO DE PROTOCOLO No. 2006-3501-17

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
I. INTRODUCCIÓN.....	6
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
III. RESULTADOS.....	12
IV. DISCUSIÓN.....	13
V. CONCLUSIONES.....	14
VI. ANEXOS.....	15
VII. BIBLIOGRAFIA.....	18

RESUMEN

Título: Acidosis metabólica e inflamación evaluada por proteína c reactiva (PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV/V NKF-K DOQI. en un estudio antes y después del tratamiento con bicarbonato oral

Objetivo. Determinar la asociación entre acidosis metabólica e inflamación (evaluada por PCR) en pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV/V NKF-K/ DOQI

Material y Métodos. Pacientes con ERC estadio IV/V NKF-K/ DOQI y acidosis metabólica. Se realizan determinaciones de PCR, antes y después a corrección de acidosis metabólica con bicarbonato de sodio, No se incluyen pacientes con cualquier condición que pudiesen alterar los valores de PCR. Se analizaron los cambios PCR posterior a la corrección de acidosis metabólica para determinar si existe una asociación entre las mismas.

Resultados : Once pacientes, nueve concluyen estudio , Siete género femenino y 2 masculino. Mediana de edad de 22 años (17 a 63 años) , bicarbonato sérico 15.8 mmol/l. (9.2 a 19.4) Creatinina y depuración de creatinina en orina de 24 hrs. de 2.85 mg./dl. (2.07 a 4.47) y 21.0 ml/min. (14 a 27) respectivamente. PCR previo corrección 1.55 mg/l. (0.25 a 2.44) Bicarbonato sérico posterior a corrección; 22.1 mmol/l. (18.6 – 24.3) PCR después de corrección de acidosis 1.57 mg./l. (0.16 – 3.82)

Conclusiones. No diferencias significativas entre los niveles basales y finales de pH. ó PCR en estos pacientes. Existió Diferencias significativas entre las concentraciones séricas de bicarbonato basales y finales, sin embargo no hubo repercusión en valores finales de PCR.

Palabras Claves: Prediálisis, Acidosis Metabólica, PCR.

ABSTRACT

Title: Metabolic acidosis and inflammation evaluated by C reactive protein (CRP) in patients with chronic renal disease stage IV/ V NKF-K DOQI. In a study before and after the treatment with oral bicarbonate

Objective: Determining the association between metabolic acidosis and inflammation (evaluated by PCR) in patients with chronic renal disease stage IV/ V NKF-K DOQI

Material and Methods: 11 predialysis patients with metabolic acidosis. Determinations of PCR, previous and after the correction of metabolic acidosis They were not included patients with any condition that could alter PCR. The changes in PCR after the correction of metabolic acidosis were analyzed in order to determine if there is an association.

Results: Eleven patients that begin, nine concluded the study, medium age of 22 years (17 to 63 , seric bicarbonate 15.8 mmol/ l. (9.2 to 19.4). Creatinine and creatinine clearance values 2.85 mg/ dl. (2.07 to 4.47) and 21.0 ml/ min. (14 to 27) respectively. CRP levels previous correction 1.55 mg/l.(0.25 to 2.44) Blood

bicarbonate after to correction; 22.1 mmol/ l. (18.6- 24.3) CRP levels after correction of acidosis 1.57 mg/ l. (0.16- 3.82)

Conclusions. There were not significant differences between the basal and final levels of pH or CRP in these group of patients. We found significant differences between the concentrations of basal and final bicarbonate however there was not repercussion in the parameters of PCR.

Key words: Predialysis, Metabolic Acidosis, CRP

INTRODUCCIÓN

En la enfermedad renal crónica (ERC) la habilidad del riñón para excretar hidrogeniones esta disminuida en forma variable, lo que traduce acidosis metabólica, esta se debe a la inhabilidad de excretar ácidos no volátiles, agregado a una reducida síntesis de bicarbonato¹. La acidosis metabólica se presenta cuando la filtración glomerular disminuye a menos del 20 a 25 % del valor normal o bien a valores \leq a 25ml/minuto en la mayoría de los pacientes con ERC². Sin embargo existe una marcada variabilidad en los niveles de bicarbonato sérico incluso en pacientes con valores de filtración glomerular semejantes. La explicación de esta variabilidad no es clara y puede ser debido a la producción de ácido en la dieta y de buffer celular³. Además pacientes con diabetes mellitus y ERC avanzada presentan acidosis metabólica menos severa en comparación con la población no diabética con grados similares de filtración glomerular⁴. Ahora bien, es importante describir la clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC) en sus diferentes estadios como ha sido clasificada actualmente, según la Fundación Nacional Renal, Medidas para Mejoría de pacientes con enfermedad renal, NKF-K/DOQI por siglas en inglés la cual con fines de unificación en clasificación y manejo estatifica la ERC en V estadios de acuerdo a cifras de filtración glomerular (FG). Estadio I/V NKF-K/DOQI, que corresponde a todo aquel paciente con FG normal y daño parenquimatoso evidenciado por estudios de imagen. Estadio II/V NKF-K/DOQI que equivale a FG entre 89 a 60 ml./min. Estadio III/V cuando la FG es de 59 a 30 ml./min. En estadio IV/V NKF/K-DOQI con FG de 29 a 15 ml/min. Y finalmente en estadio V/V NKF/K-DOQI cuando la FG es menor a 15 ml/min, que es cuando el paciente requiere ya de inicio de tratamiento sustitutivo con diálisis o trasplante renal. Lo anterior es importante dado que la detección de ERC amerita manejo específico de acuerdo al estadio, para evitar mayor progresión de daño, y manejo específico⁵. Además la ERC *per se* se asocia con disfunción endotelial⁶. A partir del estadio III/IV de V NKF-K/DOQI ocurren una serie de cambios compensatorios para mantener el medio interno (teoría del Intercambio) como son elevación de fósforo y descenso de calcio⁷, disminución de secreción de eritropoyetina y la consiguiente aparición de anemia y **acidosis metabólica**. Esta acidosis presente en la uremia favorece pérdida muscular, exacerbación de la enfermedad ósea metabólica, anomalías en la secreción de hormona de crecimiento y en la secreción de la hormona tiroidea, alteraciones en la sensibilidad a la insulina, acumulo tisular de β -2 microglobulina, e **inflamación**, siendo esta última controversial³. Ante los efectos deletéreos comprobados de la acidosis metabólica, la guía de manejo de paciente ERC, NKF K-DOQI recomiendan la corrección de acidosis metabólica, con meta de valores de bicarbonato sérico a 22 mmol./L^{5,8}. La inflamación normalmente ocurre como una respuesta localizada al daño, y en los pacientes con ERC esta presente de forma constante⁶. Se han reconocido marcadores de inflamación, especialmente los niveles de proteínas de fase aguda y citocinas que regulan su síntesis, como poderosos marcadores de daño endotelial y riesgo cardiovascular tanto en la población general^{9,10} como en pacientes con enfermedad renal crónica¹¹. La proteína C reactiva (PCR), es un confiable marcador de inflamación que refleja la intensidad de la inflamación de forma

específica y rápida. Su secreción solo depende de la síntesis hepática con una vida media de 14 horas y puede ser determinada con pruebas de alta sensibilidad, ampliamente aceptadas, estandarizadas y de bajo costo¹². Las causas de inflamación en este grupo de pacientes pueden ser múltiples, mas puede relacionarse a la ERC **per se** y/o a sus complicaciones. Los valores de **PCR usuales en micro inflamación y ERC varían entre 0.1 a 10 o 15 mg/L**^{13,14}. Existen hasta el momento actual dos estudios los cuales investigaron la relación entre acidosis e inflamación en pacientes con diálisis peritoneal¹⁵ y hemodiálisis¹⁶ con resultados controversiales. Se ha reportado alta prevalencia de inflamación evaluada por PCR en pacientes con ERC previo al inicio de diálisis¹⁷. Mas esta no se a relacionado con acidosis metabólica. Por tanto el motivo de este estudio es determinar si pacientes con ERC estadio IV/V NKF-K DOQI y acidosis metabólica presentan inflamación evaluada por PCR y si se realiza corrección de acidosis metabólica con bicarbonato de sodio de forma oral se disminuirán los valores de inflamación evaluados por PCR.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la asociación entre acidosis metabólica e inflamación (evaluada con PCR) en pacientes con ERC en estadio 4/5 NKF/K-DOQI del servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades de la UMAE. Dr. Antonio Fraga Mouret y dar tratamiento con bicarbonato oral a la acidosis metabólica presente en este grupo de pacientes para disminuir la inflamación (evaluada con PCR).

Objetivo específico I.

Determinar la asociación entre acidosis metabólica e inflamación (evaluada con PCR) en pacientes con ERC en estadio IV/V NKF/K-DOQI del servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades de la UMAE. Dr. Antonio Fraga Mouret.

Objetivo específico II.

Dar tratamiento con bicarbonato oral para la acidosis metabólica en pacientes con ERC en estadio IV/V NKF/K-DOQI del servicio de Nefrología del Hospital de Especialidades de la UMAE. Dr. Antonio Fraga Mouret, para disminuir la inflamación (evaluada con PCR).

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: prospectivo, longitudinal comparativo.

Pacientes del género masculino o femenino, menores de 70 años y mayores de 17 años de edad con ERC en estadio IV/V de la NKF/K-DOQI, que acudieron a la Consulta Externa de Nefrología del Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", durante el periodo de mayo y junio de 2006 con cifras de filtración glomerular entre 29 a 15 ml/minuto correspondiente a estadio IV y V NKF-DOQI evaluados por cifras de depuración de creatinina en muestra de orina de 24 horas. Se excluyeron a los pacientes con diabetes, antecedente de enfermedad hepática que afectara la síntesis de PCR con repercusión en la concentración en suero. Procesos infecciosos agudos, enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía crónica de Injerto. Pacientes con antecedente cardiopatía isquémica o evento vascular periférico previo. Enfermedad Inflamatoria crónica, ejemplo Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico. Antecedente de malignidad o uso crónico de fármacos de tipo esteroide o antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Uso de quelantes de fósforo a base de carbonato de calcio \geq mayor a 4 gr. día ya que esta dosis o mayores aportan álcali actuando como amortiguador y menor grado de acidosis metabólica. Criterios de Eliminación deterioro de la función renal, que amerite inicio de terapia sustitutiva de la función renal, Proceso inflamatorio agudo sobre agregado (infeccioso) durante el periodo de estudio, No cumplimiento con dieta indicada baja en proteínas o dosis de bicarbonato de sodio Indicado. Deterioro de la función renal durante el periodo de estudio que amerite inicio de tratamiento sustitutivo de la función renal. Efectos secundarios a la administración del bicarbonato de sodio que una vez identificados y corregidos imposibiliten continuar con estudio ejemplo, descontrol de cifras de Tensión arterial sistémica, efectos secundarios gastrointestinales. Edema, Disminución severa de cifras de potasio sérico posterior a corrección de acidosis metabólica ó abandono de pacientes al estudio

TOMA DE MUESTRAS

Se captaron inicialmente 12 pacientes que cumplen con criterios de inclusión, Se citaron al laboratorio de Nefrología de Hospital de especialidades para toma de muestras previo ayuno, como mínimo 8 hrs y se realizaron los siguientes estudios; biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos incluyendo calcio y fósforo, depuración de creatinina con albuminuria y urea en orina de 24 horas y niveles séricos de parathormona (PTH) antes y después de la corrección de la acidosis metabólica. Después de reportados resultados se ingresaron a la hoja de recolección de datos para su análisis. Posteriormente Valoración por servicio de dietología de Hospital de Especialidades, con indicación de dieta con las siguientes características:

35 kilocalorias ./ Kg. Peso /día . 0.6 gramos de proteínas de alto valor biológico / kg. / día, sodio a 3.5 gr, día, Potasio y líquidos libres¹⁸. Dos semanas después se realizó una segunda valoración por dietología, en la cual se verificó el cumplimiento de proteínas indicadas en primer cita por

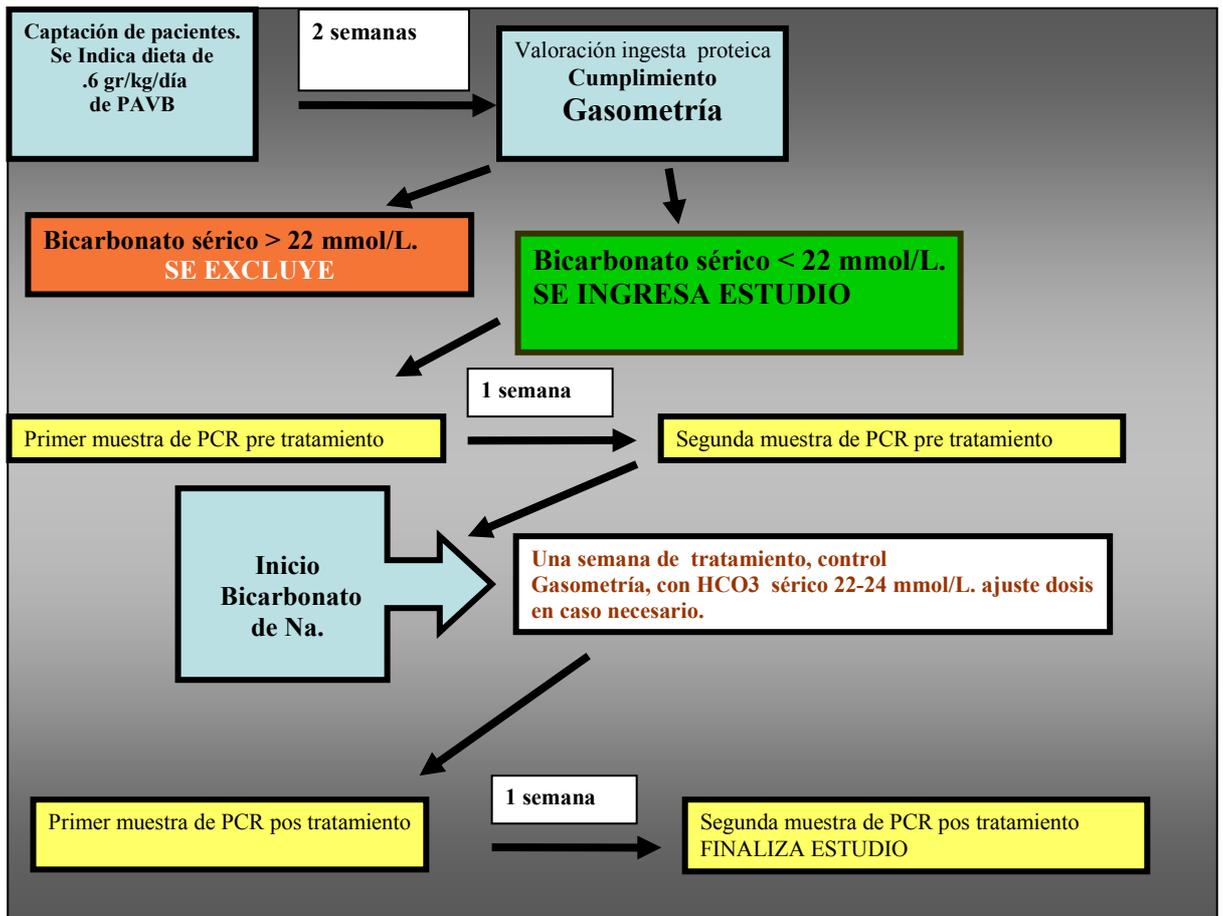
medio de registro de alimentos ingeridos en 3 días. Pacientes con cumplimiento de dieta se toma muestra 1er muestra de gasometría venosa

para identificación de pacientes con acidosis metabólica evaluada por concentraciones séricas de bicarbonato (\leq a 22 mmol./L). Después de identificar a los pacientes con hipobicarbonatemia, y descartarse enfermedad infecciosa aguda aparente se ingresaron al estudio.

Toma de 1er muestra de PCR pre tratamiento y un control de PCR a la semana. (por tanto de las dos determinaciones, se realizó una media como valor inicial), una vez tomada la 2ª muestra se inicia tratamiento con bicarbonato de sodio a dosis (.5 a .75 mEq de HCO_3^- / Na/ kg de peso /día, equivalencia 1 mEq = 84 mg.de HCO_3^- /Na.)¹⁹ A todos los pacientes se inició la dosis mínima de bicarbonato de sodio (2 gr en 24 hrs) correspondiente 1 gramo cada 12 horas.

Se citó a los pacientes una semana después de inicio del tratamiento con bicarbonato para valorar respuesta a tratamiento, con nueva gasometría venosa (17) y de ser necesario ajuste de la dosis de bicarbonato de sodio, con meta de 22 a 24 mmol/l. según guías DOQI⁵. A 2 semanas después de iniciado el tratamiento y después por evidencia en gasometría de alcanzada meta de bicarbonato sérico se toman muestras sanguíneas para PCR postratamiento, de nuevo 2 determinaciones, con intervalo de 1 semana. En la segunda muestra de PCR postratamiento se obtendrán muestras para química sanguínea, electrolitos séricos, depuración de creatinina más albuminuria, y paratohormona. Todas las muestras de PCR pre y postratamiento de cada paciente se almacenan a temperatura de - 4 grados centígrados, y al finalizar estudio se realizan mediciones de alta sensibilidad por medio de nefelometría en laboratorio de Reumatología de Hospital de Especialidades. Durante el periodo del estudio se realiza previo a cada toma de muestra de PCR, exploración física, cuestionario sobre apego a tratamiento, posibles efectos secundarios del mismo y detección de episodios agregados de inflamación (infecciosos) los cuales afectarían los resultados.

Análisis estadístico: estadística descriptiva,



Gráfica sobre material y métodos

RESULTADOS

Se Incluyeron un total de 12 pacientes que cumplen con criterios de inclusión, mas ingresaron once pacientes al estudio ya que un paciente se eliminó por falta de apego a la dieta indicada. Dos pacientes no finalizaron el estudio por lo cual no se incluyeron en los resultados.

Finalmente se realizó el análisis con 9 pacientes, 7 pacientes del género femenino (77.8%) y 2 pacientes del género masculino (22.2%), con una mediana de edad de 22 años (17 a 63 años) todos ellos con niveles séricos de bicarbonato en gasometría venosa menores a 22 mmol/l con mediana de 15.8 mmol/l. (9.2 a 19.4 mmol/l). Cifras de creatinina y depuración de creatinina en orina de 24 hrs. Medianas de 2.85 mg./dl. (2.07 a 4.47 mg/dl) y 21.0 ml/min. (14 a 27 ml/min.) respectivamente. Respecto a la etiología de la enfermedad renal crónica, cuatro casos fueron de etiología no determinada, dos casos correspondieron a glomerulonefritis primaria, dos asociadas a preeclampsia y un caso por litiasis renal de larga evolución. Ninguno de ellos con antecedente de cardiopatía isquémica ó enfermedad vascular periférica. La mediana de las concentraciones de paratohormona (PTH) fue de 83.0 pg/ml. (38 – 136 mmol/l) PCR previo al inicio corrección de acidosis metabólica; 1.55 mg/l. (0.25 a 2.44 mg/l) La dosis inicial de bicarbonato de sodio en todos fue de 1 gramo vía oral cada 12 horas, a la semana de haber iniciado el tratamiento los pacientes tuvieron una corrección parcial del bicarbonato en la gasometría de control con cifras 19 mmol/l. (15.7 a 24.5 mmol/l), los efectos secundarios fueron menores principalmente gastrointestinales (distensión abdominal, solo una paciente tuvo parestesias, calambres de extremidades inferiores secundario a hipokalemia (K sérico 2.3 mmol/l.), por lo que ameritó disminución en la dosis de Bicarbonato de sodio a 1 gr. vía oral cada 24 hrs. y administración de sales de potasio con mejoría en los síntomas. Otra paciente tuvo descontrol de cifras de tensión arterial (140/100) por lo que se ajustó manejo antihipertensivo con adecuado control posterior la dosis en este paciente se continuo con 1 gr. cada 12 hrs. En el resto de los pacientes se incrementó la dosis a 1 gr. vía oral cada 8 hrs. Control de bicarbonato en posterior en gasometría; 22.1 mmol/l (18.6 – 24.3 mmol/l) PCR después de corrección de acidosis 1.57 mg/l. (0.16 – 3.82 mmol/l) PTH al finalizar 108 pg/ ml. (54 – 217.9 pg/ml). Finalmente no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre las concentraciones de PCR basal y final, pH inicial y basal y PTH inicial y basal. Solamente se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones basales y finales de bicarbonato de sodio. (Anexo).

DISCUSION:

La acidosis metabólica y la microinflamación son estados constantes en los pacientes con ERC que favorecen la presencia de Osteodistrofia renal, desnutrición, anemia y disregulación en algunos sistemas hormonales principalmente a nivel paratiroideo y tiroideo, así como intervenir de manera poco clara en el estado inflamatorio detectado en pacientes con daño renal avanzado.

En este trabajo identificamos que en nuestros pacientes con ERC avanzada no tenían valores elevados de PCR a pesar de haberse realizado tomas seriadas con una semana diferencia este reactante lo cual difiere de lo encontrado en la literatura a nivel mundial. En la cual cerca de 60% de los pacientes en predialisis presentan cifras de 5 mg/l. (12, 17)

En cuanto al estado ácido base encontramos que todos nuestros pacientes tenían acidosis metabólica compensada, incluso con cifras de bicarbonato sérico menor de 10 mmol/l y pH de 7.2. Administración de bicarbonato de sodio oral a todos los pacientes alcanzando la meta de 22 mmol/l.

Todos los pacientes presentan efectos secundarios con la administración del fármaco, principalmente gastrointestinales, los cuales no ameritaron suspensión de fármaco, Un paciente con descontrol de cifras de tensión arterial la cual amerita disminución de dosis de bicarbonato de sodio así como ajuste de tratamiento antihipertensivo previo. Y Otra paciente cursa con parestesias secundario a hipocalcemia, potasio asociada a la corrección de acidosis metabólica, Amerita inicio de sales de potasio en dieta así como disminución de dosis de bicarbonato sodio, este paciente es la que presentaba las cifras de pH y bicarbonato sérico mas bajas al inicio del estudio.

A la segunda semana de tratamiento, no observamos cambio en relación a los valores de pH , PCR y PTH, lo cual se puede explicar por varias razones, una de ellas el limitado número de pacientes incluido en el estudio, el tiempo de administración del bicarbonato de sodio y finalmente que los pacientes con ERC avanzada están sometidos a un estrés metabólico sostenido que los obliga a generar estados de acidosis metabólica que toleran por una autorregulación que los mantiene prácticamente asintomáticos.

Consideramos que tanto la acidosis metabólica y la inflamación crónica sistémica juegan un papel preponderante en la fisiopatología de la uremia y que deben ser múltiples los mecanismos que están en juego en la génesis de las alteraciones a diversos órganos.

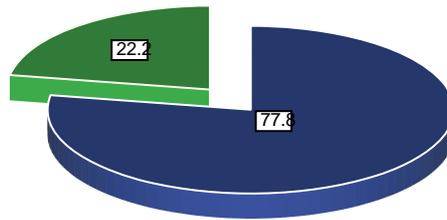
Creemos que es fundamental revertir este estado inflamatorio para romper la cascada de fenómenos deletéreos, probablemente la administración de bicarbonato oral sea útil sin embargo hará falta de incrementar el número de pacientes y el tiempo de administración del mismo.

CONCLUSIÓN:

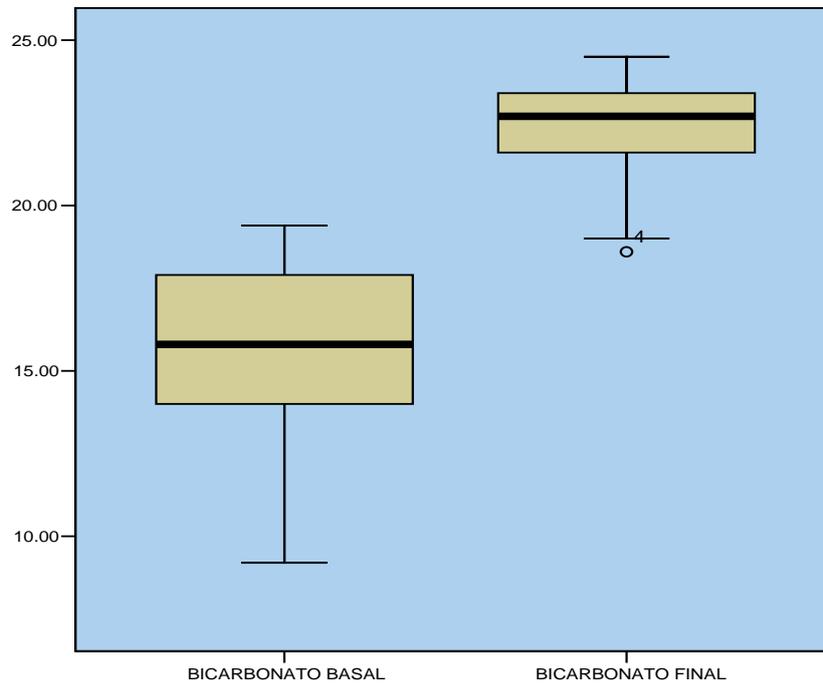
1. No hubo diferencias significativas entre los niveles basales y finales de pH, PCR y paratohormona en estos pacientes.
2. Existió Diferencias significativas entre las concentraciones séricas de bicarbonato basales y finales en estos . sin embargo no hubo repercusión en los parámetros de PCR
3. Hacen falta mas estudios con mayor numero de pacientes prediálisis y mayor tiempo de corrección de bicarbonato de sodio para determinar el posible efecto en la inflamación.

ANEXOS

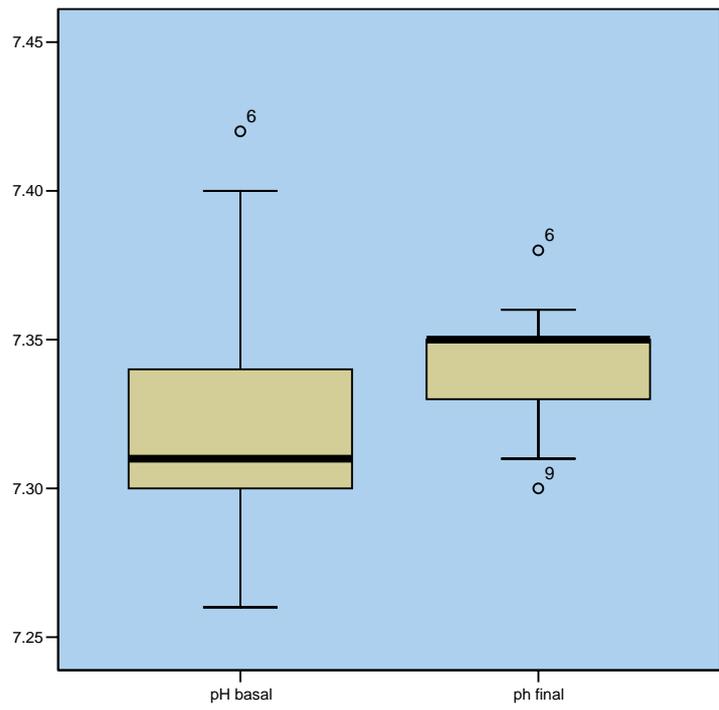
GENERO



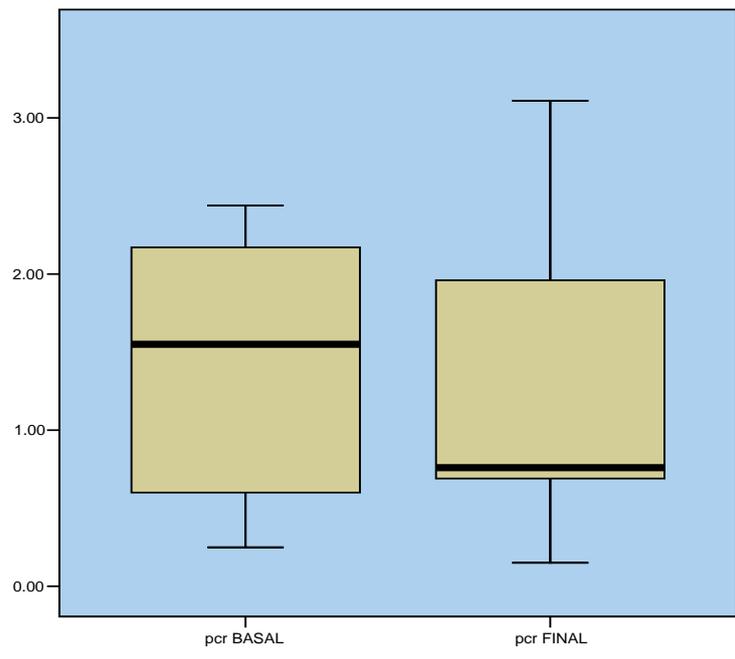
Gráfica 1. Distribución por género, femenino 77.8% masculino 22.2 %



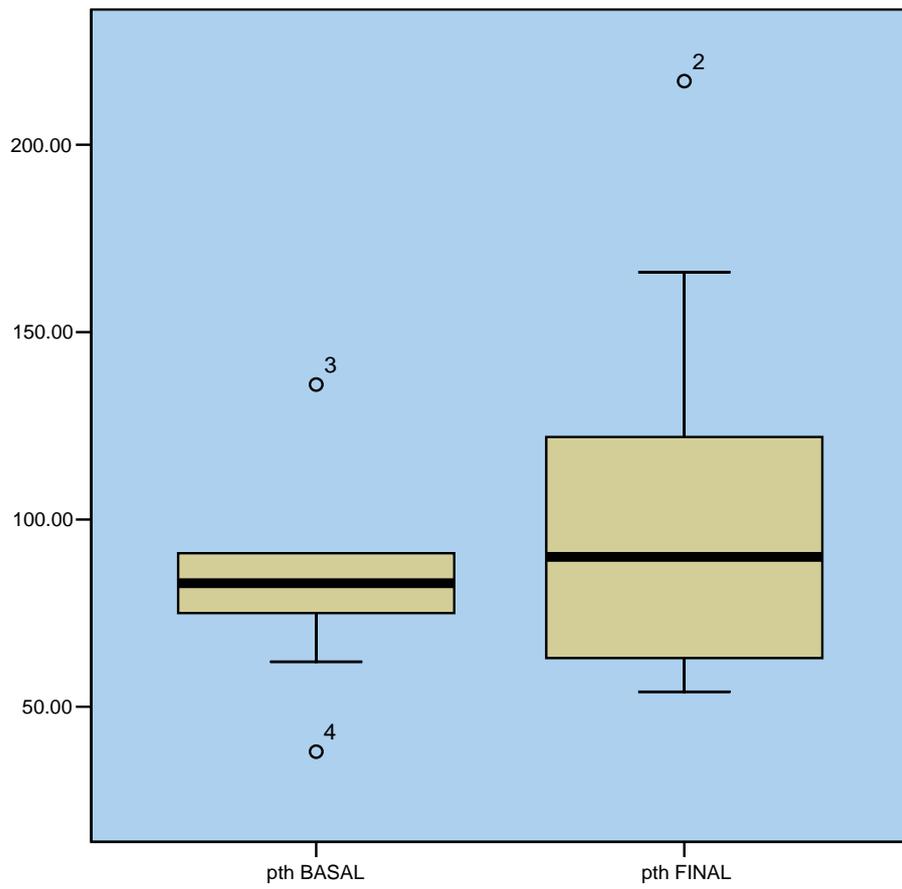
Gráfica 2. Bicarbonato inicio y final cifras en mmol/l.



Gráfica 3. Cifras de pH inicio y final



Gráfica 5. Cifras de PCR, en mg/l.



Gráfica 5. Valores de PTH en pg/ml.

Bibliografía:

1. Schrier RW, Diseases of the kidney and urinary tract Vol. 3. pp 2583- 87 Second edition Philadelphia , USA. Lippincot Williams & Wilkins company 2001.
2. Brenner BM, The Kidney, Vol 1 pp 968-9, Seventh edition, Philadelphia USA. Saunders company 2004.
3. Kraut J, Kurts I, Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease: Diagnosis, Clinical Characteristics, and treatment. Am J Kidney Dis. 2005; 45:978-993.
4. Caravaca F, Arrobas M, Pizarro J, Espárrago J. Metabolic Acidosis en advanced renal failure: differences between diabetic and non diabetic patients. Am. J. Kidney Dis. 1999; 33(5):892-898.
5. National Kidney Foundation. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K-DOQI) Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. Am J Kidney Dis. 2000; 35 (Suppl. 2):S38– 9.
6. Stenvikel P. Endothelial dysfunction and inflammation is there a link. Nephrol Dial Transplant;2001:1698-1971
7. McCarron D. Protecting Calcium and Phosphate Balance in Chronic Renal Disease J. Am. Soc. Nephrol 2005;16: S93 - S94.
8. Lafrance J, Leblanc M. Metabolic, Electrolytes, and Nutritional Concerns in Critical Illness Crit Care Clin 2005; 21:305– 327
9. Wolfgang K, Malte S, Margit F, Hans-Gunther F, Hannelore L, Doring A, Et al. C-Reactive Protein, a Sensitive Marker of Inflammation, Predicts Future Risk of Coronary Heart Disease in Initially Healthy Middle-Aged Men Results From the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992 Circulation1999;99:237-242.
10. Balakrishnan R., Kuruvilla S, Role of Inflammation in Atherosclerosis Immunohistochemical and Electron Microscopic Images of a Coronary Endarterectomy Specimen Circulation January 24, 2006
11. Kenan A, Özgür Y, Sim K, Askýn A, Gökhan N, Sehsuvar E, Serum C-reactive Protein Level Is Associated with Renal Function and It affects Echocardiographic Cardiovascular Disease in Pre-Dialysis Patients. Nephron Clin.Pract. 2005;101:190–197
12. Tripepi G, Mallamaci F, Zoccali C. Inflammation Markers, Adhesion Molecules, and All-Cause and Cardiovascular Mortality in Patients with ESRD: Searching for the Best Risk Marker by Multivariate Modeling,. J Am Soc Nephrol 2005;16: S83–S88
13. Tsirpanlis G. The Pattern of Inflammation and a Potential New Clinical Meaning and Usefulness of C-Reactive Protein in End-Stage Renal Failure Patients Kidney Blood Press 2005;28:55–61.
14. Kaysen G.A. The Microinflammatory State in Uremia: Causes and Potential Consequences. J Am Soc Nephrol 2001;12 :1549-1557
15. Lin SH, Lin Yf, Chin HM, Wu CC: Must Metabolic Acidosis be associated with malnutrition In hemodialized patients. Nephrol Dial Transplant 2002;17: 2006- 2010
16. Pickering WP, Price S, Bircher G. Nutrition in CAPD: Serum Bicarbonate and the ubiquitin proteasoma system in muscle, Kidney Int. 2002; 61:1286 - 1292.

17. Ortega O, Rodríguez I, Gallar P, Carreño A, Ortiz M, Espejo B, Jiménez Et al. A. Significance of high protein C reactive levels in predialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1105-1009
18. Kopple J, Massry S. *Nutritional Management of renal disease* second edition Philadelphia USA Lippincot Williams & Wilkins 2004
19. Bigner D, Goff J, Faust M, Tyler H. Horst R. Comparison of Oral Sodium Compounds for the Correction of Acidosis *J Dairy Sci*1997; 80:2162–2166