

Toitumisest põhjustatud atsidoos: reaalne probleem? kliiniliselt ravitav?

Joseph Pizzorno, Lynda A. Frassetto² ja Joseph Katzinger. Diet-induced acidosis: is it real and clinically relevant? *British Journal of Nutrition* (2010), 103, 1185–1194

Arvamus, et atsidoosi põhjuseks võib olla ebaõige toitumine ja see võib põhjustada haigestumist, on inimeste huviorbiidis olnud enam kui sajandi. Käesolev artikkel annab ülevaate ajaloo vältel arenenud arusaamast füsioloogilise pH, atsidoosi füsioloogilise sisu, atsidoosi põhjuste, avaldusvormide ning lühiajaliste mõjude kohta; samuti käsitletakse artiklis pikaajalist kliinilist atsidoosi ennetavaid meetmeid ning pH-taseme normaliseerimise tõenduspõhiseid soovitusi. Lisaks soovitame eristada mõisteid „atsidoos“ ja „atsideemia“, et neid kahte teemat mitte käsitleda ühe tervikuna, tekitades segadust ja vaidlusi. Teadusuuringutes on veenvalt tõestatud, et toitumisest tingitud atsidoos, mitte atsideemia, on reaalne nähtus, millel on märkimisväärne, kliiniline ja pikaajaline patofüsioloogiline mõju, millele tuleb tähelepanu pöörata ja seda tasakaalustada õige toitumisega niipalju kui võimalik.

Happe-aluse tasakaal, atsidoos, toitumisest põhjustatud atsidoos, metaboolne (ainevahetuslik) atsidoos, endogeenne happeproduktioon, neerude reaktsioon happe liiale

Ajalooline ülevaade

Happe-aluse tasakaalu ja selle seoseid toitumise ja haigustega on uuritud juba mitu sajandit ning see on põhjustanud palju spekulatsioone. Enne 19. sajandit oli hapete ja aluste toimest vähe teada ning toidus sisalduva happe või aluse koguste määramise meetodeid ei tuntud, samuti ei osatud määrata füsioloogiliste protsesside pH-taset. Toitaineid hakati teaduslikult uurima ning toidu keemilisi koostisosi analüüsima alles 19. sajandi teisel poolel. Henry Clapp Shermani 1919.a. ilmunud raamatus „Toidu ja toitumise keemia“ (*The Chemistry of Food and Nutrition*) kirjeldatakse kuni selle ajani läbi viidud toitainete toiteväärtuse uuringute ajalugu (Sherman oli esimene teadlane, kes määras toidust pärit happelist koormust 1912. aastal).

Järgneva poole sajandi jooksul märkasid mitmed akadeemilistesse ringkondadesse mittekuuluvad arstid, et töötlemata puu- ja köögivilju töödeldud toidu asemel (mis oli muutunud tavaliseks) tarbivate patsientide tervis paranes ja nad väitsid, elu ongi happe ja aluse tasakaal. Kuid alles 1960.ndatel teostati esmakordselt happe – aluse tasakaalu sisendi ja väljundi uuringud tervete täiskasvanute ja kroonilise rennaalse (neerudega seotud) atsidoosiga patsientidel (1, 2). Hapete ja aluste defineerimine tekitab rohkelt vaidlusi aga tänase päevani. 1980. aastatel esitas Peter Stewart väljakutse traditsioonilisele mõtlemisele ja näitas matemaatilisel, et vesiniku ioonid ja bikarbonaadi kontsentratsioonid on sõltuvad muutujad. Ta leidis, et sõltumatud muutujad, mis definitsiooni järgi määravad sõltuvaid muutujaid, on suure ionide erinevuse (lahuses täielikult lahustunud katioonide ja anioonide laengute summa erinevuse), osaliselt lahutatud nõrkade hapete (albumiin, fosfaat), ja lahuse süsinikdioksiidi (P_{CO_2}) osarõhu põhjuseks. Kuigi erinevate teooriate mõju ei ole võimalik käesolevas artiklis piiratud mahu tõttu täielikult läbi arutada, tuleb siiski täheldada märkimisväärset üksmeele puudumist mehhanismide põhjalikul mõistmisel, samuti happe-aluse keemia praktilisel

rakendamisel füsioloogilistes süsteemides. Seda asjaolu (3) rõhutati jaanuaris 2008.a. avaldatud pikas ülevaates, saadaval on ka suurepäraseid ülevaateid happe ja aluse toime uurimise ajaloost (4,5).

Mõisted: Atsidoos, atsideemia ja toitumisest põhjustatud atsidoos

Käesoleva ülevaatliku artikli eesmärgil on mõned mõisted selged, kuid olete vist juba aru saanud, et kõikide definitsioonide osas ei ole veel üksmeelele jõutud. Atsidoosi mõistet kasutatakse sageli vaheldumisi atsideemia mõistega, kusjuures viimane viitab vere pH-tasemele alla 7,35. Õigesti kasutatakse mõistet „atsidoos“ sel juhul, kui see viitab protsessile või suundumusele atsideemia kujunemiseks, ilma et vere pH-tase oleks langenud alla 7,35 ehk tegelik atsideemia välja kujunenud. Vesinikioonide (H^+) kontsentratsioon vereplasmas ja paljudes teistes kehas leiduvates lahustes on inimese füsioloogias üks rangemalt reguleeritud muutuja. Atsidoos muutub atsideemiaks, kui kompensatsioonimehhanismid ei suuda seda parandada. Atsidoosi ja atsideemia erinevuse illustreerimiseks võib tuua järgmise näite: samal isikul toimuvad samaaegselt kaks protsessi, nagu respiratoorne atsidoos ja metaboolne alkaloos. Juhul, kui respiratoorsele (hingamisest tingitud) atsidoosile suundumus on metaboolsest alkaloosist suurem, võib pH tase langeda alla 7,35, ja seda nimetatakse atsideemiaks, vaatamata samaaegse metaboolse alkaloosi olemasolule. Iga „protsessi“ intensiivsus määratleb pH, kuid nimetus iseenesest (atsidoos, alkaloos) ei näita kindlat pH taset.

Oluline on laiemalt ära defineerida toidu *neto ehk lõplik happekoormus*, mis on käesoleva töö põhiteemaks. Toidu lõplikku happekoormust määratakse uriiniga eritunud ammooniumi, titreeritavate hapete ja bikarbonaadi (lõplik happe eritumine - net acid excretion, NAE) või kalkuleeritakse toidu koostisosade alusel (net endogenous acid production NEAP ehk neto/lõplik endogeenne happe tootmine). Tehnikatest, millega mõõdetakse toidu happelist koormust või selle hulka toidus, kirjeldame selles osas veidi hiljem, kuid üldiselt annab toit lõpliku happe või aluse efekti tänu tasakaalule hapet moodustavate koostisosade (nagu nt väävelhape, mida toodetakse toiduvalkudes sisalduvate metioniini ja tsüstiini katabolismis) või aluselisust moodustavate koostisosade (näiteks bikarbonaadid, mis tekivad taimsetes toiduainetes sisalduvate orgaaniliste anioonide K soolade metabolismis) vahel.

[Biokeemiku kommentaar: Tsüstiin on derivaatne aminohape, mis tekib kahe tsüsteiini molekuli vahel, kui nad annavad kumbki ühe prootoni ära, tekib disulfiidsild, mida näeme ka valkude molekulides \(sümbol Cys-Cys\)? Siin on aluseks võetud Bronsted-Lowry teooria mille järgi toidu koostisosad jaotatakse alusteks ja hapeteks prootoni \(\$H^+\$ \) ülekandevõime järgi: Happed on molekulid või ioonid, mis annavad prootoneid ja alused liidavad prootoneid. Kuna tsüstiin on metioniiniga ühel pool, happelisel pool, siis selle teooria järgi saab seal olla tsüsteiin, mis on S-H hape ja annab ära prootoni. Tsüstiin aga seob kaks prootonit – muutudes tsüsteiiniks, seega tsüstiin käitub alusena.](#)

Nagu Stewart oma hüpoteesis ennustas, on nüüd tõendatud, et naatriumkloriid mõjutab iseseisvalt süsteemset happe – aluse seisundit sõltumata toidu happelisest koormusest, võib-olla mõjutades neerudega Cl^-/NH_4^+ eritumist või tugeva ioonse toime tõttu (6). Naatriumkloriidi mõju on eriti oluline, arvestades, et tööstusriikides tarbitakse tüüpiliselt kõrge soolasisaldusega toitu.

Happe-aluse keemia sügavam mõistmine on viinud meid arusaamisele sellest, kui põhjalikult erineb tänapäeva inimese toitumine Homo sapiensi esivanemate tüüpilisest toitumisest. Kuigi me muidugi ei tea täpselt, mida meie hominiididest esivanemad sõid, näitavad küttide- korilaste hõimude uuringud suhteliselt rohket taimsete toitude osakaalu võrreldes tänapäeva inimeste toidusedeliga (7). Ühes hiljutises uuringus hinnatakse lõplikku endogeenset happekoormust (*net acid load* (NEAP)) 159-s hüpoteetilises põlluharimisajastu-eelses toidus, millest 87% osutusid aluselisust tekitavaks, mille NEAP oli hinnanguliselt negatiivne, 88 mEq/d. Võrdluseks: arvutustes USA rahvatervise ja toitumise kolmanda uuringu andmetest (*Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)) leiti, et ameeriklase tavaline toit põhjustab kehas väga tugeva happeproduktiooni, ja

NEAPi positiivne väärtus on 48 mEq/d (8). Tegemist on üleminekuga aluselise ülekaalu tekitavalt toidult, mida me söime suuremal osal meie evolutsiooni ajaloost, happelisuse ülekaalu tekitavale toidule, mida oleme söönud vaid mõni tuhat aastat. Suures osas praegustest teadusuuringutest tuuakse see muutus esile, kirjeldades tüüpilise lääne söömisharjumuse tõttu kujuneva kroonilise madalatasemelise metaboolse atsidoosi võimalikke pikaajalisi füsioloogilisi tagajärgi ning sellise toitumise poolt tekitatud happekoormuse vähendamise või lõpetamise mõju tänu toidusedeli muutmisele või aluseliste lisainete lisamisele.

Lühendid: NAE – net acid excretion - lõplik hapete eritumine, NEAP - lõplik endogeenne happe tootmine; PRAL – potential renal acid load- neerude potentsiaalne happekoormus.

Kas atsidoos on tegelikult probleemiks?

Inimkehale on iseloomulik säilitada küllaltki täpset pH taset, mis on umbes 7,40 ekstratsellulaarses vedelikus, mis saavutatakse CO₂ ehk süsinikdioksiidi eritamisega ning (mittelenduvate) mittesüsinik- hapete või aluste (9) neerudega eritamisega. Igapäevane metabolism toodab happeid nagu mittelenduvad sulfaadid aminohapete katabolismist, metaboliseerimata orgaanilised happed, fosfor- ja teised happed. Neerud imendavad tagasi kõik filtreeritud bikarbonaadid (HCO₃⁻) ja loovad uusi bikarbonaate kogumistorukestes (*collecting duct*). Normaalse stabiilse seisundi tingimustes lõplik sekreteeritud hapete hulk (neto) ja järgnev neerude poolt uue bikarbonaadi loomine võrdsustab metaboolse prootonite loomise määra, säilitades pH tasakaalu. Metaboolse atsidoosi korral mittelenduvad happed kas akumuleeruvad või kaob HCO₃⁻ (näiteks kõhulahtisuse korral) ja see võib juhtuda isegi juhul, kui HCO₃⁻ tase plasmas jääb vahemikku, mida peetakse normaalseks (24–28 mmol/l) (10).

Kui hapete intensiivne tekkimine võib happe-aluse tasakaalu häirida vaid ajutiselt, esineb kroonilisi häireid juhul, kui toitainete metabolismil eraldatakse mitte- süsinikhappeid kehavedelike korduvalt kogustes, mis on suuremad, kui samaaegselt erituvate aluseliste ainete kogused (nt taimses toidus sisalduvate orgaaniliste hapete kaaliumsoolade lagunemisel tekkiv bikarbonaat) (11). Tekkivate happe ja aluse koguste erinevus määrab endogeense happeproduktiooni (NEAP) taseme. Tasakaalu säilitamiseks siis, kui esineb lõplik happe peetus (net acid retention) (H⁺), on aktiveeritud vähemalt kolm kompenseerivat füsioloogilist reaktsiooni: puhverdamine, hingamise kiirenemine ja neerude kaudu (reaalne) bikarbonaatide tagasiimendumine (reabsorptsioon) ja loomise suurendamine. Aluste suurim reservuaar on luustik (alkaalsed kaltsiumi soolad), mis kindlustab puhvri, mida on vaja vere pH ja plasma bikarbonaatide sisalduse säilitamiseks. Teataval määral toimivad puhvrina ka skeletilihased (12). Kohe, kui atsidoos on piisavalt suur, kiireneb minutitega hingamissagedus ja neerud hakkavad tagasi imendama HCO₃⁻, sekreteerima H⁺ ning tootma kuseteedes puhverammoniaaki, kõike seda tehakse vastuseks happe koormusele.

Seega on atsidoosi tõttu toimuvat luumassi kadu üldiselt peetud passiivseks protsessiks, maatriksi füüsio - keemiliseks lahustumiseks. Kuid luu lahustumine ei ole mitte lihtsalt passiivne protsess, vaid tegemist on osteoklastide poolt aktiivse resorptsiooniga ning osteoklastide aktiivsuse peamiseks indutseerijaks on H⁺ ekstratsellulaarsed (rakuvälised) ioonid. Tõepoolest, on arvatud, et rakuvälised vesiniku ioonid (H⁺) ongi need „kuaotsitud osteoklastide aktiveerijad“ - osaliselt seetõttu, et *in vitro* katsed näitavad, et osteoklastid on pH tasemel üle 7,4 peaaegu inaktiivsed, kuid juba pH alanemisel vaid ≤ 0,1 võrra kahekordistub resorptsioonisüvendite moodustamine, eemaldades luukoest nii mineraalseid kui ka orgaanilisi komponente (13). Paljud *in vitro* uuringud on näidanud, et isegi väga väikesed pH muutused mõjutavad eriti osteoklastide resorptiivset aktiivsust ning osteoblastilist aktiivsust, ning atsidoos avaldub selektiivses inhibeerivas toimes maatriksi mineraliseerumisele (14 - 16). Hiljuti demonstreerisid Frick jt, et munasarjavähi G -valguga seotud retseptor-1 (OGR1) on

osteoblastide pinnal olev prootoneid tuvastav(sensing) retseptor, mis viib osteoklastide aktiveerumisele (17).

In vivo uuringud on üldiselt toetatud *in vitro* uuringute tulemusi, mis näitavad, et happelisust soodustavad dieetid on seotud nii kaltsiumi kui luu maatriksist valgu eritumise suurenemisega (neid kasutatakse markerina luukao hindamisel). Hapete tarbimise neutraliseerimine toiduga või bikarbonaadi ioone sisaldavate toidulisanditega vähendab kaltsiumi ja luu maatriksist pärit valgu eritumist uriini (18 - 21). 170 postmenopausis naisega läbi viidud uuringu tulemusel selgus, et näiteks kaaliumbikarbonaadi toidulisandid vähendasid ööpäeva jooksul kaltsiumi (Ca) eritumist uriini ja võib arvata, millistele naistele on see kõige kasulikum – loomulikult neile, kellel on kõige suurem Ca kadu uriiniga (22).

Lisaks võib sama mehhanism olla seotud neerude kaltsiumkividega (23 - 25). Ca- kivide moodustumise tavapäraseks riskiteguriks on hüpotasitruuria (madal tsitaadi tase uriinis), mida on seostatud madalama K-tasemega uriinis ning uriini happelisema pH-ga - neid mõlemat võib ennustada teatud toitumise liigtarbimise korral (26, 27). Siiski paistab, et toidu happekoormus on parim uriini tsitaadi sisalduse ennustaja kui enamus toitaineid, nagu nt kaalium. 187 kaltsiumikivitõvega patsientide uuringus leiti, et neerude päevane potentsiaalne happekoormus (potential renal acid load (PRAL), vt määratlust allpool) on pöördvõrdelises seoses (20, 18) päevase uriini tsitraadi näitajaga ($P < 0,01$). Leiti ka, et PRAL - neerude potentsiaalne happekoormus on pöördvõrdelises seoses uriini pH taseme ja K-sisaldusega, ja kuigi toiduvalk ja K on korrelatsioonis tsitraadi eritumisega, ei ületanud need seosed statistilist läve (28). 5 aasta jooksul jälgiti meespatsiente ning saadi kinnitust, et neerukivide taastekke riski vähendab madala soolasisaldusega ja madala loomse valgu sisaldusega toidusedel (suhteline risk 0,49) (27). Kuigi selle kohta on olemas mitmeid võimalikke seletusi, on üheks selgituseks asjaolu, et vähendatud soola- ja/või loomse valgu sisaldusega toit põhjustab tõenäoliselt madalama happekoormuse.

Lõpuks kirjeldame rottidega läbi viidud katsete tulemusi, milles selgus, et metaboolne atsidoos on seotud suurenenud valkude lagundamisega (29) ja võimalik, et ka lõppstaadiumis neeruhaigusega (30). Mitch jt tõestasid, et ubikvitiini - proteasoomi raja suurenenud aktiivsus (insuliini või insuliini tüüpi kasvufaktor 1 vahendatud transporteri kaudu (31)) suurendab aminohapete tootmist, millest maks toodab seejärel glutamaati, mis transporditakse sealt proksimaalsete neerutorukete rakkudesse ning eritatakse ammoniaagi (NH_3) ja H^+ -ga seotult. (29). See mehhanism võimaldab neerude kaudu ööpäevas eritatava happe kogust oluliselt suurendada.

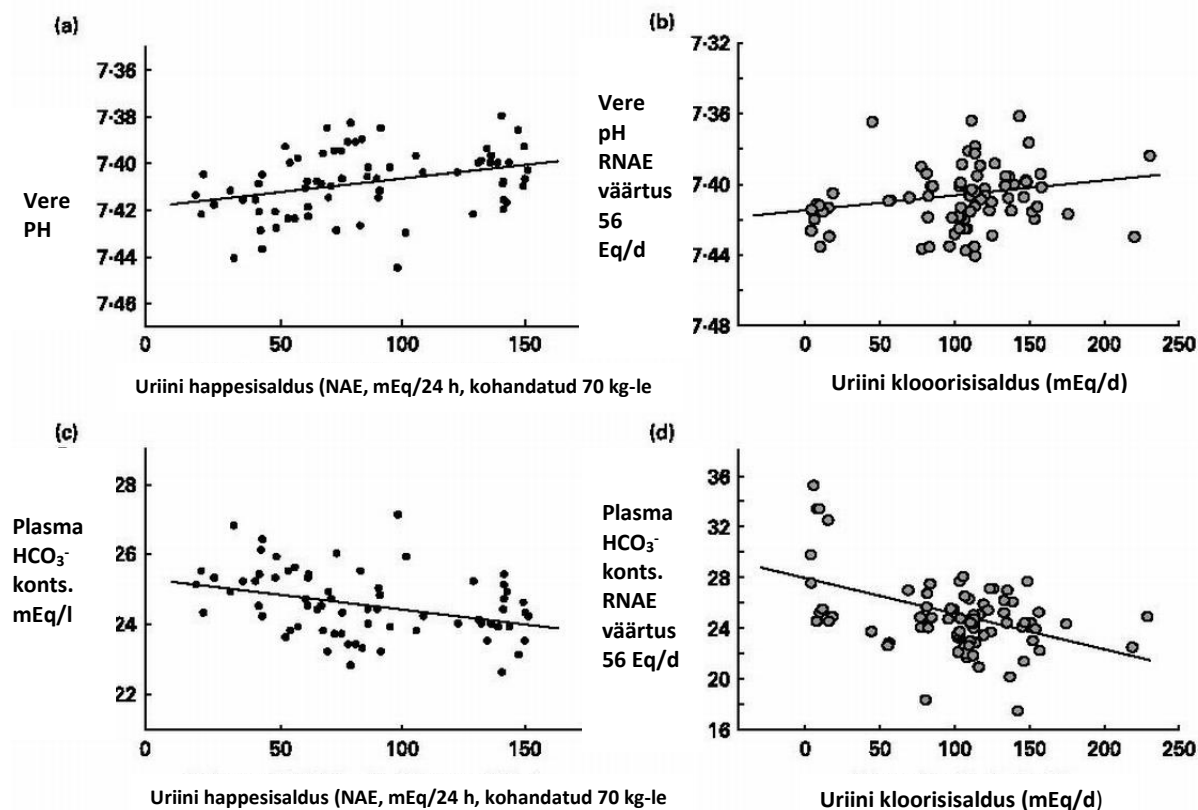
Mis põhjustab atsidoosi?

Metaboolse atsidoosi põhjustab orgaaniliste hapete suurenenud tarbimine või tekkimine, samuti bikarbonaadi ebapiisav tootmine või bikarbonaadi kadu neerudega ja/või seedetraktist, mida esineb neeruhaiguse, kõhulahtisuse, pankreatilise dreanaži ja sapiteede fistuli korral.

Neerude tubulaarse atsidoosi põhjuseks on Sjögreni sündroom, süsteemne erütematoosne luupus, kuseteede sulgus, palavik, aldosterooni defitsiit ja glükokortikoidide manustamine (10). Paljud neist haigusseisunditest on tüüpiliselt seotud laboratoorsete analüüsidega tuvastatavate kõrvalekalletega: ilmne atsidoos, bikarbonaadi sisalduse langus plasmas või anioonide (capi)vahe suurenemine.

Võrdluseks: toidu poolt põhjustatud „madalatasemelise“ metaboolse atsidoosi korral langeb vere pH ja bikarbonaatide sisaldus plasmas ainult väga vähe ning jääb vahemikku, mida loetakse normaalseks. Selles vahemikus tähendab, et süsteem tasakaalustab pigem normi madalamale lõpule lähema kui kõrgemale lõpule lähema (vt joon. 1). Aga kui atsidoosi kestus pikeneb või on see krooniliselt püsiv, muutub isegi madala astme atsidoos märkimisväärseks. Selle vähem tõsise, kuid

kroonilise „madala tasemega“ atsidoosi põhjuseks peetakse peamiselt kahte tegurit: vananemine ja sellest tulenev neerufunktsiooni vähenemine ning toidusedel, mis soodustab atsidoosi nii liigse happekoormuse kui ka naatriumkloriidi sisalduse tõttu.



Joonis 1.

- (a) Vere pH konstantse lõpliku hapete eritumise (NAE) korral ($r = 0,34$; $P < 0,005$).
- (b) Vere pH uriini konstantse kloori uriiniga eritumise korral (reanaalne NAE (RNAE) = 56 mEq/d) ($r = 0,22$; $P < 0,05$).
- (c) Plasma bikarbonaatide sisaldus konstantse NAE taseme korral ($r = 0,20$; $P < 0,005$).
- (d) Plasma bikarbonaatide sisaldus uriini konstantse kloori eritamise korral (RNAE = 56 mEq/d) ($r = 0,20$; $P < 0,001$).
- Frassetto jt uurimustööde põhjal (6).

Tabel 1. Endogeense lõpliku happeproduktiooni (NEAP) määramise algoritmid

Algoritm	Valem hinnangulise NEAP määramiseks (mEq/d)
Remer & Manz (36)	$PRAL \text{ (mEq/d)} + OA_{est} \text{ (mEq/d)}$ $PRAL = 0,4888 \times \text{valgud (g/d)} + 0,0366 \times P \text{ (mg/d)} - 0,0205 \times K \text{ (mg/d)} - 0,0263 \times Mg \text{ (mg/d)} - 0,0125 \times Ca \text{ (mg/d)}$ $OA_{est} \text{ (mEq/d)} = \text{keha pindala} \times 41/1,73$ $\text{Keha pindala (m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{pikkus (cm)}^{0,725} - \text{kehakaal (kg)}^{0,425}$
Sebastian jt (8)	$Väävelhape \text{ (mEq/d)} - \text{orgaanilised happed (mEq/d)} - \text{bikarbonaadid (mEq/d)}$ Väävelhape baseerub valgu tsüsteiini ja metioniini sisaldusel (Am. Ühendriikide Põllumajandusosakonna andmebaas), eeldades, et fraktsionaalne soolest imendumise määr on 75 % ja väävelhape on täielikult metaboliseeritud $\text{Orgaanilised happed} = 32,9 + 0,15 \times \text{toidu mittemöödetud anioonide sisaldus (mis võrdub } Na^+ + K^+ + Ca^{2+} + Mg^{2+} - Cl^- - P_i)$ $\text{Bikarbonaadid} = 0,95 \times (Na^+) + 0,80 \times (K^+) + 0,25 \times (Ca^{2+}) + 0,32 \times (Mg^{2+}) - 0,95 \times (Cl^-) - 0,63 \times (P_i)$ (kõik väljendatud ühikuga mEq/d)
Frassetto jt (11)	$(0,91 \times \text{valgud (g/d)}) - (0,57 \times K \text{ (mEq/d)}) + 21$

	või (54,5 x valgud (g/d)/K (mEq/d)) – 10,2
Analüüsitud reaalne lõplik happe eritamine (38)	TA + NH ₄ - HCO ₃ (uriin 24 h, kõik väljendatud ühikuga mEq/d)

Tabelis: PRAL - potentsiaalne neerude happekoormus; OAest - hinnanguline orgaaniliste hapete sisaldus; Pi - mitteorgaaniline fosfor (P); TA - tiitritav.

Vanuse kasvades suureneb toitumisest põhjustatud atsidoosi raskusaste sõltumata toidust ning tõenäoliselt on see tingitud vanuse kasvades ilmneva neerude töövõime langusega (20, 32, 33). Neerupuudulikkus panustab metaboolsesse atsidoosi, vähendades filtreeritud bikarbonaatide säilitamist ja hapete eritumist.

Tänaseks on toitumise osa atsidootilise seisundi kujunemisel hästi dokumenteeritud. Euroopas üle 22 000 mehe ja naise seas läbi viidud vähi tekke ja toitumise seoste ennetavas uuringus (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)) leiti pärast vanuse, kehamassi indeksi (BMI), füüsilise aktiivsuse ja suitsetamise arvesse võtmist, et aluselisemate toitude tarbimisel (arvutatuna PRAL meetodil (endogeense happe produktsiooni ainult toidul baseeruv hindamine) oli uriin palju alkaalsem nii enne kui ka pärast vanuse, füüsilise aktiivsuse ja suitsetamise arvesse võtmist ning pärast uriinis leiduva valgu, glükoosi ja ketokehade (ketoonide) mitteamestamist nendel, kel oli diagnoositud kõrge vererõhk ja/või diureetikumide kasutamine (kõik tuntud uriini pH taset mõjutavad tegurid) (34).

Kuidas atsidoosi diagnoositakse?

Organismi happe - aluse tasakaalu ning toitumisest tuleneva happelisuse hindamiseks on kasutatud mitmeid lähenemisi. Nagu eespool mainitud, ei ole selles valdkonnas üksmeelele jõutud, samuti puudub üheselt määratletud marker happe - aluse tasakaalu määramiseks. Kuna plasma pH tase on rangelt reguleeritud ning ilma atsidoosi ei saa selle järgi atsidoosi tuvastada - vaatamata suurele stressile, mis on pandud keha puhverduvõimele. Lisaks on tõendatud, et plasma bikarbonaatide tase võib olla normaalne isegi atsidoosi esinemise korral, ning seetõttu ei saa kumbki, ei plasma bikarbonaatide tase ega seerumi anioonide (cap)vahe olla atsidoosi tundlikuks näitajaks (10, 35). See olukord on analoogne häiritud glükoosi taluvusele, mis eelneb ilmsele veresuhkru tõusule. Atsidoosi väljendumise ootamine enne atsidoosi märkamist ei ole hea kliiniline strateegia.

Endogeenne happeproduksioon (NEAP) näitab lõplikku ehk jääkhapet (hapetest lahustatakse alused ehk leelised), mida toodetakse metaboolses süsteemis iga päev (st rakulise metabolismi, eksogeensete (väljast pärit) hapete ja toidust pärit aluse koormuse (base load) kombinatsioon). Endogeenset happeproduksiooni (NEAP) on võimalik mõõta kas toidu, uriini ja väljaheite anorgaaniliste komponentide ning uriinis leiduva orgaanilise aniooni koguselise mõõtmise teel (arvutatakse uriini anorgaaniliste sulfaatide ja orgaaniliste hapete soolade summa, millest lahutatakse toidu orgaaniliste anioonide summa, millesse ei arvestata fekaalseid orgaanilisi anioone) (1), või toidu koostisosadest toodetava happe või aluse arvestusliku määramise teel. Toidu komponentidest pärit endogeense happeproduksiooni (NEAP) hindamiseks on välja pakutud mitmeid meetodeid (11, 36, 37). Et vältida segadust, kalkuleeritud NEAPi (endogeenne happeproduksioon) (mis ta ka alati on) nimetatakse kalkuleeritud (estimated) endogeenseks happeproduksiooniks ning esitatakse selgelt määratletud, hindamiseks kasutatud algoritm (vt tabel 1) (38).

Päevas toodetud lõplik happe kogus (endogeenne happeproduksioon (NEAP)) on tihedalt seotud neerude kaudu päevas eritava lõpliku happe kogusega (NAE). Erituva lõpphappe kogust NAE saab

mõõta ka uriinis sisalduva ammooniumi vormis hapete hulga ja tiitritavate hapete määramisel, lahutades aluste (bikarbonaadi) koguse (34).

Otsesel mõõtmisel ligi 90% erinevustest renaalse NAE osas isikutele tulenevad NEAP erinevustest ja tänu sellele, et nende väärtused on väga lähedased, loetakse neid tihti sarnasteks.(20)

Teiseks sageli kasutatavaks hindamismeetodiks on endogeense happeproduktiooni (NEAP) hindamine 24 tunni uriini pH taseme järgi. Uriini pH esindab toidust sõltuva lõpliku happe (NAE) indeksit (korrelatsioon kalkuleeritud NAEga, $r = 0,83$, $P < 0,001$) (39), ning samuti PRALi (34, 40). Lisaks, uriini pH-d saab eesmärgiks olevale pH-le kohandada, baseerudes toidu tarbimise PRAL kalkulatsioonidel. Siiski leiti, et pH ribaga määramine esimesest uriinist ei olnud NEAPit ennustav, mida peegeldas 24 tunni NAE (41).

Lõpuks, kuigi uriiniga eritatava kaltsiumi taset ei peeta happe - aluse tasakaalu spetsiifiliseks markeriks, on seda kasutatud luukoe taastumise markerina ja selle kõrge tase viitab neerukivide moodustumise riskile (42 - 45). Nagu allpool kirjeldatud, ei tähenda see siiski tingimata luudest kaltsiumi kao suurenemist. See võib esindada muutusi toitainete imendumises soolestikus.

Kokkuvõttes võib öelda, et analüüsitud NAE paistab olevat kõige lähemal NEAPi „tegelikule“ väärtusele ning on kergesti määratav. Lihtsuse tõttu kasutatakse endogeense happeproduktiooni (NEAP) hindamiseks siiski ka mitmesuguseid arvutuslikke mudeleid, millest igaühel on oma eelised ja puudused (vt tabel 1). Nende meetodikate plusside ja miinuste põhjalikum arutelu on esitatud ühes hiljuti avaldatud ülevaates (46).

Kuidas atsidoosi normaliseerida?

Madalatasemelise kroonilise metaboolse atsidoosi normaliseerumine on saavutatud kahel viisil: toitumismustrite muutmise ja aluseliste toidulisandite lisamisega toidule. Toidufaktorid, mis mõjutavad lõpliku happe tekkimist, on tarbitava valgu kogus ja liik, tarbitavad puu- ja köögiviljad ning keedusoola (naatriumkloriidi) kogus. Aluseliseks toidulisandiks on tavaliselt kaalium- või naatriumbikarbonaat või -tsitraat.

Puu-ja köögiviljade tarbimine, samuti K- ja Mg- aluste koguse suurendamine on seotud aluselisust tekitava dieediga (47). On tõestatud, et taimetoitluse korral on endogeenne happeproduktioon (NEAP) tunduvalt madalam kui mitte-taimetoitlaste poolt suure ja keskmise hulga valgu tarbimise korral (36).

39 terve premenopausaalses perioodis oleva naisega läbiviidud uuring näitas, et valgu tarbimise vähendamine alla USA toidusedelis soovitatud koguse vähendab Ca eritumist ja tõstab uriini pH-d, samuti vähenesid luukoe resorptsiooni näitajad (48). Tuleb rõhutada, et selles uuringus ei kasutatud mitte madala valgusisaldusega dieeti, vaid vähendatud valgusisaldusega dieeti, mille korral toiduvalku oli palju, 0,8 g/kehakaalu kg kohta. Kuna neerude poolt ammooniumi NH_4^+ moodustamine sõltub piisavast valkude tarbimisest, võib valguvaene dieet atsidoosi süvendada (49). Tegelikult selgus hiljutises 161 postmenopausaalses perioodis naisega läbiviidud uuringus, et valgu tarbimine oli positiivselt seotud lumbaar/nimmepiirkonna luude mineraalide tihedusega, kuid ainult pärast väävlitsisaldavate valkude (sulfaatide) negatiivsele toimele kohandamist (50). Lastel on suurem valkude tarbimine seotud tugevamate luude kasvuga, kuid see mõju on olematu, kui toidus puuduvad aluselised toitained. Tuleb siiski märkida, et kindlasti võivad need mineraalid mõjutada luid viisil, mis ei ole happe - aluse keemiaga seotud (51).

Lõpuks, toidus sisalduva naatriumkloriidi koguste suurendamine toiduga vähendab doosist sõltuvalt vere pH-d ja bikarbonaadi taset plasmas (52), sõltumatult süsinikdioksiidi (P_{CO_2}) osarõhust, kreatiniini kliirensist ja toidu happekoormusest (6). Sellise toime põhjuseks võib olla ionierinevuse tugev langus, sest kloori summaarne kontsentratsioon suureneb võrdeliselt Na summaarse kontsentratsiooniga, ning see võib suurendada H^+ kontsentratsiooni (53).

Isikute seas, kes on soola suhtes eriti tundlikud, mida defineeritakse üldise soolakoormuse tõusuga tasemelt 3 mmHg kuni tasemeni 5 mmHg, esineb metaboolset atsidoosi sagedamini kui soola suhtes resistentsetel isikutel (54). Seega, kui inimeste lõplik happekoormus väheneks toidusoola tarbimise vähendamisega, on selline sekkumine mõnele inimesele kasulikum kui teisele.

Kasutatakse ka mitmeid täiendavaid lisandeid. Süsihappe soolad on erinevates ühendites. Nende seas on naatrium- või kaaliumbikarbonaat ja kaltsiumkarbonaat. Aluselised soolad on ka tsitraadid, atsetaadid ja hüdroksiidid. Nagu eespool soovitatud, võivad Na-soolad olla osaliselt kahjulikud, arvestades nende muid toimeid, mistõttu enamikus uuringutes kasutatakse aluselisi K- või Ca-soolasid. Need soolad vähendavad sõltuvalt doosist NAE-d (55, 56).

Aluseliste ühendite kasutamisel raviks tuleb olla ettevaatlik südame-, kopsu- ja neeruhaiguste korral. Südamepuudulikkuse korral halvendab naatriumbikarbonaat patsientide arteriaalset hapnikuga varustatust ja süsteemset ja südamelihase (müokardi) hapnikuga varustamist, mis viib mööduvale müokardi isheemiale (57). Mitmed protsessid mõjutavad südamepuudulikkusega patsientide happe – aluse tasakaalu (58). Samamoodi võib bikarbonaadi koormus halvendada kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientide vastust füüsilisele koormusele (59). Lõpuks, neerupuudulikkusega haigel võib tekkida kõrge vererõhk ja potentsiaalselt eluohtlikud südame rütmihäired aluseliste K-soolade tarbimisel või vedelikupeetus ja hingamisprobleemid aluseliste Na-soolade tarbimisel.

Kas atsidoos on kliiniliselt oluline?

Lõpuks on kliinilisest seisukohast kõige olulisem küsimus see, kas atsidoos omab patofüsioloogilist mõju, mida saaks vastumeetmetega leevendada või kaotada. Need kahjulikud tagajärjed on seotud pikaajalise atsidoosi toimega (mõni aasta kuni kümned aastad) ja nende puhul saame kinnitada ennetava sekkumise olulisust. Viimastel aegadel on tegeldud kroonilise madalatasemelise metaboolse atsidoosi mõjudega luudele, lihastele ja neerukivide tekkele.

Andmed on üldiselt kooskõlalised aluseliste soolade mõju kohta uriini Ca sisaldusele (mis on luude biomarker) või uriiniga erituvale lämmastikule (see on lühemaajaline toime), kuid vähem kooskõlalised pikemaajalise mõju kohta luu mineraalide tihedusele, lihaste funktsioonile või luumurdude esinemissagedusele. Positiivseid korrelatsioone on demonstreeritud epidemioloogiliste ja kohortuuringutega, kuid pikaajaliste mõjude uurimiseks läbi viidud prospektiivsete, randomiseeritud ja platseebo-kontrollitud uuringute tulemused on erinevad.

Luud

Üle 1000 naisega vanuses 45 ja 54 aastat läbi viidud uuringus leiti, et happeid moodustavate toitade väiksem tarbimine on korrelatsioonis lülisamba ja puusaluu suurema mineraalide tihedusega, samuti on neil suurem küünarvarreluu mass (pärast vanusele, kehakaalule, pikkusele ja menstruaalsele seisundile kohandamist) (60). Üle 1000 naise seas vanuses 65 + aastat viidi läbi Osteoporootiliste Murdude Uuring (prospektiivne kohortuuring). Kõrge loomse valgu suhtega taimsesse valku (suurema endogeense happeproduktiooni (NEAP) marker) naistel avastati kiirem reieluukaela luu kadu ja suurenenud puusaluumurru risk kui neil, kellel see suhe on madal (61). Mitmed uuringud on näidanud, et luukoe kao saab pöörata vastassuunda aluste lisamisega toidusedelisse (21). On tõendatud, et kaaliumbikarbonaat parandab Ca ja P tasakaalu, vähendab luu resorptsiooni taset ning leevendab kasvuhormooni sekretsiooni langust, mida on loetud vanemate inimeste puhul tavaliseks nähtuseks (20). Kaaliumtsitraati võib olla kasulikum tarbida koos kaltsiumtsitraadiga kui eraldi, nagu nähtub postmenopausis naistega läbi viidud luukoe uuenemise läbilõike- ehk *cross-over* uuringus (62). Kaaliumtsitraadi tarbimisel paranesid uriiniga Ca eritumine ja luude tervise näitajad ja rohkem kui kõrge Na-sisaldusega toidu korral (63).

Juhuvalimiga postmenopausis naiste seas viidud läbi läbilõikeuuringul kasutati nelja hästi kontrollitud dieeti, mis erinesid üksteisest kaltsiumi ja naatriumkloriidi sisalduse poolest ning hinnati luude Ca-tasakaalu. Leiti, et toidus väiksema koguse Ca korral oli luu Ca bilans negatiivne tarbitud naatriumkloriidi erinevatel tasemetel, kuid suurema koguse toidus sisalduva Ca korral oli tasakaal positiivne ainult sel juhul, kui Na tarbimine oli väike (64). Sama tulemus saadi meestega läbi viidud naatriumkloriidi (lauasoola) koguse astmelise tõstmise uuringul: resorptsiooni ja metaboolset atsidoosi täheldati soola tarbimise suurenemisel, ning vere pH kõikumine oli keskmiselt umbes 0,02% (52).

109 neerukividega mehe ja naise prospektiivses kontrollitud uuringus täheldati luumassi suurenemist igapäevase aluste (kaaliumsitraat) tarbimise suurendamisel ning seda mõju seostatakse otseselt aluseliseks muutunud ainevahetuse keskkonnaga, sest uriini eritunud Ca hulk ei muutunud (65). Ka teine prospektiivne uuring, mis viidi läbi pimeuuringuna 161 postmenopausis naiste seas, näitas luude massi suurenemist 12-kuulise perioodi jooksul tänu toidus kasutatud kaaliumsitraadi lisandile. Autorid järeldasid, et „tõendus põhine uuring näitab, et toitumisest põhjustatud endogeense happeproduktiooni neutraliseerimine suurendab luu mineraalset tihedust (*bone mineral density*, BMD), mis näitab, et toidu ülemäärane happekoormus on luumassile kahjulik ja on seega luukao riskifaktoriks postmenopausis osteopeeniaga naistele.“ (66).

Teisalt ei näidanud hiljutine MacDonald jt poolt 276 postmenopausis naiste seas läbi viidud prospektiivne randomiseeritud platseebkontrollitud uuring, milles luutiheduse mõõtmiseks kasutati (DEXA-röntgenkiirguse neeldumise tehnoloogiat), luutiheduse erinevust sõltuvalt kaaliumsitraadi toidulisandi kasutamisel koguses 55,5 mEq/d või 18,5 mEq/d ka kahe aasta jooksul, ega puu- ja köögiviljade tarbimise suurendamisel 300 g võrra võrreldes platseeboga (67). Nende uurimistulemustes on huvipakkuvaks asjaolu, et kogu kohordil avastati märkimisväärne korrelatsioon uuringu alguses tarbitavate puuviljade koguse ja puusaluu mineraalse tiheduse vahel. Ning autorid esitasid oma järeldustes väite, et „enamiku naiste toidupäevikud ja kontrollnimekirjad kinnitavad režiimi korraldusse järgimist, ent vereanalüüsid (plasma C-vitamiini, homotsüsteiini ja raku foolhappe sisaldus) seda ei kinnita.“

Hiljutine uuring näitab, et võrreldes kaaliumiga (kaaliumkloriid) mõjub bikarbonaat soodsamalt luu resorptsioonile ja Ca eritumisele, aga on vaja saada suuremat selgust, et võtta bikarbonaat kasutusele toidulisanditega ravis (68). Kuni Ca tasakaalu uuringuid, peale uriiniga eritatava Ca lihtsate mõõtmiste, ei ole veel läbi viidud, ei saa olla kindel, et uriiniga väljutatava Ca koguse vähenemine osutab ka väiksemale luukaale, mida määratakse luu markerite põhjal. Näiteks võib uriiniga väljutatava Ca kogus väheneda Ca imendumise vähenemise tõttu, mitte olla väiksemast luukaost tingitud. Seda asjaolu rõhutati hiljutise meta-analüüsi järeldustes (Fenton jt)⁶⁹, kus leiti, et kuigi uriiniga väljutatava Ca kogus on lineaarselt seotud NAE muutustega, ei tähenda see tingimata, et uriinis sisalduv suurenenud Ca kogus oleks pärit luudest. Siiski jõudsid nad järeldusele, et 20 aasta kestel on uriinis sisalduv liigne Ca kogus seotud ligi poole Ca kaoga skeletiluudest ja raskekujulise osteoporoosiga, kuigi kõnealune uurimus ei näidanud põhjuslikku seost (69). Samad autorid avaldasid teise metaanalüüsi, milles hinnati toitumuslike muutuste mõju NAEs uriiniga väljutatavale Ca-le, Ca-tasakaalule ja N- telopeptiidele, ning leiti, et NAE ei peegelda kogu keha Ca netokaotust (puhaskaotus) (70). Sellel analüüsil oli mitmeid puudusi – sellesse kaastaud uuringutes ei mõõdetud otseselt luude tervist ega osteoporoosi progresseerumist ning kasutati ainult uuringuid, mis muutsid valkude tarbimist. Seega ei kaasatud uuringuid, mis uurisid NAE muutumise mõju (tingituna kas bikarbonaatsoolade või puu-ja köögivilja või teraviljatoitude tarbimise muutustest) ega hinnatud seda ka meta- analüüsis.

Neerukivid

Kliinilist tähtsust omab metaboolse atsidoosi roll neerukivide tekkes ja seoses luukaoga. Uriiniga väljutatava Ca kogus on NAE-ga otseses proportsionaalses suhtes nii neerukividega isikutele kui

tervetel inimestel. (71) Ligi 200 neerukividega patsiendi uurimise eesmärgiks oli määratleda neerukivitõve suurimad riskifaktorid, ning uuringu tulemusel leiti, et kõige enam soodustab neerukivide arenemist toidu potentsiaalne happekoormus. Autorid soovivad „neerukivide patsientidel tarbida väga madala potentsiaalse happekoormusega toitu, et ennetada kivide tekke kordumist. Selle tulemuse võib saavutada loomsete valkude piiramisega toidus, kuid ka rohke juur- ja puuviljade tarbimisega.“ (28). Kaalium-magneesium tsitraat toimib immobilisatsioonist tingitud neerukivide moodustumise vastu ning oli seotud ka uriini pH tõusuga (72). Kuigi uriini tõusnud Mg, pH ja tsitraadi hulga mõju neerukivide moodustumise vähenemisele on individuaalne, on nende mõju ilmselt kooskasutamisel suurem (73). Kaaliumbikarbonaat on neerukivide moodustumise ennetamisel tõhusam kui kaaliumkloriid, kui seda kasutatakse koos hüdroklorotiasiidiga (74). Kaaliumtsitraati kasutatakse sageli, selle puhul on leitud neerukividega haigetel luukoe lagunemise vähenemist (65) ning uriiniga väljutatava Ca koguse vähenemist (63). Samamoodi võivad toimida ka neerukivide ärahoidvalt kaalium- ja/või magneesiumtsitraat - uuringus tervete vabatahtlike ja neerukividega patsientidega saadi kinnitust, et kaalium- ja magneesiumtsitraadi samaaegsel tarbimisel oli suurem toime kui nende üksi tarbimisel (toime kaltsiumoksaaladi ioonaktiivsuse produkti indeksi vähendamisele) (75). 3-aastase randomiseeritud kontrollitud uuringu (76) tulemusel jõuti järeldusele, et kaalium-magneesium tsitraat vähendab 85 % kaltsiumoksaalatkivide moodustumise riski, võib-olla läbi hüpotitsitraatuuria korrigeerimise (madal uriini tsitaadi sisaldus on tuntud neerukivide moodustumise riskifaktor ja faktor, mis on vastupidiselt seotud happekoormusega (arvutatud PRALi abil)) (28).

Erinevalt tervete inimestega läbi viidud uuringutest näitasid kunagi neerukivitõve omanud meeste ja naistega läbi viidud uuringud, et 2-aastase kaaliumtsitraadiga ravi tagajärjel suurenes küünarvarreluu tihedus idiopaatilise kaltsiumikividega isikutel, oletades, et luu resorptsioon vähenes seetõttu, et aluseline koormus vähendas luu resorptsiooni, puhverdades endogeenset happeproduktiooni (65).

Lihased

Teine huvipakkuv valdkond on aluselistel ainetega ravi kasutamine lihaste funktsiooni parandamiseks, treeningvõimekuse suurendamiseks ja vananemisega seotud lihasnõrkuse vähendamiseks. On täheldatud, et atsidoemia suurendab dialüüsihaigete patsientide lihaste degradeerumist (77).

Ühe 384 terve mehe ja naisega vanuses 65+ aastat läbi viidud epidemioloogilises uuringus leiti, et kaaliumirikka toidu (puu- ja köögiviljad) suurem tarbimine seostus suurema lahja lihasmassiga. Autorid oletasid, et „see seos on tõenäoliselt tingitud asjaolust, et kaaliumirikka aluselise toidu nagu puu- ja köögiviljade tarbimine leevendab kergelt metaboolset atsidoosi, mis tekib tüüpilise ameerika toidu söömisel“, ja ütlesid, et on usutav, et tõenäoliselt on vanusega seotud lihasmassi vähenemine ja sarkopeenia välditavad sobivate aluselistel K-soolade tarbimise korral (78).

On tõendatud, et kaaliumbikarbonaat neutraliseerib metaboolset atsidoosi ja vähendab postmenopausis naistel uriiniga lämmastiku kaotamist. Kuna lämmastiku eritumine fekaalsel teel on tavaliselt väga madal (12%) ning ei sõltu aluste tarbimisest, oletavad autorid, et lämmastiku selline kokkuhoid võib takistada lihasmassi vähenemist ja võib varasema kao isegi taastada (79). Kuigi ei saa olla kindel, et lämmastiku eritumise vähenemine on otseselt tingitud lihaste taandarenemise vähenemisest, on see kooskõlas varasemate uuringute tulemustega, milles oletatakse, et atsidoos stimuleerib lihasvalkude lagundamist, aktiveerides proteolüütilisi protsesse (29).

Ei ole selge, kas atsidoosi neutraliseerimine parandab treenimisvõimet, kuna uuringud näitavad nii positiivseid kui ka negatiivseid tulemusi. Lühiajaline naatriumbikarbonaadi tarbimine aitas vähendada harjutustega seotud pH langust ja doosist sõltuvalt parandada anaeroobset sooritust

(80), parandada sprintjooksu sooritust (81) ning avaldas ergogeenset mõju lühiajalise, kuid suure intensiivsusega töö sooritamisele (82). Üks võimalik toimemehhanism on plasma puhkeoleku pH tõus, mis lükkab edasi rakusise hapestumise füüsilise koormuse tingimustes (83), või annab see täiendava bikarbonaadi, mis tõstab puhverdusvõimet, nii nagu seda leiti eliitujate seas läbi viidud uuringus Na bikarbonaadiga (84). Teised uuringud ei ole näidanud mingit toimet lühiajalise bikarbonaadi lisandite tarbimisel (85). Praegu on käimas pikaajalised uuringud alkaalse neutralisatsiooni toimest lihasfunktsioonile ja –massile (LA Frassetto, isiklik teave).

Muu

On võimalik, et ka insuliiniresistentsus ja happe-aluse tasakaal on omavahel seotud, kuigi see seos on spekulatsioon. Insuliiniresistentsust on seostatud tsitraadi väiksema eritumisega uriini kaudu ning hüpotsetraatuuriaga (madal tsitaadi tase uriinis) patsientide insuliiniresistentsus on suurem kui Ca-kividega patsientidel, kelle tsitraadisisaldus uriinis on normaalne (86). On tõendatud, et 2. tüüpi diabeet suurendab kusi-happe-kivide tekke riski kuseteede madalama pH-taseme tõttu tänu neerudes häiritud ammooniumi tootmisele (87). Seda kuseteede madalamat pH-taset ei saa täielikult seostada suurema kehamassi indeksi (BMI) või happelise toidu tarbimisega, kuigi mõlemad tegurid mõjutavad uriini pH-taset (88). Lõpuks esitame veel ühe uurimuse tulemused, kus 148 metaboolse sündroomiga täiskasvanul (kellel ei olnud neerukive) oli ööpäevane uriini pH-tase oluliselt madalam kui metaboolse sündroomita täiskasvanutel, nende pH-taseme vähenemine oli seotud terve rea kaasnevate ainevahetushäiretega (89,90).

Kliinilist tähtsust võib omada ka valu ravimine, kuigi seda on vähem uuritud. Lokaalset kudede atsidoosi on leitud kompleksse regionaalse valusündroomiga isikutel ja see viib valu suurenemisele (91). Valu tundmise mehhanism võib olla vahendatud happetundlike ionkanalite (*acidsensing ion channels* (ASIC)) kaudu, tõstes ASIC aktiivsust seljaaju dorsaalses sarves ning soodustades sellega valu tsentraalset tundlikkust - rottide peal dokumenteeritud mehhanism (92). Happetundlike ionkanalite (ASIC) aktiivsust suurendab ka NO (93) ning see on rangelt reguleeritud pH poolt (94). See on aga valdkond, milles puuduvad märkimisväärsed kliinilised uuringud.

Kokkuvõte

Konsensus puudumine füsioloogiliste süsteemide happe-aluse keemia kvalitatiivsetes ja kvantitatiivsetes aspektides ja selle mõõtmises põhjustab märkimisväärset segadust nii teadlaste kui ka arstide seas. See segadus teeb põhjuste ja tagajärgede leidmise keeruliseks ning muudab tulemuste kliinilise rakendamise raskeks ja vastuoluliseks. **Teadusuuringutes on veenvalt tõestatud, et toitumise poolt põhjustatud atsidoos on reaalne nähtus, millel on märkimisväärne kliiniline tähtsus ja seda saab suuresti ennetada õige toitumisega ning seda tuleb kindlasti osata ära tunda ning ravida.**

Mõlemad, nii **toidupõhine sekkumine (valgusisalduse vähendamine ja puu- ja köögiviljade tarbimise suurendamine) kui toidulisandite (K ja Mg-soolad) tarbimine on atsidoosi normaliseerinud**, kuid tulemused on vastuolulised selles, kas paranemine on seotud kliinilise luu- või lihaste või teiste füsioloogiliste või patofüsioloogiliste seisundite kliinilise paranemisega.

Positiivne NEAP dieet resulteerub suurenenud Ca, Na ja luu markerite eritumisega uriinis ja loob eelsoodumuse neerukivide moodustumisele. Kas see viib pikema aja jooksul madalamale luu tihedusele, tõusnud luude ja lihaste kaale seoses vananemisega, on veel ebaselge ning vajab lisauuringuid.

Tänuõnad

Käesoleva ülevaate koostamist toetas osaline rahastamine ettevõtte pH Sciences poolt (Seattle, WA, USA).

L. A. F. sooviks tunnustada Anthony Sebastiani ja R. Curtis Morris Jr-i – nende kahe inimesega on autor töötanud koos kõigi nende aastate jooksul, ning need inimesed on seisnud nende ideede toetajate poolt, mida autor on arendanud.

JP ja JK vastutasid ka esialgse käsikirja jaoks kogutud andmete läbivaatamise ja artikli kirjutamise eest. L. A. F. andis mitmele eelnõule kriitilise hinnangu ja redigeeris nende sisu ning osales käsikirja lõpliku variandi koostamisel.

Kasutatud kirjandus

1. Lennon EJ, Lemann J Jr & Litzow JR (1966) The effects of diet and stool composition on the net external acid balance of normal subjects. *J Clin Invest* 45, 1601–1607.
2. Goodman AD, Lemann J Jr, Lennon EJ, et al. (1965) Production, excretion, and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 44, 495–506.
3. Kurtz I, Kraut JA, Ornekian V, et al. (2008) Acid–base analysis: a critique of the Stewart and bicarbonate-centered approaches. *Am J Physiol Renal Physiol* 294, F1009–F1031.
4. Manz F (2001) History of nutrition and acid–base physiology. *Eur J Nutr* 40, 189–199.
5. Story DA (2004) Bench-to-bedside review: a brief history of clinical acid–base. *Crit Care* 8, 253–258.
6. Frassetto LA, Morris RC Jr & Sebastian A (2007) 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* 293, F521–F525.
7. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. (2000) Plant–animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. *Am J Clin Nutr* 71, 682–692.
8. Sebastian A, Frassetto LA, Sellmeyer DE, et al. (2002) Estimation of the net acid load of the diet of ancestral preagricultural *Homo sapiens* and their hominid ancestors. *Am J Clin Nutr* 76, 1308–1316.
9. Paulev PE & Zubieta-Calleja GR (2005) Essentials in the diagnosis of acid–base disorders and their high altitude application. *J Physiol Pharmacol* 56, Suppl. 4, 155–170.
10. Gluck SL (1998) Acid–base. *Lancet* 352, 474–479.
11. Frassetto LA, Todd KM, Morris RC Jr, et al. (1998) Estimation of net endogenous noncarbonic acid production in humans from diet potassium and protein contents. *Am J Clin Nutr* 68, 576–583.
12. Bailey JL, England BK, Long RC, et al. (1996) Influence of acid loading, extracellular pH and uremia on intracellular pH in muscle. *Miner Electrolyte Metab* 22, 66–68.
13. Arnett TR (2008) Extracellular pH regulates bone cell function. *J Nutr* 138, 415S–418S. Diet-induced acidosis 1191
14. Brandao-Burch A, Utting JC, Orriss IR, et al. (2005) Acidosis inhibits bone formation by osteoblasts in vitro by preventing mineralization. *Calcif Tissue Int* 77, 167–174.
15. Bushinsky DA (1996) Metabolic alkalosis decreases bone calcium efflux by suppressing osteoclasts and stimulating osteoblasts. *Am J Physiol* 271, F216–F222.
16. Bushinsky DA (1996) Stimulated osteoclastic and suppressed osteoblastic activity in metabolic but not respiratory acidosis. *Am J Physiol* 268, C80–C88.
17. Frick KK, Krieger NS, Nehrke K, et al. (2009) Metabolic acidosis increases intracellular calcium in bone cells through activation of the proton receptor OGR1. *J Bone Miner Res* 24, 305–313.
18. Buclin T, Cosma M, Appenzeller M, et al. (2001) Diet acids and alkalis influence calcium retention in bone. *Osteoporos Int* 12, 493–499.
19. Yancy WS Jr, Olsen MK, Dudley T, et al. (2007) Acid–base analysis of individuals following two weight loss diets. *Eur J Clin Nutr* 61, 1416–1422.
20. Frassetto L, Morris RC Jr, Sellmeyer DE, et al. (2001) Diet, evolution and aging – the pathophysiologic effects of the post-agricultural inversion of the potassium-to-sodium and base-to-chloride ratios in the human diet. *Eur J Nutr* 40, 200–213.
21. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, et al. (1994) Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 330, 1776–1781.
22. Frassetto L, Morris RC Jr & Sebastian A (2005) Long-term persistence of the urine calcium-lowering effect of potassium bicarbonate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 831–834.
23. Osther PJ (2006) Effect of acute acid loading on acid–base and calcium metabolism. *Scand J Urol Nephrol* 40, 35–44.
24. Caudarella R, Vescini F, Buffa A, et al. (2003) Bone mass loss in calcium stone disease: focus on hypercalciuria and metabolic factors. *J Nephrol* 16, 260–266.
25. Osther PJ, Bollerslev J, Hansen AB, et al. (1993) Pathophysiology of incomplete renal tubular acidosis in recurrent renal stone formers: evidence of disturbed calcium, bone and citrate metabolism. *Urol Res* 21, 169–173.

26. Domrongkitchaiporn S, Stitchantrakul W & Kochakarn W (2006) Causes of hypocitraturia in recurrent calcium stone formers: focusing on urinary potassium excretion. *Am J Kidney Dis* 48, 546–554.
27. Borghi L, Schianchi T, Meschi T, et al. (2002) Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 346, 77–84.
28. Trinchieri A, Lizzano R, Marchesotti F, et al. (2006) Effect of potential renal acid load of foods on urinary citrate excretion in calcium renal stone formers. *Urol Res* 34, 1–7.
29. Mitch WE, Medina R, Griebler S, et al. (1994) Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 93, 2127–2133.
30. Papadoyannakis NJ, Stefanidis CJ & McGeown M (1984) The effect of the correction of metabolic acidosis on nitrogen and potassium balance of patients with chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 40, 623–627.
31. Du J & Mitch WE (2005) Identification of pathways controlling muscle protein metabolism in uremia and other catabolic conditions. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 14, 378–382.
32. Kraut JA & Madias NE (2007) Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2, 162–174.
33. Frassetto LA, Morris RC Jr & Sebastian A (1996) Effect of age on blood acid–base composition in adult humans: role of age-related renal functional decline. *Am J Physiol* 271, F1114–F1122.
34. Frassetto L & Sebastian A (1996) Age and systemic acid–base equilibrium: analysis of published data. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 51, B91–B99.
35. Welch AA, Mulligan A, Bingham SA, et al. (2008) Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study. *Br J Nutr* 99, 1335–1343.
36. Remer T & Manz F (1994) Estimation of the renal net acid excretion by adults consuming diets containing variable amounts of protein. *Am J Clin Nutr* 59, 1356–1361.
37. Remer T, Dimitriou T & Manz F (2003) Dietary potential renal acid load and renal net acid excretion in healthy, free-living children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 77, 1255–1260.
38. Frassetto LA, Lanham-New SA, Macdonald HM, et al. (2007) Standardizing terminology for estimating the diet-dependent net acid load to the metabolic system. *J Nutr* 137, 1491–1492.
39. Remer T & Manz F (1995) Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 95, 791–797.
40. Michaud DS, Troiano RP, Subar AF, et al. (2003) Comparison of estimated renal net acid excretion from dietary intake and body size with urine pH. *J Am Diet Assoc* 103, 1001–1007.
41. Whiting SJ & Muirhead JA (2005) Measurement of net acid excretion by use of paper strips. *Nutrition* 21, 961–963.
42. Jajoo R, Song L, Rasmussen H, et al. (2006) Dietary acid–base balance, bone resorption, and calcium excretion. *J Am Coll Nutr* 25, 224–230.
43. Pietschmann F, Breslau NA & Pak CY (1992) Reduced vertebral bone density in hypercalciuric nephrolithiasis. *J Bone Miner Res* 7, 1383–1388.
44. Stitchantrakul W, Kochakarn W, Ruangraksa C, et al. (2007) Urinary risk factors for recurrent calcium stone formation in Thai stone formers. *J Med Assoc Thai* 90, 688–698.
45. Damasio B, Massarino F, Durand F, et al. (2005) Prevalence of fasting hypercalciuria associated with increased citraturia in the ambulatory evaluation of nephrolithiasis. *J Nephrol* 18, 262–266.
46. Frassetto LA, Morris RC Jr & Sebastian A (2006) A practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans. *J Nephrol* 19, Suppl. 9, S33–S40.
47. Tucker KL, Hannan MT, Chen H, et al. (1999) Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 69, 727–736.
48. Ince BA, Anderson EJ & Neer RM (2004) Lowering dietary protein to U.S. recommended dietary allowance levels reduces urinary calcium excretion and bone resorption in young women. *J Clin Endocrinol Metab* 89, 3801–3807.
49. Remer T (2001) Influence of nutrition on acid–base balance – metabolic aspects. *Eur J Nutr* 40, 214–220.
50. Thorpe M, Mojtahedi MC, Chapman-Novakofski K, et al. (2008) A positive association of lumbar spine bone mineral density with dietary protein is suppressed by a negative association with protein sulfur. *J Nutr* 138, 80–85.
51. Alexy U, Remer T, Manz F, et al. (2005) Long-term protein intake and dietary potential renal acid load are associated with bone modeling and remodeling at the proximal radius in healthy children. *Am J Clin Nutr* 82, 1107–1114.
52. Frings-Meuthen P, Baecker N & Heer M (2008) Low-grade metabolic acidosis may be the cause of sodium chloride-induced exaggerated bone resorption. *J Bone Miner Res* 23, 517–524.
53. Kellum JA (2000) Determinants of blood pH in health and disease. *Crit Care* 4, 6–14.
54. Sharma AM, Kribben A, Schattenfroh S, et al. (1990) Salt sensitivity in humans is associated with abnormal acid–base regulation. *Hypertension* 16, 407–413.
55. Lemann J Jr, Gray RW & Pleuss JA (1989) Potassium bicarbonate, but not sodium bicarbonate, reduces urinary calcium excretion and improves calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 35, 688–695.

56. Frassetto L, Morris RC Jr & Sebastian A (2004) Diet acid load and bone health. In *Nutritional Aspects of Osteoporosis*, 2nd ed., chapter 22, pp. 273–290 [P Burckhardt and B Dawson-Hughes, editors]. San Diego, CA: Academic Press.
57. Bersin RM, Chatterjee K & Arieff AI (1989) Metabolic and hemodynamic consequences of sodium bicarbonate administration in patients with heart disease. *Am J Med* 87, 7–14.
58. Frangiosa A, De Santo LS, Anastasio P, et al. (2006) Acid–base balance in heart failure. *J Nephrol* 19, Suppl. 9, S115–S120.
59. Coppoole R, Barstow TJ, Stringer WW, et al. (1997) Effect of acute bicarbonate administration on exercise responses of COPD patients. *Med Sci Sports Exerc* 29, 725–732.
60. New SA, MacDonald HM, Campbell MK, et al. (2004) Lower estimates of net endogenous non-carbonic acid production are positively associated with indexes of bone health in premenopausal and perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 79, 131–138.
61. Sellmeyer DE, Stone KL, Sebastian A, et al. (2001) A high ratio of dietary animal to vegetable protein increases the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Clin Nutr* 73, 118–122.
62. Sakhaee K, Maalouf NM, Abrams SA, et al. (2005) Effects of potassium alkali and calcium supplementation on bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 90, 3528–3533.
63. Sellmeyer DE, Schloetter M & Sebastian A (2002) Potassium citrate prevents increased urine calcium excretion and bone resorption induced by a high sodium chloride diet. *J Clin Endocrinol Metab* 87, 2008–2012.
64. Teucher B, Dainty JR, Spinks CA, et al. (2008) Sodium and bone health: the impact of moderately high and low salt intakes on calcium metabolism in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 23, 1477–1485.
65. Vescini F, Buffa A, La Manna G, et al. (2005) Long-term potassium citrate therapy and bone mineral density in idiopathic calcium stone formers. *J Endocrinol Invest* 28, 218–222.
66. Jehle S, Zanetti A, Muser J, et al. (2006) Partial neutralization of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 17, 3213–3222.
67. Macdonald HM, Black AJ, Aucott L, et al. (2008) Effect of potassium citrate supplementation or increased fruit and vegetable intake on bone metabolism in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 88, 465–474.
68. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, et al. (2009) Treatment with potassium bicarbonate lowers calcium excretion and bone resorption in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 94, 96–102.
69. Fenton TR, Eliasziw M, Lyon AW, et al. (2008) Meta-analysis of the quantity of calcium excretion associated with the net acid excretion of the modern diet under the acid-ash diet hypothesis. *Am J Clin Nutr* 88, 1159–1166.
70. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, et al. (2009) Meta-analysis of the effect of the acid-ash hypothesis of osteoporosis on calcium balance. *J Bone Miner Res* 24, 1835–1840.
71. Lemann J Jr (1999) Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 81, Suppl. 1, 18–25.
72. Zerwekh JE, Odvina CV, Wuermser LA, et al. (2007) Reduction of renal stone risk by potassium-magnesium citrate during 5 weeks of bed rest. *J Urol* 177, 2179–2184.
73. Schuille PO, Schmiedl A, Herrmann U, et al. (1999) Magnesium, citrate, magnesium citrate and magnesium-alkali citrate as modulators of calcium oxalate crystallization in urine: observations in patients with recurrent idiopathic calcium urolithiasis. *Urol Res* 27, 117–126.
74. Frassetto LA, Nash E, Morris RC Jr, et al. (2000) Comparative effects of potassium chloride and bicarbonate on thiazide-induced reduction in urinary calcium excretion. *Kidney Int* 58, 748–752.
75. Kato Y, Yamaguchi S, Yachiku S, et al. (2004) Changes in urinary parameters after oral administration of potassium-sodium citrate and magnesium oxide to prevent urolithiasis. *Urology* 63, 7–12.
76. Ettinger B, Pak CY, Citron JT, et al. (1997) Potassium-magnesium citrate is an effective prophylaxis against recurrent calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 158, 2069–2073.
77. Lo¨fberg E, Gutierrez A, Anderstam B, et al. (2006) Effect of bicarbonate on muscle protein in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 48, 419–429.
78. Dawson-Hughes B, Harris SS & Ceglia L (2008) Alkaline diets favor lean tissue mass in older adults. *Am J Clin Nutr* 87, 662–665.
79. Frassetto L, Morris RC Jr & Sebastian A (1997) Potassium bicarbonate reduces urinary nitrogen excretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 254–259.
80. Douroudos F II, atouros IG, Gourgoulis V, et al. (2006) Doserelated effects of prolonged NaHCO₃ ingestion during high-intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc* 38, 1746–1753.
81. Bishop D & Claudius B (2005) Effects of induced metabolic alkalosis on prolonged intermittent-sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 37, 759–767.
82. McNaughton L, Backx K, Palmer G, et al. (1999) Effects of chronic bicarbonate ingestion on the performance of high-intensity work. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 80, 333–336.
83. Raymer GH, Marsh GD, Kowalchuk JM, et al. (2004) Metabolic effects of induced alkalosis during progressive forearm exercise to fatigue. *J Appl Physiol* 96, 2050–2056.
84. Lindh AM, Peyrebrune MC, Ingham SA, et al. (2008) Sodium bicarbonate improves swimming performance. *Int J Sports Med* 29, 519–523.

85. Ball D, Greenhaff PL & Maughan RJ (1996) The acute reversal of a diet-induced metabolic acidosis does not restore endurance capacity during high-intensity exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 73, 105–112.
86. Cupisti A, Meola M, D'Alessandro C, et al. (2007) Insulin resistance and low urinary citrate excretion in calcium stone formers. *Biomed Pharmacother* 61, 86–90.
87. Daudon M, Traxer O, Conort P, et al. (2006) Type 2 diabetes increases the risk for uric acid stones. *J Am Soc Nephrol* 17, 2026–2033.
88. Cameron MA, Maalouf NM, Adams-Huet B, et al. (2006) Urine composition in type 2 diabetes: predisposition to uric acid nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 17, 1422–1428.
89. Maalouf NM, Cameron MA, Moe OW, et al. (2007) Low urine pH: a novel feature of the metabolic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2, 883–888.
90. Abate N, Chandalia M, Cabo-Chan JAV Jr, et al. (2004) The metabolic syndrome and uric acid nephrolithiasis: novel features of renal manifestation of insulin resistance. *Kidney Int* 65, 386–392. Diet-induced acidosis 1193
91. Birklein F, Weber M, Ernst M, et al. (2000) Experimental tissue acidosis leads to increased pain in complex regional pain syndrome (CRPS). *Pain* 87, 227–234.
92. Duan B, Wu LJ, Yu YQ, et al. (2007) Upregulation of acid-sensing ion channel ASIC1a in spinal dorsal horn neurons contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *J Neurosci* 27, 11139–11148.
93. Cadiou H, Studer M, Jones NG, et al. (2007) Modulation of acid-sensing ion channel activity by nitric oxide. *J Neurosci* 27, 13251–13260.
94. Wang WZ, Chu XP, Li MH, et al. (2006) Modulation of acid-sensing ion channel currents, acid-induced increase of intracellular Ca²⁺, and acidosis-mediated neuronal injury by intracellular pH. *J Biol Chem* 281, 29369–29378.