

Equilibrio acido-base

$$\text{pH} = \log 1/[\text{H}^+] = - \log [\text{H}^+]$$

Sangue arterioso pH = 7.4

Sangue venoso pH = 7.35

pH inferiori = acidosi (limite pH = 6.8)

pH superiori = alcalosi (limite pH = 8)

pH intracellulare = 6 - 7.4

pH urina 4.5 - 8

Produzione acidi nell'organismo

40 - 80 mmol/dì



Non costituisce guadagno di H^+ perché CO_2 è volatile

- Acidi fissi (0.2%):
 - Acido solforico (metabolismo proteico: metionina, cisteina, cistina)
 - Acido fosforico (metabolismo fosfolipidi)
 - Acido cloridrico (conversione Cloruro di ammonio in Urea)
 - Acido lattico
 - Corpi chetonici (Acido acetoacetico, β -idrossibutirrico, acetone)

Consumo H^+

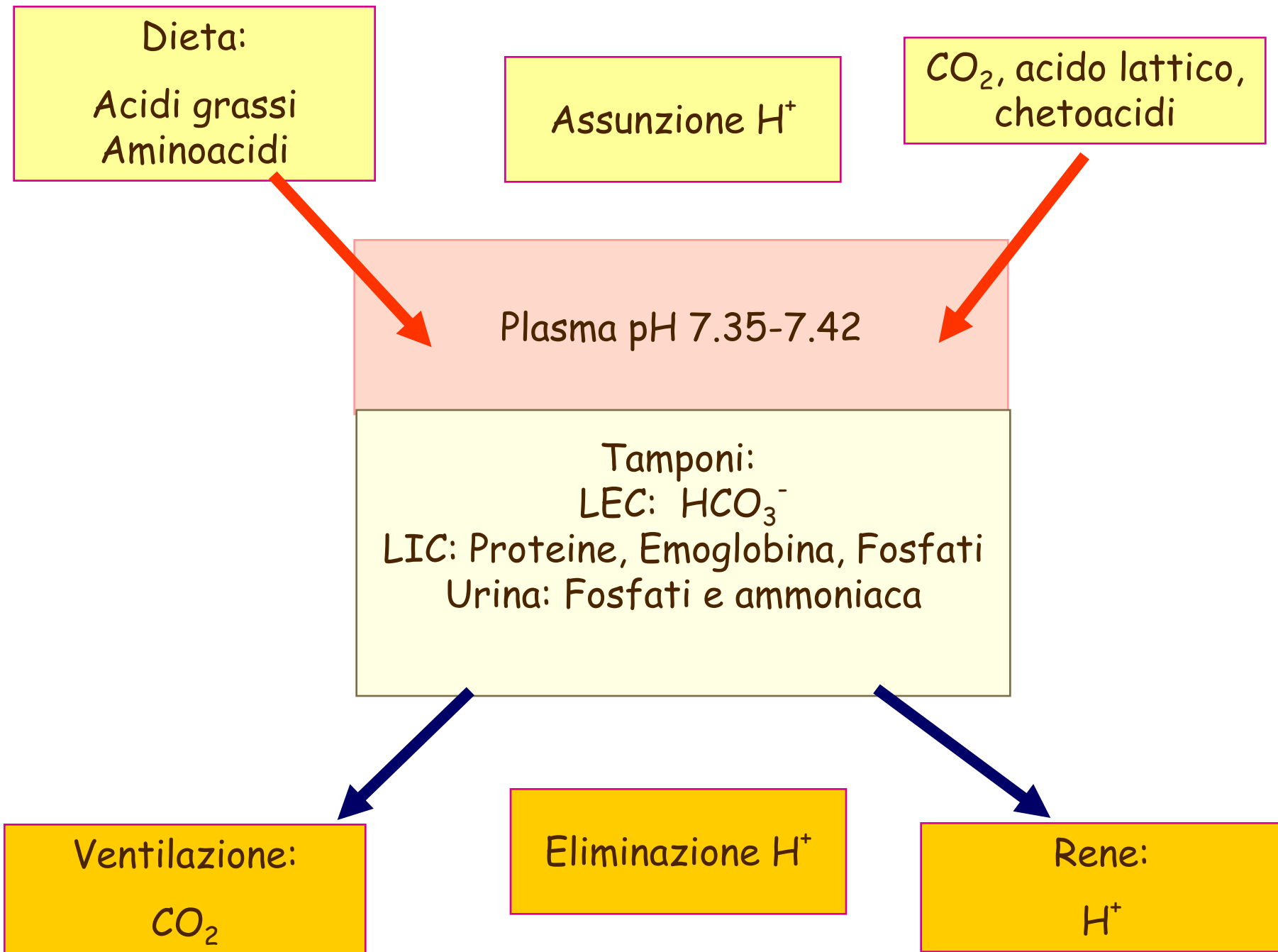
Reazioni metaboliche

- Ossidazione anioni (citrato, lattato, acetato)

Bilancio adulto in dieta mista + 1 mEq/Kg/dì di H^+

Richiede:

- Tamponamento immediato
- Eliminazione renale



Sistemi di regolazione del pH

- Risposta immediata

Sistemi tampone dei liquidi corporei

si combinano istantaneamente con acidi e basi per impedire variazioni consistenti del pH

- Risposta rapida

Sistema respiratorio

Viene regolata in pochi minuti la ventilazione e quindi l'eliminazione di CO_2

- Risposta lenta

Rene

elimina gli acidi o le basi in eccesso

Potere tampone: Quantità (moli) di acido o base che occorre aggiungere ad 1l di soluzione tampone per variare il pH di 1 unità

Equazione di **Henderson-Hasselbalch** permette di calcolare il pH di una soluzione tampone ed è descritta dalla cinetica della reazione:



Per la Legge dell'azione delle masse: $\text{K}_1 [\text{HA}] = \text{K}_2 [\text{H}^+] [\text{A}^-]$

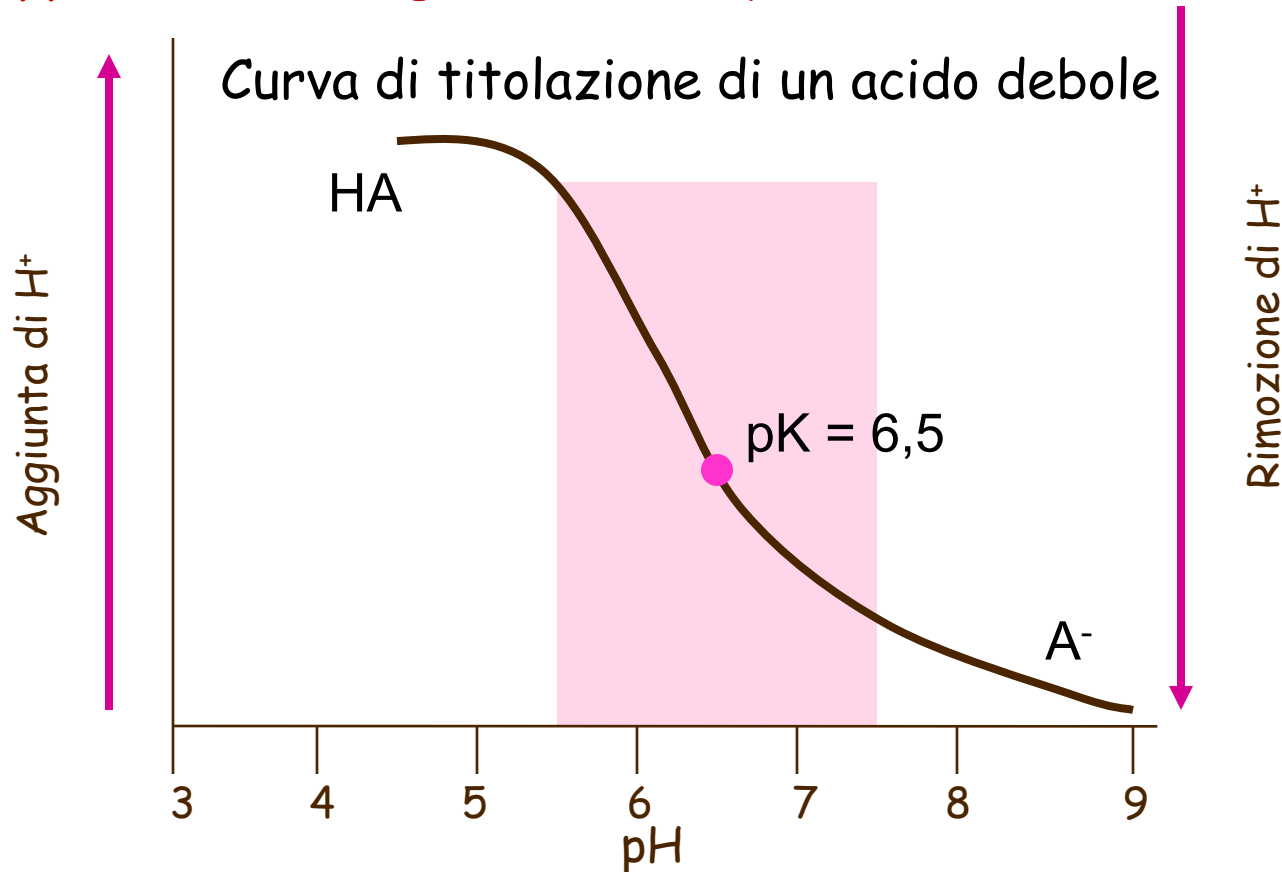
$$\frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \frac{[\text{H}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \text{K} \text{ costante di equilibrio}$$

$$\text{K} = \frac{[\text{H}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad [\text{H}^+] = \text{K} \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$-\log [\text{H}^+] = -\log \text{K} - \log \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

Rappresentazione grafica dell'equazione di Henderson-Hasselbalch



Quando il valore del pH è uguale al valore del pK, le concentrazioni di HA ed A⁻ sono uguali. Il sistema tampone è più efficiente nella parte centrale della curva (entro oscillazioni di 1 unità di pH in più o in meno del valore di pK)

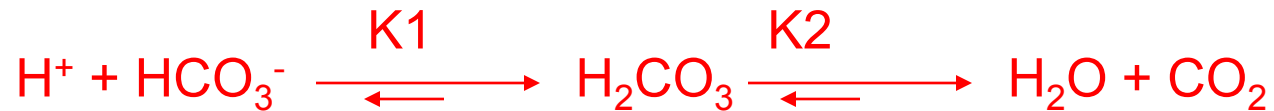
Il tampone è efficace se:

- il suo pK è vicino al pH desiderato
- è presente in elevate concentrazioni

Sistema tampone del Bicarbonato

E' formato dalla coppia tampone $\text{HCO}_3^- / \text{H}_2\text{CO}_3$

Quando viene aggiunto un acido forte come HCl, l' H^+ liberato viene tamponato da HCO_3^- con formazione di H_2CO_3 secondo la reazione:



Quando viene aggiunta una base forte come NaOH, l' OH^- liberato si combina con H_2CO_3 formando HCO_3^- . La concentrazione di H_2CO_3 diminuisce e la reazione è spostata verso sinistra.

Secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch:

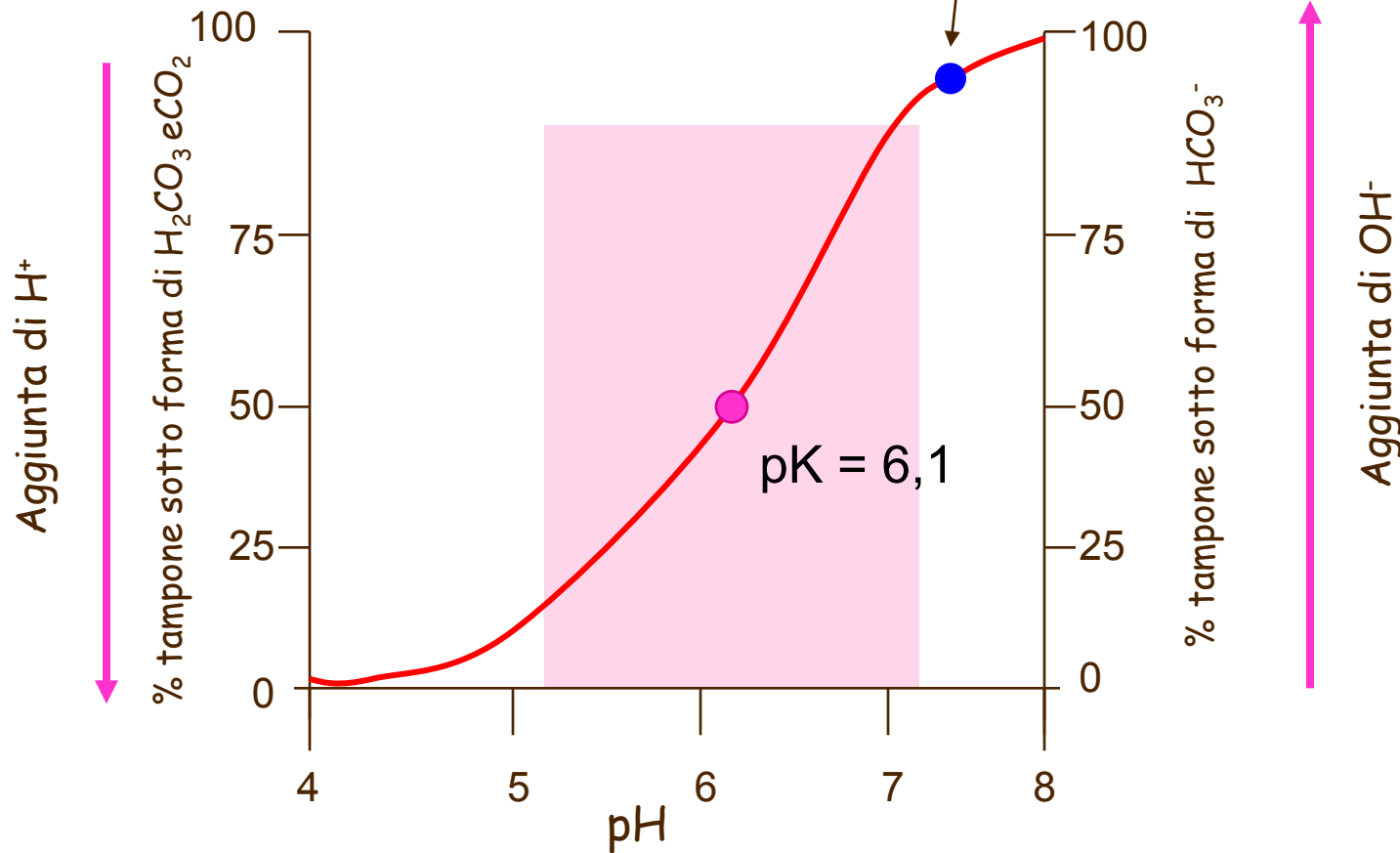
$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ dove H_2CO_3 può essere sostituito da CO_2

$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / 1.2 \text{ mmol/l}$ $\text{pK} = 6.1$

$\text{pH} = 6.1 + \log 24 \text{ mmol/l} / 1.2 \text{ mmol/l}$ $\text{pH} = 6.1 + \log 20 (1.3) = 7.4$

L'aumento della concentrazione di HCO_3^- determina aumento del pH, spostando l'equilibrio acido-base verso l'alcalosi, mentre un aumento di CO_2 abbassa il pH spostando l'equilibrio acido-base verso l'acidosi

Punto al quale normalmente opera nell'organismo
questo sistema tampone



Curva di titolazione del sistema bicarbonato

Il sistema tampone non sembra essere particolarmente efficiente perché pK è 6.1 e il pH è 7.4, cioè la parte del tampone sotto forma di HCO_3^- è 20 volte > di quella sotto forma di CO_2 . Inoltre la concentrazione di HCO_3^- e CO_2 è bassa.

Il sistema tampone Bicarbonato è il sistema tampone extracellulare più potente dell'organismo, perché rappresenta un sistema aperto nel quale CO_2 è controllata dalla respirazione e HCO_3^- dal rene.

$$pH = 6.1 + \log 24\text{mmol/l} / 1.2\text{mmol/l}$$

L'aggiunta di 5 mmol HCl in un sistema chiuso:

$$pH = 6.1 + \log (24 - 5) / (1.2 + 5)$$

$$pH = 6.1 + \log 19 / 6.5 = 6.6$$

L'aggiunta di 5 mmol HCl in un sistema aperto, in cui CO_2 è costantemente controllata:

$$pH = 6.1 + \log 19 / 1.2 = 7.3$$

Sistema tampone del Fosfato



E' meno efficace perché:

- meno concentrato (1-2 mEq/l)
- la forma acida non può essere eliminata come la CO_2

E' comunque essenziale per la regolazione del pH del liquido extracellulare e del liquido tubulare renale perché:

- il fosfato è enormemente concentrato nei tubuli renali
- il liquido tubulare ha un pH più vicino al pK del tampone

Sistema tampone delle Proteine

Le proteine sono i sistemi tampone più abbondanti dell'organismo. La loro capacità tampone è legata all'esistenza di gruppi imidazolici dell'istidina (pK = 6.4-7.0) e α -aminici (pK = 7.4-7.3).

Nei globuli rossi l'Emoglobina ha una importante funzione tampone.

Tamponi intracellulari

Il pH intracellulare è leggermente inferiore a quello del LEC, ma segue, anche se lentamente, le sue variazioni, perché CO_2 diffonde nelle cellule e H^+ entra con anioni organici e in scambio con il K^+ .

I sistemi tampone intracellulari contribuiscono ad impedire variazioni del pH del LEC, anche se agiscono lentamente e sono rappresentati dalle proteine e dai fosfati inorganici (ATP, ADP, AMP Glucosio-1 monofosfato e 2,3-DPG).

Basi tampone totali:

Somma di tutti gli anioni (essenzialmente proteinati e bicarbonati) con effetto tampone

- La concentrazione totale delle basi tampone nel sangue, ammonta a circa 48 mmol/l e non si modifica al variare della $p\text{CO}_2$ (se $p\text{CO}_2$ aumenta, al corrispondente aumento di HCO_3^- , segue una diminuzione dei proteinati che tamponano l' H^+)
- La concentrazione totale delle basi tampone è un buon indice per il riconoscimento delle alterazioni dell'equilibrio acido-base dovute ad aumento o diminuzione degli acidi fissi nel sangue
- Un aumento della concentrazione delle basi tampone, rispetto al normale, viene definito come eccesso di basi (BE). In caso di riduzione si parla di BE negativo

Il principio isoidrico:

Quando varia la concentrazione di H^+ del LEC, cambia, contemporaneamente, l'equilibrio di tutto il sistema tampone

Ogni condizione che altera l'equilibrio di uno dei sistemi tampone cambia anche l'equilibrio di tutti gli altri.

La regolazione respiratoria dell'equilibrio acido-base

La seconda linea di difesa dalle alterazioni dell'equilibrio acido-base è costituita dal controllo polmonare della concentrazione di CO_2

Aumento di pCO_2 significa diminuzione del pH, diminuzione di pCO_2 aumento del pH.

Regolando la pCO_2 attraverso variazioni della ventilazione, i polmoni possono regolare il pH:

- Se il pH diminuisce la ventilazione è stimolata e la conseguente riduzione di pCO_2 riporta il pH vicino ai valori normali
- Se il pH aumenta il centro respiratorio viene depresso, la ventilazione si riduce e il conseguente aumento di pCO_2 riporta il pH vicino ai valori normali

I reni ripristinano l'equilibrio acido-base in condizioni di alterazione attraverso:

- Riassorbimento di tutto l' HCO_3^- filtrato (**acidosi**) o di quantità minori di HCO_3^- filtrato (**alcalosi**)
- Secrezione di quantità maggiori (**acidosi**) o minori (**alcalosi**) di H^+
- Produzione di nuovi HCO_3^- (**acidosi**)

Per mantenere l'equilibrio acido-base i reni devono:

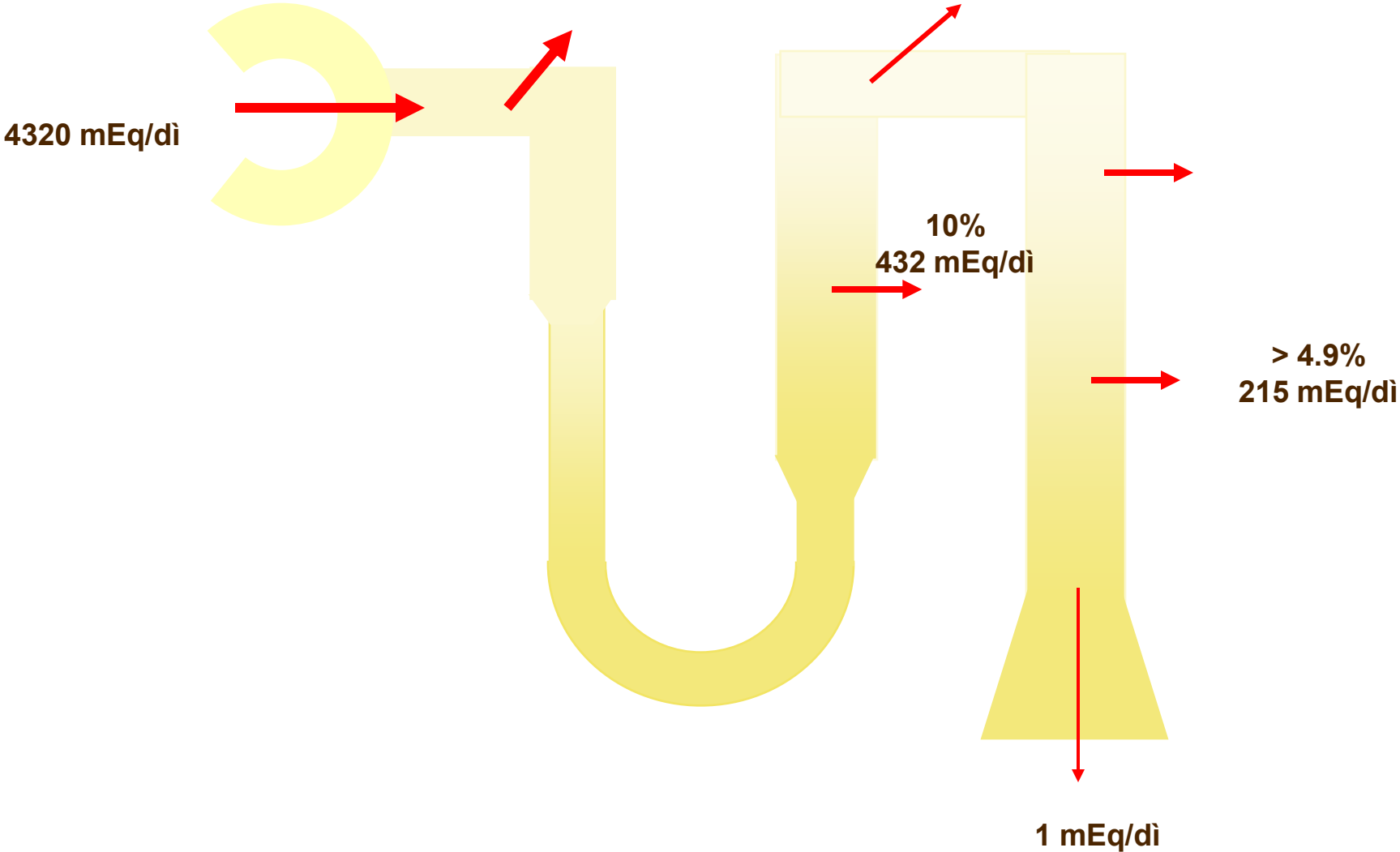
- Eliminare con le urine una quantità di ioni H^+ (4400 mEq/dì) equivalente a quella prodotta
- Impedire la perdita con le urine di HCO_3^- riassorbendolo quasi totalmente (filtrato 4320 mEq/dì)

Sia il riassorbimento del carico filtrato di HCO_3^- che l'escrezione di H^+ vengono attuati mediante la secrezione di H^+ da parte dei nefroni.

In un giorno i nefroni secernono nel liquido tubulare 4400 mEq/dì di H^+ che non vengono tutti escreti con le urine ma in gran parte usati per il recupero del carico filtrato di HCO_3^-

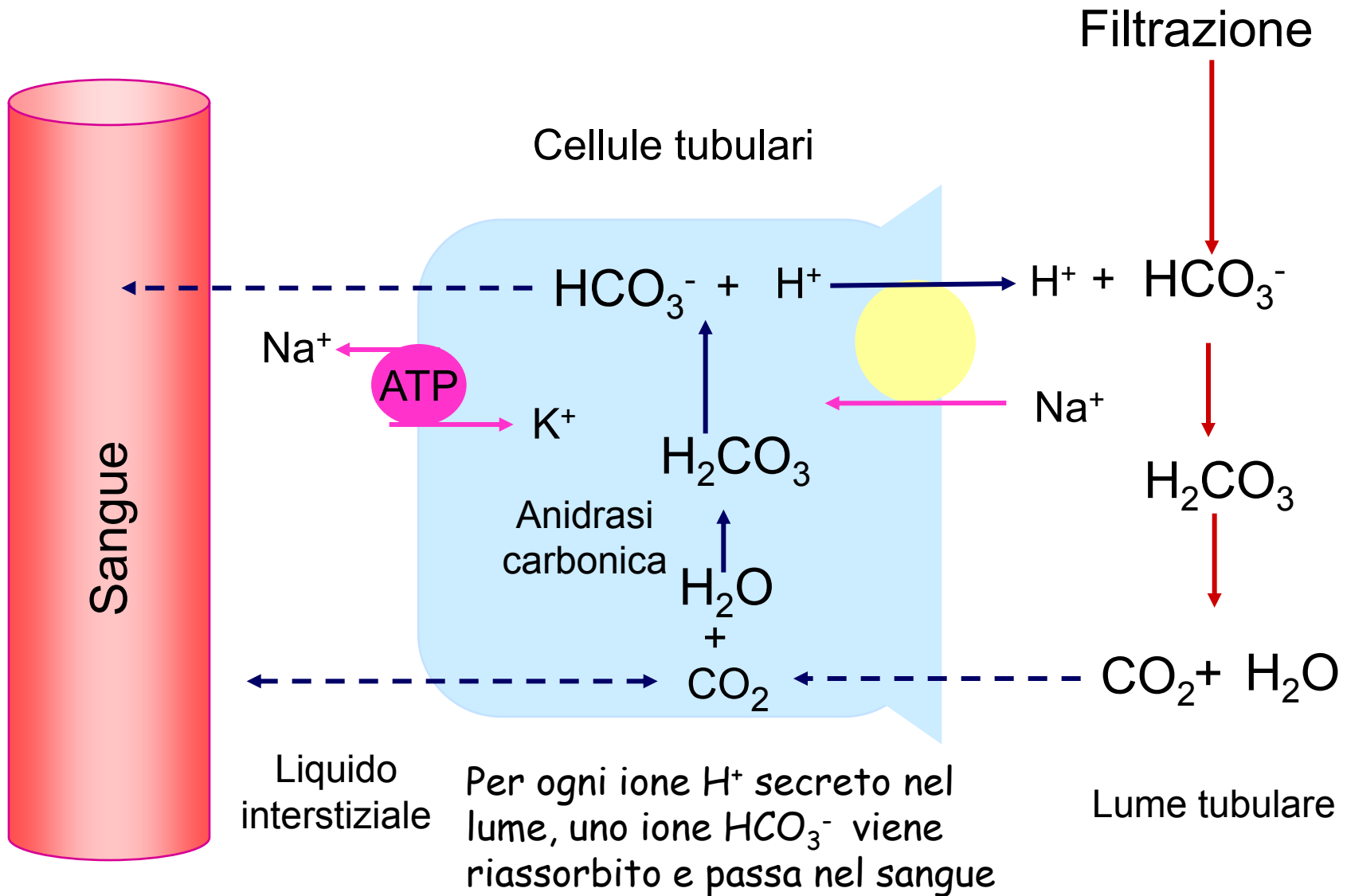
Solo 80 mEq/dì di H^+ secreti vengono escreti con le urine, rendendo le urine acide, pH 4-4,5. Con un pH urinario di 4, può essere escreti solo 1 mEq/l di H^+ libero, mentre il resto è eliminato con i tamponi urinari (tamponi fosfato e ammoniacale/ione ammonio)

Riassorbimento degli HCO_3^-



Il riassorbimento degli HCO_3^-
filtrati avviene grazie alla
secrezione di ioni H^+

Modalità di secrezione di H^+ e riassorbimento di HCO_3^- nel tubulo prossimale



Riassorbimento HCO_3^-

Aumenta se diminuisce il volume del LEC

- L'aumentato livello di Angiotensina II ed Aldosterone provoca maggiore riassorbimento di Na^+

- In conseguenza dell'aumentato riassorbimento di Na^+ aumenta la secrezione di H^+

Meccanismo alla base dell'alcalosi da riduzione del LEC (Terapia con diuretici, vomito)

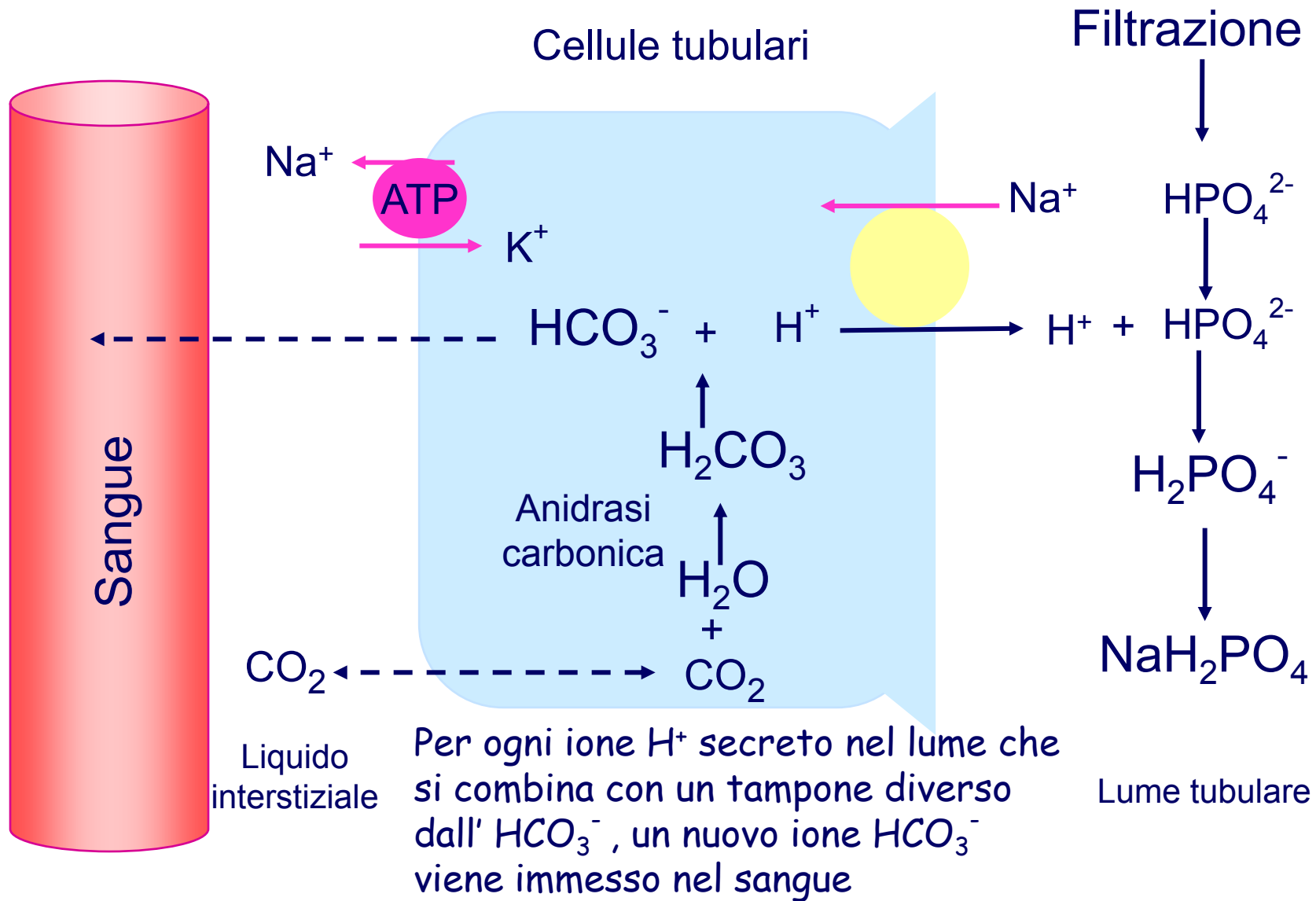
In condizioni normali la velocità di secrezione tubulare degli ioni H^+ è di circa 4400 mEq/dì (4320 mEq/dì di HCO_3^- sono presenti nel tubulo)

Gli H^+ in eccesso (80 mEq/dì) vengono escreti con l'urina in combinazione con altri tamponi urinari. Infatti poiché il pH dell'urina non può scendere sotto 4.5 (0.03 mEq/l), solo una piccola parte degli H^+ eccedenti può essere escreta in forma ionizzata. Se gli 80 mEq/dì di H^+ in eccesso fossero eliminati in forma ionizzata, sarebbe necessaria l'escrezione di 2667 litri/dì di urina

L'escrezione nell'urina di abbondanti quantitativi di ioni H^+ si ottiene grazie alla presenza di tamponi urinari (sistema del fosfato e sistema dell'ammoniaca)

- Quando si ha un eccesso di HCO_3^- rispetto ad H^+ nell'urina (alcalosi metabolica) gli HCO_3^- in eccesso non possono essere riassorbiti e vengono escreti (**compensazione dell'alcalosi**)
- Quando si ha un eccesso di H^+ rispetto ad HCO_3^- (acidosi), HCO_3^- viene completamente riassorbito e gli H^+ in eccesso passano nell'urina, dove sono tamponati da fosfato ed ammoniaca ed escreti in forma di sali (**compensazione dell'acidosi**)

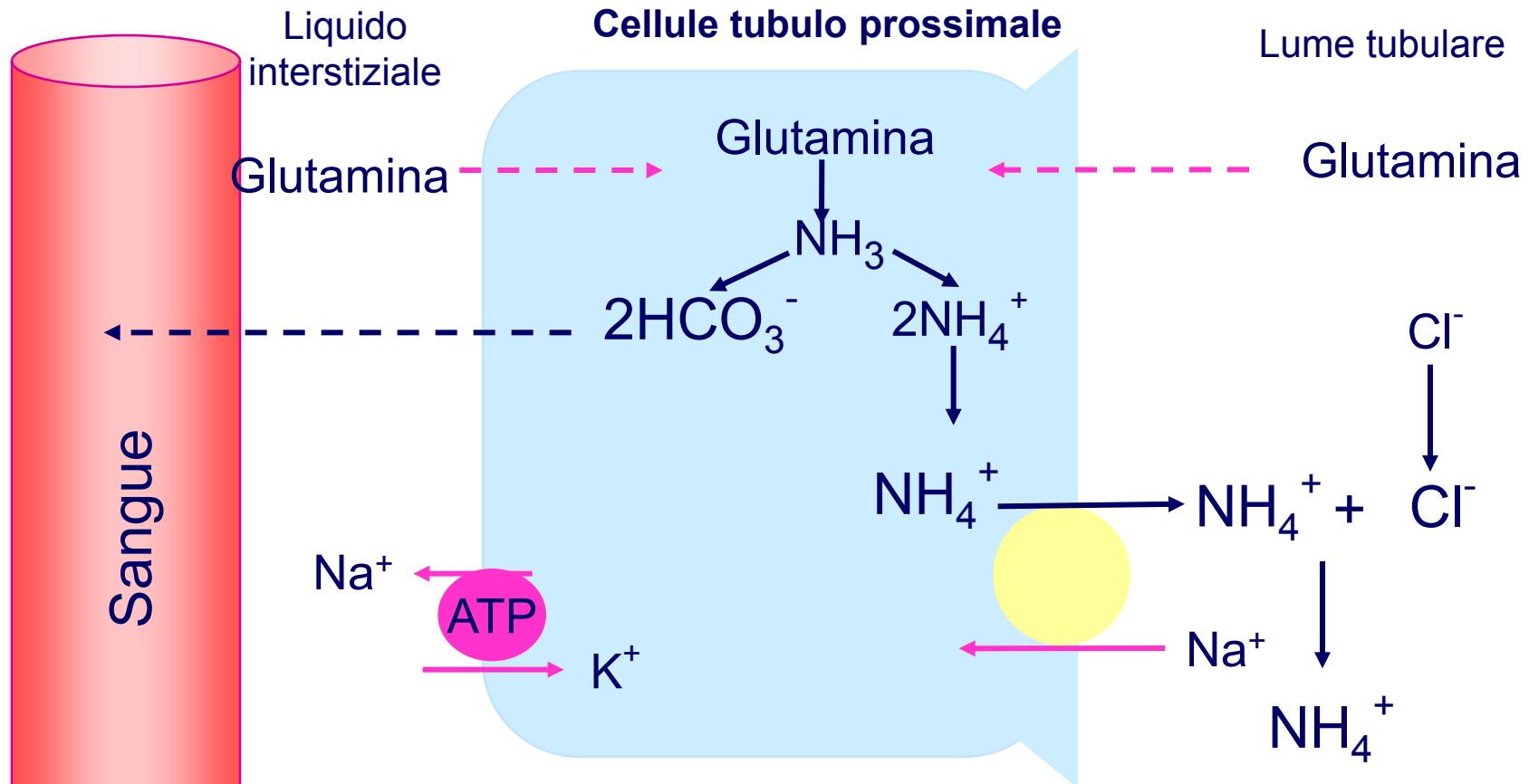
Il sistema tampone del fosfato



In condizioni normali la maggior parte del fosfato filtrato è riassorbita, solo 30-40 mEq/dì sono utilizzabili come tampone urinario

In condizioni di acidosi il sistema tampone prevalente è quello dell' NH_3

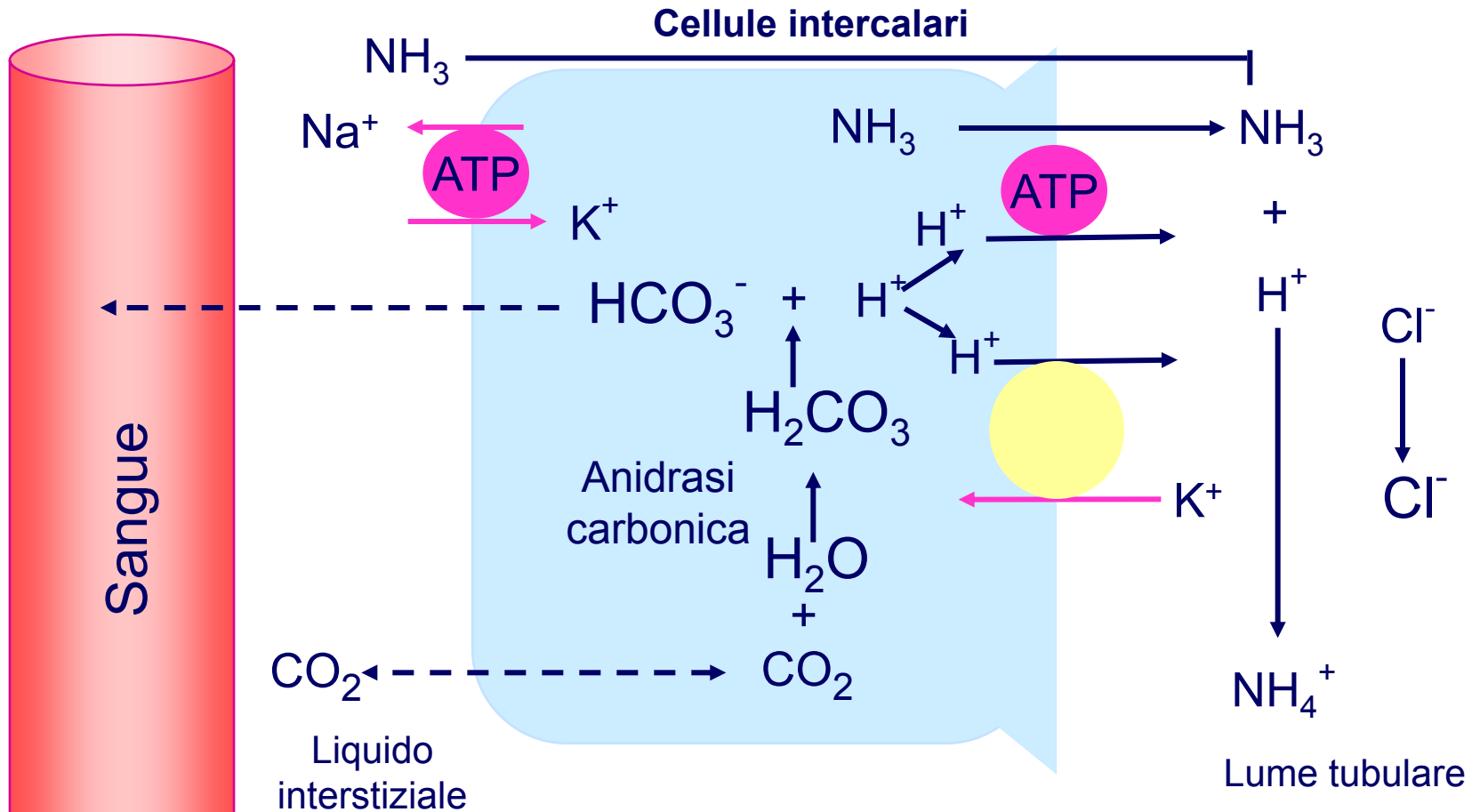
Escrezione NH_3 nel tubulo prossimale



Per ogni molecola di glutamina metabolizzata nei tubuli prossimali 2NH_4^+ vengono secreti nel tubulo e 2HCO_3^- di nuova formazione vengono immessi nel sangue

- 1) Riassorbito nell'ansa di Henle, in scambio con K^+ e poi rientra nel lume del tubulo collettore come NH_3
- 2) Escreto con le urine

Escrezione NH_3 nei tubuli collettori



Per ogni NH_4^+ escreto nell'urina un nuovo HCO_3^- viene immesso nel sangue

Nell'acidosi il metabolismo renale della glutamina viene stimolato, perché aumenta la sintesi della glutaminasi

Nell'acidosi cronica aumenta notevolmente l'escrezione di NH_4^+ che diventa il meccanismo prevalente per l'eliminazione di acido

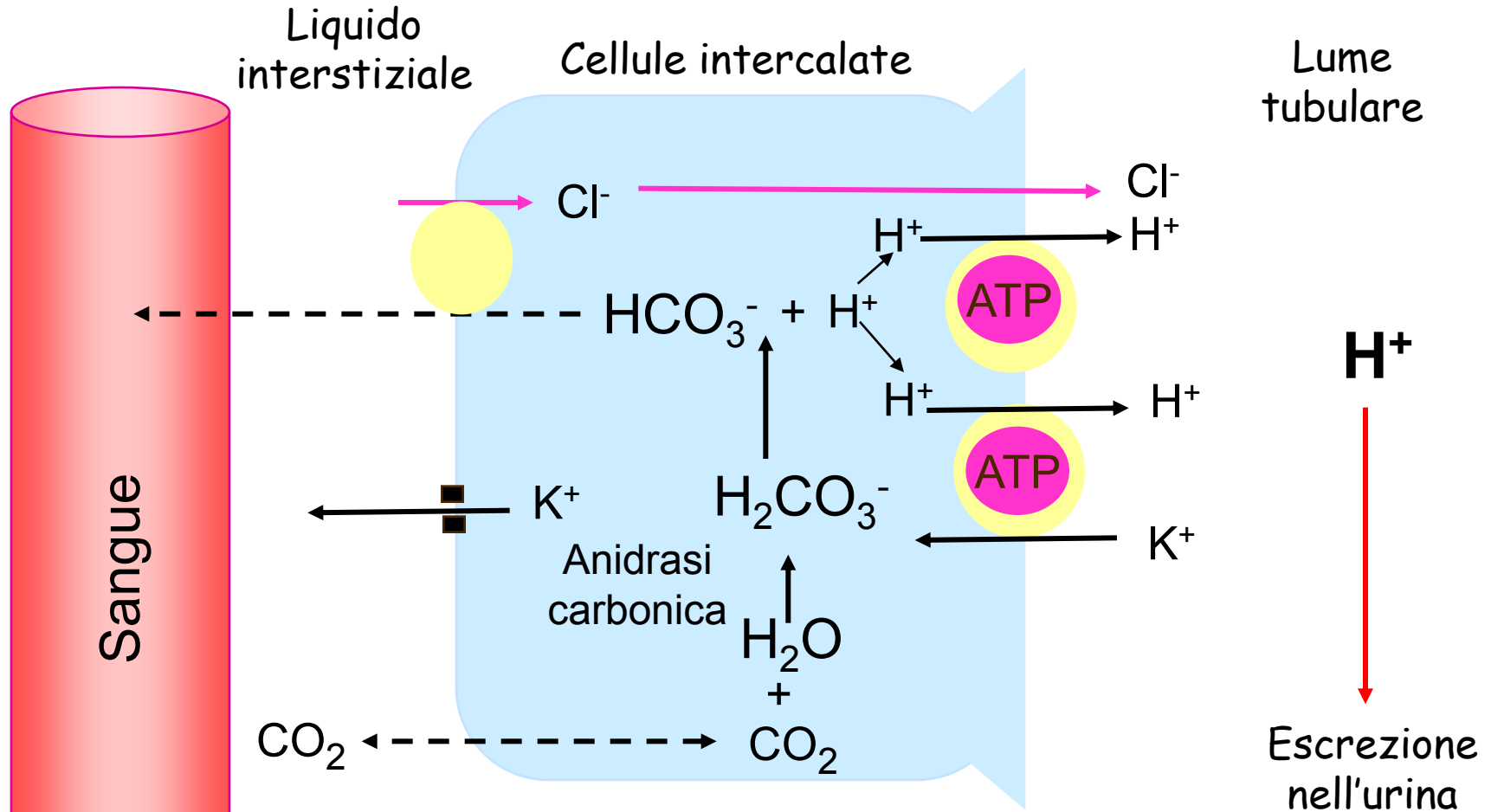
Ruolo delle cellule intercalate del nefrone distale nell'acidosi e nell'alcalosi

- In caso di **acidosi** le cellule intercalate di tipo A secernono H^+ e riassorbono HCO_3^- (pompa ATPasi- H^+ e pompa ATPasi- H^+/K^+ membrana apicale)
- In caso di **alcalosi** le cellule intercalate di tipo B riassorbono H^+ ed eliminano HCO_3^- (pompa ATPasi- H^+ e pompa ATPasi- H^+/K^+ membrana baso-laterale)

L'acidosi stimola l'inserimento della pompa ATPasi- H^+/K^+ nella membrana apicale. La pompa rappresenta il punto di contatto tra H^+ e K^+ che può creare alterazioni nella kaliemia, parallele a quelle dell'equilibrio acido-base.

- **Acidosi associata ad iperkaliemia**
- **Alcalosi associata ad ipokaliemia**

Secrezione di H^+ (5%) a livello delle cellule intercalate di tipo A in caso di acidosi



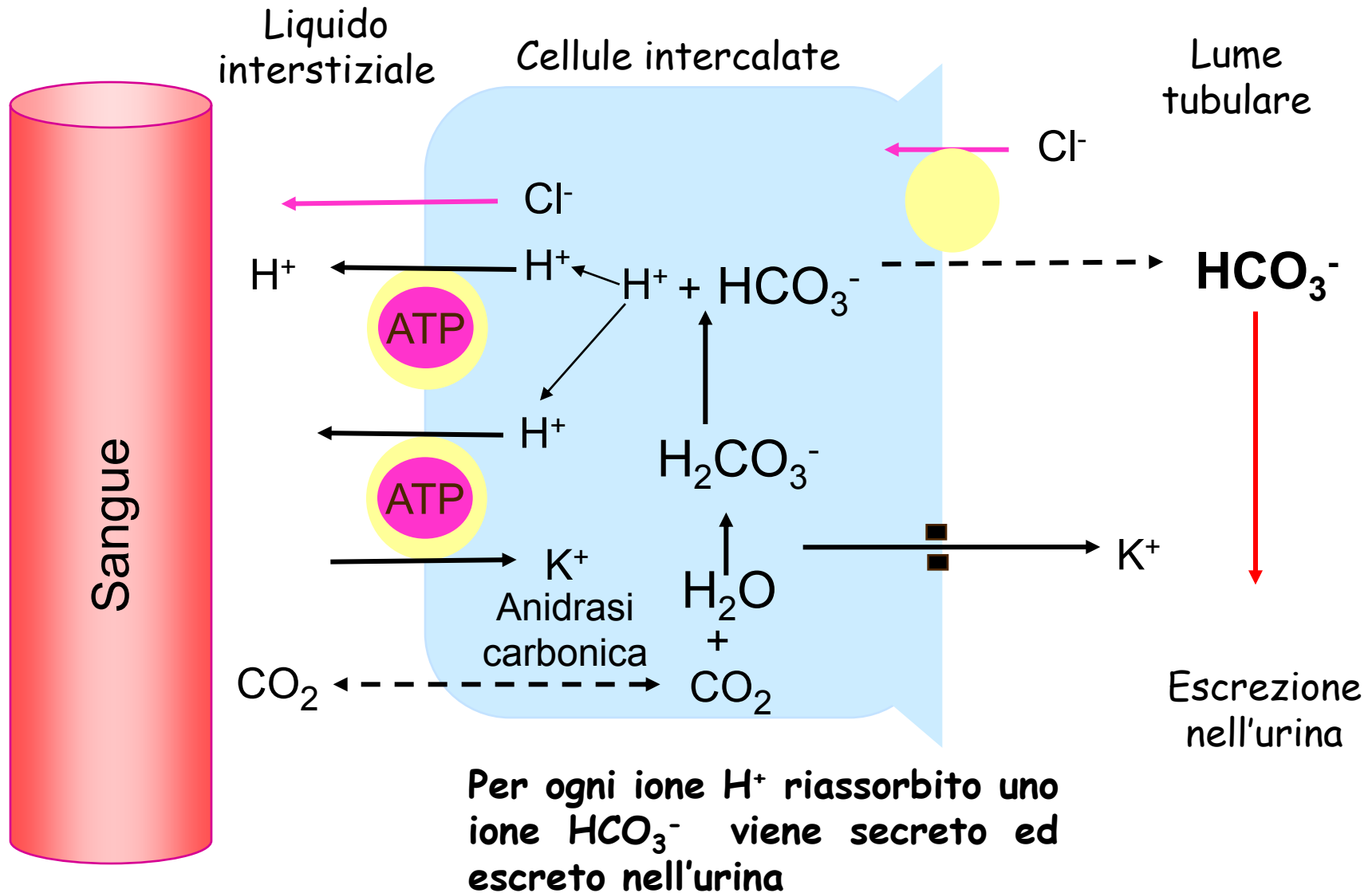
Per ogni ione H^+ secreto nel lume, uno ione HCO_3^- viene riassorbito e passa nel sangue

Escrezione nell'urina

La secrezione di H^+ è stimolata da Aldosterone:

- Azione diretta sulle cellule intercalate (meccanismo non ancora chiarito)
- Azione indiretta, il riassorbimento di Na^+ a livello delle cellule principali aumenta il voltaggio negativo del lume, che favorisce la secrezione di H^+ da parte delle cellule intercalate

Riassorbimento di H^+ a livello delle cellule intercalate di tipo B in caso di alcalosi



Acido netto escretato

L'escrezione di HCO_3^- ($U_{\text{HCO}_3^-} \times V$) indica la rapidità con cui i reni rimuovono HCO_3^- dal sangue (o immettono H^+ nel sangue)

La quantità di HCO_3^- di nuova formazione è uguale alla quantità di H^+ secreti nel tubulo ed associati a tamponi diversi da HCO_3^- (quantità di NH_4^+ escretato + acidità titolabile, valutata con NaOH fino a pH 7.4)

Acido netto escretato =

NH_4^+ escretato + Acido titolabile urinario - HCO_3^- escretato