

Fisiologia Renale
Equilibrio acido-base:
Fisiologia e fisiopatologia

Obiettivi

- Produzione e bilancio degli idrogenioni
- Regolazione respiratoria e renale del pH
- Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di idrogenioni
- Neoformazione del bicarbonato e ione ammonio
- Diagramma di Davenport
- Acidosi respiratoria e metabolica
- Alcalosi respiratoria e metabolica
- Meccanismi di compenso

Misura dell'acidità di una soluzione

- Definizione di acido: qualsiasi sostanza chimica che può donare un idrogenione
- Definizione di base: qualsiasi sostanza chimica che può accettare un idrogenione

Misura dell'acidità di una soluzione

- Il grado di acidità di una soluzione acquosa è proporzionale alla concentrazione (attività) degli ioni H^+ liberi
- Acqua distillata come riferimento: $[H^+] = [OH^-]$; soluzioni acide $[H^+] > [OH^-]$



$$\frac{[H^+] \cdot [OH^-]}{[H_2O]} = K$$

Costante di dissociazione dell'acqua

- K è uguale a $1.8 \cdot 10^{-14}$ a 24°C : solo 1,8 molecole su 10 milioni si miliardi sono dissociate
- Pertanto, la concentrazione dell'acqua indissociata può essere ritenuta costante: $1000/18 = 55.5 \text{ M}$
- Il termine $[\text{H}_2\text{O}]$ può quindi essere portato a destra dell'uguale ed inglobato in una nuova costante K_w (**costante di ionizzazione dell'acqua**)

$$[\text{H}^+] \cdot [\text{OH}^-] = K \cdot [\text{H}_2\text{O}] = K_w$$

- Poiché nell'acqua distillata $[\text{H}^+] = [\text{OH}^-]$ e poiché a 24°C $K_w = 10^{-14}$, si ha

$$[\text{H}^+] = \sqrt{K_w} = 10^{-7}$$

$$[\text{OH}^-] = \sqrt{K_w} = 10^{-7}$$

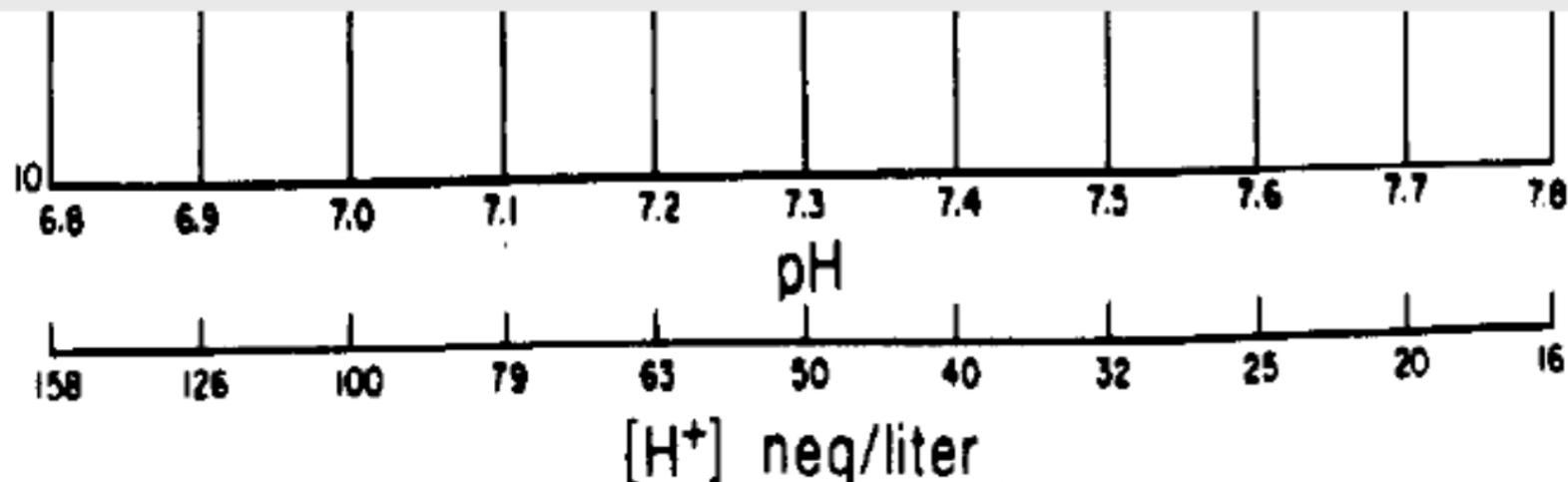
pH

$$\text{pH} = \frac{1}{\log([\text{H}^+])} = -\log([\text{H}^+])$$

$$\text{pOH} = \frac{1}{\log([\text{OH}^-])} = -\log([\text{OH}^-])$$

- Nell'acqua distillata a 24 °C, $\text{pH} = \text{pOH} = 7$

Il pH è una scala logaritmica



- Variazioni di un'unità pH riflettono variazioni di 10 volte della concentrazione di idrogenioni
- Un raddoppio di [H⁺] comporta una variazione del pH di 0.3
- pH = 0 quando [H⁺] = 1M
- pH < 0 quando [H⁺] > 1M

Il pH di neutralità e temperatura

- La costante di ionizzazione dell'acqua aumenta con la temperatura dell'acqua
- Di conseguenza, il pH di neutralità aumenta con la temperatura

Temperatura (°C)	Kw	pHN	Temperatura (°C)	Kw	pHN
0	$10^{-14.9435}$	7.4718	30	$10^{-13.8330}$	6.9165
5	$10^{-14.7338}$	7.3669	35	$10^{-13.6801}$	6.8401
			37	$10^{-13.6220}$	6.8110
10	$10^{-14.5346}$	7.2673	40	$10^{-13.5348}$	6.7674
15	$10^{-14.3463}$	7.1732	45	$10^{-13.3960}$	6.6980
20	$10^{-14.1669}$	7.0835	50	$10^{-13.2617}$	6.6309
24	$10^{-14.0000}$	7.0000	55	$10^{-13.1369}$	6.5685
25	$10^{-13.9965}$	6.9983	60	$10^{-13.0171}$	6.5086

pH corporeo a 37°C

	pHa	pHv	pHi
riposo	7,40 ± 0,02	7,38 ± 0,02	7,00
lavoro muscolare intenso	6,95	6,80	6,40

- I valori di pH si riferiscono alla temperatura corporea di 37°
- Negli **animali eterotermi**, invece, il pH del sangue varia in funzione della temperatura corporea dell'animale, mantenendosi costantemente di circa 0,66 unità pH al di sopra della neutralità
- Problema: T corporea a 28° (anestesia) ---> pH 7,4 acido poiché a 28° pHn = 6,95, nettamente superiore a pHn a 37° (6,81)
- Quindi, se si volesse mantenere la stessa alcalinità relativa che si ha a 37°, il pH dovrebbe essere portato a 7,61 (6,95 + 0,66)

pH corporeo

Compartimento	pH
Succo gastrico	0.7
Lisosomi	5.5
Granuli cromaffini	5.5
pHN a 37 °C	7.0
Citosol	7.2
CSF	7.3
Plasma arterioso	7.4
Matrice interna mitocondriale	7.5

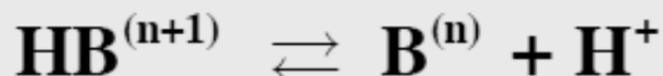
Tamponi fisiologici-Introduzione

- Sono la barriera più immediata alle variazioni del pH dei liquidi corporei
- Intervengono ben prima dei sistemi (rapidi) respiratori e di quelli (lenti) renali
- P.E., nell'esercizio muscolare intenso si può giungere ad una concentrazione 20 mM di lattato completamente dissociato
- In assenza di tamponi plasmatici, questa situazione corrisponderebbe a un pH del plasma di 1,7 !
- Ciò non avviene perché gli idrogenioni che si riversano nel plasma si combinano “istantaneamente” con i tamponi plasmatici e scompaiono dalla soluzione.

1. Sostanze tampone

Definizione

- Una sostanza tampone consuma o rilascia reversibilmente H^+
- In questo modo, previene notevoli variazioni di $[H^+]$

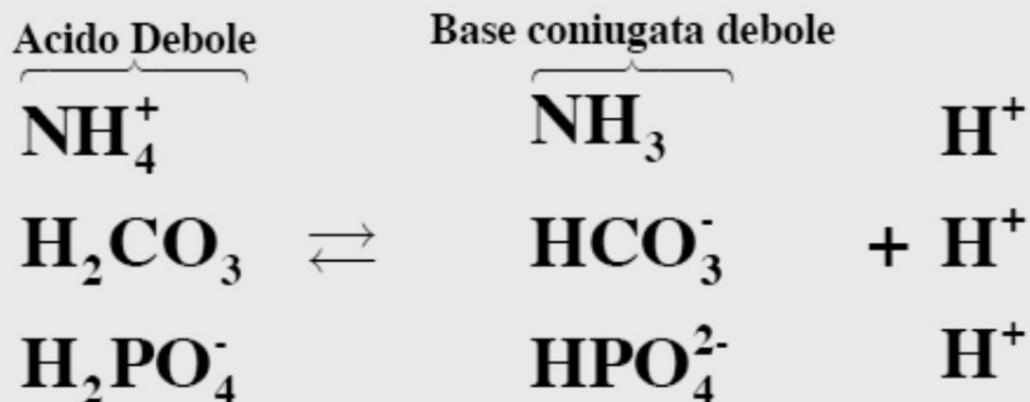


- $\mathbf{HB}^{(n+1)}$: acido debole
- $\mathbf{B}^{(n)}$: base debole coniugata
- La concentrazione totale del tampone (TT) è:

$$[\mathbf{TT}] = [\mathbf{HB}^{(n+1)}] + [\mathbf{B}^{(n)}]$$

2. Sostanze tampone

Esempi



- Ogni reazione tampone è governata dalla sua costante di dissociazione K secondo quanto previsto dalla legge d'azione di massa

$$K = \frac{[\text{B}^{(n)}] [\text{H}^+]}{[\text{HB}^{(n+1)}]}$$

3. Sostanze tampone

- In forma logaritmica:

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\mathbf{B}^{(n)}]}{[\mathbf{HB}^{(n+1)}]}$$

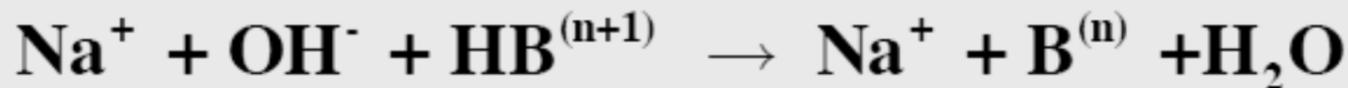
- E' evidente che, quando $\text{pH} = \text{pK}$, le concentrazioni della forma dissociata ed indissociata dovranno essere uguali
- Aggiunta di una piccola quantità di acido forte (p.e. HCl) ad una soluzione tampone



- La piccola quantità di H^+ che non è tamponata rimane in soluzione ed è responsabile della diminuzione del pH

4. Sostanze tampone

- Aggiunta di una piccola quantità di base forte (p.e. NaOH) ad una soluzione tampone



- La piccola quantità di OH^- che non è tamponata si equilibra con H_2O e H^+ ed è responsabile dell'aumento del pH

Esempio

- Soluzione con 50 mmoli/litro acido acetico (pK 4,75 a 25 °C) e 50 mmoli di acetato di sodio
- Rapporto tra molecole dissociate ed indissociate di acido acetico: 1/56000. Quindi lo si può considerare praticamente indissociato
- L'acetato è completamente dissociato in CH_3COO^- e Na^+

5. Sostanze tampone

Esempio (continua)

$$\text{pH} = 4.75 + \log\left(\frac{0.05}{0.05}\right) = 4.75$$

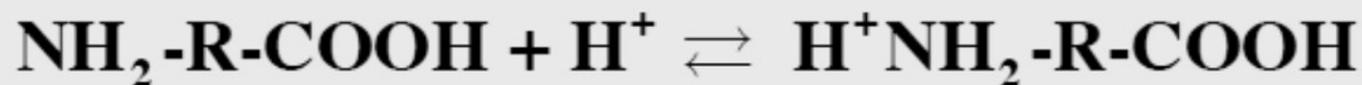
- Si aggiunge un ml di soluzione M di HCl (acido forte) ad un litro di questa soluzione
- Ciò comporta l'aggiunta di una mmole di ioni H^+ che si combineranno con l'anione acetato riducendone di 1 mmole la concentrazione ed aumentando di altrettanto quella della forma indissociata

$$\text{pH} = 4.75 + \log\left(\frac{0.049}{0.051}\right) = 4.75 - 0.017 = 4.73$$

- Il pH è variato solo di 0.017 unità
- **Se si fosse aggiunta ad 1 l di acqua distillata la stessa quantità di HCl, la concentrazione di H^+ sarebbe passata da 10^{-7} a 10^{-3} ed il pH da 7 a 3**

1. Anfoteri

- Sostanze che contengono un gruppo acido (capace di cedere H^+) ed un gruppo basico (capace di legare H^+) - aminoacidi e proteine
- Può essere esemplificata con un aminoacido tipo $NH_2-R-COOH$



- Le corrispondenti costanti di dissociazioni sono

$$\frac{[H^+] \cdot [NH_2-R-COO^-]}{[NH_2-R-COOH]} = K_a$$

$$\frac{[H^+] \cdot [NH_2-R-COOH]}{[H^+NH_2-R-COOH]} = K_b$$

1. Tamponi fisiologici

- **pH del sangue arterioso: 7.4 ± 0.02**
- I meccanismi di cui dispone l'organismo per tamponare le variazioni di H^+ sono:
- **Proteine:** quasi tutte hanno un punto isoelettrico che si trova sul lato acido rispetto al pH dei liquidi organici. Sono perciò dissociate come acidi deboli e si trovano sotto forma di sali.
- Esplicano quindi l'effetto tampone comune a tutti i sali di acidi deboli.
- Esse hanno un ruolo importante nel liquido intracellulare, intermedio nel plasma e nullo nello spazio extracellulare

2. Tamponi fisiologici

- **I sali inorganici di acidi deboli (fosfati etc. etc.)**

- **L'emoglobina:**

i) **potere tampone molare (β) dell'Hb = 3 sl.**

Ciò equivale ad un minimo di 5.2 gruppi dissociabili che sono identificati con i gruppi imidazolici dell'Hb;

ii) *1 litro di gg.rr. contiene 334 g di Hb, ovvero $334/16.7 = 20$ mmoli di Hb. Poiché l'ematocrito è 45%, abbiamo 9 mmoli di Hb e 0.84 litri di H_2O . [Hb] è quindi data da $9/0.84 = 10.7$ mM corrispondente ad un β di 32 sl per litro;*

iii) *l'Hb può mutare il proprio potere tampone in relazione alle sue funzioni di trasporto gassoso. Per esempio, l'ossigenazione di una soluzione millimolare di Hb provoca la liberazione di H^+ tale da diminuire il pH di 0.2 unità. Poiché $\beta = 3$ sl, ciò significa che se pH deve essere mantenuto costante, 0.6 mmoli di acido devono essere rimosse.*

3. Tamponi fisiologici

- **L'emoglobina (continua):**

iv) l'Hb ridotta è un acido più debole della forma ossigenata. Per ogni mmole di HbO₂ che si riduce si possono aggiungere ~0.5 mEq di H⁺. Per ogni mmole di HbO₂ che si riduce si producono ~0.9 mEq di H⁺ durante la formazione di composti carbaminici. Quindi, circa la metà degli H⁺ provenienti dalla formazione di HCO₃⁻ e composti carbaminici vengono legati all'Hb senza variazioni di pH.

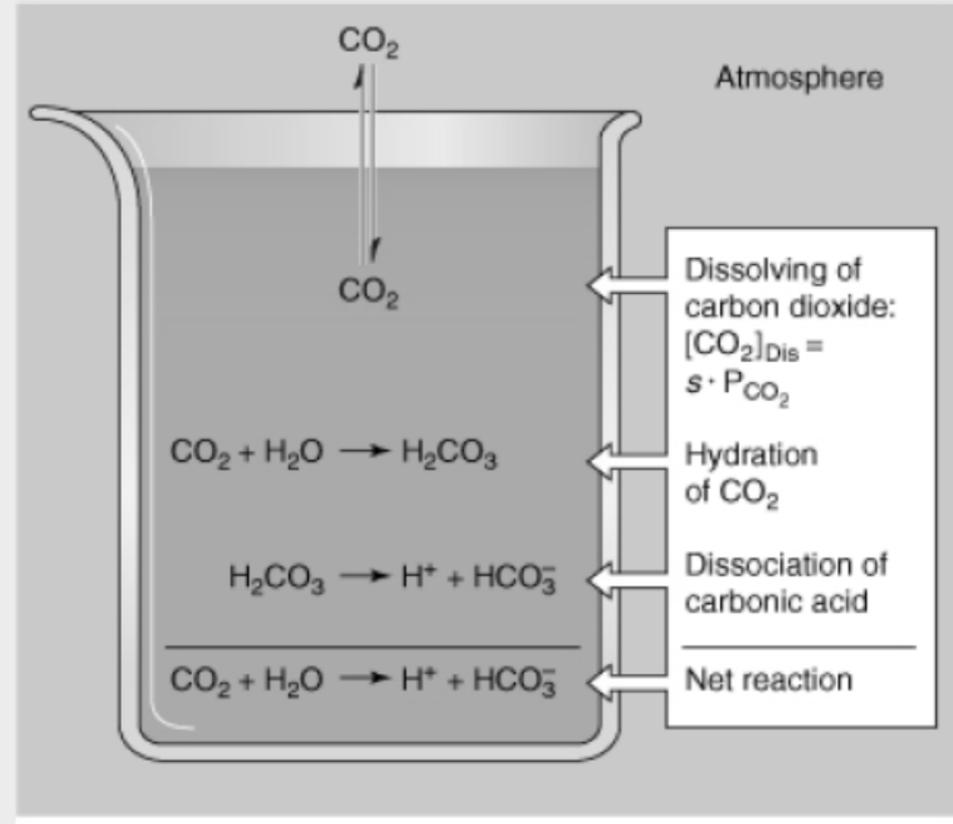
1. Tampone bicarbonato-CO₂

- E' il sistema tampone fisiologico più importante

$$[\text{CO}_2] = \alpha P_{\text{CO}_2}$$

- α (coefficiente di solubilità) a 37 °C = 0.03 mM per mm Hg

$$[\text{CO}_2]_{\text{dis}} = 1.2 \text{ mM}$$

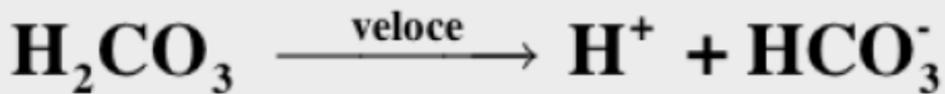


Idratazione a acido carbonico

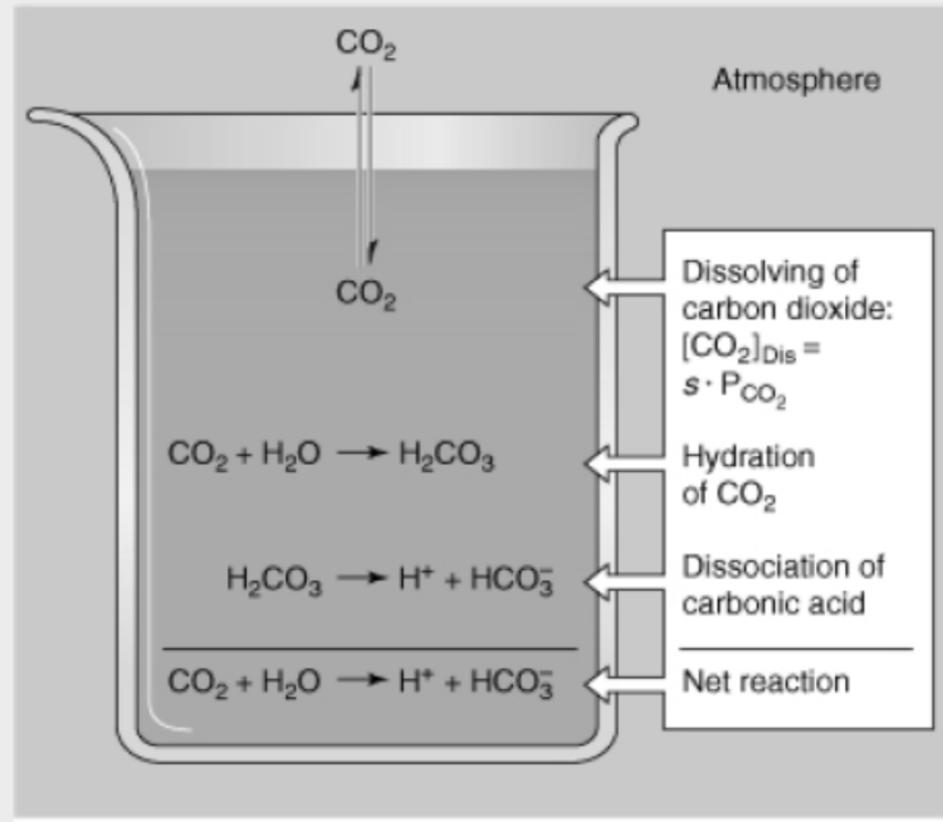


2. Tampone bicarbonato-CO₂

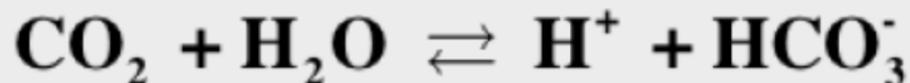
Dissociazione a bicarbonato



- La reazione di **dissociazione** causa una caduta del pH
- La formazione di H⁺ è accompagnata dalla formazione di HCO₃⁻ in rapporto stechiometrico
- Quindi si **abbassa pH** anche se si forma una base debole (HCO₃⁻)
- La dissociazione dell'acido carbonico è così veloce che possiamo inglobare *idratazione* e *dissociazione* in un'unica reazione e calcolarne una **costante di equilibrio apparente**



Equazione di Henderson-Hasselbalch

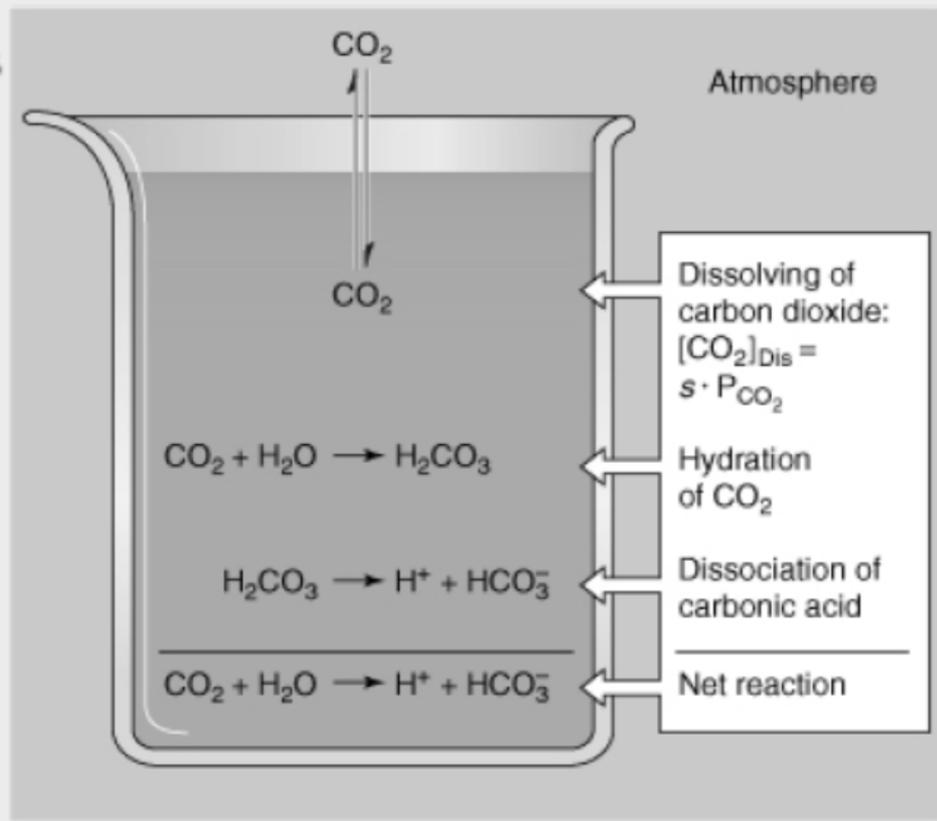


$$K = \frac{[\text{H}^+][\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha P_{\text{CO}_2}}$$

$$\text{pH} = 7.4 = 6.1 + \log \frac{24 \text{ mM}}{0.03 \text{ mM/mm Hg} \bullet 40 \text{ mmHg}}$$



Concentrazioni relative CO₂

- Il 94,8 % di CO₂ totale si trova sotto forma di HCO₃⁻, il 4,7 % sotto forma di CO₂ e solo lo 0,5 % nelle altre due forme

Concentrazioni relative di CO₂ nel sangue e delle sue forme a 37°C, pH = 7,4, P_aCO₂ = 40 mm Hg e α = 0,003 mM per mm Hg. Concentrazioni come multipli di quelle di H₂CO₃ fatta uguale a 1

CO ₂ (= α P _a CO ₂)	600
H ₂ CO ₃	1
HCO ₃ ⁻	12.000
CO ₃ ⁻	54

1. Altri tamponi dell'organismo

- **Tamponi intracellulari**

Il potenziale di equilibrio elettrochimico degli idrogenioni a $[H^+]_i$ di 100 nM è

$$E_H = 61 \log 40/100 = -25 \text{ mV}$$

Quindi, i protoni per uscire dalla cellula devono vincere un gradiente pari alla differenza tra il potenziale di equilibrio di membrana e E_H : $-90 - (-25) = -65 \text{ mV}$

Se $[H^+]_E$ aumenta (p.e. 50 nM) E_H diminuisce (-18 mV). Con ciò aumenta anche il gradiente elettrochimico (-72 mV)

Il flusso di idrogenioni diminuisce e H^+ si accumulano nella cellula fin tanto che $[H^+]_i$ raggiunge 125 nM ristabilendo il gradiente originario

$$E_H = 61 \log 50/125 = -25 \text{ mV}$$

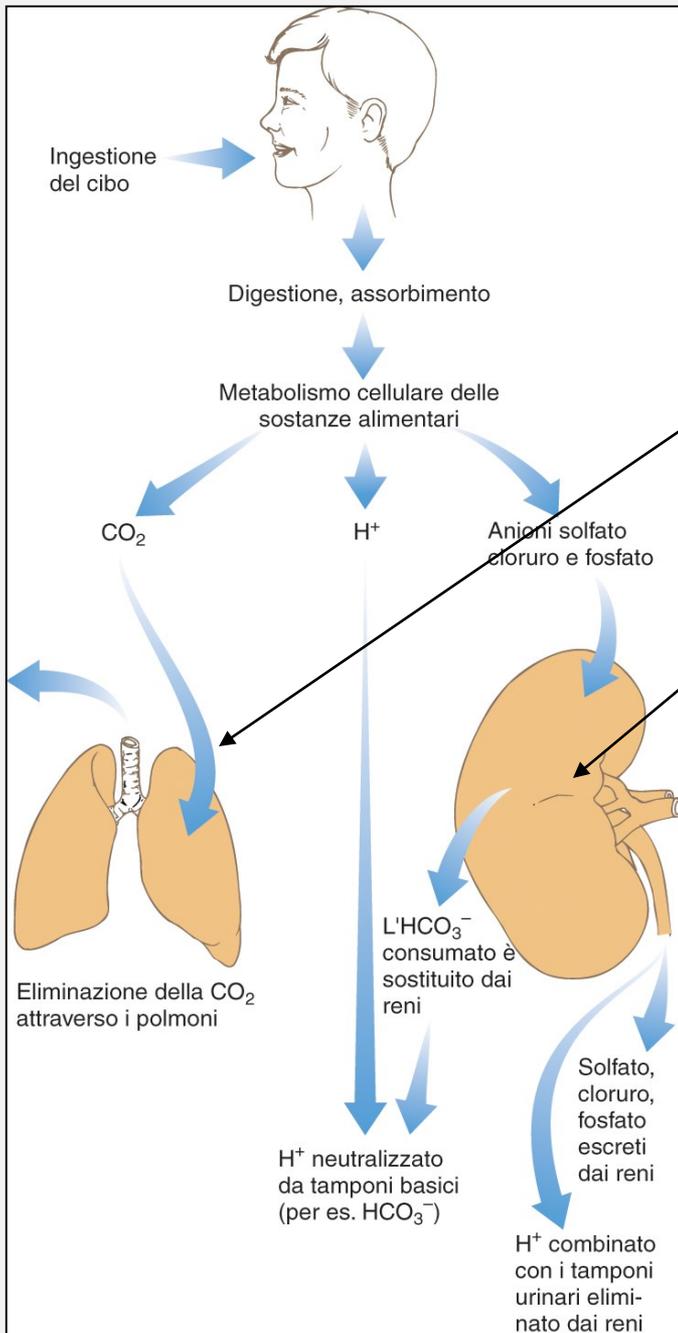
Tutto questo indica che l'eccesso di acidi **non** viene a sommarsi alla normale produzione metabolica, perché una quota di questa ultima è **trattenuta nelle cellule** dove è tamponata dalle proteine intracellulari.

$[H^+]$ del sangue aumenta meno del previsto

2. Altri tamponi dell'organismo

- **Tampone bicarbonato dell'osso**
- La diminuzione del pH è un potente stimolo per la demineralizzazione dell'osso
- Entro poche ore dall'immissione di H^+ , l'osso rilascia consistenti quantità di Na_2CO_3 e $CaCO_3$
- Dalla reazione con i protoni si formano acido carbonico e CO_2 eliminata con il respiro
- L'acidosi cronica, quindi, conduce a demineralizzazione ossea.

Produzione di acidi e Bilancio degli Idrogenioni



- **Acidi volatili:** metabolismo, eliminati con la ventilazione
 $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \Rightarrow \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$
15-20 moli/die
Metabolismo di grassi e carboidrati (ciclo di Krebs)
- **Acidi non volatili o fissi:** di origine epatica da metabolismo di aa, eliminati dal rene
 H_2SO_4 e HCl
50-100 mmoli/die
Metabolismo delle proteine e aa: i) cisteina, metionina: H_2SO_4 , ii) lisina, arginina, stidina: HCl ; iii) aspartato, glutammato: H_2CO_3
- Le variazioni di pH nei liquidi organici devono essere mantenute entro limiti ristretti:
 7.4 ± 0.05 unità di pH

Regolazione respiratoria del pH

1. Eliminazione degli acidi volatili che originano dall' idratazione della CO₂ prodotta dal metabolismo.

- L' aumento di P_aCO₂ stimola i chemocettori centrali e periferici conducendo all' aumento della ventilazione alveolare V'_A

- P_aCO₂ è inversamente proporzionale a V'_A: se quest' ultima aumenta la prima diminuisce:

$$- P_aCO_2 = k / V'_A$$

2. Compenso acuto delle alterazioni dell' equilibrio acido base di origine metabolica

- Esempio: acidosi metabolica durante esercizio muscolare intenso con produzione di lattato

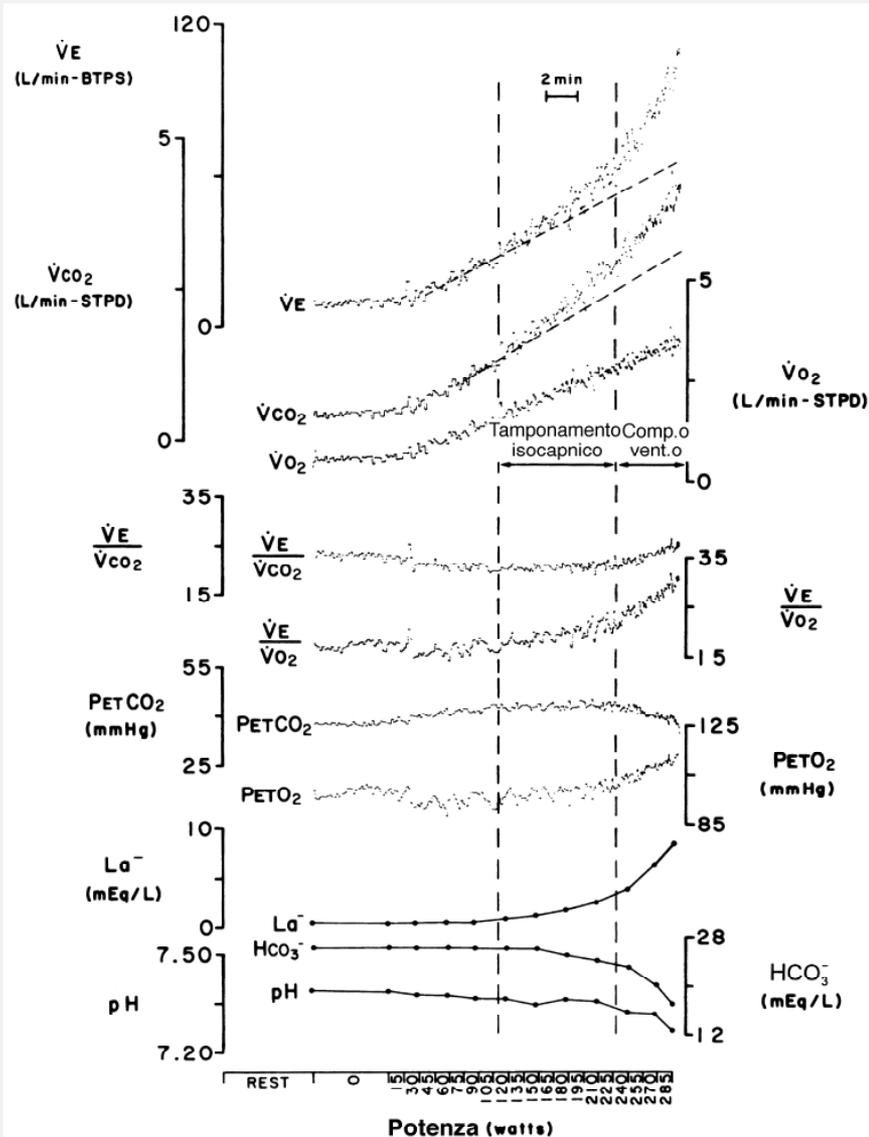


- L' aumento di P_aCO₂ stimola la ventilazione

- La P_aCO₂ si riduce e il pH aumenta

- I protoni che rimangono in soluzione (non tamponati) inducono un ulteriore aumento di V'_A stimolando i chemocettori periferici

Iperpnea isocapnica ed iperventilazione durante esercizio



- Solo nell'uomo si riscontra una **risposta ventilatoria isocapnica** durante esercizio di **moderata intensità**
- P_aCO_2 e P_aO_2 rimangono costanti
- Al di sopra di una determinata intensità, la risposta è iperventilatoria (accumulo di La^- e H^+ nel plasma)
- V'_E aumenta in eccesso rispetto alle necessità metaboliche ($V'O_2$)
- V'_E si mantiene proporzionale a $V'CO_2$:
 $H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow H_2O + CO_2$
- CO_2 stimola la ventilazione che rimane proporzionale a $V'CO_2$ (fase di tamponamento isocapnico)
- Questo criterio consente di determinare indirettamente la soglia anaerobica
- Ad intensità di esercizio ancora più alte. V'_E aumenta in eccesso anche di $V'CO_2$
- Ciò è dovuto alla stimolazione di H^+ sui chemocettori: compensazione ventilatoria dell'acidosi

Regolazione renale del pH

1. Eliminazione degli acidi non volatili

Gli acidi non volatili prodotti dal metabolismo vengono immediatamente tamponati : si formano sali di acidi forti a spese della quantità di HCO_3^- contenuto nel Liquido Extra Cellulare (**riserva alcalina**) che diminuisce



Il rene **deve** quindi:

- *Riassorbire gli ioni HCO_3^- filtrati a livello glomerulare*
- Rimpiazzare la quantità di HCO_3^- persa
- Eliminare i sali sodici degli acidi forti
- Eliminare i protoni in eccesso

1. Riassorbimento del bicarbonato

Carico filtrato di HCO_3^-

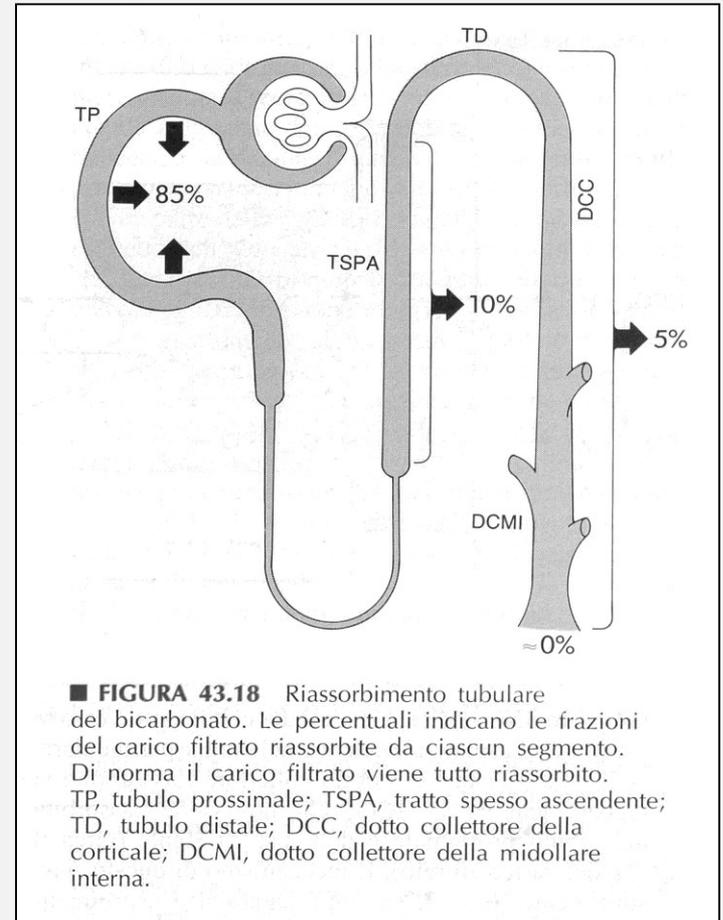
24 meq / litro

180 l / die

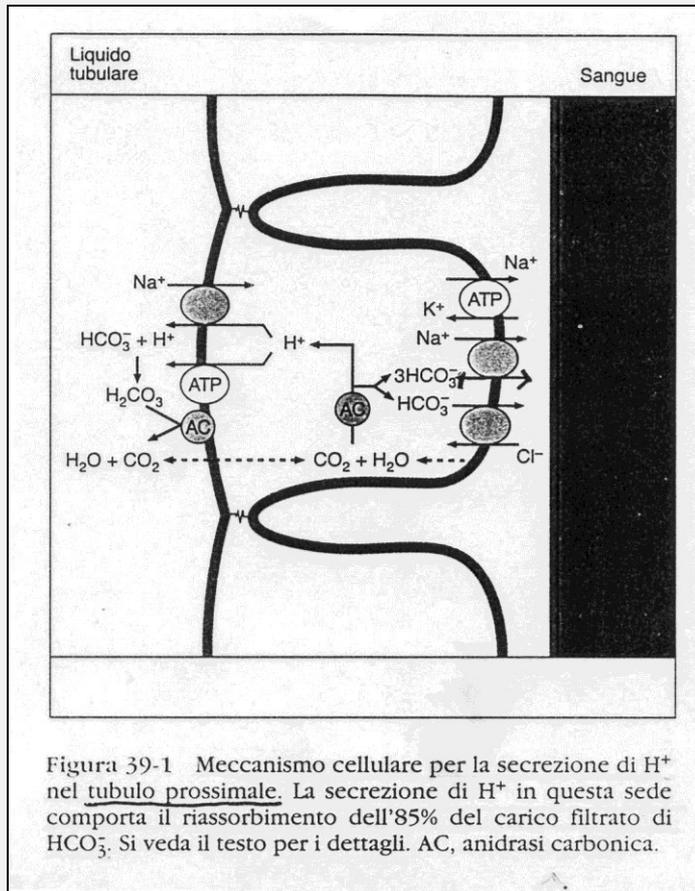
4320 meq / die filtrati

- 85% viene riassorbito nel tubulo contorto prossimale
- 10% viene riassorbito nell'ansa di Henle
- 5% viene riassorbito nel dotto collettore

Tutto il bicarbonato filtrato viene riassorbito (in condizioni normali)



2. Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di H⁺



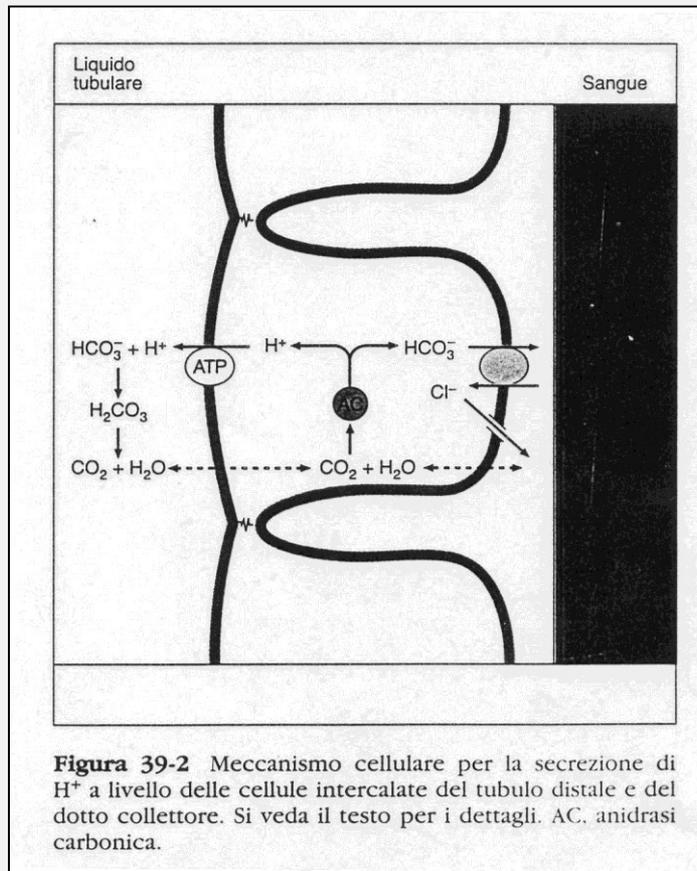
1. Tubulo prossimale

- Il riassorbimento di HCO₃⁻ non è diretto
- Il bicarbonato viene legato ad un protone (escreto in scambio con un Na⁺, *antiporto Na⁺/H⁺*)
- L'anidrasi carbonica presente sulla membrana accelera la formazione di CO₂ che diffonde dentro le cellule tubulari
- Si riforma HCO₃⁻ che viene scambiato con Na⁺ o Cl⁻ verso il sangue
- Per ogni molecola di HCO₃⁻ che passa per il tubulo prossimale una molecola di HCO₃⁻ passa nel sangue un protone è escreto

(il pH nel lume non cambia anche se elimino attivamente protoni, questi infatti vengono tamponati dal bicarbonato)

L' 85% (+10% nell'ansa di Henle) del riassorbimento del bicarbonato dipende dal riassorbimento del sodio.
L'espansione del LEC: inibisce il riassorbimento di sodio e anche quello del bicarbonato.

3. Riassorbimento del bicarbonato e secrezione di H^+



2. Tubulo distale e dotto collettore

- Per ogni molecola di HCO_3^- che passa per il tubulo renale una molecola di HCO_3^- passa nel sangue (in scambi con Cl^-) ed un protone viene escretto
- L'escrezione **attiva** di H^+ non dipende dalla riassorbimento di Na^+
- Non tutti i protoni secreti vengono tamponati nella reazione con HCO_3^-
- Le cellule del dotto collettore sono impermeabili ai protoni (non possono ridiffondere): **le urine si acidificano a questo livello**
- **Il pH limite tubulare è di 4.5 (è il massimo gradiente che consente l'escrezione di H^+)**
- **Se voglio eliminare più H^+) li devo tamponare** (*pH: dipende dalla concentrazione di protoni "liberi" nel lume*)

1. Neoformazione di bicarbonato

1. Dotto collettore

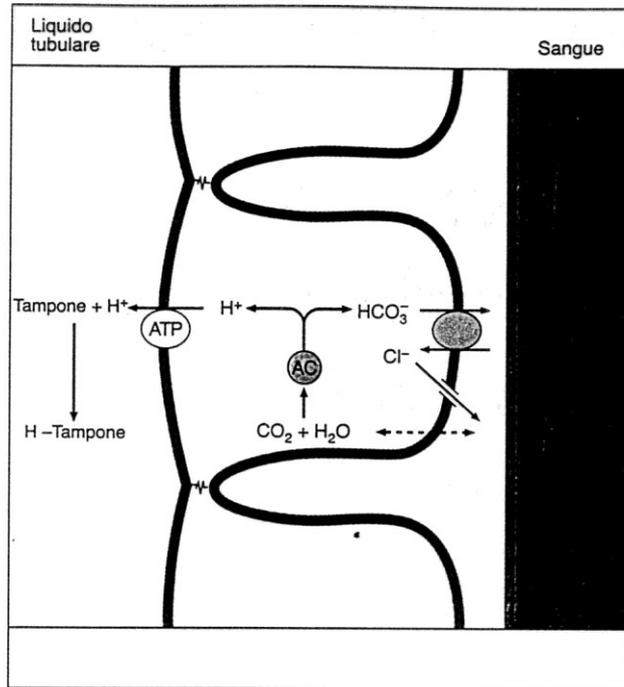


Figura 39-3 Produzione di nuovo HCO_3^- per titolazione dei tamponi urinari. Il principale tampone urinario è $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ (acido titolabile) e $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$. AC, anidrasi carbonica.

- Il rene deve rigenerare HCO_3^- perso nel tamponamento degli acidi fissi
- La produzione avviene a livello del dotto collettore a partire dall'idratazione della CO_2 diffusa dal sangue.
- I protoni che si producono nel processo vengono secreti nel lume, legati a tamponi che li contengano in forma indissociata e quindi escreti con le urine:

- $\text{NH}_3 / \text{NH}_4^+$
- $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$

- Il tampone $\text{HPO}_4^{2-} / \text{H}_2\text{PO}_4^-$ deriva dalla dieta (filtrato dal glomerulo)
- L'escrezione di H_2PO_4^- costituisce la frazione maggiore dell'eliminazione urinaria di acidità titolabile: quantità di alcali necessaria a riportare pH urinario a 7,4
- Il tampone $\text{NH}_3 / \text{NH}_4^+$ è prodotto dal rene a partire dalla glutammina

A livello del dotto collettore l'eliminazione dei protoni è controllata dall'aldosterone: facilita la secrezione di H^+

2. Neoformazione di bicarbonato-Ammoniaca e ione ammonio

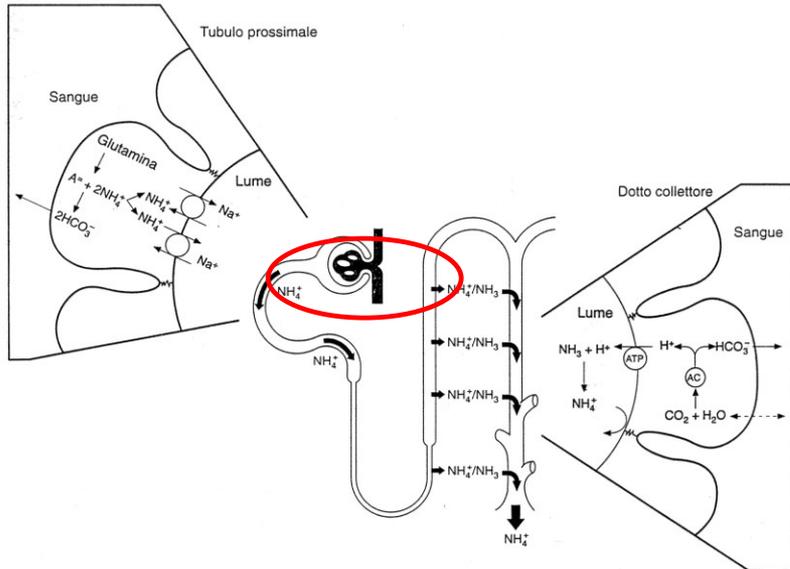
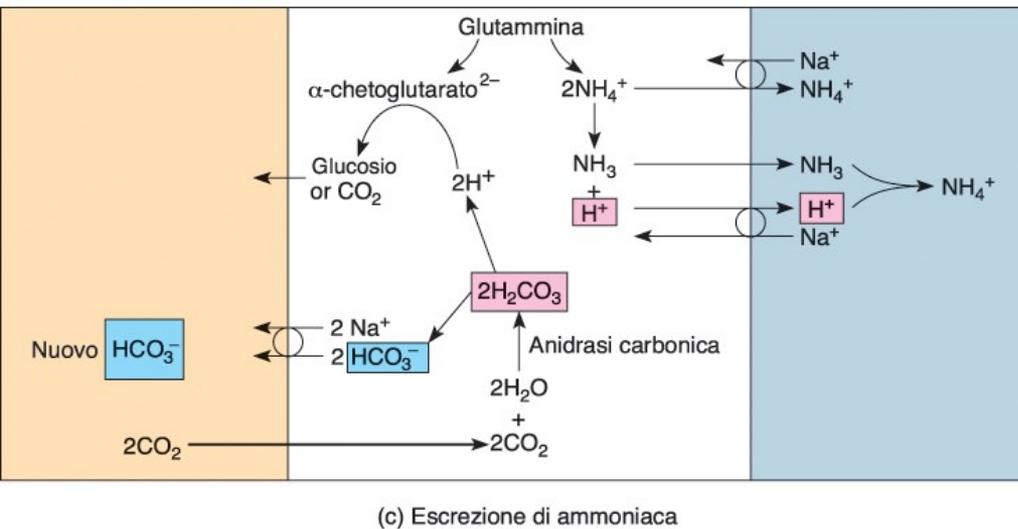
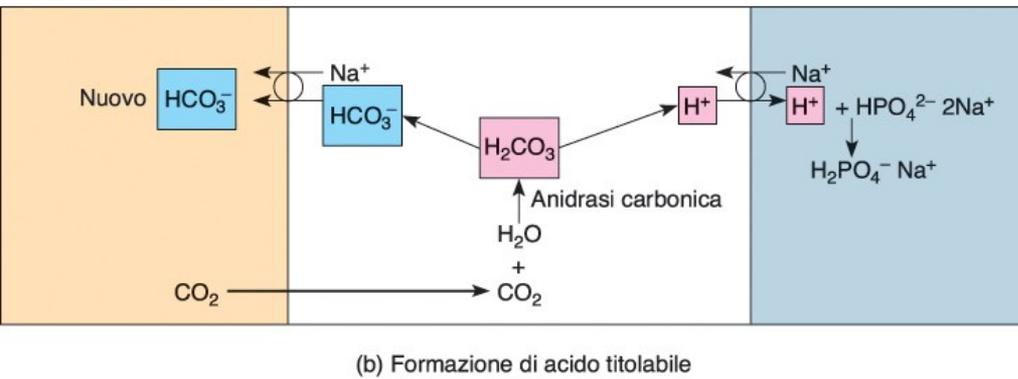
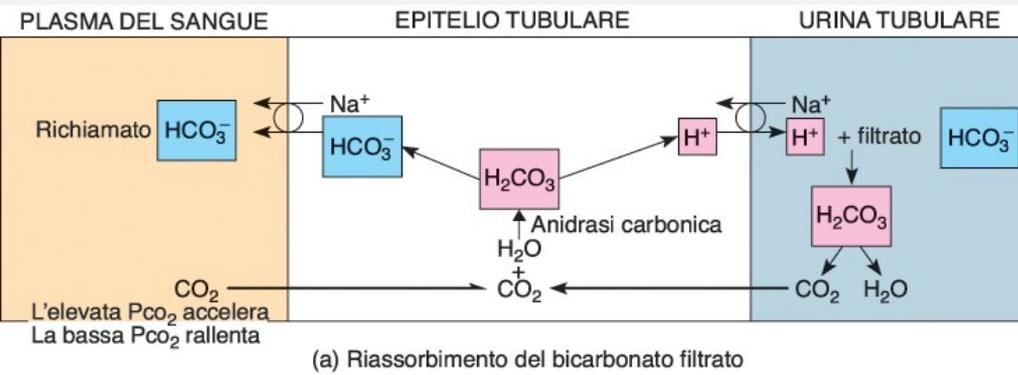


Figura 39-4 Produzione, trasporto ed escrezione di ione ammonio da parte del nefrone. La glutamina viene metabolizzata nel tubulo prossimale e trasformata in NH_4^+ e HCO_3^- . Lo ione ammonio viene secreto nel liquido tubulare e l' HCO_3^- entra nel sangue. L' NH_4^+ viene successivamente riassorbito dall'ansa di Henle specie dal tratto ascendente spesso e si accumula nell'interstizio della midollare per moltiplicazione controcorrente ed esce sia come NH_3 che come NH_4^+ . L' NH_3 diffonde nel liquido tubulare del dotto collettore e la secrezione di H^+ da parte del dotto collettore comporta l'accumulo di NH_4^+ nel liquido tubulare grazie al processo della diffusione non ionica con intrappolamento da diffusione.

- NH_3 e NH_4^+ sono in equilibrio. NH_3 può diffondere (liposolubile) per gradiente di concentrazione ma NH_4^+ no.
- Una volta che i protoni si sono legati ad NH_3 lo ione ammonio (NH_4^+) rimane intrappolato nel tubulo renale e viene escreto.
- *Diffusione non ionica*: le specie cariche fanno più fatica ad attraversare le membrane.
- Dato che posso tamponare i protoni che via via immetto nel lume, posso mantenere il gradiente di concentrazione per l' H^+ e continuare la sua secrezione senza che il pH dell'urina cambi
- L'acidosi cronica stimola i processi enzimatici che portano alla produzione di ammoniaca



Sinossi: Riassorbimento e rigenerazione dei bicarbonati

Controllo dell' eliminazione renale di H⁺- Sinossi

Tabella 39-1 Fattori che regolano la secrezione di H⁺ da parte del nefrone.

Fattore	Sede renale dell'azione
Aumentata secrezione di H⁺	
Aumento del carico filtrato di HCO ₃ ⁻	Tubulo prossimale
Riduzione del volume del LEC	Tubulo prossimale
Riduzione di [HCO ₃ ⁻] nel plasma (↓ pH)	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Aumento della P _{CO2} nel sangue	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Aldosterone	Dotto collettore
Ridotta secrezione di H⁺	
Riduzione del carico filtrato di HCO ₃ ⁻	Tubulo prossimale
Aumento del volume del LEC	Tubulo prossimale
Aumento di [HCO ₃ ⁻] nel plasma (↑ pH)	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore
Riduzione della P _{CO2} del sangue	Tubulo prossimale, tratto ascendente spesso e dotto collettore

Alterazioni dell' equilibrio acido-base

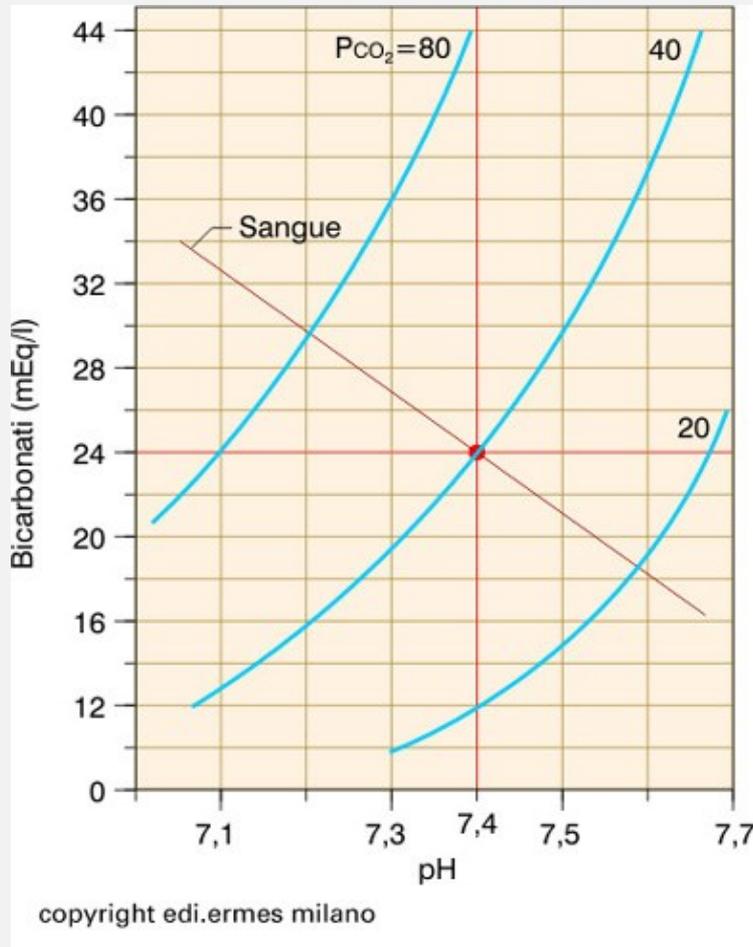
- **Acidosi/alcalosi respiratoria:** accumulo/eliminazione di acido carbonico; riguarda la funzione respiratoria
- **Acidosi/alcalosi metabolica:** accumulo/sottrazione di acidi fissi; riguarda la funzione renale

- **Correzione: esempio dell'acidosi**
- Intervengono due meccanismi di correzione
 1. **Tamponamento**, meccanismo *passivo*, una piccola quota di H^+ rimane in soluzione e il pH scende di poco
 2. **Compenso**, meccanismo *attivo* messo in atto dal sistema che è rimasto indenne; riporta il pH alla norma (o quasi)

Equazione di Henderson-Hasselbalch e alterazioni dello stato acido-base

- $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{\alpha \text{PaCO}_2}$
- Rene e polmone possono manipolare in modo indipendente numeratore (Rene) e denominatore (Polmone)
 - Alcalosi / acidosi **metabolica** compensate **rapidamente** dal **polmone**
 - Modificazione di P_aCO_2
 - Alcalosi / acidosi **respiratoria** compensate dal **rene**
 - Modificazione della concentrazione di bicarbonato
- **Alterazioni primitive dell' equilibrio acido-base**
 - **Acidosi respiratoria**: aumento primitivo di PaCO_2
 - **Alcalosi respiratoria**: diminuzione primitiva di PaCO_2
 - **Acidosi metabolica**: diminuzione primitiva di bicarbonato
 - **Alcalosi metabolica**: aumento primitivo di bicarbonato

Diagramma di Davenport: $[\text{HCO}_3^-]_p$ in funzione del pH



Rappresentazione grafica dell'equazione di H-A
 $[\text{HCO}_3^-]_p$ è rappresentata in funzione di pH a diversi valori di $P_a\text{CO}_2$ costante

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{P_a\text{CO}_2}$$

Diverse curve iso $P_a\text{CO}_2$ per coppie di valori di $[\text{HCO}_3^-]_p$ e di pH

Condizione normale:

$$\text{pH} = 7.4$$

$$P_a\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$$

$$[\text{HCO}_3^-]_p = 24 \text{ meq / litro}$$

1. Acidosi respiratoria e diagramma di Davenport

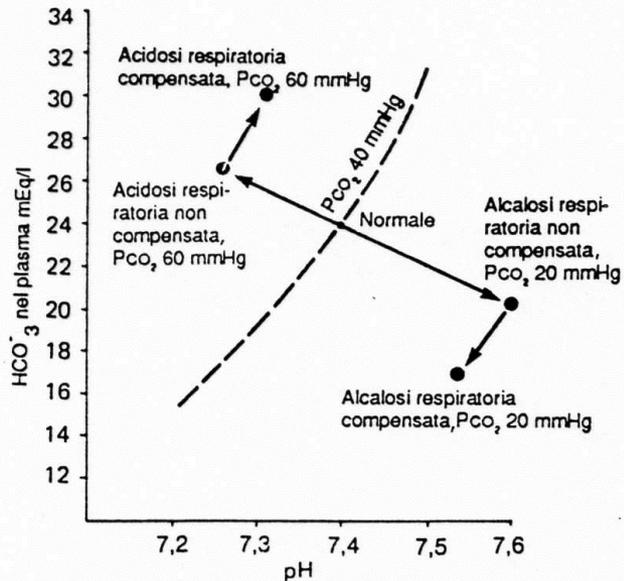


Fig. 39-3. Cambiamenti che si verificano nel pH, nell' HCO_3^- e nella Pco_2 del plasma vero, nell'acidosi e nell'alcalosi respiratorie. Si noti che in questo grafico l'aggiunta di CO_2 sposta il punto verso l'alto e a sinistra, lungo la linea indicata dalla freccia, mentre la rimozione di CO_2 lo sposta verso il basso e a destra. D'altra parte, l'aggiunta di un acido più forte sposta il punto verso il basso e a sinistra lungo la linea "iso- CO_2 " tratteggiata, mentre la rimozione di un acido più forte (o l'aggiunta di un alcali) sposta il punto verso l'alto e a destra, lungo detta linea. (Dati di Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6^a ed. Univ of Chicago Press, 1974).

- Cause: diminuzione di V'_A o ostacoli alla diffusione alveolo-capillare
- L'innalzarsi della P_aCO_2 equivale alla titolazione dei tamponi non carbonici del plasma lungo la linea tampone del liquido extracellulare
- Se la condizione si mantiene, si instaurano due fenomeni
 - i) parte degli H^+ sono tamponati dai tamponi intracellulari e dell'osso; il punto si muove lungo la curva iso PCO_2 di 60 mm Hg
 - ii) si innesca anche il compenso renale.
- L'acidosi intracellulare determina aumento della secrezione di H^+ e incremento della generazione di HCO_3^-
- la nuova condizione è *l'acidosi respiratoria compensata*
- La compensazione non è del tutto completa (il pH non torna a 7.4): compensato \neq risolto

2. Alcalosi respiratoria e diagramma di Davenport

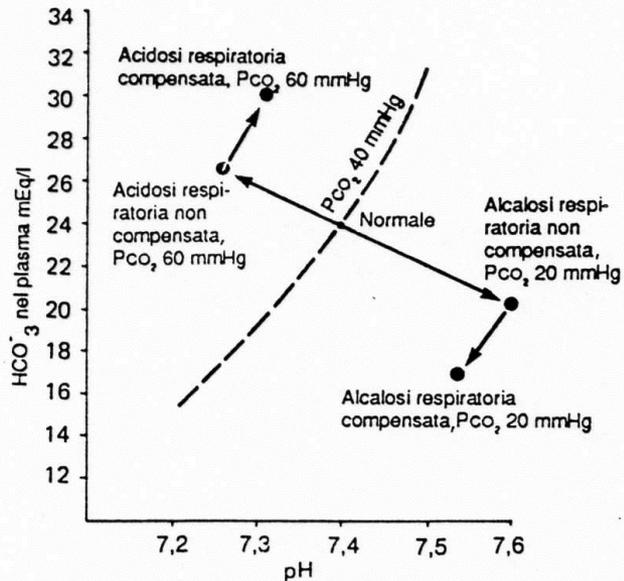


Fig. 39-3. Cambiamenti che si verificano nel pH, nell' HCO_3^- e nella Pco_2 del plasma vero, nell'acidosi e nell'alcalosi respiratorie. Si noti che in questo grafico l'aggiunta di CO_2 sposta il punto verso l'alto e a sinistra, lungo la linea indicata dalla freccia, mentre la rimozione di CO_2 lo sposta verso il basso e a destra. D'altra parte, l'aggiunta di un acido più forte sposta il punto verso il basso e a sinistra lungo la linea "iso- CO_2 " tratteggiata, mentre la rimozione di un acido più forte (o l'aggiunta di un alcali) sposta il punto verso l'alto e a destra, lungo detta linea. (Dati di Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6^a ed. Univ of Chicago Press, 1974).

- Cause: iperventilazione da ipossia, patologie SNC, ansia
- L'abbassarsi della PCO_2 equivale alla titolazione dei tamponi non carbonici del plasma lungo la linea tampone del liquido extracellulare
- Il fenomeno della compensazione renale è esattamente l'opposto del precedente: diminuita secrezione di acidi
 - la nuova condizione è *l'alcalosi respiratoria compensata*

3. Acidosi metabolica e diagramma di Davenport

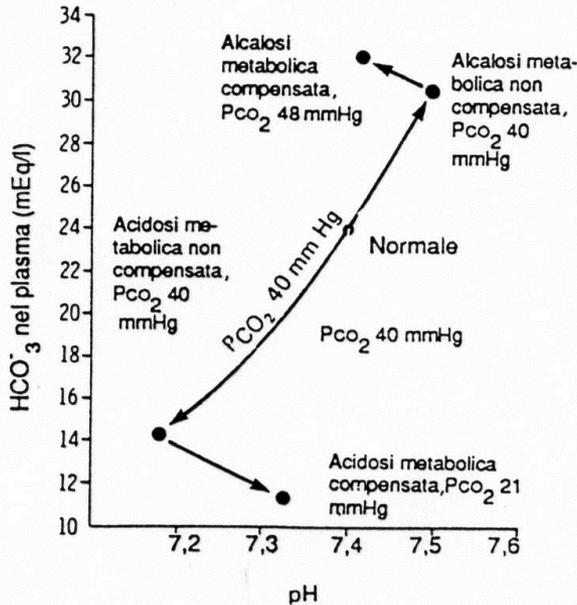


Fig. 39-5. Cambiamenti che si verificano nel pH, nell' HCO_3^- e nella Pco_2 del plasma vero, nell'acidosi e nell'alcalosi metaboliche. (Dati di Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6^a ed. Univ of Chicago Press, 1974).

- Cause: immissione in circolo di acidi forti in quantità tale da superare la capacità del rene di eliminarli
- E', quindi, segno di una insufficienza relativa o assoluta della secrezione renale di acidi
- Conseguenza: diminuzione di $[\text{HCO}_3^-]_p$ lungo l'isobara $\text{PCO}_2 = 40$ mm Hg
- Acidosi acuta:
 - pH basso stimola chemocettori periferici: V'_A aumenta
 - L'aumento di V'_A , diminuendo PaCO_2 , diminuisce la stimolazione sui chemocettori centrali
 - Il compenso respiratorio è limitato (LCFR alcalino)

4. Acidosi metabolica cronica e diagramma di Davenport

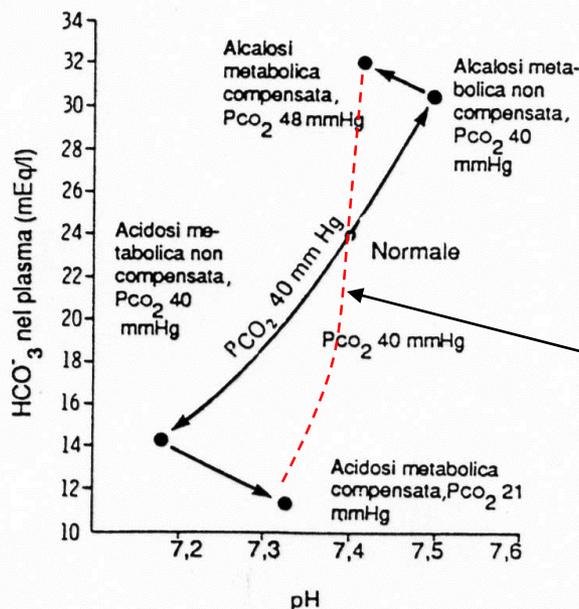


Fig. 39-5. Cambiamenti che si verificano nel pH, nell'HCO₃⁻ e nella Pco₂ del plasma vero, nell'acidosi e nell'alcalosi metaboliche. (Dati di Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6^a ed. Univ of Chicago Press, 1974).

- Acidosi cronica:

- nel giro di qualche giorno l'alcalosi del LCFR si risolve poiché le cellule della BEE estrudono HCO₃⁻
- stimolo ventilatorio ora è completo e il pH si avvicina ulteriormente ai valori normali (*acidosi metabolica compensata*)
- L'arresto avviene lungo la cosiddetta linea di Gray
- il pH non può diventare uguale a quello normale, altrimenti cesserebbe lo stimolo ventilatorio
- se l'acidosi **non** è di origine renale, il compenso respiratorio si sovrappone a quello renale
- a livello renale, infatti, l'acidosi cronica favorisce la produzione di NH₃ (urine acide pH 4,5)

5. Alcalosi metabolica e diagramma di Davenport

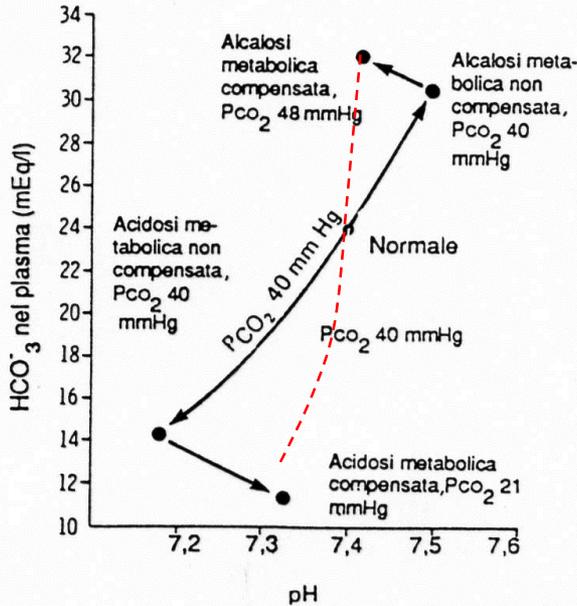


Fig. 39-5. Cambiamenti che si verificano nel pH, nell'HCO₃⁻ e nella Pco₂ del plasma vero, nell'acidosi e nell'alcalosi metaboliche. (Dati di Davenport HW: *The ABC of Acid-Base Chemistry*, 6^a ed. Univ of Chicago Press, 1974).

- Cause: eccessiva rigenerazione renale di bicarbonato
- Esempio: aumentata avidità per il Na⁺: vomito, deplezione sodica da diuretici
- Raramente si instaura in modo acuto: passaggio graduale lungo la linea tratteggiata
- Compenso ventilatorio non è efficiente (elevato pH stimolo debole)
- Rene tende ad automantenere alcalosi
 - spesso alcalosi è accompagnata da riduzione di LEC
 - riduzione di LEC stimola riassorbimento Na⁺ -> aumento escrezione H⁺ che perpetua alcalosi
 - conditio sine qua non per risolvere l'alcalosi è riportare alla norma LEC per consentire al rene di compensare la condizione (urine alcaline pH 7-8)

Alterazioni stato acido-base - Sinossi

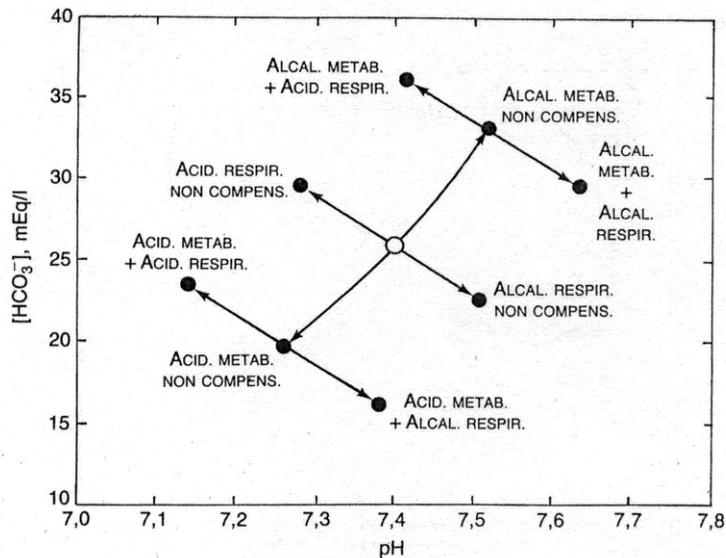


Figura 5.3 Variazioni di bicarbonati, pH e P_{CO_2} (vedi fig. 5.2) nelle acidosi e alcalosi metaboliche e/o respiratorie e loro compensi. Le rette rappresentano schematicamente la linea tampone del sangue [modificata da Davenport, H.W. (1958) *The ABC of Acid-Base Chemistry*. University of Chicago, Chicago].

Acidosi metabolica

- accumulo di acidi non volatili:
chetoacidosi diabetica
- perdita di alcali non volatili:
diarrea
- Insufficienza renale

Alcalosi metabolica

- Aggiunta di alcali non volatili:
assunzione di antiacidi
- perdita diacidi non volatili:
vomito
- Insufficienza renale

Acidosi respiratoria

Ventilazione inadeguata

- Per depressione dei centri respiratori (da farmaci)
- Per alterazione nella diffusione (edema polmonare nello scompenso cardiaco)
- Per patologie polmonari croniche (enfisema)

Alcalosi respiratoria

Iperventilazione

- Esercizio
- Ansia/rabbia
- Per eccitazione dei centri respiratori (da farmaci)

Alterazioni dell'equilibrio acido-base- diagnosi

Tabella 39-2 Meccanismi di difesa contro le alterazioni dell'equilibrio acido-base.

Tipo di alterazione	pH plasma	Alterazione primaria	Meccanismi di difesa
Acidosi metabolica	↓	↓ Plasma $[\text{HCO}_3^-]$	Tamponi LIC e LEC; iperventilazione ($\downarrow P_{\text{CO}_2}$)
Alcalosi metabolica	↑	↑ Plasma $[\text{HCO}_3^-]$	Tamponi LIC e LEC; ipoventilazione ($\uparrow P_{\text{CO}_2}$)
Acidosi respiratoria	↓	↑ P_{CO_2}	Tamponi LIC; ↑ escrezione renale H^+
Alcalosi respiratoria	↑	↓ P_{CO_2}	Tamponi LIC; ↓ escrezione renale H^+

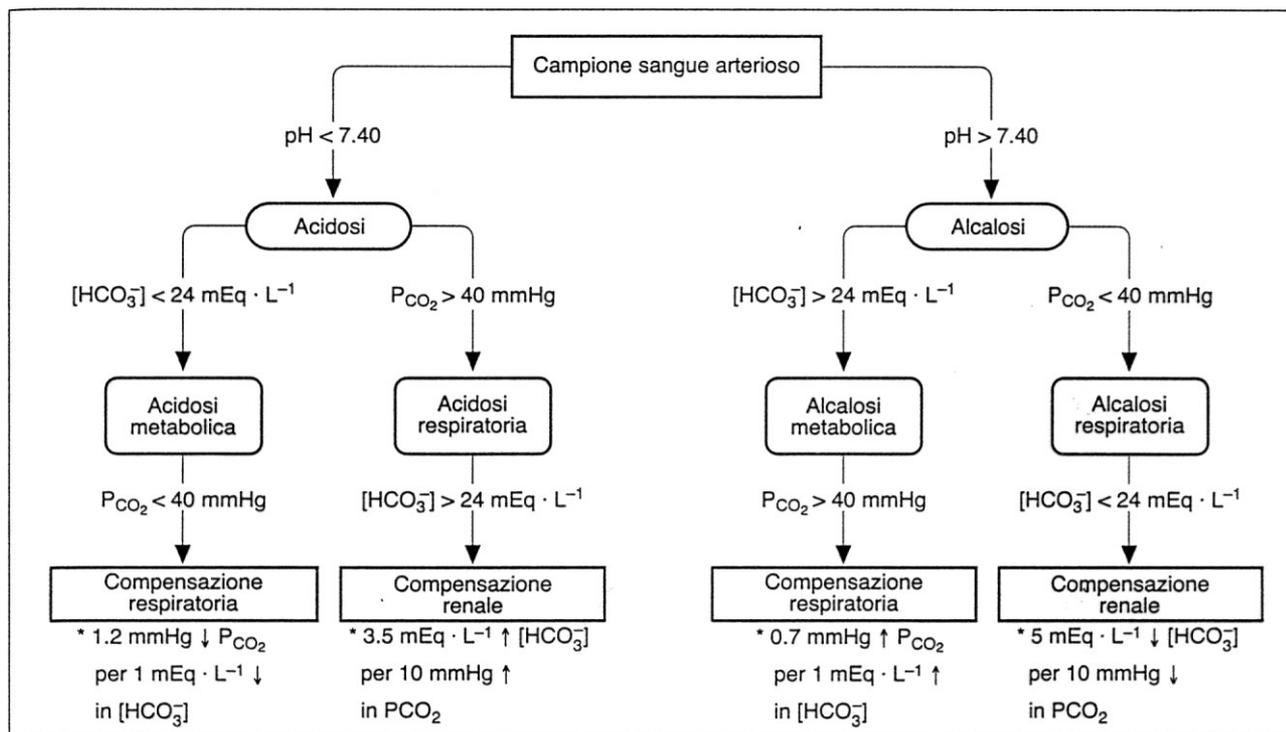


Figura 39-5 Procedure per l'analisi delle alterazioni dell'equilibrio acido-base.

Bibliografia

Fisiologia dell'Uomo, autori vari, Edi.Ermes, Milano

Capitolo 18: Controllo nervoso ed umorale dl sistema respiratorio ed equilibrio acido-base