

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

Effetti delle alterazioni pH

- Alterazioni eccitabilità cellule nervose e muscolari
 - ↓pH → depressione SNC (disorientamento e coma)
 - ↑pH → ipereccitabilità SNP (sistemi afferenti, formicolii, sistemi efferenti, scosse muscolari, spasmi) e SNC (convulsioni)
- Alterazioni attività enzimatiche
- Alterazioni concentrazione K^+
 - ↓pH → ↑escrezione renale H^+ → ↓secrezione K^+

Produzione H⁺

- **Acidi volatili** (15.000 mmol/die)



non costituisce guadagno di H⁺ perché CO₂ (volatile) è eliminata con la respirazione

- **Acidi fissi, non volatili** (0.2%, ~210 mmol/die):
 - 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⁺ (~140 mmol/die)

Reazioni metaboliche

- Ossidazione anioni (citrato, lattato, acetato)

Bilancio H⁺ (dieta mista) = +1 mmol/Kg/die

(~70 mmol/die, adulto 70 Kg)

Richiede:

- Tamponamento immediato
- Eliminazione renale

Sistemi di regolazione del pH

- Risposta immediata (tempi chimico-fisici)

Sistemi tampone dei liquidi corporei

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

- Risposta rapida (minuti)

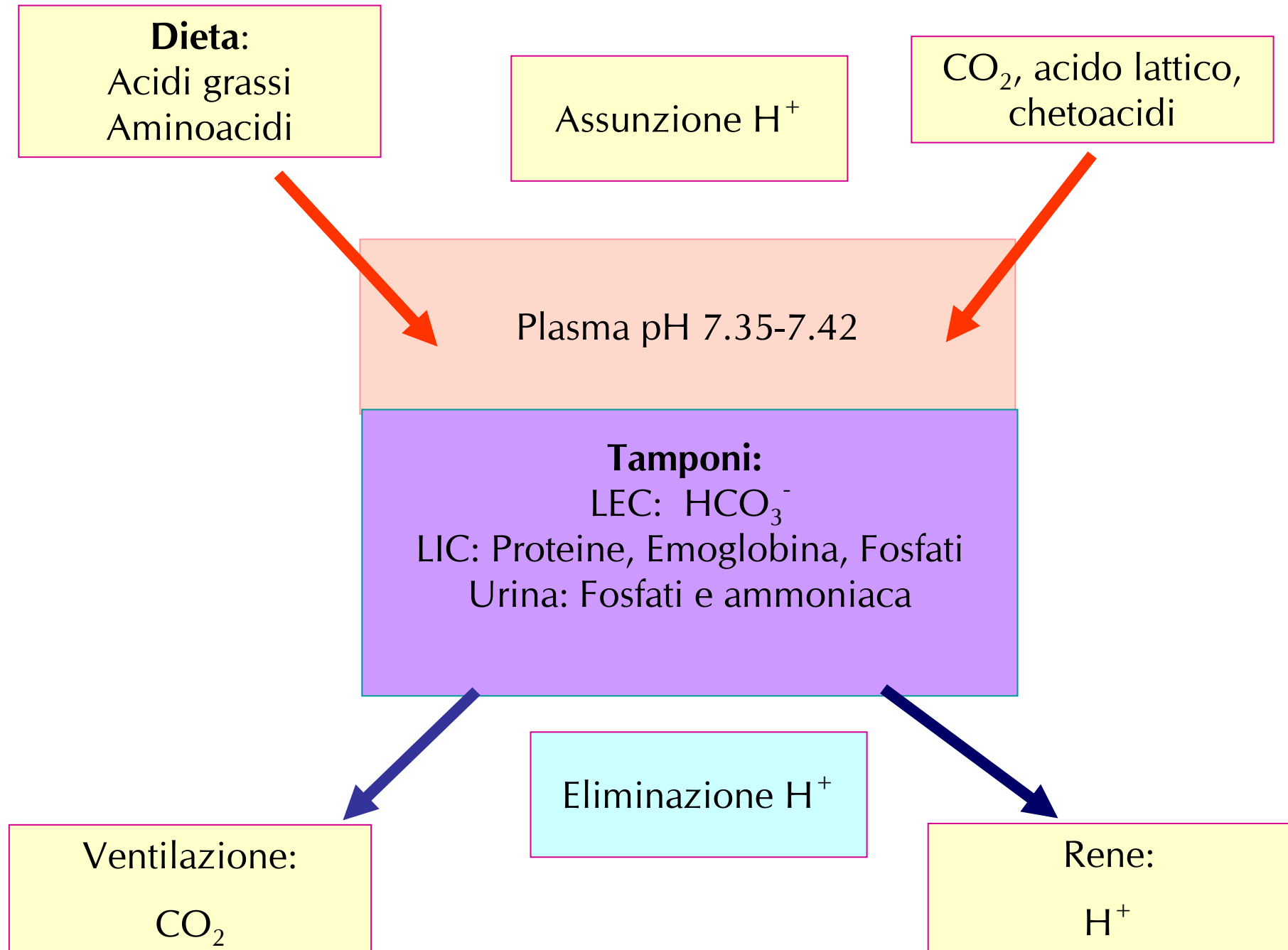
Sistema respiratorio

Viene regolata in pochi minuti la ventilazione e quindi l'eliminazione di CO₂

- Risposta lenta (giorni)

Rene

Elimina gli acidi o le basi in eccesso



Sistemi tampone

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:

$$\text{K}_1 [\text{HA}] = \text{K}_2 [\text{H}^+] [\text{A}^-]$$

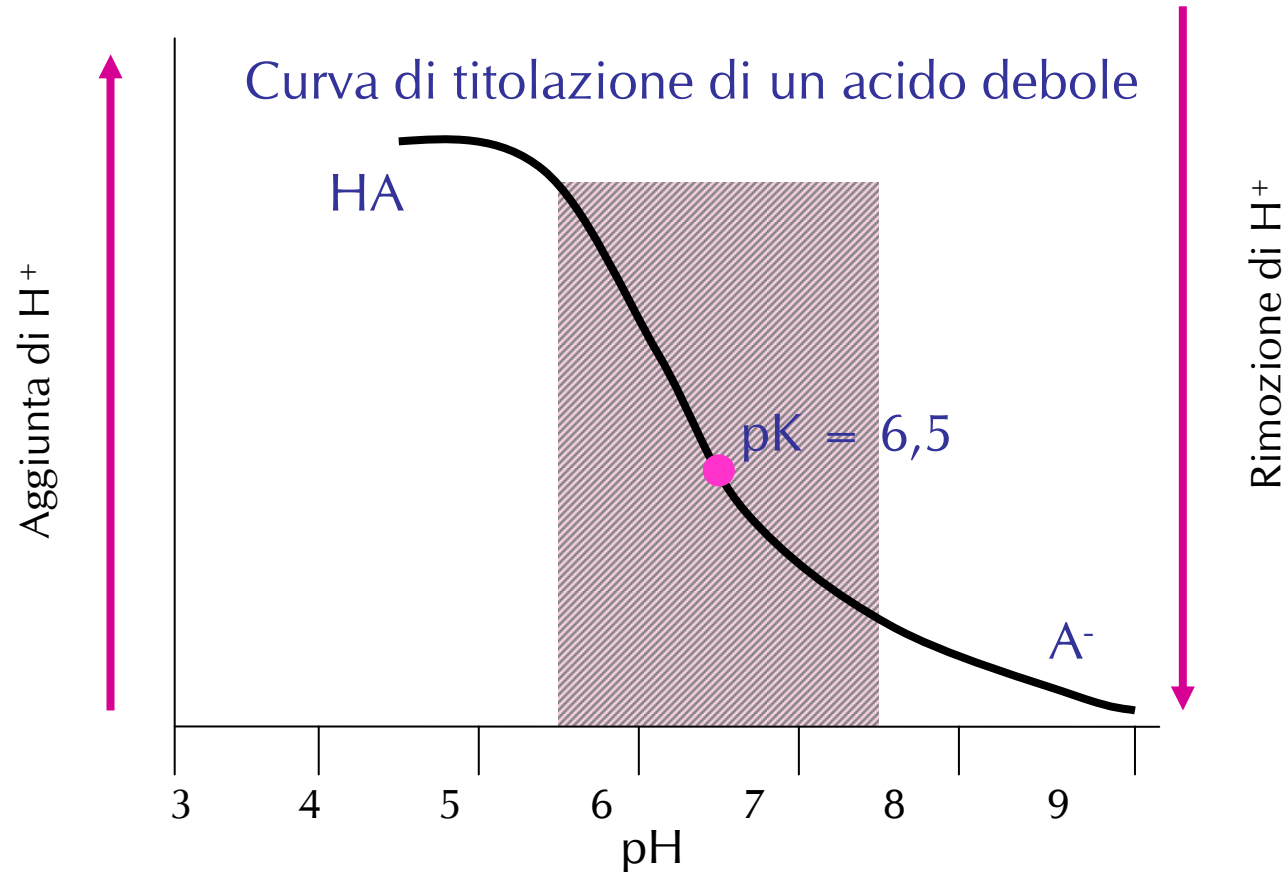
$$\frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \frac{[\text{H}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \text{K costante di equilibrio}$$

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

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

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

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:

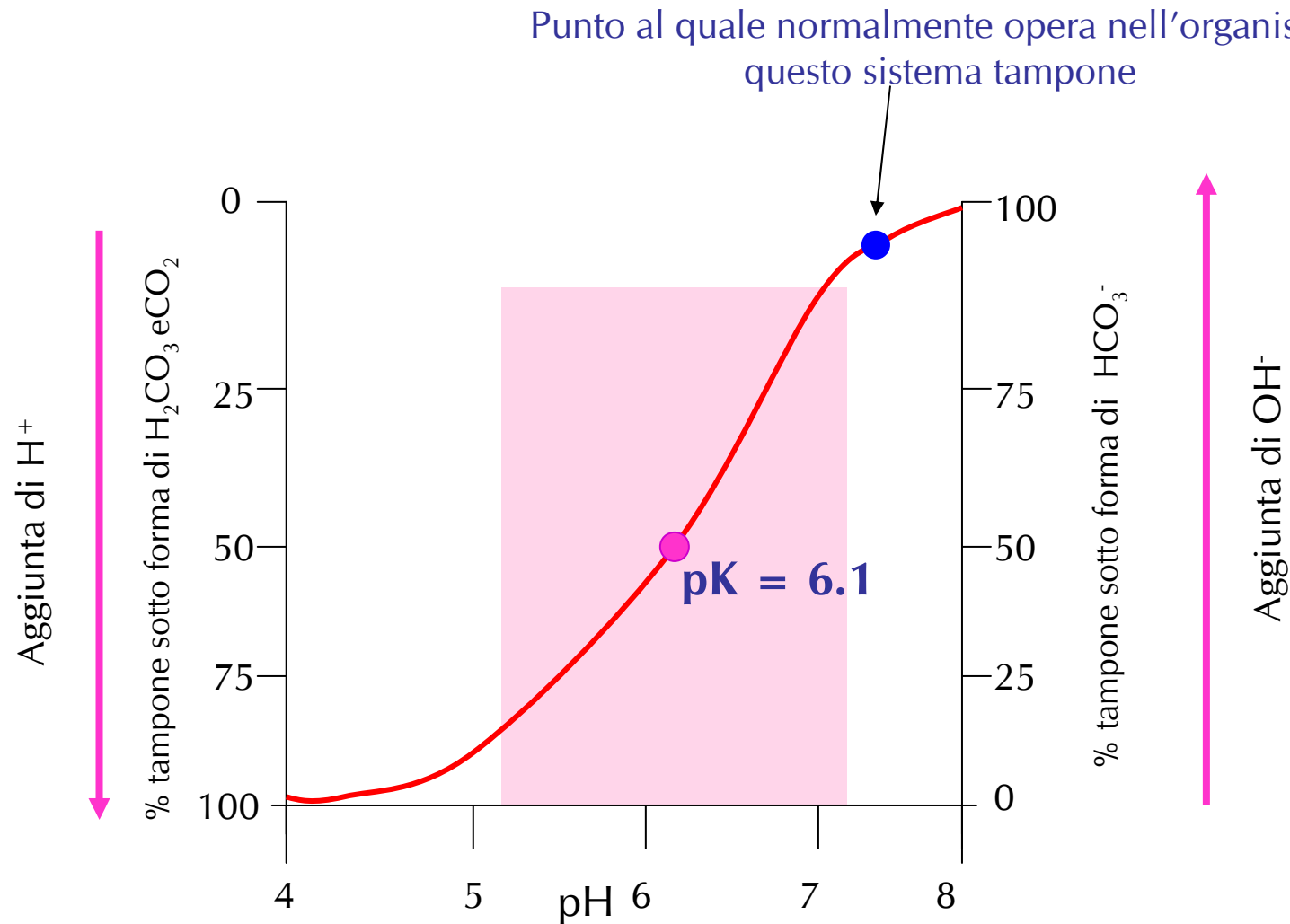
$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-]/[\text{H}_2\text{CO}_3]$ dove H_2CO_3 può essere sostituito da CO_2

$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-]/[\text{CO}_2]$ $\text{pK} = 6.1$

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

$\uparrow[\text{HCO}_3^-] \rightarrow \uparrow\text{pH}$, equilibrio acido-base spostato verso alcalosi

$\uparrow[\text{CO}_2] \rightarrow \downarrow\text{pH}$, equilibrio acido-base spostato verso acidosi



Curva di titolazione del sistema bicarbonato

Il sistema tampone non sembra essere particolarmente efficiente perché $pK = 6.1$ (pH sangue 7.4). La parte del tampone sotto forma di HCO_3^- è 20 volte $>$ di quella sotto forma di CO_2 . Inoltre le concentrazioni di HCO_3^- e CO_2 sono basse.

Il sistema tampone Bicarbonato è il sistema tampone extracellulare più potente dell'organismo, perché è un **sistema aperto**, cioè un sistema nel quale i componenti possono essere regolati: **CO₂** dalla respirazione e **HCO₃⁻** dal rene.

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

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

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

$$\text{pH} = 6.1 + \log 19/6.5 = 6.6$$

L'aggiunta di 5 mmol HCl, in un sistema aperto, in cui CO₂ è costantemente controllata:

$$\text{pH} = 6.1 + \log 19/1.2 = 7.3$$

Sistema tampone 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 molto 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 funzione tampone molto importante

Tamponi intracellulari

Il pH intracellulare (6 - 7.4) è leggermente inferiore a quello del LEC, ma segue, anche se lentamente, le sue variazioni, **perché CO₂ 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.

Sono rappresentati dalle proteine e dai fosfati inorganici (ATP, ADP, AMP, Glucosio-1 monofosfato e 2,3-DPG).

Il principio isoidrico:

Quando varia la concentrazione di H^+ nel 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.

Basi tampone totali:

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

- La concentrazione totale delle basi tampone nel sangue è circa **48 mmol/l** e non si modifica se varia la $p\text{CO}_2$. Infatti, $\uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow \uparrow \text{HCO}_3^-$ ma \downarrow proteinati (utilizzati in questo caso per tamponare l' H^+).
- La **concentrazione totale delle basi tampone** è quindi un buon indice per il riconoscimento delle alterazioni dell'equilibrio acido-base dovute ad aumento o diminuzione degli acidi fissi nel sangue (acidosi non-respiratorie)
- L'aumento della concentrazione delle basi tampone, rispetto al normale, viene definito **eccesso di basi (BE) o BE positivo**. In caso di riduzione, si parla di **BE negativo**.

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 CO₂**

$\uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow \downarrow \text{pH}$

$\downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow \uparrow \text{pH}$

Attraverso **modificazioni della ventilazione**, che regolano la $p\text{CO}_2$ il sistema respiratorio può regolare il pH:

• $\downarrow \text{pH} \rightarrow \uparrow \text{ventilazione} \rightarrow \downarrow p\text{CO}_2 \rightarrow \text{pH torna vicino ai valori normali}$

• $\uparrow \text{pH} \rightarrow \downarrow \text{ventilazione} \rightarrow \uparrow p\text{CO}_2 \rightarrow \text{pH torna vicino ai valori normali}$

Rene ed equilibrio acido-base

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

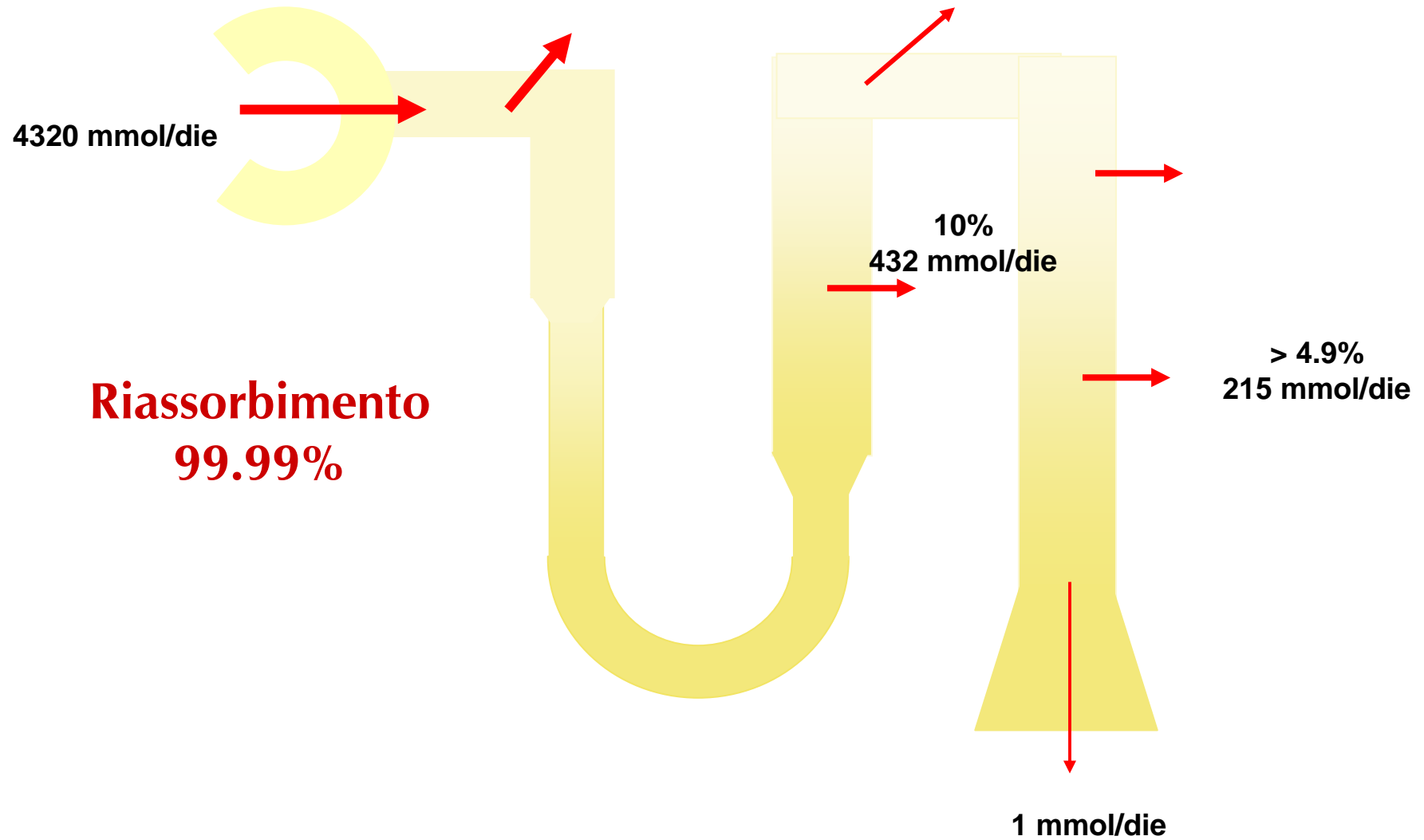
- Eliminare con le urine ioni H^+ in quantità equivalente a quella prodotta.
- Impedire la perdita con le urine di HCO_3^- riassorbendolo quasi totalmente

(carico filtrato: $\text{VFG} \times [\text{HCO}_3^-]_p = 180 \text{ l/die} \times 24 \text{ mmol/l} = 4320 \text{ mmol/die}$).

- In un giorno il rene deve eliminare ~ 70 mmol di H^+ che se rimanessero liberi nei 1.5 l di urina prodotti determinerebbero una $[H^+]$ nelle urine di $0.07 \text{ mol}/1.5 \text{ l} = 0.047 \text{ M} \rightarrow \text{pH} \cong 1.3$.
- Poiché il minimo pH che si può avere nell'urina è $\cong 4 - 4.5$, la $[H^+]_u$ deve essere 3 volte inferiore.
- Il rene abbassa la $[H^+]_u$ tamponando H^+ con tamponi presenti nel filtrato (HCO_3^- , HPO_4^-), o prodotti nel rene (NH_3/NH_4^+).

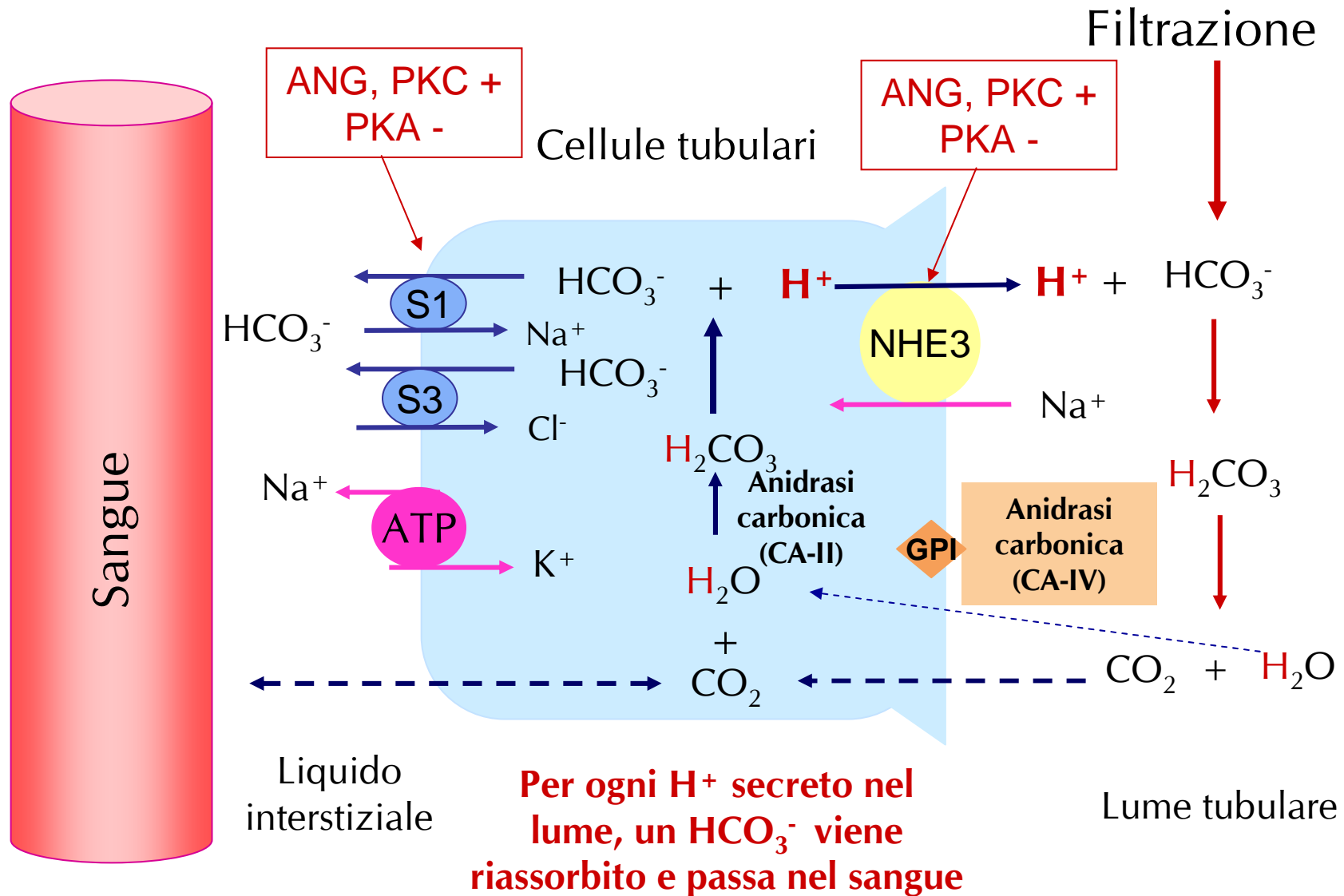
- Gli ioni H^+ sono secreti a livello tubulare (4400 mmol/die).
- Gran parte degli H^+ secreti (4320 mmol/die) vengono utilizzati per il **riassorbimento di HCO_3^-** .
- La parte rimanente (~80 mmol/die) è escreta con le urine, in gran parte associata a tamponi urinari (fosfato ed ammoniaca) ed in piccola parte in forma libera.

Riassorbimento degli HCO_3^-



Il riassorbimento di HCO_3^- filtrato
dipende dalla secrezione di ioni H^+

Secrezione H^+ e riassorbimento HCO_3^- nel tubulo prossimale



↓volume del LEC → ↑riassorbimento HCO_3^-

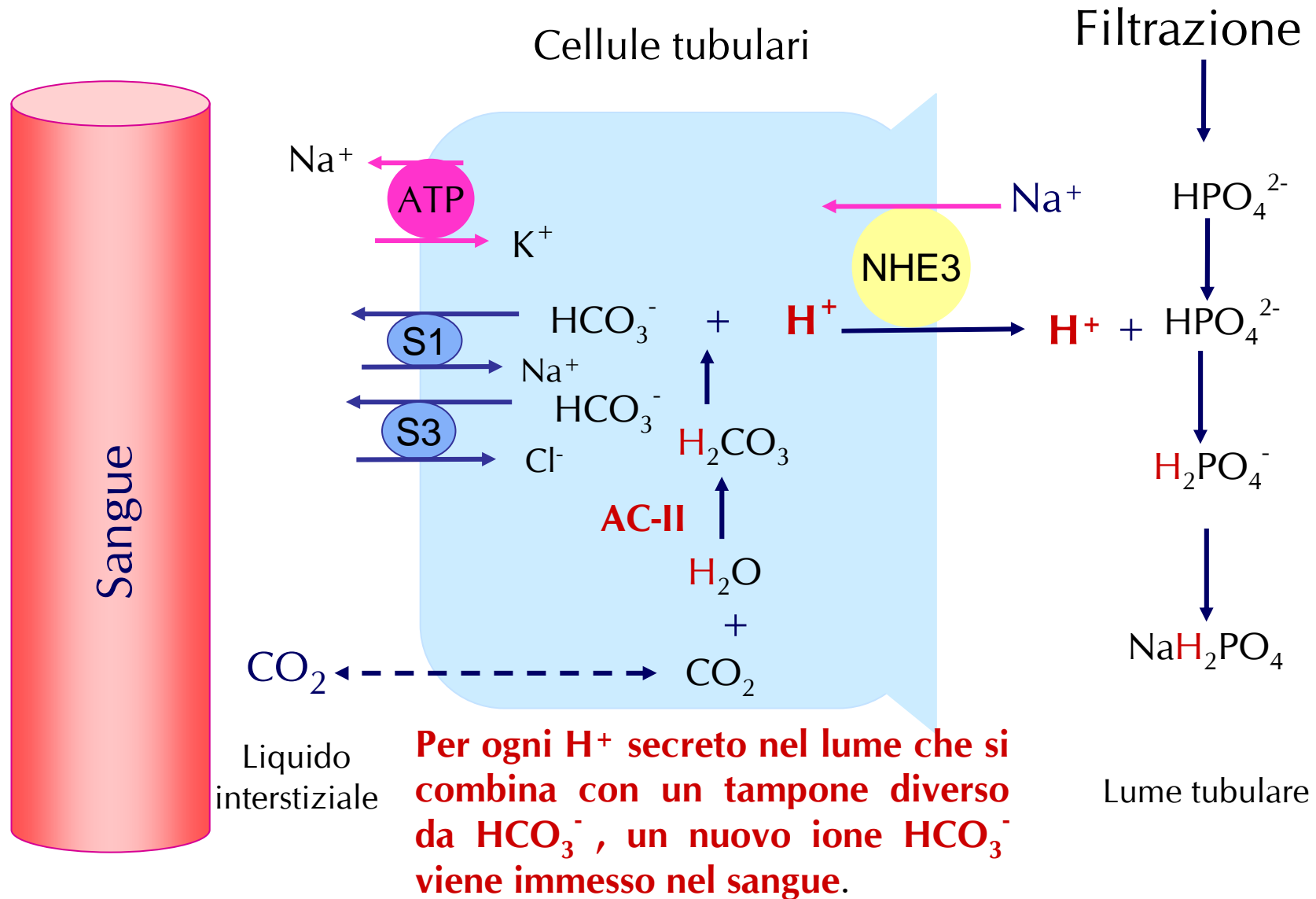
- ↑Angiotensina II + Aldosterone → ↑riassorbimento Na^+
- ↑riassorbimento Na^+ → ↑secrezione H^+

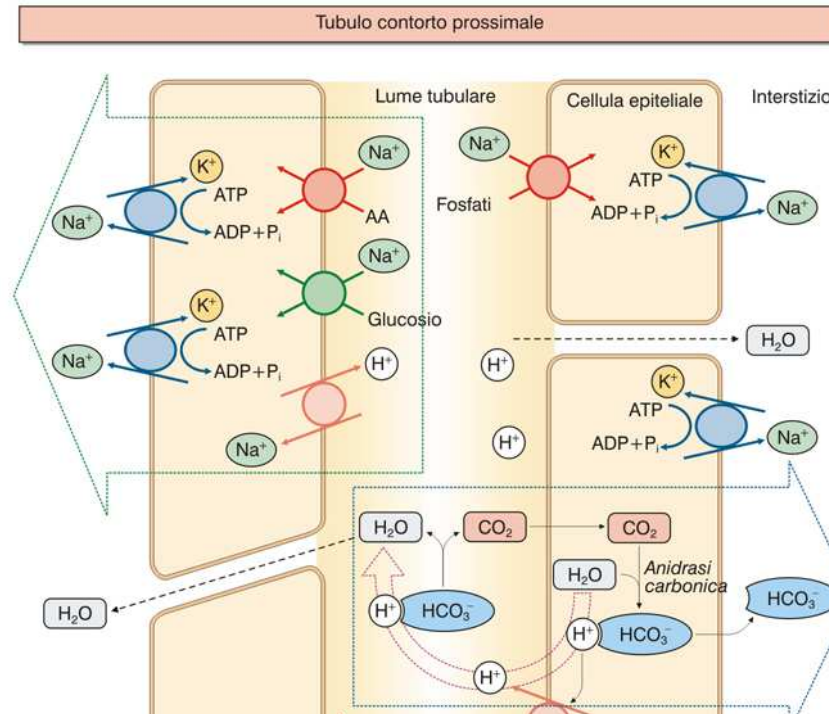
Meccanismo alla base dell'alcalosi da riduzione del LEC
(Terapia con diuretici, vomito)

Il riassorbimento di HCO_3^- non porta ad escrezione netta di H^+ .

La secrezione di H^+ serve fundamentalmente ad impedire la perdita di HCO_3^- .

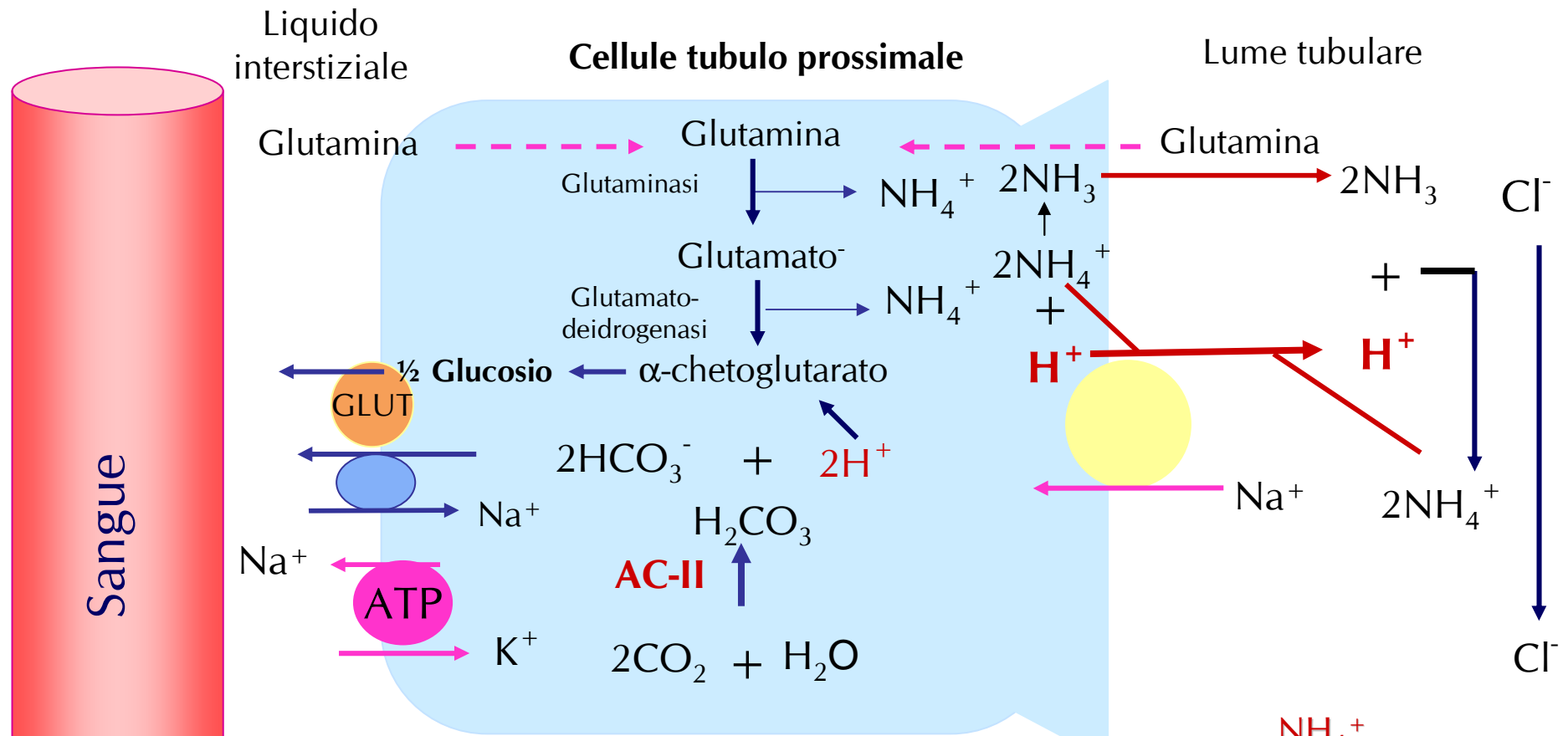
Il sistema tampone del fosfato





- In condizioni normali, la maggior parte del fosfato filtrato è riassorbita (co-trasporto Na⁺/fosfato), solo 30-40 mmol/die sono utilizzabili come tampone urinario.
- Il co-trasporto Na⁺/fosfato è inibito da pH luminale basso (minor riassorbimento in caso di acidosi).
- Il carrier Na⁺/fosfato trasporta meglio H₂PO₄²⁻ rispetto ad H₂PO₄⁻ (è facilitata l'escrezione di H⁺).
- In condizioni di acidosi, il sistema tampone prevalente è quello dell'NH₃

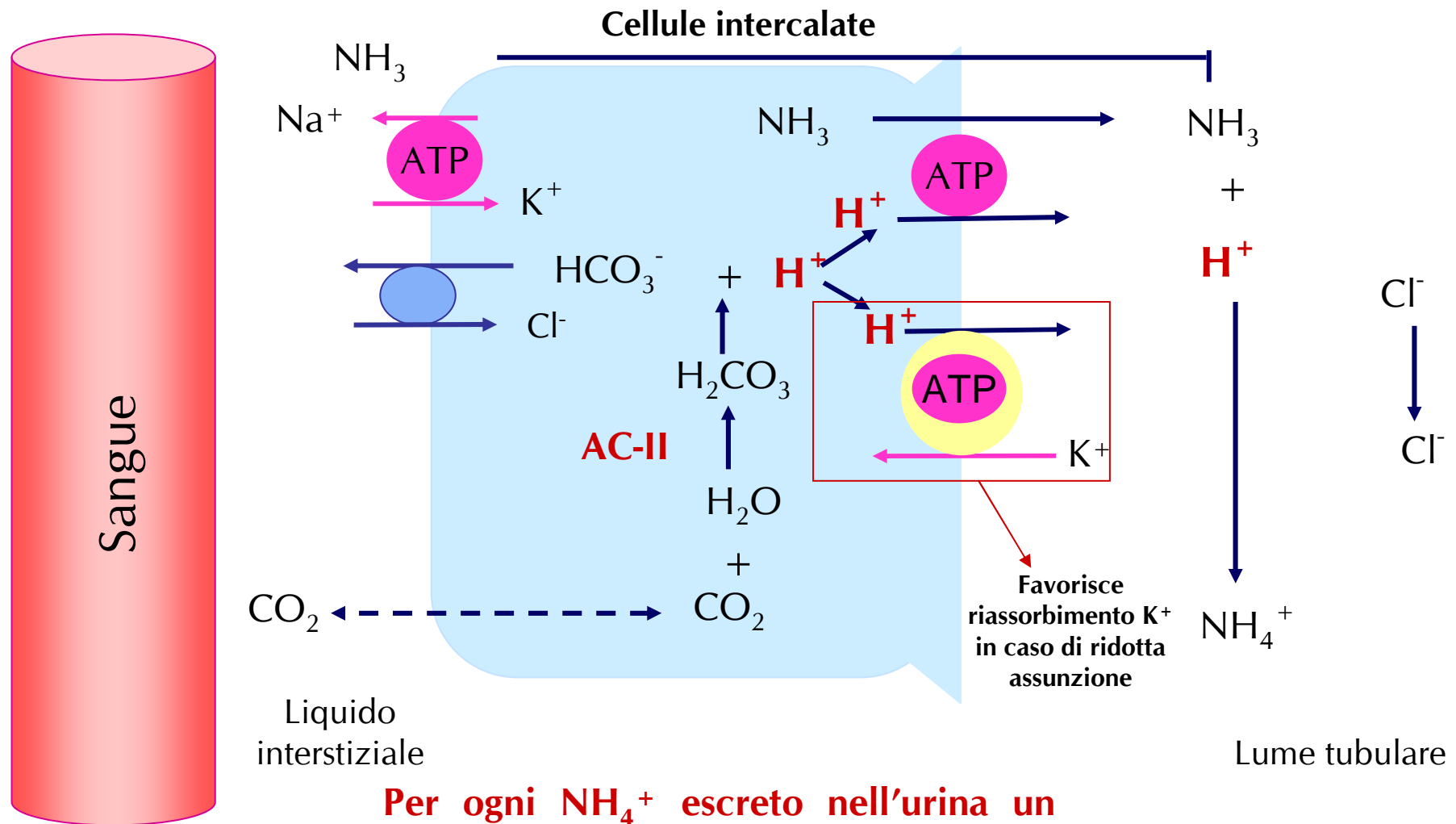
Escrezione NH_3 nel tubulo prossimale



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^+ , rientra poi 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.

L'acidosi stimola la sintesi della glutammina e quindi incrementa il metabolismo renale della glutammina

Nell'acidosi cronica, l'escrezione di NH_4^+ aumenta notevolmente e diventa il meccanismo prevalente per l'eliminazione dell'eccesso di H^+ .

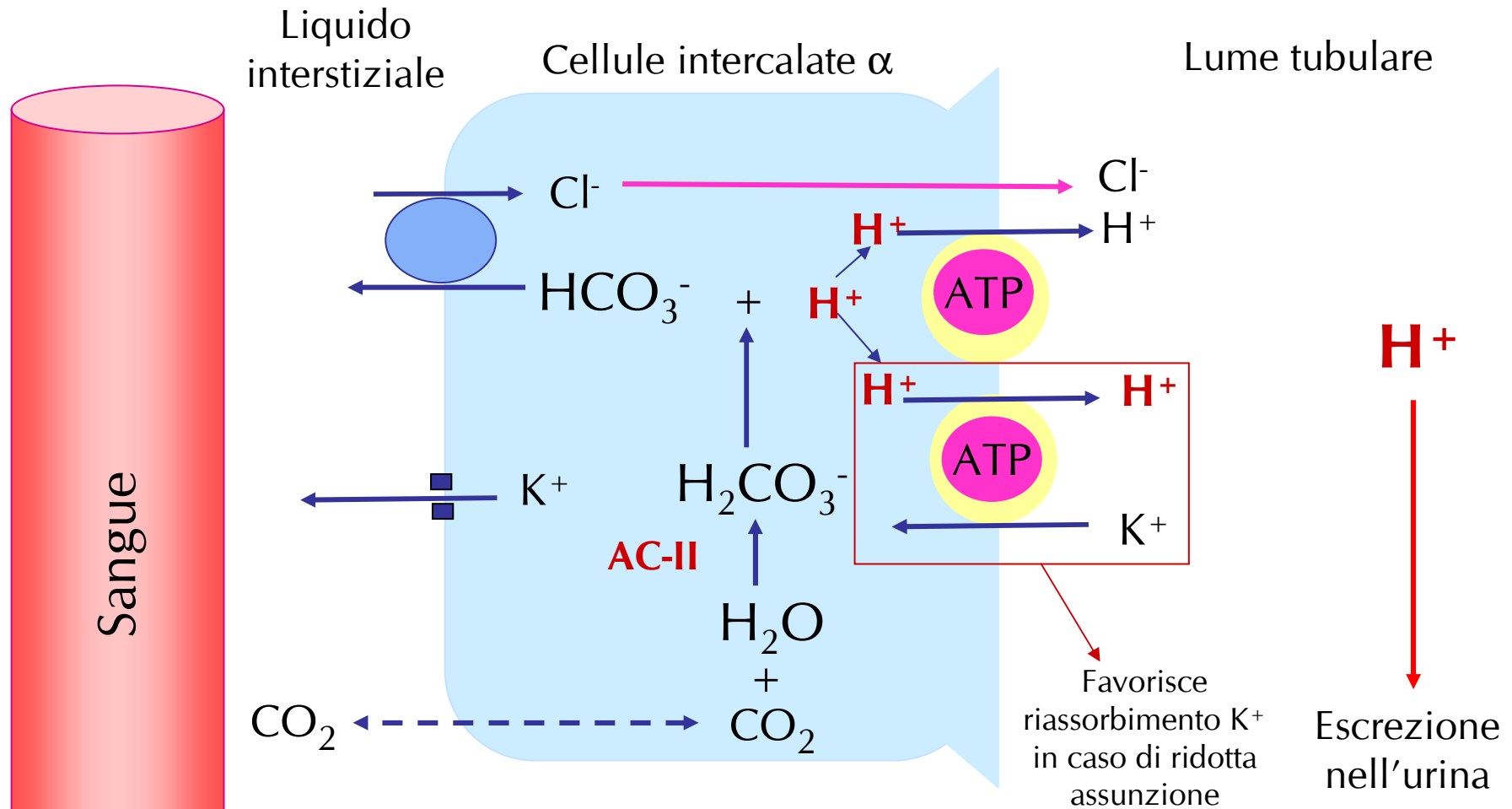
Ruolo delle cellule intercalate del nefrone distale nell'acidosi e nell'alcalosi

- In caso di **acidosi** le cellule intercalate di tipo α 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 β 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**

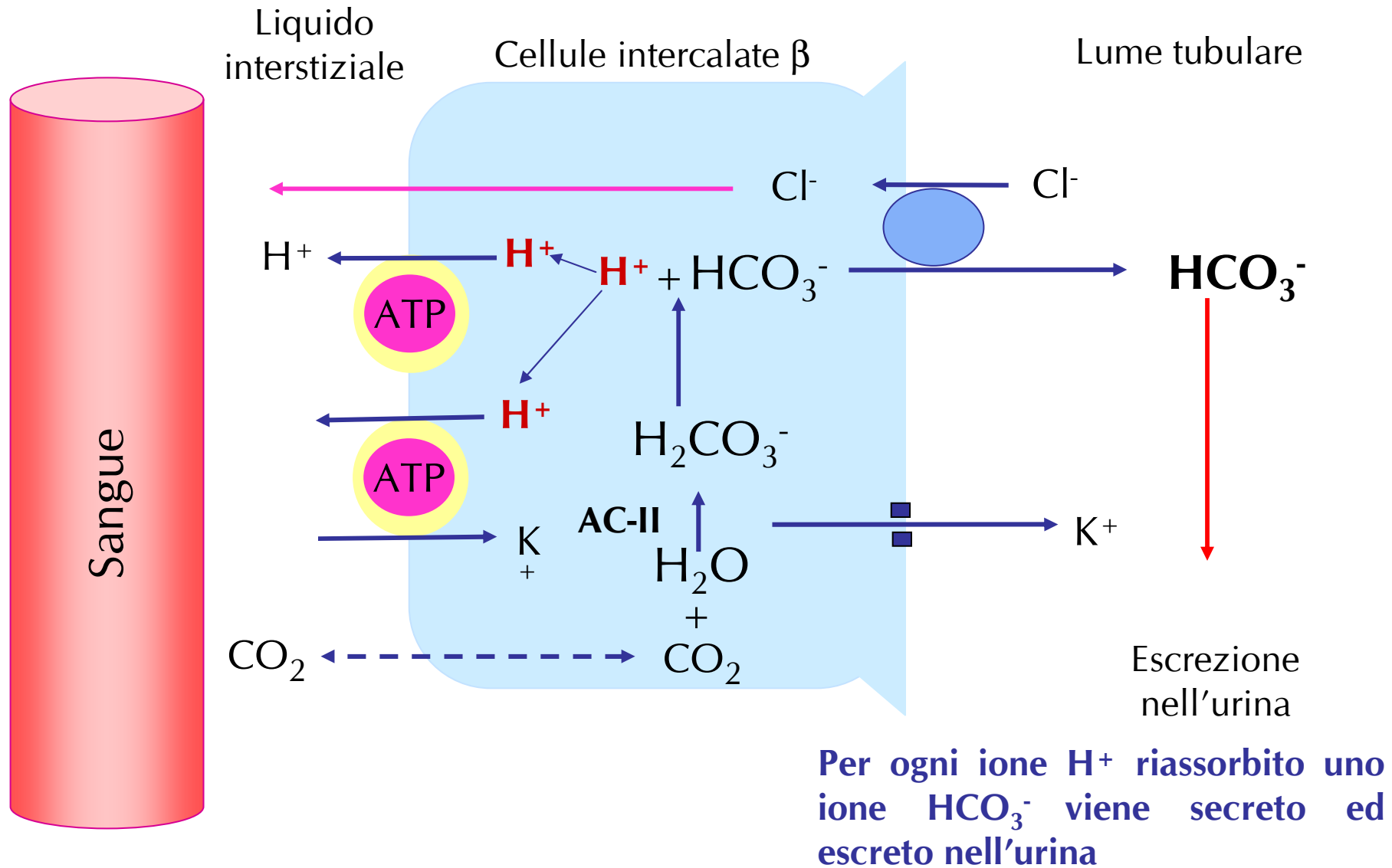
Trasporto attivo primario di H^+ a livello delle cellule intercalate
Acidosi: secrezione di H^+ (5%) a livello delle cellule intercalate di tipo α



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

Concentra ioni H^+ fino a 900 volte e abbassa il pH fino a 4.5-4 (minimo possibile).

Alcalosi: riassorbimento di H^+ a livello delle cellule intercalate di tipo β



La secrezione di H^+ è stimolata da Aldosterone:

- Azione diretta sulle cellule intercalate (meccanismo non ancora chiarito).
- Azione indiretta, associata al riassorbimento di Na^+ a livello delle cellule principali, che aumenta il voltaggio negativo del lume, favorendo la secrezione di H^+ da parte delle cellule intercalate.
- Acidosi stimola espressione ed inserimento pompa H^+ nella membrana apicale cellule α , alcalosi ha effetto opposto.

- Quando si ha un eccesso di HCO_3^- rispetto ad H^+ (alcalosi) 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**)

Nell'acidosi, il metabolismo renale della glutamina (formazione di NH_3) è 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

Acido netto escreto

Il carico escreto di HCO_3^- ($U_{\text{HCO}_3^-} \times V$) è un indice della rimozione di HCO_3^- dal sangue (o della immissione di H^+ nel sangue).

La quantità di H^+ escreta sotto forma di tamponi diversi da HCO_3^- : NH_4^+ + acidità titolabile (valutata in base alla quantità di base, NaOH, necessaria a riportare il pH a 7.4) è un indice della quantità di HCO_3^- di nuova formazione.

Acido netto escreto =

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

- In acidosi si ha aggiunta netta di HCO_3^- al sangue ed aumento di NH_4^+ ed **acidi titolabili** nelle urine
- In alcalosi l'escrezione urinaria di NH_4^+ ed **acidi titolabili** scende a 0, mentre aumenta l'escrezione di HCO_3^-

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**)