

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

Sangue arterioso pH = 7.4

Sangue venoso pH = 7.35

pH inferiori = acidosi (limite pH = inizio 7,36- max 6.8)

pH superiori = alcalosi (limite pH inizio 7,44- max 7.8)

pH intracellulare = 6 - 7.4

pH urina 4.5 - 8

Valori normali di concentrazione degli ioni H⁺ nel sangue e nelle cellule della mucosa dello stomaco

Sangue

- $0,00004 \text{ mEq/L} = 40 \text{ nEq/L}$
- $\text{pH} = \log 1/40 \text{ nEq}$
- $\text{pH} = -\log 0,000000040 \text{ Eq/L} = 7,4$

Stomaco

$$\text{pH} = -\log 0,16 \text{ Eq/L} = 0,8$$

Produzione H⁺ nell'organismo 40 - 80 mmol/dì

1) CO₂



Non costituisce guadagno di H⁺ perché CO₂ è volatile

2) Acidi fissi (0.2%):

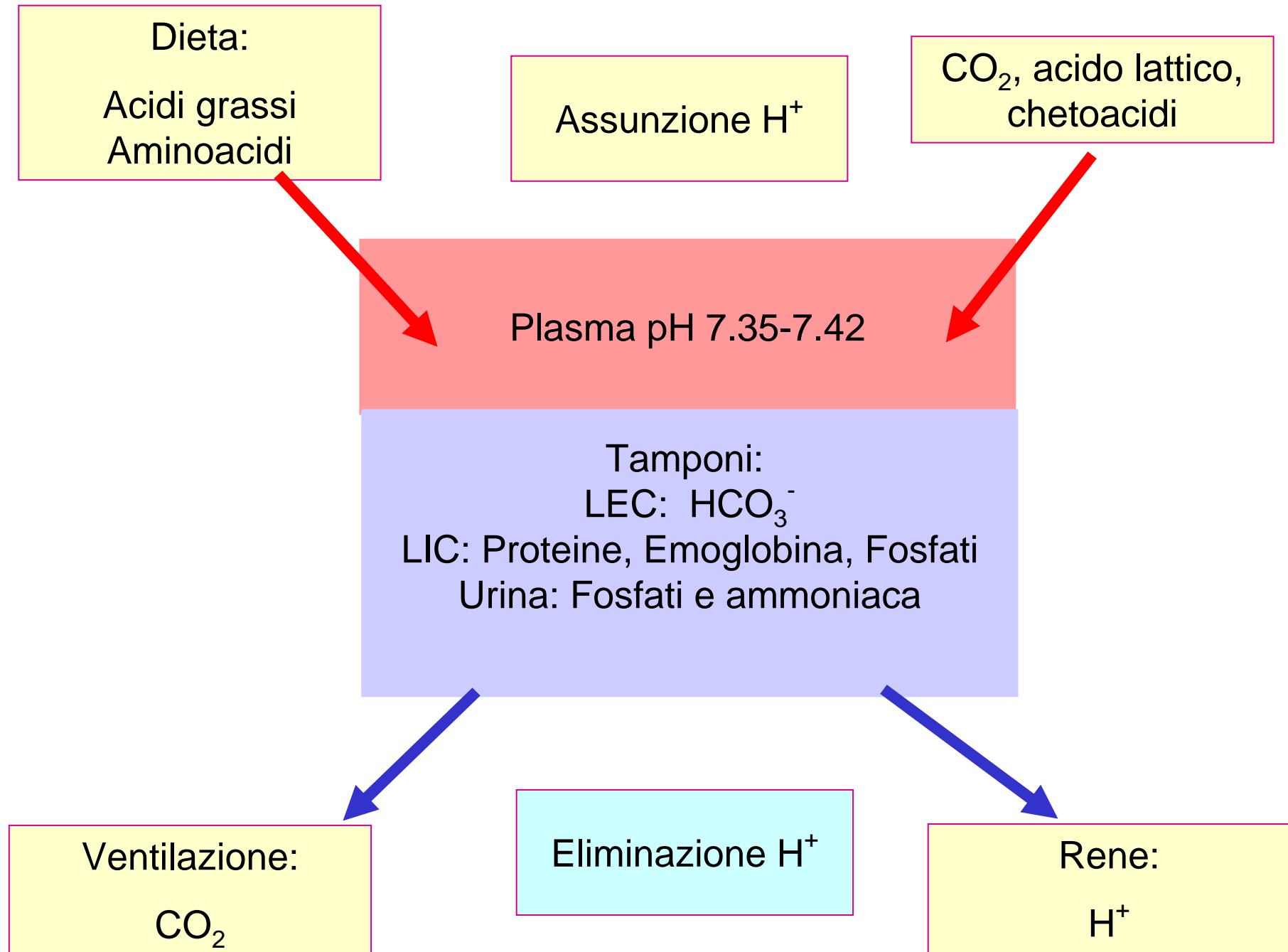
- Acido solforico (metabolismo proteico: metionina, cisteina, cistina)
- Acido fosforico (metabolismo fosfolipidi)
- Acido cloridrico (conversione Cloruro di ammonio in Urea)
- Acido lattico
- Corpi chetonici (Acido acetoacetico, β-idrossibutirrico, acetone)

Consumo H⁺

Reazioni metaboliche

- Ossidazione anioni (citrato, lattato, acetato)

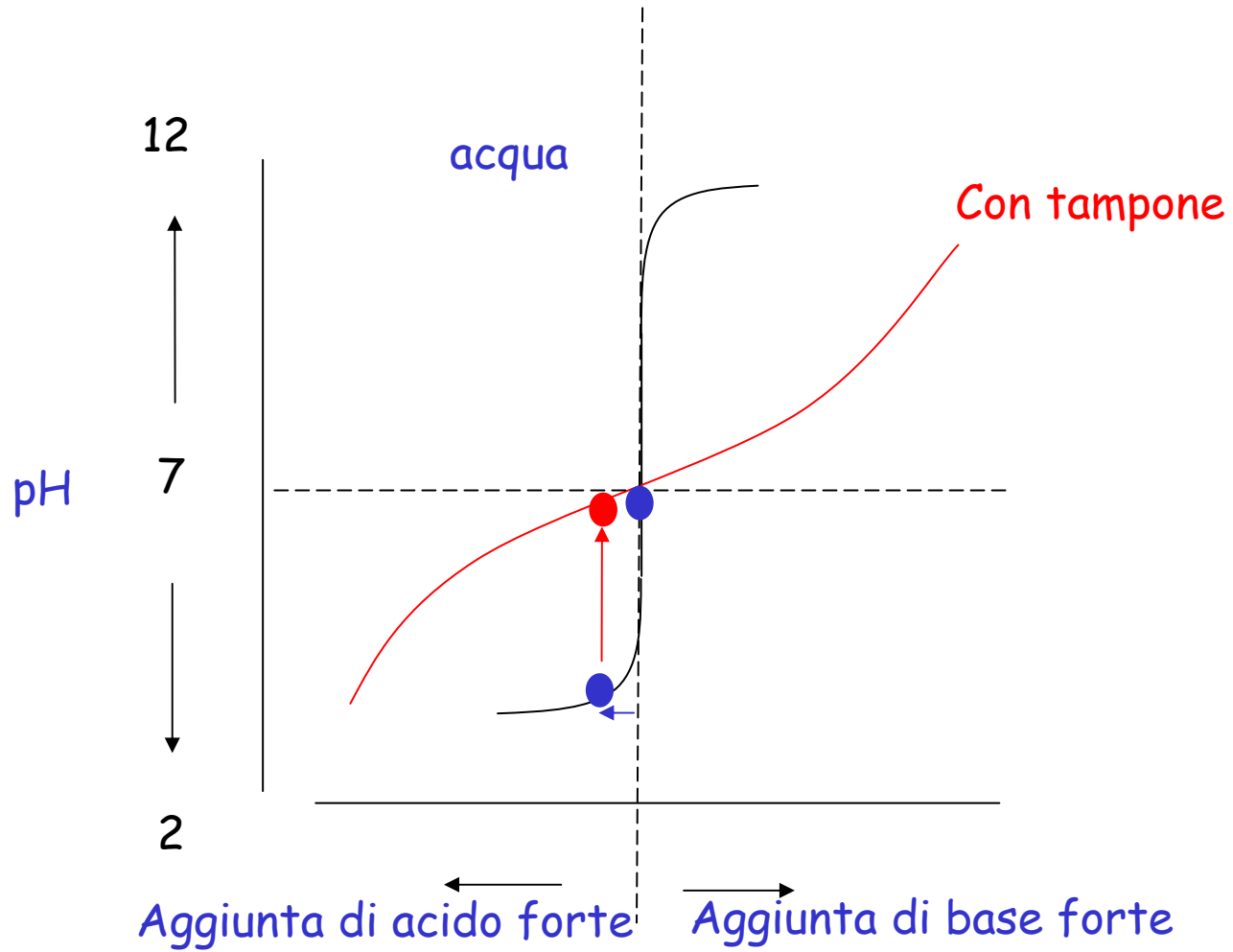
Bilancio adulto in dieta mista + 1 mEq/Kg/dì di
H⁺



Sistemi di regolazione del pH

1. Sistemi tampone nei liquidi corporei (si combinano istantaneamente con acidi e basi per impedire variazioni consistenti del pH) risposta **immediata**
2. Centro respiratorio (regola in pochi minuti la ventilazione e quindi l'eliminazione di CO_2) risposta **rapida**
3. Rene (elimina dal corpo gli acidi o le basi in eccesso) risposta **lenta**

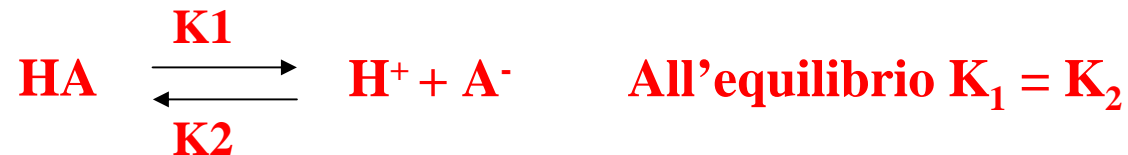
Azione dei tamponi sul pH



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

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



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

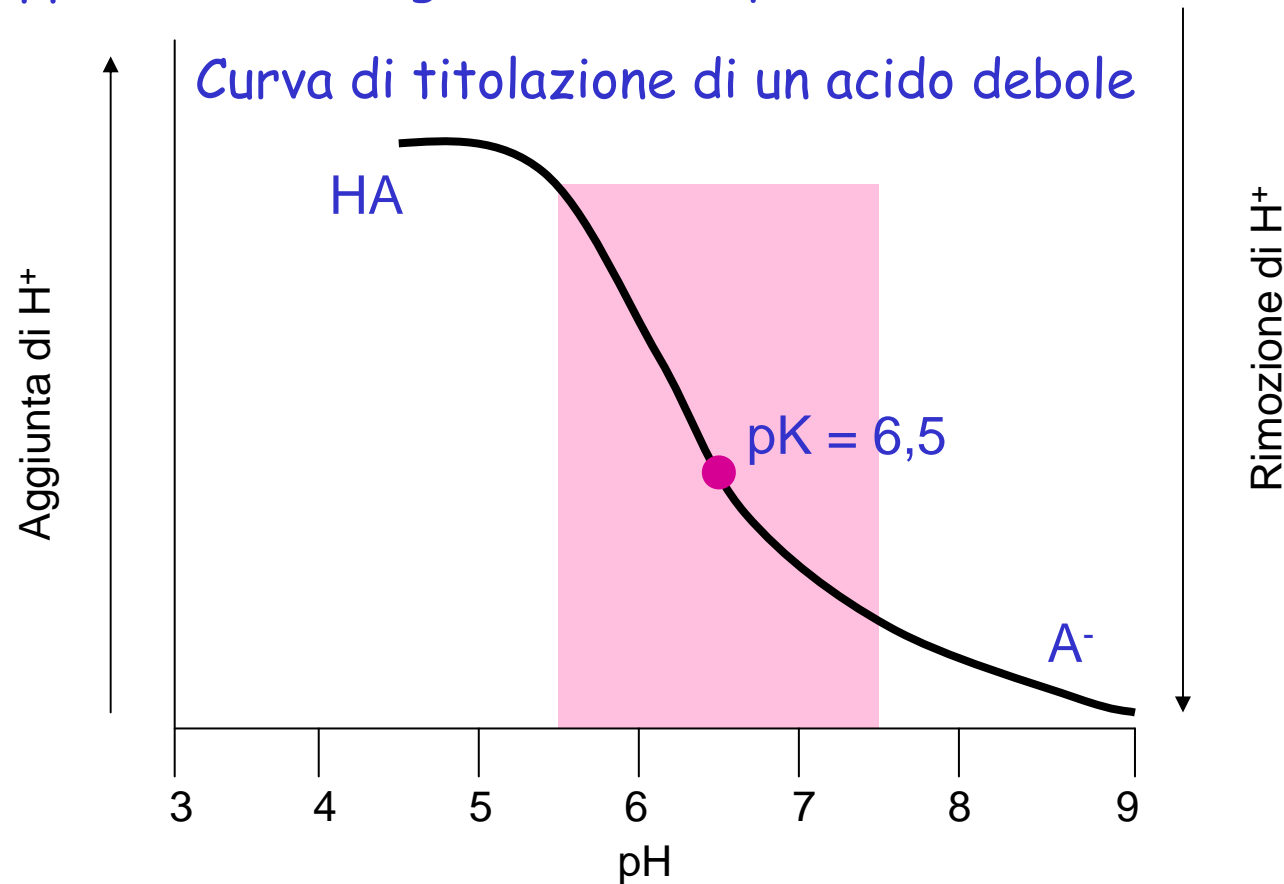
$$\frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \frac{[\text{H}^+] [\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad \frac{\text{K}_1}{\text{K}_2} = \text{K} \text{ costante di equilibrio}$$

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

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

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

Rappresentazione grafica dell'equazione di Henderson-Hasselbalck



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)

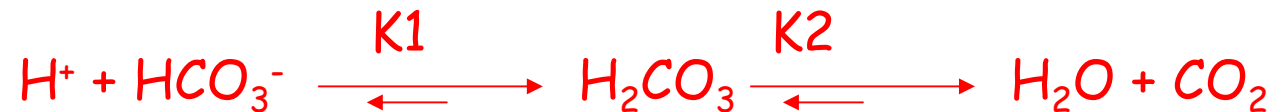
Il tampone è efficace se:

- 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.

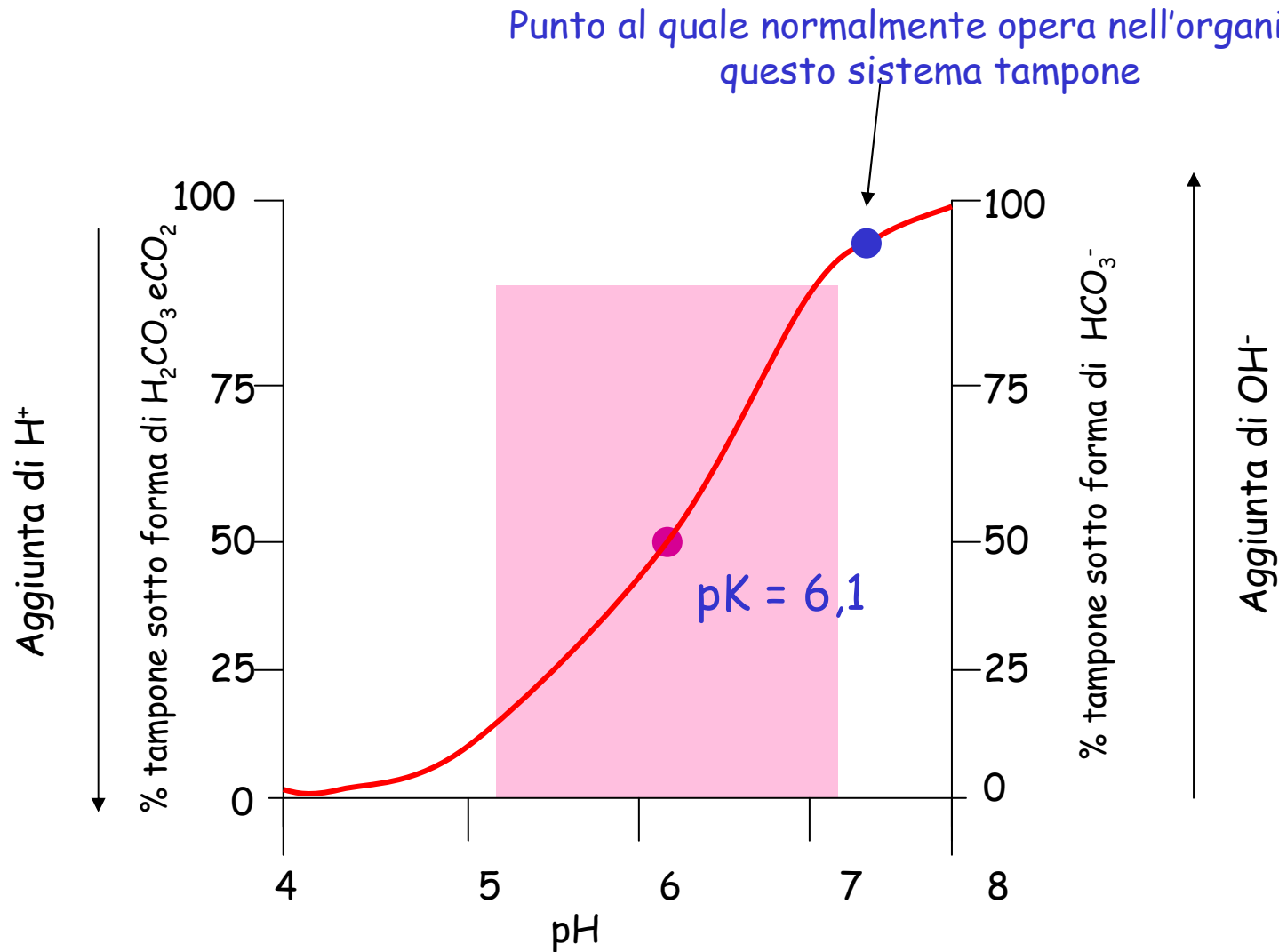
Secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalck:

$\text{pH} = \text{pK} + \log [\text{HCO}_3^-] / [\text{H}_2\text{CO}_3]$ dove H_2CO_3 può essere sostituito da $\text{CO}_2 (40 \text{ mmHg} * 0,03)$

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

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

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



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.

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.

$$pH = 6.1 + \log \frac{24 \text{ mmol/l}}{1.2 \text{ mmol/l}} = 7.4$$

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

$$pH = 6.1 + \log \frac{24 - 5}{1.2 + 5}$$

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

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

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

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). Nell'emoglobina ridotta i gruppi imidazolici hanno un pK più elevato: maggiore potere tampone.

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

Tamponi intracellulari (principio isoidrico)

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^+ .

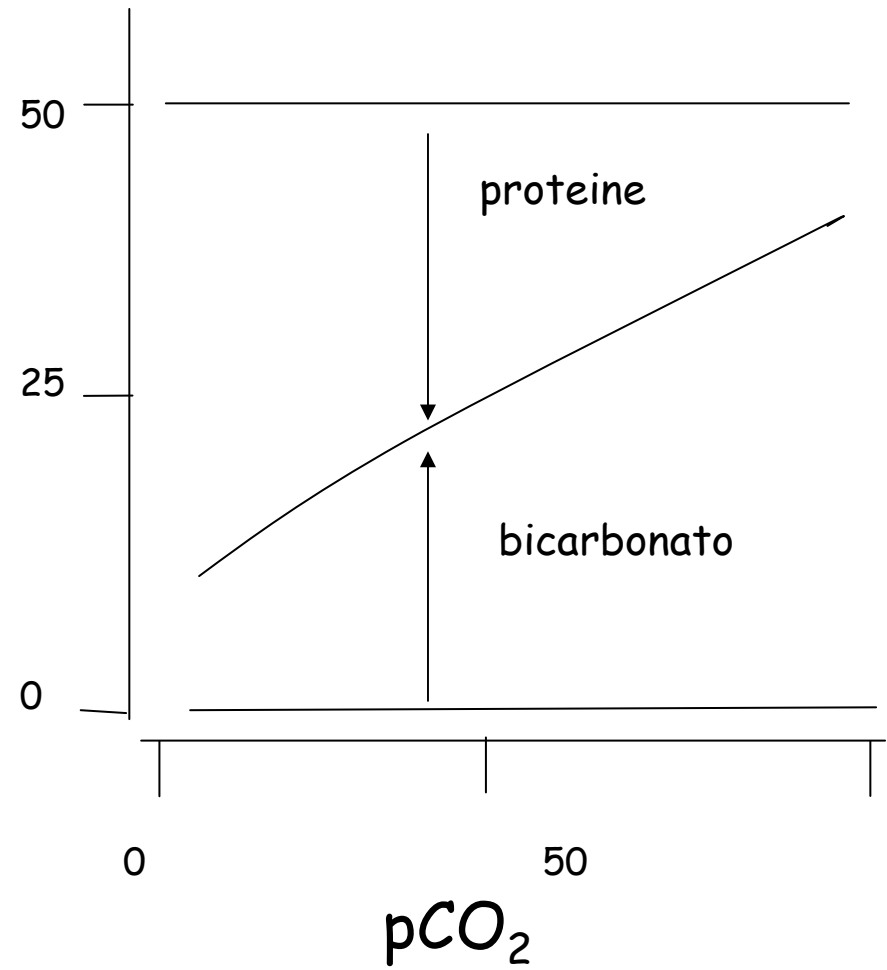
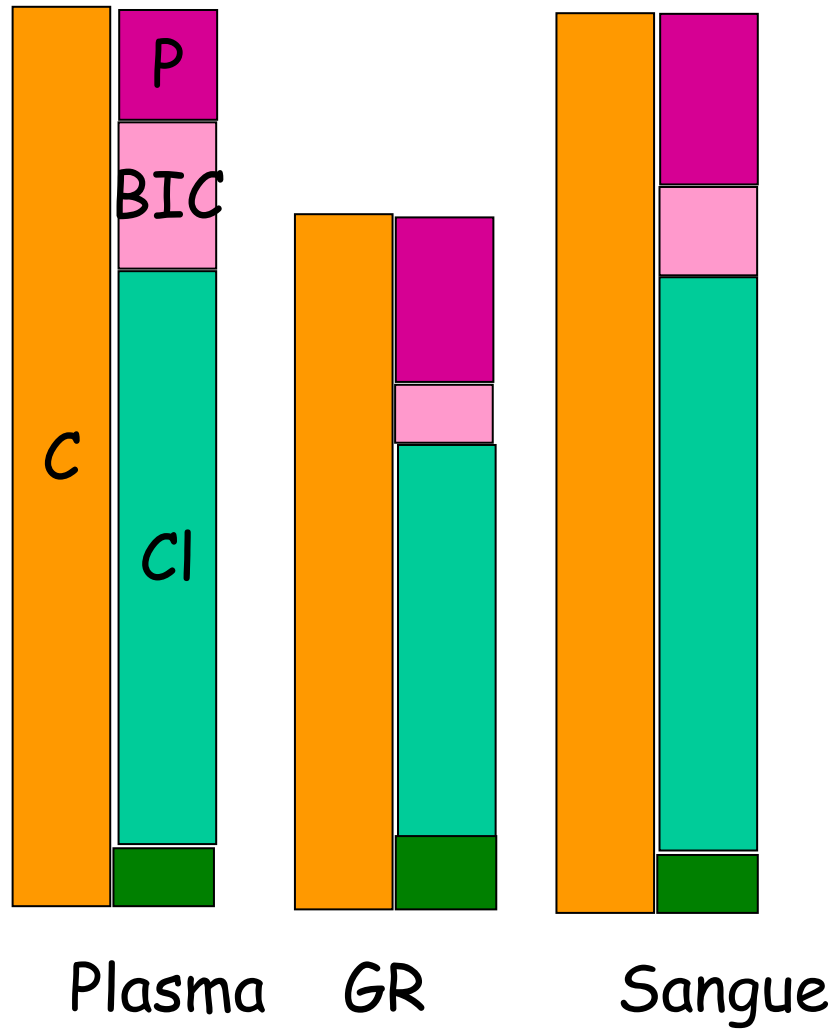
I sistemi tampone intracellulari contribuiscono ad impedire variazioni del pH del LEC, anche se agiscono lentamente e sono rappresentati dalle proteine e dai fosfati inorganici (ATP, ADP, AMP Glucosio-1 monofosfato e 2,3-DPG).

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**

Basi tampone totali



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 mantengono l'equilibrio acido-base in condizioni normali attraverso:

- Riassorbimento di quasi tutto l' HCO_3^- filtrato (4320 mEq/dì)
- Secrezione di una quantità di ioni H^+ (4400 mEq/dì) equivalente a quella prodotta

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**)

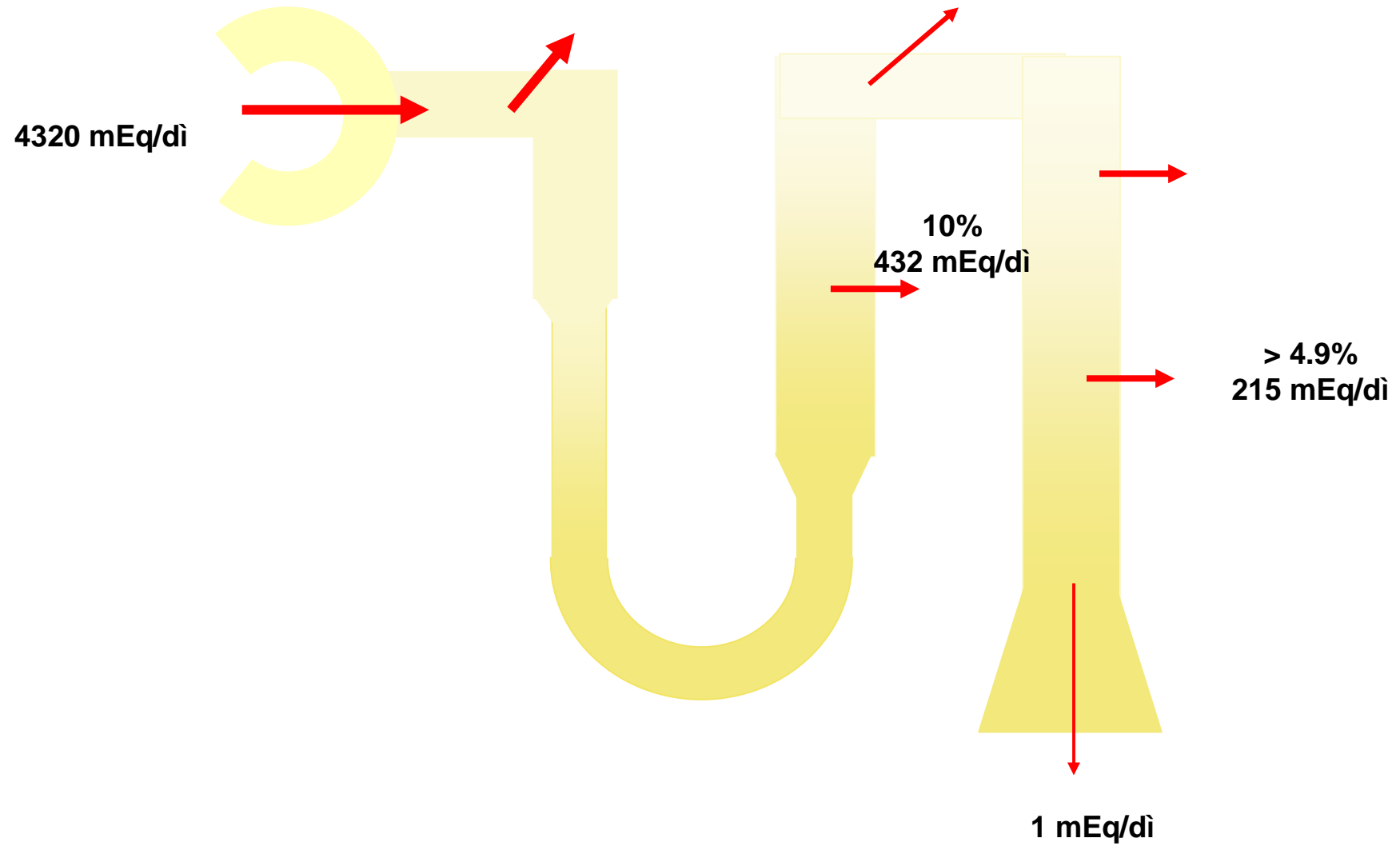
In condizioni normali la velocità di secrezione tubulare degli ioni H^+ è di circa 4400 mEq/dì (4320 mEq/dì di HCO_3^- sono presenti nel tubulo)

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

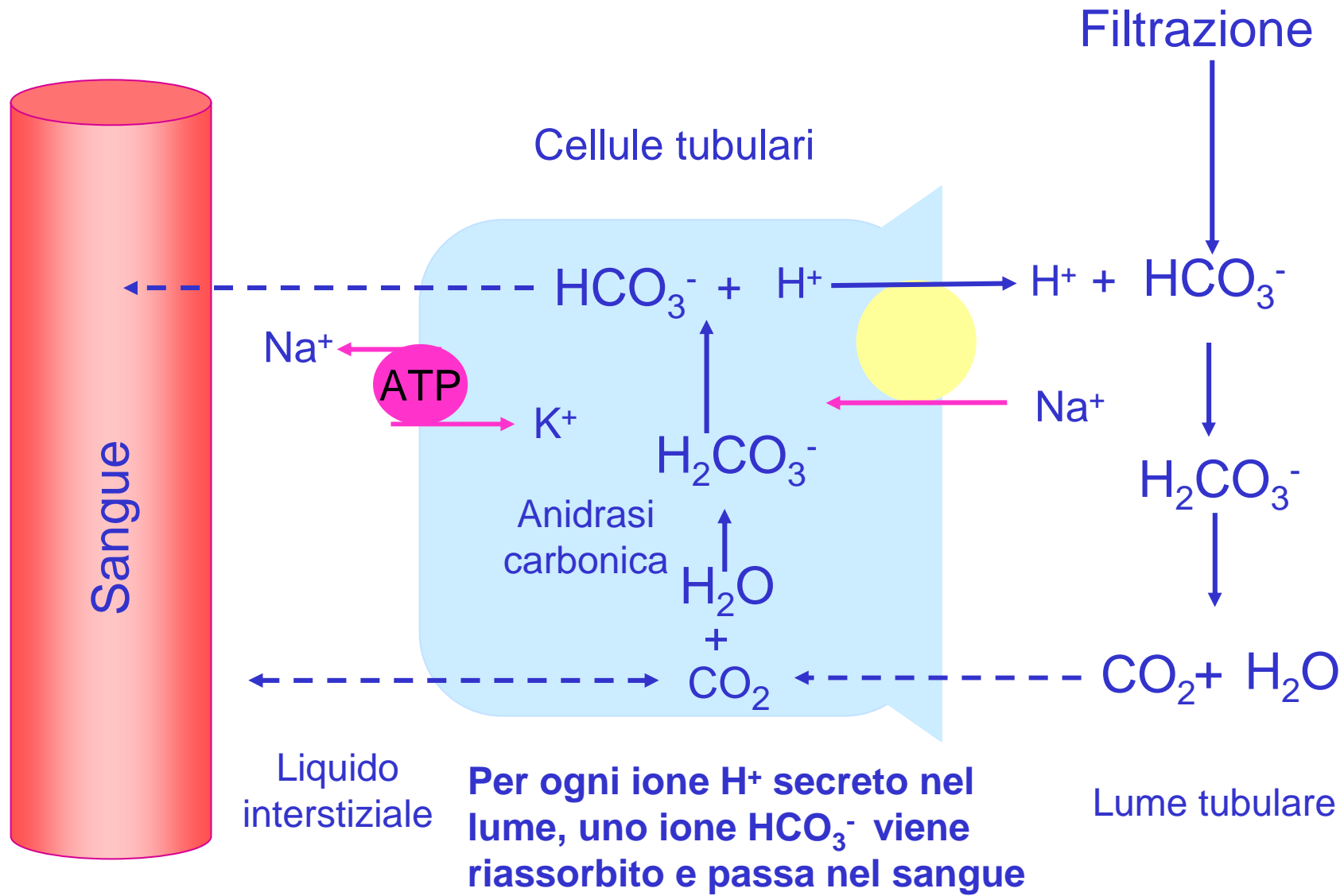
L'escrezione nell'urina di abbondanti quantitativi di ioni H^+ si ottiene grazie alla presenza di tamponi urinari (sistema del fosfato e sistema dell'ammoniaca)

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

Riassorbimento degli HCO_3^-



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

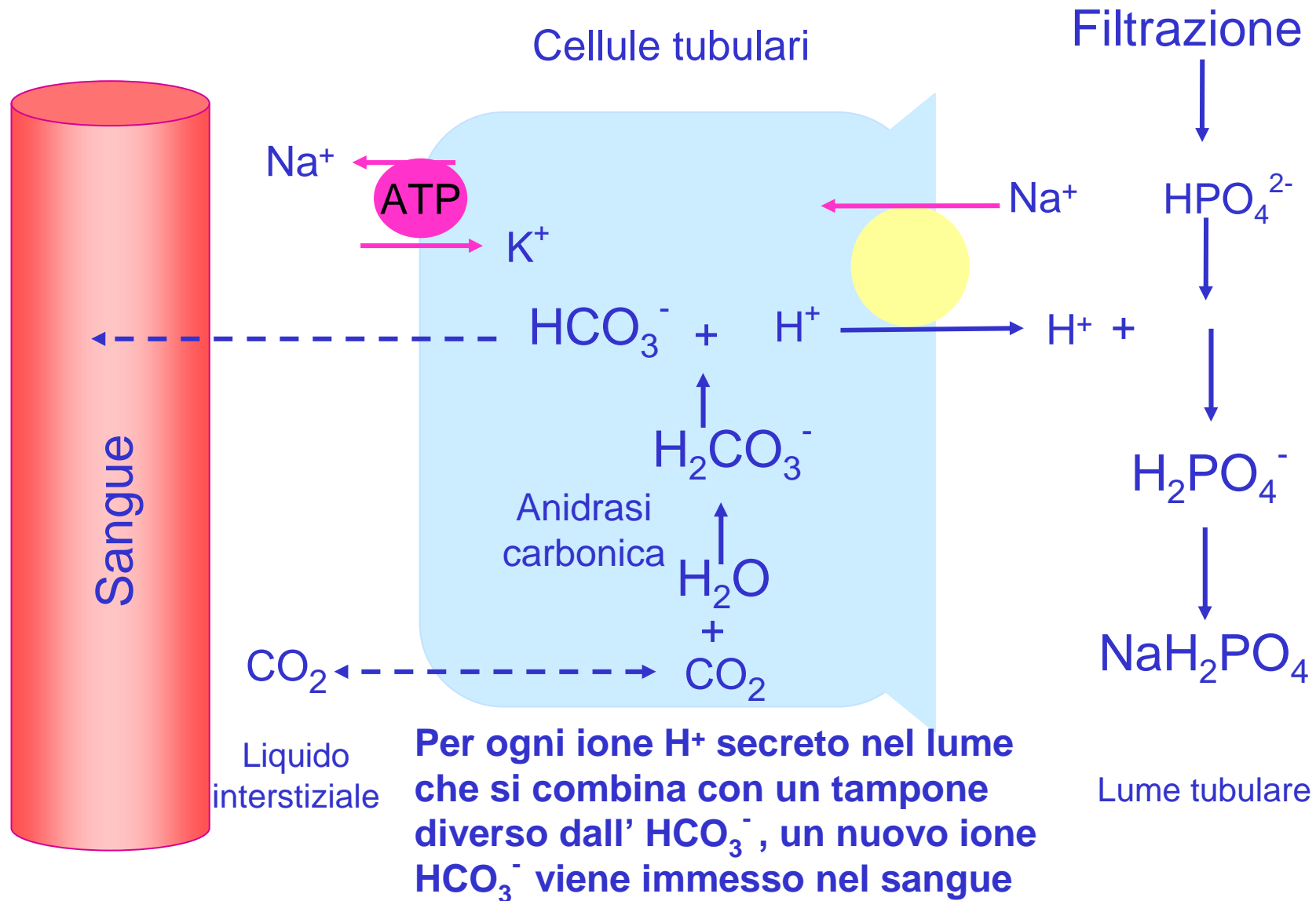


- Quando si ha un eccesso di HCO_3^- rispetto ad H^+ nell'urina (alcalosi metabolica) gli HCO_3^- in eccesso non possono essere riassorbiti e vengono escreti (compensazione dell'alcalosi)

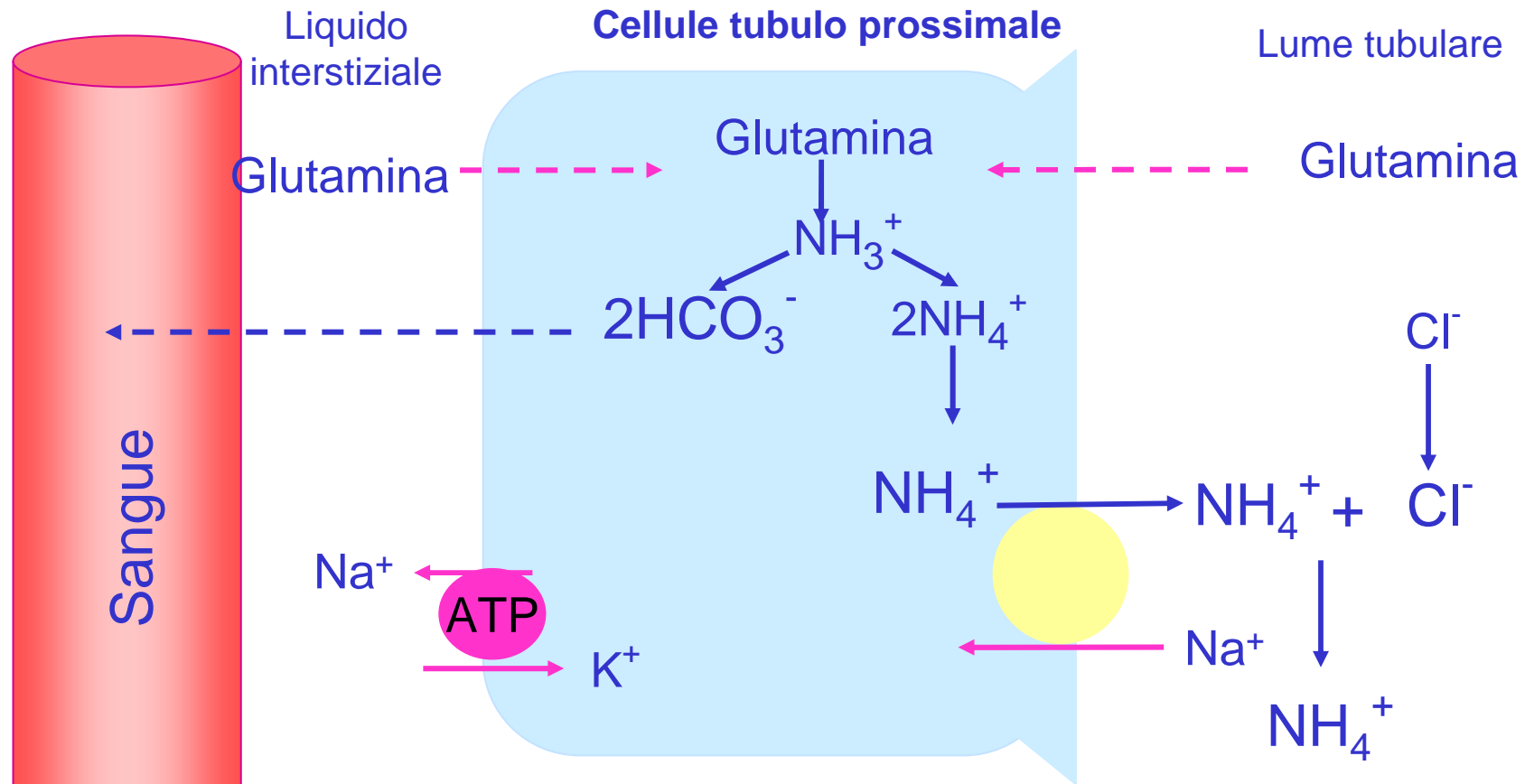
- Quando si ha un eccesso di H^+ rispetto ad HCO_3^- (acidosi), HCO_3^- viene completamente riassorbito e gli H^+ in eccesso passano nell'urina, dove sono tamponati da fosfato ed ammoniaca ed escreti in forma di sali (compensazione dell'acidosi)

- Escrezione acida renale pH urinario max 4,5 per cui l'H⁺ libero non supera i 30 micromol/l
- L'H⁺ per essere escreto deve essere tamponato :
- **Sistema NH₃/NH₄ (60%)**, non titolabile, perchè oltre pH 7 resta legato come NH₄. A livello renale la glutaminasi è attivata dall'acidosi ed inibita dall'alcalosi. Se la secrezione di NH₄ continuasse in alcalosi poco NH₃ verrebbe escreto (tossicità per il SNC)
- Ruolo del Fegato: **Acidosi**: inibizione glutaminasi epatica e si forma glutamina al posto dell'urea: la glutamina viene utilizzata dalla glutaminasi renale per eliminare H⁺
- **Alcalosi**: attivazione glutaminasi epatica, si forma urea e il rene elimina urea e non H⁺
- **Sistema HPO₄²⁻/HPO₄⁻ (30%)**. In condizioni normali la maggior parte del fosfato filtrato è riassorbita, solo 30-40 mEq/dì sono utilizzabili come tampone urinario

Il sistema tampone del fosfato: $pK = 6.8$

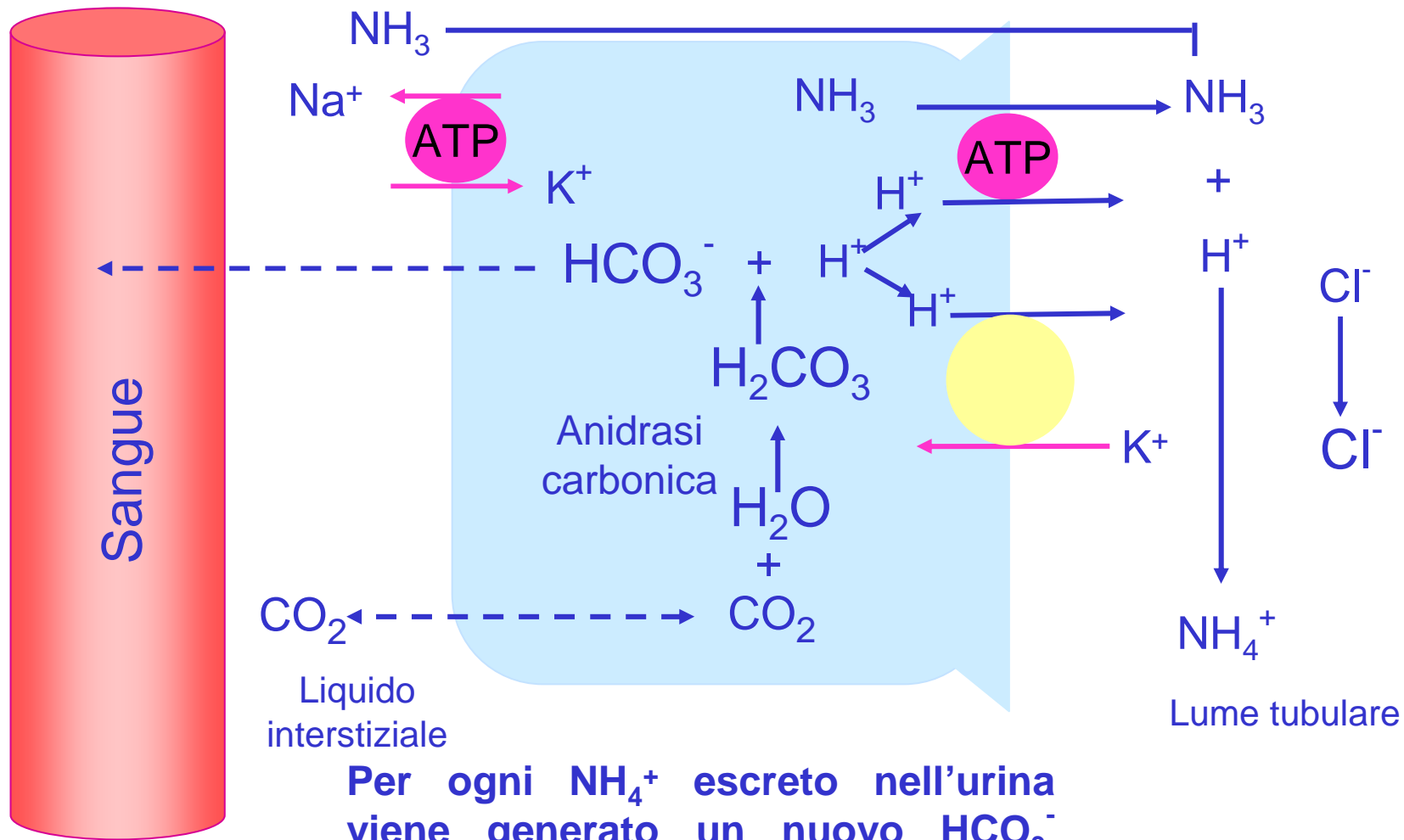


Escrezione NH_3 nel tubulo prossimale



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

Escrezione NH_3 nei tubuli collettori



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

Acido netto escreto

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

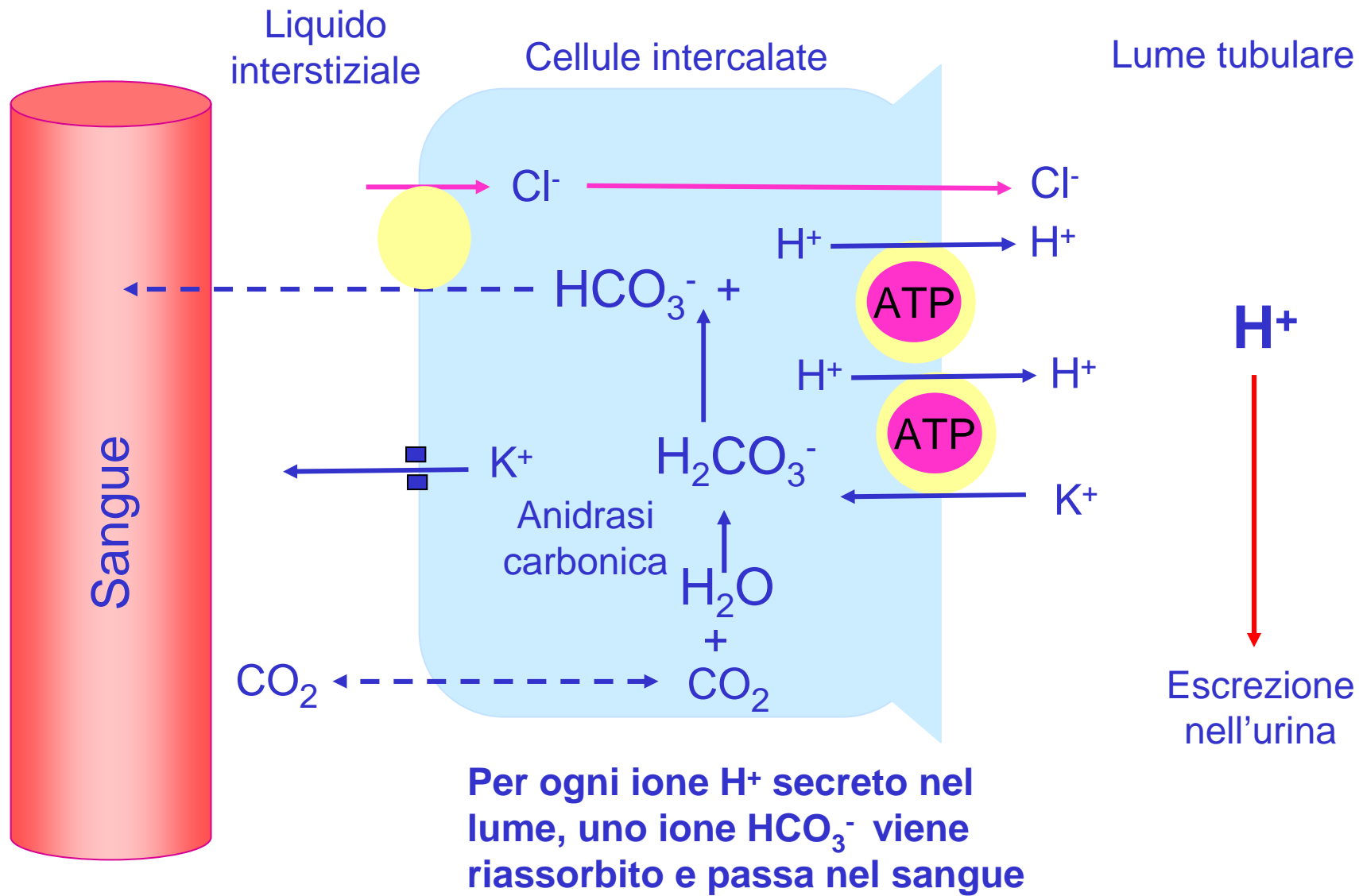
La quantità di HCO_3^- di nuova formazione è uguale alla quantità di H^+ secreti nel tubulo ed associati a tamponi diversi da HCO_3^- (quantità di NH_4^+ escreto + acidità titolabile, valutata con NaOH fino a pH 7.4)

Acido netto escreto =

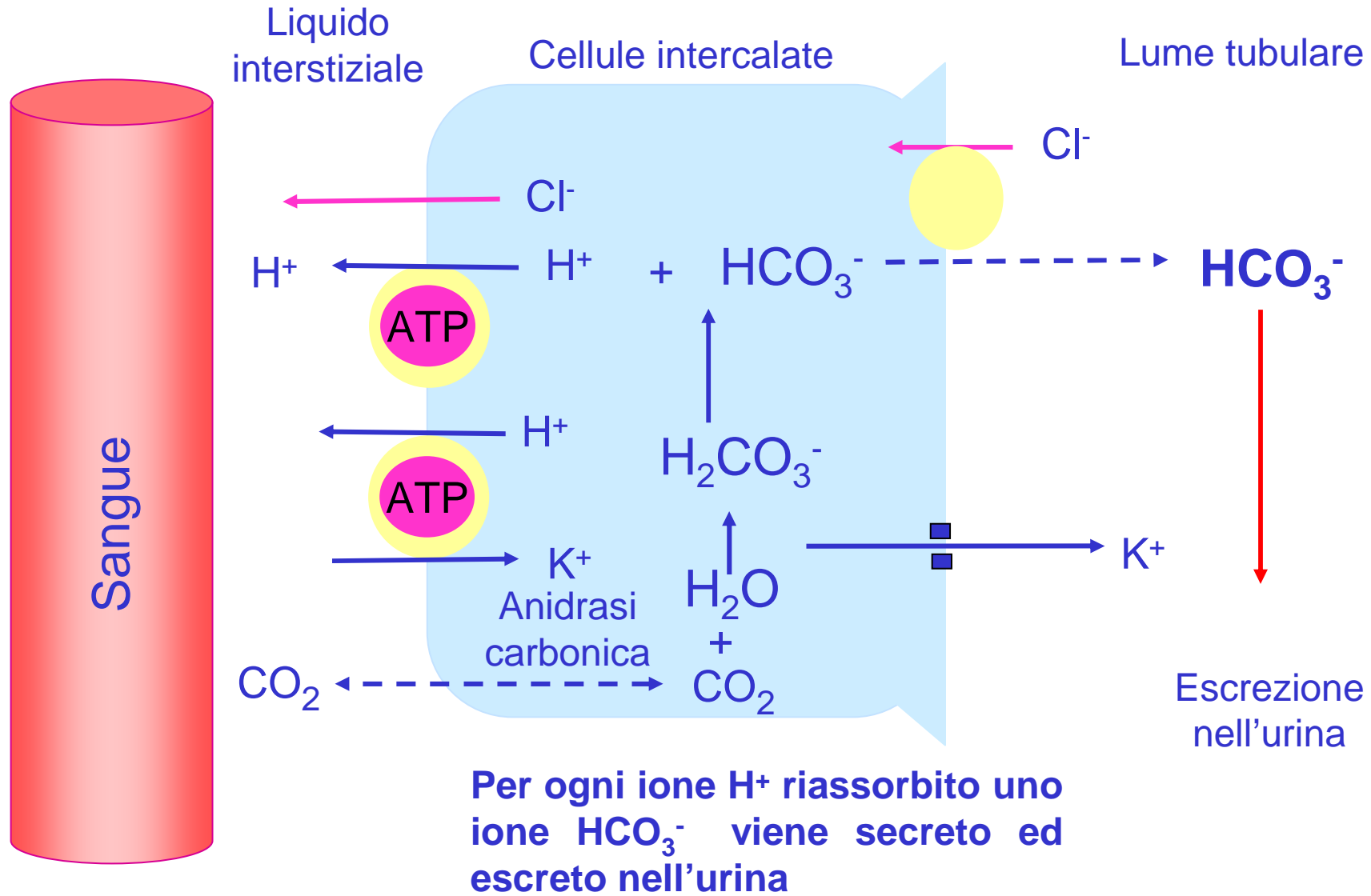
NH_4^+ escreto + Acido titolabile urinario - HCO_3^- escreto

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

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



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



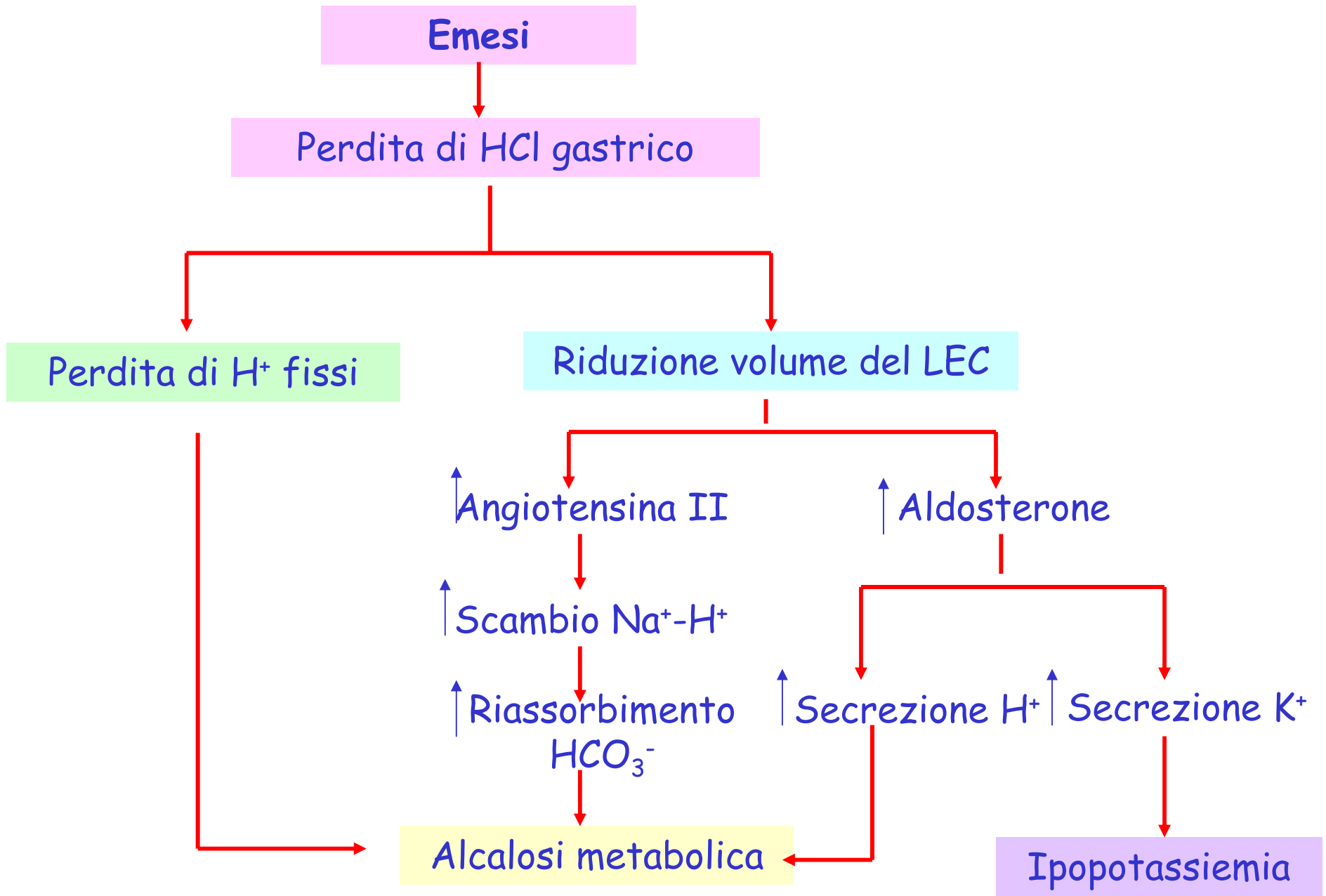
Ruolo delle cellule intercalate del nefrone distale nell'acidosi e nell'alcalosi

- 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)

La pompa ATPasi- H^+/K^+ 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**

- **Gastrointestinale** secrezione gastrica e marea alcalina, e secrezione pancreatica alcalina
- **Fegato** (effetto sulla glutaminasi)
- **Osso** (acidosi solubilizza i sali di carbonato e fosfato alcalino, mentre l'alcalosi mineralizza; la mineralizzazione ossea cede H^+ al sangue e la demineralizzazione consuma H^+ . Somministrazioni di $CaCl_2$ possono indurre acidosi)
- **Sali**. Eccessi di Sali non consentono il recupero di HCO_3^- per cui acidosi (in mancanza di Sali si verifica l'opposto)
- **Kaliemia**: Iperkaliemia depolarizza la cellula: ciò riduce l'efflusso di HCO_3^- fuori della cellula con conseguente alcalosi cellulare e acidosi extracellulare indotta dal blocco del Na/H e ridotta escrezione renale di H^+
- **LEC**



In base all'equazione di Henderson-Hasselbalch

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

Si ha **acidosi** quando il rapporto $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$ diminuisce causando una diminuzione del pH.

Se il rapporto diminuisce per perdita di HCO_3^- l'acidosi è definita **metabolica (non-respiratoria)**, se per aumento di CO_2 l'acidosi è definita **respiratoria**

Si ha **alcalosi** quando il rapporto $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$ aumenta causando un aumento del pH.

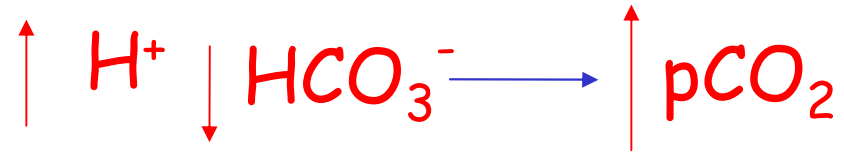
Se il rapporto aumenta per aumento di HCO_3^- l'alcalosi è definita **metabolica (non-respiratoria)**, se per diminuzioni di CO_2 l'alcalosi è definita **respiratoria**

- **Acidosi**
- **Distacco (istidina) aa da enzimi:** Acidosi inibisce la glicolisi e favorisce al gluconeogenesi (iperglicemia) ed inibisce la sintesi di DNA. Fattori di crescita stimolano le pompe Na^+/H^+ , aumentano il pH cellulare e favoriscono la proliferazione cellulare.
- Rilascia potassio da parte delle cellule a causa della perdita cellulare di HCO_3^- e conseguente depolarizzazione cellulare (iperkaliemia)
- **Canali**
- I canali K si chiudono in acidosi
- In acidosi i mitocondri rilasciano Ca scambiandolo con H, si ha distacco Ca dalle proteine (siti legame) con proteine (ipercalcemia) ed inibizione del Ca muscolare cardiaco
- **Cuore**
- Diminuzione forza contrazione, dilata i vasi, (caduta della pressione) e riduce la permeabilità delle gap junction (rallenta la velocità di conduzione)
- Aumenta la pressione intracranica (vasodilatazione)

Alcalosi

- Alcalosi stimola glicolisi ed inibisce la gluconeogenesi (ipoglicemia)
- Ipokaliemia (aritmie)
- K si apre in alcalosi
- La corrente entrante di Ca aumenta in alcalosi
- si ha legame del Ca alle proteine (siti legame) (ipocalcemia) aumento eccitabilità neuromuscolare
- Vasocostrizione cerebrale e convulsioni

Acidosi metabolica:



(H si lega con HCO_3^- e forma CO_2)

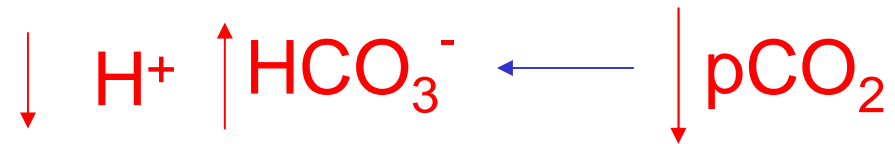
Compenso respiratorio: $\downarrow pCO_2 \longrightarrow HCO_3^- \downarrow H^+ \downarrow$

- Iperventilazione (pCO_2 si riduce di 1.2 mmHg per 1 mEq/l di riduzione della $[HCO_3^-]$, risposta limitata dalla conseguente diminuzione di pCO_2 che inibisce la ventilazione)
-

Compenso renale:

- Maggiore secrezione di H^+
- Riassorbimento totale di HCO_3^-
- Maggiore escrezione di NH_4^+ (formazione nuovo HCO_3^-)

Alcalosi metabolica:



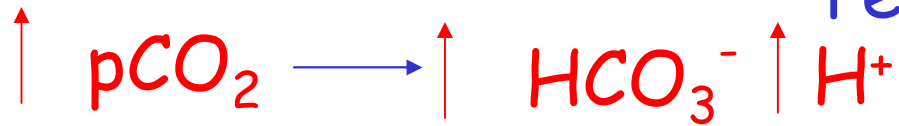
Compenso respiratorio: $\uparrow \text{pCO}_2 \longrightarrow \uparrow \text{H}^+ \quad \uparrow \text{HCO}_3^-$

- Ipoventilazione (pCO_2 aumenta di 0.7 mmHg per 1 mEq/l di aumento della $[\text{HCO}_3^-]$)

Compenso renale:

- Minore secrezione di H^+
- Minor riassorbimento e maggiore escrezione di HCO_3^-

Acidosi respiratoria:



Fase acuta:

- Tamponamento intracellulare

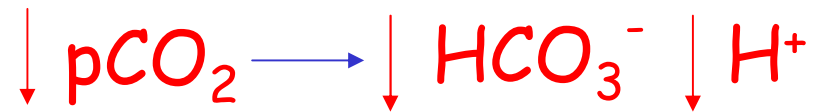
$[\text{HCO}_3^-]$ aumenta di 1 mEq/l per ogni 10 mmHg di incremento della $p\text{CO}_2$

Fase cronica
Compenso renale: $\uparrow \text{HCO}_3^- \downarrow \text{H}^+$

- Maggiore secrezione H^+
- Riassorbimento totale HCO_3^-
- Maggiore escrezione di NH_4^+ (formazione nuovo HCO_3^-)

$[\text{HCO}_3^-]$ aumenta di 3.5 mEq/l per ogni 10 mmHg di incremento della $p\text{CO}_2$

Alcalosi respiratoria:



Fase acuta:

- Tamponamento intracellulare

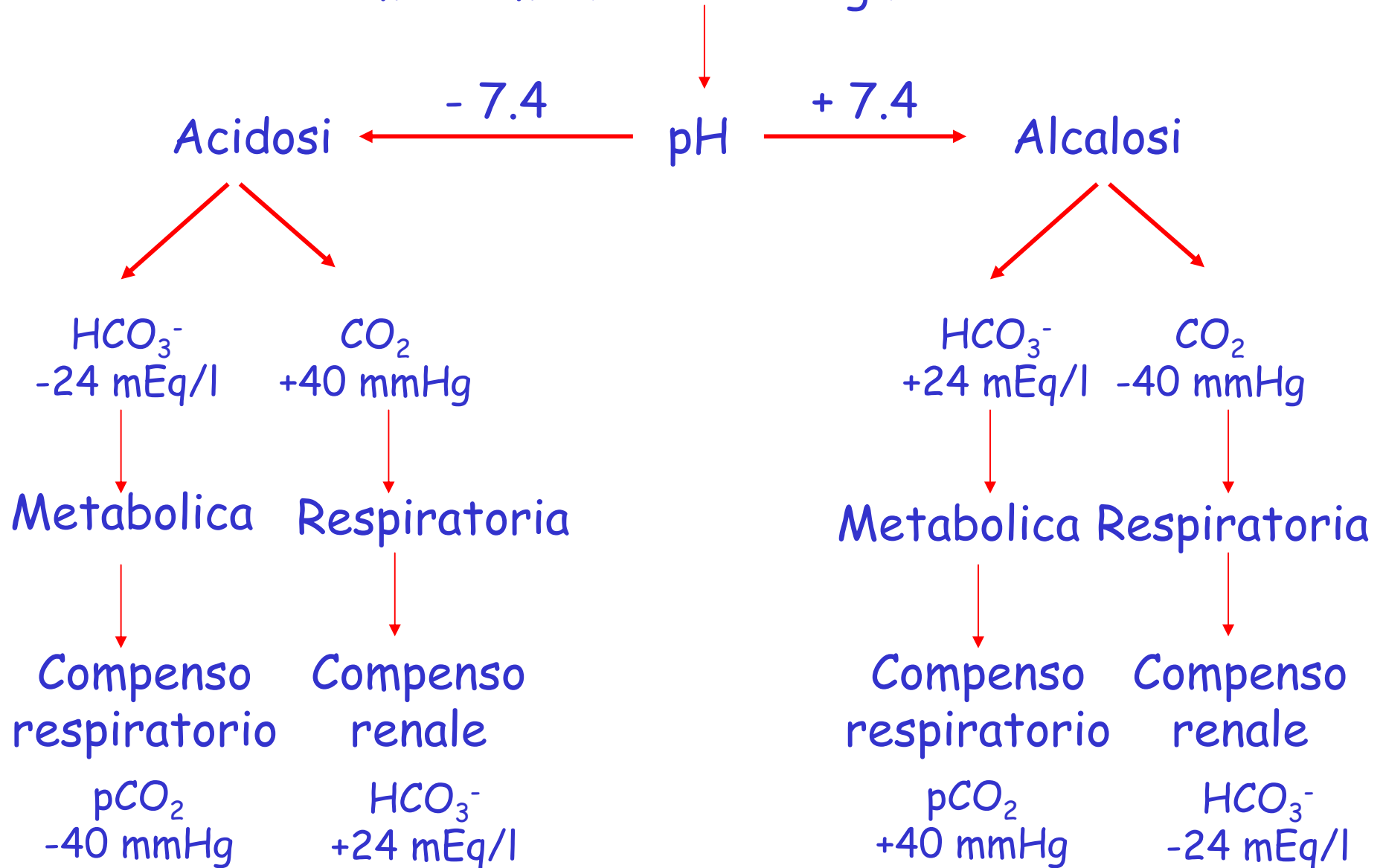
$[\text{HCO}_3^-]$ si riduce di 2 mEq/l per ogni 10 mmHg di riduzione della $p\text{CO}_2$

Fase cronica
Compenso renale: $\downarrow \text{HCO}_3^- \uparrow \text{H}^+$

- Minore secrezione H^+
- Minore riassorbimento e maggiore escrezione di HCO_3^-
- Minore escrezione di NH_4^+

$[\text{HCO}_3^-]$ si riduce di 5 mEq/l per ogni 10 mmHg di riduzione della $p\text{CO}_2$

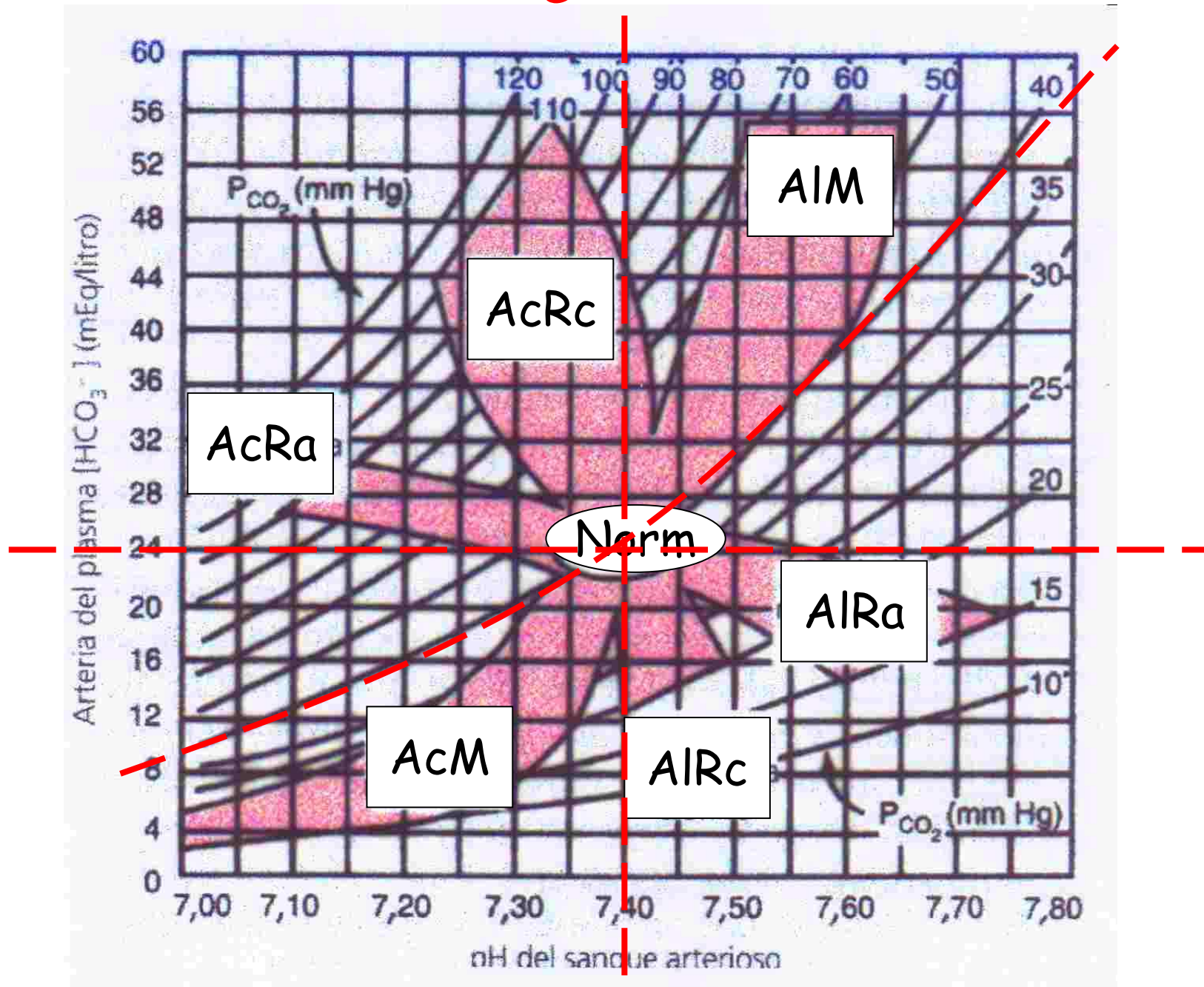
Analisi dei disturbi acido-base semplici
Parametri misurati nel sangue arterioso

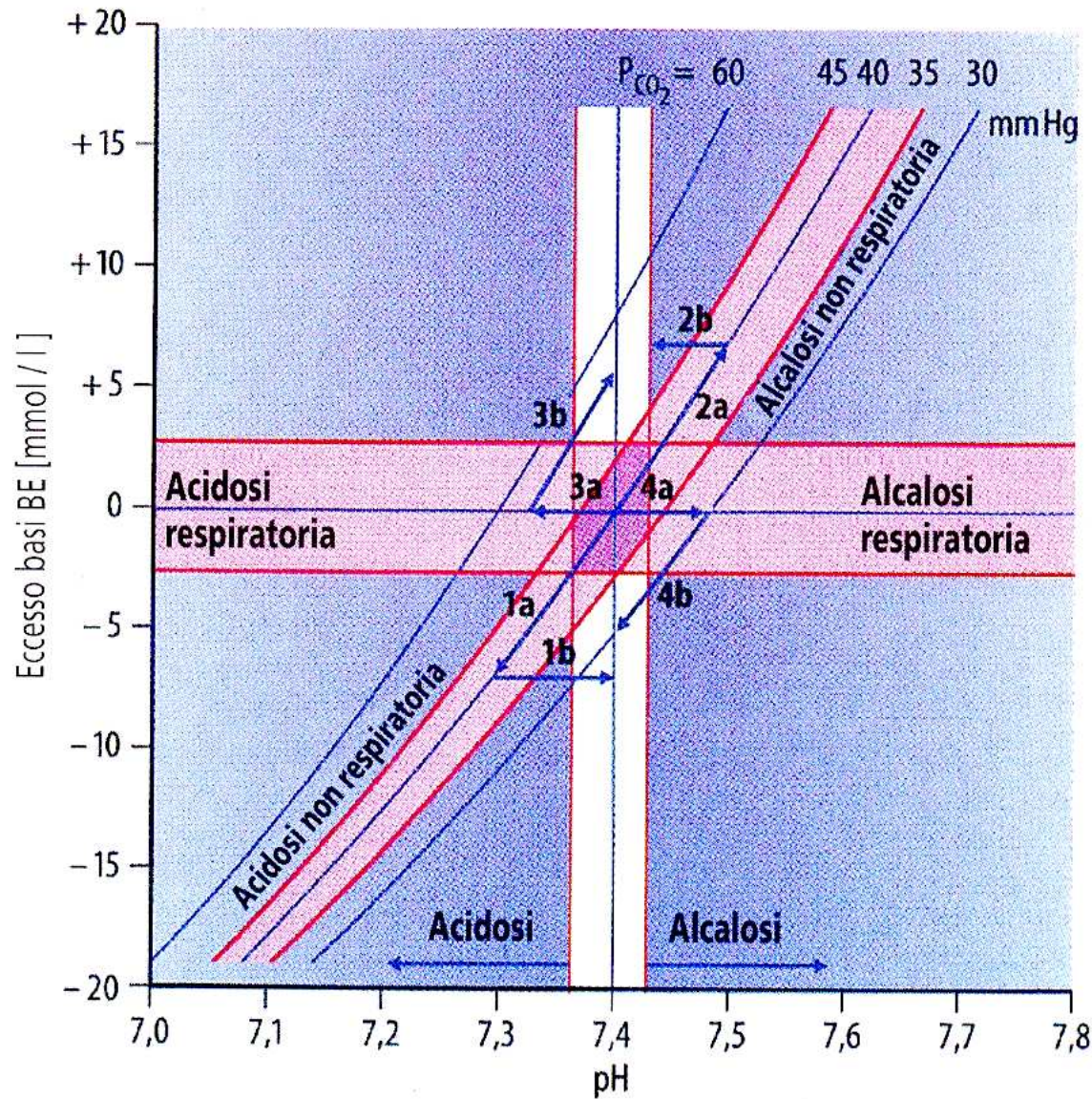


Nomogramma acido-base

Vi sono riportati i valori di pH del sangue arterioso, di HCO_3^- e della pCO_2 che si intersecano secondo l'equazione di Henderson-Hasselbalch.

Nomogramma





Il diagramma riporta come parametro le curve di pCO₂ costante. I punti a sinistra e a destra della banda bianca indicano uno stato di acidosi e di alcalosi

1a: acidosi primaria non respiratoria
 1b: compenso respiratorio (iperventilazione, <pCO₂).
 Si parla di acidosi non respiratoria completamente o parzialmente compensata se il pH torna o no al valore normale

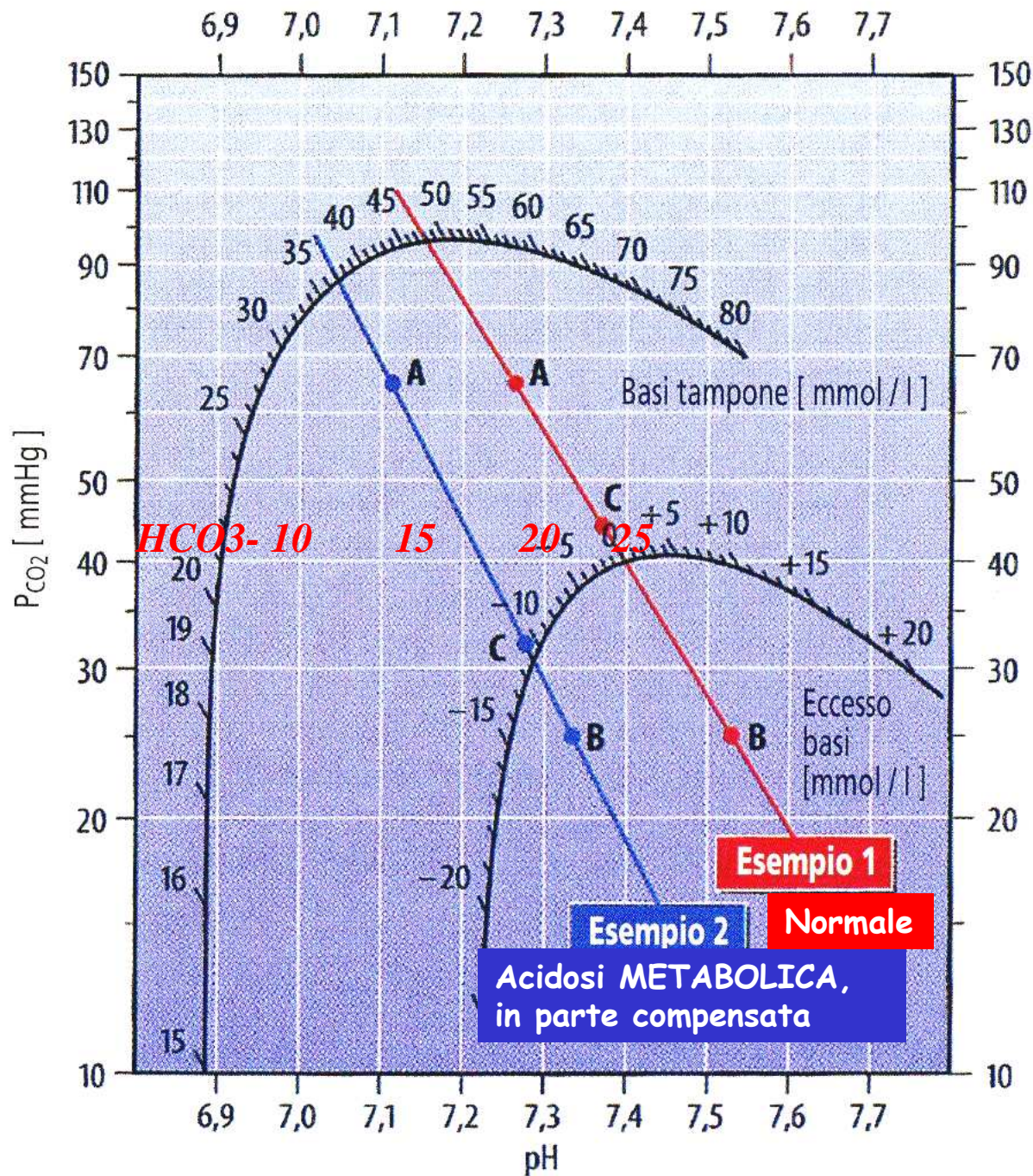
2a: alcalosi primaria non respiratoria
 2b: compenso respiratorio (ipoventilazione > pCO₂) sempre incompleta

3a: Acidosi respiratoria primaria

3b: compenso renale

4a: alcalosi respiratoria primaria

4b: compenso renale



Il metodo di **Astrup** permette di determinare la pCO₂ e lo stato acido-base del sangue.

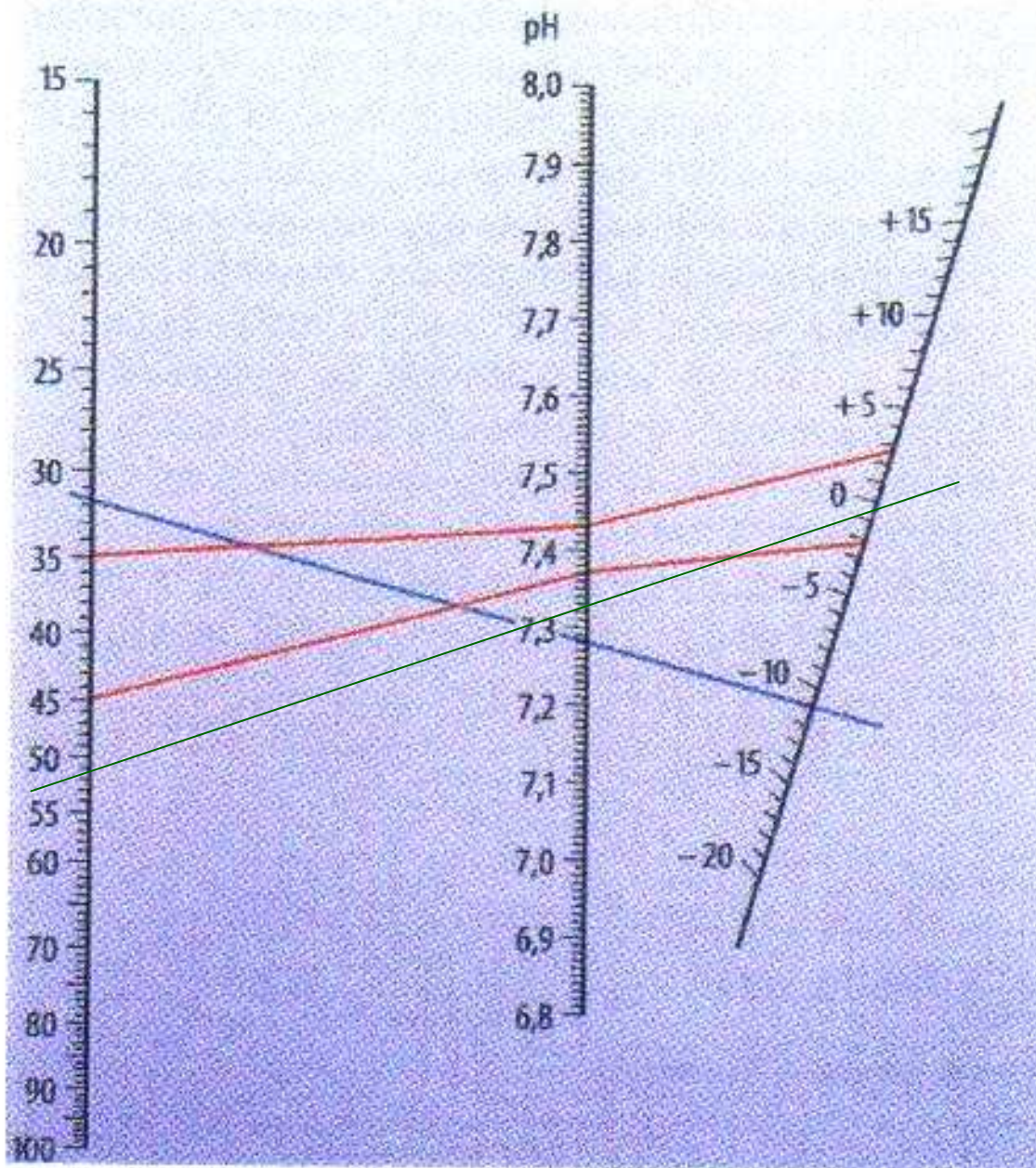
Valutazione in campioni di sangue in esame dei valori di pH ottenuti con miscele gassose a pCO₂ note. Il valore di pH e della pCO₂ nota (A e B) vengono riportate sul diagramma e congiunti con una retta

Sulla retta AB si indica il valore di pCO₂ (C), corrispondente al pH reale del sangue in esame.

L'inserzione della retta con le opportune scale del diagramma permette di conoscere la concentrazione totale delle basi tampone, il BE, e HCO₃⁻

P_{CO_2} [mmol / l]

Eccesso basi [mmol / l]



Nomogramma per la determinazione del BE dai valori di pCO_2 e di pH misurati.

La retta che unisce i valori di pCO_2 e di pH misurati, taglia la scala a destra in corrispondenza del valore di BE cercato.

Linee rosse indicano i valori corrispondenti ad un normale stato acido-base

Linea blu: acidosi metabolica parzialmente compensata dalla respirazione

Linea verde acidosi respiratoria scompensata

Sangue arterioso: pH = 7.35, $[\text{HCO}_3^-]$ = 16 mEq/l, pCO_2 = 30 mmHg

Acidosi metabolica perché pH - 7.4, $[\text{HCO}_3^-]$ - 24mEq/l, pCO_2 - 40 mmHg

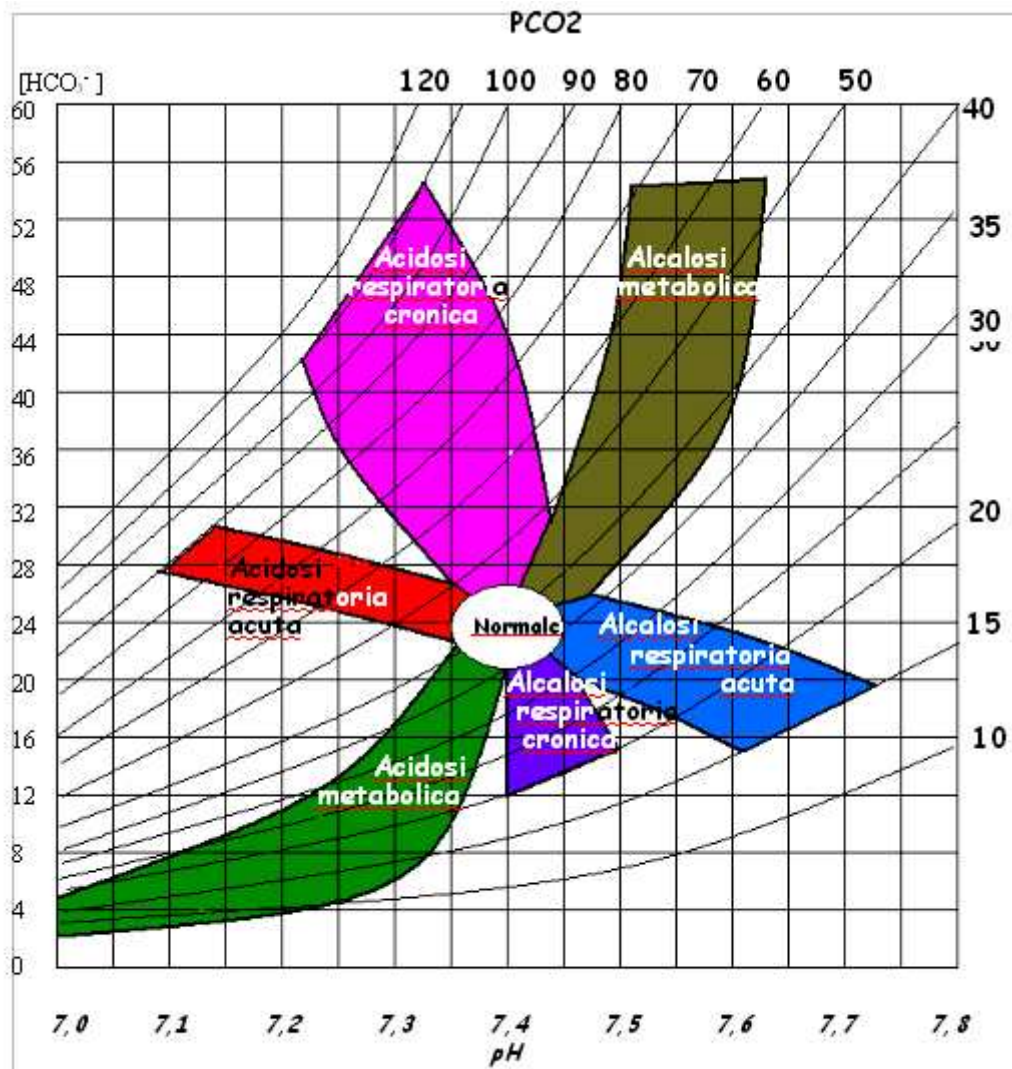
Analisi risposta compensatoria: Acidosi metabolica compensata perché pCO_2 - 40 mmHg

Diagnosi: Acidosi metabolica semplice, con appropriata risposta compensatoria respiratoria in atto

Sangue arterioso: pH = 6.96, $[\text{HCO}_3^-]$ = 12 mEq/l, pCO_2 = 55 mmHg

Acidosi metabolica e respiratoria perché pH - 7.4, $[\text{HCO}_3^-]$ - 24mEq/l, pCO_2 +40 mmHg

Diagnosi: Alterazione mista, potrebbe essere presente in paziente con patologia respiratoria cronica (enfisema) e con una forma gastrointestinale acuta (diarrea)



Equilibrio acido base

Sangue arterioso: pH = 7.35, $[\text{HCO}_3^-]$ = 16 mEq/l, pCO_2 = 30 mmHg

Acidosi metabolica perché pH - 7.4, $[\text{HCO}_3^-]$ - 24mEq/l, pCO_2 - 40 mmHg

Analisi risposta compensatoria: Acidosi metabolica compensata perché pCO_2 - 40 mmHg

Diagnosi: Acidosi metabolica semplice, con appropriata risposta compensatoria respiratoria in atto

Sangue arterioso: pH = 6.96, $[\text{HCO}_3^-]$ = 12 mEq/l, pCO_2 = 55 mmHg

Acidosi metabolica e respiratoria perché pH - 7.4, $[\text{HCO}_3^-]$ - 24mEq/l, pCO_2 +40 mmHg

Diagnosi: Alterazione mista, potrebbe essere presente in paziente con patologia respiratoria cronica (enfisema) e con una forma gastrointestinale acuta (diarrea)