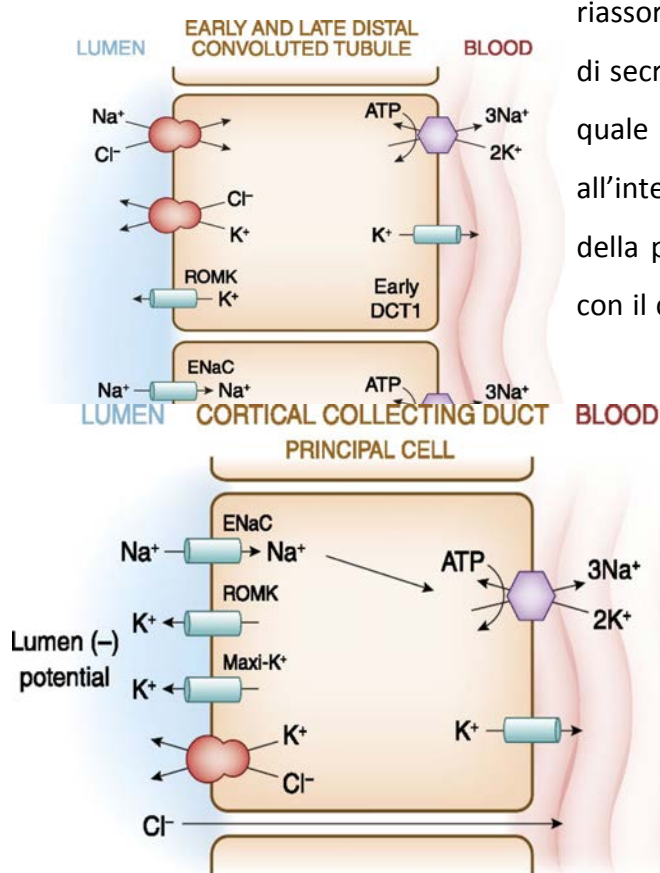


Modello per il trasporto di K^+ nel tubulo contorto distale (DCT)

Il K^+ viene riassorbito prevalentemente nel tubulo contorto prossimale (67%) a seguito del riassorbimento di Na^+ e H_2O . Abbiamo poi il riassorbimento di K^+ a livello del tratto spesso dell'ansa di Henle che dipende dal cotrasporto $Na^+/K^+/Cl^-$, responsabile della creazione dell'iperosmolarità. Questo riassorbimento di K^+ in parte passa nel liquido interstiziale tramite i canali basolaterali, in parte ritorna nel lume tubulare attraverso dei canali di membrana.

Nel tubulo contorto distale il K^+ viene prevalentemente secreto, quindi viene immesso dal lume del tubulo all'interno dell'interstizio. Il trasporto di K^+ è differente lungo il tubulo contorto distale: possiamo infatti differenziare vari tratti. In **figura 1** vediamo le cellule dell'epitelio del tubulo contorto distale dove si distinguono un tratto iniziale e un tratto terminale. Essi si differenziano

Figura 1



perché ci sono dei meccanismi di trasporto differenti soprattutto per quanto riguarda il Na^+ . Nel tratto iniziale del tubulo contorto distale abbiamo il riassorbimento di

Na^+ che dipende dal cotrasporto Na^+/Cl^- , il quale viene inibito da diuretici di tipo tiazidico. L'energia di riassorbimento di Na^+ dipende dalla pompa Na^+/K^+ ATPasica. Insieme a questo

riassorbimento, a livello lumenale abbiamo un processo di secrezione che avviene tramite il cotrasporto K^+/Cl^- , il quale dipende dalla elevata concentrazione di K^+ all'interno della cellula. Il K^+ internalizzato dall'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasica può fuoriuscire, oltre che con il cotrasporto Na^+/Cl^- , anche tramite due canali, uno

presente a livello della membrana basolaterale e uno presente a livello lumenale (ROMK).

Questo passaggio a livello basolaterale e apicale dipende dalla permeabilità dell'epitelio delle due membrane e dall'eventuale gradiente presente. Spostandoci più in basso, nella

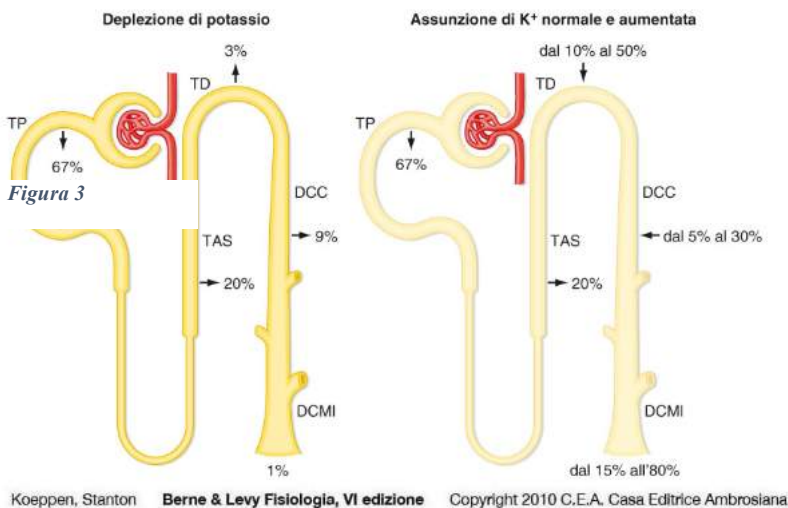
parte distale, appena prima dell'inizio del dotto collettore, il riassorbimento di Na^+ non avviene più in cotrasporto con Cl^- , ma sfrutta il canale ENaC e si tratta di un riassorbimento

che dipende sempre dalla pompa Na^+/K^+ ATPasica e che è di tipo elettrogenico perché il Na^+ entra e lascia il lume tubulare, a questo livello, negativo; di conseguenza il K^+ può essere secreto secondo un gradiente elettrochimico, non solo chimico, sfruttando il potenziale negativo creato dal riassorbimento del Na^+ (**Figura 2**). Abbiamo inoltre la presenza del cotrasporto K^+/Cl^- , la cui velocità di azione dipende dalla quantità di Cl^- presente: se c'è una bassa concentrazione di Cl^- , la velocità di secrezione di K^+ tenderà ad aumentare. A questo livello la presenza del canale giustifica l'inizio della sensibilità dell'epitelio tubulare all'ormone aldosterone, che regola e stimola l'attività

del canale e contemporaneamente aumenta l'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasica e la permeabilità del canale ROMK per il K^+ . Il risultato è un aumento di riassorbimento di Na^+ e un aumento della secrezione di K^+ .

Spostandoci distalmente a livello del dotto collettore, abbiamo il canale ENaC (responsabile del riassorbimento di Na^+) e altri due canali a livello della membrana luminale: il canale ROMK e un

canale che media un'ulteriore permeabilità al K^+ . Vi è ancora un potenziale negativo che, allo stesso modo della parte terminale del tubulo contorto distale, crea condizioni favorevoli per aumentare la secrezione di K^+ che si sposta nel lume tubulare spinto da gradiente chimico ed elettrico. Possiamo inoltre avere ancora secrezione mediata dal cotrasporto K^+/Cl^- . La secrezione di K^+



dipende dalla presenza e dalla concentrazione dell'aldosterone. La velocità di secrezione di K^+ può variare in base alle necessità dell'organismo.

Considerando complessivamente le percentuali del riassorbimento e della secrezione di K^+ nella **figura 3**, osservando il quadro sulla destra, il riassorbimento di K^+ fino al tubulo distale (tubulo contorto prossimale e tratto spesso di ansa di Henle) è costante in condizioni di normokalemia, normo-assunzione e in condizioni di deplezione di K^+ .

Il riassorbimento lungo il tubulo contorto prossimale è intorno al 67% (e dipende dal riassorbimento di Na^+ ed H_2O), mentre il riassorbimento nel tratto spesso dell'ansa di Henle ha una percentuale fissa intorno al 20%. Quindi il tubulo adatta la velocità di riassorbimento al carico di K^+ che arriva.

In condizioni di normale assunzione di K^+ o aumentata assunzione di K^+ , nella parte distale del nefrone abbiamo la prevalenza dei processi di secrezione, che avvengono sia nel tubulo distale che nel dotto collettore. La percentuale di K^+ secreta in questa parte distale del nefrone è molto variabile, infatti alla fine, la quantità di K^+ che viene escreta varia dal 15% all'80% della quantità di K^+ che viene filtrata, range estremamente ampio e fondamentale per mantenere l'omeostasi della quantità di K^+ nell'organismo. La componente variabile è la quantità di K^+ che viene secreta.

In condizioni fisiologiche di normale assunzione, l'escrezione di K^+ con le urine coincide con la quantità di K^+ che abbiamo assunto (circa 100mmol/die), se aumentiamo la quantità di K^+ assunta, aumenta anche l'escrezione. Viceversa, in caso di deplezione di K^+ (cioè nel caso in cui avessimo assunto una quantità minore di K^+ con la dieta) si invertono i processi di trasporto a livello tubulare: il K^+ viene riassorbito sia nel tubulo distale che nel dotto collettore fino a portare l'escrezione di K^+ ad un valore intorno a 1%, valore minimo che ha significato di trattenere la maggior quantità di K^+ possibile per riportare l'equilibrio con la quantità assunta. Il rene dunque è l'organo responsabile della regolazione della quantità di K^+ presente nell'organismo e dell'equilibrio tra quantità assunta e secreta.

Regolazione dei meccanismi a livello renale

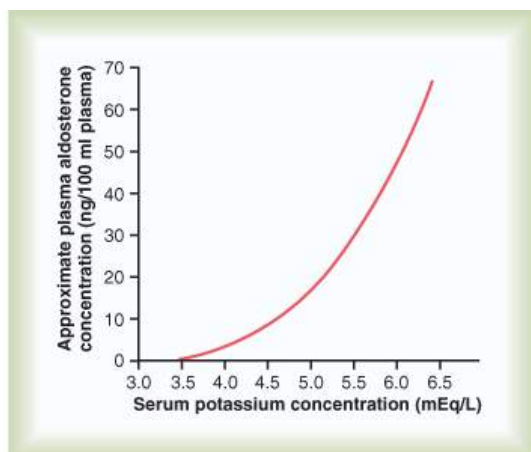
Si possono individuare fattori principali e fattori secondari.

Fattori principali:

- concentrazione plasmatica del K^+ che agisce direttamente sui meccanismi di trasporto per regolare la velocità secrezione: tanto più alta è la concentrazione di K^+ tanto più rapidamente viene secreto;
- aldosterone: agisce sui vari step del processo di secrezione del K^+ per mantenere e regolare la velocità di secrezione. Agisce direttamente sulla pompa Na^+/K^+ ATPasi (stimolandola) e sulla permeabilità della membrana (agisce in particolare sui canali ROMK).

Fattori secondari:

- flusso tubulare: all'aumentare della velocità del flusso tubulare aumenta la velocità di secrezione del K^+ ;
- alcalosi: aumenta la velocità di secrezione del K^+ ;
- l'aumento del carico di Na^+ nel tubulo aumenta la velocità di secrezione: il K sfrutta l'elettronegatività creata dal riassorbimento del Na^+ ;
- insulina: agisce aumentando il riassorbimento di K^+ ;
- adrenalina: diminuisce l'escrezione di K^+
- l'ormone ADH ha effetto sulla velocità di secrezione, ma esso risulta nullo perché l'effetto diretto sulla velocità di secrezione è annullato dall'effetto sulla velocità del flusso: nonostante l'azione diretta di ADH, non c'è variazione sulla velocità di escrezione.



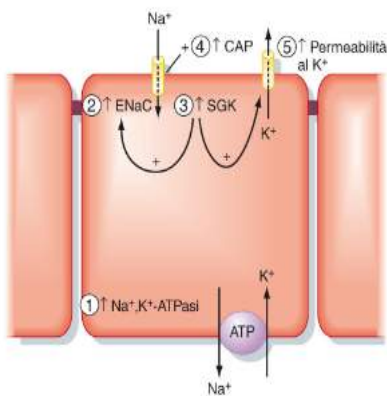
diretto sulla velocità di secrezione è annullato dall'effetto sulla velocità del flusso: nonostante l'azione diretta di ADH, non c'è variazione sulla velocità di escrezione.

Concentrazione plasmatica di K^+

Il primo fattore per la regolazione della velocità di secrezione del K^+ è la concentrazione plasmatica del K^+ che agisce direttamente sull'attività della pompa

Na⁺/K⁺ ATPasi. Il K⁺ viene pompato all'interno della cellula e, tanto più K⁺ è presente nel liquido interstiziale, tanto più velocemente viene pompato all'interno della cellula. All'aumentare della sua concentrazione plasmatica, aumenta la velocità di funzionamento della pompa ⁺, quindi aumenta il gradiente chimico che è la forza responsabile della secrezione. La concentrazione di K⁺ aumenta direttamente la permeabilità della membrana luminale al K⁺ e stimola la secrezione di aldosterone, ormone secreto in risposta all'aumento di angiotensina II.

Vi è una correlazione quasi diretta tra la concentrazione plasmatica di K⁺ e la secrezione di aldosterone. Fino a livelli plasmatici normali (4.2 meq/L) di potassemia, la secrezione di aldosterone rimane bassa. Invece, all'aumentare di [K⁺]_p la velocità di secrezione dell'aldosterone aumenta molto rapidamente.



Koeppen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

Figura 5

In caso di aumento di assunzione di K⁺, in seguito all'assorbimento a livello intestinale, esso causa l'aumento della concentrazione plasmatica (aumento potassemia), che determina l'aumento della velocità di secrezione, agendo direttamente sulla pompa Na⁺/K⁺ ATPasi e sulla permeabilità apicale al K⁺; contemporaneamente stimola

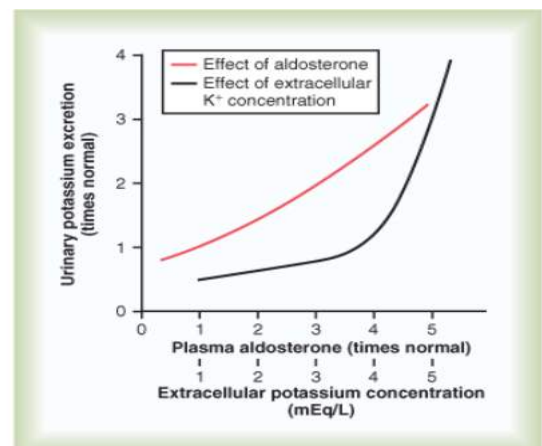
secrezione di aldosterone che a sua volta stimola la secrezione di K⁺. Entrambi i meccanismi agiscono per aumentare la secrezione di K⁺, per bilanciarne l'aumentata assunzione.

Effetti dell'Aldosterone

Tutti gli effetti dell'aldosterone aumentano la velocità di riassorbimento di Na⁺ e la secrezione di K⁺:

agisce sull'attività della pompa Na⁺/K⁺ ATPasi stimolandola, dunque stimola la secrezione di K⁺ e il riassorbimento di Na⁺;

aumenta la permeabilità del canale ENaC. Questo meccanismo è limitato alla parte terminale del tubulo contorto distale e al dotto collettore, dove sono presenti questi canali. Aumenta quindi la permeabilità al Na⁺ e la velocità di riassorbimento del Na⁺;



attiva la chinasi sierica SGK sensibile (stimolata) ai glucocorticoidi, che agisce a sua volta aumentando la permeabilità dei canali ENaC e ROMK: agisce quindi sul riassorbimento di Na^+ e sulla secrezione di K^+ ;

agisce sulla permeabilità di membrana sensibile a proteasi di tipo 1 e direttamente su ROMK, aumentando il numero dei canali (e quindi la permeabilità di membrana).

La velocità di escrezione del K^+ dipende sia dalla potassemia che dalla secrezione di aldosterone. Considerando l'effetto della $[\text{K}]_p$ (**Figura 6**), fino a concentrazioni fisiologiche la velocità di secrezione è bassa, si impenna quando la $[\text{K}^+]_p$ supera il livello fisiologico (4,2 mEq). La velocità di secrezione dell'aldosterone dipende quindi dalla concentrazione plasmatica di K^+ . In casi patologici, quando abbiamo una ipersecrezione di aldosterone, aumenta anche la velocità di secrezione di K^+ .

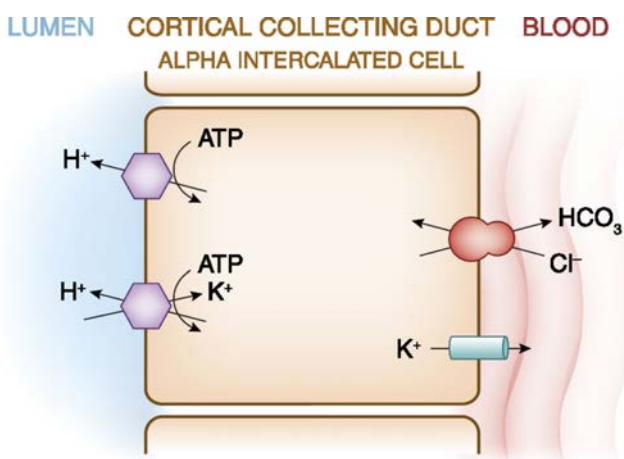
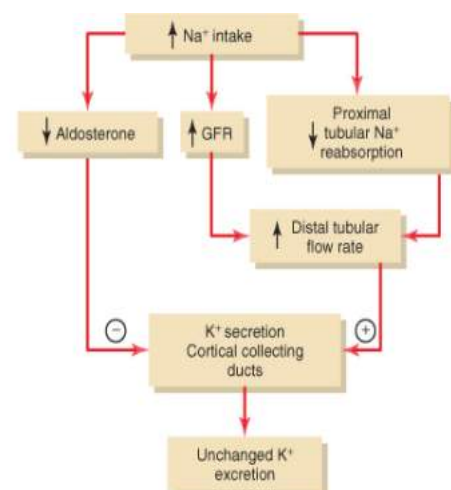


Figura 7

Nella parte distale del dotto collettore del nefrone esistono anche meccanismi di riassorbimento. Qui sono localizzate due popolazioni cellulari: le cellule principali e le cellule intercalate. Quest'ultime presentano delle pompe ATPasi che pompano H^+ oppure agiscono con meccanismo di controtrasporto H^+/K^+ . Quest'ultimo è responsabile del processo di secrezione di H^+ e riassorbimento di K^+ , il quale entra nella cellula e passerà a livello basolaterale attraverso i canali e tornerà nel liquido interstiziale, quindi verrà riassorbito. Le cellule intercalate presentano anche controtrasportatori $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ a livello basolaterale e possono essere divise in due gruppi: cellule intercalate di tipo A (**Figura 7**) e di tipo B. Le cellule intercalate di tipo B hanno gli stessi sistemi di trasporto ma essi sono disposti in maniera speculare: il controtrasporto $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ si trova sulla membrana luminare, mentre le pompe ATPasiche H^+ e H^+/K^+ si trovano a livello basolaterale. Quindi avranno l'effetto opposto di determinare il riassorbimento di H^+ , secrezione di HCO_3^- e secrezione di K^+ che scambia con H^+ riassorbito. Abbiamo quindi un



meccanismo di pompa attiva che riassorbe K^+ con scambio di H^+ .

Fattori secondari: l'assunzione di Na^+ non modifica

l'escrezione di

K^+

Figura 8

Abbiamo detto che l'aldosterone agisce anche determinando il riassorbimento di Na^+ . Riassorbire Na^+ e secernere K^+ potrebbe essere controproducente, non è detto che abbiamo la necessità di aumentare la quantità di escrezione di K^+ , nonostante il riassorbimento di Na^+ : in realtà, quando ad esempio diminuisce la secrezione di K^+ a causa dell'aumento di assunzione di Na^+ e della volemia, noi non abbiamo una modificazione della quantità di K^+ escreta. Questa risulta imm modificata perché l'aldosterone si riduce di concentrazione a causa dell'aumento dell'assunzione di Na^+ e della volemia, quindi la riduzione di concentrazione di aldosterone causa la riduzione di secrezione a livello tubulare del K^+ , ma l'aumento della volemia a livello renale causa un aumento della velocità di secrezione a livello glomerulare, quindi aumenta la quantità di liquido che arriva a livello del tubulo contorto distale e una riduzione della quantità di Na^+ che viene riassorbito.

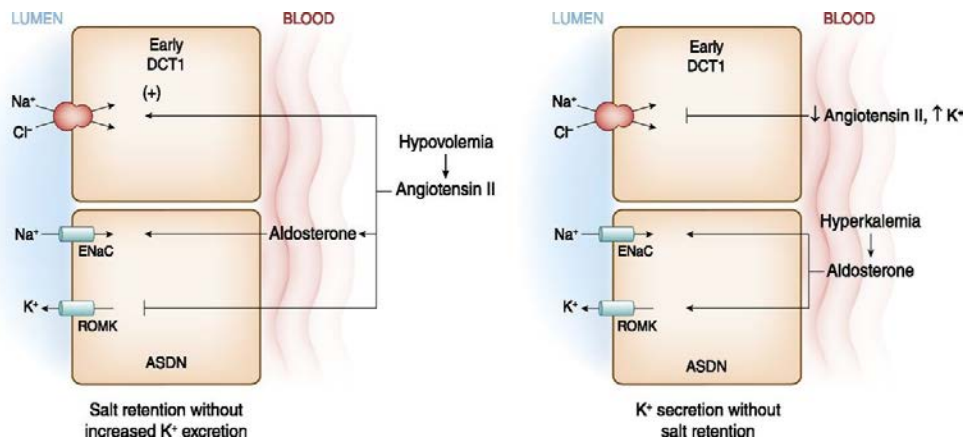


Figura 9

La

conseguenza

è un

aumento

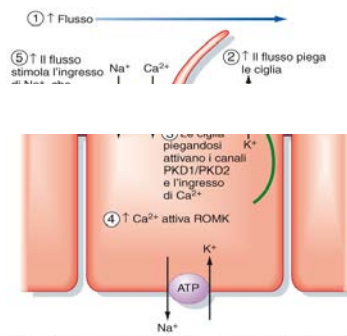
della velocità del flusso a livello del tubulo distale, fattore che facilita la velocità di secrezione del K^+ . Da una parte abbiamo la riduzione della velocità di secrezione di K^+ poiché si è ridotto l'aldosterone, dall'altra abbiamo un aumento della velocità del flusso che facilita la velocità di secrezione di K^+ : quindi queste due variazioni si annullano e l'escrezione del K^+ rimane imm modificata nonostante ci sia stata una riduzione della $[K^+]_p$ indotta dall'aumento della volemia.

Nel caso opposto in cui ci sia aumento di volemia, aumenta la secrezione di angiotensina II e quindi anche la secrezione di aldosterone. Esso agisce sul canale ENaC per aumentare il riassorbimento di Na^+ . Tuttavia, l'angiotensina II inibisce il canale ROMK e riduce la velocità con cui il K^+ può essere secreto, quindi l'ipovolemia è causa della riduzione della velocità del flusso

tubulare, condizione che evita che ci sia un'eccessiva escrezione di K^+ in presenza di un aumento

della secrezione di aldosterone, o delle condizioni che inducono un aumento del riassorbimento di Na^+ . In questo modo c'è una separazione tra il trattamento renale del Na^+ e il trattamento renale del K^+ , anche se l'aldosterone agisce in senso opposto sul riassorbimento di Na^+ e sulla secrezione di K^+ .

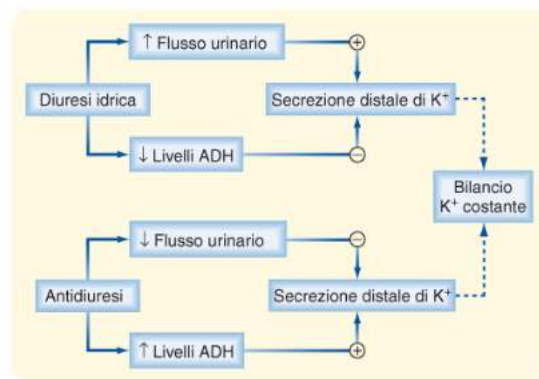
Figura 10



Koepfen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

La velocità del flusso tubulare (**Figura 10**) è un

fattore importante perché sembra che determini una modificazione piegando il ciglio presente sulle cellule dell'epitelio dei dotti (in tutte le cellule del tubulo renale è presente un ciglio che risente della variazione del flusso). Il ciglio si piega maggiormente all'aumentare della velocità del flusso. L'attivazione del ciglio è responsabile dell'attivazione di canali per il Ca^{2+} , il quale entra nella cellula. L'entrata del Ca^{2+} aumenta la permeabilità apicale al K^+ attivando il canale ROMK e modifica la quantità di Na^+ che viene riassorbito. La velocità del flusso può influenzare la permeabilità in quanto all'aumentare della velocità del flusso, aumenta la secrezione del K^+ . Questo consente di avere un'adeguata escrezione di K^+ anche nel caso in cui ci sia una riduzione della secrezione di aldosterone legata ad esempio all'ipervolemia. Questa determina un aumento di filtrazione glomerulare, un aumento della PA e un aumento della velocità del flusso a livello tubulare, che ha anche un effetto di rapido lavaggio del liquido tubulare. Il K^+ viene secreto per gradiente di concentrazione, più velocemente il K^+ viene allontanato da questo liquido, maggiore rimane il gradiente di concentrazione.



Koepfen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

Figura 11

direttamente la secrezione di K^+ ma non ne modifica la variazione di escrezione poiché i livelli di ADH si accompagnano a variazioni della velocità del flusso. Se dobbiamo eliminare grosso volume di urine (**Figura 11**), la concentrazione di ADH si riduce, quindi manca il fattore stimolante la secrezione di K^+ . Contemporaneamente avremo un aumento della velocità del flusso urinario, quindi i due fattori (velocità del flusso e livelli di ADH) si modificano in senso opposto al punto che la velocità di escrezione del K^+ rimane costante. In condizioni di antidiuresi, avremo elevati livelli di ADH ma velocità del flusso bassa e la risultante è una costante nella velocità di escrezione.

Influenza di H^+

Gli ioni H^+ possono influenzare la velocità di secrezione tramite la pompa ATPasica attivata: in condizioni di alcalosi la pompa ATPasi funziona riassorbendo H^+ e secernendo K^+ , in acidosi si riduce la velocità di secrezione del K perché l'acidosi direttamente inibisce l'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasica. Gli effetti dell'acidosi metabolica sono differenti in base alla durata di questa condizione:

acidosi acuta: gli H^+ agiscono direttamente sulle cellule del tubulo renale riducendo l'attività della pompa Na^+/K^+ e la permeabilità al K^+ , dall'altra riduce la velocità di secrezione del K^+ e quindi una diminuzione di escrezione reale del K^+ .

acidosi cronica: abbiamo una riduzione per azione dell'acidosi del riassorbimento di Na^+ e H_2O , determinando un aumento della velocità del flusso che agisce determinando un aumento della velocità di secrezione del K^+ . Dall'altra parte, l'acidosi cronica porta ad una diminuzione della quantità di K^+ escreto, quindi abbiamo un aumento della concentrazione K^+ plasmatico che causa un aumento di aldosterone, e un aumento dell'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasi. Questo diminuisce la permeabilità apicale al K^+ e aumenta la velocità di secrezione renale del K^+ . Avendo un ridotto

riassorbimento di Na^+ , si riduce anche la volemia, di conseguenza aumenta la secrezione aldosterone che agisce direttamente sulle cellule del tubulo renale, determinando un aumento della velocità di secrezione del K^+ .

Quindi acidosi acuta e cronica hanno effetti differenti¹.

Turnover del Ca^{2+} e del PO_3^{4-}

Il Ca^{2+} è uno ione assunto con la dieta, che viene in parte assorbito e in parte eliminato attraverso feci e urine. Il Ca^{2+} è depositato prevalentemente

nello scheletro sotto forma di idrossiapatite ma

viene anche scambiato con il Ca^{2+} presente nel

liquido extracellulare del tessuto osseo, che

subisce un processo di rimodellamento

continuo che prevede riassorbimento e

deposizione. Il turnover del Ca^{2+} viene

sottoposto al controllo di 3 ormoni:

paratormone, calcitriolo e calcitonina.

Il Ca^{2+} quindi è presente per il 99% nell'osso, meno dell'1% è intracellulare e lo 0,1% è extracellulare. Nel compartimento extracellulare è libero o legato a proteine, quest'ultimo non è sottoposto al processo di filtrazione. Il Ca^{2+} libero che viene filtrato è regolato dal rene.

Il 50% di Ca^{2+} nel siero è ionizzato, del restante 50%, il 40% è legato a proteine, il 10% è complessato. La concentrazione plasmatica di Ca^{2+} è 10mg/dl (circa 2,2-2,6 mmol/L).

La calcemia deve essere mantenuta costante perché le variazioni possono determinare modificazioni di vari meccanismi a livello cellulare. Ad esempio, l'abbassamento della calcemia porta a tetano muscolare, infatti il Ca^{2+} è un messaggero intracellulare importante per vari meccanismi.

Meccanismi di riassorbimento del Ca^{2+}

A livello renale il Ca^{2+} che viene filtrato, che è solamente quello libero (ionizzato), viene riassorbito per il 99%. Il riassorbimento a livello del tubulo contorto prossimale avviene prevalentemente per via paracellulare e difficilmente viene sottoposto ad un meccanismo di controllo: questa via sfrutta

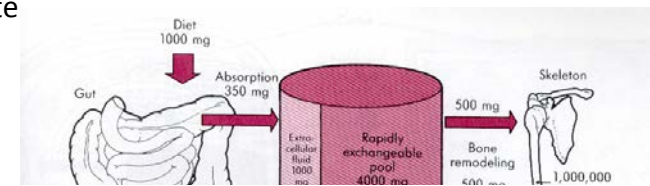
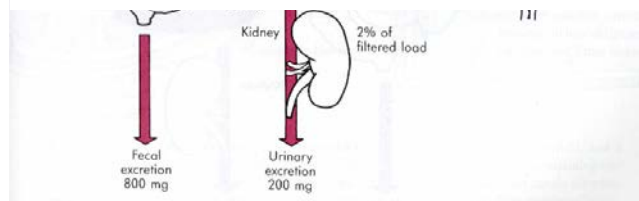
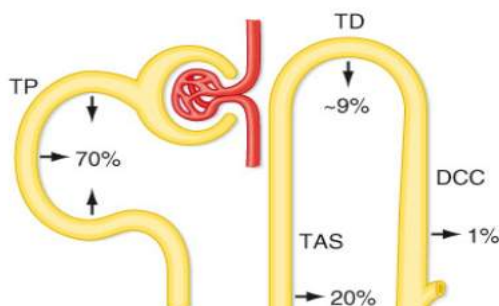


Figura 12



il gradiente per il Ca^{2+} che dipende dal riassorbimento di Na^+ e H_2O . Nel tratto

rrà chiesto

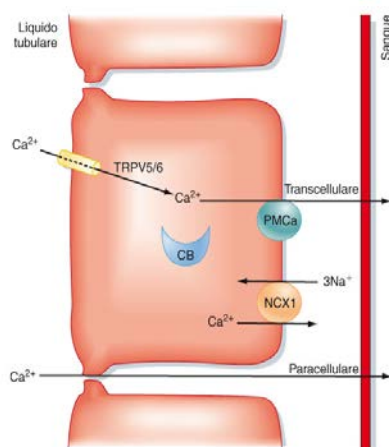


discendente dell'ansa di Henle non ci sono movimenti di soluti e quindi nemmeno di Ca^{2+} , mentre nel tratto spesso dell'ansa abbiamo il riassorbimento che avviene per il 50% per via paracellulare (nel tratto spesso si crea una positività a livello del lume che facilita il riassorbimento di vari cationi come Na^+ , K^+ , Ca^{2+} e Mg^{2+}). Il rimanente 50% viene assorbito per la via transcellulare. La parte del

Figura 13

nefrone coinvolta nel controllo è il tubulo distale dove tutto il riassorbimento di Ca^{2+} avviene per via transcellulare. Questo riassorbimento è stimolato dal paratormone, ormone secreto dalle paratiroidi, che viene liberato in risposta ad ipocalcemia. Abbiamo il riassorbimento lungo il tubulo prossimale (70%), il tratto spesso dell'ansa di Henle (20%), e poi diminuisce progressivamente per raggiungere una percentuale di escrezione dell'1%.

La concentrazione di Ca^{2+} intracellulare è bassa, al contrario della concentrazione extracellulare. Il



Koepfen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

Figura 14

superamento da parte del Ca^{2+} della membrana apicale può avvenire in presenza di canali specifici TRPV5/6 (Figura 14).

Una volta che il Ca è internalizzato, esso può legarsi alle proteine citoplasmatiche calbindine, che mantengono il gradiente di concentrazione esterno, il quale facilita il riassorbimento, ed evitano che l'aumento di Ca^{2+} possa dare via a segnali non desiderati. Il problema è il superamento della membrana basolaterale, poiché nell'uscire il Ca^{2+} va contro gradiente di

concentrazione. L'uscita di Ca^{2+} dalla membrana basolaterale dipende da due meccanismi attivi: pompa ATPasica Ca^{2+} -attivata: provvede a portare Ca^{2+} dall'interno della cellula al torrente circolatorio; controtrasporto $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ che sfrutta il gradiente di Na^+ (dipende quindi dall'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasica).

Il paratormone stimola il riassorbimento tubulare del Ca^{2+} : aumenta la permeabilità della membrana luminare al Ca^{2+} , stimola l'attività della pompa Na^+/K^+ ATPasica, l'attività della pompa Ca^{2+} ATPasica e la sintesi delle calbindine. Il paratormone che viene secreto in ipocalcemia, ha l'effetto di aumentare il riassorbimento di Ca soprattutto a livello del tubulo distale, riducendo la

quantità di Ca^{2+} che viene escreta. I meccanismi di regolazione del calcio dipendono dal legame del Ca^{2+} con recettori specifici (CaSR): tanto più Ca^{2+} c'è, tanto più si lega ai recettori. Di conseguenza avremo specifiche risposte: ad esempio, quando il Ca^{2+} si lega a questi recettori nelle cellule delle

avremo specifiche risposte: ad esempio, quando il Ca^{2+} si lega a questi recettori nelle cellule delle

ghiandole paratiroidi, il legame riduce la secrezione di paratormone, viceversa quando la concentrazione del Ca^{2+} si riduce, pochi recettori sono attivati e quindi aumenta la velocità di secrezione paratormone, stesso discorso per quanto riguarda la velocità con cui il Ca^{2+} viene riassorbito a livello del tubulo renale.

Ruolo del PTH

Il paratormone stimola il riassorbimento renale del Ca^{2+} , ha un'azione ipercalemizzante e ipocalciurica, riduce il riassorbimento di fosfato (iperfosfaturico) perché aumenta la velocità di escrezione di fosfato e stimola il riassorbimento dell'osso. Questa azione non è operata proprio dal PTH poiché non agisce direttamente sugli osteoclasti (cellule che riassorbono il tessuto osseo) ma tramite l'attivazione degli osteoblasti. Inoltre PTH inibisce la formazione di tessuto osseo, spostando il Ca^{2+} verso il torrente circolatorio e stimola la sintesi di calcitriolo, la forma attiva della vitamina D. Questa subisce l'attivazione 25 a livello epatico e l'attivazione 1α a livello renale. L'attivazione a livello renale avviene nelle cellule del tubulo contorto prossimale. Il paratormone aumenta l'attivazione della vitamina D che ha un effetto sull'aumento del riassorbimento intestinale di Ca^{2+} . Il paratormone non ha un effetto diretto sul riassorbimento intestinale, poiché questa azione dipende direttamente dal calcitriolo. L'effetto diretto del paratormone è un aumento di calcemia e una riduzione di fosfemia grazie alla riduzione del riassorbimento renale.

Ci sono vari fattori che influenzano la velocità di riassorbimento del Ca^{2+} : a livello del tubulo prossimale esso è condizionato dal riassorbimento di acqua e Na^+ , quindi quei fattori che aumentano il riassorbimento di acqua aumentano anche quello del Ca^{2+} , mentre quelli che ne determinano una riduzione diminuiscono allo stesso modo il riassorbimento del Ca^{2+} . L'aumento della concentrazione plasmatica del fosfato stimola la secrezione di paratormone: fosfato e Ca^{2+} vanno in senso opposto, infatti il paratormone viene secreto in risposta ad una riduzione della calcemia e ad un aumento di fosfemia. Quindi un aumento della concentrazione plasmatica del fosfato determina un'aumentata secrezione di paratormone che determinerà un aumento del riassorbimento tubulare di Ca^{2+} e una riduzione di quello del fosfato stesso (normalizzandone quindi la concentrazione plasmatica). In caso di ipocalcemia, la liberazione paratormone induce la

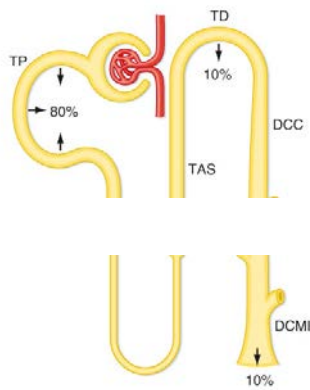


Figura 15

Koeppen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

mobilizzazione di Ca^{2+} dal tessuto osseo ma anche di fosfato poiché il Ca^{2+} è depositato nelle ossa sotto forma di idrossiapatite. Per evitare un eccesso di fosfato, il paratormone secreto aumenta la velocità di escrezione urinaria di fosfato.

La velocità di riassorbimento del Ca^{2+} a livello tubulare può essere influenzata da

modificazioni di pH. In condizioni di acidosi abbiamo un effetto inibitorio sulla permeabilità dei canali specifici per il Ca^{2+} presenti nel tubulo contorto distale, quindi il riassorbimento di Ca^{2+} rallenta. In condizione di alcalosi aumenta il riassorbimento di Ca^{2+} . Inoltre la calcemia è modificata da variazioni di pH poiché gli H^+ vengono tamponati dalle proteine a cui si legano, e questo legame libera il Ca^{2+} che era legato alle proteine, portando ad un aumento della concentrazione plasmatica di Ca^{2+} .

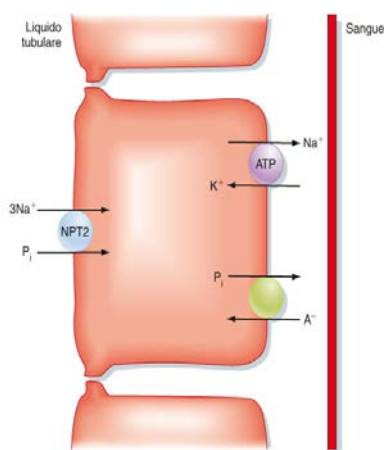
Omeostasi del fosfato

Il fosfato viene assunto con la dieta, in parte viene riassorbito ed in parte eliminato con le feci. Viene utilizzato insieme al calcio per la formazione del tessuto osseo. La deposizione del fosfato dipende dal paratormone e dalla calcitonina: quest'ultima ha un effetto trascurabile sul metabolismo del tessuto osseo. Tuttavia, viene utilizzata per curare condizioni di osteoporosi in quantità molto maggiori rispetto alla concentrazione fisiologica presente normalmente nell'organismo. Il riassorbimento di Ca^{2+} invece è stimolato dal paratormone.

Il fosfato viene filtrato e la quantità di fosfato che viene riassorbita varia finché la quantità escreta raggiunge l'equilibrio con la quantità assunta con la dieta. La quantità di fosfato che viene riassorbita a livello tubulare, viene inibita dal paratormone e dalla calcitonina, aumenta invece con il calcitriolo.

Il fosfato presente nel torrente circolatorio è in forma organica (72%) e inorganica (28%). L'80% della forma inorganica è ionizzato, il 20% è complessato. Il fosfato viene assunto tramite la dieta, riassorbito per il 65% e questo riassorbimento, insieme a quello del Ca^{2+} , viene stimolato dal calcitriolo, forma attiva della vitamina D3 che attiva sia il riassorbimento intestinale del Ca^{2+} sia quello del fosfato. Il fosfato che viene filtrato, viene riassorbito nel tubulo contorno prossimale (80%) tramite il meccanismo di cotrasporto $\text{Na}^+/\text{PO}_3^{4-}$, nel tubulo distale (10%), e in parte viene eliminato nelle urine (10%). L'ansa di Henle e il tubulo collettore non sono interessati dal riassorbimento di fosfato. Quindi il riassorbimento di fosfato interessa la prima parte del nefrone e non la seconda.

Il riassorbimento si basa su un meccanismo di trasporto attivo dipendente dalla pompa Na^+/K^+ ATPasi, e avviene tramite il cotrasportatore $\text{Na}^+/\text{PO}_3^{4-}$, che è responsabile della permeabilizzazione della membrana apicale al fosfato. Poi, a livello basolaterale, c'è un controtrasporto fosfato/anione che, consente il superamento della membrana basolaterale e il passaggio nel liquido interstiziale (**Figura 16**)



Koepfen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana
Figura 16

fosfato/anione che, consente il superamento della membrana basolaterale e il passaggio nel liquido interstiziale (**Figura 16**)

Il riassorbimento del fosfato avviene con un meccanismo di trasporto massimo e la velocità di riassorbimento raggiunge 0.1 mmol/min. Per ridurre il riassorbimento bisogna agire sul trasportatore: se viene secreto il paratormone, la velocità di riassorbimento si riduce poiché diminuisce il numero di trasportatori, quindi viene riassorbito meno fosfato. La velocità di riassorbimento dipende anche

dal gradiente: se la concentrazione di fosfato è elevata, la velocità del cotrasportatore sarà elevata. Abbiamo modificazioni del riassorbimento analoghe a quelle viste per il bilancio del Ca^{2+} . Alla fine, l'assunzione di un'elevata quantità di fosfato riduce il riassorbimento dello stesso, così come il paratormone e il glucagone, mentre l'insulina e il calcitriolo stimolano il riassorbimento di fosfato, per ridurre la velocità di escrezione (**Figura 17**).

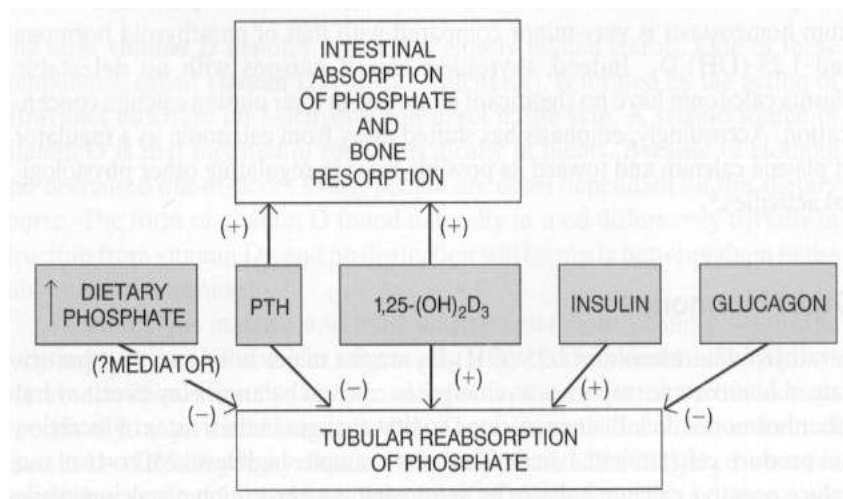


Figura 17

Equilibrio Acido-Base

Uno dei parametri che il rene deve mantenere costanti è la concentrazione di H^+ , ossia il pH.

L'acido è una molecola che contiene H^+ che possono essere rilasciati in una soluzione, viceversa viene definita base una molecola che lega H^+ presenti in soluzione. L'equilibrio acido base è la regolazione della concentrazione di H^+ nell'organismo. La concentrazione di H^+ all'interno dell'organismo è estremamente bassa: 0,00004 mEq/L. Una concentrazione molto bassa, specialmente se equiparata, ad esempio, a quella del sodio (140 mEq/L).

$$pH = -\log[H^+] \quad pH_{lec} = 7.35/7.4$$

Nei liquidi extracellulari questo range potrebbe essere maggiore ma questo è il valore fisiologico che deve essere mantenuto costante.

Il nostro organismo produce composti acidi per effetto delle attività metaboliche. L'acidità può essere differenziata in:

1. acidità volatile: 15000 mmol/die, rappresentata dalla CO_2 che si forma durante il metabolismo ossidativo di substrati energetici come carboidrati, grassi e proteine (ad esempio il glucosio, quando viene metabolizzato produce acqua e CO_2);
1. acidità non volatile: acidi fissi 1mmol/kg/die.

L'acidità fissa si può formare tramite:

- acido solforico, durante il metabolismo proteico degli AA contenenti zolfo (metionina, cisteina);
- acido fosforico, formato dal metabolismo fosfolipidi;
- HCl, formato da AA cationici (lisina);

- acido lattico: prodotto dai muscoli in condizioni di anaerobiosi;
- corpi chetonici: durante il catabolismo dei lipidi (acetone, acido acetoacetico, acido beta idrossibutirrico)

L'acidità fissa varia ad esempio in base alla quantità di proteine assunte con la dieta, quindi i soggetti vegetariani presentano meno acidità fissa.

L'organismo produce circa 240 mEq/die di acidità fissa. La quantità di basi prodotta dall'organismo è invece 170 mEq/die. La differenza di 70 mEq è a favore dell'acidità non volatile che si accumulerebbe nell'organismo durante l'attività metabolica. Questi composti acidi che si formano (70 mEq) devono essere smaltiti.

La prima difesa dell'organismo per impedire la modificazione di pH è il legame degli H^+ ai sistemi tampone che garantisce la diminuzione della concentrazione di H^+ in pochi secondi. Tuttavia, questo tipo di tamponamento crea il problema che quando gli H^+ si legano al sistema tampone, la concentrazione del sistema tampone si riduce, quindi il continuo tamponamento avrebbe l'effetto di ridurre progressivamente il potere tampone nei liquidi dell'organismo.

Abbiamo poi un altro sistema che interviene in un arco temporale maggiore (minuti): il sistema respiratorio che elimina CO_2 (acidità volatile), ma anche per legame degli H^+ con HCO_3^- .

Infine il rene agisce in un arco temporale maggiore, di ore o giorni e ha come azione principale quella di regolare l'escrezione di H^+ controllando la concentrazione plasmatica di HCO_3^- . In questo modo, eliminando H^+ , il rene riassorbe HCO_3^- e recupera potere tampone. Il rene quindi interviene in maniera più definitiva, soprattutto è l'organo che evita che ci sia un progressivo impoverimento dei sistemi tampone dell'organismo.

Sistemi tampone dell'organismo

Bisogna fare una distinzione tra il compartimento intra ed extracellulare. Per quanto riguarda il compartimento intracellulare abbiamo:

- proteine leganti H^+ che quindi possono essere in forma proteinata o libera;
- tampone fosfato: fosfato monobasico (HPO_4^{2-}) e bibasico ($H_2PO_4^-$);
- emoglobina: elevato potere tampone, considerata la sua concentrazione: 15g/100ml di sangue

Compartimento extracellulare:

- bicarbonato: acido carbonico (H_2CO_3) e bicarbonato (HCO_3^-)

Buffers in the human body			
Buffer	Acid	Conjugate base	Main buffering action
hemoglobin	HHb	Hb ⁻	erythrocytes
proteins	HProt	Prot ⁻	intracellular

Figura 18

L'acidità volatile viene eliminata tramite il polmone a livello della membrana alveolo-capillare durante la ventilazione: CO₂ è un gas che diffonde facilmente attraverso la membrana alveolo-terminale, che è una struttura adeguata per facilitare lo scambio poiché ha uno spessore molto piccolo. A livello della membrana alveolo-capillare i gas coinvolti sono CO₂ e O₂ che si muovono in base al gradiente di concentrazione (diffusione): O₂ dall'alveolo diffonde nel sangue (povero di O₂), CO₂ arriva all'alveolo con il sangue venoso, ha una concentrazione maggiore rispetto a quella nell'alveolo, quindi diffonde nell'area alveolare finché le concentrazioni si pareggiano.

La CO₂ formata dall'attività metabolica delle cellule entra nel sangue, si scambia nell'area alveolare e viene eliminata: in questo modo il polmone elimina l'acidità volatile formata (**Figura**

19).

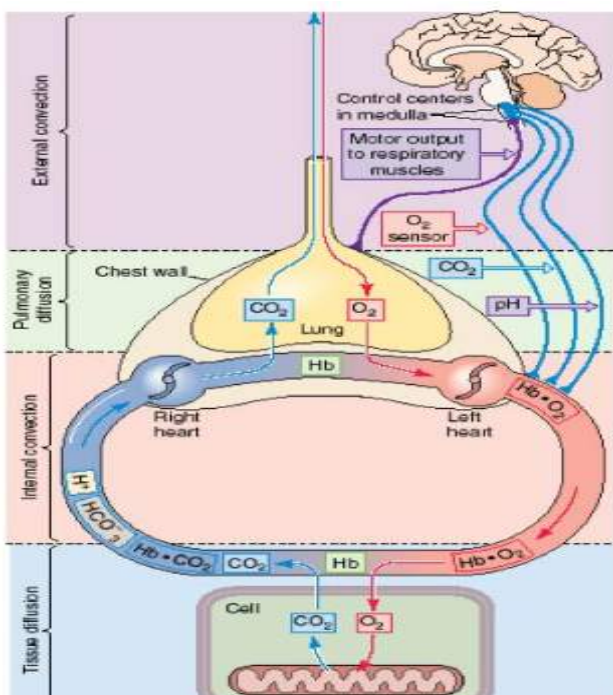


Figura 19

Infine il rene si occupa di mantenere la concentrazione del sistema tampone dei liquidi extracellulari: il bicarbonato presente nel sangue è liberamente filtrabile nel glomerulo, passa nel liquido tubulare. Il rene, per mantenere la riserva tampone dell'organismo, deve riassorbire il bicarbonato filtrato, poi deve eliminare H⁺ prodotti dall'organismo (acidità non volatile), in modo da riassorbire bicarbonato, non perdere potere tampone, eliminare acidi fissi (H⁺) e mantenere il pH dell'organismo.

FUNZIONE RENALE NELL'EQUILIBRIO ACIDO-BASE

(Continuazione lezione precedente)

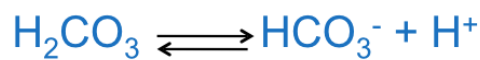
Durante l'attività metabolica l'organismo produce costantemente composti acidi che vanno a costituire l'acidità dell'organismo distinguibile in:

- **acidità volatile**, data dall'anidride carbonica (CO₂) prodotta dall'organismo e che viene eliminata attraverso la respirazione. L'acidità volatile è la più rappresentata tra i tipi di acidità del nostro organismo.
- **acidità fissa**, quindi non volatile, che si forma in seguito al metabolismo degli amminoacidi o durante la normale attività muscolare anaerobica (in seguito alla produzione di acido lattico).

L'acidità, che viene aggiunta ai liquidi dell'organismo, viene innanzitutto tamponata dai liquidi stessi che possono essere distinti in:

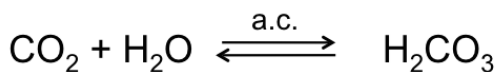
- liquidi del compartimento INTRACELLULARE, nei quali l'acidità è tamponata da:
 - **gruppi istidinici** delle proteine (che possono legare H⁺), molto abbondanti
 - **fosfato inorganico** (prevalente)
- liquidi del compartimento EXTRACELLULARE: il tampone prevalente è il **sistema bicarbonato-acido carbonico**. Questa coppia tampone nel suo complesso è definita "riserva alcalina dell'organismo" ed è il tampone extracellulare prevalente per vari motivi, in primo luogo perché è il sistema tampone più concentrato (22-24 mEq/L x 14 L di liquido extracellulare, quindi in totale 350 mEq di bicarbonato).

L'acido carbonico nei liquidi dell'organismo si dissocia spontaneamente in bicarbonato e H⁺ (**vedi fig.1**). Quando la concentrazione di H⁺ aumenta, questo si lega ad HCO₃⁻ a dare acido carbonico (H₂CO₃).



La particolarità di questa coppia tampone è che

l'H₂CO₃ non rimane come tale nei liquidi



dell'organismo ma dà origine, tramite l'enzima anidrasi carbonica, ad acqua (H₂O) ed Figura 1 anidride carbonica (CO₂). La reazione viaggia nei due sensi, perciò, nel caso in cui si abbia un'aggiunta di CO₂, questa potrà essere idratata all'interno delle cellule tramite l'anidrasi carbonica, dando la formazione di H₂CO₃ (**vedi fig.1**); questo a sua volta si potrà poi dissociare in HCO₃⁻ e H⁺ (entrambe le reazioni illustrate in fig.1 possono viaggiare in entrambi i sensi).

Quindi nel suo complesso questo sistema tampone parte dall'anidride carbonica e arriva all'idrogeno ione.

Caratteristica di questo sistema tampone è che i prodotti finali della reazione, HCO_3^- e CO_2 , non si accumulano all'interno dei liquidi dell'organismo e non si esauriscono: si parla quindi di una **coppia tampone aperta**; infatti mentre nei normali sistemi tampone, una volta raggiunto l'equilibrio tra base e acido coniugato il sistema si arresta, in questo sistema, che è invece "aperto", abbiamo la possibilità di allontanare sia la CO_2 che l' H^+ , così da modificare le concentrazioni di HCO_3^- ; in questo modo il sistema tampone può continuare a funzionare all'interno dei liquidi dell'organismo.

Se l' H^+ non potesse essere allontanato, verrebbe tamponato dall' HCO_3^- , e questo porterebbe a una progressiva riduzione della concentrazione plasmatica di HCO_3^- disponibile e quindi all'esaurimento della capacità tampone del sistema. In realtà, invece, a livello renale abbiamo la possibilità di eliminare H^+ , in modo che non ci sia mai accumulo di nessuno dei prodotti e che l' HCO_3^- rimanga sempre disponibile per un ulteriore tamponamento.

- liquidi del compartimento RENALE

Ruolo del rene nel mantenimento dell'equilibrio acido-base

Abbiamo detto che la **riserva alcalina** dell'organismo in totale ammonta a circa 350 mEq; in un soggetto di 70 kg ogni giorno c'è un consumo di circa 70-80 mEq di questa riserva, quindi di una quantità pari a circa il 20% del totale (in particolare eliminazione con le feci e per tamponare l'acidità fissa). In definitiva si ha quindi un consumo di 1 mEq/kg/die di HCO_3^- . Se non riuscissimo a eliminare gli H^+ e a mantenere la concentrazione del HCO_3^- , finiremmo in pochi giorni per consumare tutta la nostra riserva alcalina.

Il rene svolge un compito importante nel mantenimento dell'equilibrio acido-base, agendo a vari livelli:

- Filtra liberamente a livello del glomerulo il HCO_3^- presente nel plasma, facendolo passare nell'ultrafiltrato. Considerato che la VFG nell'arco delle 24 ore è di 180 L, la quantità filtrata di HCO_3^- supererebbe quella disponibile; questo significa che il rene deve riassorbire il HCO_3^- filtrato per mantenere costante la bicarbonatemia ed evitare che il bicarbonato venga perso con le urine.
- Secerne H^+ a livello del tubulo distale per evitare che il suo continuo tamponamento da parte del HCO_3^- porti ad un esaurimento del HCO_3^- stesso (il meccanismo di secrezione verrà spiegato successivamente nella lezione). Questo si verifica sempre ed è per questo che le urine hanno sempre pH tendenzialmente acido.

- Sintetizza nuovo HCO_3^- per rimpiazzare quello perso nel tamponamento dell'acidità non volatile.

In generale quando abbiamo una coppia tampone il rapporto tra la concentrazione dei prodotti (gli ioni dissociati) e dei reagenti (l'acido carbonico, la molecola tampone) è uguale a una costante **K**, definita **costante di**

dissociazione

(vedi fig.2):

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

Si ricava quindi

che la concentrazione di idrogenioni è data dal prodotto tra la costante di *Figura 2* dissociazione K e il rapporto tra la concentrazione di acido carbonico e bicarbonato. Questa è la formula della coppia tampone: le reazioni illustrate vanno in entrambi i sensi e il verso della reazione in una data situazione dipende dalle concentrazioni delle specie intermedie.

Riarrangiando la formula della costante di dissociazione K (che si ottiene in condizioni di equilibrio), possiamo scrivere che:

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

A 37°C: pK = 6.1 α = 0.03 mmol.l⁻¹.mm Hg⁻¹

In questa formula è presente $[\text{CO}_2]$ invece che $[\text{H}_2\text{CO}_3]$ perché questo acido, in soluzione acquosa (plasma), non rimane come tale ma si trasforma in CO_2 . Possiamo esprimere questa $[\text{CO}_2]$ come pressione parziale di CO_2 ($\text{PCO}_2 = 40 \text{ mmHg}$) moltiplicata per α (coefficiente di solubilità dell'anidride carbonica nel plasma) che ha valore di $0.03 \text{ mMol/l} \times \text{mmHg}$.

Quindi sostituendo nella relazione precedente,
si ricava:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0.0301 \times \text{PCO}_2}$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{24 \text{ mEq/L}}{0.0301 \times 40 \text{ mmHg}}$$

$$\text{pH} = 6.1 + \log \frac{24 \text{ mEq/L}}{1.2 \text{ mEq/L}}$$

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

$$\text{pH} = 6.1 + \log 20$$

$$\text{pH} = 6.1 + 1.3 = 7.40$$



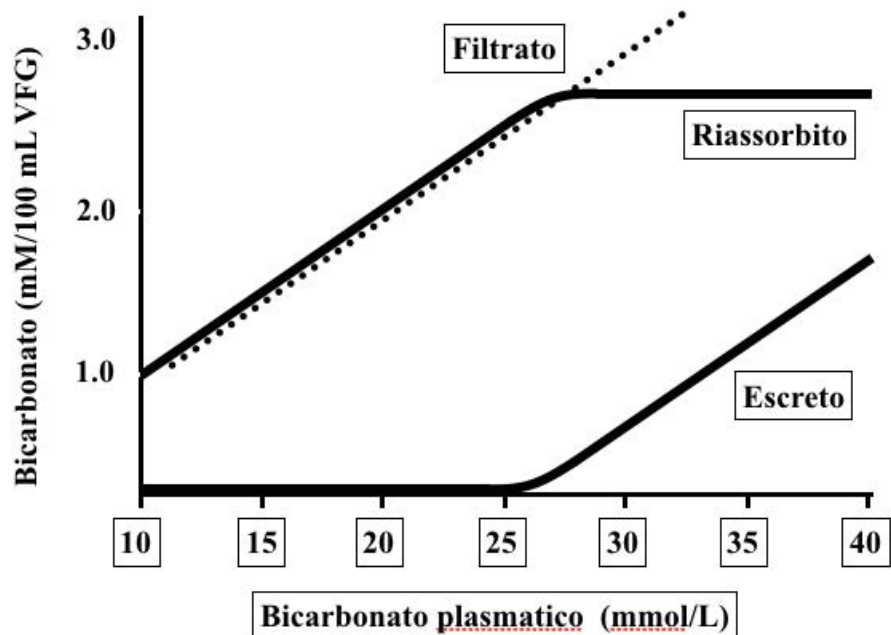
Il valore del logaritmo di questo rapporto è quello che determina il valore del pH, perché pK della coppia tampone è sempre lo stesso (in questo caso pK=6.1). Normalmente il valore di questo rapporto è 20 (HCO_3^- è 20 volte più concentrato di CO_2), $\log 20 = 1,3$, e quindi il valore di pH che ne deriva è 7,4 (pH fisiologico).

Se si modificano le concentrazioni di HCO_3^- , per mantenere il valore fisiologico di pH basterà variare la concentrazione di CO_2 , in modo da mantenere il rapporto a quel valore ideale di 20 così che il pH risulti sempre 7,4. Questa è la cosiddetta **equazione di Henderson-Hasselbach**, che ci permette di valutare quali sono le risposte dell'organismo a variazioni delle concentrazioni della coppia tampone $\text{HCO}_3^- - \text{CO}_2$. Si possono così prevedere quali saranno le concentrazioni di uno dei due fattori della frazione in presenza di una modifica della concentrazione dell'altro.

Ricapitolando il ruolo del rene è:

- **Riassorbimento del HCO_3^-** filtrato nel glomerulo (4500 mmol nell'arco delle 24 ore in relazione alla VFG), che avviene prevalentemente nel tubulo prossimale (85%), nell'ansa di Henle (10%) e nella parte distale del nefrone, a livello del tubulo distale e dotto collettore (5%). (*vedi fig.3*)
- **Ripristino del HCO_3^-** perso nel tamponamento dell'acidità non volatile (fissa); questa funzione dipende dalla secrezione di idrogeno ioni nel tubulo distale e di ammonio ione.

Entrambi i processi (sia il riassorbimento di bicarbonato che la sua



formazione ex novo) sono legati alla secrezione di H^+ da parte del nefrone.

In condizioni fisiologiche una piccola quantità (circa 1 mEq/die) di HCO_3^- viene persa con le urine (ma viene poi rimpiazzato).

Riassorbimento tubulare del bicarbonato

Il meccanismo di riassorbimento del bicarbonato prevede un **trasporto massimo**.

Il carico filtrato dipende sempre dalla concentrazione plasmatica di bicarbonato: all'aumentare della concentrazione plasmatica bicarbonato, abbiamo un progressivo aumento del carico filtrato.

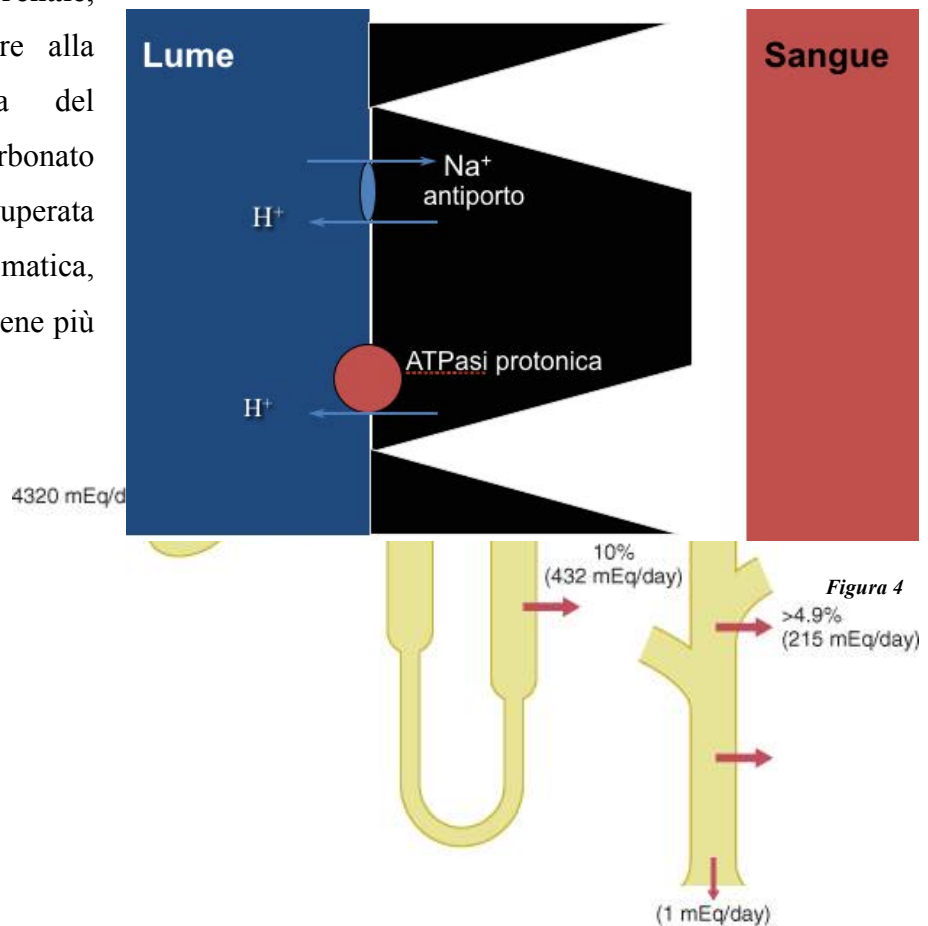
Il bicarbonato filtrato viene riassorbito quasi al 100% con un meccanismo di trasporto tubulare massimo.

Fino a 25-26 mEq/L (**soglia renale**, che è lievemente superiore alla concentrazione fisiologica del bicarbonato) tutto il bicarbonato filtrato viene riassorbito; superata questa concentrazione plasmatica, il bicarbonato filtrato non viene più riassorbito del tutto (fa parte dei normali meccanismi di regolazione per eliminare un eventuale eccesso di ione nel caso in cui ci sia e stata un'acquisizione di riserva alcalina).

In analogia con il glucosio, un'altra sostanza riassorbita con un meccanismo di trasporto

tubulare massimo, come si vede nella **fig.3**, il carico escreto fino alla soglia è zero, dopodiché, con un ulteriore aumento della concentrazione plasmatica, questo comincia a comparire nelle urine.

Il riassorbimento di bicarbonato dipende dalla secrezione di H^+ , che avviene nelle cellule del tubulo renale tramite 2 meccanismi (**vedi fig.4**):



© Elsevier. Guyton & Hall: Textbook of Medical Physiology 11e - www.studentconsult.com

- ANTIPORTO Na^+/H^+ : responsabile della secrezione di H^+ praticamente in tutto il nefrone ma prevalentemente a livello del tubulo contorto prossimale e nell'ansa di Henle;
- POMPA PROTONICA ATPasi: secerne H^+ nel lume tubulare contro gradiente di concentrazione: permette di accumulare H^+ ed è presente soprattutto nella parte distale del nefrone (parte terminale del tubulo distale e dotto collettore, dove sono presenti le cellule intercalate, caratterizzate dalla presenza di questa pompa protonica sulla membrana luminale).

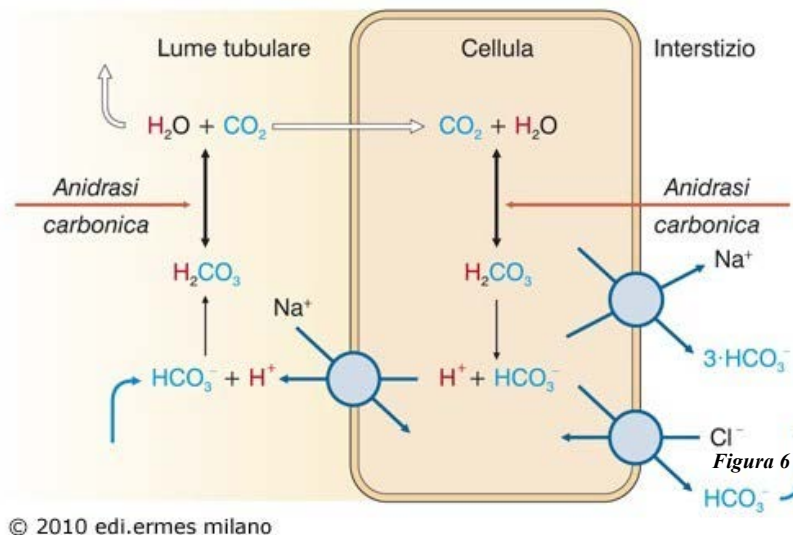
Quando l' H^+ viene secreto, in realtà non viene anche escreto, ma viene utilizzato per il riassorbimento del bicarbonato filtrato (solo una piccola parte di H^+ viene secreto dalle cellule tubulari, rimane nel lume tubulare e viene eliminata all'interno delle urine, acidificandole).

Digressione sul pH urinario

- ha un valore variabile tra 4.4-4.5 e 8 (valore abbastanza fisso)
- è più alto quando l'organismo è in condizioni di alcalosi, mentre è basso quando l'organismo è in condizioni di acidosi (e deve eliminare composti acidi)
- in condizioni di diabete e di digiuno è basso perché l'organismo produce corpi chetonici, che corrispondono alla formazione di acidità non volatile, condizione di acidosi compensata a livello renale con la secrezione di H^+ (urine con pH più acido)
- in seguito a infezioni urinarie (ad es. Proteus e Pseudomonas, che degradano l'urea con produzione di ammonio) si hanno urine con pH basico.

Il valore minimo di pH che possiamo trovare a livello delle urine è circa 4.5 (di 3 gradi pH inferiore rispetto ai liquidi dell'organismo); questo valore dipende dal fatto che nel processo di secrezione di H^+ l'epitelio (che secerne gli H^+) non riesce a superare una differenza di concentrazione tra liquido tubulare e liquidi extracellulari (liquido interstiziale) superiore a 1000 volte (infatti 1000 volte corrisponde a 3 gradi pH); come conseguenza, non avremo mai urine con un pH inferiore a 4.4 (dove il pH dei liquidi dell'organismo è 7.4). Tutto questo perché durante la secrezione una differenza di concentrazione di 1000 volte è già molto alta e superata questa differenza di concentrazione, l' H^+ , che teoricamente potrebbe ancora essere secreto, retro-diffonde (non rimane nel liquido tubulare, ma torna nel liquido interstiziale). Quindi in questo caso l' H^+ secreto oltre questo limite retro-diffonde, creando una situazione di equilibrio per cui si è raggiunta la massima capacità di secrezione dell' H^+ . Si dice allora che la secrezione di H^+ è "limitata dal gradiente tempo", ovvero da quel gradiente di concentrazione, o meglio differenza di concentrazione, che si crea nel tempo tra il liquido tubulare e il liquido interstiziale. Quando si supera questo gradiente, non aumenta ulteriormente la capacità di secrezione dell' H^+ .

Quando eliminiamo urine con massimo valore di acidità (pH 4.4-4.5), in realtà quest'abbassamento di 3 gradi pH corrisponde all'eliminazione di solo 1 mEq/L di H^+ . Si tratta di una piccola quantità, ma ci sono alcuni meccanismi a livello renale che consentono di aumentare la quantità di H^+ eliminati con le urine, seppur non in forma libera; gli H^+ secreti, in questo caso, sono in forma tamponata (acidità titolabile, grazie al fosfato; in questo modo è possibile eliminare parte degli idrogenioni in eccesso rispetto a quelli che possono essere eliminati in forma libera) o sotto forma di altre molecole (ad es. ione ammonio), in modo da non modificare il valore minimo di pH. Quindi, in definitiva, il rene secerne una quantità molto maggiore di H^+ ma solo in quantità di 1 mEq/l in forma libera.



Estrusione di H^+ nel tubulo prossimale (prevalentemente) e ansa di Henle

Questo meccanismo di estrusione di H^+ prevede un antiporto Na^+-H^+ a livello della membrana luminale, che sposta ioni H^+ nel liquido tubulare; la forza per questo antiporto dipende dal gradiente esterno-interno del Na^+ , e quindi dall'attività della pompa Na^+-K^+ presente a livello baso-laterale.

Questo H^+ , estruso a livello tubulare, trova il HCO_3^- , presente nel liquido tubulare perché parte dell'ultrafiltrato: questi, reagendo, formano H_2CO_3 , che viene poi degradato (con intervento dell'anidraasi carbonica) ad H_2O e CO_2 . L'anidraasi carbonica non è presente in forma libera nel liquido tubulare, ma è una proteina localizzata sulla membrana luminale delle cellule del tubulo.

La formazione di questi due prodotti potrebbe avvenire anche spontaneamente in una soluzione senza l'intervento dell'anidraasi carbonica, tuttavia la reazione non catalizzata da questo enzima richiederebbe troppo tempo: l'enzima aumenta la velocità di questa reazione e quindi anche la possibilità che nuovo bicarbonato leghi l' H^+ che viene secreto. Il fatto che l' H_2CO_3 che si forma non rimanga tale ma dia origine a H_2O e CO_2 , consente di allontanare i prodotti (tra cui CO_2) e quindi mantiene sempre attiva la reazione di tamponamento dell' H^+ .

Questa CO_2 che si forma, essendo un gas, è infatti facilmente diffusibile attraverso la membrana cellulare: abbandona per gradiente di concentrazione il lume tubulare ed entra all'interno della cellula (permeando attraverso la membrana luminale). Qui si verificano le stesse reazioni che si

sono verificate nel lume tubulare ma in senso opposto: quindi la CO_2 viene idratata con l' H_2O tramite l'anidrasi carbonica intracellulare con formazione di H_2CO_3 , il quale si dissocia spontaneamente in H^+ e HCO_3^- . Questo H^+ che si forma viene nuovamente secreto, mentre il HCO_3^- supera la membrana baso-laterale sia grazie ad un antiporto con il Cl^- , sia con un meccanismo di cotrasporto con il Na^+ (3 molecole di HCO_3^- cotrasportate con 1 di Na^+).

Il risultato di questo processo è che la cellula ha secreto una molecola di H^+ e ha riassorbito un HCO_3^- , che teoricamente deriva dal HCO_3^- presente in origine nel lume tubulare che era stato ultrafiltrato.

Il bilancio di questa reazione è pari a zero: si ha riassorbimento di HCO_3^- (scompare una molecola di HCO_3^- dal lume tubulare e ne compare una nel liquido interstiziale). Se noi dovessimo marcare il C della molecola di HCO_3^- che dal liquido intracellulare si sposta nel liquido extracellulare, non ci sarebbe una corrispondenza con la molecola riassorbita nel tubulo, ma di fatto è come se venisse riassorbito effettivamente questo bicarbonato attraverso la cellula.

Quindi sulla membrana luminale non c'è un sistema di trasporto del HCO_3^- (che è presente soltanto a livello baso-laterale dove determina il passaggio di questo ione dal liquido intracellulare a quello extracellulare), ma c'è un sistema di secrezione dell' H^+ .

Nell'ultrafiltrato il HCO_3^- non è l'unico tampone, ma c'è anche, ad esempio, il sistema del **fosfato**; tuttavia il HCO_3^- è molto più abbondante. Quando in una soluzione vi è una miscela di sistemi tampone, essi intervengono secondo il sistema isoidrico, ovvero l'ordine con cui entrano in gioco dipende da due fattori:

- la concentrazione del sistema tampone nella soluzione (prevale quello più concentrato)
- il pK della coppia tampone

Anche se il pK della coppia tampone $\text{H}_2\text{CO}_3 - \text{HCO}_3^-$ è abbastanza lontano da 7.4 (pH fisiologico), l'elevata concentrazione (24 mEq/L) di questo tampone fa sì che questo prevalga nel tubulo contorto prossimale. Il fosfato, comunque, è meno concentrato del HCO_3^- nel liquido extracellulare, invece prevale in quello intracellulare. In più, il fosfato viene riassorbito dal tubulo contorto prossimale in cotrasporto con il Na^+ , quindi la sua concentrazione nel liquido extracellulare rispetto al HCO_3^- si riduce ulteriormente. Quindi il fosfato-ione non interviene nel tamponamento di H^+ nella prima porzione del tubulo renale. Benché il pK del sistema tampone del fosfato sia più vicino al pH 7.4 rispetto a quello del bicarbonato (con un valore di 6.8), quest'ultimo sistema tampone è comunque quello prevalente nei liquidi extracellulari a causa della sua elevata concentrazione.

Nel tubulo contorto prossimale la secrezione dell' H^+ avviene in scambio con il Na^+ . Dobbiamo però ricordare che il suo epitelio è un epitelio di tipo permeabile per via paracellulare (epitelio leaky), caratteristica che determina una retrodiffusione per via paracellulare; per questo motivo il pH che

possiamo raggiungere nel tubulo contorto prossimale durante la secrezione dell' H^+ non cambia molto rispetto ai valori di pH dei liquidi dell'organismo, perché può scendere fino al valore minimo di 6.8 (e non si riuscirà mai ad arrivare ad una grande acidificazione, con pH 4, perché l' H^+ , all'aumentare della sua concentrazione tubulare, tenderà a retro-diffondere dato che la via paracellulare è pervia). Quindi non si ha acidificazione nel primo tratto del tubulo contorto prossimale. L'acidificazione delle urine avviene nella parte distale del nefrone, dove la via paracellulare è meno pervia per la presenza di un epitelio serrato (come abbiamo detto prima, è necessaria una differenza di concentrazione superiore a 1000 volte per avere retrodiffusione di H^+).

A livello dell'ansa di Henle i meccanismi sono gli stessi, ma la quantità di scambio è minore perché nel tubulo contorto prossimale è stato riassorbito molto HCO_3^- , e la sua concentrazione si è abbassata.

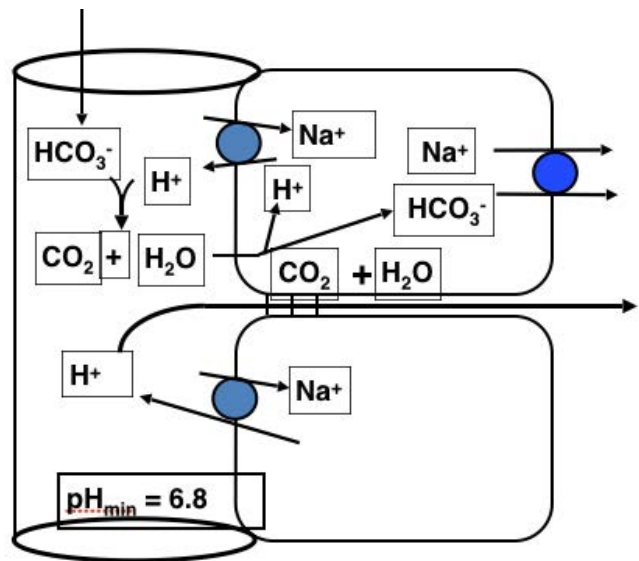


Figura 7

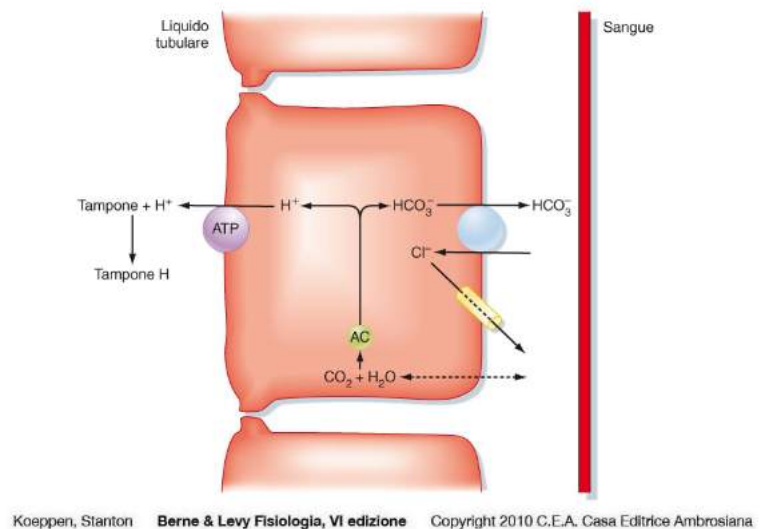
Estrusione di H^+ nel dotto collettore

Nel dotto collettore sono presenti le cellule intercalate di tipo **A** e le cellule intercalate di tipo **B**:

- **tipo A**: presentano i seguenti meccanismi di trasporto:
 1. sulla membrana luminale una H^+ -ATPasi che pompa attivamente l' H^+ nel liquido tubulare contro il suo gradiente di concentrazione; questo potrà legarsi all'eventuale HCO_3^- rimasto nella parte distale del nefrone ed essere così tamponato (infatti come già detto circa il 5% di HCO_3^- è riassorbito a questo livello)
 2. H^+ - K^+ -ATPasi, che scambia l' H^+ con il K^+ , la cui attività è influenzata dalle variazioni di concentrazione del K^+ ; la variazione di concentrazione di K^+ a sua volta influenza la velocità di secrezione dell' H^+
 3. è presente un terzo sistema di trasporto mediato da uno scambiatore $HCO_3^- - Cl^-$ sulla membrana baso-laterale.
- **tipo B**: queste cellule hanno le stesse proteine e le stesse pompe di quelle di tipo A, tuttavia queste sono disposte in maniera speculare, sulle membrane opposte. Quindi ci sarà un' H^+ -ATPasi presente sulla membrana baso-laterale e uno scambiatore $HCO_3^- - Cl^-$ sulla membrana luminale. Le cellule di tipo B riassorbono l' H^+ secernendo HCO_3^- . Queste cellule intervengono in

condizioni di aumento della riserva alcalina dell'organismo (aumento della concentrazione di HCO_3^-) o innalzamento del pH (diminuzione della concentrazione di H^+) nel plasma.

A livello luminale l' H^+ secreto viene legato prevalentemente dal HCO_3^- : questo meccanismo è quello che garantisce il riassorbimento del HCO_3^- filtrato.



Il rene, però, non ha solo bisogno di

riassorbire HCO_3^- , ma ha anche bisogno di secernere H^+ (acidità non volatile) accumulatosi nell'organismo e di rimpiazzare il HCO_3^- utilizzato per tamponarlo. Questo viene fatto sia grazie alla secrezione di H^+ , ma anche grazie all'intervento di altri tamponi presenti nel liquido tubulare che sono:

- sistema del fosfato
- ammoniacca

In questo caso, nella parte distale del nefrone, l' H^+ secreto² (ad es. dall' H^+ -ATPasi), viene legato ad un tampone che non è HCO_3^- .

Figura 8

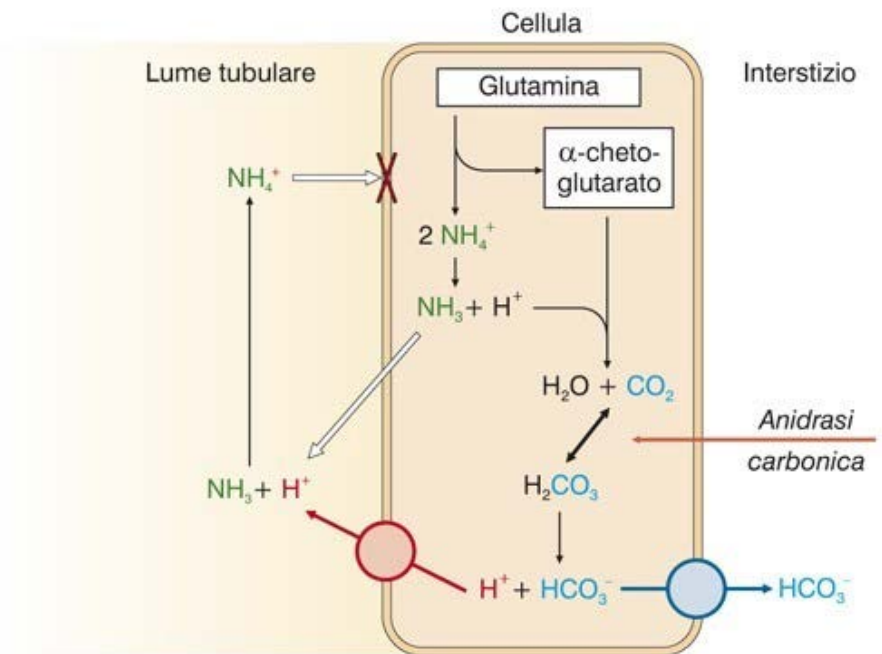
Mentre l' H^+ che si è formato viene secreto, il HCO_3^- supera la membrana baso-laterale in scambio con il Cl^- , che a sua volta ricircola grazie a canali baso-laterali. (*vedi fig.8*)

¹ Questo H^+ viene sempre formato nella cellula per idratazione della CO_2 da parte dell'anidrasi carbonica, con concomitante produzione di HCO_3^-

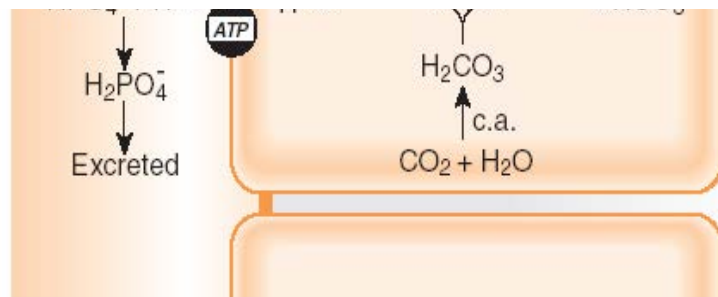
Quindi il HCO_3^- che è passato nel liquido interstiziale si è formato ex novo, è stato prodotto all'interno della cellula per idratazione della CO_2 con l' H_2O . H^+ secreto non rimane libero nel liquido tubulare ma viene comunque tamponato, consentendo così di aumentare la concentrazione di HCO_3^- del liquido interstiziale, e quindi la riserva alcalina.

- **tampone del fosfato:** nel lume, HPO_4^{2-} reagisce con H^+ per formare H_2PO_4^- (vedi fig.9), che verrà poi eliminato con le urine; intanto, sulla membrana baso-laterale, HCO_3^- viene riassorbito, passando nel liquido interstiziale. Il fosfato che viene eliminato con le urine rappresenta l'“acidità titolabile”

(forma di acidità quantificabile tramite titolazione con NaOH); tuttavia questa quantità di acidità titolabile che può essere eliminata con le urine non è molto elevata sia perché la concentrazione del fosfato è relativamente bassa nei liquidi extracellulari, sia perché questo viene parzialmente riassorbito nel tubulo contorto prossimale, quindi questo tampone non soddisferebbe le necessità di secrezione



© 2010 edi.ermes milano

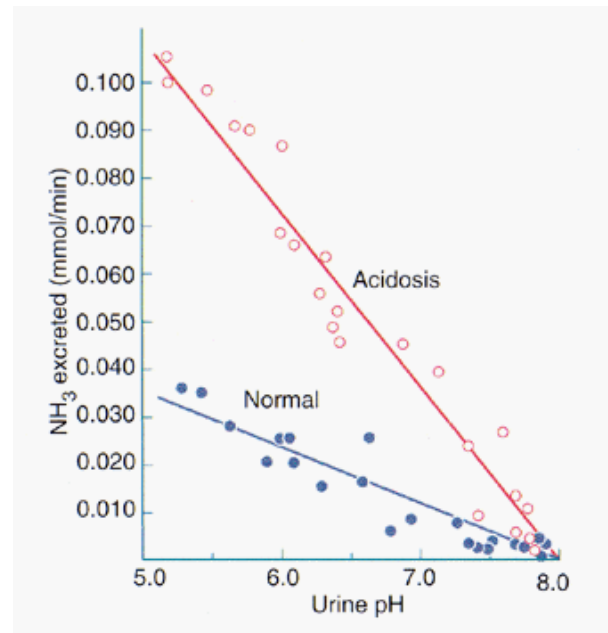


dell' H^+ . Per questo motivo interviene un altro sistema tampone, quello dello ione ammonio.

- **tampone dello ione ammonio:** all'interno della cellula dell'epitelio tubulare avviene la degradazione della glutamina che dà origine $2\text{NH}_4^+ + \alpha\text{-chetoglutarato}$ (vedi fig.10). La degradazione completa di quest'ultimo dà origine a HCO_3^- , il quale supera la membrana baso-laterale in scambio con il Cl^- . Intanto lo ione NH_4^+ all'interno della cellula può liberare H^+ e ammoniaca (NH_3), composto liposolubile in quanto indissociato, e quindi in grado di passare facilmente attraverso le membrane cellulari: in base al suo

Figura 10

gradiente di concentrazione, l' NH_3 lascia la cellula e passa nel liquido tubulare, dove trova l' H^+ secreto dalla cellula tramite l'antiporto Na^+/H^+ o la H^+ -ATPasi. A questo punto, nell'ambiente acido del liquido tubulare, l' NH_3 lega l' H^+ e torna a essere NH_4^+ , che non è più diffusibile perché è dissociato (carico), e quindi non riesce a retro-diffondere nella cellula; rimane così "intrappolato" nel lume tubulare e come tale può essere eliminato con le urine. Quindi questo tampone consente di aggiungere HCO_3^- al liquido interstiziale a fronte dell'eliminazione di NH_4^+ .



Questo meccanismo può essere fortemente stimolato in presenza di una condizione di acidosi; infatti come si vede nel grafico in **fig.11** (ascisse=pH urinario, ordinate=quantità di NH_3 escreta con le urine), a parità di pH, in condizioni di normale equilibrio acido-base, la quantità di NH_3 che viene escreta è relativamente bassa; in condizioni di acidosi, data da accumulo di composti acidi nell'organismo (a pH 6, ad esempio) la quantità di NH_3 eliminata con le urine aumenta enormemente, fino quasi a triplicarsi.

Sia il meccanismo del HCO_3^- sia quello del fosfato non sono regolabili in base all'acidosi, nel senso che non si possono variare le concentrazioni dei due ioni nell'ultrafiltrato (la concentrazione di fosfato può variare ma solo in piccola misura), mentre il metabolismo della glutammina da parte delle cellule dell'epitelio tubulare consente di aumentare la secrezione renale di H^+ nelle urine tramite eliminazione di NH_4^+ senza intaccare il pH (non si supera il gradiente di secrezione di H^+ pari a 1000 di cui già parlato precedentemente).

Eliminare NH_4^+ significa eliminare H^+ senza aumentarne la concentrazione come ione libero, e quindi senza diminuire il pH.

Formazione ex novo di bicarbonato

Il passaggio di HCO_3^- nel plasma, in seguito al suo riassorbimento, accompagna sempre una secrezione di H^+ :

- se H^+ secreto reagisce con il HCO_3^- presente nel lume, allora HCO_3^- è effettivamente riassorbito (è un meccanismo che evita di perdere HCO_3^- con le urine)
- se H^+ secreto reagisce con un altro tampone del tubulo, allora questo HCO_3^- viene aggiunto (formazione ex novo di HCO_3^- con aumento della riserva alcalina); quindi in condizioni di acidosi l'aumento della secrezione di H^+ serve anche per aumentare la riserva alcalina, e quindi la capacità tampone del nostro organismo.

Fattori che modificano la velocità di secrezione di H^+

Alcuni di questi fattori agiscono direttamente (vedi fig.12):

- la **riduzione della concentrazione plasmatica di HCO_3^-** aumenta la velocità di secrezione di H^+ e di conseguenza la formazione di HCO_3^- ex novo per mantenere la riserva alcalina (questo meccanismo agisce a livello di tutto il nefrone);

- la **diminuzione del pH** dà un affetto analogo al precedente;

- l'**aumento della pCO_2** arteriosa dà un effetto analogo ai precedenti perché causa accumulo di acidità che determina un'aumentata velocità di secrezione;

- alcuni fattori ormonali/umorali, in particolare il **cortisolo**, che agisce direttamente sui meccanismi di trasporto a livello delle due membrane

Tabella 36-1 Fattori che regolano la secrezione di H^+ (riassorbimento di HCO_3^-) da parte del nefrone

Fattore	Sede principale dell'azione
Aumentata secrezione di H^+	
<i>Primaria</i>	
Riduzione della $[\text{HCO}_3^-]$ del LEC (\downarrow pH)	Intero nefrone
Aumento della P_{CO_2} arteriosa	Intero nefrone
Cortisolo	Tubulo prossimale*
Endotelina	Tubulo prossimale*
<i>Secondaria</i>	
Aumento del carico filtrato di HCO_3^-	Tubulo prossimale
Riduzione del volume del LEC	Tubulo prossimale
Angiotensina II	Tubulo prossimale e distale
Aldosterone	Tubulo distale e dotto collettore
Ipokaliemia	Tubulo prossimale
PTH (cronico)	Tratto ascendente spesso, tubulo distale

Figura 12

(apicale e baso-laterale) aumentando la capacità di secrezione di H^+ dell'epitelio, e l'**endotelina**, prodotta dalle cellule endoteliali del rene, che agisce con meccanismo paracrino e autocrino, determinando direttamente l'aumento della velocità di secrezione dell' H^+ (aumenta la velocità dello scambiatore Na^+/H^+); questi fattori agiscono prevalentemente a livello del tubulo contorto prossimale.

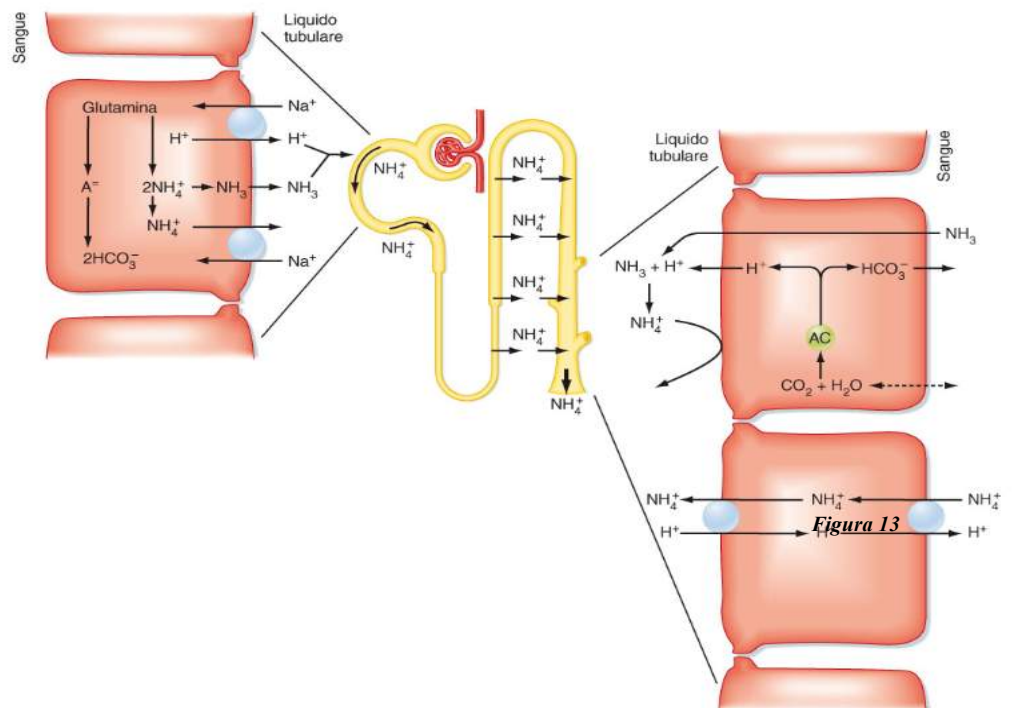
Altri fattori, invece, agiscono indirettamente sulla velocità di secrezione dell' H^+ :

- l'**aumento del carico filtrato di HCO_3^-** (legato ad esempio ad un aumento della VFG) determina un aumento della velocità di secrezione dell' H^+ per evitare che questo HCO_3^- venga perso a livello del tubulo;
- la **riduzione del volume del LEC**, invece, insieme alla secrezione di angiotensina II e di aldosterone, agiscono in maniera indiretta, determinando un aumento del riassorbimento di Na^+ , che si traduce in un aumento della secrezione di H^+ ; l'aldosterone non agisce sul tubulo contorto prossimale, ma sul tubulo distale e dotto collettore, dove c'è il canale ENaC che, riassorbendo il Na^+ , determina un aumento della polarizzazione trans-epiteliale, con aumento delle cariche negative nel lume e che determina quindi aumento del gradiente elettrico, favorendo la secrezione dell' H^+ ;
- l'**ipokaliemia** (riduzione della concentrazione di K^+) agisce sullo scambiatore Cl^-/K^+ : se si abbassa la concentrazione del K^+ aumenterà la velocità con cui questo scambiatore riassorbe il K^+ , e quindi anche quella con cui viene secreto l' H^+ ;
- il **paratormone (PTH)** ha azione duplice: in condizioni di acidosi acuta ha un effetto diretto di inibizione del riassorbimento, mentre un aumento della concentrazione plasmatica di tipo cronico (prolungato nel tempo) agisce a livello della parte distale del nefrone determinando un aumento della velocità di secrezione dell' H^+ .

Produzione e trasporto di NH_4^+ da parte del nefrone

Lo ione NH_4^+ (**vedi fig.13**) si forma lungo tutto il tubulo renale³. Questo ione, nella parte prossimale del nefrone, viene secreto utilizzando l'antiporto Na^+/H^+ , dove va a sostituire l' H^+ in questo sistema di trasporto; ha così origine un antiporto $\text{Na}^+/\text{NH}_4^+$, dove questo NH_4^+ corrisponde alla secrezione di H^+ (con il meccanismo visto prima).

Il NH_4^+ secreto in questo modo nel lume tubulare viene riassorbito nel tratto spesso dell'ansa di Henle (**vedi fig.13**), attraverso il



Koepfen, Stanton Berne & Levy Fisiologia, VI edizione Copyright 2010 C.E.A. Casa Editrice Ambrosiana

cotrasportatore

$\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$, nel quale si sostituisce al K^+ . In questo modo viene riassorbito NH_4^+ nel liquido interstiziale, dove questo è in equilibrio con la forma NH_3 . Il passaggio da una forma all'altra dipenderà dalla quantità dei due composti. Quindi a livello del liquido interstiziale, in corrispondenza del dotto

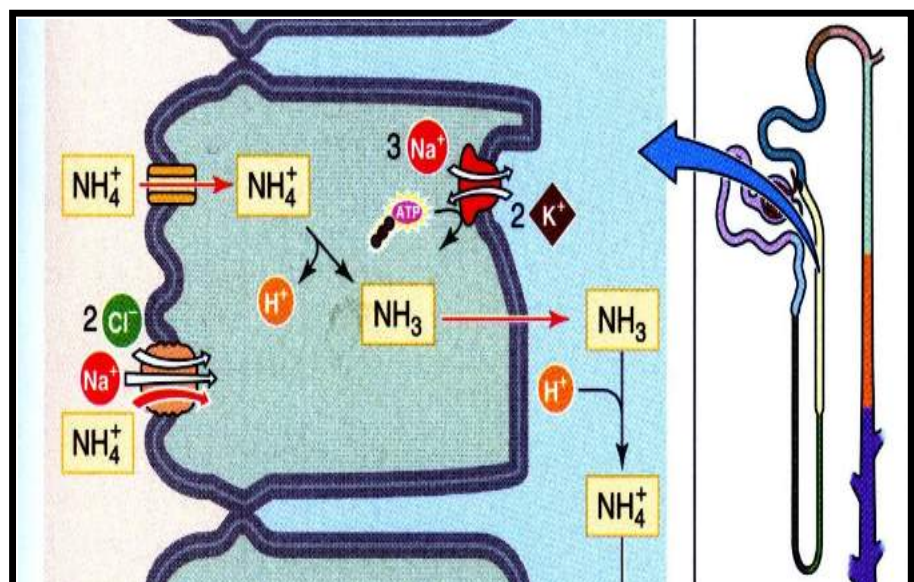
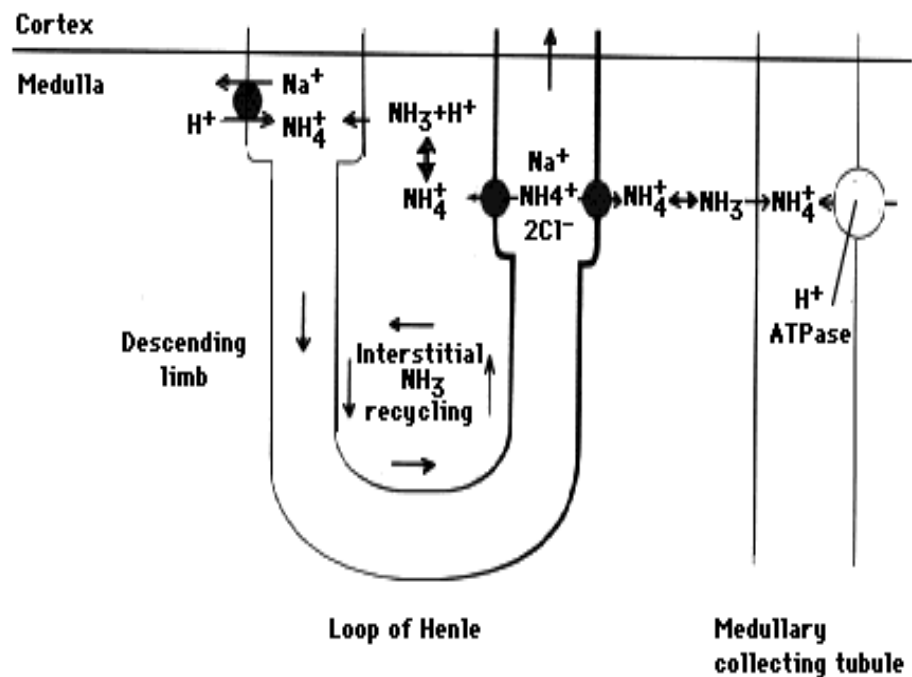


Figura 14

³ la sua produzione non è limitata solo al tubulo distale di cui abbiamo parlato prima in relazione al catabolismo della glutammina, che produce ione NH_4^+ e HCO_3^-

collettore, l' NH_3 che si forma viene secreta passando attraverso l'epitelio tubulare in quanto si tratta di una molecola liposolubile (liberamente diffusibile) che si muove in base al suo gradiente di concentrazione. Quindi NH_3 passa dal liquido interstiziale a quello tubulare. Una volta passata nel liquido tubulare, lega l' H^+ secreto tramite l' H^+ -ATPasi e si forma nuovamente NH_4^+ . L' NH_3 viene in conclusione secreta con un meccanismo "a trappola", perché una volta legatasi all' H^+ non riesce più a retro-diffondere.

Esiste quindi una sorta di ricircolo dell' NH_4^+ : nella parte prossimale del tubulo renale viene secreto, quindi viene riassorbito nel tratto spesso dell'ansa di Henle e successivamente nuovamente secreto.



Il catabolismo della glutammina (che avviene anche a livello epatico) determina la formazione di NH_4^+ e HCO_3^- , ma l'eliminazione dei composti acidi si perfeziona solamente nel momento in cui si verifica l'eliminazione dell' NH_4^+ ; se questo non viene eliminato, allora l' NH_3 torna al fegato e viene utilizzata per sintetizzare l'urea, consumando HCO_3^- ; quindi, se non si completa il processo di secrezione, non si completa neanche quello di formazione ex novo di HCO_3^- .

Analisi quantitativa dell'escrezione acido-base renale

Quando dobbiamo valutare la quantità di acidità che viene eliminata complessivamente con le urine, dobbiamo misurare di fatto l'acidità titolabile che viene eliminata con le urine e la concentrazione dello ione NH_4^+ urinario (in modo da sapere esattamente a quanto corrisponde l'acidità che eliminiamo sotto forma di NH_4^+). A questi due fattori va infine sottratto l'eventuale HCO_3^- eliminato con le urine (che infatti viene riassorbito al 99%, non al 100%):

Escrezione Acida netta = Acidità titolabile + Escrezione di NH_4^+ - Bicarbonato ione
 Questo consente di valutare l'effettiva eliminazione tramite le urine dei composti acidi.

Figura 15

Il nuovo HCO_3^- aggiunto al sangue (**EAN**) corrisponde alla quantità di acidi non volatili prodotti durante il metabolismo cellulare. Questo può aumentare, in condizioni di acidosi, soprattutto a carico dell'aumento dell'escrezione urinaria dell' NH_4^+ .

Considerando l'equazione di Henderson-Hasselbach, dobbiamo considerare che per ogni valore di

Idealmente: EAN = 80 mEq/die, di cui 36 come acidità titolabile, 44 come NH_4^+ e 0 bicarbonato. (normalmente: 30-40; 40-50; 1-2)

EAN= Nuovo bicarbonato aggiunto al sangue = acidi non volatili prodotti

pH corrisponde un rapporto fisso tra CO_2 e HCO_3^- (**vedi fig.16**). Il rapporto fisso è uguale a 20:1, indipendentemente dalla concentrazione reale delle due sostanze, e questo vale per il valore di pH di 7.4 caratteristico dei liquidi dell'organismo. Se il pH si sposta da questo valore, anche il rapporto assume un valore diverso.

Risposte compensatorie agenti sull'equilibrio acido-base e minzione

Diagramma di Davenport

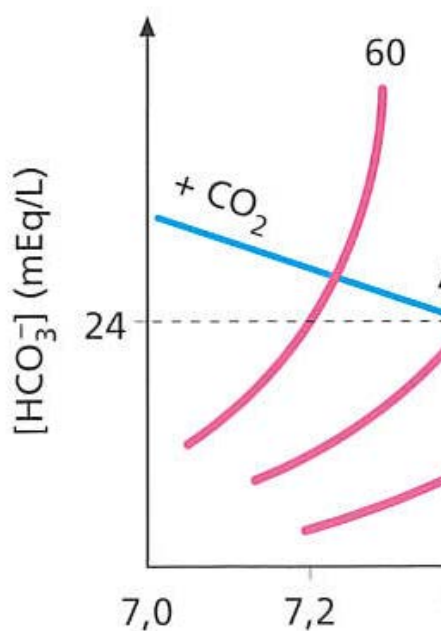
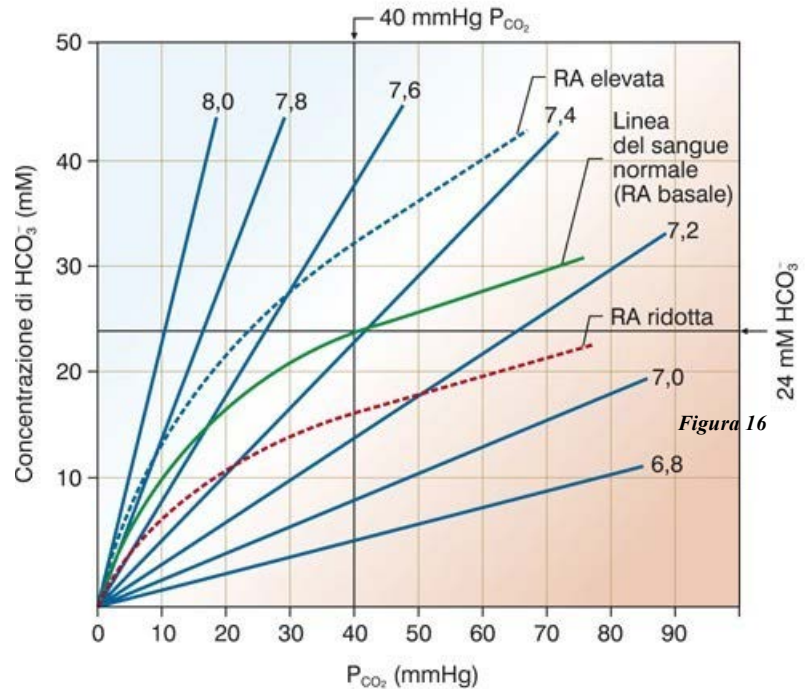


figura 1

Analizzando il grafico della **figura 1** si può notare l'esistenza di un rapporto fisso tra CO_2 e HCO_3^- per ogni valore di pH.

La relazione tra pH e HCO_3^- può essere rappresentata mediante 2 tipi diversi di curve:

- Una curva che si ottiene mantenendo costante la pCO_2 (curve rosa). In tal modo si ottengono delle **isobare** ad andamento **iperbolico** lungo le quali il valore di CO_2 rimane costante (motivo per cui sono definite isobare). Su ciascuna isobara si può valutare il rapporto tra la concentrazione di idrogenioni (pH) e le conseguenti variazioni di bicarbonato. Si può costruire tale relazione per vari valori di pCO_2 , ottenendo varie curve che si spostano o verso l'asse delle ordinate (più ripide) o verso l'asse delle ascisse (meno ripide). Quindi, usando valori più elevati di pCO_2 , la curva si sposta verso le ordinate, mentre con valori meno elevati si avvicina all'asse delle ascisse e la curva è meno pendente.
- Una curva che si ottiene variando la pCO_2 (curva azzurra). Tale relazione è descritta da una **retta** ed è definita **linea tampone**.

Il diagramma di Davenport può descrivere le risposte della coppia tampone considerata in presenza di composti acidi o basici.

Considerando la **figura 3**, essa mostra il diagramma pH-bicarbonato **in vitro**, ovvero senza considerare le risposte dell'organismo.

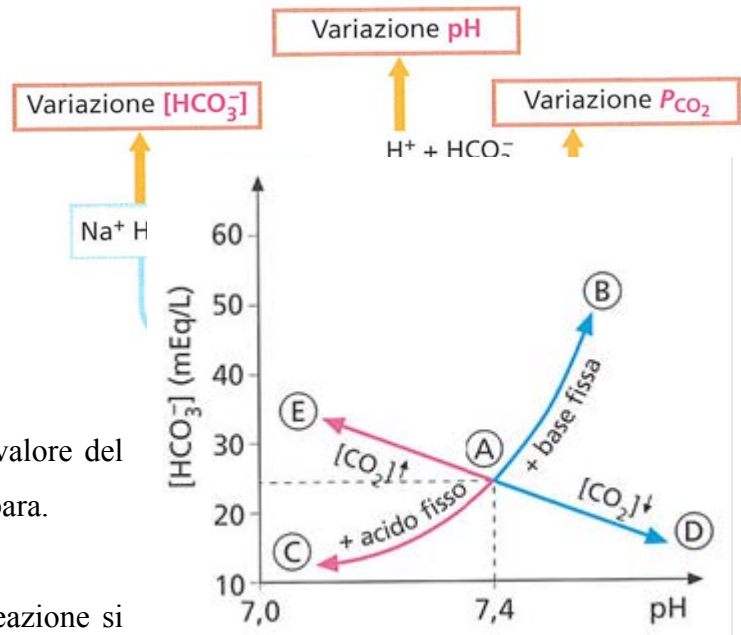
Se si aggiunge HCl (acido fisso) esso viene tamponato, ovvero reagisce con il bicarbonato (base tampone) per dare la formazione di acido

carbonico. H_2CO_3 si dissocia in H^+ e HCO_3^- figura 2

Contemporaneamente l'acido carbonico si dissocia in H_2O e CO_2 con conseguente variazione di pCO_2 . Tale aggiunta ha quindi l'effetto di procurare:

- una riduzione del bicarbonato perché consumato nel processo di tamponamento,
- una diminuzione del pH
- e un aumento della pCO_2 (**figura 2**).

Se si considerano tali variazioni nel diagramma di Davenport immaginando di mantenere costante la $p\text{CO}_2$ (figura 3) dal punto A di equilibrio ($\text{pH} = 7,4$, concentrazione di $\text{HCO}_3^- = 24 \text{ mEq/l}$, $p\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$) si ha uno spostamento verso il basso a seguito della diminuzione di bicarbonato e contemporaneamente una riduzione del valore del pH. Ci si sposta quindi lungo la linea isobara.



Nel caso dell'aggiunta di una base, la reazione si sposta nel senso opposto con H_2CO_3 che forma HCO_3^- . Si ha quindi aumento della bicarbonatemia e conseguente aumento del pH. Riportando tale situazione al diagramma di Davenport, partendo dal punto A ci si sposta verso il punto B.

Nel caso di un'aggiunta di CO_2 , l'equilibrio si sposta verso la formazione di H^+ con conseguente riduzione del pH e contemporaneamente aumenta la concentrazione di HCO_3^- (ci si sposta verso una linea isobara più alta).

Nel caso di rimozione di CO_2 , l'equilibrio si sposta nel senso opposto con una diminuzione della concentrazione di H^+ e di HCO_3^- .

In vitro, con la modifica di un parametro, si ottiene la variazione di tutti gli altri.

In vivo

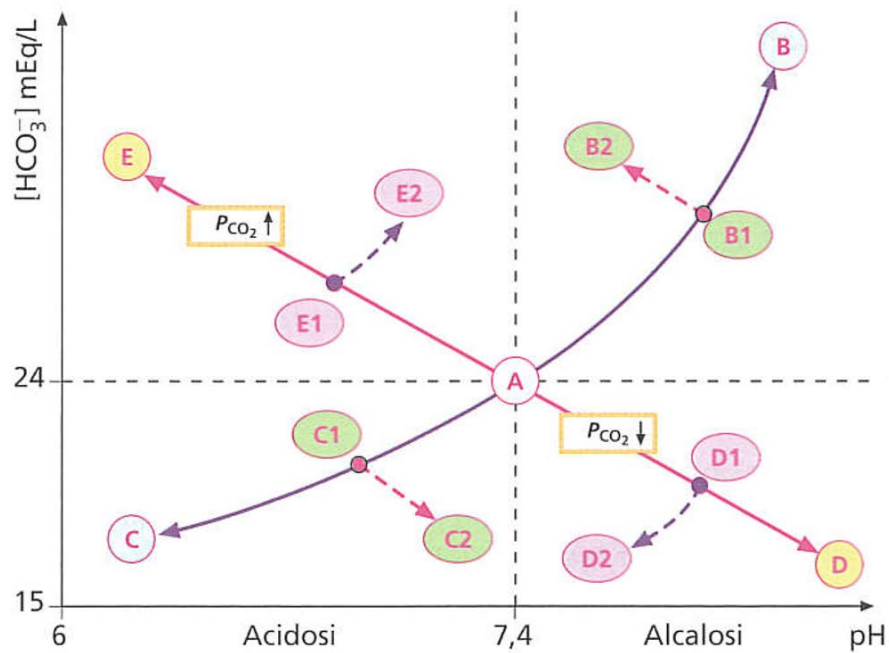


figura 4

Analizzando le medesime variazioni dei casi precedenti in vivo, bisogna considerare anche il contributo apportato dall'**apparato renale** e **respiratorio** dal momento che la coppia tampone costituisce un sistema aperto in cui le concentrazioni di H^+ e HCO_3^- possono essere modulate (**figura 4**).

Partendo dalla condizione medionormale del punto A, in caso di aggiunta di un acido fisso si verifica, come discusso precedentemente, riduzione del pH e della concentrazione di HCO_3^- . Ci si sposta, quindi, lungo l'isobara fino al punto C1.

Essendo in vivo, si avrà una risposta da parte dell'apparato respiratorio che attua una compensazione parziale attraverso l'aumento della ventilazione. In tal modo diminuisce la pCO_2 ed il pH aumenta verso il valore medionormale. Si ha quindi una diminuzione di HCO_3^- e CO_2 . Nonostante ciò il valore di pH tende a normalizzarsi perché, nell'equazione di **Henderson-Hasselbach**, diminuendo HCO_3^- a seguito dell'aggiunta di acido e per non alterare il rapporto, deve diminuire la pCO_2 .

Partendo dalla condizione medionormale del punto A, in caso di aggiunta di una base si verifica aumento del pH e della concentrazione di HCO_3^- . Ci si sposta lungo l'isobara fino al punto B1. Essendo in vivo, si ha una risposta da parte dell'apparato respiratorio che attua ancora un compenso **parziale** riducendo la ventilazione. In tal modo aumenta la pCO_2 ed il pH diminuisce verso il valore medionormale. Si ha quindi un aumento di HCO_3^- e di CO_2 .

In entrambi i casi si ha compensazione a scapito della concentrazione di HCO_3^- o di quella della CO_2 perché il parametro di interesse primario dell'organismo è il mantenimento del pH, necessario per le attività metaboliche delle cellule.

Partendo dalla condizione medionormale del punto A, in caso di aumento della pCO_2 si verifica diminuzione del pH e aumento della concentrazione di HCO_3^- . Ci si sposta lungo la linea tampone fino al punto E1. Essendo in vivo, si ha una risposta da parte dell'apparato renale che attua un compenso totale volto alla eliminazione di radicali acidi fissi attraverso l'escrezione di urine acide con maggior quantità di acidità titolabile e ioni ammonio. In tal modo a fronte di un aumento della pCO_2 , il pH aumenta verso il valore medionormale.

Partendo dalla condizione medionormale del punto A, in caso di diminuzione della pCO_2 si verifica aumento del pH e diminuzione della concentrazione di HCO_3^- . Ci si sposta lungo la linea tampone fino al punto D1. Essendo in vivo, si ha una risposta da parte dell'apparato renale che attua un compenso **totale** volto all'aumento del trattenimento di radicali acidi fissi nel LEC. In tal modo a fronte di una diminuzione della pCO_2 , il pH diminuisce verso il valore medionormale.

Tutte le compensazioni (sia renali che respiratorie) sono volte al mantenimento del valore di pH fisiologico.

Questo dà ragione del fatto che misurare semplicemente il pH del sangue del paziente non fornisce alcuna indicazione sulla condizione dello stesso perché esistono i suddetti sistemi di compensazione che mascherano la presenza di un'eventuale situazione disturbante l'equilibrio acido-base. Si pone quindi la necessità di misurare anche la concentrazione plasmatica di HCO_3^- e CO_2 per identificare la patologia alla base della compensazione.