

Ruolo del rene nell'equilibrio acido-base

C. Queirolo, P. Solari, G. Delfino

*Unità Operativa di Nefrologia Dialisi
Ospedali Riuniti del Tigullio
USL IV, Lavagna - Regione Liguria*

La concentrazione idrogenionica $[H^+]$ è una delle costanti che l'organismo tende a mantenere fissa con minime oscillazioni perché ogni deaglioamento è incompatibile con la vita. Giornalmente dal metabolismo intermedio vengono prodotti 50-100 mEq di H^+ (0.3-1 mEq/kg/p.c.) immediatamente tamponati da sistemi all'uopo preposti. In prima linea operano i cosiddetti "sistemi tampone"⁽¹⁾ ma poiché questi non sono inesauribili, è indispensabile una costante e continua reintegrazione. L'organismo dispone di strutture in grado di funzionare, da un lato, come reintegratori del patrimonio dei sistemi tampone, dall'altro come veri emuntori in grado di allontanare definitivamente gli H^+ prodotti. L'organo preposto a questi compiti è il rene, in grado di intervenire con due meccanismi tra loro strettamente interdipendenti:

1° - Riassorbimento dei bicarbonati (HCO_3^-) filtrati.

2° - Escrezione di H^+ sotto forma di "H⁺ liberi", acidità titolabile (AT), produzione di ione ammonio (NH_4^+), in quantità sufficiente da rigenerare gli HCO_3^- consumati per tamponare gli H^+ prodotti.

Riassorbimento dei bicarbonati

Un rene normale produce non meno di 100 ml/min di ultrafiltrato nella composizione del quale la concentrazione degli HCO_3^- è circa 25 mEq/L.

Se riportiamo il calcolo alle 24 ore la quantità di HCO_3^- filtrata supera di circa 5 volte il patrimonio dell'organismo; Poiché non è possibile una tale perdita, il rene deve provvedere al recupero degli HCO_3^- filtrati.

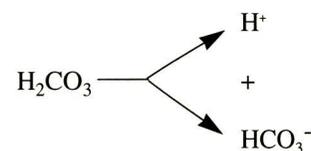
Circa il 90% della quota di HCO_3^- filtrata viene riassorbito in sede prossimale mediante una serie di reazioni tra loro strettamente collegate. Nella cellula tubulare la CO_2 è presente in forma disciolta in equilibrio con l' H_2O con conseguente formazione di H_2CO_3 .

La reazione è fortemente accelerata dall'anidrasi carbonica (AC) (2):



Come tutti gli acidi, l'acido carbonico in

soluzione acquosa si dissocia liberando idrogenioni (H^+) ed anioni (A^-):



Mentre gli H^+ vengono attivamente trasportati (pompa ionica ATPasi-dipendente) nel lume tubulare, gli HCO_3^- rimangono nella cellula (Fig. 1). La fuoriuscita degli H^+ crea un'asimmetria elettrica ai due lati della membrana cellulare responsabile del potenziale elettrico transmembranale.

Per la legge della neutralità elettrica, la fuoriuscita degli H^+ deve essere accompagnata da un'equivalente quantità di cariche negative orientate nella stessa direzione, o sostituita da altrettante cariche positive orientate in direzione opposta. Poiché la membrana cellulare dal lato lumenale è impermeabile agli HCO_3^- , sono gli ioni sodio (Na^+), filtrati dal glomerulo

(1) sono delle coppie costituite da un acido debole (es. H_2CO_3) ed un sale ($NaHCO_3$) formatosi nella reazione tra lo stesso acido debole ed una base forte. Queste coppie hanno la caratteristica di "tamponare" gli acidi forti (es: HCl) ricostituendo l'acido debole contenuto nel sale. Poiché l'acido debole è meno dissociato la $[H^+]$ della soluzione si riduce.

(2) accelera la reazione di circa 14.000 volte.

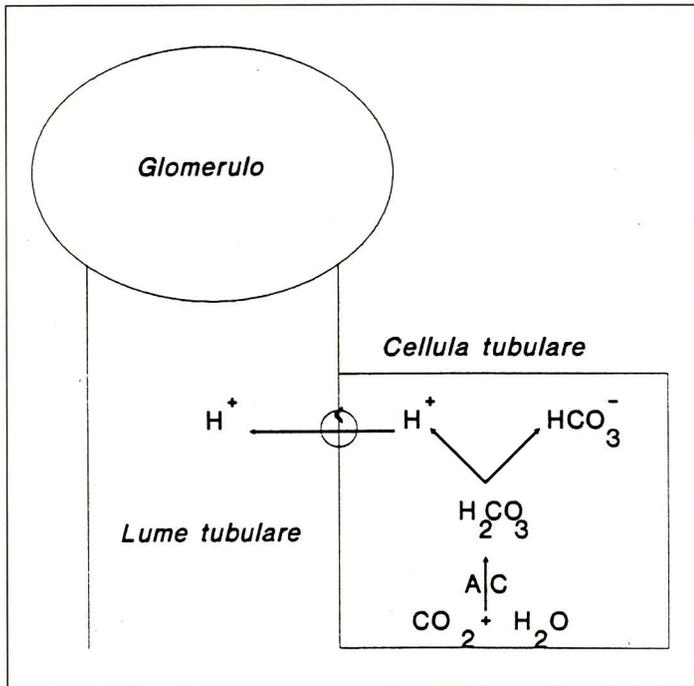
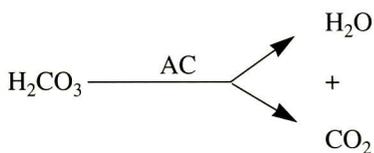


Fig. 1 - Produzione endocellulare e trasporto endoluminale del H⁺.

lo e presenti nel fluido luminale a sostituire gli H⁺(3).

Il Na⁺ nell'ultrafiltrato si accompagna agli HCO₃⁻, quando viene sostituito dagli H⁺ si ha la formazione di acido carbonico (Fig. 2).

L'AC che opera anche a livello luminale, provvede ad una rapida disidratazione dell'acido con formazione di CO₂ ed H₂O:



In conclusione l'HCO₃⁻ filtrato viene dissipato in H₂O che è un prodotto neutro ed in CO₂ che come tutti i gas, diffonde liberamente in tutte le direzioni ad una velocità che è una funzione diretta della pressione parziale (pCO₂). La quota di CO₂ che supera la cellula rientra nel pool corporeo e come tale viene eliminata con la respirazione (Fig. 3).

(3) In realtà l'intimo meccanismo è molto più complesso. È stata dimostrata la presenza di un controtrasporto Na⁺/K⁺ la cui composizione deve essere ancora verificata.

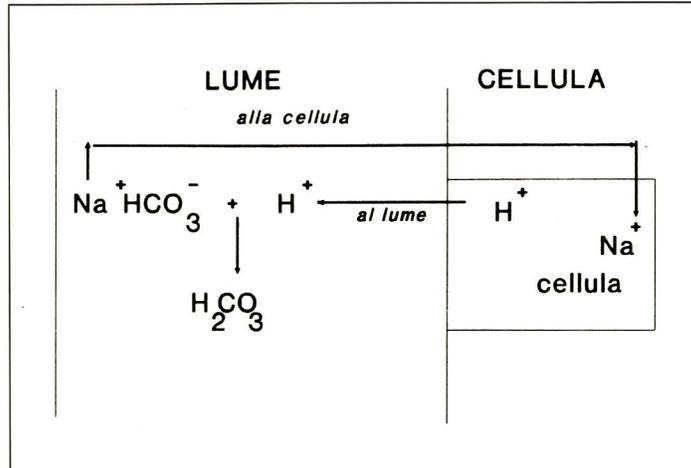


Fig. 2

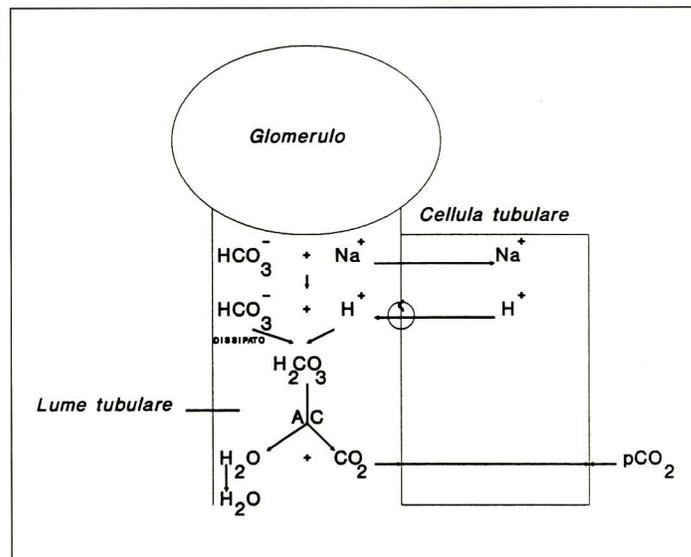


Fig. 3 - Scambi H⁺ Na⁺ tra cellula tubulare e lume.

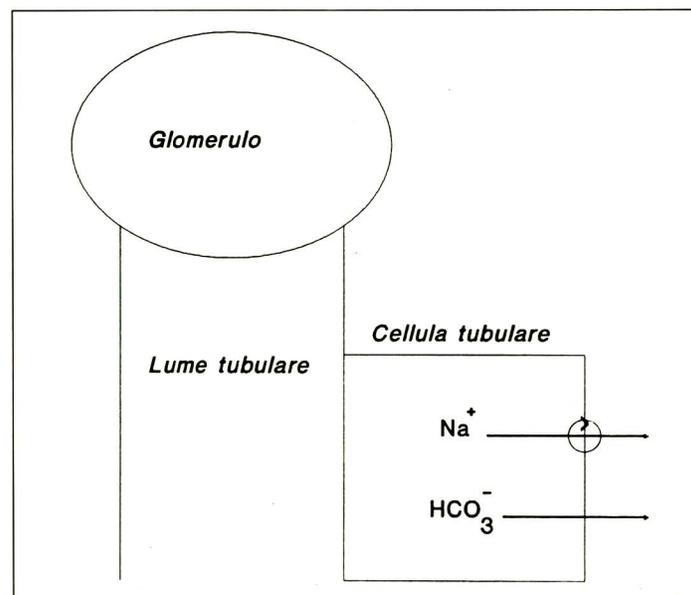


Fig. 4 - Recupero degli HCO₃⁻

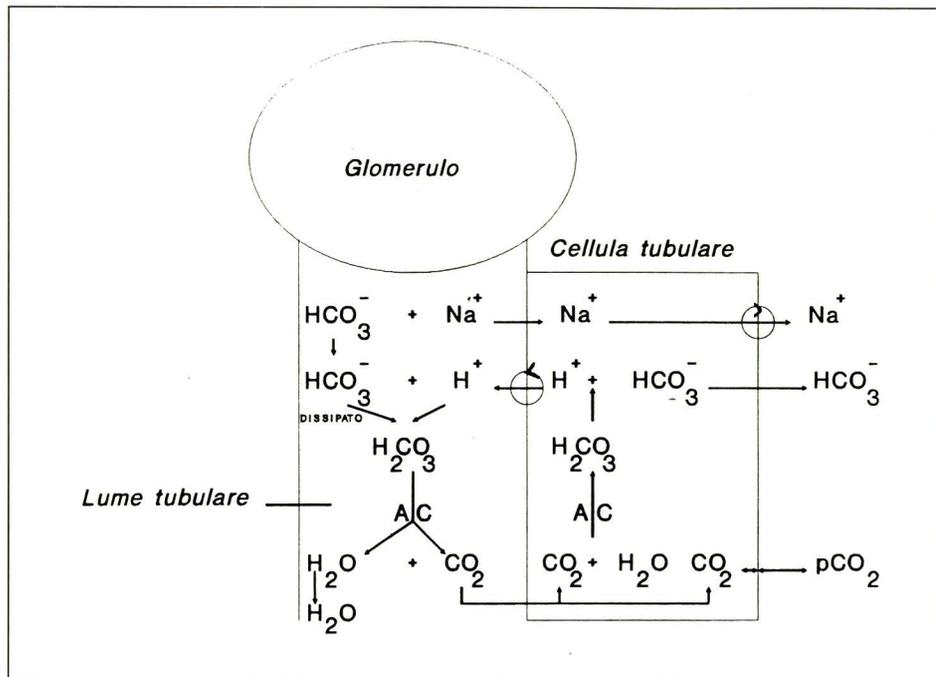


Fig. 5 - Produzione dei bicarbonati in sede prossimale.

Parallela a quanto accade sul versante luminale, in sede cellulare si svolgono altre reazioni. La membrana, dal lato antiluminale, è dotata di un sistema in grado di estromettere il Na^+ il quale è seguito dall' HCO_3^- con totale recupero dell'anione (Fig. 4). In realtà mentre lo ione Na^+ che rientra nel circolo è lo stesso che è stato filtrato, l' HCO_3^- filtrato viene totalmente dissipato; quello che rientra è un HCO_3^- "diverso", ma questo non cambia la sostanza delle cose (Fig. 5).

Se consideriamo l'estrema semplicità del sistema ed il fatto che non può mai essere saturo perché i prodotti della reazione (H_2O e CO_2) vengono rapidamente allontanati, riesce difficile spiegare per quale ragione il segmento prossimale non sia in grado di provvedere al totale riassorbimento degli HCO_3^- filtrati. Può essere chiamata in causa un'insufficiente produzione e/o secrezione idrogenionica o, in alternativa, l'entrata in funzione di un meccanismo in grado di stoppare il processo stesso che, dal punto di vista chimico, potrebbe essere di entità ben superiore. Nel percorrere il segmento prossimale, l'ultrafiltrato affianca alla perdita di HCO_3^- , una perdita isotonica di H_2O ed altri ioni (Na^+ , Cl^- , ecc.) ed una progressiva caduta del pH; ciò crea un gradiente tra lume tubulare e cellula. Il trasporto degli H^+ avviene contro que-

sto gradiente che rappresenta la forza in grado di opporsi al trasporto e può anche bloccarlo.

Il sistema di secrezione idrogenionica, altamente efficiente in termini quantitativi, è, nel contempo, dotato di scarsa potenza, ossia può operare solo contro piccoli gradienti. Pertanto potrebbe essere lo stesso trasporto ad attivare le forze che ne limitano l'efficienza. L'aumento della quota di HCO_3^- filtrato, limitando la caduta del pH, aumenta il trasporto stesso, il quale tuttavia rimane indipendente dalla quota di HCO_3^- filtrata ed è regolato esclusivamente dal pH (4).

Studi sperimentali su animali integri, su segmenti di tubulo isolato e su volontari, hanno dimostrato che il riassorbimento degli HCO_3^- aumenta parallelamente all'aumento della quota filtrata sino a un certo punto. È il cosiddetto TmHCO_3^- (5), oltre il quale tutto l' HCO_3^- filtrato viene perduto (6).

In conclusione il tubulo prossimale è in grado di riassorbire la maggiore frazione di HCO_3^- filtrata riesce a mantenere concentrazioni leggermente superiori ai livelli massimi normali, riesce a impedire perdite di HCO_3^- per valori fisiologici della loro concentrazione anche se, molto probabilmente, la percentuale della quota filtrata che viene riassorbita decresce proporzionalmente alla quantità as-

soluta che viene riassorbita. In presenza di disordini dell'equilibrio acido base non esiste limite all'escrezione idrogenionica ed al riassorbimento di HCO_3^- anche se questo, nel segmento prossimale, rimane incompleto.

Ruolo del segmento tubulare distale

Sebbene solo il 10% circa della quota di HCO_3^- filtrata sfugga al riassorbimento prossimale, se non intervenissero i segmenti a valle, la perdita giornaliera raggiungerebbe i 324 mEq, quota che corrisponde al 50% delle riserve di basi dell'organismo; I due segmenti tubulari hanno obiettivi comuni anche se vengono raggiunti con differenti modalità. Il segmento prossimale ha elevata capacità e notevole flessibilità, ma è scarsamente modulabile. Al contrario il tubulo distale accoppia ad una scarsa capacità, una elevata sensibilità, una estrema maneggevolezza ed una notevole adattabilità funzionale.

Il meccanismo con il quale le cellule epiteliali del segmento distale producono H^+ è identico a quanto visto a monte, inoltre sono in grado di secernere H^+ contro elevati gradienti se si considera che il pH urinario può scendere a valori di 4.4.

Se consideriamo che a pH 5 tutti gli HCO_3^- sono scomparsi dal fluido luminale, si deve ammettere che la secrezione idrogenionica prosegue anche in assenza di accettori. Sono i cosiddetti "H⁺ liberi" ed il processo viene stoppato quando la $[\text{H}^+]$ urinaria supera di circa 1.000 volte la concentrazione plasmatica.

La differenza tra le due concentrazioni indica la massima energia che la pompa riesce a produrre per superare il gradiente di concentrazione, ma non spiega l'intimo meccanismo che permette alla secrezione idrogenionica di proseguire

(4) a valori di pH a 6.8 tutti gli HCO_3^- sono riassorbiti.

(5) TmHCO_3^- = trasporto tubulare massimo.

(6) eleganti studi sperimentali hanno dimostrato che, se durante l'infusione di HCO_3^- s'impedisce l'espansione dell'extracellulare, il TmHCO_3^- non viene mai raggiunto.

anche quando si è completato il riassorbimento degli HCO_3^- . Se si considera la discrepanza tra pH urinario e pH plasmatico si può sospettare che gli H^+ vengano secreti come tali.

Considerando che per valori di pH urinario di 4 (7) l'escrezione massima di H^+ liberi sarebbe di circa 0.1 mEq/L di urina, è evidente l'insufficienza di questa via di smaltimento rispetto alla produzione. Gli H^+ , per essere eliminati, devono essere coniugati e veicolati con basi che fungano da accettori.

Gli acidi forti contenuti negli alimenti in forma neutra vengono liberati dal metabolismo ossidativo ma non circolano come tali, essi reagiscono con un equivalente quantitativo di HCO_3^- trasformandosi nei corrispondenti sali neutri (Figg. 6, 7).

Nel plasma e quindi nell'ultrafiltrato il rapporto fosfato bisodico/fosfato monosodico è di 4/1. Questi sali sono facilmente filtrabili, ma difficilmente riassorbibili. Nel lume vengono titolati dagli H^+ prodotti dalla cellula, ritrasformati in acidi e poiché il grado di dissociazione dipende dal pK dell'acido stesso, gran parte degli H^+ rimangono confinati nella molecola ed eliminati.

Produzione ed eliminazione dell'acidità titolabile

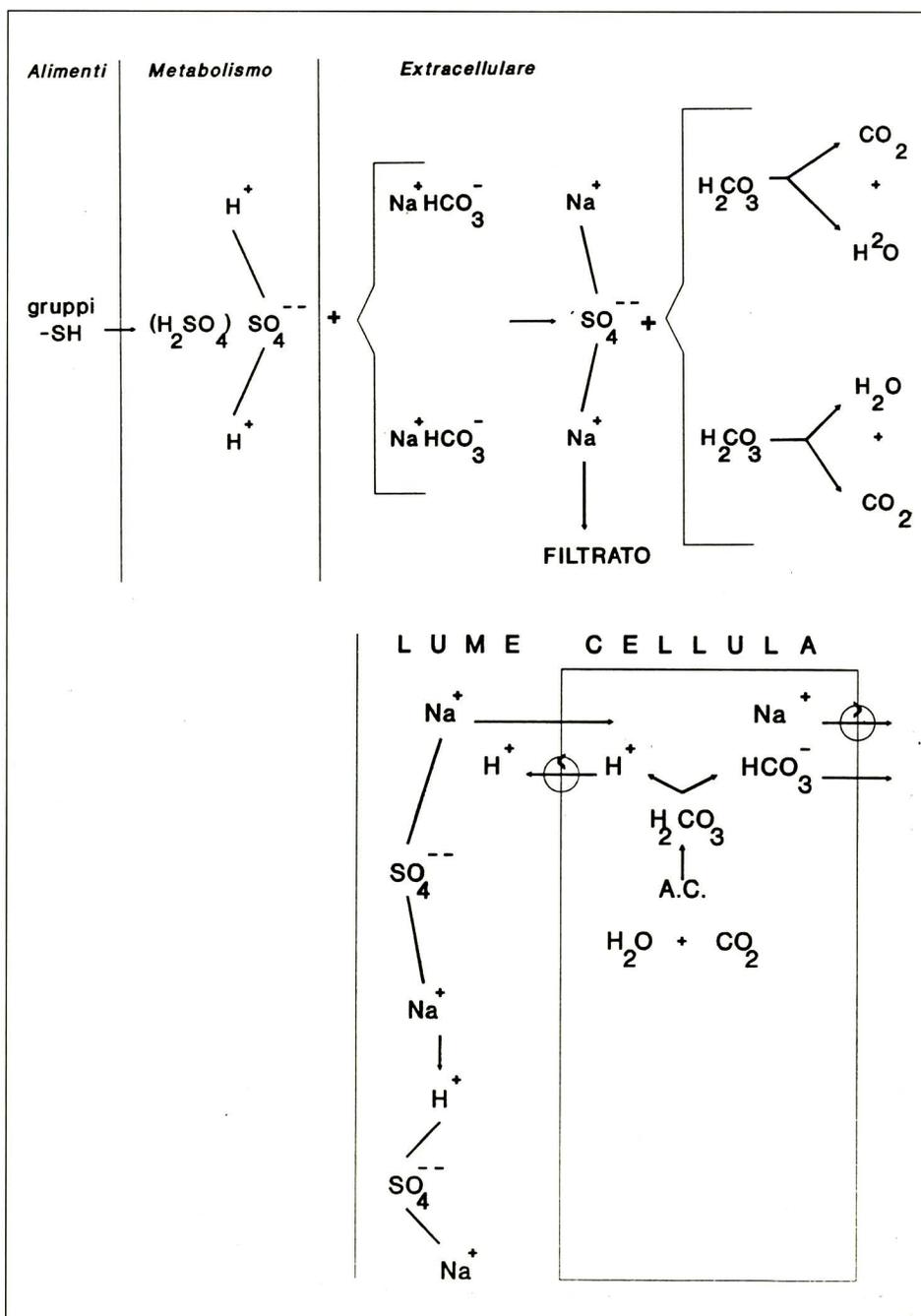
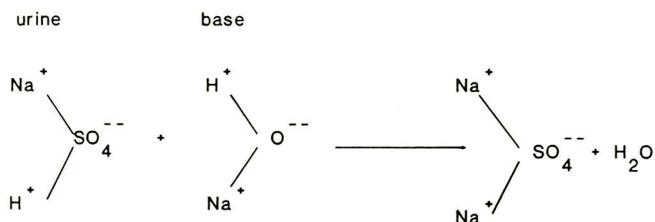
Gli anioni fosfato, solfato, ecc. sono gli stessi che hanno liberato gli H^+ metabolici e vengono titolati dagli stessi idrogenioni. La reazione, *in vivo*, non è stechiometrica; il pH urinario non scende a valori così bassi da permettere l'eliminazione di acido fosforico, solforico, ecc. Questi acidi vengono eliminati rispettivamente come NaH_2PO_4 e NaHSO_4 , quindi ogni 5 H^+ prodotti, 2 vengono trattenuti, quindi non tutti gli HCO_3^- dissipati all'inizio della reazione vengono rigenerati.

Questo tipo di acidità viene definita "Titolabile" perché la sua entità può es-

sere facilmente valutata *in vitro* riproducendo in provetta le stesse reazioni, in-

vertite nella direzione, che avvengono a livello del tubulo.

in vitro



(7) la massima acidità raggiungibile dell'urina ha pH = 4.4

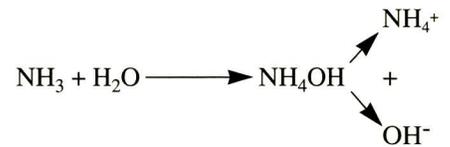
Fig. 6

Produzione di ammoniaca

L' HCO_3^- che origina dalla dissociazione intracellulare dell' H_2CO_3 , può essere recuperato dall'organismo se viene legato ad una base che deve necessariamente provenire dal lume (scambio $\text{H}^+ \longleftrightarrow \text{Na}^+$) perché quelle confinate nella cellula sono quantitativamente estremamente scarse e/o comunque lega-

te a gruppi anionici che dovrebbero essere metabolizzati a gruppi neutri prima che la base possa essere utilizzata a questo livello. Le basi, (rappresentate in prevalenza dal Na^+) non sono più presenti nel lume perché tutte scambiate. Rimane il sodio legato al cloro sotto forma di sale neutro (NaCl). Se l'accettore dell' H^+ fosse il cloro, come avviene a livello gastrico, vi sarebbe recupero di HCO_3^- e produzione di HCl . L'acido cloridrico è un acido forte, altamente dissociato con

una $[\text{H}^+]$ che porterebbe il pH urinario a valori nettamente inferiori a 4.4 (massima acidità delle urine). Poiché questa via non è percorribile, l'organismo deve sintetizzare una base per scambiarla con il Na^+ contenuta nel sale neutro. Specifici sistemi enzimatici, particolarmente attivi in corso di acidosi metabolica, facilitano la captazione di diversi aminoacidi, in particolare della glutamina, da parte delle cellule tubulari (segmento prossimale e distale). La glutamina viene metabolizzata ad acido alfa chetoglutarico (8) e a 2 molecole di NH_3 . L' NH_3 è un gas che in soluzione acquosa presenta le stesse caratteristiche degli idrossidi alcalini, ossia si comporta come una base forte:



A livello cellulare si realizza un equilibrio tra ammoniaca e suo radicale acido regolato dal pH intracellulare:



Per valori di pH intracellulare di 7.30 il rapporto $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ è di circa 1/100 e l' NH_3 che diffonde fuori dalla cellula viene immediatamente ricostituito dai depositi di ammonio. Il gas ammoniaca è un gas ed esercita una pressione parziale ($p\text{NH}_3$) che è tanto maggiore quanto minore è la $[\text{H}^+]$ intracellulare. Poiché gli H^+ prodotti dalla cellula vengono liberati nel lume dove possono raggiungere concentrazioni circa 1.000 volte superiori, la $p\text{NH}_3$ sarà enormemente inferiore in sede luminale e l' NH_3 potrà defluire dal luogo di produzione al lume del tubulo. L'elevata concentrazione idrogenionica,

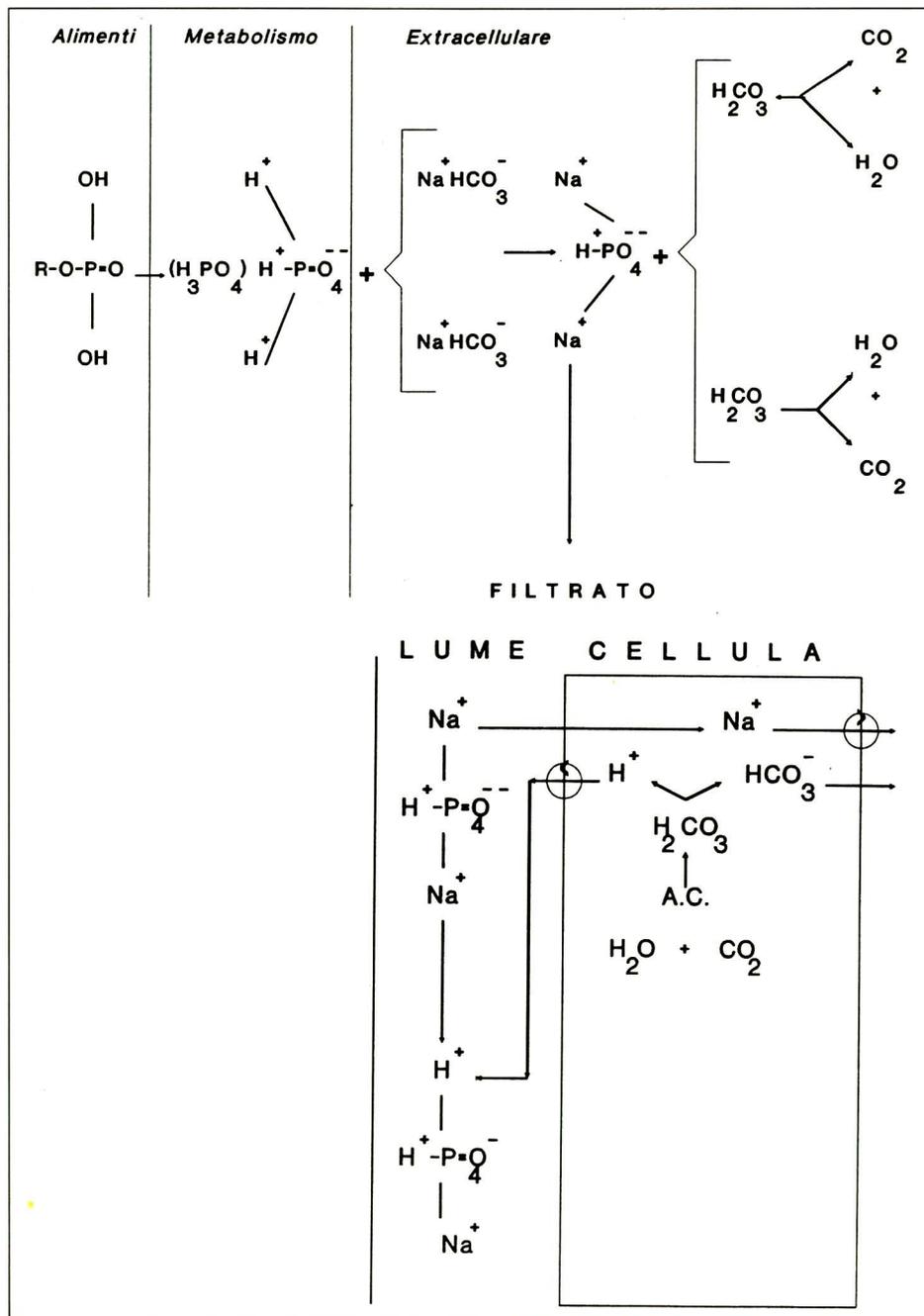


Fig. 7

(8) l'acido alfa chetoglutarico o viene immesso nel ciclo di Krebs ed ossidato a CO_2 e H_2O oppure convertito in fosfo-enolpiruvico e successivamente in glucosio. Entrambe le vie sintetizzano prodotti neutri e la reazione non si stoppa.

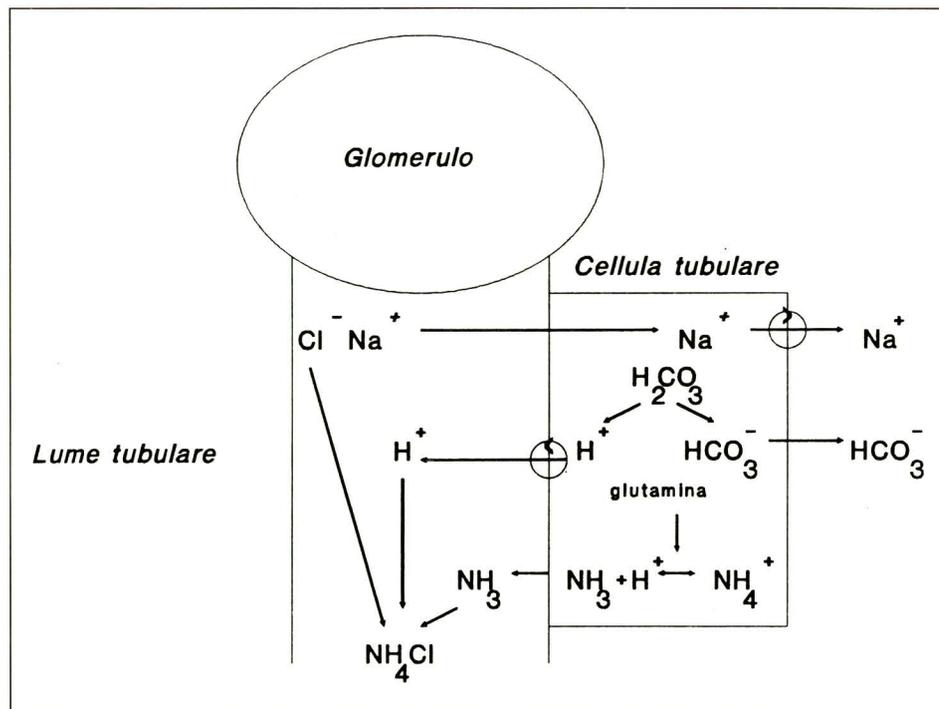


Fig. 8 - Produzione di ammoniaca

ossia il basso pH urinario (9) spingono alla formazione di NH_4^+ ione non gassoso, idrosolubile, non diffusibile. Nel lume l'accumulo di NH_4^+ stopperebbe la reazione se i cationi non venissero neutralizzati dal Cl^- fornito dal sale neutro $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$. Il sale neutro prodotto (NH_4Cl) contiene nella sua molecola un idrogenione che viene definitivamente allontanato (Fig. 8).

(9) la coppia $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$ ha un $\text{pK} = 9.30$, quindi ad un pH di 9.30 l'ammoniaca sarebbe al 50% sotto forma di NH_3 ed al 50% sotto forma di NH_4^+ . Poiché l'urina ha sempre un pH più basso, la coppia è presente esclusivamente in forma ionizzata (NH_4^+).

BIBLIOGRAFIA

1. Bartoli E. La medicina Internazionale n° 26 Giugno 1979.
2. Brenner BM, Rector FC Jr. The Kidney W.B. Philadelphia: Saunders Company 1991.
3. Borgia MC, Luciani C, Speciale G. I Disturbi Connessi al Contenuto Corporeo di Acqua, Sodio e Potassio. Torino: Stampa Medica Febbraio 1990.
4. Collins DR. Illustrated Manual of Fluid and Electrolyte Disorders. Philadelphia: J.B. Lippincott Company 1976.
5. Davenport H.W. The ABC of acid-base chemistry. University of Chicago 1969.
6. Garella S, Gallieni M. Problem Solving. Milano:Wichtig Editore 1989.
7. Goldeberger E. A Primer of water, electrolyte and acid-base syndromes. S.E.U. 1974.

8. Grassi V, Sorbini CA. L'Equilibrio acido-base in medicina. Medicina illustrata n. 15 anno IV Settembre. Il Pensiero Scientifico 1973.
9. Maschio G. Il metabolismo elettrolitico e minerale nelle malattie renali. Padova: Piccin Edit. 1980.
10. Minetti L, Colussi G, De Ferrari ME, Rombola G. Esplorazione Funzionale del Tubulo Renale. Milano: Wichtig Editore 1992.
11. Ole Sigggaard-Andersen. The Acid-Base Status of the Blood MunKsgaard-international. Copenhagen: Booksellers & Publishers Limited 1971.
12. Petrella E. Le basi fisiopatologiche degli squilibri idroelettrolitici e acido-base. McGraw-Hill Libri Italia 1990.
13. Rose D.B. Fisiologia clinica dell'equilibrio acido-base e dei disordini elettrolitici. McGraw-Hill Libri Italia 1991.