



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Chirurgiche**

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
MEDICHE, CLINICHE E SPERIMENTALI
INDIRIZZO: SCIENZE NEFROLOGICHE
CICLO XXI

**Differenza Anioni Cationi e
Bilancio Idrogenionico nell'uomo
Nuovi concetti nello studio Clinico
dell'Equilibrio Acido – Base**

Direttore della Scuola:

Ch.mo Prof. Antonio TIENGO

Supervisore:

Ch.ma Prof. Angela D'ANGELO

Dottorando:

Roberto MIONI

RIASSUNTO.

I dati chimico - clinici relativi allo studio dell'EAB nei soggetti normali o portatori di varie patologie, sono stati interpretati in accordo con i seguenti principi:

- 1) Legge dell'Elettroneutralità
- 2) Acidità Titolabile Netta in accordo con il principio operativo di Titolazione a pH 7.40.
- 3) Differenza Anioni - Cationi intesi come radicali Acidi / radicali Basici, per la misura reale del bilancio di H^+ ioni.
- 4) Organo specificità degli emuntori nei riguardi degli Acidi / Basi non metabolizzabili (Rene), degli Acidi / Basi metabolizzabili (Metabolismo Intermedio), dell'Acido Carbonico / CO_2 (Polmone).
- 5) Misura *netta* di Acidità / Basicità Titolabile ottenuta sempre dalla differenza Anioni - Cationi non metabolizzabili e Anioni - Cationi metabolizzabili.

L'applicazione alla ricerca clinica delle metodologie basate su questi principi ha portato alla conclusione:

- a) che la produzione endogena di Acidità / Basicità netta deriva dal bilancio tra la produzione endogena di H_2SO_4 e l'assorbimento intestinale di Basicità netta, quest'ultima sotto forma di sali alcalini di acidi metabolizzabili e dell'acido carbonico ($RCOONa$; $NaHCO_3$).
- b) che l'escrezione urinaria di Acidità / Basicità netta è rappresentata ancora dalla differenza tra $2SO_4^{2-}$ urinario e Cationi - Anioni non metabolizzabili escreti con le urine.
- c) che infine il bilancio netto corporeo di Acidità / Basicità si calcola dalla sola differenza tra Base assorbita dall'intestino ed Base escreta con le urine,

entrambe misurate dalla differenza Cationi - Anioni non metabolizzabili, escludendo l'anione SO_4^{2-} e gli anioni organici (metabolizzabili).

I risultati ottenuti sono in armonia con le osservazioni di Oh ed escludono che nella maggior parte dei casi di IRC esista un bilancio Acido corporeo positivo.

SUMMARY.

Pathophysiological and clinical investigations on A/B turnover in man have been carried out in the light of the law of the Electroneutrality, the Anion - Cation difference theory that allows us to calculate the net amount of H^+ ions actually donated to or removed from ionic solutions. The organ - specific removal of non - metabolizable, metabolizable and Carbonic acid(ity), on the part of the kidney, intermediate metabolism and the lung, respectively, has also been defined. From the general equation of net Titratable Acid (TA), as measured by the overall Cation - Anion difference, a series of equations have been derived, relevant to Endogenous Non - metabolizable (inorganic) Acid Production (NEAP) and its renal excretion. These equations allow us to conclude that: 1) the only net effective Titratable Acid production results from difference between endogenous H_2SO_4 generation and intestinal Alkali absorption, the latter being measured as inorganic Cation - Anion difference. 2) The renal Excretion of Net Acid (NEAE) is also given by the difference between the urinary SO_4^{2-} and Base excretion, the latter being calculated as Cation - Anion difference, too. As a consequence, the whole body net Acid / Base balances (NAb(W) / NBb(W)) have been obtained from the difference between the intestinal Base absorption and urinary Base excretion, SO_4^{2-} being disregarded, due to its zero balance.

According to Oh, these Acid / Base balances tend to zero. This demonstrates that the bodily Acid retention does not take place even with the western diets, whose acid loading exceeds 40 mEq/day.

INTRODUZIONE.

Con il termine di omeostasi si intende lo stato di costante composizione dell'ambiente interno dell'organismo [1]. Ciò si verifica nel contesto di un continuo ricambio sia della componente idrica corporea che dei suoi vari soluti. Tra questi, sono i cationi H^+ (idrogenioni) a condizionare l'omeostasi Acido - Base.

La fisiologia del ricambio Acido - Base studia infatti l'apporto, l'eliminazione, la ritenzione, la concentrazione ed i flussi degli H^+ ioni e degli OH^- ioni titolabili, indipendentemente dalla natura chimica delle molecole (acidi e basi di Brønsted coinvolte) [2].

Quando il fisiologo del ricambio Acido - Base (AB) si interessa alle categorie degli acidi e delle basi di Brønsted, egli viene a contatto con la biochimica del ricambio AB. Nel momento in cui il fisiologo si interessa agli organi che producono ed eliminano tali sostanze, egli viene a contatto con la Biologia e la Medicina.

La biochimica del ricambio Acido - Base è interessata alla composizione dei fluidi e dei tessuti dell'organismo, nonché a quella degli alimenti che compongono la dieta, intesa come apportatrice di fattori acidificanti e alcalinizzanti. La biologia, infine, si interessa alla differente specializzazione degli organi emuntori sia degli H^+ ioni che delle molecole che li rilasciano. Negli ultimi 30 anni sono andati sviluppandosi, soprattutto grazie alla Scuola Scandinava [3], alcuni concetti in parte ereditati dalla elaborazione teorico - sperimentali sull'Equilibrio Acido - Base (EAB) dei primi 60 anni del secolo scorso [4, 5, 6, 7], in parte elaborati de novo [3]. E' stata infatti acquisita una più razionale interpretazione del concetto di acidità titolabile (TA) e dei substrati da cui si genera. Si è inoltre definita la competenza organo specifica della sua eliminazione [8].

Tutto ciò ha portato a modificare l'interpretazione dell'impatto acidogeno delle diete in uso nei Paesi occidentali. E' venuta inoltre a ridimensionarsi anche l'importanza dell'insufficienza renale nel determinare l'accumulo cronico corporeo di acidità non carbonica. E' stato inoltre possibile riconsiderare le modalità del comportamento renale in corso di acidosi acute, quali per esempio quella diabetica [5] e delle Acidosi Tubulari Renali (ATR) [9].

Lo scopo di questa Tesi è stato di passare in rassegna tutti gli aspetti esposti in precedenza e di valutarne la corretta applicazione clinica.

a) CONSIDERAZIONI TEORICHE.

Prima, tuttavia, di passare all'interpretazione della fisiologia e della patologia del ricambio Acido - Base, è conveniente definire i principi teorici che presiedono all'interpretazione dei dati di misura sperimentale ottenibili nelle diverse condizioni di fisiologia e patologia del bilancio A - B, nell'uomo.

Tutte le equazioni che verranno citate nel testo sono raccolte in ordine di progressione logica nella Appendice. Esse derivano dall'equazione generale, che definisce il concetto di Acidità Titolabile tramite operazioni semplicemente aritmetiche.

1) LEGGE DELLA ELETTRONEUTRALITA'.

Ogni ipotesi in contrasto con questa Legge va scartata. In una soluzione acquosa di ioni, il numero delle cariche negative degli anioni è uguale al numero delle cariche positive dei cationi. Qualora il numero delle cariche cationiche sia superiore al numero delle cariche anioniche (GAP Anionico), è implicita l'esistenza di altre cariche anioniche non misurate presenti in quantità tale da pareggiare la differenza tra anioni e cationi. Lo stesso vale quando le cariche anioniche superano quelle cationiche (GAP Cationico).

2) ACIDI E BASI DI BRØNSTED vs. RADICALI ACIDI E RADICALI BASICI.

La ben nota definizione di Acido e Base secondo Brønsted esprime una qualità della molecola, che si riferisce alla sua potenzialità di cedere o, rispettivamente, di accettare H^+ ioni, in condizioni di temperatura e forza ionica prestabilite. Al contrario per radicale acido si intende l'anione residuo dell'acido corrispondente, il quale ha perso il proprio H^+ ione, acquisendo una carica negativa per ogni mEq di H^+ rilasciato. Il radicale acido, pertanto, è un anione (base di Brønsted), le cui cariche negative indicano la quantità di H^+ ione realmente cedute all'ambiente [4, 6, 8]. Per radicale basico, si intende ogni catione come residuo di un ossidrile (NaOH, KOH, etc.) dopo la perdita del relativo gruppo ossidrilico OH^- . I cationi dei metalli alcalini e alcalino - terrosi sono dunque radicali basici. Anche l' NH_4^+ può considerarsi, oltre che un acido debole di Brønsted (definizione qualitativa), anche un radicale basico derivante dall'ossidrile NH_4OH , dopo il rilascio del gruppo OH^- (definizione quantitativa). La somma totale delle cariche positive dei cationi indica la quantità dei gruppi OH^- rilasciati nell'ambiente [4, 6, 8].

Poiché i gruppi OH^- reagiscono con gli H^+ ioni, formando molecole di H_2O , i cationi, radicale basici, si sostituiscono con le loro cariche positive alle cariche positive degli H^+ ioni, eliminati irreversibilmente.

La differenza tra le cariche negative degli anioni e le cariche positive dei cationi di una soluzione rappresenta il bilancio H^+ ionico effettivo della soluzione stessa: bilancio acido positivo se prevalgono gli anioni (eccesso di H^+ sugli OH^-); bilancio acido negativo se prevalgono i cationi sugli anioni (eccesso dei gruppi OH^- sugli H^+).

3) LA DIFFERENZA ANIONI - CATIONI E LA ACIDITA' E BASICITA' TITOLABILI.

In una soluzione salina, quale per esempio **l'urina**, gli ioni si distribuiscono in accordo con la Legge dell'Elettroneutralità:

eq. 1) $\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ = \text{Cl}^- + n\text{tP}^{n-} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^- + \text{HCO}_3^-$; mEq; pH attuale;

dove A_m^- = anioni metabolizzabili, "n" = valenza del tP al pH della soluzione e "t" = totale.

Se, per esempio, la soluzione è acida (pH < 7.40) essa può essere titolata con NaOH fino a pH 7.40, ottenendosi così:

eq. 2) $\text{TA}_{\text{tot}} + \text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ = \text{Cl}^- + 1.8\text{tP}^{1.8-} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^- + \text{HCO}_3^-$; mEq; pH di riferimento 7.40;

dove TA_{tot} indica l'Acidità Titolabile totale netta. Anche una piccola parte di NH_4^+ viene titolata; la valenza del tP aumenta a -1.8; la valenza di A_m^- viene ottenuta per differenza conoscendo il valore di TA_{tot} e la valenza di tutti gli altri ioni, calcolata a pH 7.40.

Risolviendo l'eq. 2) per TA_{tot} si ottiene:

$$\text{eq. 3) } TA_{tot} = Cl^- + 1.8tP^{1.8-} + 2SO_4^{2-} + A_m^- + HCO_3^- - Na^+ - K^+ - 2Ca^{2+} - 2Mg^{2+} + - NH_4^+; \text{ mEq; pH 7.40.}$$

Dalla eq. 3) si evince che la TA_{tot} esprime una quantità netta di H^+ titolati essendo la differenza tra gli H^+ ceduti all'ambiente pari alle cariche anioniche totali e quelli eliminati dall'ambiente pari alle cariche cationiche totali (Acidità - Basicità).

4) CONCETTO DI ORGANOSPECIFICITA' NELLA ELIMINAZIONE DELLA ACIDITA' TITOLABILE (TA) TOTALE NETTA.

L'equazione 3) può essere riscritta in armonia con la organospecificità degli emuntori:

$$\text{eq. 4) } TA_{nm} = Cl^- + 1.8tP^{1.8-} + 2SO_4^{2-} - Na^+ - K^+ - 2Ca^{2+} - 2Mg^{2+} = A_{nm}^- - C_{nm}^+; \text{ pH 7.40;}$$

dove TA_{nm} indica l'Acidità Titolabile netta a contributo da acidi e basi non metabolizzabili (nm).

E' conveniente, tuttavia, per comodità d'uso, esprimere l'eq. 4) mettendo in evidenza il termine 2SO_4^{2-} , facendolo seguire, poi, dalla differenza Cationi - Anioni inorganici, come segue:

$$\text{eq. 4a) } \text{TA}_{\text{nm}} = 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^- - 1.8\text{tP}^{1.8-}) = 2\text{SO}_4^{2-} + - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-).$$

Dove C_{nm}^+ e A_{nm}^- = Cationi e Anioni non metabolizzabili. Definendo, poi, $(\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-) = \text{Base}$, potremo, in seguito, utilizzare sempre l'espressione:

$$4b) \text{TA}_{\text{nm}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}); \text{pH } 7.40;$$

TA_{nm} = Acidità Titolabile ad eliminazione, *controllata*, esclusivamente **Renale**.

Tale Base, preformata, è contenuta oltre che nelle urine, anche nei cibi, nelle feci e nei liquidi intracorporei in forma di sali alcalini di acidi metabolizzabili e di acido carbonico (R-COOK, NaHCO_3 , etc.).

Passando all'Acidità Titolabile metabolizzabile (TA_m), essa è espressa da:

$$\text{eq. 4c) } \text{TA}_m = \text{A}_m^- - \text{NH}_4^+ = \text{A}_m^- - \text{C}_m^+; \text{pH } 7.40;$$

dove A_m^- e C_m^+ indicano Anioni e Cationi metabolizzabili, ad eliminazione, *controllata*, esclusivamente da parte del **Metabolismo Intermedio**.

Infine, l'Acidità Titolabile Carbonica è espressa da:

$$\text{eq. 4d) } \text{TA}_{\text{CO}_2} \cong \text{HCO}_3^- \cong \text{tCO}_2 \times 0.95385; \text{pH } 7.40;$$

dove HCO_3^- = radicale acido dell' H_2CO_3 e 0.95385 = coefficiente di dissociazione (valenza) dell' H_2CO_3 a pH 7.40; ad eliminazione, *controllata*, esclusivamente **polmonare**.

La TA totale (TA_{tot}) è pertanto espressa da [8, 10]:

$$\text{eq.5) } \text{TA}_{\text{tot}} = \text{TA}_{\text{nm}} + \text{TA}_{\text{m}} + \text{TA}_{\text{CO}_2}; \text{ pH 7.40;}$$

od anche da:

$$\text{eq. 5a) } \text{TA}_{\text{tot}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+) + \text{HCO}_3^-; \text{ pH 7.40.}$$

Tra le varie equazioni, esistono le seguenti equivalenze:

La TA non carbonica, definita anche come NCA, è data da:

$$\text{eq. 6) } \text{NCA} = \text{TA}_{\text{tot}} - \text{HCO}_3^- = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+); \text{ pH 7.40.}$$

A sua volta, la TA_{nm} è anche data da:

$$\text{eq. 7) } \text{TA}_{\text{nm}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) = \text{TA}_{\text{tot}} - (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+) - \text{HCO}_3^-; \text{ pH 7.40,}$$

Eliminando le parentesi della parte destra estrema dell'eq. 7), questa diventa:

$$\text{eq. 7a) } \text{TA}_{\text{nm}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) = \text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{A}_m^- - \text{HCO}_3^-; \text{ pH 7.40}$$

Qualora applicata alle urine, l'eq. 7a) esprime correttamente l'escrezione netta di Acidità non metabolizzabile.

$$7b) \text{NEAE} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base})_{\text{ur.}} = (\mathbf{TA_{\text{tot}} + NH_4^+ - A_m^- - HCO_3^-})_{\text{ur.}}; \text{pH } 7.40$$

E' interessante notare che l'Escrezione renale Netta di Acidi fissi (NEAE) è definita nella Letteratura come:

$$\text{eq. 8) NEAE} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base})_{\text{ur.}} + \mathbf{A_m^-} = (\mathbf{TA_{\text{tot}} + NH_4^+ - HCO_3^-}); \text{pH } 7.40$$

L'equazione 8) esprime l'Acidità Titolabile non metabolizzabile in forma *netta* (Acidità - Basicità) e l'Acidità Titolabile metabolizzabile in forma *non netta* (solo Acidità, $\mathbf{A_m^-}$) [8].

L'equazione 8) è pertanto priva di significato fisiologico. Infatti, se si vuole esprimere l'Escrezione renale Netta della NCA, è necessario utilizzare l'equazione 6), che esprime l'escrezione *netta* sia dell'Acidità Titolabile non metabolizzabile che dell'Acidità Titolabile metabolizzabile ($A_m - NH_4^+$).

Per varie ragioni, che saranno espresse più avanti, l'equazione da utilizzare, per calcolare il bilancio corporeo di Base / Acido, è la eq. 7a), che definisce la TA_{nm} a specifica eliminazione renale.

Da quanto detto sopra, risulta che il bilancio Acido / Base di una soluzione va inteso come bilancio **netto** degli H^+ ioni, misurato dalla TA escreta dagli emuntori specifici quali il rene per la componente non metabolizzabile, il metabolismo

intermedio per la componente metabolizzabile e il polmone per la componente carbonica.

E' utile notare che, per esempio, l'acidosi diabetica viene *corretta* con la somministrazione di insulina che opera sul metabolismo dei carboidrati. Il rene ed il polmone svolgono, in queste condizioni, una funzione *compensatoria*, opponendosi alla caduta del pH ematico. Nella corrente Letteratura, invece, viene sostenuto che anche l'Acidità metabolizzabile sia esclusivamente eliminata ad opera del rene [11].

5) L'IMPATTO DELLA DIETA E DEL SUO ASSORBIMENTO INTESTINALE SULL'OMEOSTASI ACIDO - BASE.

Ogni alimento è definibile dal suo contributo in TA_{nm} , secondo la eq. 4a). Gli alimenti quali latte, carne, frutta, verdure, etc., vengono cioè definiti dal loro contenuto in cationi alcalini aproti ed in anioni inorganici, le cui valenze negative siano compatibili con il pH 7.40. In tutti gli alimenti, meno in alcuni (tab. I), i cationi alcalini prevalgono sugli anioni inorganici. Il risultante GAP Anionico rappresenta gli anioni metabolizzabili (A_m^-) in forma di sali di metalli alcalini (RCOOK, etc.) precursori del Bicarbonato. Pressoché tutti gli alimenti, pertanto, contengono una certa quantità di Basicità preformata. La metionina e la cistina delle proteine animali forniscono Solfo neutro in quantità pari ad 1.05 g / 100 g di proteine. Poiché l'assorbimento intestinale delle proteine è pari al 75% della quantità ingerita, il Solfo neutro viene assorbito nella stessa proporzione [12].

Per quanto riguarda l'assorbimento intestinale degli ioni inorganici, va notato che Na^+ , K^+ e Cl^- sono assorbiti pressoché completamente, mentre tP e Mg^{2+} , ma

soprattutto il Ca^{2+} vengono assorbiti in quantità variabili in diverse condizioni patologiche. Pertanto, nel computo della differenza $\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-$ assorbiti, il peso preponderante nel determinare l'assorbimento intestinale di Alcali va attribuito ai cationi Ca^{2+} e Mg^{2+} e all'anione Fosfato [13].

6) L'IMPATTO DEL METABOLISMO INTERMEDIO SULL'EAB.

La demolizione metabolica completa di 100 g di proteine animali comporta la produzione di 1000 mEq di anioni metabolizzabili e 1000 mEq di NH_4^+ [14], i quali entrano prevalentemente nel ciclo dell'UREA, venendone totalmente eliminati. Parte dell' NH_4^+ è tuttavia utilizzato nella sintesi della Glutamina, reagendo con l'acido α -chetoglutarico. Il processo si svolge soprattutto nel fegato dove una riduzione del pH fa aumentare la sintesi di Glutamina, mentre un aumento del pH indirizza il processo verso la sintesi dell'UREA [14]. Il Bicarbonato, che si forma dalla combustione degli anioni metabolizzabili, viene tutto ridotto ad H_2CO_3 ad opera degli ioni H^+ che si liberano nei processi di sintesi dell'urea e della Glutamina. Pertanto, dai sali metabolizzabili dell' NH_4^+ (R-COONH_4) nessuna condizione di alcalosi può crearsi, come invece preconizzato da qualche Autore [14].

Per quanto riguarda il Solfo neutro assorbito con le proteine (fig. 1), si ammette che esso venga completamente ossidato ad H_2SO_4 , acido forte totalmente dissociato, i cui H^+ ioni comportano un equivalente ed irreversibile consumo di HCO_3^- . Al contrario, gli acidi organici metabolizzabili (RCOOH), prodotti dal metabolismo dei carboidrati e dei grassi, reagiscono con il bicarbonato per produrre i rispettivi sali alcalini (RCOONa). Questi, a loro volta, vengono poi

completamente combusti restituendo in tal modo il bicarbonato consumato. In liquidi extracellulari con pH ~7.40, non esistono acidi organici, a piccolo peso molecolare, indissociati (RCOOH), dato che in genere il loro pK_a' è inferiore a 5 [15].

Va infine segnalato che nei liquidi extracellulari, come nei cibi e nelle feci, esiste un eccesso di Cationi alcalini (Na^+ , K^+ , $2Ca^{2+}$, $2Mg^{2+}$) sugli Anioni inorganici (Cl^- , $1.8tP$) pari a circa 45 mEq/L, a pH 7.40. L'eccesso di Basicità che ne consegue è controbilanciato dall'Acidità che deriva dalla dissociazione dei gruppi acidi dell'Albumina (11 - 13 mEq/L a pH 7.40) e dai circa 8 mEq/L degli ioni H^+ rilasciati dagli acidi organici a piccolo peso molecolare. Infine la neutralità completa del sangue si ottiene con l'aggiunta dei 24 mEq/L di ioni H^+ forniti dall'acido carbonico. L'Eccesso di Base (BE), che ne deriva, oscilla pertanto intorno a zero, ed il pH intorno a 7.40. In questo equilibrio, l'importanza dell'anione SO_4^{2-} è scarsa data la sua trascurabile concentrazione nel plasma del soggetto normale (fig. 2).

7) L'IMPATTO DELLA FUNZIONE RENALE SULL'EQUILIBRIO ACIDO - BASE.

Il rene elimina sia Acidità netta non metabolizzabile, espressa da $[(2SO_4^{2-})_{ur.} - Base_{ur.}]$, sia Acidità netta metabolizzabile $[(A_m^- - NH_4^+)_{ur.}]$: la prima con funzione correttiva, la seconda con funzione compensatoria. In condizione basali, l'escrezione di A_m^- è pressoché uguale a quella dell' NH_4^+ (fig. 5), sicché l'eliminazione urinaria netta di Acidità organica metabolizzabile ($RCOONH_4$) si approssima a zero [16].

Per quanto riguarda la ritenzione nell'organismo dell'Acidità rilasciata dagli acidi organici, essa viene completamente eliminata per via metabolica, per il consumo degli acidi che la producono ($\text{RCOOH} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$).

Come già detto, rimangono nei VEC solo circa 8 mEq/L di anioni organici a piccolo peso molecolare sotto forma di sali alcalini (RCOONa) e quindi di precursori di HCO_3^- . Essendo a piccolo peso molecolare, essi sono filtrati dal glomerulo, e potenzialmente persi [17].

Il 97% della loro quota filtrata, tuttavia, viene riassorbito in forma non ionica, cioè come RCOOH . Pertanto, di 1384 mEq/die filtrati ($8 \text{ mEq/L} \times 180 \text{ L/die di VFG}$), 1341 mEq vengono riassorbiti e solo circa 40 mEq sono eliminati nelle urine, in piccola parte come acidi indissociati (RCOOH), in parte maggiore come sali di NH_4^+ (RCOONH_4) e come sali alcalini (RCOONa) [17].

E' importante sottolineare che l'escrezione di anioni organici sotto forma di acidi indissociati (RCOOH) e di sali di NH_4^+ (RCOONH_4) prevengono la ritenzione degli ioni H^+ da loro rilasciati nell'organismo. Ciò è dovuto al fatto che l'escrezione di RCOOH e di RCOONH_4 è accompagnata rispettivamente da recupero di NaHCO_3 e di αKGNa_2 , destinato quest'ultimo ad essere convertito in NaHCO_3 .

La ritenzione di H^+ ioni è invece indotta dalla perdita dei sali alcalini dei rispettivi acidi metabolizzabili (RCOONa), in quanto essi rappresentano una perdita reale di precursori del NaHCO_3 . La ritenzione di H^+ avviene tuttavia solo se la quantità persa di questi sali supera la loro quantità assorbita dall'intestino (bilancio corporeo di alcali negativo) [18]. In questo caso, e soltanto in questo caso, gli acidi metabolizzabili endogeni possono indurre ritenzione acida. In condizioni patologiche, tuttavia, qualora si instauri una iperproduzione di acidi organici (per

esempio i chetoacidi nel diabete scompensato), non solo si verifica un incremento dei rispettivi sali coniugati, a scapito del Bicarbonato, ma il sovraccarico tubulare indotto dalla loro eccessiva filtrazione glomerulare, superando la capacità renale di produrre TA e NH_4^+ , determina irreversibile perdita di Alcali (Tab. V) [5].

Quanto detto per gli acidi metabolizzabili endogeni vale anche per gli acidi endogeni non metabolizzabili, presenti nei VEC come sali di metalli alcalini e come tali filtrati dal glomerulo dopo che i rispettivi acidi (H_2SO_4 , acido Urico, etc.) hanno reagito irreversibilmente con il bicarbonato. Il recupero di quest'ultimo è ottenuto soltanto se, per esempio, l' Na_2SO_4 filtrato viene eliminato come $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, o mediante produzione di acidità titolabile fosfato - correlata. Nel primo caso l'anione SO_4^{2-} , escreto, è sostituito dall'anione metabolizzabile αKG^{2-} , che viene riassorbito come $\alpha\text{KG}(\text{Na})_2$, nel secondo caso sostituito direttamente da NaHCO_3 [19].

8) IL BILANCIO CORPOREO TOTALE DI BASE.

Nella Letteratura, in genere, il carico corporeo di acidità è attribuito alla produzione endogena di H_2SO_4 e degli Acidi Organici, misurati per titolazione secondo il metodo di Van Slyke e Palmer [20]. Poiché l' H_2SO_4 e gli Acidi Organici sono entrambi di origine endogena, la loro produzione può essere desunta solo dalla escrezione dei rispettivi anioni, purché la loro concentrazione plasmatica sia costante. Ciò che viene misurato è infatti l'escrezione degli anioni SO_4^{2-} (fig. 3) e degli Anioni Organici (A^-_m) (fig. 4). Questi ultimi sono considerati non come Basi di Brønsted ma come radicali acidi, i cui H^+ ioni siano rimasti nell'organismo. Per quanto riguarda l'escrezione degli Anioni Organici, va tuttavia ripetuto che nessuna ritenzione di acidità, secondaria alla loro perdita, può esistere, qualora

essi vengano eliminati dal rene come acidi indissociati (RCOOH) o come sali di NH_4^+ (RCOONH_4) (fig. 5) [16, 20].

Il carico netto di acidità endogena così prodotta (NEAP) risulta allora correttamente espresso da:

$$\text{eq. 9) NEAP} = (2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs.}; \text{pH } 7.40},$$

anziché, in modo scorretto, come [20]:

$$\text{eq. 9a) NEAP} = (2\text{SO}_4^{2-} + \mathbf{A_m^-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs.}; \text{pH } 7.40}.$$

L'espressione $\text{Base}_{\text{abs.}}$ indica appunto la misura della Basicità assorbita dall'intestino (abs.) sotto forma di $\text{NaHCO}_3 + \text{RCOOK}$, che risulta dalla differenza $(\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+}) - (\text{Cl}^- + 1.8\text{tP})$. Per quanto concerne l'eliminazione del carico acido ad opera del rene (NEAE), nella Letteratura corrente viene usata l'eq. 8), intesa come espressione **dell'escrezione netta totale degli acidi fissi (metabolizzabili + non metabolizzabili)**.

Per quanto riguarda il bilancio corporeo totale di Acidità (NAb(W)), definito in termini generici come:

$$\text{eq. 10) NAb(W)} = \text{NEAP} - \text{NEAE}, \text{ mEq/die; pH } 7.40,$$

esso si riferisce esclusivamente alla sola acidità **non metabolizzabile**, sia quando venga espresso dalla equazione correntemente usata:

$$\text{eq. 11) NAb(W)} = [(2\text{SO}_4^{2-} + \mathbf{A}_m^-)_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs}}] - [(\mathbf{TA} + \mathbf{NH}_4^+ - \mathbf{HCO}_3^-)_{\text{ur.}}]; \text{pH } 7.40.$$

sia dalla equazione:

$$\text{eq. 11a) NAb(W)} = [(2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs}}] - [(\mathbf{TA} + \mathbf{NH}_4^+ - \mathbf{A}_m^- - \mathbf{HCO}_3^-)_{\text{ur.}}]; \text{pH } 7.40.$$

Aggiungendo all'eq. 11a) la stessa quantità \mathbf{A}_m^- , sia a carico del primo (NEAP) che del secondo termine (NEAE), si ottiene l'eq. 11).

Nella eq. 11), NEAP e NEAE appaiono pertanto entrambi sovrastimati proprio della stessa quantità pari ad \mathbf{A}_m^- (vedi fig. 7, "METODO CLASSICO" v.s. "CATIONI-ANIONI"). Al contrario, i valori di NAb(W) ottenuti sia con la 11) che con la 11a) sono fra di loro uguali (fig. 7, "DELTA = 1.8") [21].

Oltre ad essere fisiologicamente corretta, l'equazione 11a) è anche vantaggiosa, in quanto può essere a sua volta riadattata, in armonia con l'eq. 7b) (vedi pag. 11), come segue:

$$\text{eq. 12) NAb(W)} = [(2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs}}] - [(2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{ur.}}]; \text{pH } 7.40.$$

Infatti, dell'eq. 7b), viene utilizzato il termine equivalente $(2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base})_{\text{ur.}}$.

Poiché la generazione di SO_4^{2-} è desunta dalla sua escrezione urinaria (fig. 3), il suo bilancio diventa uguale a zero [21]. L'equazione 12), pertanto, viene semplificata come segue:

$$\text{eq. 12a) NAb(W)} = \text{Base}_{\text{ur}} - \text{Base}_{\text{abs}}; \text{pH } 7.40, \quad \text{quando } \text{Base}_{\text{ur}} > \text{Base}_{\text{abs}}.$$

Oppure:

eq. 12b) $NBb(W) = Base_{abs} - Base_{ur}$; pH 7.40, quando $Base_{abs.} > Base_{ur.}$,

dove $NBb(W)$ sta per bilancio totale corporeo di Alcali.

Si può concludere pertanto che il bilancio Acido - Base corporeo non richiede né la misura dell'anione SO_4^{2-} né tantomeno quella degli Anioni Organici urinari, ma soltanto la misura, negli alimenti, feci e urine, di $Na^+ + K^+ + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} - Cl^- + - 1.8tP$, a pH 7.40.

Poiché l'Assorbimento Intestinale (A.I.) della basicità viene calcolato, nei cibi ingeriti, nelle feci e nel plasma dalla differenza $C_{nm}^+ - A_{nm}^-$, è allora corretto che la stessa misura venga eseguita anche nelle urine. In effetti nel calcolo di un bilancio è necessario che "entrate e uscite" siano espresse sempre dallo stesso termine, nel nostro caso dalla differenza Cationi - Anioni inorganici, misurabili e misurati negli alimenti, feci, plasma e urine [21].

Infine, il fatto che in Letteratura venga utilizzata l'equazione 11) ed ignorata l'eq. 11a), ha condizionato il giudizio sulla entità del carico acido delle diete occidentale, considerandola superiore al suo valore reale [11].

b) METODI DI DOSAGGIO.

Gli ioni organici ed inorganici, Solfati compresi, sono stati misurati sia nel sangue che nelle urine. Nei cibi e nelle feci, previa digestione con acido nitrico, o con acido Solforico ed H_2O_2 , sono stati dosati soltanto gli ioni inorganici, con l'esclusione del solo Solfato [20].

Altri Autori hanno eseguito queste stesse misure dopo combustione ed incinerazione delle feci e degli alimenti [7].

I metodi di dosaggio per i Lavori pubblicati dagli anni '60 in poi del secolo scorso, sono quelli "standard" della Chimica Clinica, tuttora in uso o di poco variati. Ciò vale per gli ioni Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , tP, SO_4^{2-} ed NH_4^+ . Per gli altri cationi organici, diversi dall' NH_4^+ è stata eseguita, su urina previamente alcalinizzata, titolazione da pH 10 a pH 7.40, usando HCl come titolante, secondo il metodo di Goldberg [22]. Gli anioni organici urinari sono stati misurati, in urine precedentemente acidificate, per titolazione da pH 2.7 al pH proprio del campione, secondo la tecnica di Van Slyke e Palmer [20]. Quest'ultimo metodo è stato tuttavia criticato per le implicite sorgenti di errore ad esso connesse [23, 24]. Così pure è stato osservato che ulteriori errori vengono commessi qualora, come già detto, non vengano misurati anche i Cationi Organici diversi dall' NH_4^+ [22].

Per ovviare a questi errori, è stato proposto che gli Anioni Organici vengano calcolati, nelle urine, come segue [8]:

$$\text{eq. 13) } [A^-]_{\text{ur}} = [\text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-]_{\text{ur}} - [2\text{SO}_4^{2-} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - A_{\text{nm}}^-)]_{\text{ur}}; \text{ pH 7.40.}$$

Ciò si ottiene conoscendo TA_{tot} e tutti gli altri ioni, ottenuti per misura diretta. A differenza del metodo di Van Slyke, applicabile alle sole urine, l'eq. 13) può essere utilizzata anche nel sangue, dove TA_{tot} è sostituita da BE (Base Excess), l' NH_4^+ non è misurabile e l' HCO_3^- (TA_{co_2}) assume un valore costante pari a 24 mEq/L.

E' evidente, allora, la maggiore utilità delle eq. 12a) e 12b), dalle quali sono scomparsi A_m^- , NH_4^+ ed SO_4^{2-} , anziché le eq. 11) e 11a) nelle quali tutti questi ioni sono presenti.

Mentre il bilancio A-B, eseguito nel sangue e nelle urine, implica dosaggi rapidi e semplici di tutti gli ioni coinvolti, il bilancio corporeo totale Acido / Base implica analisi della composizione ionica e proteica delle diete, che devono essere mantenute costanti nel tempo. La raccolta delle feci è ancor più problematica, data la possibile irregolarità dell'alvo per quantità di feci espulse e per frequenza di evacuazioni [23]. E' inoltre necessario che si verifichi la corrispondenza tra dieta assunta e produzione fecale, problema risolto con la somministrazione di marcatori della dieta del tipo rosso carminio, espulsi con le feci. Il soggetto studiato deve inoltre soggiornare in stanze metaboliche per lunghi periodi. Alimenti e feci vengono poi sottoposti a digestione ed omogeneizzazione per ottenere un substrato liquido ed omogeneo dove eseguire i dosaggi degli ioni inorganici [20]. L'alternativa è sottoporre dieta e feci a combustione in muffola con incinerazione. In questo processo i metalli alcalini si trasformano in ossidi basici (Base forming elements) ed i non metalli in ossidi acidi (Acid forming elements) [25].

Quando dieta e feci vengono digerite ed omogeneizzate, il loro contributo di Basicità Titolabile viene misurato dalla differenza Cationi - Anioni inorganici. Nel caso di incinerazione, invece, la basicità titolabile è misurata sia dosando chimicamente Anioni e Cationi inorganici, non considerando il SO_4^{2-} , oppure per titolazione diretta della soluzione ottenuta, diluendo le ceneri di combustione per misurarne la prevalente acidità o basicità (Ash - TA) [26].

Tutti i procedimenti sopra esposti, atti a calcolare il bilancio corporeo di Base/Acido mediante misure dirette su feci e dieta, non solo presentano difficoltà metodologiche, ma richiedono anche tempo e mezzi che sono proibitivi per studi clinici usuali. Infine, la possibilità di commettere errori aumenta con l'aumentare dei passaggi procedurali da eseguire.

c) METODI ALTERNATIVI PER LA MISURA DELL'ASSORBIMENTO INTESTINALE DI BASE.

Nel 1989 Oh pubblicava un Lavoro intitolato "A New Method for Estimating G-I Absorption of Alkali" [23], in cui metteva in evidenza, utilizzando dati della Letteratura, come esista una eccellente correlazione tra Cationi ed Anioni inorganici assorbiti dall'intestino e la loro escrezione urinaria. L'assorbimento intestinale di alcali era calcolato per differenza tra il contenuto di Cation ed Anioni inorganici misurati direttamente nella dieta e nelle feci. La differenza tra Cation e Anioni assorbiti (Dieta - Feci) era indicata come "alkali absorption", perfettamente uguale alla "urinary alkali excretion", entrambe misurate e calcolate come differenza tra Cationi e Anioni inorganici, ($C_{nm}^+ - A_{nm}^- = Na^+ + K^+ + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} - Cl^- - 1.8tP$). La correlazione tra escrezione e assorbimento presentava una $R = 0.99$ ed un coefficiente di regressione pari ad 1, con intercetta pari a zero (fig. 9). Tale correlazione non solo era valida in condizioni basali di equilibrio metabolico, ma anche durante somministrazione cronica di sostanze acidificanti quali l' NH_4Cl , od alcalinizzanti come $NaHCO_3$ o $KHCO_3$. In questo caso, le misure dovevano essere fatte almeno 6 giorni dopo l'inizio della somministrazione. Tuttavia, anche durante i primi 6 giorni la correlazione tra Alcali assorbito ed Alcali escreto era

sempre molto elevata, passando da una $R = 0.99$ ad una $R = 0.97$ ($R^2 = 0.98$ e 0.94 rispettivamente). Come conclusione, l'Autore sosteneva che l'assorbimento intestinale di Alkali (Base), derivato dalla corrispondente escrezione urinaria, è affidabile, semplice ed esente dagli errori impliciti nell'esecuzione dei bilanci oro - fecali. Altri Autori hanno potuto confermare tali conclusioni [27].

Nel 1995, Remer e Manz pubblicavano un Lavoro intitolato "Potential Renal Acid Load of Food and its Influence on Urine pH" [28]. Gli Autori proponevano di valutare la "Net Acid Excretion" (NEAE), partendo dal carico acido assorbito dalla dieta nell'assunto che esista uguaglianza tra assorbimento ed escrezione urinaria di Anioni e Cationi inorganici. Il carico acido, definito dagli Autori come PRAL (Potential Renal Acid Load), è costituito dall' H_2SO_4 generato dal Solfo neutro, contenuto nelle proteine ingerite, in quantità pari a 0.66 mEq/g di proteine assorbite. L'assorbimento intestinale di proteine, come già detto, è pari al 75% della quota ingerita. La frazione assorbita dell'apporto dietetico degli altri ioni inorganici viene calcolata come segue: $0.95 Na^+$, $0.80 K^+$, $0.25 2Ca^{2+}$, $0.32 2Mg^{2+}$, $0.95 Cl^-$, $0.63 1.8tP$, pH 7.40. La quantità di riferimento dei differenti ioni della dieta viene desunta, per ciascun alimento, da tabelle contenenti la composizione ionica media dei vari alimenti [29]. E' possibile, in tal modo, calcolare la quantità assoluta di ciascun Catione ed Anione, assorbito dall'intestino. Il carico acido netto assorbito risulta pertanto espresso come segue:

$$\text{eq. 14) PRAL} = 2SO_4^{2-} - \text{Base}_{\text{abs.}}$$

Per l'assunto che anche l'escrezione urinaria degli ioni inorganici sia uguale al loro assorbimento intestinale, avremo ancora che:

$$\text{eq. 15) NEAE} = (2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{ur.}}$$

E' quindi evidente che Remer e Manz partono dalla composizione ionica della dieta per desumere la composizione ionica delle urine. Al contrario Oh parte dalla escrezione urinaria degli ioni inorganici per desumere il loro assorbimento intestinale. Entrambe le conclusioni sono basate sullo stesso assunto per cui l'assorbimento intestinale degli ioni inorganici è uguale alla loro escrezione urinaria. Per quanto riguarda il ruolo acidificante degli acidi organici, esso si esplica, come già detto, solo se questi vengono eliminati come sali di Cationi alcalini (RCOONa). L'escrezione urinaria di questi sali, essendo tuttavia misurata con la differenza Cationi - Anioni inorganici, esime dal dosare i corrispondenti anioni organici per titolazione secondo Van Slyke e Palmer.

d) NOTA PRATICA SUI METODI GENERALI DI CALCOLO.

Per utilità pratica, le equazioni da utilizzare per il calcolo dei parametri fondamentali necessari per le indagini cliniche sull'EAB sono le seguenti. Esse sono riportate in modo esplicito nell'Appendice e nelle pagine seguenti del Testo:

- 1) **NEAP va calcolata con l'eq. 9), pag. 17 del Testo;**
- 2) **NEAE va calcolata con l'eq. 7b), pag. 11 del Testo;**
- 3) **NAb(W) va calcolata con l'eq. 12a), pag. 18 del Testo;**
- 4) **NBb(W) va calcolata con l'eq. 12b), pag. 19 del Testo;**

- 5) TA_{nm} va calcolata con l'eq. 4a), pag. 9 del Testo;
- 6) A_m^- va calcolata con l'eq. 13), pag. 20 del Testo;
- 7) TA_m va calcolata con l'eq. 4c), pag. 9 del Testo;
- 8) TA_{CO_2} va calcolata con l'eq. 4d), pag. 9 del Testo;
- 9) NCA va calcolata con l'eq. 6), pag. 10 del Testo;

Le equazioni fondamentali per calcolare il ricambio Acido / Base sono l'eq. 9), l'eq. 15) per la produzione ed escrezione di Acidità, l'eq. 12a) e l'eq. 12b) per il bilancio corporeo di Acido / Base.

e) PAZIENTI.

I pazienti oggetto delle indagini qui esposte appartengono in gran parte a Studi Clinici riportati dalla Letteratura, ma anche appartenenti a nostri Lavori già pubblicati. Le caratteristiche dei soggetti presi in esame sono indicate così come riferite nei Lavori citati.

f) RISULTATI.

Tutte le figure, eccetto la n° 1 e la n° 10, e tutte le tabelle, fatta eccezione per la la, sono opera originale dell'Autore. Tabelle e figure sono state ottenute elaborando i dati numerici pubblicati nelle Riviste richiamate nelle "Ref.".

Didascalie delle Figure.

La figura 1 mostra l'escrezione del Solfato urinario in funzione di tre diversi tipi di dieta:

una a base di soia, la seconda come dieta mista e la terza a base di chiara d'uovo. L'equazione che descrive l'escrezione di SO_4^{2-} in funzione delle proteine di una dieta mista è la seguente:

$$\text{eq. 16) } (2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} (\text{mEq/die}) = 0.42 \times \text{proteine Ingerite (g/die)} + 5.6.$$

La soia dimostra di essere la minor produttrice di H_2SO_4 , mentre la chiara d'uovo la più ricca [30].

La figura 2) mostra l'incremento della solfemia al ridursi del VFG al di sotto dei 20 mL/min. [31].

Figura 3): il diagramma illustra la riduzione della escrezione/produzione dell' SO_4^{2-} al ridursi del VFG, anche se a dieta costante [31].

La figura 4) illustra il comportamento dell'escrezione urinaria degli anioni metabolizzabili (A_m^-) in otto soggetti sani a dieta mista costante e a dieta acidogena in quanto più ricca di proteine. E' evidente come l'escrezione di anioni organici non si modifichi al variare della dieta. Al contrario nel ratto la dieta più acidogena induce una riduzione significativa della eliminazione di A_m^- , probabilmente a causa di una loro maggiore utilizzazione metabolica [31, 32].

La figura 5) dimostra che in condizioni basali di equilibrio metabolico, in soggetti sani, l'escrezione urinaria di anioni metabolizzabili è equivalente a quella dell' NH_4^+ , sicché l'acidità metabolizzabile urinaria tende a zero ($\text{TA}_m = A_m^- - \text{NH}_4^+ \approx 0$) [34].

La figura 6) mostra come, in 14 maschi adulti sani, la somministrazione di NH_4Cl incrementi l'escrezione di NH_4^+ , mentre un carico di bicarbonato ne abbatta l'eliminazione. Al contrario la perdita urinaria di Anioni Organici (A_m^-) si mantiene costante ed indipendente dalla condizione di acidosi o alcalosi [34].

La figura 7) mostra il bilancio corporeo di acido (NAb(W)) in un soggetto con VFG di 123 mL/min, portatore di ATR prossimale, con acidosi conclamata ($\text{HCO}_3^-_{\text{pl}}$ 12.4 mEq/L; pH_{pl} 7.26;). Viene inoltre messo a confronto il bilancio di acido calcolato con l'eq. 11) (metodo classico) contro quello calcolato con l'eq. 12a) (Cationi - Anioni). In entrambi i casi il bilancio è pressoché zero. E' evidente, tuttavia, che la produzione ed la escrezione di Acidità, calcolate con la eq. 11), appaiono significativamente, ma impropriamente, più elevate rispetto a quelle correttamente calcolate con la eq. 12a) [9].

La figura 8) illustra il diverso valore di NAb(W) calcolato in 7 pazienti affetti da IRC e VFG medio di 12 mL/min. E' evidente come con la eq. 11) (metodo classico) la produzione di acidità risulti significativamente superiore alla sua escrezione rispetto a quanto ottenuto con l'eq. 12a) (Cationi - Anioni). La produzione e l'escrezione acida, calcolate con l'eq. 11), appaiono inoltre più elevate rispetto a quelle calcolate con la eq. 12a), come nella figura precedente [35]. Con l'eq. 11), inoltre, la produzione di acidità appare più elevata della sua escrezione, risultandone un bilancio acido falsamente positivo.

La figura 9) illustra il comportamento del bilancio totale corporeo di base (NBb(W)) calcolato, secondo Oh, dalla differenza Cationi - Anioni inorganici misurati nella dieta, nelle feci e nelle urine, in soggetti riportati in 5 pubblicazioni della Letteratura. E' evidente la perfetta corrispondenza tra escrezione urinaria e assorbimento intestinale della Alcalinità, in condizioni basali e dopo carico con NH_4Cl , sia prolungato nel tempo (rombi blu) che durante i primi 6 giorni di carico (cerchi rossi). I soggetti trattati erano in parte persone normali, in parte affette da

acidosi in corso di IRC. Il diagramma dimostra che il bilancio di acido (NAb(W)) è a sua volta uguale a zero [23].

Figura 10). Il diagramma mostra l'escrezione netta di acidità fissa (eq. 8) in funzione della sua produzione (eq. 9a). E' evidente che l'escrezione è sempre inferiore alla produzione sia in soggetti a dieta normale (cerchi) che durante carico con NH_4Cl (triangoli) o con NaHCO_3 (quadrati). La discrepanza può essere attribuita a sovrastima degli acidi organici (A_m^-) nella produzione (NEAP), eq. 9a) o sottostima della misura dei cationi organici ($\text{NH}_4^+ + \text{RNH}_3^+$) nella escrezione (NEAE), eq. 8) [30].

Figura 11). La figura illustra il risultato di una seduta di HDF con bagno di dialisi contenente Bicarbonato in 18 pazienti metabolicamente stabilizzati. La parte destra della figura mostra il bilancio dialitico della basicità titolabile. Il bilancio appare praticamente uguale a zero in quanto il guadagno di Bicarbonato è controbilanciato da una perdita equivalente di A_m^- , precursore dell' HCO_3^- (HCO_3^- 342 ± 160 v.s. A_m^- -251 ± 159 ; $t(34)=1.7$; P n.s.). A sinistra è rappresentato il bilancio tra la produzione della Acidità rilasciata dall' H_2SO_4 e l'assorbimento intestinale di basicità, calcolato secondo Oh [23] (2SO_4^{2-} 66 ± 26 v.s. Base abs. 59 ± 21 ; $t(17)=0.87$; P n.s.).

E' evidente come esista parità tra produzione di acidità ed assorbimento intestinale di Base con un bilancio risultante che è pari a zero [36].

Figura 12. La figura illustra il risultato di due dialisi peritoneali consecutive, con bagno di dialisi contenente Lattato, in 18 pazienti metabolicamente stabilizzati. La parte destra della figura mostra il bilancio dialitico di basicità che, come per la HDF, appare praticamente uguale a zero in quanto il guadagno di Lattato è

controbilanciato da una perdita equivalente di HCO_3^- (A_m^- 379 ± 44 v.s. HCO_3^- -402 ± 44 ; $t(34)=1.57$; P n.s.). A sinistra è rappresentato il bilancio tra la produzione della acidità rilasciata dall' H_2SO_4 e l'assorbimento intestinale di Alcali, calcolato secondo Oh [23] (2SO_4^{2-} 37 ± 14 v.s. $\text{Base}_{\text{abs.}}$ 61 ± 27 ; $t(17)=3.7$; $P < 0.01$).

E' evidente come l'assorbimento intestinale di basicità sia sufficientemente alto per tamponare completamente la produzione di Acidità Solforica [37].

Figura 13. La figura illustra l'effetto dell'espansione interdialitica dei VEC sulla concentrazione dei tamponi plasmatici (parte sinistra della figura), nell'emodializzato cronico. Nella parte centrale, la concentrazione dei tamponi, corretta per il peso secco, non appare diversa dalla concentrazione dei tamponi misurati alla fine della dialisi. L'incremento dei tamponi a fine HD è l'effetto della contrazione intradialitica dei VEC e non di un bilancio dialitico di Alcali positivo (vedi anche fig. 11) [36].

Figura 14. In un gruppo di soggetti in dialisi extracorporea cronica, affetti da spiccata acidosi pre - dialitica l'effetto della somministrazione di vitamina D naturale è quello di opporsi alla riduzione interdialitica della bicarbonatemia, altrimenti indotta dalla diluizione, secondaria all'espansione interdialitica dei VEC (retta superiore). In assenza di vitamina D, si manifesta una riduzione spiccata della concentrazione interdialitica dei bicarbonati (retta inferiore). Il fenomeno può essere spiegato dalla capacità della vitamina D di aumentare l'assorbimento intestinale di Basicità, mediata dai sali basici di Ca^{2+} e di Mg^{2+} , in grado di contrastare l'effetto della diluizione [38].

Didascalie delle Tabelle.

I dati di bilancio delle Tabelle sono stati tutti ottenuti con l'equazione 12b).

Tabella I. La tabella descrive la composizione ionica di alcuni alimenti, espressa in mEq / Kg di porzione edibile. Il contenuto di Alcali, calcolato dalla differenza Cationi - Anioni inorganici, è sempre positivo eccetto per quanto riguarda il tuorlo d'uovo, il fegato, il salmone e, tra i vegetali, il riso, per la loro ricchezza in fosfato acido. Da notare l'assenza di acidità solforica che si forma dopo l'assorbimento intestinale del Solfo neutro della Cistina e Metionina, in quantità pari a 0.66 mEq di H^+ / g di proteine animali assorbite [13].

Tabella II. La tabella descrive la quantità di Cationi e di Anioni inorganici di una dieta normale, somministrata a soggetti normali [39]. Oltre all'assorbimento intestinale (A.I.) misurato (dieta - feci), viene evidenziato anche l'assorbimento intestinale calcolato secondo Remer e Manz. Si può notare che i due metodi danno valori di assorbimento uguali.

Per quanto riguarda il bilancio dei singoli ioni, pur in presenza di piccole discrepanze tra i bilanci dei vari anioni, i bilanci corporei di Alcali (ultima riga orizzontale), ottenuti con i due metodi, risultano uguali (17 mEq per il bilancio misurato v.s. 18 mEq per il bilancio calcolato).

Tabella III. La Tabella illustra il bilancio corporeo di Base, NBb(W), in un infante di 8 mesi, nutrito con latte vaccino naturale [6]. In rapporto al contenuto di basicità della dieta (46 mEq/die), la quantità assorbita dall'intestino appare modesta (9.65 mEq/die). Il buon bilancio positivo di basicità (19.2 mEq/die) è generato grazie ad una eliminazione pari 9.5 mEq/die di Acidità inorganica e di NH_4^+ . Si può inoltre

notare come i bilanci finali di Base, sia misurati che calcolati col metodo di Remer e Manz, diano lo stesso risultato.

Tabella IV. La tabella IV illustra il bilancio di Base (NBb(W)) in un soggetto affetto da IRC ed acidosi ipercloremica [35]. Tra i bilanci parziali dei vari ioni, sia misurati che calcolati con il metodi di Remer e Manz, l'unico a presentare una importante differenza tra i due metodi di valutazione è il bilancio del Ca^{2+} , compromesso dal deficit di assorbimento intestinale (-5 mEq/die). Il bilancio del Ca^{2+} , calcolato invece come 25% della dose ingerita, diventa positivo. In ogni modo, il bilancio corporeo finale di Alkali appare non negativo con entrambi i metodi di valutazione, escludendo in tal modo ogni ritenzione di acidità.

Tabella V. La tabella V descrive il bilancio di Basicità in soggetto diabetico, insulino - privo, scompensato [5]. Colpisce il fatto che il bilancio corporeo di tutti gli ioni coinvolti è negativo. E' anche evidente una più spiccata perdita dei Cationi K^+ e Ca^{2+} e dell'anione Fosfato. Il risultato finale è quello di un bilancio corporeo di Base intensamente negativo. Infatti l'Acidità Titolabile e l'Ammoniuria, generate dal rene, non sono in grado di recuperare l'eccessiva quantità di Base filtrata dai glomeruli in forma di sali alcalini di HCO_3^- e di anioni organici. I sali alcalini di questi ultimi vengono, pertanto, escreti nelle urine in grande quantità causando acidosi. Per quanto riguarda l'assorbimento intestinale, soltanto quello del Ca^{2+} è molto compromesso. In queste condizioni, gli assorbimenti intestinale di Base, ottenuti sia per misura diretta che per calcolo, sono pressoché sovrapponibili, qualora però l'assorbimento intestinale del Ca^{2+} venga considerato pari a zero anziché come 25% della dose ingerita.

g) DISCUSSIONE.

L'ampia trattazione teorica che caratterizza questa Tesi è funzionale alla corretta interpretazione delle misure che vengono eseguite per definire lo stato A-B dell'organismo in ogni condizione clinica.

Il concetto operativo di Acidità/Basicità Titolabile appare strettamente connesso alla composizione ionica del substrato da titolare, facendo riferimento non agli acidi e basi di Brønsted, ma ai radicali acidi (anioni) o basici (cationi).

I concetti di anione, radicale acido e catione, radicale basico, sono stati introdotti da Gamble nel 1923 [4] e da Shohl e Sato nel 1924 [6] per indicare ciò che resta di un acido e di un idrossido dopo il rilascio dei propri H^+ ioni od ossidrili. Contemporaneamente gli anioni venivano anche definiti come "acid forming elements" ed i cationi come "base forming elements", essendo, come già detto, i cationi ossidati ad ossidi basici e gli anioni ad ossidi acidi, per incinerazione in muffola [40]. Purtroppo, nel linguaggio usuale dell'epoca, dall'espressione "acid e base-forming elements" si passò, per approssimazione, rispettivamente ai termini "acid" e "base". Pertanto, gli anioni, radicali acidi, e i cationi, radicali basici, furono scorrettamente intesi, dopo la comparsa della teoria di Brønsted, come acidi e basi, in contrasto però con la definizione data da questa Teoria, per la quale gli Anioni sono Basi ed i cationi non sono né Acidi né Basi. L'equivoco tuttavia portò ad abbandonare non solo l'uso del concetto quantitativo di radicale acido o radicale basico, ma anche tutta la concezione teorico - pratica dello studio dell'equilibrio A - B basato sulla differenza Anioni - Cationi. Secondo gli Autori dell'epoca, infatti, la differenza cationi - anioni non avrebbe dato agli H^+ ioni il ruolo centrale nei processi di regolazione dell'equilibrio A - B [41, 42, 43].

E' evidente, tuttavia, che solo dal calcolo della differenza tra radicali acidi e radicali basici (cioè tra anioni e cationi) si può misurare, in qualsiasi substrato, la quantità di Acidità Titolabile *totale* (TA_{tot}) o *parziale*, correlata ai diversi organi emuntori che la controllano, quali il Rene, per la componente non metabolizzabile, il Metabolismo Intermedio, per la componente metabolizzabile e il Polmone per quella volatile (Carbonica) [8].

Altra caratteristica molto importante dell'Acidità Titolabile, così come calcolata dalla differenza Anioni - Cationi, è il suo essere sempre **netta** (Acidità - Basicità; vedi Appendice, eq. 3). Questa proprietà viene rispettata infatti per quanto riguarda sia la TA_{tot} che la TA_{nm} , espresse entrambe dalla differenza Anioni - Cationi (vedi Appendice, eq. 3 ed eq. 4a). Il concetto di Acidità netta è invece ignorato nella Letteratura corrente per quanto riguarda la TA_m , i cui Anioni e Cationi vengono riportati disgiuntamente come A_m^- ed NH_4^+ , anziché come loro differenza $A_m^- - NH_4^+$ (vedi Appendice, eq. 4c)). Ciò spiega la ragione per cui la NEAE deve essere espressa dall'eq. 7) e 7a) e non dall'eq. 8).

Il fatto di attribuire al rene, come avviene nella corrente Letteratura, il completo controllo dell'escrezione dell'acidità sia non metabolizzabile che metabolizzabile [11], non permette di comprendere la differenza tra funzione di **correzione**, che il Rene compie nelle acidosi / alcalosi inorganiche, da quella di **compensazione**, che il Rene compie nelle acidosi / alcalosi organiche. La correzione di queste ultime è affidata, invece, al Metabolismo Intermedio.

La prima componente capace di ingenerare ritenzione di Acidità è attribuita, tra gli acidi non metabolizzabili, all' H_2SO_4 , fattore dominante nel generare acidità endogena, metabolicamente irreversibile. Nelle figure 1, 2 e 3 sono rappresentate

le due condizioni che più influenzano la produzione dell' H_2SO_4 , quali la dieta, nella sua componente di proteine animali, e il grado di insufficienza renale. Al progredire di quest'ultima, si riduce la produzione di H_2SO_4 , a parità di Solfo neutro assorbito dall'intestino (fig. 3). La riduzione del VFG al di sotto dei 20 mL/min induce poi accumulo di SO_4^{2-} nel sangue (fig. 2).

La seconda componente in grado di indurre acidosi, oltre all' H_2SO_4 , sarebbe la produzione di acidi organici escreti nelle urine come anioni, cioè come radicali acidi, i cui H^+ ioni siano stati rilasciati nell'organismo, consumando HCO_3^- [11].

Una importante obiezione, relativa alla ritenzione di Acidità, riguarda il ruolo acidificante degli acidi organici endogeni, in quanto l'escrezione di questi non ricopre funzioni fisiologiche particolari, dato che la loro escrezione globale è dieta indipendente nell'uomo [28], ed ancora perché, in condizioni fisiologiche, la sua eliminazione urinaria risulta di entità uguale all'eliminazione di NH_4^+ (fig. 5). Pertanto, l'acidità netta metabolizzabile ($A_m^- - \text{NH}_4^+$) escreta dal rene, è pressoché zero [16]. Infatti, i carichi di acidi e di basi più spinti modificano la produzione e l'escrezione urinaria di NH_4^+ ma non quella degli acidi organici (A_m^-) (fig. 6) [34].

La terza componente che influenza la produzione netta di acidità nell'organismo è rappresentata dall'assorbimento intestinale di alcali. La tabella I illustra le proprietà alcalinizzanti di alcuni alimenti caratterizzati da un eccesso di cationi alcalini sugli anioni Cl^- e tP , cioè dall'eccesso di gruppi OH^- rispetto agli H^+ ioni [13].

Nel soggetto normale a dieta bilanciata, comprendente cioè adeguate quantità di proteine animali, verdure e frutta, la produzione endogena di H_2SO_4 e l'assorbimento intestinale di Base tendono ad equivalersi. La produzione netta di acidità endogena risulta pertanto scarsa. Dati da fonte al di sopra di ogni sospetto

[44] forniscono una produzione di H_2SO_4 pari a 34 mEq / die ed un assorbimento intestinale di alcali (bicarbonato) di 29 mEq / die, con una produzione netta di acidità non metabolizzabile di soli 5 mEq / die.

Viene anche riportata una produzione di acidità organica (\mathbf{A}_m^-) pari a 43 mEq / die, ma non viene riportata la concomitante escrezione urinaria di NH_4^+ .

Dato che il rene è impegnato ad eliminare solo 5 mEq / die di acidità inorganica, questa può essere escreta dalla sola acidità titolabile fosfato - correlata. A sua volta, l'escrezione di NH_4^+ può completamente controbilanciare l'escrezione di anioni organici metabolizzabili (\mathbf{A}_m^-) come ampiamente dimostrato [16].

La generazione netta di acidità, intesa come $\text{NEAP} = (2\text{SO}_4^{2-} + \mathbf{A}_m^-)_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs}}$ (eq. 9a), viene in genere considerata pari a 1 mEq / Kg di peso corporeo / die, in quanto erroneamente maggiorata di una quantità di anioni organici, \mathbf{A}_m^- , pari a quella eliminata con le urine.

Prendendo in considerazione i dati in precedenza citati, la NEAP, anziché di 5 mEq / die, diventa pari a 48 mEq / die. Tuttavia, poiché l'escrezione di anioni organici, \mathbf{A}_m^- , viene anche a far parte dell'eliminazione acida (NEAE; eq. 8), essa scompare dal bilancio corporeo di acido (NAb(W)) (confronta equazione 12).

E' stato sostenuto ed è corrente opinione che diete, la cui NEAP sia calcolata con l'eq. 9a), comportino una ritenzione di acidità quando il carico acido netto sia superiore a 40 mEq / die, in quanto l'escrezione netta di "acidi fissi" ($\text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-$) sarebbe inadeguata a eliminare completamente l'acidità netta generata ($2\text{SO}_4^{2-} + \mathbf{A}_m^- - \text{Base}_{\text{abs}}$).

E' stato affermato che ciò avviene anche nel soggetto adulto normale e che la ritenzione acida esalta il catabolismo proteico onde utilizzare l' NH_4^+ , che ne deriva,

per eliminare l'eccesso di acidità endogena ritenuta [11]. L'eventuale ritenzione acida sarebbe inoltre neutralizzata anche dai sali alcalini (idrossiapatite, carbonatoapatite, etc.) del tessuto osseo [27]. L'esperienza clinica, se correttamente interpretata, non sembra confermare tali deduzioni. La constatazione di Oh sull'equivalenza tra Base assorbita e Base escreta secondo l'eq. 12b (fig. 9) dimostra chiaramente che non esiste alcuna ritenzione acida. La discrepanza tra NEAP e NEAE, con prevalenza della produzione sull'escrezione è ottenuta, talvolta, ed in particolare negli uremici, quando si usi l'eq. 11) (fig. 8 parte destra e fig. 10) per sovrastima di A_m^- o sottostima dei cationi organici ($NH_4^+ + R-NH_3^+$) [22, 24]. Va rilevato, tuttavia, come, sia Oh che gli altri Autori [23, 24, 27], non si siano resi mai conto che l'equivalenza tra "alkali" assorbiti ed "alkali" escreti depone per un bilancio corporeo di Acidità pari a zero. E' invalso infatti l'uso di utilizzare l'escrezione di alcali solo per conoscerne l'assorbimento intestinale, completando poi lo studio di bilancio usando l'eq. 11) anziché l'eq. 12b). Va tuttavia sottolineato che l'eq. 12b), se applicata secondo l'assunto di Oh, dà comunque un bilancio di Base (NBb(W)) uguale a zero, dimostrandosi nient'altro che una tautologia.

Altra obiezione, relativa alla ritenzione di acidità, riguarda l'effetto catabolizzante indotto sulle proteine corporee. E' evidente che, se tale catabolismo proteico produce più NH_4^+ , esso genera anche più H_2SO_4 con risultato finale di aumentare ulteriormente la produzione di acidità endogena non metabolizzabile. Non è plausibile, pertanto, ritenere che, in queste condizioni, l'aumento del catabolismo proteico venga utilizzato allo scopo di facilitare l'escrezione, NH_4^+ -mediata, dell'acidità inorganica ritenuta [11].

Una osservazione di lungo respiro sugli effetti di diete ritenute acidogene viene offerta dal seguente esempio. Ammettiamo che un ragazzo di 14 anni, alto 160 cm, con un peso corporeo (PC) di 51 Kg ed un BMI pari a 20 Kg/m², assuma una dieta da 1 mEq/Kg/die di H⁺ ioni, cioè ben superiore al limite di 40 mEq/die, come soglia di ritenzione acida [11]. Ammettiamo che egli raggiunga, a 20 anni, una altezza di 180 cm, un PC di 71 Kg e un BMI di 22 Kg/m². Bisognerebbe allora ammettere che egli abbia sviluppato la propria massa corporea in un regime di ritenzione acida con un bilancio negativo dei cationi alcalini Na⁺, K⁺, Ca²⁺, Mg²⁺, oltre che del tP. In questa condizioni, l'eccesso di H⁺ ioni ritenuti avrebbe dovuto essere tamponato dai proteinati dei tessuti molli oltre che dai sali alcalini del tessuto osseo. In quel giovane, al contrario, il tessuto osseo con i suoi sali è andato accrescendosi con un bilancio molto positivo di tutti i cationi alcalini e del tP. I tessuti molli, a loro volta, hanno accumulato proteinati di K⁺ e Mg²⁺, mentre il Na⁺ si è accumulato, in forma prevalentemente di NaCl e di NaHCO₃, nei VEC in continua espansione in proporzione allo sviluppo corporeo.

A tale proposito, è stato ancora Oh a mettere in dubbio che il tessuto osseo possa cronicamente tamponare la ritenzione di H⁺ ioni, perdendo sali di Ca²⁺. A lungo andare, l'individuo che si trovasse in questa condizione dovrebbe ridursi ad una specie di mollusco disossato [45].

Sempre a questo proposito, una particolare attenzione meritano i pazienti portatori di ATR distale, nei quali la ritenzione di acidità, come causa di accrescimento corporeo rallentato ed abnorme, è data per scontata [46]. Anche in questi casi, la bicarbonatemia, pur essendo molto depressa, è tuttavia stabile. Va detto che questi soggetti, pur crescendo poco e male, tuttavia crescono. Se dunque

crescono, poco e male certamente, ma crescono, ciò significa che il bilancio di Alcali non può essere negativo, avvicinandosi magari a zero nell'arresto di crescita. D'altra parte, se le proteine si incrementano, dovrebbero incrementarsi come proteinati di K^+ e Mg^{2+} a meno che si voglia ammettere che i loro gruppi acidi vengano invece neutralizzati da cationi organici del tipo $R-NH_3^+$. Va detto inoltre che la composizione in cationi alcalini dei tessuti di questi soggetti non appare descritta in Letteratura. Non risulta poi che sulle ATR distali esistano Studi di bilancio corporeo totale di Alcali (NBb(W)). Al contrario, uno studio di bilancio corporeo di Alcali è stato realizzato in due pazienti portatore di ATR prossimale. In questi soggetti, il NBb(W) è risultato lievemente positivo pur in presenza di acidosi ematica spiccata [9].

Per quanto riguarda il ruolo svolto dalla dieta, esso diventa fondamentale per indurre un bilancio positivo di alcali, specie negli individui in accrescimento corporeo. La dieta, pertanto, deve esser ricca in K^+ , Ca^{2+} e Pi oltre che in proteine. Una considerazione particolare merita il latte. Nonostante esso presenti un pH spontaneo intorno a 6, questo alimento è ricco di sali alcalini di acidi metabolizzabili ($RCOONa$) tali da indurre un bilancio positivo sia di Base che di Ca^{2+} e Pi (Tab. III). All'azione alcalinizzante della dieta si aggiunge la capacità del rene a generare basicità ex novo mediante l'escrezione in eccesso di acidità netta inorganica. Quest'ultimo aspetto che risulta dal lavoro di Shol e Sato [6] è negato da altri Autori [47] che attribuiscono al rene dell'infante una ridotta capacità di eliminare acidità.

In linea generale, tanto maggiore è l'apporto di Alcali con la dieta, tanto minore sarà l'impegno renale ad eliminare acidità. Se anche il rene è in grado di eliminare

in genere l'eccesso di Acidità non neutralizzata dalla dieta, ciò avviene aumentando la sintesi e l'escrezione di NH_4^+ , il cui effetto, a lungo andare, è causa di lesioni interstiziali a carico del rene stesso [48].

L'importanza dell'assorbimento intestinale del Ca^{2+} risulta evidente nel condizionare anche l'assorbimento intestinale di Basicità (fig. 11). Infatti il Ca^{2+} è un catione alcalino terroso che entra nel calcolo della differenza $(C_{nm}^+ - A_{nm}^-)_{abs}$. L'assorbimento intestinale del Ca^{2+} è molto variabile nelle diverse condizioni patologiche, quali per esempio l'acidosi diabetica insulino - priva (tab. V) e l'uremia (tab. IV). La somministrazione di insulina o di vitamina D sono in grado di migliorare l'assorbimento intestinale di questo catione, incrementando allo stesso tempo anche quello della Base. In tal modo viene ad essere più efficacemente neutralizzata la produzione endogena di Acidità Solforica. Ciò appare evidente, per esempio, in soggetti uremici in trattamento dialitico nei quali l'assorbimento intestinale di Base è sufficiente a neutralizzare completamente la produzione di H_2SO_4 come risulta dalle figure 11 e 12. Escludendo il comportamento del Ca^{2+} , un malassorbimento di Na^+ , K^+ e Cl^- può esistere solamente in condizioni di grave e diffusa patologia intestinale.

Per tali ragioni il calcolo, secondo Remer e Manz, del carico acido indotto dalla dieta (PRAL), può essere applicato per derivare il bilancio di alcali (NBb(W)) anche in condizioni renali compromesse, quali l'IRC grave, o nel caso dell'acidosi diabetica. La frazione dell'assorbimento intestinale del Ca^{2+} , in questi casi, non dovrebbe essere ottenuta come 25% del Ca^{2+} ingerito, ma considerata invece uguale a zero. E' evidente, infatti, dalle Tabelle IV e V, che, eseguita questa correzione, gli assorbimenti intestinali della Basicità, sia misurati che calcolati,

appaiano praticamente uguali. Pertanto, conosciuto il contenuto in Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} della dieta e delle urine, è possibile, con ottima approssimazione, calcolare il bilancio corporeo A/B di un qualsiasi paziente. Due considerazioni si possono, infine, fare: 1) che le osservazioni di Oh offrono un metodo valido per dimostrare l'inesistenza di ritenzione di acidità endogena, eccetto in casi particolari di "salt losing" renale (acidosi diabetica); 2) che l'applicazione del metodo di Remer e Manz offre un più duttile e completo strumento atto a calcolare bilanci corporei A/B in ogni situazione clinica, purché in assenza di malassorbimento intestinale grave e diffuso.

h) CONCLUSIONI.

La teoria e l'applicazione della differenza Anioni - Cationi è basata sulla Legge dell'Elettroneutralità e misura l'Acidità Titolabile netta come bilancio di H^+ ioni in qualsivoglia soluzione salina o materiale solido organico o inorganico. L'acidità titolabile va sempre intesa come valore netto sia nella sua componente inorganica che organica. L'Acidità Titolabile è inoltre controllata da specifici organi emuntori quali il rene, per la sua componente non metabolizzabile, il metabolismo intermedio, per quella metabolizzabile e il polmone, per l'acidità carbonica. Lo sviluppo delle equazioni derivate dalla differenza Anioni - Cationi, permette di definire le caratteristiche acidificanti / alcalinizzanti degli alimenti, feci, urine e altri liquidi biologici. L'utilizzazione quantitativa di queste proprietà permette di calcolare l'apporto netto di Acidità e la sua relativa eliminazione per via sia metabolica che renale. La razionalizzazione delle equazioni che descrivono l'apporto di Acidità netta e la sua escrezione renale, confermano l'assenza di ritenzione acida non carbonica

sia in condizioni fisiologiche che nella maggior parte delle condizioni patologiche. Ciò in contrasto con quanto sostenuto dalla corrente Letteratura.

Le osservazioni di Oh, nonché l'approccio di Remer e Manz al calcolo del bilancio corporeo A/B, confermano che con le usuali diete occidentali, meglio ancora se mediterranee, l'organismo non è aggredito da bilanci positivi di acido.

i) APPENDICE.

Simbologia dei termini che compaiono nelle equazioni usate nel Testo.

TA_{tot} = Acidità Titolabile netta totale per titolazione a pH 7.40.

TA_{nm} = Acidità Titolabile netta da acidi e basi non metabolizzabili, eliminata dal rene.

TA_m = Acidità Titolabile netta da acidi e basi metabolizzabili, eliminata dal metabolismo intermedio.

TA_{co2} = Acidità Titolabile Carbonica, eliminata dal polmone.

NCA = Acidità Titolabile netta a contributo da Acidi e Basi non volatili ($TA_{nm} + TA_m$).

$A^-_{nm} - C^+_{nm}$ = Anioni - Cationi non metabolizzabili.

$A^-_m - C^+_m$ = Anioni - Cationi metabolizzabili.

NEAP = Net Endogenous Acid Production.

NEAE = Net Endogenous Acid Excretion.

NAb(W) = Bilancio corporeo totale di Acidità non metabolizzabile.

NBb(W) = Bilancio corporeo totale di Basicità non metabolizzabile.

PRAL = Potential Renal Acid Load

Base = Basicità calcolata dalla differenza $C^+_{nm} - A^-_{nm}$, $2SO_4^{2-}$ escluso.

Segue lista numerata in progressione logica delle equazioni esposte nel Testo.

$$\text{eq. 1) } \text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ = \text{Cl}^- + \text{ntP}^{n-} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^- + \text{HCO}_3^-;$$

mEq;

pH attuale;

$$\text{eq. 2) } \text{TA}_{\text{tot}} + \text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} + \text{NH}_4^+ = \text{Cl}^- + 1.8\text{tP}^{1.8-} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^- +$$

HCO_3^- ; mEq; pH di riferimento 7.40;

$$\text{eq. 3) } \text{TA}_{\text{tot}} = \text{Cl}^- + 1.8\text{tP}^{1.8-} + 2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^- + \text{HCO}_3^- - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+} -$$

NH_4^+ ; mEq;

pH 7.40.

$$\text{eq. 4) } \text{TA}_{\text{nm}} = \text{Cl}^- + 1.8\text{tP}^{1.8-} + 2\text{SO}_4^{2-} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+} = \text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+; \text{pH}$$

7.40;

$$\text{eq. 4a) } \text{TA}_{\text{nm}} = 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^- - 1.8\text{tP}^{1.8-}) = 2\text{SO}_4^{2-} -$$

$(\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)$.

$$4\text{b) } \text{TA}_{\text{nm}} = 2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}; \text{pH } 7.40;$$

$$\text{eq. 4c) } \text{TA}_m = \text{A}_m^- - \text{NH}_4^+ = \text{A}_m^- - \text{C}_m^+; \text{pH } 7.40;$$

$$\text{eq. 4d) } \text{TA}_{\text{CO}_2} \cong \text{HCO}_3^- \cong \text{tCO}_2 \times 0.95385; \text{pH } 7.40;$$

$$\text{eq.5) } \text{TA}_{\text{tot}} = \text{TA}_{\text{nm}} + \text{TA}_m + \text{TA}_{\text{CO}_2}; \text{pH } 7.40;$$

$$\text{eq. 5a) } \text{TA}_{\text{tot}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+) + \text{HCO}_3^-; \text{pH } 7.40.$$

$$\text{eq. 6) } \text{NCA} = \text{TA}_{\text{tot}} - \text{HCO}_3^- = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+); \text{pH } 7.40.$$

$$\text{eq. 7) } \text{TA}_{\text{nm}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) = \text{TA}_{\text{tot}} - (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+) - \text{HCO}_3^-; \text{pH } 7.40.$$

$$\text{eq. 7a) } \text{TA}_{\text{nm}} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base}) = \text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{A}_m^- - \text{HCO}_3^-; \text{pH } 7.40$$

$$\text{eq. 7b) } \text{NEAE} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base})_{\text{ur.}} = (\text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{A}_m^- - \text{HCO}_3^-)_{\text{ur.}}; \text{pH } 7.40.$$

$$\text{eq. 8) } \text{NEAE} = (2\text{SO}_4^{2-} - \text{Base})_{\text{ur.}} + \text{A}_m^- = \text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-; \text{pH } 7.40$$

$$\text{eq. 9) } \text{NEAP} = (2\text{SO}_4^{2-})_{\text{ur.}} - \text{Base}_{\text{abs.}}; \text{pH } 7.40,$$

eq. 9a) $NEAP = (2SO_4^{2-} + A_m^-)_{ur.} - Base_{abs.}$; pH 7.40.

eq. 10) $NAb(W) = NEAP - NEAE$, mEq/die; pH 7.40,

eq. 11) $NAb(W) = [(2SO_4^{2-} + A_m^-)_{ur.} - Base_{abs.}] - [(TA + NH_4^+ - HCO_3^-)_{ur.}]$; pH 7.40.

eq. 11a) $NAb(W) = [(2SO_4^{2-})_{ur.} - Base_{abs.}] - [(TA + NH_4^+ - A_m^- - HCO_3^-)_{ur.}]$; pH 7.40.

eq. 12) $NAb(W) = [(2SO_4^{2-})_{ur.} - Base_{abs.}] - [(2SO_4^{2-})_{ur.} - Base_{ur.}]$; pH 7.40.

eq. 12a) $NAb(W) = Base_{ur} - Base_{abs.}$; pH 7.40, quando $Base_{ur} > Base_{abs.}$

eq. 12b) $NAb(W) = Base_{abs.} - Base_{ur.}$; pH 7.40, quando $Base_{abs.} > Base_{ur.}$

eq. 13) $[A_m^-]_{ur} = [TA_{tot} + NH_4^+ - HCO_3^-]_{ur} - [2SO_4^{2-} - (C_{nm}^+ - A_{nm}^-)]_{ur}$; pH 7.40.

eq. 14) $PRAL = 2SO_4^{2-} - Base_{abs.}$

eq. 15) $NEAE = (2SO_4^{2-})_{ur.} - Base_{ur.}$

eq. 16) $(2SO_4^{2-})_{ur.}$ (mEq/die) = 0.42 x proteine Ingerite (g/die) + 5.6.

i) ICONOGRAFIA.

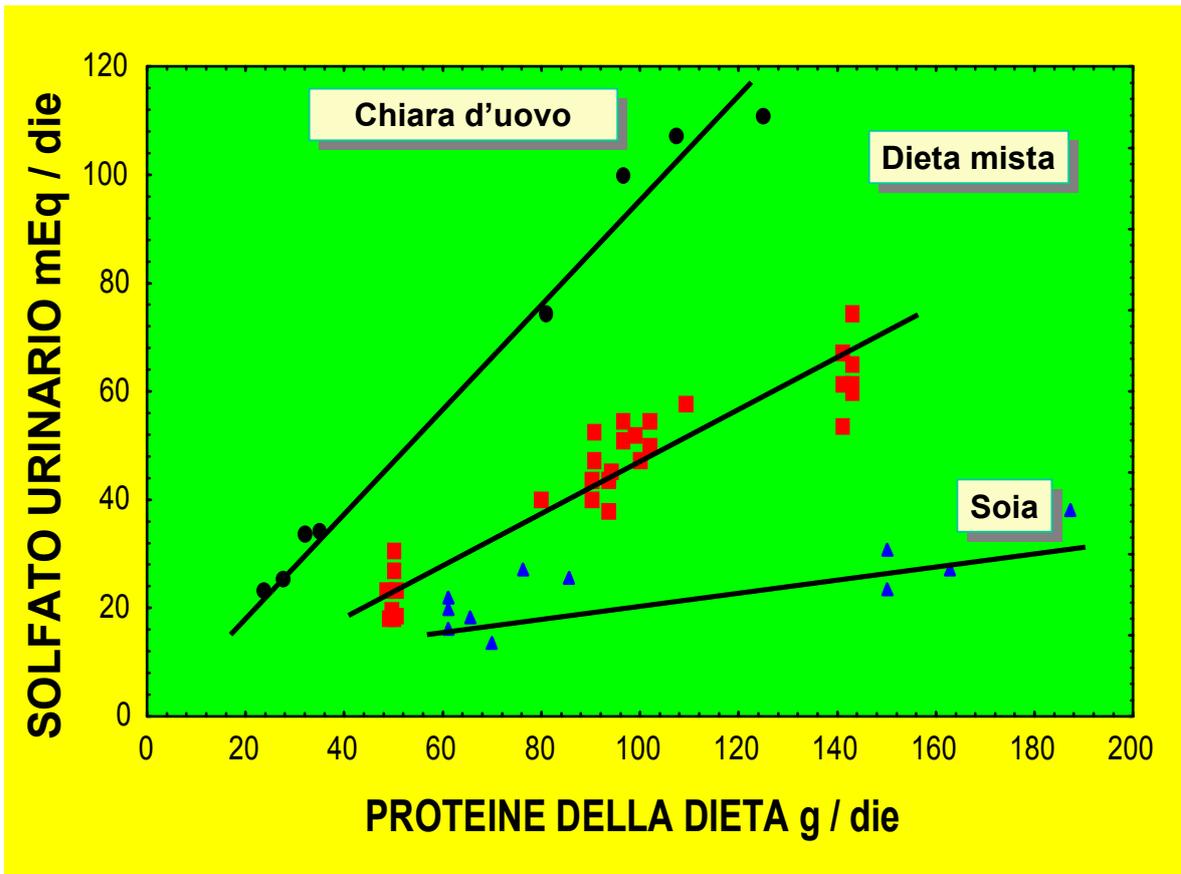


Figura n. 1

VARIAZIONE DEL SOLFATO PLASMATICO
AL RIDURSI DEL VFG

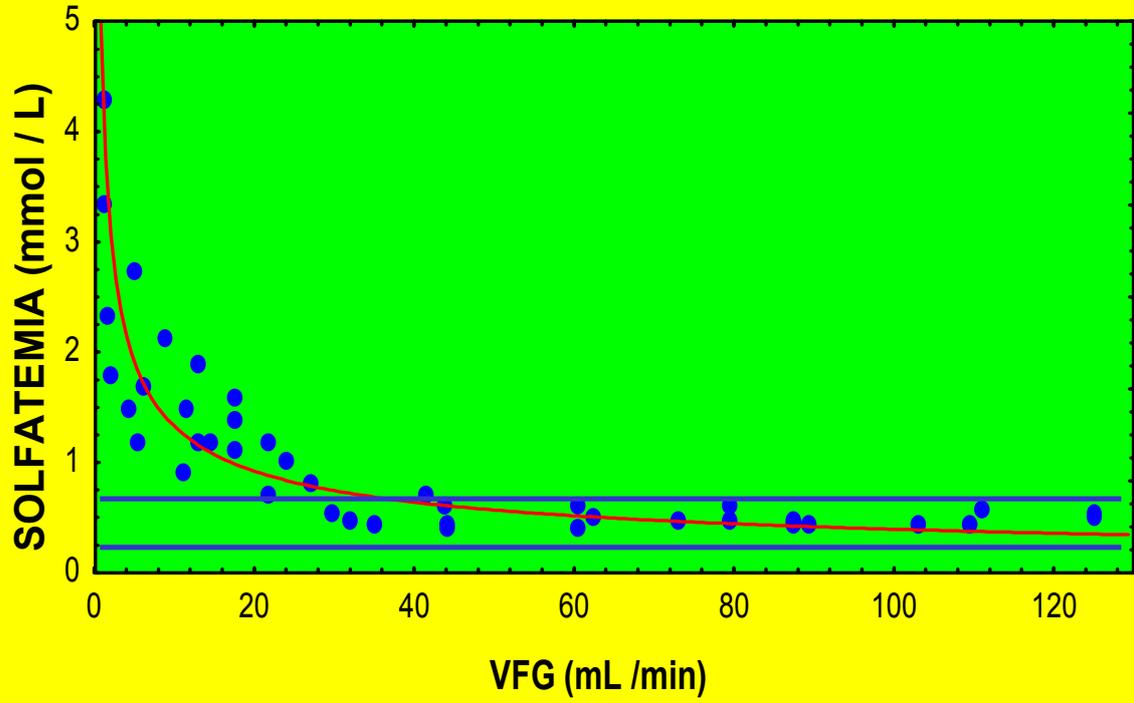


Figura n. 2

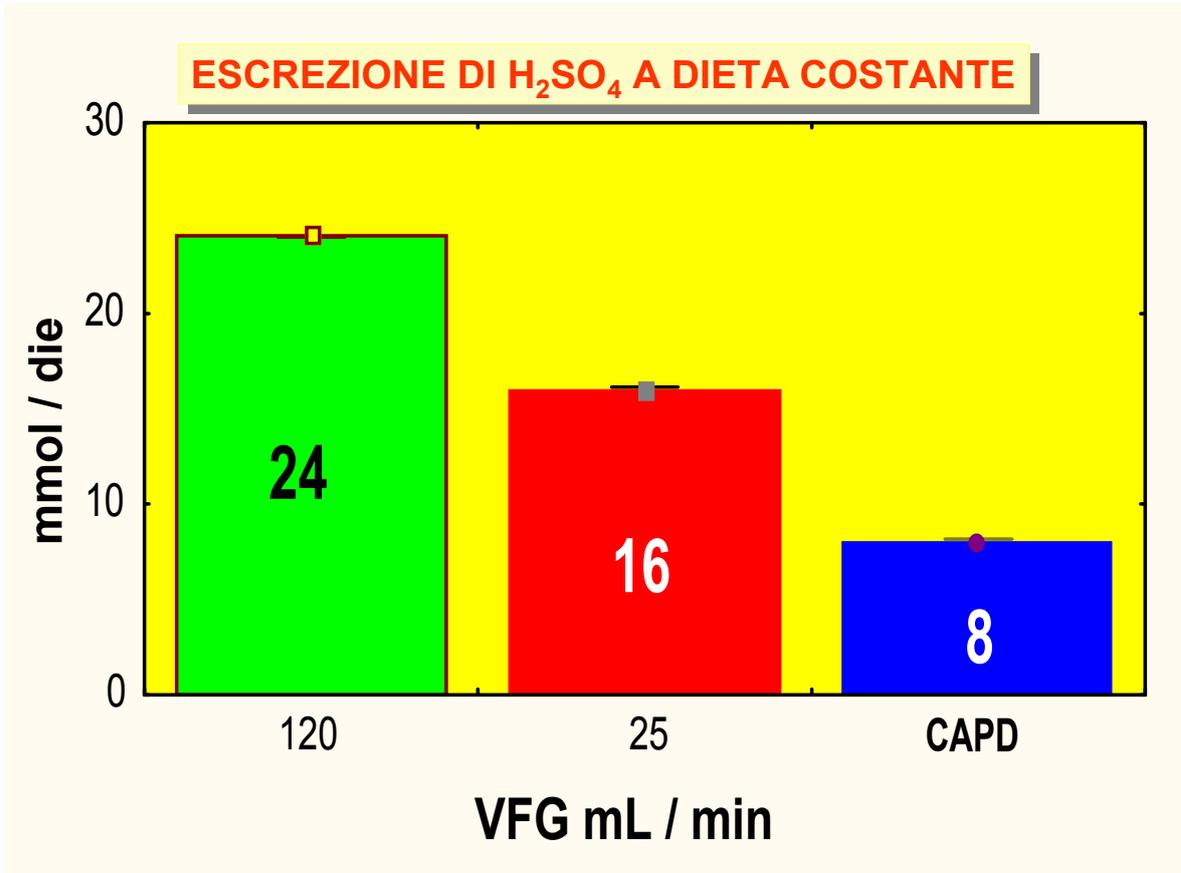


Figura n. 3

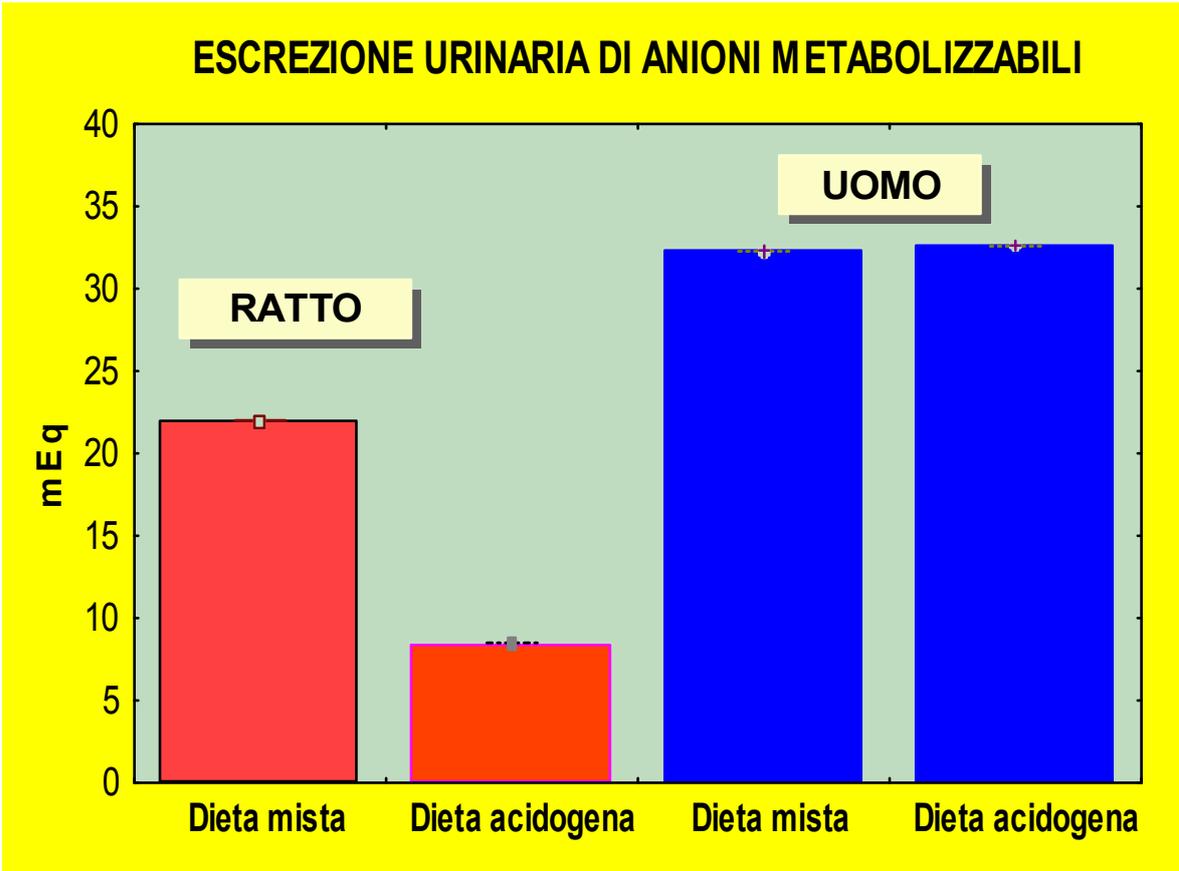


Figura n. 4

**ESCREAZIONE URINARIA DI A_m^- E DI AMMONIO
IN SOGGETTI A DIETA BILANCIATA**

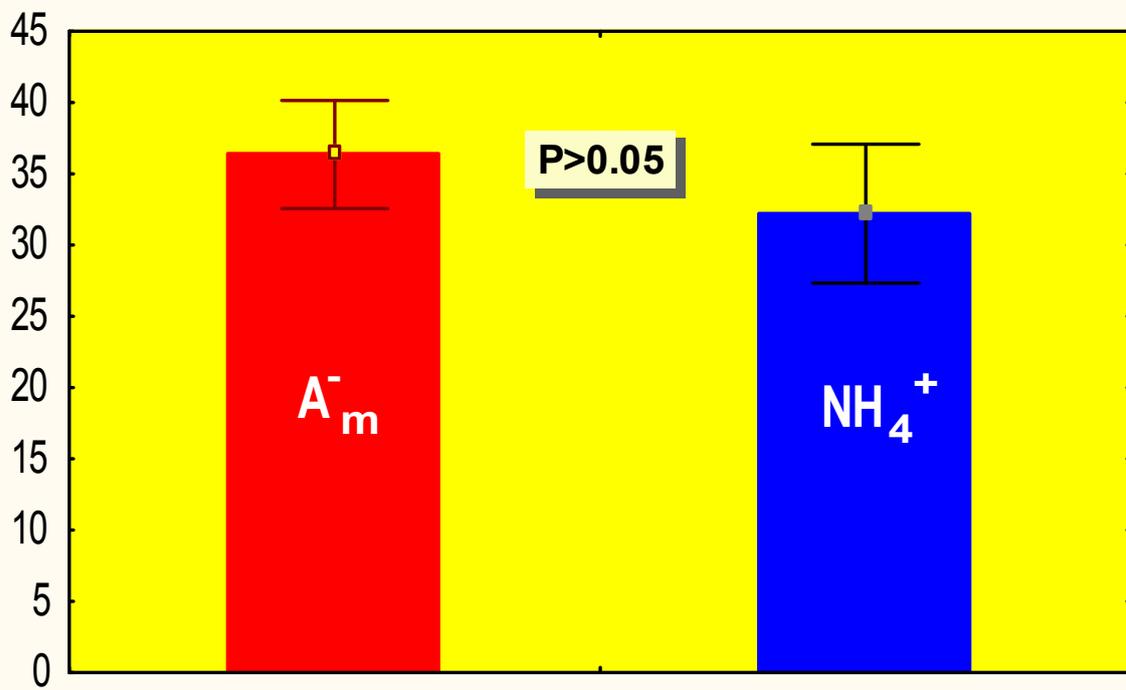


Figura n. 5

RAPPORTI TRA ESCREZIONE DI ANIONI METABOLIZZABILI E DI AMMONIO

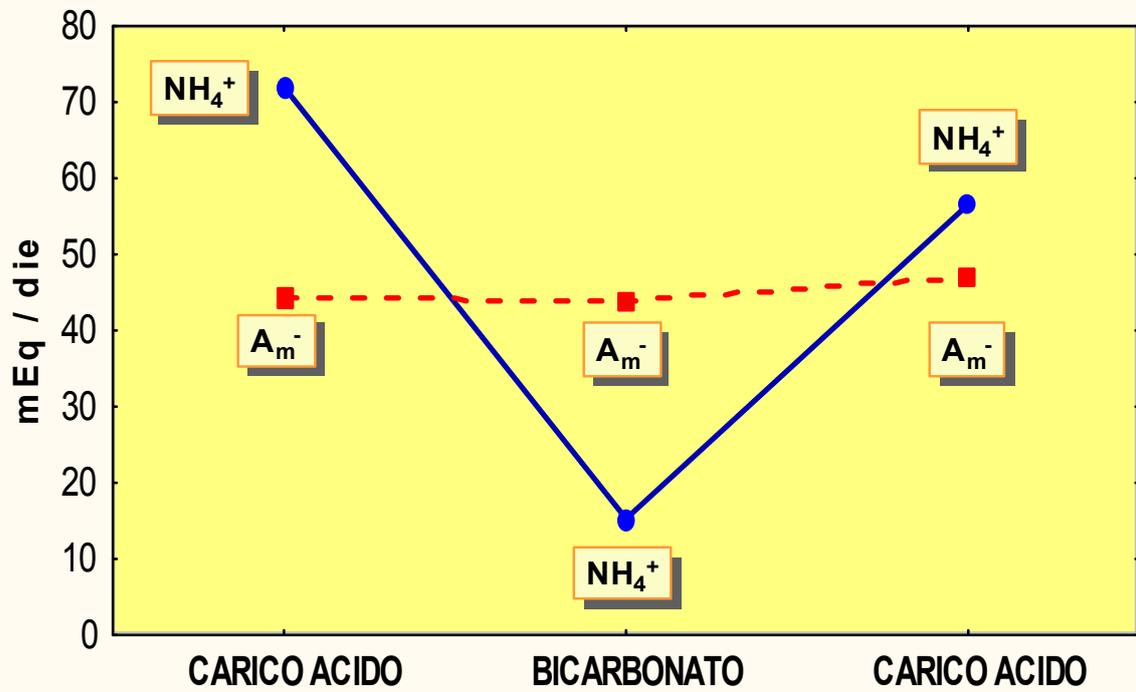


Figura n. 6

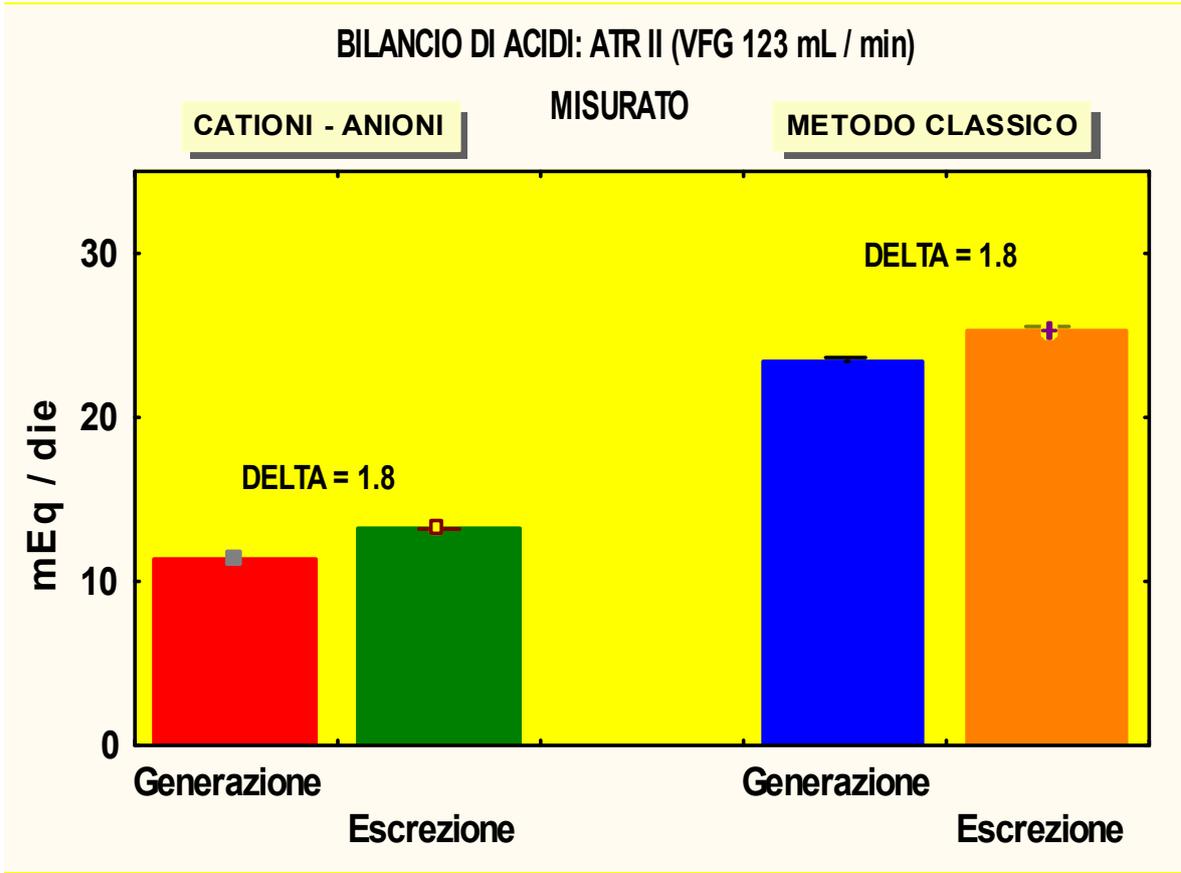


Figura n. 7

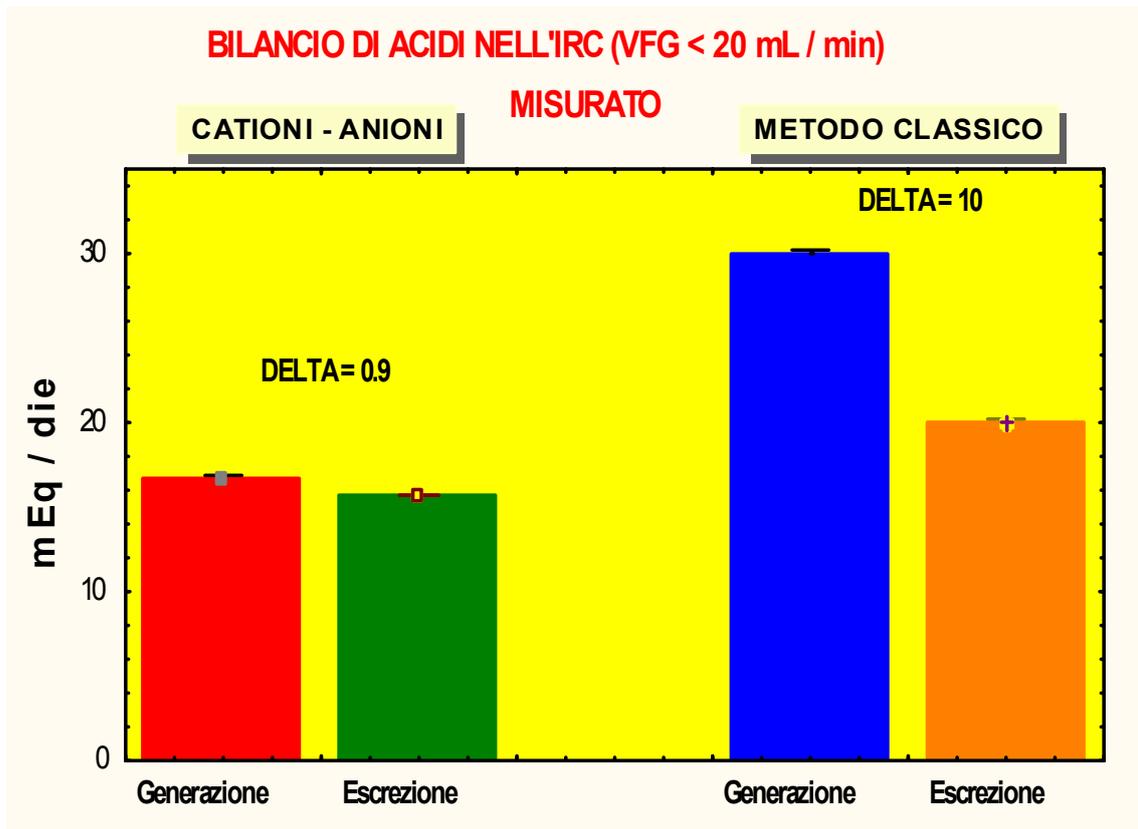


Figura n. 8

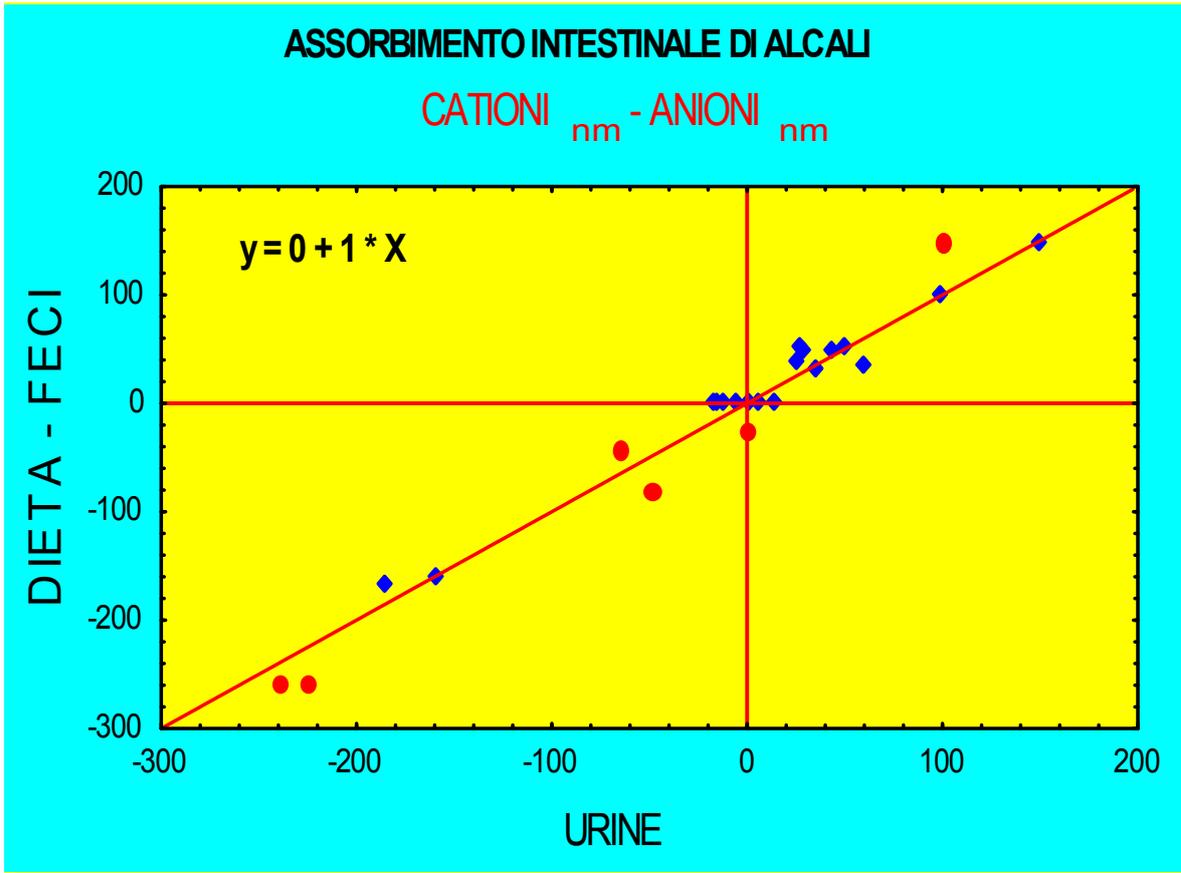


Figura n. 9

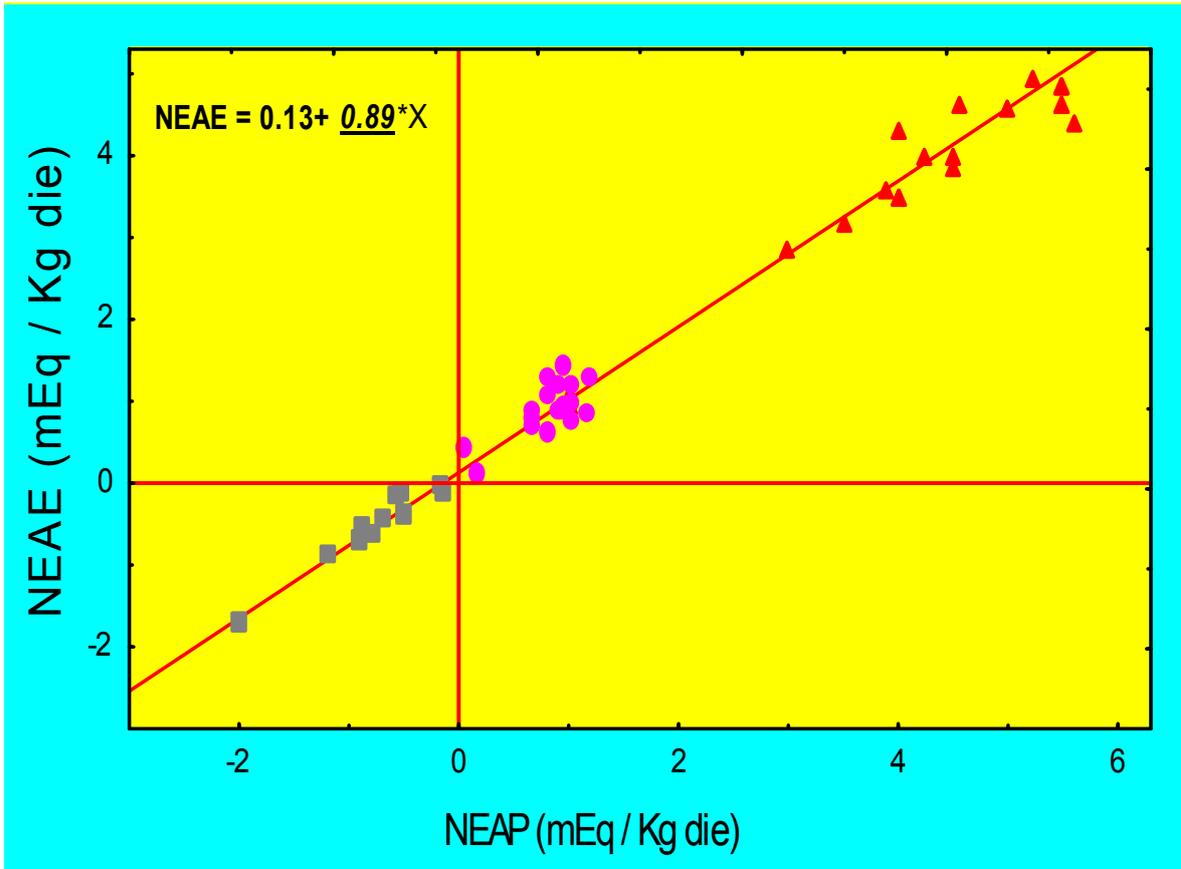


Figura n. 10

Generazione di H_2SO_4 ed assorbimento intestinale di Base in HDF.

Bilancio dialitico di Alcali.

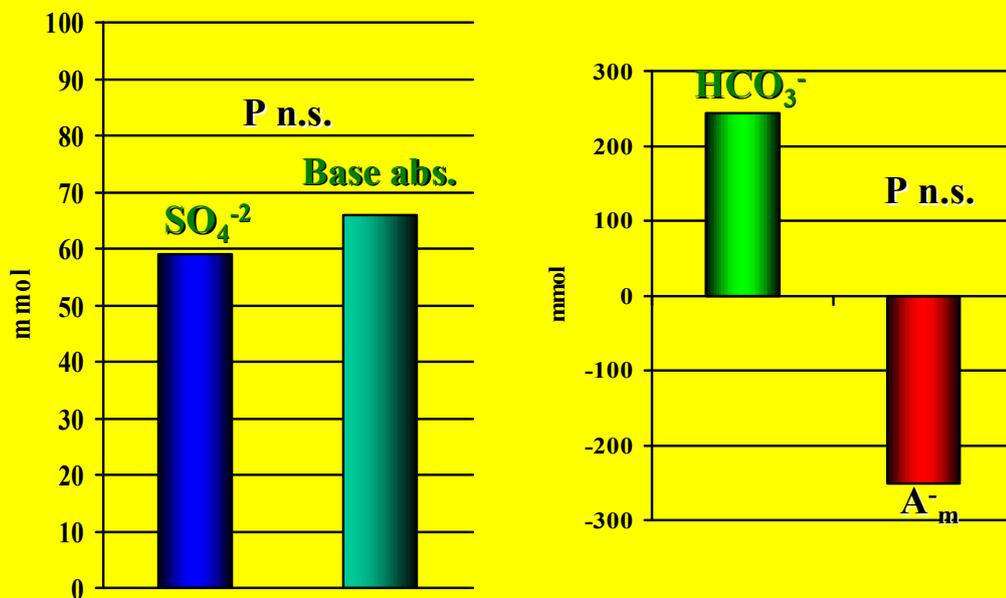


Figura n. 11

Generazione di H₂SO₄ ed assorbimento intestinale di Base in CAPD.

Bilancio dialitico di Alcali.

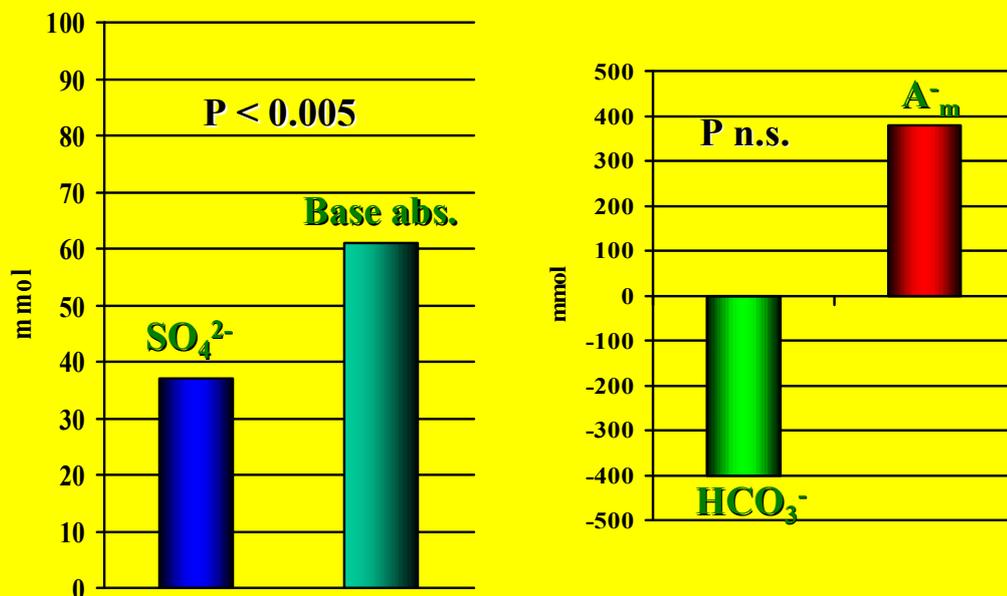


Figura n. 12

CONCENTRAZIONI PLASMATICHE DI BASI TOTALI

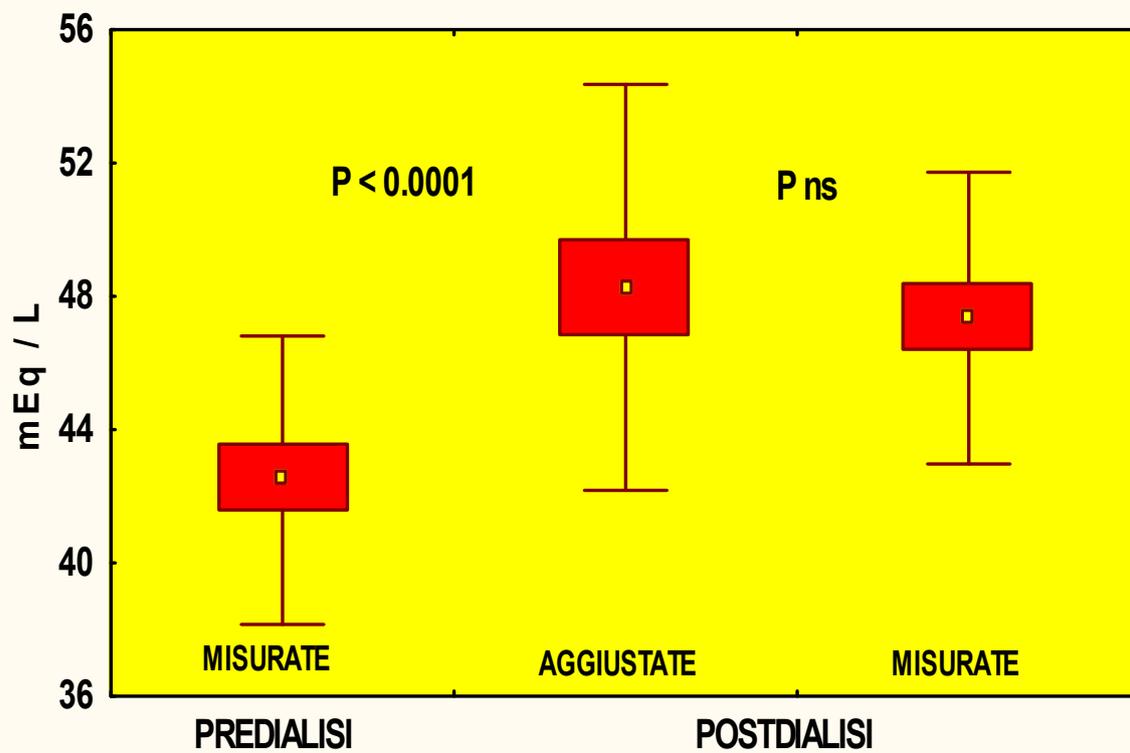


Figura n. 13

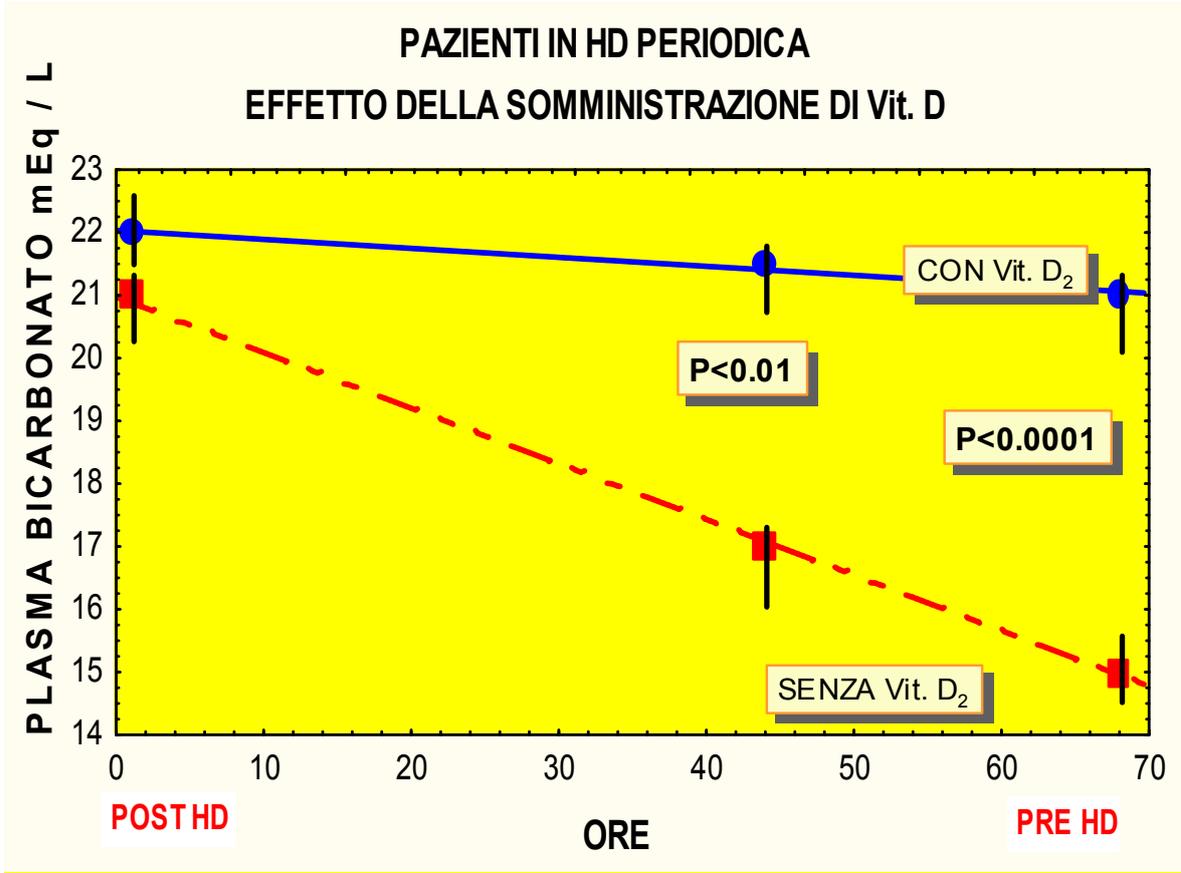


Figura n. 14

I) TABELLE.

**Tabella I: Composizione elettrolitica ed acido - base di alcuni alimenti;
mEq / Kg di porzione edibile (Ref. 13).**

mEq	Na⁺	K⁺	2Ca²⁺	2Mg²⁺	Cl⁻	1.8tPi	Base
Uovo (tuorlo)	22	35	70	14	51	342	-252
Uovo (albume)	74	39	6	10	0	12.6	116
Manzo	39	84	4	14	14	86.4	40.6
Fegato	34	90	6	14	29	210.6	-96
Salmone	21	100	14	24	18	154.8	-14
Trota	30	95	18	26	20	157	0
-	-	-	-	-	-	-	-
Mela	1.3	31	2	4	0	6.4	32
Banana	0.43	102	30	28	22.6	16	94
Patate	3	92	2.5	14	19	21.5	71
Riso	4	38	16	98	66	128	-38

$$C_{nm}^{+} = Na^{+} + K^{+} + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+}$$

$$A_{nm}^{-} = Cl^{-} + 1.8tP$$

$$Base = (C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-}) = (Na^{+} + K^{+} + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} - Cl^{-} - 1.8tPi) = \text{Basicità Titolabile}$$

netta per titolazione a pH 7.40. Essa rappresenta il contenuto di Basicità

preformata dei singoli alimenti.

Tabella II: Dieta Normale. Bilancio di Base ed Escrezione di TA (Ref. 39).
Dati rielaborati.

a)

mEq / die	Dieta	Feci	A. I. misurato	A. I. calcolato	Escrezione urinaria	Bilancio misurato	Bilancio calcolato
Na ⁺	141	0.8	140	140	127	13	13
K ⁺	64	8.5	56	51	49	7	6
2Ca ²⁺	40	30	10	10	9	1	1
2Mg ²⁺	18.5	8.5	10	6	11	-1	-5
Cl ⁻	138	0.5	138	131	135	3	-4
1.8tP	53.3	18	35	33	36	-1	-3
Base	72.2	29.3	43	43	25	18	18

NBb(W) misurato = A.I. misurato - Escrezione urinaria di alcali misurata.

NBb(W) calcolato = A.I. calcolato - Escrezione urinaria di alcali misurata.

b) Escrezione di acidità titolabile urinaria, mEq / die.

TA _{tot}	=	TA _{nm}	TA _m	TA _{CO2}	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
16	=	7.7	+ 8	+ 0.3	33.5	28	36

c) TA_{tot} = 16; NCA = TA_{tot} - HCO₃⁻ = 15.7; NEAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 44;
TA_{nm} = 7.7; (mEq / die)

i) **Base = (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) = Basicità Titolabile netta non metabolizzabile titolata a pH 7.40.**

$$(C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-}) = Na^{+} + K^{+} + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} - Cl^{-} - 1.8tP.$$

Bilancio di Base: **NBb(W)** si calcola come (ascissa) Base_{dieta} - Base_{feci} - Base_{urine}
= Base_{bilancio}; oppure (ordinata): Na_{bil}⁺ + K_{bil}⁺ + 2Ca_{bil}²⁺ + 2Mg_{bil}²⁺ - Cl_{bil}⁻ - 1.8tP_{bil}. Il

SO_4^{2-} e gli A_m^- non compaiono nel NBb(W) perché la loro produzione = escrezione ed il bilancio è Zero.

ii) La tabella inferiore indica l'Acidità Titolabile e le sue componenti nelle urine. Qui sono presenti l' SO_4^{2-} , gli A_m^- e l' NH_4^+ .

$$\text{TA}_{\text{nm}} = 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-) = + 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^- - 1.8\text{tP})$$

$\text{TA}_m = (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+)$, calcolata per differenza da TA_{tot} , TA_{nm} , TA_{CO_2} .

$$\text{A}_m^- \text{ urinario} = \text{TA}_{\text{nm}} + \text{NH}_4^+.$$

iii) **NEAE** è privo di significato fisiologico (Vedi testo).

Tabella III. Latte Vaccino: bilancio di Base in infante di 8 mesi (Ref. 6).
Dati rielaborati.

a)

mEq / die	Dieta	Feci	A.I. misurato	A.I. calcolato	Escrezione urinaria	Bilancio misurato	Bilancio calcolato
Na ⁺	18	4	14	17	13	1	4
K ⁺	30	3	27	24	20	7	4
2Ca ²⁺	52	37	15	13	1	14	12
2Mg ²⁺	10	5	5	3	2	3	1
Cl ⁻	22	0	22	21	18	4	3
1.8tP	42	12	30	26	26	4	0
Base	46	37	9	10	-8	17	18

b) **Escrezione di TA_{nm} e sue componenti nelle urine, mEq / die:**

TA _{tot}	=	TA _{nm}	TA _m	TA _{CO2}	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
11.2	=	21	- 10.3	+ 0.5	13	16	5.7

c) **TA_{tot} = 16; NCA = TA_{tot} - HCO₃⁻ = 15.7; NEAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 44;**
TA_{nm} = 7.7; (mEq / die)

i) **Base = (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) = Basicità Titolabile netta non metabolizzabile titolata a pH 7.40.**

$$(C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-}) = Na^{+} + K^{+} + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} - Cl^{-} - 1.8tP.$$

Bilancio di Base: **NBb(W)** si calcola come (ascissa) Base_{dieta} - Base_{feci} - Base_{urine} = Base_{bilancio}; oppure (ordinata): Na_{bil}⁺ + K_{bil}⁺ + 2Ca_{bil}²⁺ + 2Mg_{bil}²⁺ - Cl_{bil}⁻ - 1.8tP_{bil}. Il SO₄²⁻ e gli A_m⁻ non compaiono nel NBb(W) perché la loro produzione = escrezione ed il bilancio è Zero.

ii) La tabella inferiore indica l'Acidità Titolabile e le sue componenti nelle urine. Qui sono presenti l' SO_4^{2-} , gli A_m^- e l' NH_4^+ .

$$\text{TA}_{\text{nm}} = 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-) = + 2\text{SO}_4^{2-} - (\text{Na}^+ + \text{K}^+ + 2\text{Ca}^{2+} + 2\text{Mg}^{2+} - \text{Cl}^- - 1.8\text{tP})$$

$\text{TA}_m = (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+)$, calcolata per differenza da TA_{tot} , TA_{nm} , TA_{CO_2} .

$$\text{A}_m^- \text{ urinario} = \text{TA}_{\text{nm}} + \text{NH}_4^+$$

iii) **NEAE** è privo di significato fisiologico (Vedi testo).

**Tabella IV: Dieta Normale in soggetto con IRC grave ed Acidosi Iperclorémica (Ref. 35).
Dati rielaborati.**

a)

mEq / die	Dieta	Feci	A.I. misurato	A.I. calcolato	Escrezione urinaria	Bilancio misurato	Bilancio calcolato
Na ⁺	137	2	135	130	112	23	18
K ⁺	63	10	53	50	50	3	0
2Ca ²⁺	40	45	-5	10	2	-7	8
2Mg ²⁺	19	14	5	6	4	1	2
Cl ⁻	130	1	129	124	116	13	8
1.8tP	56	25	31	35	27	4	8
Base	73	45	28	37	25	3	12

b) **Escrezione di TA e sue componenti nelle urine, mEq / die**

TA _{tot}	=	TA _{nm}	+	TA _m	+	TA _{CO2}	SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
11.3	=	8	3	0.3	33	28	31		

c) **TA_{tot} = 11.3; NCA = TA_{tot} - HCO₃⁻ = 11; NEAE = TA_{tot} + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 39; TA_{nm} = 8; (mEq/die)**

Il bilancio di basi NBb(W) misurato = (Base_{A.I.} - Base_{ur.}) è + 3; calcolato = 12 mEq/die.

Nonostante l'acidosi iperclorémica, che si manifesta a livello plasmatico, il bilancio di basi (+3) è positivo e prossimo allo zero, nonostante una elevata escrezione di Base (25 mEq) Tra i bilanci da segnalare quello del calcio, misurato, che è negativo.

Per simbologia e calcoli vedi Tab. II ed Appendice.

Tabella V: Bilancio elettrolitico e di Base nell'acidosi diabetica (Ref. 5).
Dati rielaborati.

a) non trattata con insulina.

mEq / die	Dieta	Feci	A.I. misurato	A.I. calcolato	Escrezioni e urinaria	Bilancio misurato	Bilancio calcolato
Na ⁺ + 2Mg ²⁺	130	10	120	123	174	-54	-51
K ⁺	65	4	61	52	152	-91	-100
2Ca ²⁺	44	40	4	11	54	-50	-43
Cl ⁻	121	1	120	114	131	-11	-17
1.8tP	70	23	47	44	114	-67	-70
Base	48	30	18	28	135	-117	-107

b) Escrezione acida nel soggetto *non* trattato con insulina, mEq / die:

TA _{tot}	=	TA _{nm}	TA _m	TA _{CO2}	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
96	=	- 59	+ 155	+ 0	76	144	299

TA_{tot} = 96; NCA = TA_{tot} - HCO₃⁻ = 96; NEAE = TA_{tot} + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 240;

TA_{nm} = - 59; (mEq / die)

c) Escrezione acida nel soggetto trattato con insulina, mEq / die

TA _{tot}	=	TA _{nm}	TA _m	TA _{CO2}	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
28	=	19	+ 9	+ 0	46	39	48

TA_{tot} = 28; NCA = TA_{tot} - HCO₃⁻ = 28; NEAE = TA_{tot} + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 67;

TA_{nm} = 19; (mEq / die)

Nel soggetto diabetico senza insulina i bilanci di tutti gli ioni sono negativi. Il NBb(W) è pertanto -117, molto negativo. Esiste inoltre una elevata escrezione urinaria di Base pari a 135 mEq / die. L'escrezione di TA_{nm} è negativa per perdita di Base. Grande differenza si nota nell'escrezione urinaria di TA_{tot} e dei suoi componenti nei soggetti non trattati v.s. i trattati con insulina. Per simbologia e calcoli vedi Tab. II ed Appendice.

BIBLIOGRAFIA.

- 1) An Introduction to the Study of Experimental Medicine Mineola Dover Publications, 1985
- 2) Engel K, Kildeberg P. Physiological viewpoints on Clinical Acid - Base Diagnostics. Scand J Clin Lab Invest 1977; 37: S146, 21-26
- 3) Kildeberg P. Odense University Press (Ed.) Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 141-3
- 4) Gamble JL, Ross GS, and Tisdall F. The metabolism of fixed base during fasting. J Biol Chem 1923; 57: 633-95
- 5) Atchley DA, Loe RF, Richards DW JR, Benedict EM, and Driscoll M. On diabetic acidosis. A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. J Clin Invest 1933; 12: 297-326
- 6) Shohl AT and Sato A. Acid - base metabolism. 1 Determination of base balance. J Biol Chem 1924; 58: 235-55
- 7) Camien MN, and Gonik HC. Relationship of net Acid Excretion to Titratable Ash-acidity (Ash - TA) in diet and faeces. Proc Soc Exper Biol 1967; 126: 45-51
- 8) Kildeberg P, Winters RW. Balance of Net Acid: concept, measurement and applications. Adv Pediatr 1978; 25: 349-81
- 9) Lemann JJr, Adams ND, Wilz DR and Brenes LG. Acid and Mineral Balances and Bone in Familial Proximal Renal Tubular Acidosis. Kidney Int 2000; 58: 1267-77
- 10) Kildeberg P. Acid - Base status of biological fluids: amount of Acid, Kind of Acid, Anion - Cation difference, and Buffer Value. Scand J Clin Lab Invest 1983; 43: 103-9
- 11) Frassetto LA, Morris RC Jr, Sebastian A. A practical approach to the balance between acid production and renal acid excretion in humans. J Nephrol 2006; 19 (S9): S33-S40
- 12) Remer T, Manz F. Potential Renal acid load of Foods and its influence on urine pH. J Am Diet Assoc. 1995; 95: 791 – 7

- 13) Kildeberg P. The Gastrointestinal Tract. Absorption of Non-Metabolizable Base. In Odense University Press (Ed.) Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 141-3
- 14) Atkinson DE and Bourke E. Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. Am J Physiol 1987; 252: F947-F956
- 15) Kildeberg P. The Kidney. Control of Extracellular Non - Metabolizable Base. In Odense University Press (Ed.). Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 108
- 16) Kildeberg P. Physiological Concepts. In Odense University Press (Ed.). Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 78-81
- 17) Kildeberg P. The Kidney. Control of Extracellular Non - Metabolizable Base. In Odense University Press (Ed.). Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 122
- 18) Kleimann JG, Lemann JJr. Acid Production. In Maxwell, MH, Cleeman, CR, Narins, RG (Eds.). Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte metabolism. New York: Mc Graw Hill 1987; 159-73
- 19) Kildeberg P. The Kidney. Control of Extracellular Non - Metabolizable Base. In Odense University Press (Ed.). Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 92-5
- 20) Lennon E, Lemann J, Litzow JR. The effect of diet and stool composition on the external acid balance in normal subjects. J Clin Invest 1966; 45: 601-7
- 21) Kildeberg P. Physiological Concepts. In Odense University Press (Ed.). Quantitative Acid - Base Physiology. System Physiology of Renal, Gastrointestinal and Skeletal Acid - Base metabolism. Odense 1981; 71-2
- 22) Goldberg G, Paul W & Gonik H. A Titrimetric Method for determining Organic Acids and Bases in urine. Clin. Chem. 1966; 12: 830-6
- 23) Oh, MS. A new method for estimating gastrointestinal absorption of Alkali. Kidney Int 1989; 63: 915-7

- 24) Uribarri J, Douyon H, Oh MS. A Re-evaluation of the urinary parameters of acid production and excretion in patients with chronic renal acidosis. *Kidney Int* 1995; 47: 624-7
- 25) Camien MN, Smith LM, Reilly TJ, Simmons DH. Determination of total Cation - forming mineral elements in faeces and urine and its relation to renal "Net Acid Excretion". *Proc Soc Exper Biol Med* 1966; 123: 686-91
- 26) Gonick HC, Goldberg G, and Mulcare D. Re-examination of the Acid - Ash content of several diets. *Amer J Clin Nutr* 1968; 21: 898-903
- 27) Lemann JJr, Bushinsky DA and Ham LL. Bone Buffering of Acid and Base in humans. *Amer J Physiol* 2003; 285: F811-F832
- 28) Remer T, Manz F. Potential Renal acid load of Foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc.* 1995; 95: 791-7
- 29) Tavole Scientifiche Geigy. Composizione degli Alimenti. Edizioni Ciba Geigy 1983; 1: 241-6
- 30) Kleimann JG, Lemann JJr. Acid Production. In Maxwell, MH, Cleeman, CR, Narins, RG (Eds.). *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte metabolism*. New York: Mc Graw Hill 1987; 159-73
- 31) Freeman MR, Richard CJ. Studies on Sulfate in End-Stage Renal Disease. *Kidney Int.* 1979; 15: 167-175
- 32) Trilok G and Draper HH. Sources of Protein - Induced Endogenous Acid Production and Excretion by Human Adults. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 335-38
- 33) Wamberg S, Engel K, Kildeberg P. Methionine - induced acidosis in weanling rat. *Acta Physiol Scand* 1987; 129 (4): 575-83
- 34) Lemann J Jr, Lennon EJ, Goodman AD, Litzow JR and Relman AS. The Net Balance of Acid in Subjects given Large Loads of Acid or Alkali. *J Clin Invest.* 1965; 44: 507-17
- 35) Litzow JR, Lemann J, Lennon EJ. The effect of treatment of acidosis on calcium balance in patients with chronic azotemic renal disease. *J Clin Invest* 1967; 46: 280-6
- 36) Mioni R, Gropuzzo M, Messa M, Boscutti G, D'Angelo A, Cruciatti A, Mioni G. Acid Production and Base Balance in Patients on Chronic Haemodialysis. *Clin Sci.* 2001; 101: 329-37

- 37) Mioni G, Messa P, Mioni R, Boscutti G, Cruciatti A, D'Angelo A. Balance of Non-Metabolizable Base in Continuous Peritoneal Dialysis Patients. *Scan J Clin Lab Invest* 1999; 59: 23-32
- 38) Mioni G, Cristinelli L. Alterazioni dell'Equilibrio Acido - Base e del Metabolismo Idro-Elettrolitico in Corso di Emodialisi. In *Il Metabolismo Elettrolitico e Minerale nelle Malattie del Rene*. A cura di G Mashio. Piccin Editore. 1980: 351.
- 39) Lemann JJr, Litzow JR and Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for the participation of bone mineral in the defence against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-14
- 40) Sherman HC and Sinclair, JE. The balance of acid - forming and base - forming elements in food. *J Biol Chem* 1907; 3: 307-9
- 41) Christensen HN. Control of the Hydrogen ion. *New Engl J Med* 1952; 247: 174-5
- 42) Relman AS. What are "Acids" and "Bases". *Amer J Med* 1954; 17: 435-7
- 43) Christensen HN. General concepts of neutrality regulation. *Amer J Med* 1962; 103: 286-8
- 44) Sebastian A, Frassetto L, Sellmeyer DE, Merriam RL, Curtis Morris R Jr. Estimation of the Net Acid Load of the Diet of Ancestral preagricultural *Homo Sapiens* and their Hominid Ancestors. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 1308-16
- 45) Oh MS. Irrelevance of Bone Buffering to Acid - Base homeostasis in Chronic Metabolic Acidosis. *Nephron* 1991; 59: 7-10
- 46) McSherry E and Kurtis Morris Jr R. Attainment and Maintenance of Normal Stature with Alkali Therapy in Infants and Children with Classic Renal Tubular Acidosis. *J Clin Invest* 1978; 61: 509-27
- 47) Elkinton JR. Hydrogen ion turnover in Health and in renal disease. *Ann Intern Med* 1963; 62: 660-85
- 48) Halperin ML, Ethier JH, Kamel KS. Ammoniu Excretion in Chronic Metabolic Acidosis: Benefits and RISKS. *Amer J Kidney Dis* 1989; 14: 267-71

INDICE

RIASSUNTO	Pag. 1
SUMMARY	Pag. 3
INTRODUZIONE	Pag. 4
CONSIDERAZIONI TEORICHE	Pag. 5
Legge dell'Elettroneutralità	Pag. 6
Acidi e Basi di Brønsted vs. Radicali Acidi e Radicali Basici	Pag. 6
La Differenza Anioni - Cationi e la Acidità e Basicità Titolabili	Pag. 7
Concetto di Organo Specificità.....	Pag. 8
L'Impatto della Dieta	Pag. 12
L'Impatto del Metabolismo Intermedio.....	Pag. 13
L'Impatto della Funzione Renale	Pag. 14
Il Bilancio Totale Corporeo di Base.....	Pag. 16
METODI DI DOSAGGIO	Pag. 19
METODI ALTERNATIVI PER LA MISURA.....	Pag. 22
NOTA PRATICA SUI METODI GENERALI DI CALCOLO.....	Pag. 24
PAZIENTI	Pag. 25
RISULTATI.....	Pag. 25
DIDASCALIA FIGURE.....	Pag. 25
DIDASCALIA TABELLE.....	Pag. 30
DISCUSSIONE.....	Pag. 32
CONCLUSIONI	Pag. 40
APPENDICE	Pag. 41
ICONOGRAFIA.....	Pag. 44
TABELLE.....	Pag. 59
BIBLIOGRAFIA	Pag. 68