

2024



disciplinare
interna

L'anion gap e i meccanismi di compenso

Giuseppina Biondi

UOC di Pneumologia
Direttore R Oliveri

Gruppo Multidisciplinare oncologico-Lung Unit

La sottoscritta

ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

dichiara

che negli ultimi due anni NON ha avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

che negli ultimi due anni ha avuto rapporti diretti di finanziamento con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

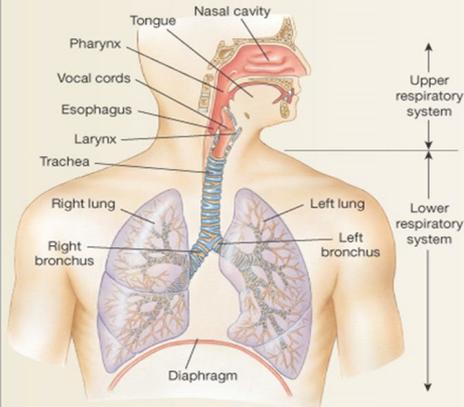
-
-
-

$$\text{PH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{s\text{PCO}_2} = \log \frac{24}{40 \times 0,03} = \log \frac{24}{1,2} = \log 20 = 1,3 + 6,1 = 7,40$$

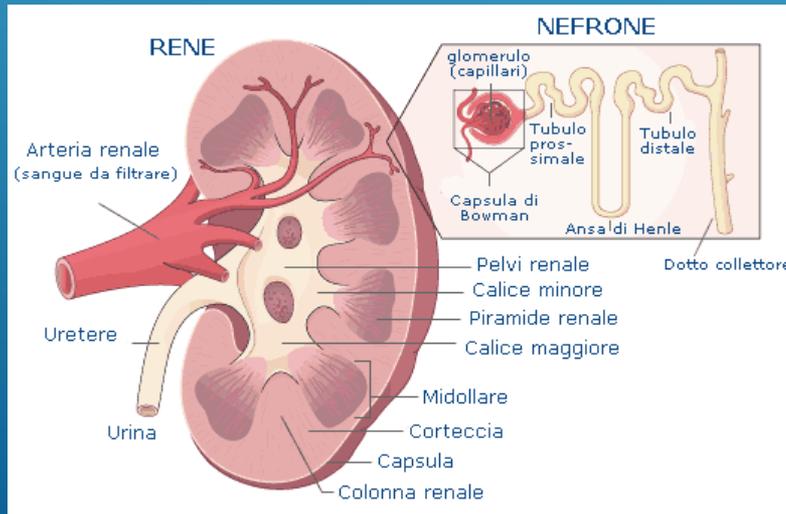
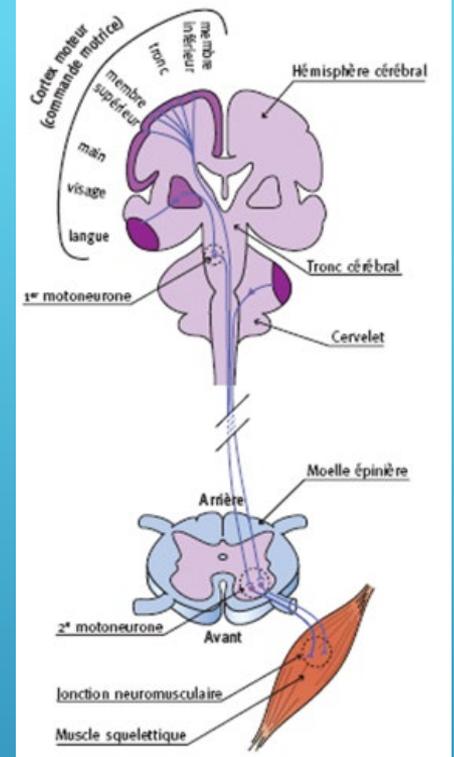
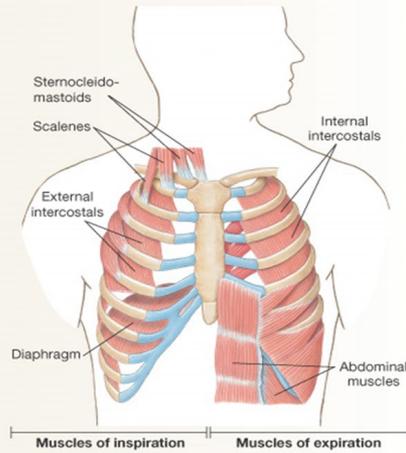
S : coeff solubilita'

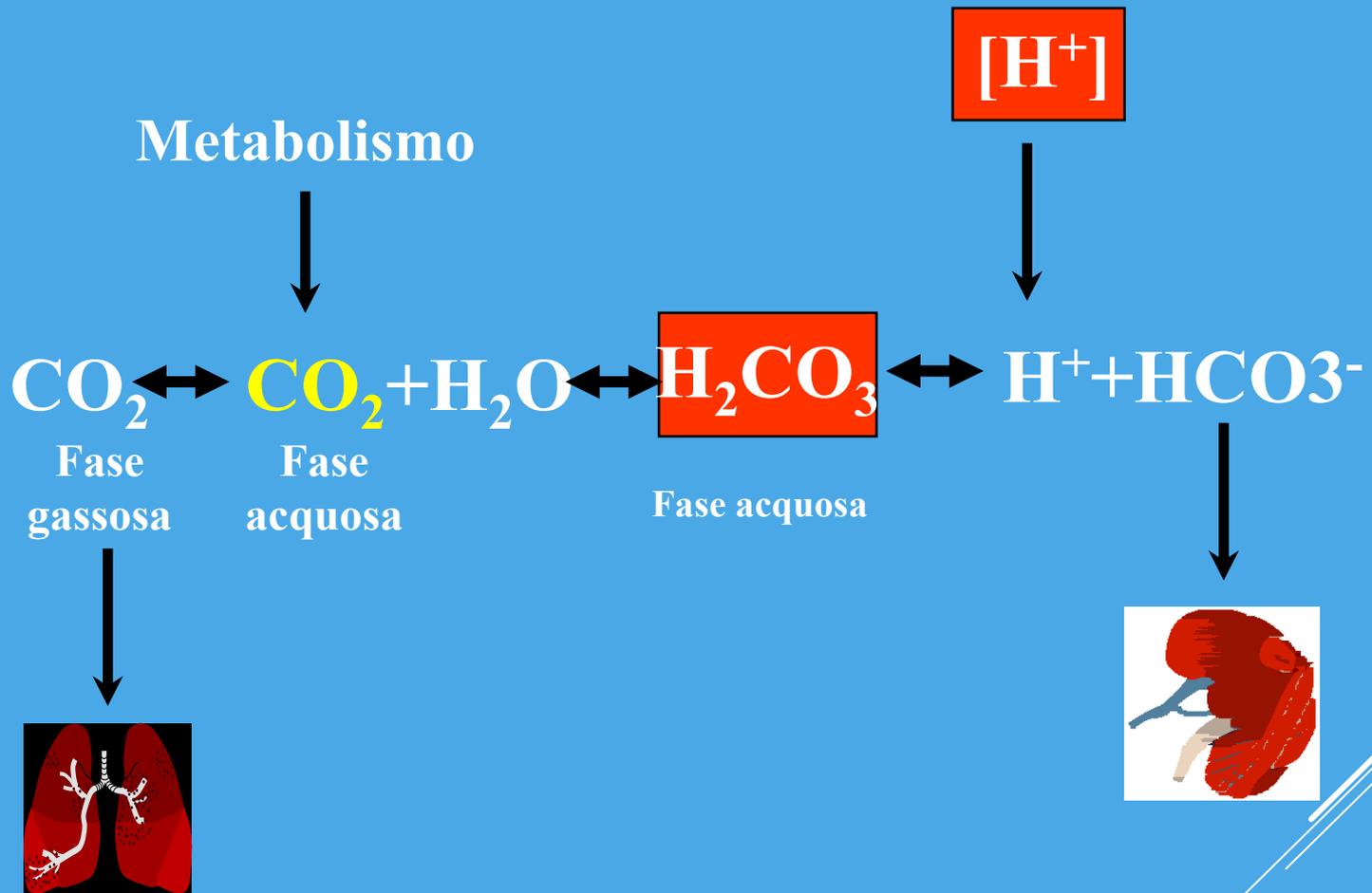
STRUCTURE OF THE LUNGS AND THORACIC CAVITY

(a) The respiratory system



(b) Muscles used for ventilation



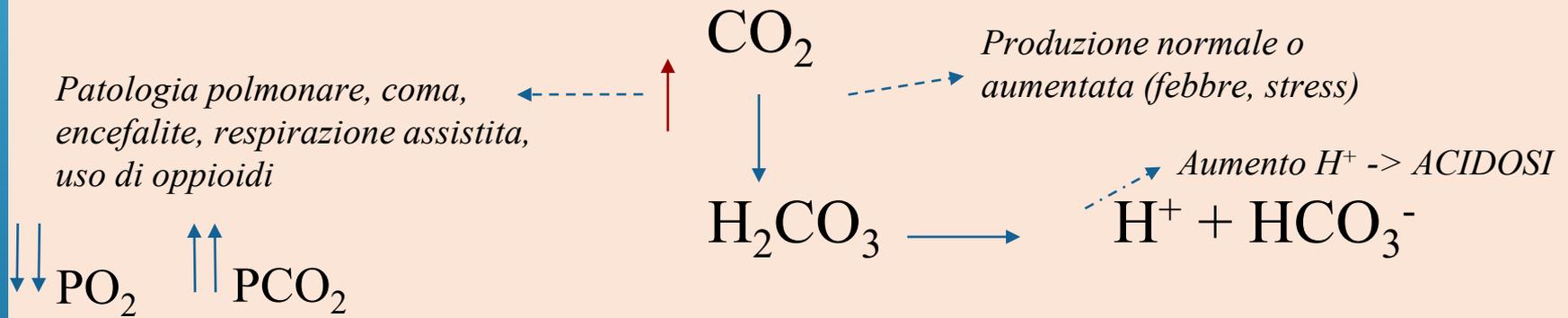


Acidosi/Alcalosi Quadro sinottico

	pH	HCO ₃ ⁻	PaCO ₂	BE	Gap
Acidosi respiratoria	↓	↓	↑		
Acidosi metabolica	↓	↓		neg	
Alcalosi respiratoria	↑	↑	↓		
Alcalosi metabolica	↑	↑	↑ →	pos	↑

ACIDOSI RESPIRATORIA

La CO₂ a livello alveolare diffonde meglio della O₂. Per comparire ipercapnia ci deve essere una riduzione della **ventilazione**.



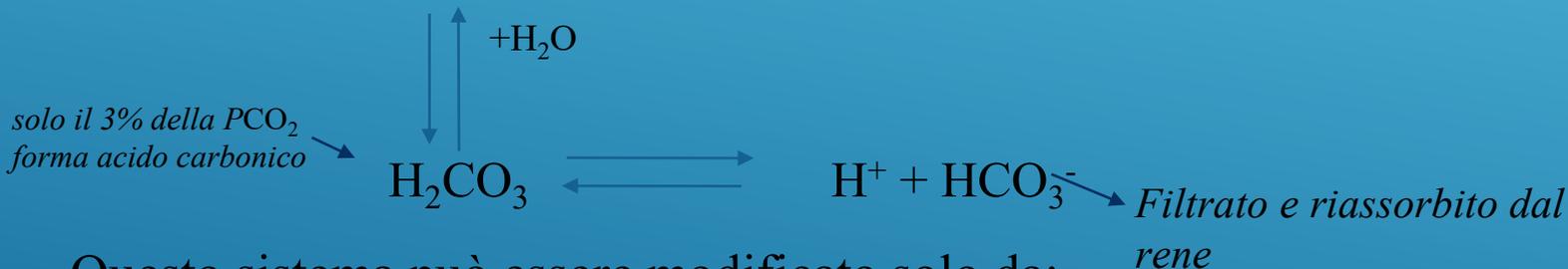
Limite al compenso

La produzione di CO₂ è di circa 250 ml/min una mole di CO₂ occupa 22,4 L quindi la produzione minuto è di circa 10 mmol/min, ovvero circa 15000 mmol/die.

POLMONE

Produzione metabolica
(10 mmol/min, 15 mol/die)

CO₂ *espirata* \rightleftharpoons CO₂ (*PCo₂ 37-42 mmHg*)



Questo sistema può essere modificato solo da:

1. **Aumentata produzione di CO₂**
2. **Iper/ipo ventilazione polmonare**
3. **Funzione renale**

Meccanismo di Compenso Renale

Riassorbimento del Bicarbonato

Nei tubuli renali, il bicarbonato (HCO_3^-) filtrato viene riassorbito. Questo avviene principalmente nel tubulo prossimale.

Il bicarbonato si combina con gli ioni idrogeno (H^+) per formare acido carbonico (H_2CO_3), che viene poi scomposto in acqua (H_2O) e anidride carbonica (CO_2) dall'enzima anidrasi carbonica.

L'anidride carbonica diffonde nelle cellule tubulari, dove viene riconvertita in acido carbonico e poi in bicarbonato e ioni idrogeno







Acidosi Metabolica:

- **Compenso Respiratorio:** Aumento della ventilazione per ridurre la CO₂ e aumentare il pH.

Compenso Renale:

Riassorbire i bicarbonati
Eliminare gli acidi fissi

Major causes of metabolic acidosis

Mechanism of acidosis	Increased AG	Normal AG
Increased acid production	Lactic acidosis	
	Ketoacidosis	
	Diabetes mellitus	
	Starvation	
	Alcohol associated	
	Ingestions	
	Methanol	
	Ethylene glycol	
	Salicylates	
	Toluene (if early or if kidney function is impaired)	Toluene ingestion (if late and if kidney function is preserved; due to excretion of sodium and potassium hippurate in the urine)
	Diethylene glycol	
	Propylene glycol	
Loss of bicarbonate or bicarbonate precursors		Diarrhea or other intestinal losses (eg, tube drainage)
		Type 2 (proximal) RTA
Decreased renal acid excretion	Severe kidney dysfunction (eGFR <15 to 20 mL/min/1.73 m ²)	Posttreatment of ketoacidosis
		Carbonic anhydrase inhibitors
		Ureteral diversion (eg, ileal loop)
		Moderate kidney dysfunction (eGFR >15 to 20 mL/min/1.73 m ²)
		Type 1 (distal) RTA (hypokalemic)
Large volume infusion of normal saline		Hyperkalemic RTA
		Type 4 RTA (hypoaldosteronism)
		Voltage defect
		Diffusion acidosis

AG: anion gap; RTA: renal tubular acidosis.

Gli acidi “introdotti” o “prodotti”, prima di raggiungere gli organi emuntori passano nel sangue e questo passaggio, dalla produzione alla eliminazione, deve avvenire senza modificare la normale concentrazione degli idrogenioni - H^+

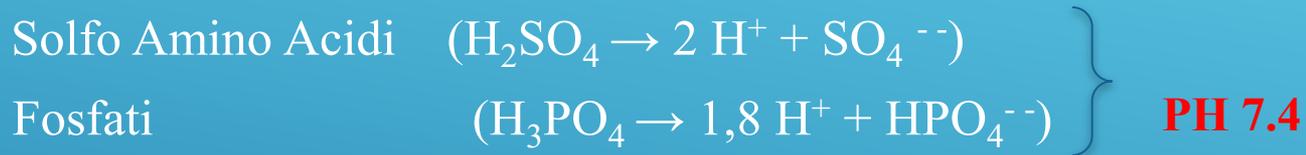
EQUILIBRIO ACIDO BASE

Le sorgenti H⁺ nell'organismo sono:

CO₂

Acidi non volatili o titolabili

ACIDI NON VOLATILI O TITOLABILI



Al pH di 7,4 sono quasi completamente dissociati

Da dove vengono questi acidi?

Glicidi → NO

Lipidi → NO

Protidi → 0,5-1 mEq/gr ovvero 30-100 mEq/die

Cosa sono gli acidi fissi?

Fosfati

Solfati

Lattati

Ac urico

Provengono in condizioni fisiologiche dalla dieta.

Carne, formaggi, pesce

Solfati (Cisteina, metionina)

Gruppi fosforici (amino acidi, additivi)

Acidi nucleici

Maggiore l' apporto di proteine, maggiore il carico di acidi fissi, che il rene dovrà eliminare

Il Compenso Renale

Lento ma Efficace:

A differenza del compenso respiratorio, che è rapido, il compenso renale è più lento ma può correggere in modo più duraturo le alterazioni del pH.

Meccanismi di compenso respiratorio e renale



La concentrazione sierica di HCO_3^- si incrementa (nell'acidosis respiratoria) o diminuisce nell'alcalosi respiratoria in **5-10 min.**

Il compenso piu' ampio e persistente e' generato dai reni. Questa risposta inizia subito dopo un distress respiratorio, ma necessita **3-5 giorni per essere completa.**

Nell'alcalosi metabolica = depressione centro respiro
 pCO_2 (+0,5 mmHg) per ogni aumento di 1 mEq di HCO_3^-
e gli **ioni H** (vengono eliminati a livello renale)

Ma pO_2 si riduce , ristimolando il centro del respiro ,non si arriva mai a valori > 55 mmhg (di pCO_2)

Compenso respiratorio inefficace

Cause iatrogene : **infusioni di bicarbonato**
abuso di lassativi
eccesso di diuretici

Secrezione di Ioni Idrogeno

I reni secernono ioni idrogeno nel lume tubulare.

Gli ioni idrogeno vengono secreti attivamente nelle urine, dove si combinano con tamponi urinari come fosfati e ammoniaca per formare acidi titolabili e ammonio, che vengono poi escreti

Neoformazione di Bicarbonato

I reni possono generare nuovo bicarbonato. Questo avviene attraverso la deaminazione della glutamina, che produce ammonio (NH_4^+) e bicarbonato.

L'ammonio viene escreto nelle urine, mentre il bicarbonato viene rilasciato nel sangue

Anion Gap o Gap Anionico o AG

Meccanismi di compenso delle turbe dell'omeostasi elettrolitica:

- Prioritario il mantenimento dell'elettroneutralita'
- Successiva eventuale correzione del volume
- Mantenimento del PH

Il gap anionico è la differenza tra i principali cationi e anioni misurabili nel plasma.

$$\begin{aligned} \text{AG} &= \text{differenza fra le cariche + e -} \\ &= \text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-) = 10 \pm 2 \end{aligned}$$

$$\text{AG corr} = \text{AG} + 2,5 \times \text{Alb.p}$$

$$\text{Alb.p} = \text{Alb normale} - \text{alb misurata}$$

Cause Comuni di Alterazioni del Gap Anionico

•Gap Anionico Aumentato:

- Acidosi lattica
- Chetoacidosi diabetica
- Insufficienza renale

•Gap Anionico Normale:

- Acidosi ipercloremica (es. diarrea, acidosi tubulare renale)

Difese contro le variazioni della $[H^+]$

Tempo di azione

1) Sistemi tampone acido-base

2) Polmoni: Ventilazione

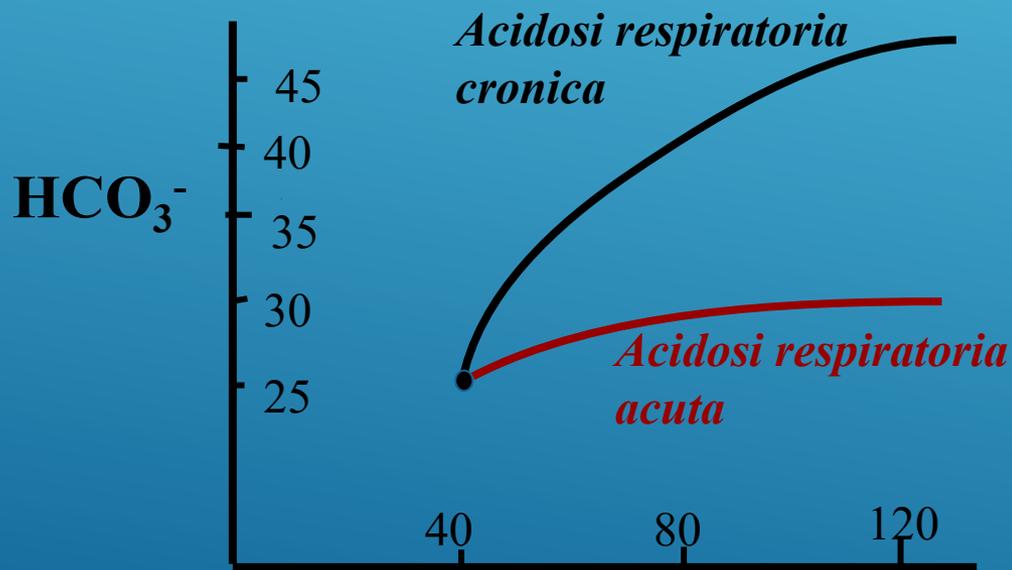
3) Reni: eliminazione di urina
acida (o alcalina) e recupero
dei bicarbonati

Frazioni di secondo

1-15 minuti

Ore - giorni

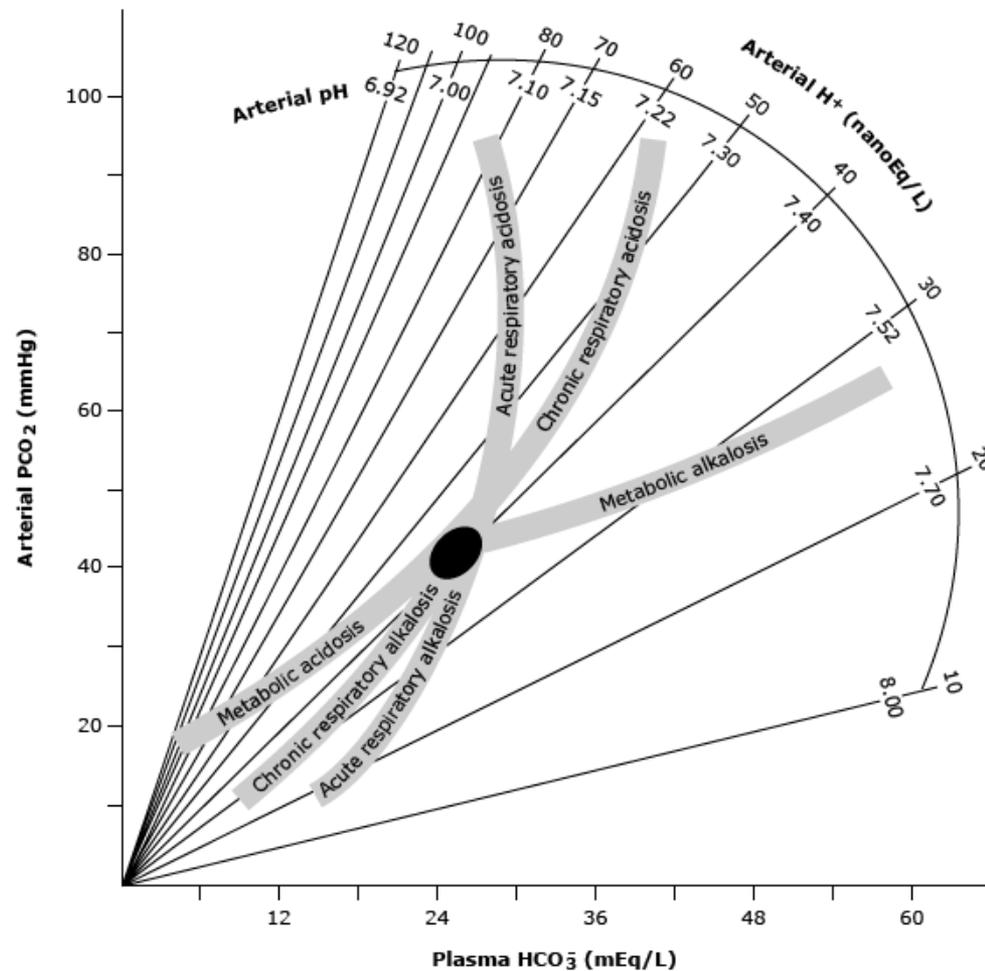
Si attiva entro pochi giorni un **compenso renale con riassorbimento di HCO_3^-**



per ogni 10 mmHg di CO_2
+ 4 meq HCO_3^-

per ogni 10 mmHg di CO_2
+ 1 meq HCO_3^-

Expected compensation ranges for simple acid-base disorders



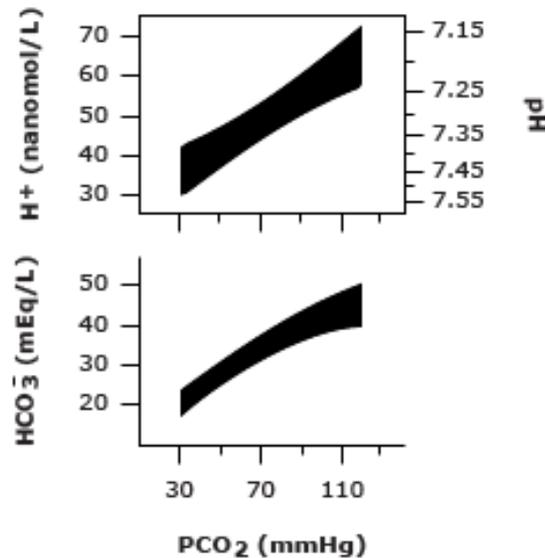
Reproduced with permission from: Harrington JT, Cohen JJ, Kassirer JP. Mixed acid-base disturbances. In: Acid/Base, Cohen JJ, Kassirer JP (Eds), Little, Brown, Boston: 1982.
 Copyright © 1982 Lippincott Williams & Wilkins. www.lww.com.

Take home messages

- Compenso del PH : necessario del tempo
- Le alterazioni del PH, possono essere miste ed associate a squilibrio dell'elettro-neutralità (non misurabile direttamente, ruolo del gap anionico)
- Equilibrio Possibile ?
- Iatrogena : terapie :
 - infusione
 - steroidi
 - antibiotici
 - diuretici
 - lassativi

.....Grazie

Compensation to chronic respiratory acidosis



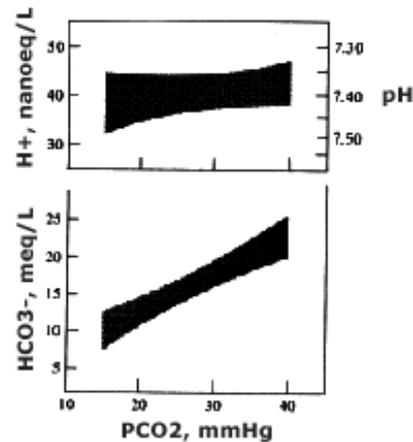
1 mEq/L for every 10 mmHg (1.3 kPa) elevation in the PCO₂

95% significance bands for plasma pH and H⁺ and HCO₃⁻ concentrations in chronic hypercapnia. Because of the compensatory rise in the plasma HCO₃⁻ concentration, there is much less change in H⁺ concentration and pH than in acute hypercapnia.

Schwartz WB, Brackett NC Jr, Cohen JJ. *J Clin Invest* 1965; 44:291. By copyright permission of the American Society for Clinical Investigation

UpToDate®

Compensatory response to chronic respiratory alkalosis

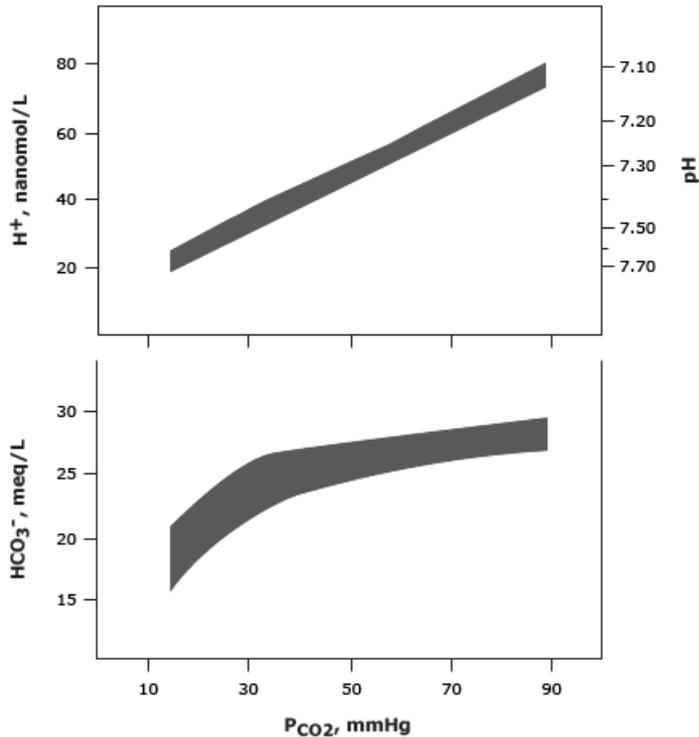


Combined significance bands for plasma pH and concentrations of H⁺ and HCO₃⁻ in chronic respiratory alkalosis in humans. In uncomplicated chronic respiratory alkalosis, values for the H⁺ and HCO₃⁻ concentrations will, with an estimated 95 percent probability, fall within the band. Values lying outside the band indicate the presence of a complicating metabolic acid-base disturbance. Note that the compensatory reduction in the plasma HCO₃⁻ concentration is so effective that there is little fall in pH.

Gennari JF, Goldstein MB, Schwartz WB. *J Clin Invest* 1972; 51:1722.
By copyright permission of the American Society for Clinical Investigation.

UpToDate®

Compensations to acute respiratory acidosis and alkalosis



Combined significance bands for plasma pH and concentrations of H⁺ and HCO₃⁻ in acute respiratory acidosis and alkalosis in humans. In uncomplicated acute respiratory acid-base disorders, values for the H⁺ and HCO₃⁻ concentrations will, with an estimated 95 percent probability, fall within the band. Values lying outside the band indicate the presence of a complicating metabolic acid-base disturbance.

Arbus GS, Herbert LA, Levesque PR, et al. *N Engl J Med* 1969; 280:117.
By permission from the New England Journal of Medicine.

UpToDate®

Nell'alcalosi
the serum HCO₃ concentration by 2
mEq/L for every 10 mmHg (1.3 kPa)
decline in the PCO₂