

NUTRIZIONE ED EQUILIBRIO ACIDO-BASE, DIFFERENZA CATIONI-ANIONI E BILANCIO DI BASI NELL'UOMO

R. Mioni¹, P. Sala², G. Mioni¹

¹ Struttura Operativa Complessa di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

² Struttura Operativa Complessa di Analisi Cliniche di Elezione, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Santa Maria della Misericordia", Udine

Nutrition, acid-base metabolism, cation-anion difference and total base balance in humans

The relationship between dietary intake and acid-base metabolism has been investigated in the past by means of the inorganic cation-anion difference ($C_{nm}^+ - A_{nm}^-$) method based on dietary ash-acidity titration after the oxidative combustion of food samples. Besides the inorganic components of TA ($A_{nm}^- - C_{nm}^+$), which are under renal control, there are also metabolizable components ($A_m^- - C_m^+$) of TA, which are under the control of the intermediate metabolism. The whole body base balance, NBb(W), is obtained only by the application of $C_{nm}^+ - A_{nm}^-$ to food, feces and urine, while the metabolizable component ($A_m^- - C_m^+$) is disregarded. A novel method has been subsequently suggested to calculate the net balance of fixed acid, made up by the difference between the input of net endogenous acid production: $NEAP = SO_4^{2-} + A_m^- (C_{nm}^+ - A_{nm}^-)$, and the output of net acid excretion: $NAE = TA + NH_4^+ - HCO_3^-$. This approach has been criticized because 1) it includes metabolizable acids, whose production cannot be measured independently; 2) the specific control of metabolizable acid and base has been incorrectly attributed to the kidney; 3) the inclusion of A_m^- in the balance input generates an acid overload; 4) the object of measurement in making up a balance has to be the same, a condition not fulfilled as NEAP is different from NAE. Lastly, by rearranging the net balance of the acid equation, the balance of nonmetabolizable acid equation is obtained. Therefore, any discrepancy between these two equations is due to the inaccuracy in the urine measurement of metabolizable cations and/or anions. (G Ital Nefrol 2008; 25: 407-21)

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Diet,
Acid-Base,
Cation-Anion
difference,
Fixed acid,
Net acid
production,
Net acid excretion

PAROLE CHIAVE:

Dieta,
Acido-Base,
Differenza
Cationi-Anioni,
Acidi fissi,
Produzione di
acidità netta,
Escrezione di
acidità netta

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr. Roberto Mioni
Struttura Operativa Complessa di
Nefrologia
Dialisi e Trapianto Renale
Azienda Ospedaliero-Universitaria
"Santa Maria della Misericordia"
33100 Udine
e-mail:
mioni.roberto@aoud.sanita.fvg.it

SU DI UN CASO DI "SERENDIPITY"

Nel 1856 il fisiologo Francese Claude Bernard osservava che le urine di conigli, comprati al mercato, si presentavano chiare ed acide come quelle degli animali carnivori, mentre il coniglio, come tutti gli erbivori, elimina urine basiche e torbide. Ipotizzando che quei conigli fossero stati digiuni a lungo, venendosi a trovare nella condizione di doversi nutrire del proprio "sangue", egli li rimise a dieta con erba ottenendo l'escrezione di urine torbide e basiche. Riposti ancora a digiuno e successivamente a dieta con sola carne

bollita, i conigli ripresero ad eliminare urine chiare e acide (1). Sfruttando un tipico caso di "serendipity", Claude Bernard apriva la via alla ricerca dei rapporti tra nutrizione e ricambio Acido-Base.

"ACID-FORMING/BASE-FORMING ELEMENTS" E DIFFERENZA ANIONI-CATIONI

Nel 1907, Sherman e Sinclair (2) citavano un lavoro di Bunge risalente al 1885 nel quale l'Autore metteva in evidenza come l'ossidazione del Solfo neutro, con-

tenuto in una bistecca di manzo, producesse abbastanza acido (Solforico) da neutralizzarne tutte le basi.

Sherman e Sinclair iniziarono pertanto a studiare il contenuto di "acid e base-forming elements" mediante combustione ed incinerazione in muffola di vari componenti alimentari.

La combustione, infatti, da un lato distrugge le sostanze organiche, demolendole ad H_2O , CO_2 ed N_2 , dall'altro ossida i Cationi dei metalli alcalini (*base-forming elements*) ad ossidi-basici (Na_2O , K_2O , CaO , MgO) e gli Anioni dei non metalli (*acid-forming elements*) ad ossidi-acidi (anidridi): SO_3 , P_2O_5 , Cl_2O_5 . Al contatto con l'acqua, gli ossidi-basici danno origine alle basi di Arrhenius (Idrossidi): $NaOH$, KOH , $Ca(OH)_2$, $Mg(OH)_2$, gli ossidi-acidi agli acidi H_2SO_4 , H_3PO_4 , $HClO_3$. Infine, nella reazione tra Idrossidi ed acidi, si formano sali acidi (NaH_2PO_4), sali basici ($NaHCO_3$, $CaCO_3$) o sali neutri (Na_2SO_4).

ANIONI-RADICALI ACIDI E CATIONI-RADICALI BASICI

Un alimento si definisce acidificante se fornito di Anioni inorganici non metabolizzabili (nm) in eccesso rispetto ai Cationi inorganici non metabolizzabili (nm), ($A_{nm}^- > C_{nm}^+$). La quantità netta di acidità (H^+ ioni) o basicità (OH^- ioni) viene misurata titolando a pH 7.40 con $NaOH$ una soluzione se acida (pH < 7.40) o con HCl una soluzione se basica (pH > 7.40), fino ad ottenere un pH di 7.40.

Veniva anche definito il concetto secondo il quale gli Anioni si prestano ad essere interpretati sia come radicali acidi (3) sia come basi di Bronsted (vedi avanti). Infatti, Anioni e radicali acidi sono ciò che resta dei corrispettivi acidi dopo la dismissione dei loro H^+ ioni.

Allo stesso modo si poneva l'equivalenza tra Cationi e radicali basici, essendo Cationi e radicali basici ciò che resta degli idrossidi dopo la perdita dei gruppi OH^- . Da un punto di vista quantitativo, il numero delle cariche negative degli Anioni misura la quantità di H^+ ioni immessi realmente nella soluzione dai rispettivi acidi, mentre il numero delle cariche positive dei Cationi esprime la quantità di H^+ eliminati per reazione con i gruppi OH^- rilasciati dagli idrossidi e sostituiti dai loro Cationi residui (4). La differenza, espressa in mEq, tra la somma delle cariche negative anioniche e la somma delle cariche positive cationiche rappresenta il reale bilancio idrogenionico della soluzione, espresso a sua volta come acidità titolabile netta (TA) o basicità titolabile netta (TB), a seconda che prevalgano le cariche negative o positive, rispettivamente.

Nel 1912 Sherman e Gettler (5), operando sempre per combustione degli alimenti, documentavano che i vegetali (frutta, verdura, patate) contengono un eccesso di "base-forming elements" (Cationi inorganici),

mentre la carne, il riso, l'avena, ecc., contengono un eccesso di "acid-forming elements" (Anioni inorganici). Usando poi diete con patate, alternate a diete con riso, gli Autori provocavano, quando era presente riso, un incremento dell'Acidità Titolabile e degli NH_4^+ urinari. L'aumento di "TA + NH_4^+ " non era tuttavia proporzionale all'eccesso di acidità generato dal riso. Fu pertanto posta da questi Autori, per primi, la necessità di conoscere la composizione Acido-Base delle feci, onde risalire alla quantità di acidità o basicità, prodotta dalla dieta e realmente assorbita dall'intestino.

VALIDITÀ GENERALE DELL'APPLICAZIONE ANIONI-CATIONI

L'uso della differenza "Anioni-Cationi" si dimostrava pertanto valido nello studio Acido-Base sia delle urine che delle feci, oltre che degli alimenti (Tab. I).

Prendendo in considerazione non solo tutti gli Anioni e Cationi inorganici, ma anche quelli organici e carbonici, per la Legge dell'elettroneutralità, si ottiene che:

$$1) \sum (Na^+ + K^+ + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} + NH_4^+) = \sum (Cl^- - nPi^{1.8-} + 2SO_4^{2-} + A_m^- + HCO_3^-) \text{ (mEq)}$$

a qualsiasi pH prima della titolazione a pH 7.40.

Dopo titolazione a pH 7.40 l'equazione 1) diventa:

$$1a) TA + Na^+ + K^+ + 2Ca^{2+} + 2Mg^{2+} + NH_4^+ = Cl^- - 1.8Pi^{1.8-} + 2SO_4^{2-} + A_m^- + HCO_3^-$$

$$1b) TA = (Cl^- + 1.8Pi^{1.8-} + 2SO_4^{2-} - Na^+ - K^+ - 2Ca^{2+} - 2Mg^{2+}) + (A_m^- - NH_4^+) + HCO_3^-$$

per semplicità di scrittura, l'equazione 1b) diventa:

$$2) TA = (A_{nm}^- - C_{nm}^+) + (A_m^- - NH_4^+) + HCO_3^- \text{ (mEq)},$$

dove A_{nm}^- e C_{nm}^+ sono rispettivamente gli Anioni inorganici e i Cationi alcalini, entrambi non metabolizzabili; A_m^- sono gli Anioni metabolizzabili (organici), indicabili anche come $R \cdot COO^-$; il catione metabolizzabile NH_4^+ è il radicale di NH_4OH , così come Na^+ è il radicale di $NaOH$; HCO_3^- è il radicale dell' H_2CO_3/PCO_2 .

La valenza del Cl^- , SO_4^{2-} e dei Cationi inorganici (C_{nm}^+) non cambia al variare del pH. La valenza del Pi invece cambia, assumendo il valore di 1.8 a pH 7.40. Gli A_m^- comprendono l'albumina le cui cariche negative variano con il pH. A pH 7.40 la valenza dell'albumina è di 0.28 mEq per g (per esempio 42 g di albumina danno $0.28 \times 42 = 11.76$ mEq) (6). Gli A_m^- , a piccolo peso molecolare presentano, in genere, un $pK_a < 5$, per cui la loro carica negativa cambia poco per intervalli di pH da 4.5 a 7.40. Poiché NH_3 è una base molto forte ($pK_a 9.2$), passando dal pH delle urine a quello del sangue non si verificano importanti dissociazioni $NH_4^+ \rightarrow NH_3 + H^+$.

Va infine precisato che, in genere, nelle urine gli A_{nm}^- superano i C_{nm}^+ ($A_{nm}^- > C_{nm}^+$), mentre A_m^- e l' NH_4^+ sono correlati tra di loro ed escreti in quantità pressoché

TABELLA I - COMPOSIZIONE ELETTROLITICA ED ACIDO-BASE DI ALCUNI ALIMENTI, MEQ/KG DI PORZIONE EDIBILE (23)

mEq	Na ⁺	K ⁺	2Ca ²⁺	2Mg ²⁺	Cl ⁻	1.8Pi	NB
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

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

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

$NB = (C_{nm}^+ - A_{nm}^-) = (Na^+ + K^+ + 2Ca_2^+ + 2Mg_2^+ - Cl^- - 1.8Pi) =$ Basicità Titolabile netta per titolazione a pH 7.40. Essa rappresenta il contenuto di Basicità preformata dei singoli alimenti.

Soltanto il tuorlo d'uovo, fegato e salmone, presentano un valore negativo di NB (-NB= NA) cioè acidità non metabolizzabile preformata.

In genere negli alimenti animali, la generazione di H₂SO₄, dopo l'assorbimento intestinale del Solfo neutro, supera la quantità assorbita della NB preformata. Solo l'aggiunta di alimenti vegetali corregge l'eccesso di H⁺ residui, rilasciati dall'acido solforico.

equivalenti, nel soggetto a dieta libera, non diabetico e nel soggetto non digiuno (Fig. 1) (vedi Tab. III, nel normale; Tabb. VI e VII, nel diabete compensato ed in pre-digiuno; Tab. VIII nell'acidosi ipercloremica; in un gruppo di 21 soggetti a dieta libera, la correlazione NH₄⁺ vs A_m⁻ è stata: R² = 0.657; p = 0.00001; intercetta 2.64; t = 0.4; p = ns; coefficiente di regressione 1.03; t = 6.03; p = 0.000008. NH₄⁺ = 41 ± 12 vs A_m⁻ = 37 ± 10 mEq/die (m ± sd); t = 2.54; p < 0.05; vedi anche le voci bibliografiche del gruppo scandinavo di Kildeberg et al.) (4).

L'HCO₃⁻ è inoltre assente per pH urinari < 6.

Negli alimenti, dove non esiste l'anione SO₄²⁻, i Cationi non metabolizzabili superano gli Anioni non metabolizzabili (C_{nm}⁺ > A_{nm}⁻). Lo stesso si osserva nelle feci e nei liquidi corporei (sangue, liquido extracellulare, ecc.) (4) (Tabb. I e II).

Per ulteriori riferimenti alla simbologia e calcoli, vedi Didascalie delle Tabelle I, II, III, IV e Figura 2.

TEST DI VERIFICA

1) "Acid-forming elements":

- Sono Cationi
- Sono ossidi acidi
- Sono Anioni inorganici
- Sono ossidi basici
- Sono acidi.

2) Radicali basici:

- Sono anioni
- Sono Cationi inorganici
- Sono idrossidi
- Sono Acidi
- Sono sali basici.

3) Controllo organo-specifico su acidi e basi:

- L'intestino controlla la concentrazione plasmatica di tutti i tipi di acidi e basi
- L'intestino controlla solo la concentrazione plasmatica degli acidi metabolizzabili (citrato, ecc.)
- Il metabolismo intermedio è l'unico controllore della concentrazione degli acidi metabolizzabili
- Il rene controlla la concentrazione plasmatica di acidi e basi metabolizzabili
- Il metabolismo intermedio controlla la concentrazione di acidi inorganici.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet www.sin-italy.org/gin e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

TABELLA II - COMPOSIZIONE ACIDO-BASE NEL PLASMA DEL SOGGETTO NORMALE E PATOLOGICO (6)

mEq / L	BE	=	NB	- MA	- CA _{ref}	A _m ⁻	Alb ⁻
Normale	0	=	45	-21.15	-23.85	9.15	12
Diabete	1	=	47.5	-22.5	-24	17	5.5
Uremia	-4	=	42	-22	-24	10	12
Insuf. Resp. Cronica	10	=	45	-11.2	-24	7	4.2

NB = (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) = Basicità Titolabile netta (OH⁻) derivata da idrossidi (NaOH) ed Acidi non metabolizzabili.

MA = A_m⁻ = RCOO⁻ = Acidità Titolabile metabolizzabile, in ambiente (plasma) privo di NH₄⁺ quantificabile. Essa si calcola per differenza dai parametri misurati (BE, NB e CA_{ref}).

CA_{ref} = HCO₃⁻ = Acidità Carbonica compatibile con PCO₂ 40 mmHg e pH 7.40. Valenza: 0.9536 / mmol tCO₂.

- Nel diabete mellito l'alta concentrazione di NB è dovuta a ridotta concentrazione di Cl⁻.

- BE ed MA sono normali. Si nota un incremento di A_m⁻ (chetoacidi) ed ipoalbuminemia.

- Nell'uremia la riduzione di BE è correlata alla riduzione di NB, mentre MA, A_m⁻ ed Albumina sono normali.

- Insufficienza respiratoria cronica: l'aumento di BE è provocato da una riduzione grave dell'acidità titolabile metabolizzabile dovuta sia alla riduzione degli A_m⁻ che dell'Alb⁻.

Per la simbologia vedi Tabelle I e III.

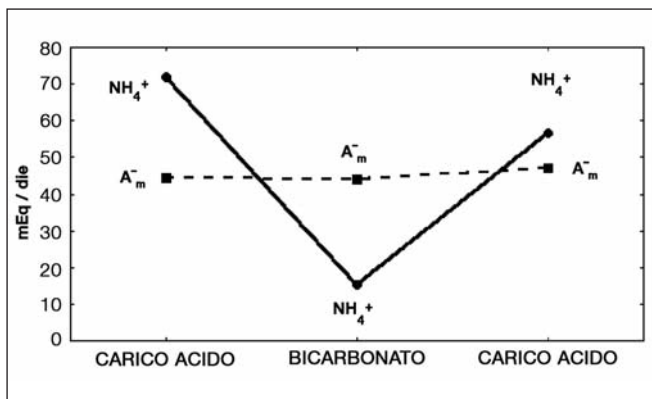


Fig. 1 - Rapporti tra Escrezione di Anioni metabolizzabili e di Ammonio (22, 43). La Figura illustra il differente comportamento nell'escrezione degli Anioni metabolizzabili (A_m⁻) e dell'Ammonio (NH₄⁺) in un gruppo di pazienti sottoposti a carico di acido alternato a carico di base. È evidente la costanza nell'escrezione degli A_m⁻ che non risente l'effetto alternante del carico degli acidi e delle basi.

Al contrario, sotto carico acido (estremità destra e sinistra della Figura), l'escrezione di NH₄⁺ supera quella degli A_m⁻, esprimendo un processo di recupero tubulare massimale delle basi filtrate.

Al centro della Figura, sotto carico di base, l'escrezione di NH₄⁺ si riduce al minimo, permettendo che le basi alcaline (RCOONa), filtrate dal glomerulo, vengano perse al fine di controbilanciare l'alcalosi da carico di base.

I Punti di intersezione tra linea tratteggiata e linea continua indicano una parità di eliminazione urinaria tra A_m⁻ ed NH₄⁺ (intorno a 45 mEq/die), che esprime una situazione di equilibrio Acido-Base caratterizzata da uguale escrezione di Ammonio e Anioni metabolizzabili, il che comporta l'annullamento della componente metabolizzabile dell'Acidità Titolabile totale (TA_m = A_m⁻ - NH₄⁺ ≈ zero) (22).

CRITICA E RIFIUTO DELLA TEORIA ANIONI-CATIONI

Conviene, a questo punto, mettere in chiaro una volta per tutte l'equivoco per cui nel linguaggio A-B dei primi decenni del '900 i Cationi venivano chiamati "Basi" e gli Anioni "Acidi" (3, 7, 8).

Ciò era, in effetti, il risultato di una inopportuna sem-

plificazione terminologica per cui, nel linguaggio comune, il termine "base-forming" e "acid-forming elements" erano diventati direttamente "Base" e "Acido".

Va pure detto che Gamble ed altri Autori erano perfettamente consapevoli che il termine "acid" stava per "acid radicle", cioè per radicale acido e "base" stava per "base radical" come sopra spiegato (3, 7).

Va inoltre detto che i termini "base" e "acido", nati prima del 1923, non possono essere criticati perché in contrasto con la definizione posteriore di acido e base proposta nel 1923 da Bronsted e Lowry.

Secondo la teoria di Bronsted e Lowry, infatti, gli Anioni sono basi, perché capaci di accettare H⁺ ioni e gli acidi sono sostanze capaci di rilasciare H⁺ ioni. Se, in quanto "radicali acidi", gli Anioni misurano gli H⁺ ioni realmente rilasciati dai relativi acidi indissociati, gli stessi Anioni, in quanto basi di Bronsted e Lowry, esprimono la potenzialità ad accettare H⁺ ioni. Al contrario, secondo Bronsted e Lowry, i Cationi inorganici non sono né acidi né basi, mentre l'NH₄⁺ è un acido molto debole e pressoché indissociabile al variare dei pH vigenti nell'organismo.

Per questa confusione terminologica tra basi di Bronsted e Lowry e Cationi, intesi come "base-forming elements", e tra acidi di Bronsted e Lowry e Anioni, intesi come "acid-forming elements", la teoria quantitativa basata sulla differenza Anioni-Cationi venne criticata, a torto, da vari Autori sin dai primi anni '50 in quanto, a differenza della teoria di Bronsted e Lowry, essa "non avrebbe dato agli H⁺ ioni il ruolo centrale nei processi di regolazione A-B dell'organismo" (9-12). La teoria Anioni-Cationi venne pertanto abbandonata, nonostante, negli anni '60, alcuni Autori continuassero a produrre eccellenti lavori sempre basati sulla differenza "A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺" come "acid e base-forming elements" (13-15).

LA SCUOLA DI BOSTON ED IL *NET ACID EXCRETION* (NAE)

Nell'ambito di queste critiche, negli anni '60 Autori soprattutto della Scuola di Boston proponevano un nuovo approccio, sia teorico che pratico, tuttora in auge, per la misura e l'interpretazione della eliminazione urinaria dell'acidità che, per i processi metabolici, si forma nell'organismo (12, 16, 17).

Secondo questi Autori, l'acidità (H⁺ ioni) derivata dall'H₂CO₃/PCO₂ viene eliminata dai polmoni, mentre l'acidità netta non carbonica (NCA), costituita dall'insieme di tutti gli acidi-basi non volatili (fissi) sarebbe eliminata esclusivamente dal rene come "Net Acid Excretion" (NAE):

$$3) \text{ NAE} = \text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-; (\text{mEq}).$$

LA SCUOLA DI BOSTON E LA SCUOLA SCANDINAVA

In controtendenza rispetto alla Scuola di Boston, negli anni '70 e '80, l'antico approccio basato sulla differenza Anioni-Cationi veniva ripreso e perfezionato dagli Autori scandinavi (4, 18).

Essi, infatti, poterono dimostrare che la differenza Anioni-Cationi è in perfetto accordo con la teoria sulla natura degli acidi e delle basi secondo Bronsted e Lowry (18).

Essi introdussero inoltre il concetto per cui l'eliminazione di Acidità Netta, generata nell'organismo dagli acidi e basi fissi (NCA), è controllata dai reni nella sua componente non metabolizzabile NA_u:

$$4) \text{ NA}_u = (\text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+)_{\text{ur}}, (\text{controllo renale}),$$

mentre è sotto il controllo del metabolismo intermedio nella sua componente metabolizzabile MA:

$$5) \text{ MA} = (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+), (\text{controllo del metabolismo intermedio}).$$

Avremo pertanto che

$$6) \text{ TA}_{\text{tot}} = (\text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+)_{\text{ur}} + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+)_{\text{ur}} + (\text{HCO}_3^-)_{\text{ur}}$$

È anche evidente che, sottraendo all'Acidità Titolabile totale (TA_{tot}) l'acidità carbonica (CA = HCO₃⁻), si ottiene l'acidità non carbonica (NCA):

$$7) \text{ NCA} = \text{TA}_{\text{tot}} - \text{HCO}_3^- = (\text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+) + (\text{A}_m^- - \text{NH}_4^+),$$

cioè la somma dell'acidità netta prodotta dagli acidi/basi non metabolizzabili e metabolizzabili.

Sempre dall'equazione 7) si può ottenere anche l'acidità netta non metabolizzabile (NA):

$$8) \text{ NA} = (\text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+) = \text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{A}_m^- - \text{HCO}_3^- \text{ già definita dall'equazione 4).}$$

Dall'equazione 6), che esprime in modo razionale e fisiologico la TA_{tot}, non è invece possibile ricavare l'Escrezione Netta di Acidi Fissi (NAE), usata comunemente in Letteratura ed espressa da:

$$9) \text{ NAE} = \text{TA}_{\text{tot}} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^- = (\text{A}_{\text{nm}}^- - \text{C}_{\text{nm}}^+) + \text{A}_m^-$$

Da rilevare che il termine NH₄⁺ è già implicito nel

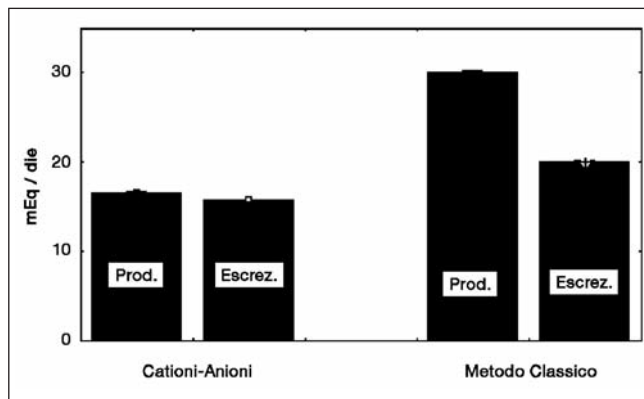


Fig. 2 - Bilancio di Acido nell'IRC (VFG > 20 mL/min) (30, 32).

Le due colonne nella parte destra della Figura illustrano la produzione di Acidità calcolata come Net Endogenous Acid Production (NEAP) e la sua propria escrezione (Net Acid Excretion, NAE). La differenza tra NEAP e NAE esprime il Net Balance of Acid secondo l'eq. 13 del testo (16). Il Net Balance of Acid dimostra un eccesso di produzione acida (NEAP) rispetto alla escrezione acida (NAE), nella popolazione con una VFG minore di 20 mL/min (DELTA 10 mEq/die), ad indicare un bilancio acido positivo. Nella parte sinistra della Figura è stato invece calcolato l'assorbimento intestinale di Basi (NB) come (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻)dieta-feci. L'escrezione urinaria di NB è stata egualmente calcolata come (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻)urine, secondo l'eq. 14) (4). È evidente che l'assorbimento intestinale e l'escrezione di NB si equivalgono, dando un bilancio di Base [NBb(W)] circa uguale a zero (DELTA 0.9 mEq/die). La differenza ottenuta dalle equazioni sovraccitate, applicate alla stessa popolazione, dipende dal fatto che l'utilizzazione dell'eq. 13 del testo è condizionata da errori metodologici relativi ai dosaggi dell'escrezione urinaria di NH₄⁺ e/o degli Anioni metabolizzabili, se misurati secondo il metodo di Van Slyke e Palmer recentemente criticato (30). Infatti, in accordo con la legge dell'Elettroneutralità si può dimostrare che l'Eq. 13) si riduce all'Eq. 14) con il segno cambiato, in quanto ad un bilancio di Base positivo corrisponde un bilancio di Acido negativo:

$$\text{eq. 13) Net Bal. Acid} = (2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_{\text{m}}^-)_{\text{urine}} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)_{\text{dieta-feci}} - [\text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-]_{\text{urine}};$$

Poiché $[\text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-]_{\text{urine}} = (\text{A}_m^- + 2\text{SO}_4^{2-})_{\text{urine}} + (\text{Cl}^- + 1.8\text{Pi} - \text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Ca}^{2+} - 2\text{Mg}^{2+})_{\text{dieta-feci}}$, riarrangiando si ottiene:

$$\text{eq. 13a) Net Bal. Acid} = [(2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_{\text{m}}^-)_{\text{urine}} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)_{\text{dieta-feci}}] - [(2\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_{\text{m}}^-)_{\text{urine}} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)_{\text{urine}}]. \text{ E semplificando, l'Eq. 13) si riduce a}$$

$$\text{eq. 14) NBb(W)} = - \text{NAb(W)} = - [(\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)_{\text{dieta-feci}} - (\text{C}_{\text{nm}}^+ - \text{A}_{\text{nm}}^-)_{\text{urine}}].$$

calcolo di TA_{tot} (eq. 6) e di NCA (eq. 7) e non va quindi reintrodotta in NAE (eq. 9).

È evidente che NAE esprime la somma della quantità netta della acidità non metabolizzabile (A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺) più la quantità non netta, bensì vera, dell'acidità metabolizzabile (A_m⁻). In ultima analisi, NAE non è espressione né del controllo esercitato dal rene su NA_u né del controllo esercitato dal metabolismo intermedio sull'eliminazione di acidità netta metabolizzabile (MA, eq. 5) (4) e tantomeno corrisponde a NCA (eq. 7).

A commento finale del significato dell'acidità netta totale (TA_{tot}), va detto che sin dai primi anni del '900 fu Henderson a chiarire che, se il pH delle urine è aggiustato a quello del sangue, tutti i sistemi tampone si ritrovano in equilibrio e nessuno scambio di H⁺ ioni si attua tra di essi (19, 20). La TA_{tot} va pertanto considerata come misura accurata e completa dell'escrezione totale urinaria netta di acidità (H⁺) (21).

TABELLA III - DIETA NORMALE. BILANCIO DI BASE ED ESCREZIONE DI TA (42)

mEq/die	Dieta	Feci	Assorbimento Intestinale	Escrezione urinaria	Bilanci
Na ⁺	141	0.8	140.2	127	13.2
K ⁺	64	8.5	55.5	49.3	6.2
2Ca ²⁺	40	30	10	9	1
2Mg ²⁺	18.5	8.5	10	11.33	-1.33
Cl ⁻	138	0.5	137.5	134.8	2.7
1.8Pi	53.3	18	35.3	36	-0.7
NB	72.2	29.3	42.9	25.8	17.1

b) Escrezione di acidità titolabile urinaria, mEq/die

TA	=	NA	+MA	+CA	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
16	=	7.7	+ 8	+ 0.3	33.5	28	36

c) TA = 16; NCA = TA - HCO₃⁻ = 15.7; NAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 44; NA = 7.7; (mEq/die)

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

(C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) = Na⁺ + K⁺ + 2Ca²⁺ + 2Mg²⁺ - Cl⁻ - 1.8Pi.

Bilancio di Base:

NBb(W) (eq. 14 del testo) si calcola come (ascissa) NB_{dieta} - NB_{feci} - NB_{urine} = NB_{bilancio}; oppure (ordinata): Na⁺_{bil} + K⁺_{bil} + 2Ca²⁺_{bil} + 2Mg²⁺_{bil} - Cl⁻_{bil} - 1.8Pi_{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'SO₄²⁻, gli A_m⁻ e l'NH₄⁺.

NA = (A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺) = Cl⁻ + 1.8Pi + 2SO₄²⁻ - Na⁺ - K⁺ - 2Ca²⁺ - 2Mg²⁺

MA = (A_m⁻ - NH₄⁺), calcolata per differenza da TA, NA, CA. A_m⁻ urinario = MA + NH₄⁺.

iii) NAE è privo di significato fisiologico (4).

APPLICAZIONE DELLA DIFFERENZA ANIONI-CATIONI AL PLASMA

Per quanto riguarda il plasma, la somma dei Cationi metallici (C_{nm}⁺ ≈ 150 mEq/L) è sempre superiore alla somma degli Anioni inorganici (A_{nm}⁻ ≈ 105 mEq/L) con una differenza (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) di circa 45 mEq/L che rappresentano la Basicità Titolabile Netta non metabolizzabile indicata come NB, anch'essa sotto controllo renale.

Poiché nel sangue l'NH₄⁺ è presente in quantità non significativa, l'acidità metabolizzabile netta, MA, non è espressa dalla differenza (A_m⁻ - NH₄⁺), come nelle urine, ma semplicemente da A_m⁻ + Alb⁻. L'Acidità Carbonica (CA = HCO₃⁻) è indicata a sua volta da un valore fisso pari a 23.85 mEq/L, il quale è compatibile con una PCO₂ di 40 mmHg, una tCO₂ di 25 mmol/L ed un coefficiente di dissociazione di 0.9536 a pH 7.40, per cui HCO₃⁻ = CA = 25 x 0.9536 = 23.85 mEq/L. L'espressione che, in queste condizioni lega questi indici al BE (Base Eccesso) è:

$$10) BE = NB - MA - 23.85 \text{ (mEq / L)}, \text{ dove } MA =$$

A_m⁻ + Alb⁻ e l'eccesso di Base è la Basicità Titolabile (TB) di un campione di sangue titolato a pH 7.40, PCO₂ 40 mmHg, temperatura 37 °C ed emoglobina completamente ossigenata (4, 22) (Tab. II).

AZIONE ACIDIFICANTE E ALCALIZZANTE DELLA DIETA

La misura della quantità di acidità o basicità sviluppata dai vari alimenti si rifà alla composizione ionica dei vari prodotti in esame, a seconda che siano di origine animale o vegetale. Il calcolo viene fatto sugli ioni inorganici come differenza (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻). L'eccesso dei C_{nm}⁺ sugli A_{nm}⁻ misura la quantità di Basi preformate della dieta (RCOOK) (Tab. I). Tra gli Anioni non metabolizzabili (A_{nm}⁻) della dieta si annovera il fosfato acido della serina e treonina, titolato a pH 7.40 con valenza 1.8 e l'HCl del cloridrato di lisina. Viene escluso il solfo neutro contenuto nella metionina e cisteina.

Dopo l'assorbimento intestinale di questi amminoacidi, il Solfo neutro viene ossidato a H₂SO₄ con

TABELLA IV - COMPOSIZIONE ACIDO-BASE DEL LATTE (22)

mEq/L	pH	TA	=	NA	+ MA	+ CA
Latte umano	6.6	5.9	=	- 22	+ 23	+ 4.9
Latte vaccino	6.5	10.1	=	- 55	+ 61	+ 4.1

TA = Acidità Titolabile (H⁺) netta per titolazione a pH 7.40.

NA = (A⁻_{nm} - C⁺_{nm}) = Acidità Titolabile netta prodotta da acidi e basi non metabolizzabili.

MA = (A⁻_m - C⁺_m) = Acidità Titolabile netta generata da acidi e basi metabolizzabili

CA = HCO₃⁻ = tCO₂ × 0.9536 = Acidità Carbonica generata da H₂CO₃ → H⁺ HCO₃⁻.

Per omogeneità di scrittura rispetto a TA anche la

NB = (C⁺_{nm} - A⁻_{nm}) = Basicità Titolabile (OH⁻) netta non metabolizzabile è stata indicata come NB = - NA.

A⁻_{nm} = Cl⁻ + 1.8Pi; C⁺_{nm} = Na⁺ + K⁺ + 2Ca²⁺ + 2Mg²⁺.

A⁻_m = RCOO⁻; C⁺_m = NH₄⁺; R-NH₃⁺; R=NH₂⁺.

MA e CA vengono eliminati nei processi metabolici, mentre NB resta in forma di idrossidi (NaOH, ecc.) che danno origine a Carbonati, Fosfati neutri, ecc. (22).

l'eliminazione dell'anione SO₄²⁻ nelle urine (Tabb. III, V-VIII).

Anche per la dieta e le feci, come per i fluidi corporei la quantità di Basicità Titolabile Netta non metabolizzabile generata da basi-acidi non metabolizzabili (4, 18) è:

$$11) NB = C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-}, \text{ (Tabb. I-VI, VIII).}$$

NB è direttamente proporzionale al contenuto di K⁺, Ca²⁺ e Mg²⁺ ed inversamente proporzionale alla quantità di fosfato inorganico (Pi). Va detto che Cl⁻ e Na⁺ tendono in genere a equivalersi per quantità. Infine, mentre K⁺, Na⁺ e Cl⁻ sono assorbiti pressoché totalmente, la quantità di NB assorbita è condizionata non solo dalla disponibilità del Ca²⁺, Mg²⁺ e Pi, ma anche dal loro grado di assorbimento intestinale. Ciò vale in particolare per il Ca²⁺, contenuto in quantità ridotta nelle diete per l'IRC, condizione questa caratterizzata da malassorbimento di Ca²⁺ e carenza di vitamina D attiva. La somministrazione di vitamina D attiva, incrementando l'assorbimento intestinale di Ca²⁺, aumenta anche quello delle basi alcaline (23).

In media, solo circa il 50% delle basi alcaline della dieta sono assorbite dall'intestino (23), (Tabb. III, V, VI e VIII).

Un interessante esempio di come certi alimenti possano influenzare non solo l'equilibrio Acido-Base ma anche l'accrescimento corporeo è offerto dalla composizione ionica del latte (Tab. IV).

È evidente che il latte è un fluido con pH acido e con TA positiva. Tale situazione è tuttavia determinata da una quantità di acidità metabolizzabile (MA)

derivata dagli acidi metabolizzabili (RCOOH) e dall'acidità carbonica (CA) dell'H₂CO₃ fornite in eccesso rispetto alla quantità di basicità non metabolizzabile (NB) (qui indicata con il valore negativo dell'acidità non metabolizzabile: NB = - NA) (22, 23). Una volta assorbito, il latte viene metabolizzato cosicché gli acidi metabolizzabili (RCOOH) e l'H₂CO₃ vengono demoliti ad H₂O e CO₂ la quale viene eliminata dai polmoni. Ciò che rimane, pertanto, è l'eccesso di basicità non metabolizzabile (NaOH, KOH, ecc., equivalenti) in forma di NaHCO₃, KHCO₃, CaCO₃, la cui azione alcalinizzante genera idrossi-apatite, carbonato-apatite, bicarbonato e carbonato di Na⁺, Proteinati di K⁺ e Mg²⁺, che entrano nella costituzione ed accrescimento del tessuto osseo e dei tessuti molli (23).

TEST DI VERIFICA

4) Significato di NAE = TA + NH₄ - HCO₃⁻ secondo la legge dell'Elettro-neutralità:

- È espressione completa dell'escrezione netta di tutti gli acidi fissi
- È senza significato fisiologico
- È espressione dell'escrezione netta degli acidi inorganici
- È espressione dell'escrezione netta degli acidi metabolizzabili
- Nessuna delle precedenti.

5) Concentrazione di Anioni e Cationi nel Plasma:

- Nel plasma esistono solo Anioni non metabolizzabili (Cl⁻, SO₄²⁻, ecc.)
- Esistono solo Anioni metabolizzabili a piccolo PM (citrato, lattato, ecc.)
- Gli Anioni non metabolizzabili superano i Cationi non metabolizzabili (C⁺_{nm} < A⁻_{nm})
- I Cationi non metabolizzabili superano gli Anioni non metabolizzabili (C⁺_{nm} > A⁻_{nm})
- L'albumina è il solo Anione metabolizzabile presente nel plasma.

6) Diete acidificanti e alcalinizzanti:

- I componenti vegetali delle diete sono tutti acidificanti
- Riso, segale e altre granaglie sono alcalinizzanti
- Le proteine animali sono acidogene perché contengono preponderanza di acidi in esse preformati
- L'H₂SO₄ è un acido endogeno almeno in parte neutralizzato dalle basi preformate degli alimenti vegetali
- Il latte è un elemento acidogeno perché ha un pH < 7.40 e valori positivi di TA.

BILANCIO CORPOREO DI BASI-ACIDI

• Acidi Esogeni

In soggetti normali, posti ad una dieta ben bilanciata, l'assorbimento intestinale di basi, produce una alcalinizzazione in grado di riportare il rapporto $\text{HPO}_4^{2-}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$ al valore di 4/1, compatibile con un pH di 7.40.

In questo modo le basi della dieta sono in parte spese per neutralizzare l'unico acido esogeno importante (NaH_2PO_4). Viene così generata una base tampone (Na_2HPO_4) che agirà a livello del tubulo renale come accettore di H^+ ioni, in scambio con Na^+ , K^+ , ecc.

• Acidi Endogeni

Tra gli acidi endogeni l'unico acido non metabolizzabile quantitativamente rilevante è l' H_2SO_4 . Trattandosi di produzione endogena, la quantità di SO_4^{2-} generata è calcolata dalla sua escrezione urinaria (4). Esiste una correlazione tra apporto proteico di una dieta mista, libera e produzione di H_2SO_4 (24):

12) $\text{SO}_4^{2-} \text{ (mEq/die)} = 5.6 + 0.42 \times \text{Proteine ingerite (g/die)}$.

Sin dagli anni '60 gli Autori Americani della Scuola di Boston (16, 17) hanno individuato un secondo tipo di acidi endogeni, generati dal metabolismo incompleto di glucidi e lipidi e perciò metabolizzabili. Secondo questi Autori, se gli Anioni di questi acidi vengono eliminati con le urine, lasciando il rispettivo H^+ ione nell'organismo, essi svolgono un'azione acidificante (12). Questi acidi in effetti, caratterizzati da un piccolo peso molecolare e da un basso pK_a , reagiscono con i sistemi tampone dei liquidi extracellulari ($\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$), producendo sali del tipo R-COONa. Questi ultimi, a loro volta, vengono prontamente metabolizzati a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$, restituendo così la base (NaHCO_3) in precedenza consumata. La concentrazione di questi sali, nei liquidi extracellulari del soggetto normale, è costante e si aggira intorno ad 8-10 mEq/L (4, 18, 22).

Anche la concentrazione dell' HCO_3^- nei liquidi extracellulari del soggetto normale è costante e pari circa a 27 mEq/L (Tab. II).

Ciò significa che l'interscambio $\text{R-COONa} \leftrightarrow \text{NaHCO}_3$ è in equilibrio per un totale di 35-37 mEq/L di basi.

Al "pool" di questi sali (R-COOK) afferiscono non solo gli Anioni degli acidi endogeni metabolizzabili (R-COOH) ma anche gli Anioni metabolizzabili delle basi alcaline assorbite dall'intestino (R-COOK).

Essendo ultrafiltrabili dal glomerulo renale, quei sali che entrano nel filtrato glomerulare sono potenzialmente persi, indipendentemente dal fatto che la loro origine sia esogena o endogena. L'effetto acidificante, indotto dalla loro perdita, si realizza però solo se essi

vengono eliminati nelle urine o nelle feci come sali di Cationi alcalini (R-COONa), purché la loro perdita ecceda l'assorbimento intestinale.

Ciò normalmente non succede in quanto, durante il tragitto lungo il lume tubulare, essi sono riassorbiti in toto per trasporto non ionico (97% della quota filtrata) (25) o eliminati nelle urine (3%) dopo riduzione ai rispettivi acidi (R-COOH) e/o trasformazione in sali di Ammonio (R-COONH₄). In questi casi la base (NaOH equivalente) viene ripristinata per scambio $\text{Na}^+ \leftrightarrow \text{H}^+$, con recupero di NaHCO_3 o di alfa-chetoglutarato di Na^+ (precursore dell' NaHCO_3). L'escrezione urinaria di Anioni metabolizzabili (A_m^-), in effetti, deriva soltanto in parte da una produzione endogena di acidi metabolizzabili (R-COOH). Ciò è dimostrato dal fatto che la variabilità nella escrezione urinaria di A_m^- è spiegata per il 40% dagli A_m^- della dieta (24). Pertanto, gli acidi metabolizzabili sia indissociati (R-COOH) che in forma di sali ammoniaci (R-COONH₄), escreti con le urine, non solo potrebbero anche derivare tutti dalle basi (R-COOK) assorbite dall'intestino ma, qualora trattenuti nell'organismo, verrebbero metabolizzati a $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{Urea}$.

Per tali ragioni, essi non entrano nel computo del bilancio corporeo di base-acido (Tabb. III, V, VI e VIII).

In ultima analisi, la perdita urinaria dei sali alcalini diventa acidificante, indipendentemente dalla loro origine, quando essa superi il corrispondente assorbimento intestinale (bilancio negativo di Basi).

Come già detto, essendo a produzione endogena, la generazione di questi acidi viene misurata dall'escrezione urinaria, in condizione di equilibrio metabolico cioè a concentrazione ematica costante. Parte di essi viene neutralizzata dalle basi alcaline della dieta, mentre la quota non neutralizzata sarebbe eliminata nelle urine come NAE (vedi eq. 3). Il Bilancio Corporeo di Acidi (*Net Balance of fixed Acid*), è pertanto calcolato, da questi Autori, dalla differenza tra Produzione Netta di Acidità fissa (cioè Acidità non metabolizzabile + Acidità metabolizzabile, *Net Endogenous Acid Production* = NEAP) ed escrezione netta di acidità fissa (cioè Acidità non metabolizzabile + Acidità metabolizzabile, NAE), ossia il bilancio corporeo di Acidi è dato da (12, 16, 17):

13) $\text{Net Balance of Acid} = [(\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^-)_{ur} - (\text{C}_{nm}^+ - \text{A}_{nm}^-)_{dieta-feci}] - [(\text{TA} + \text{NH}_4^+ - \text{HCO}_3^-)_{ur}]$, (Fig. 2).

LA CRITICA DELLA SCUOLA SCANDINAVA AL CONCETTO DI "NET BALANCE OF ACID"

La critica mossa dagli Autori scandinavi a questo approccio è basata sul principio secondo il quale, nel calcolo di un bilancio, l'oggetto delle misure deve essere sempre lo stesso, sia a livello del braccio afferente

TABELLA V - LATTE VACCINO NORMALE: BILANCIO DI BASE IN INFANTE DI 8 MESI (7)

mEq/die	Dieta	Feci	Assorbimento Intestinale	Escrezione urinaria	Bilanci
Na ⁺	18	3.5	14.5	13	1.5
K ⁺	30	3	27	20	7
2Ca ²⁺	52	37	15	0.9	14.1
2Mg ²⁺	10	5	5	1.5	3.5
Cl ⁻	22	0.15	21.85	18.4	3.45
1.8Pi	42	12	30	26.5	3.5
NB	46	36.35	9.65	-9.5	19.15

b) Escrezione di acidità titolabile urinaria, mEq/die

TA	=	NA	+MA	+CA	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
11.2	=	22.5	- 11.8	+ 0.5	13	16	4.2

TA = 11.2; NCA = TA - HCO₃⁻ = 10.7; NAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 26.7; NA = 22.5; (mEq/die).

Per la simbologia e i metodi di calcolo vedi Tabelle precedenti (I-IV).

In questo caso NBb(W) risulta dalla somma di NB assorbito dall'intestino + NB generato dal rene eliminando NA = - NB = -9.5. Infatti 9.65 - (-9.5) = 9.65 + 9.5 = 19.15: È evidente che il rene di un infante di 8 mesi è capace di eliminare acidità non metabolizzabile (NA_w) in eccesso, incrementando NBb(W).

che efferente del bilancio stesso (4, 22). Ciò non è rispettato nel bilancio di acido come espresso dall'equazione 13). Infatti, mentre l'assorbimento intestinale di base è misurato dalla differenza Cationi-Anioni, sia nel cibo ingerito che nelle feci prodotte, l'escrezione urinaria è espressa dal termine "TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻" il cui significato, come già detto in precedenza, è incompatibile con l'escrezione di acidità netta non metabolizzabile (A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺) (eq. 4) ed ancor più con quella di acidità netta metabolizzabile (A_m⁻ - NH₄⁺) (eq. 5) e tantomeno è compatibile con l'acidità netta non carbonica: NCA = (A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺) + (A_m⁻ - NH₄⁺) (eq. 7). L'effetto di tale bilancio sul sangue viene poi riferito ad un termine ancora diverso quale è l'HCO₃⁻. Per superare tutte queste incongruenze, gli Autori Scandinavi hanno suggerito che la NCA delle urine, correlandosi con la NCA del sangue e dei tessuti, potrebbe essere scelta come omogeneo parametro di riferimento per il calcolo del bilancio corporeo degli Acidi fissi. Va tuttavia sottolineato che la componente metabolizzabile (A_m⁻ - NH₄⁺) della NCA (eq. 7) non può essere misurata in modo indipendente dalla sua produzione e che la NCA stessa non è soggetta al controllo di un suo proprio organo specifico (26). Il concetto alternativo di acidità non carbonica non metabolizzabile urinaria (A_{nm}⁻ - C_{nm}⁺), al contrario, non solo presenta l'importante vantaggio di rapportarsi al contenuto di basi alcaline (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) dell'organismo ma

anche di avere in comune con queste il rene come organo di controllo specifico ed essere inoltre omogenee alle basi alcaline della dieta e delle feci (4, 22). Ogni incongruenza è allora eliminata ed il bilancio corporeo di Basi viene calcolato semplicemente dalla differenza (C_{nm}⁺ - A_{nm}⁻) applicata, oltre che alla dieta e alle feci, anche alle urine, secondo l'equazione:

$$14) \text{NBb(W)} = (C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-})_{dieta-feci} - (C_{nm}^{+} - A_{nm}^{-})_{urine}$$

Per quanto riguarda l'anione inorganico SO₄²⁻, il suo bilancio è per definizione zero, essendo, come già detto, la sua produzione uguale alla sua escrezione urinaria.

D'altra parte, tenuto conto della legge dell'elettro-neutralità e considerata l'eq. 9), risulta che:

$$15) \text{TA} + \text{NH}_4^{+} - \text{HCO}_3^{-} = (\text{SO}_4^{2-} + \text{A}_m^{-})_{urine} + (\text{A}_{nm}^{-} - \text{C}_{nm}^{+})_{urine} \text{ (vedi Fig. 2, didascalia).}$$

Se le componenti dell'eq. 15) a destra del segno di uguaglianza vengono messe al posto di (TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻) della equazione 13) il "Net Balance of Acid" dell'equazione 13) diventa allora il bilancio esclusivamente dell'Acido non metabolizzabile [NAb(W)] come sopra espresso dall'equazione 14), ma con il segno cambiato, per cui

$$"- \text{NAb(W)} = + \text{NBb(W)}" \text{ (27), (vedi Fig. 2, didascalia).}$$

Ciò risulta sempre vero quando gli A_m⁻ urinari della eq. 13) sono ottenuti per differenza dalle eq. 5) e 6), ma non sempre vero quando gli A_m⁻ urinari sono misu-

TABELLA VI - BILANCIO ELETTROLITICO E DI BASE NELL'ACIDOSI DIABETICA (8)

a) Non trattata con insulina

mEq/die	Dieta	Feci	Assorbimento Intestinale	Escrezione urinaria	Bilanci
Na ⁺ + 2Mg ²⁺	130.3	10.4	119.9	173.8	-53.9
K ⁺	65.4	4.2	61.2	151.8	-90.6
2Ca ²⁺	43.5	39.8	3.7	53.6	-49.9
Cl ⁻	121.2	0.9	120.3	130.6	-10.3
1.8Pi	70.26	23.22	47	114.4	-67.4
NB	47.74	30.28	17.5	134.2	-116.7

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

TA	=	NA	+MA	+CA	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
95.8	=	-58.5	+ 154.3	+ 0	75.7	144.1	298.4

TA = 95.8; NCA = TA - HCO₃⁻ = 95.8; NAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 239.9; NA = -116.7; (mEq/die).

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

TA	=	NA	+MA	+CA	2SO ₄ ²⁻	NH ₄ ⁺	A _m ⁻
28	=	19	+9	+ 0	46.3	39.4	48.4

TA = 28; NCA = TA - HCO₃⁻ = 28; NAE = TA + NH₄⁺ - HCO₃⁻ = 67.4; NA = 19; (mEq/die).

Nel soggetto diabetico senza insulina i bilanci di tutti gli ioni sono negativi. Il NBb(W) è pertanto -116.7, molto negativo. Esiste inoltre una elevata escrezione urinaria di NB pari a 134.2 mEq/die. L'escrezione di NA_{ur} è negativa per perdita di NB. Grande differenza si nota nell'escrezione urinaria di TA e suoi componenti nei soggetti non trattati Vs i trattati con insulina. Per simbologia e calcoli vedi Tabelle I-IV.

rati con il metodo di Van Slyke e Palmer.

Va infine ribadito che sia l'escrezione urinaria di SO₄²⁻ sia quella di A_m⁻, le quali nel bilancio corporeo di basi non compaiono, sono invece componenti importanti della acidità titolabile totale (Eq. 2 e Tab. III, V-VIII).

RECENTI ACQUISIZIONI RELATIVE AL CALCOLO DEL BILANCIO CORPOREO DI ACIDI

In genere il calcolo del bilancio corporeo di acido [Net Balance of Acid → NAb(W)] eseguito con l'eq. 13) ed il calcolo del bilancio corporeo di base [NBb(W)] eseguito con l'eq. 14) danno lo stesso risultato numerico, ma con segno opposto, in quanto ad ogni ritenzione di Acido corrisponde una perdita di Base. Non esiste tuttavia nella corrente Letteratura consapevolezza di questa concordanza, dal momento che le equazioni 13 e 14 sono completamente ignorate come sinonimi: vedi, per esempio, Tabelle II e III della Ref. 28, in cui NBb(W) è definito come "Mineral Balance" (Tab. II) distinto, come tutt'altra cosa, dal

NAb(W) indicato come "Acid Balance" (Tab. III). Vedi, inoltre Tabelle I-III e V della Ref. 29 in cui NBb(W) è considerato "Charge Balance", distinto da NAb(W) a sua volta etichettato come "Acid Balance".

È stato tuttavia osservato da Uribarri et al. (30) che in particolari condizioni cliniche, quali per esempio l'IRC in fase avanzata, il bilancio di acido (Net Balance of Acid, eq. 13), diventa positivo (ritenzione di H⁺) anche quando il bilancio di base da noi ricalcolato [NBb(W), eq. 14] (Fig. 2), risulta in pareggio. È stato evidenziato che in questi casi, nelle urine non viene rispettata la legge dell'Elettroneutralità per la presenza di un ingiustificato GAP Cationico da riferirsi a sottostima dell'NH₄⁺ o alla presenza di Cationi organici (aminoacidi cationici, ammine, ecc.) non misurabili con gli usuali metodi chimico-clinici. Ciò comporterebbe una riduzione della NAE (eq. 13) rispetto alla NEAP.

Sebbene il corrispondente bilancio di basi, calcolato con l'eq. 14) sia in pareggio (Fig. 2), la non conoscenza dell'equazione 14) ha portato vari Autori a ritenere che nella IRC (31, 32), ma anche nel soggetto normale (33, 34) si attui una cronica ritenzione di acido. Una ulteriore osservazione, che, indirettamente,

TABELLA VII - ESCREZIONE ACIDA NEL SOGGETTO DIGIUNO, MEQ/DIE (3)

a) Pre digiuno								
TA	=	NA	+MA	+CA	$2SO_4^{2-}$	NH_4^+	A^-_m	
14.8	=	17.6	-2.8	+ 0	21.8	19.4	16.6	

TA = 14.8; NCA = TA - HCO_3^- = 14.8; NAE = TA + NH_4^+ - HCO_3^- = 34.2; NA = 17.6; (mEq/die).

b) Digiuno di 9 giorni.

TA	=	NA	+MA	+CA	$2SO_4^{2-}$	NH_4^+	A^-_m	
35.3	=	-6.2	41.5	+ 0	18.6	48.3	89.8	

TA = 35.3; NCA = TA - HCO_3^- = 35.3; NAE = TA + NH_4^+ - HCO_3^- = 83.6; NA = - 6.2; (mEq/die).

Nel soggetto digiuno, rispetto a quello alimentato, tutte le componenti dell'escrezione acida sono aumentate. Il valore negativo di NA (-6.2) indica perdita di Base (NB).

Per la simbologia ed i metodi di calcolo vedi Tabelle I-IV.

TABELLA VIII - DIETA NORMALE IN SOGGETTO CON IRC GRAVE ED ACIDOSI IPERCLOREMICA (32 RIELABORATA)

a)						
mEq/die	Dieta	Feci	Assorbimento Intestinale	Escrezione urinaria	Bilanci	
Na^+	137	2	135	112	23	
K^+	63	10	53	50	3	
$2Ca^{2+}$	40	45	-5	2.3	-7.3	
$2Mg^{2+}$	19	14	5	4	1	
Cl^-	130	1	129	116	13	
1.8Pi	56	25	31	27.4	3.6	
NB	73	45	28	25	3	

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

TA	=	NA	+MA	+CA	SO_4^{2-}	A^-_m	NH_4^+
11.3	=	8	3	0.3	33	31	28

c) TA = 11.3; NCA = TA - HCO_3^- = 11.3; NAE = TA + NH_4^+ - HCO_3^- = 39; NA = 8; (mEq/die).

Il bilancio di basi $NB_b(W) = (NB_{assorb\ intest} - NB_{escrez\ urin})$ è +3 cioè praticamente in pareggio.

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

Per la simbologia e i metodi di calcolo vedi Tabelle I-IV.

tende a negare la ritenzione acida nella IRC è stata fatta da Oh (35) il quale ha calcolato, sulla scorta di dati sperimentali, che in condizioni stazionarie l'escrezione urinaria della differenza ($C^+_{nm} - A^-_{nm}$), rispecchia fedelmente il proprio assorbimento intestinale e perciò anche l'assorbimento intestinale delle basi alcaline.

L'Autore propone pertanto che l'assorbimento intestinale delle basi alcaline (R-COOK), venga calcolato

direttamente dalla differenza ($C^+_{nm} - A^-_{nm}$) misurata nelle urine. Ciò permetterebbe di conoscere la produzione netta dell'acidità endogena (NEAP, eq. 13), in quanto sia la generazione degli acidi endogeni ($SO_4^{2-} + A^-_{m(ur)}$) sia l'assorbimento intestinale di basi, verrebbero entrambe desunte dalla loro escrezione urinaria.

L'Autore non si è tuttavia reso conto di compiere una pura tautologia, dal momento che se la produzione di ($SO_4^{2-} + A^-_m$) e l'assorbimento intestinale di basi (C^+_{nm}

- A_{nm}^-) sono considerati uguali alla loro escrezione urinaria, allora l'eq. 14) diventa una identità ed il bilancio corporeo di Basi non può che essere in pareggio [NBb(W) = 0].

BILANCIO DI BASE E CARICHI ACUTI DI ACIDO

Dato che la corrispondenza tra Basi Alcaline ($C_{nm}^+ - A_{nm}^-$) assorbite dall'intestino ed eliminate dal rene è stata documentata (Fig. 10b della Ref. 29), allora l'ipotesi del bilancio positivo di acidi può essere accettato solo in fasi transitorie di carico acuto di acidi endogeni od esogeni o di perdita di basi in corso di patologie gastrointestinali o renali acute. Un esempio eclatante di sovraccarico di acidi endogeni è rappresentato per esempio dalla Ketoacidosi diabetica (8) (Tab. VI) e dall'acidosi lattica. In questi casi il rene interviene con una azione compensatoria, il che non comporta la correzione del disordine metabolico, il quale è del tutto indipendente dall'azione del rene. In casi gravi, il rene, sovraccaricato, non riesce a rigenerare tutto l' HCO_3^- consumato dagli acidi forti, prodotti in eccesso, e pertanto l'acidosi che si sviluppa nel sangue è funzione, non solo dell'accumulo degli acidi non più al momento metabolizzabili, ma anche della perdita di basi alcaline (Tabb. VI e VII). L'azione compensatoria del rene interviene eliminando, almeno in parte, la quota non metabolizzabile di questi acidi mediante escrezione di TA, con recupero di HCO_3^- , ed incrementando la produzione di NH_4^+ , il che permette di sostituire all'anione filtrato non metabolizzabile l'alfachetoglutarato, metabolizzato poi ad HCO_3^- (Tabb. VI e VII).

BILANCIO ACIDO E DIETE ACIDOGENE

Contributi anche recenti sul rapporto tra alimentazione ed equilibrio A-B attribuiscono alla dieta standard occidentale un apporto di acidità netta non carbonica (NEAP) per lo più superiore a 40 mEq/die, che l'eliminazione urinaria (NAE, eq. 9) non riesce completamente a smaltire (29, 33, 34). Più corrette misure eseguite da altri Autori (15) mediante titolazione del residuo minerale, dopo combustione della dieta (*acid-Ash content*), riportano per la dieta standard occidentale carichi intorno ai 18 mEq/die di acidità netta non metabolizzabile (NA, eq. 4), non tutti assorbiti dall'intestino e quindi facilmente eliminati dal rene come acidità non metabolizzabile. Per quanto riguarda la produzione degli acidi metabolizzabili (RCOOH), anche se essi non influenzano il bilancio corporeo di Basi [NBb(W), eq. 14], la loro escrezione urinaria contri-

buisce alla formazione dell'acidità titolabile netta metabolizzabile (MA, eq. 5) e quindi al carico acido netto non carbonico (NCA) delle urine, espresso da " $TA_{tot} - HCO_3^-$ " (eq. 7) (Tabb. III, V-VIII).

Al contrario la NAE (eq. 9) esprime, in effetti, valori di eliminazione acida ben superiore a quelli della NCA (eq. 7) (Tab. III, V-VIII). Questa puntualizzazione è molto importante per gli effetti che il carico acido, da eliminare con le urine, ha sugli scambi ionici del tubulo renale, in particolare quelli relativi al calcio.

A fronte di una dieta apportatrice di un carico acido relativamente elevato, un pareggio del bilancio corporeo di base può essere ottenuto mediante un adeguato supplemento di basi alcaline (RCOOK), tali da neutralizzare pressoché completamente la produzione di H_2SO_4 , nonché limitare l'escrezione di acidità metabolizzabile (MA).

Se, invece, l'apporto di basi con la dieta è scarso, il bilancio di basi può ancora essere portato al pareggio, di solito, però, con lieve riduzione della BE, che è il prezzo pagato per attivare al massimo i meccanismi renali di escrezione acida.

TEST DI VERIFICA

7) Acidità Titolabile:

- L'Acidità Titolabile urinaria misura solo una parte dell'escrezione di ioni H^+
- Rappresenta la quota vera di ioni H^+ rilasciati dagli acidi non metabolizzabili
- È acidità vera, non netta
- È acidità netta a contributo dall'acido carbonico
- È acidità netta come somma dell'acidità netta a contributo degli (acidi meno basi) non metabolizzabili + (acidi meno basi) metabolizzabili + H_2CO_3 .

8) Nel calcolo del bilancio corporeo di Acidi-Basi devono essere coinvolti:

- Gli acidi endogeni inorganici
- Gli acidi endogeni organici
- Apporto ed escrezione degli acidi e basi, qualitativamente disomogenei, trattati come se fossero omogenei
- Misure della produzione degli acidi endogeni, come se la produzione fosse indipendente dalla escrezione
- Misure indipendenti degli acidi e basi inorganici esogeni, che siano qualitativamente gli stessi a livello di apporto ed escrezione.

9) Intervento del rene nelle acidosi organiche metabolizzabile:

- Il rene regola la concentrazione plasmatica degli acidi organici metabolizzabili

- b. Il rene compensa (non corregge) le acidosi da iperproduzione di acidi metabolizzabili, ma al momento non metabolizzabili, eliminando Acidità Titolabile + sali organici di ammonio (RCOONH_4)
- c. Il rene corregge le acidosi da iperproduzione degli acidi metabolizzabili
- d. Il rene peggiora le acidosi da iperproduzione di acidi metabolizzabili
- e. Il rene compensa le acidosi metabolizzabili mediante la perdita di basi alcaline.

ACIDOSI E BILANCIO AZOTATO

La riduzione del BE e la ritenzione acida calcolata da una NAE ridotta rispetto al NEAP (eq. 13), hanno indotto a ritenere che l'organismo sia soggetto ad un progressivo accumulo di H^+ ioni, responsabili della demolizione delle proteine muscolari con liberazione dell'azoto necessario all'eliminazione dell'eccesso di acidità trattenuta (34).

È stato tuttavia osservato (21) che per la demolizione metabolica di 100 g di proteine, introdotte con la dieta, vengano generati 1000 mEq di HCO_3^- ed altrettanti di NH_4^+ . Di questi, gran parte entra nella sintesi dell'urea ed una parte minore, ma proporzionale al grado di acidosi, in quella della Glutammina, a partire dall'acido alfa-chetoglutarico prodotto dal ciclo di Krebs e dall' NH_4^+ disponibile, il che comporta anche un equivalente consumo di HCO_3^- (21).

La Glutammina, trasportata al rene, viene ridemolita ad alfa-chetoglutarato e NH_4^+ , che vengono utilizzati dal tubulo renale in parte per la rigenerazione delle basi (HCO_3^-) consumate dall' H_2SO_4 , in parte per il recupero delle basi alcaline filtrate.

Poiché sono le proteine animali ad essere acidogene, soprattutto per il loro contenuto in Solfo, esse possiedono tuttavia tutti gli elementi per la neutralizzazione dell' H_2SO_4 , da esse prodotto, senza dover ricorrere alla demolizione delle proteine dell'organismo.

ACIDOSI E BILANCIO DEL CALCIO

Che l'acidosi induca la dissoluzione dei sali alcalini del tessuto osseo è stato ampiamente dimostrato (29, 36, 37). Il problema che si pone è se nell'individuo adulto, a prescindere dall'età, dalla funzione renale e polmonare (29, 34), l'apporto acido di una dieta di tipo usuale, realmente induca un'acidosi "Metabolica" da insufficiente escrezione renale. Se ciò fosse vero, bisognerebbe ammettere che un adolescente alto 1.60 m con peso corporeo di 54 kg a 15 anni, possa rag-

giungere a 20 anni una altezza di 1.80 m ed un peso corporeo di 70 kg, pur in condizione di ritenzione acida, cioè di bilancio negativo proprio di quelle basi alcaline, che sono necessarie per la sintesi dell'Idrossi Apatite e Carbonato Apatite del tessuto osseo in accrescimento, dei Proteinati di K^+ e Mg^{2+} del tessuto muscolare e degli altri tessuti molli, nonché dell' HCO_3^- che si accumula nei volumi extracellulari in espansione. Non sembra tuttavia che il bilancio di basi, se correttamente eseguito, confermi un bilancio acido positivo dieta-dipendente nel soggetto normale (Tabb. II e III). Pur in assenza di una cronica ritenzione acida, tuttavia, una dieta a contenuto acido relativamente elevato, può accompagnarsi a perdita ossea di Calcio e Fosforo, soprattutto quando al rene sia affidato, in modo preponderante, il compito dell'escrezione acida. In queste condizioni, si manifesta una relazione diretta tra escrezione acida (eq. 7) ed aumento dell'escrezione urinaria di calcio (38) (Tab. VI). Quando a tale situazione si aggiunga una dieta povera di calcio per esempio in un soggetto anziano con malnutrizione di Vitamina D_3 (25-OH- D_3 ematica ridotta), si manifesta un malassorbimento intestinale di calcio che può arrivare ad un bilancio dieta-feci negativo (39). L'aumentata escrezione urinaria di calcio, a sua volta, contribuisce a rendere ancora più negativo il bilancio corporeo totale di calcio e fosforo, le cui perdite sono alimentate dalla dissoluzione dei rispettivi sali basici ossei. La dissoluzione di questi, oltre a sopperire alla perdita renale di calcio e fosforo, inducono un apporto di base ai liquidi extracellulari, atto a ridurre, almeno in parte, l'impatto del carico acido sul tubulo renale. Il prezzo pagato dall'organismo per eliminare un carico acido alimentare, prevalentemente ad opera del rene, può ripercuotersi sul tessuto osseo attraverso un'eccessiva ipercalcemia anche in assenza di bilanci corporei positivi di acido. Al contrario, nell'IRC, la calcemia può essere molto ridotta, fino a 2-3 mEq/die (40). La perdita di calcio dalle ossa è causata, in tal caso, da un grave ipoassorbimento intestinale con bilancio dieta-feci negativo.

In un interessante lavoro, Oh ha sottolineato la "irrelevanza dell'azione tampone dell'osso sull'omeostasi Acido-Base nell'acidosi metabolica cronica" (40), in *primis* perché una cronica ritenzione di H^+ ioni da tamponare dovrebbe indurre una deplezione di calcio e fosforo dall'osso tale da decalcificarlo gravemente in tempi relativamente brevi (40), in secondo luogo perché nell'uremico la ritenzione di acidità può essere più apparente che reale per sottostima della NAE rispetto alla NEAP (eq. 13), dovuta ad errori nella misura di NH_4^+ o di A_m^- nelle urine (Fig. 2). Infatti, come già osservato in precedenza, le eq. 13) e 14) danno sempre gli stessi risultati, nel calcolo del bilancio corporeo di Base-Acido, quando gli A_m^- urinari, che appaiono

nell'eq. 13), sono calcolati per differenza dall'eq. 5) e 6), non sempre invece danno lo stesso risultato quando gli A^-_m urinari dell'eq. 13) sono misurati per titolazione, secondo il metodo di Van Slyke e Palmer.

Da queste considerazioni discende la consapevolezza che la prevenzione dell'acidosi deve basarsi soprattutto su diete nelle quali la componente alcalinizzante fornita da frutta e verdura possa controbilanciare la produzione di H_2SO_4 legato all'apporto di proteine animali. In tal modo si previene l'ipercalciuria correlata ad elevate escrezioni urinarie di acidità "fissa". L'apporto di almeno 800 mg/die di calcio con latticini e vitamina D, specialmente nell'anziano osteopenico/osteoporotico, favorisce poi un'adeguata offerta di calcio e di Base necessari per frenare o arrestare la demineralizzazione del tessuto osseo (41, 42).

RIASSUNTO

Fin dai primi anni del '900 lo studio dei rapporti tra alimentazione e ricambio Acido-Base si è basato sulla misura della TA calcolata dalla differenza tra Anioni e Cationi inorganici ($A^-_{nm} - C^+_{nm}$), applicata alla dieta, feci ed urine. Ciò permetteva il calcolo del Bilancio Corporeo

Totale, NBB(W), della Base non metabolizzabili, controllate dal rene, escludendosi Anioni e Cationi metabolizzabili ($C^+_m - A^-_m$) delle urine, dieta e feci, controllati dal metabolismo intermedio. Negli anni '50 e '60 fu introdotto un secondo metodo per la misura del Bilancio Netto corporeo di Acidi fissi che utilizza la differenza tra apporto ($NEAP = (SO_4^{2-} + A^-_m)_{urine} - (C^+_{nm} - A^-_{nm})_{dieta - feci}$) ed escrezione ($NAE = TA + NH_4^+ - HCO_3^-$)_{urine} di acidità fissa. Quest'ultima equazione è stata criticata, perché: 1) NEAP e NAE rappresentano elementi disomogenei; 2) perché la misura per titolazione, con il metodo di Van Slyke e Palmer, degli A^-_m non è affidabile; 3) perché oltre al catione NH_4^+ esistono nelle urine altri Cationi organici, non dosati, per cui l'escrezione viene sottostimata rispetto all'apporto (NEAP). Da tutto ciò è derivata una Letteratura che sostiene che il bilancio di acidi è positivo non solo nella IRC, ma anche nel soggetto normale per diete con carico netto di H^+ superiore a 40 mEq/die. Queste conclusioni non solo sono smentite dal bilancio di Base per differenza $C^+_{nm} - A^-_{nm}$, ma anche da lavori di bilancio a lungo termine.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Bernard C. Introduction to the study of experimental medicine 1878, trans. In: Greene HC, New York: Henry Schuman Inc., 1949; 152.
- Sherman HC, Sinclair JE. The balance of acid-forming and base-forming elements in food. J Biol Chem 1907; 3: 307-9.
- Gamble JL, Ross GS, Tisdall F. The metabolism of fixed base during fasting. J Biol Chem 1923; 57: 633-95.
- Kildeberg P, Winters RW. Balance of net acid: concept, measurement and applications. Adv Pediatr 1978; 25: 349-81.
- Sherman HC, Gettler AO. The balance of acid-forming and base-forming elements in food and its relation to Ammonia metabolism. J Biol Chem 1912; 11: 323-38.
- Fencel V, Jabor A, Kazda A, Figge J. Diagnosis of metabolic acid-base disturbances in critically ill patients. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2246-51.
- Shohl AT, Sato A. Acid-base metabolism. I Determination of base balance. J Biol Chem 1924; 58: 235-55.
- Atchley DW, Loe RF, Richards DW JR, Benedict EM, Driscoll ME. ON DIABETIC ACIDOSIS: A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. J Clin Invest 1933; 12: 297-326.
- Christensen HN. Control of the Hydrogen ion. N Engl J Med 1952; 247: 174-5.
- Relman AS. What are acids and bases? Am J Med 1954; 17: 435-7.
- Christensen HN. General concepts of neutrality regulation. Am J Surg 1962; 103: 286-8.
- Elkinton JR. Hydrogen ion turnover in Health and in renal disease. Ann Intern Med 1963; 62: 660-85.
- 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 Exp Biol Med 1966; 123: 686-91.
- Camien MN, Gonik HC. Relationship of net acid excretion to titratable ash-acidity (Ash-TA) in diet and faeces. Proc Soc Exp Biol Med 1967; 126: 45-51.
- Gonick HC, Goldberg G, Mulcare D. Reexamination of the acid-ash content of several diets. Am J Clin Nutr 1968; 21: 898-903.
- Relman AS, Lennon EJ, Lemann J Jr. Endogenous acid production of fixed acid and the measurement of the net balance of acid in normal subjects. J Clin Invest 1961; 40: 1621-30.
- Lennon EJ, Lemann J Jr, Litzow JR. The effect of diet and stool composition on the external acid balance of normal subjects. J Clin Invest 1966; 45: 1601-7.
- 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.
- Henderson LJ. A critical study of the process of acid excretion. J Biol Chem 1911; 403-24.
- Henderson LJ, Palmer WW. On the several factors of acid excretion. J Biol Chem 1914; 17: 305-15.

21. Atkinson DE, Bourke E. Metabolic aspects of the regulation of systemic pH. *Am J Physiol* 1987; 252: F947-56.
22. Engel K, Kildeberg P. Physiological viewpoints on clinical acid-base diagnostics. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1977; 37: 21-6.
23. 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.
24. Kleimann JG, Lemann Jr. Acid Production. In: Maxwell MH, Cleeman CR, Narins RG, Ed. *Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte metabolism*. New York: Mc Graw Hill, 1987; 159-73.
25. 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; 121-3.
26. Hansen AC, Wamberg S, Engel K, Kildeberg P. Balance of net base in the rat: adaptation to and recovery from sustained hypercapnia. *Scand J Clin Lab Invest* 1979; 39: 723-30.
27. 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; 71-4.
28. Lemann J Jr, Gray RW, Pleuss JA. Potassium bicarbonate, but not sodium bicarbonate, reduces urinary calcium excretion and improves calcium balance in healthy men. *Kidney Int* 1989; 35: 688-95.
29. Lemann J Jr, Bushinsky DA, Ham LL. Bone buffering of acid and base in humans. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F811-32.
30. 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.
31. Goodman AD, Lemann J Jr, Lennon EJ, Relman AS. Production, excretion and net balance of fixed acid in patients with renal acidosis. *J Clin Invest* 1965; 44: 495-506.
32. Litzow JR, Lemann J Jr, 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.
33. Kurtz I, Maher T, Hulter HN, Schambelan M, Sebastian A. Effect of diet on plasma acid-base composition in normal humans. *Kidney Int* 1983; 24: 670-80.
34. 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 (Suppl. 9): S33-40.
35. Oh MS. A new method for estimating G-I absorption of alkali. *Kidney Int* 1989; 36: 915-7.
36. Lemann J Jr, Litzow JR, 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.
37. Bushinsky DA, Lechleider RJ. Mechanism of proton-induced bone calcium release: calcium carbonate-dissolution. *Am J Physiol* 1987; 253: F998-1005.
38. Lemann J Jr. Relationship between urinary calcium and net acid excretion as determined by dietary protein and potassium: a review. *Nephron* 1999; 81 (Suppl. 1): 18-25.
39. Sebastian A, Harris ST, Ottaway JH, Todd KM, Morris RC Jr. Improved mineral balance and skeletal metabolism in postmenopausal women treated with potassium bicarbonate. *N Engl J Med* 1994; 330: 1776-81.
40. Oh MS. Irrelevance of bone buffering to acid-base homeostasis in chronic metabolic acidosis. *Nephron* 1991; 59: 7-10.
41. Jehle S, Zanetti A, Muser J, Hulter HN, Krapf R. Partial neutralisation of the acidogenic Western diet with potassium citrate increases bone mass in postmenopausal women with osteopenia. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3213-22. Epub 2006 Oct 11.
42. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *J Am Diet Assoc* 1995; 95: 791-7.
43. Lemann J Jr, Lennon EJ, Goodman AD, Litzow JR, Relman AS. The net balance of acid in subjects given large loads of acid or alkali. *J Clin Invest* 1965; 44: 507-17.