

## La fatigue in chemioterapia oncologica: il ruolo dell'acidosi mesenchimale

**Alberto Ricciuti**

Medico di medicina generale, Milano  
Responsabile "Servizio di supporto di  
medicina generale durante le cure oncologiche"  
Vicepresidente di Attivecomeprima  
(www.attive.org)

*Tra i processi maggiormente rilevanti alla base del complesso quadro clinico della fatigue, durante e dopo le terapie oncologiche, vi è l'acidosi mesenchimale. La sua correzione, correlata anche allo stile alimentare, è parte fondamentale dell'ampia sinergia terapeutica della "terapia sistemica di supporto", che si ottiene correggendo contestualmente la disbiosi e la disfunzione mitocondriale*

Oltre il 90% dei pazienti oncologici soffre di una condizione patologica denominata *fatigue*, definita nel 1998 come "malattia" nella decima revisione della International Classification of Disease (ICD-10) (tabella 1). Già nel 2003 fu presentato all'ASCO Annual Meeting di Chicago uno studio, nato dalla collaborazione del Cergas-Bocconi e di Attivecomeprima, che ha confermato anche per l'Italia i dati della letteratura internazionale. Tale condizione può persistere mesi o anche anni dopo la chemioterapia. Per esempio, uno studio del 2006 ha documentato che circa un terzo delle donne colpite da carcinoma mammario accusa *fatigue* nei cinque anni seguenti la chemioterapia e, in due terzi di esse, la patologia persiste nel tempo. L'eziopatogenesi di questa sindrome è rimasta oscura per molto tempo e questo ha condizionato, e condiziona tuttora non poco, le strategie di cura che tendono a trattare i numerosi sintomi che caratterizzano il quadro clinico, per lo più in modo sintomatico. La letteratura peraltro è ricca di dati che, messi tra loro in relazione secondo un ordine logico di tipo "sistemico", consentono di tratteggiare la complessa dinamica eziopatogenetica che sta all'origine di questa sindrome e che consiste in una profonda disorganizzazione del metabolismo energetico dell'intero organismo e dei più importanti processi che ne determinano le proprietà auto-organizzative, autoriparative e autodifensive; cioè le proprietà costitutive dell'organismo

biologico quale sistema autopoietico (figura 1).

Tale logica interpretativa, e la strategia terapeutica che ne consegue, ha dato vita alla Systemic Support Therapy (SST), già presentata su *M.D.*

(*M.D.* 2007; 22: 22-25; *M.D.* 2008; 12: 30-33; *M.D.* 2009; 19: 22-25).

L'eziopatogenesi della *fatigue* si sta così svelando come una complessa disorganizzazione delle relazioni fra i più importanti processi sui quali si reggono le capacità omeostatiche dell'intero organismo, la cui formalizzazione richiede un orizzonte logico aperto, di tipo sistemico.

Tra i processi che hanno maggiore rilevanza nel determinare la condizione di *fatigue* ci occupiamo qui dell'acidosi mesenchimale, cioè delle alterazioni funzionali e strutturali che si verificano in quel tessuto che va sotto il nome di "matrice extracellulare" o "sostanza fondamentale", cioè quel tessuto connettivo che riempie gli spazi intercellulari e costituisce di fatto l'ambiente naturale in cui le cellule vivono e comunicano.

Non è banale sottolineare che minime oscillazioni del pH tissutale possono indurre, per esempio, una riconfigurazione della rete dei deboli legami a idrogeno che, proprio grazie a questa loro caratteristica, conferiscono alle strutture biologiche (macromolecole, canali di membrana, recettori cellulari, ecc) la necessaria plasticità che consente il corretto svolgimento dei processi di comunicazione, trasporto, adattamento e quant'altro.

Quando le oscillazioni del pH tissutale tendono a spostarsi più stabilmente sul versante dell'acidità, ne consegue una rimodulazione dei parametri biofisici fondamentali per il corretto svolgersi dei processi autoregolativi responsabili delle proprietà

**Tabella 1**

### Sintomi della fatigue

Secondo l'International Classification of Disease (ICD), la fatigue viene considerata un'entità nosologica a se stante. Si può parlare di fatigue quando ogni giorno, o quasi ogni giorno per un periodo di due settimane, sono presenti questi sintomi:

- Fatigue significativa
- Diminuzione dell'energia
- Aumentato bisogno di riposo, in maniera non proporzionale all'attività sostenuta

Devono essere inoltre presenti cinque o più dei seguenti sintomi secondari:

- Debolezza generalizzata o pesantezza degli arti
- Diminuzione della concentrazione o dell'attenzione
- Diminuzione della motivazione o dell'interesse nelle normali attività
- Insonnia o ipersonnia
- Sensazione di non avere riposato durante il sonno
- Sensazione di dovere compiere sforzi per superare l'inattività
- Marcata reazione emotiva (tristezza, frustrazione, irritabilità...) alla sensazione di fatigue
- Difficoltà nel portare a termine le attività quotidiane attribuibili alla fatigue
- Problemi nella memoria a breve termine

omeostatiche del sistema biologico. Per esempio, si verificano modificazioni del grado di viscosità del mesenchima, della velocità dei processi di trasporto, della stabilità delle connessioni e dei rapporti intercellulari, del grado di mobilità delle cellule (tumorali comprese) nei tessuti, ecc. In altre parole, la plasticità dei componenti molecolari e cellulari a livello microscopico, consente l'emergere, a livello mesoscopico, dei processi autoregolativi sui quali si fonda l'omeostasi dell'intero sistema biologico sul piano macroscopico.

### ■ Chemioterapia e acidosi mesenchimale

I chemioterapici, attraverso i molteplici effetti diretti e indiretti che producono sull'organismo, aumentano il carico di cataboliti acidi che impegnano particolarmente i più importanti sistemi tampone dell'organismo:

1. anidride carbonica/bicarbonato
2. fosfato bibasico/monobasico
3. acidi organici deboli (acido aspartico e glutammico)
4. proteine plasmatiche/proteinati
5. emoglobina/emoglobinati
6. ossiemoglobina/ossiemoglobinati.

È interessante rilevare l'importanza dell'effetto tampone dell'emoglobina,

dalla quale dipende ben il 60% della capacità tampone del sangue intero per la CO<sub>2</sub>, complementare alla parte che essa svolge nel trasporto di CO<sub>2</sub> in legame carbaminico.

Ciò assume particolare rilevanza nel malato oncologico a causa dell'anemia spesso presente. Se questa può essere sicuramente una concausa della *fatigue*, non ne spiega sicuramente la ricca e complessa sintomatologia. In pazienti affetti da anemia dovuta ad altre cause, infatti, non si assiste in genere alla complessità del quadro clinico che caratterizza la *fatigue*. Peraltro, in 885 pazienti seguite per tre anni dopo la fine della chemioterapia, l'81% di coloro che accusavano *fatigue* non aveva anemia.

I cataboliti acidi prodotti in eccesso nei pazienti oncologici in chemioterapia (a causa dell'effetto diretto e indiretto dei chemioterapici, dello stress ossido-riduttivo e della frequente e profonda alterazione del comportamento alimentare), qualora non prontamente rimossi dai sistemi tampone, vengono progressivamente sequestrati nel mesenchima. Tale tessuto ha una struttura colloidale che nelle ore diurne - a causa del progressivo accumulo di cataboliti acidi - tende allo stato di *gel* (semisolido, vischioso).

Nelle ore notturne, al contrario, a cau-

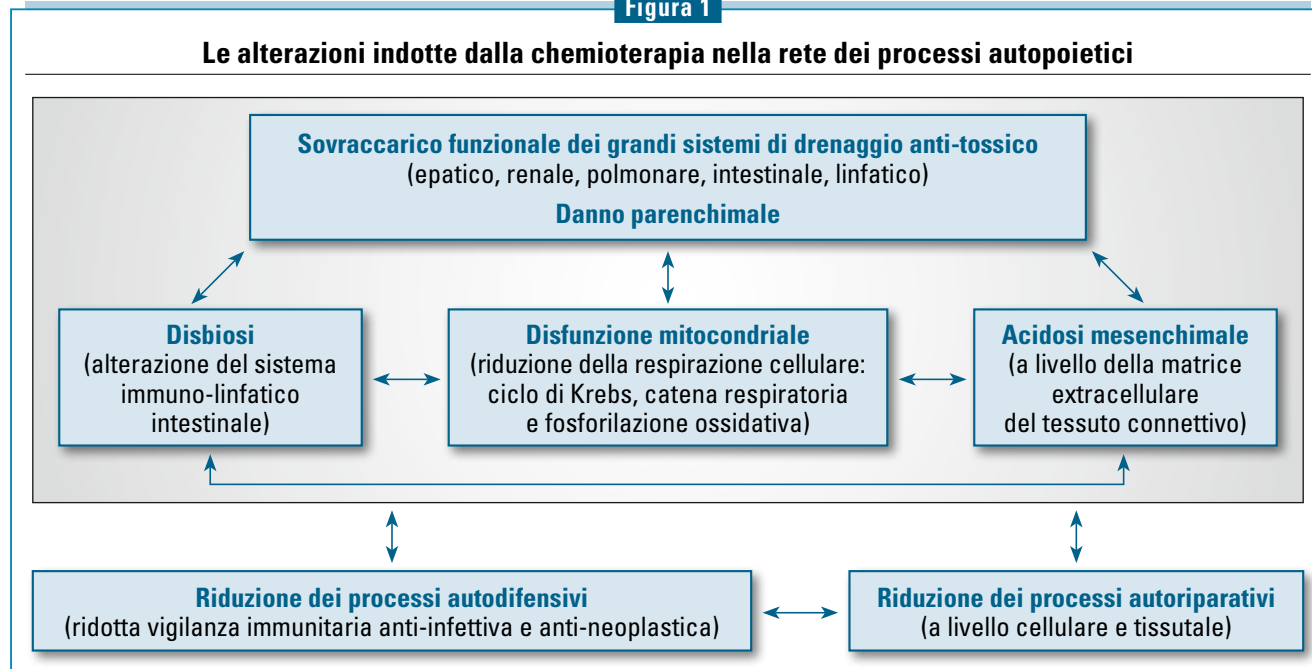
sa dell'idrolisi infiammatoria prodotta dalla ialuronidasi, il mesenchima tende allo stato di *sol* (semiliquido e molto meno vischioso), consentendo il trasporto e la rimozione dei cataboliti acidi e il conseguente spostamento del pH verso una maggiore alcalinità. L'alternanza bioritmica tra stato di *gel* e di *sol* della matrice extracellulare si realizza grazie a una complessa modulazione di processi che coinvolge serinproteasi (SERPs) e i loro inibitori (SERPINs), la cui sintesi avviene nei fibroblasti, nelle mastociti, nei macrofagi, nelle cellule endoteliali e nel fegato.

Un'eccessiva gelificazione del mesenchima prodotta sotto l'effetto di farmaci (chemioterapici, antibiotici, ormoni, antinfiammatori non steroidei, analgesici, ecc) o/e di un'alimentazione impropria (eccesso di alimenti acidificanti, riduzione di alimenti relativamente alcalinizzanti, alterazione dei processi assimilativi intestinali, ecc), comporta quindi una riduzione o un blocco di quei processi che consentono la rimozione di tossine acide dai tessuti e la possibile insorgenza di sintomi che, non a caso, concorrono a determinare il complesso quadro sintomatologico della *fatigue*.

Tale quadro comprende: astenia intensa specie al mattino, turbe della pressione arteriosa, tendenza all'anemiz-

Figura 1

#### Le alterazioni indotte dalla chemioterapia nella rete dei processi autopoietici



zazione, emicrania, sudorazione acida, irritazioni cutanee e mucositi, blefarcongiuntiviti, turbe dell'appetito, dispepsia, colite, alterazioni dell'alvo, disfunzioni endocrine, ansia, irritabilità, disturbi del sonno, dolori articolari, nevritici, eccetera.

Peraltro, in presenza di acidosi mesenchimale, una maggiore quantità di bicarbonato (derivante dalla reazione del cloruro di sodio con acqua e anidride carbonica nelle cellule delomorfe dello stomaco, a produrre acido cloridrico e bicarbonato di sodio) viene utilizzata per tamponare l'eccesso di acidi e, di conseguenza, viene a mancare nel duodeno per neutralizzare l'acido cloridrico prodotto dallo stomaco nel corso del processo digestivo.

In questa sede, però, confluiscono gli enzimi pancreatici che, come noto, funzionano correttamente solo in ambiente lievemente alcalino. Di conseguenza, i residui alimentari mal digeriti che giungono nell'intestino crasso provocano un'alterazione della flora batterica intestinale e un aumento dei processi fermentativi con ulteriore produzione di cataboliti acidi che peggiorano l'acidosi e determinano, tra l'altro, le condizioni favorevoli allo sviluppo di micosi, particolarmente frequenti nei pazienti in chemioterapia.

Si instaura così un circolo vizioso che crea i presupposti per il manifestarsi di vari sintomi o di vere e proprie ulteriori condizioni patologiche: mucositi, gastriti, duodeniti, dermatiti, intossicazione epatica, aumento del rischio trombotico, ecc.

Questa condizione - che riguarda l'organismo nella sua interezza - determina un aumento dello stress ossidativo che, a livello cellulare, è causa di un danno strutturale delle membrane mitocondriali, con conseguente collasso della respirazione cellulare e possibile formazione di autoanticorpi anti-cardiolipina (il più importante fosfolipide della membrana mitocondriale, di cruciale importanza per la produzione dell'ATP), gli stessi, tra l'altro, che si ritrovano in patologie autoimmuni come il lupus eritematoso.

Tutto ciò contribuisce ulteriormente all'instaurarsi di una vera e propria disfunzione mitocondriale, che è uno degli aspetti più importanti alla base del

complesso quadro clinico della *fatigue*.

L'acidificazione del mesenchima a opera dell'accumulo di cataboliti acidi esercita inoltre un effetto chelante su innumerevoli oligominerali e metaboliti, dai quali dipende la biodisponibilità di molti enzimi responsabili del metabolismo energetico dell'intero organismo. Per esempio:

- il magnesio e il manganese che attivano molti enzimi del ciclo di Krebs;
- il potassio e il ferro che consentono il corretto utilizzo dell'acetil-Co-A nel ciclo di Krebs;

- ancora il ferro come elemento essenziale delle reazioni redox della catena respiratoria e della fosforilazione ossidativa, che porta alla sintesi di gran parte dell'ATP;

- l'acido alfa-lipoico come cofattore di numerosi enzimi del ciclo di Krebs e per il suo fondamentale ruolo antiossidante e così via.

Anche questi processi quindi sono tra le più importanti concause della disfunzione mitocondriale presente nei pazienti in chemioterapia.

Peraltro l'acidosi della matrice extracellulare - una condizione generalmente sempre presente nei tessuti neoplastici, a causa di un'elevata produzione di metaboliti acidi e di una loro ridotta clearance - attraverso l'attivazione del gene responsabile della sintesi di interleuchina 8 (IL-8), sembra giocare un importante ruolo nella progressione della crescita tumorale. Ciò è stato verificato, per esempio, per cellule umane di adenocarcinoma del pancreas, colon, prostata e ovaio.

A causa dell'alterato metabolismo del glucosio e della conseguente aumentata produzione intracellulare di cataboliti acidi che caratterizza la cellula neoplastica, si genera un gradiente di concentrazione di ioni  $H^+$  che abbassa il pH dell'adiacente ambiente extracellulare. L'acidosi mesenchimale del microambiente neoplastico che ne consegue causa la produzione e il rilascio di catepsina B e altri enzimi proteolitici che danneggiano la struttura della matrice e facilitano sia la diffusione locale sia la metastatizzazione delle cellule cancerose. Questi processi sono oggi ritenuti responsabili di un'espressione fenotipica delle cellule tumorali più aggressiva e invasiva.

## Effetti metabolici dell'acidificazione mesenchimale

Attraverso questi complessi meccanismi, l'acidificazione del mesenchima è quindi responsabile di innumerevoli effetti "non lineari" in grado di modulare la risposta generale dell'intero organismo a stimoli di origine sia interna sia esterna.

L'errore è di considerare trascurabili sul piano generale gli effetti della modificazione di un parametro metabolico - come il pH della matrice extracellulare - solo perché è trascurabile l'entità delle sue variazioni sul piano quantitativo. Se ci poniamo in una logica sistemica, tale variazione, al contrario, proprio perché modifica aspetti profondamente connessi con la risposta generale del "terreno" organismico, può essere in grado di far "emergere" una sorta di nuovo "attrattore metabolico" in grado di orientare i processi di risposta a quella piccola variazione, in una direzione assolutamente nuova.

Negli ultimi anni iniziano a comparire in letteratura studi di estremo interesse, che mostrano tutta la complessità di effetti che conseguono a modificazioni che possono sembrare localmente di entità non rilevante. L'acidosi che consegue a una riduzione del pH extracellulare, per esempio, sembra in grado di:

- ridurre i processi immunodifensivi attraverso l'inibizione dell'attività dei leucociti polimorfonucleati, in particolare della chemiotassi, della respirazione cellulare, dell'attività battericida;

- ridurre, a livello renale, la produzione di nitrossido nelle cellule mesangiali, attraverso un meccanismo che vede associata l'inibizione dell'attività enzimatica della nitrossido sintetasi a un disaccoppiamento dell'ossidazione della NADPH;

- ridurre l'attività metabolica degli epatociti e la sintesi delle cosiddette "proteine della fase acuta", quali l'albumina e la transferrina, indotta nel fegato da interleuchine, ormoni e altri mediatori;

- aumentare la permeabilità dell'epitelio intestinale indotta da nitrossido, attraverso un danno ossidativo del citoscheletro e una riduzione del contenuto intracellulare di ATP e glutazione.

Questi sono solo pochi esempi tra i molti presenti nella letteratura che correlano le apparentemente insignificanti modificazioni del pH extracellulare a processi metabolici di grande complessità e importanza per le funzioni autoregolatrici e immunodifensive dell'intero organismo.

### Correzione dell'acidosi mesenchimale

Il mantenimento di un corretto pH della matrice extracellulare, come abbiamo visto, dipende da molti fattori, ma è strettamente correlato allo stile alimentare. La nostra alimentazione occidentale, tra l'altro, è notevolmente acidificante sia per l'eccessivo consumo di proteine animali e di zuccheri, sia per la raffinazione degli stessi alimenti, sia per le alterazioni indotte nei cibi da alcuni processi di lavorazione industriale, nonché da alcuni metodi di cottura.

È quindi soprattutto sull'alimentazione che bisogna agire, riservando eventualmente i farmaci (per lo più integratori alimentari alcalinizzanti) alle fasi iniziali della terapia, per intervenire più rapidamente sul terreno, o a situazioni di maggiore gravità.

Se da un lato è assolutamente doveroso tenere conto delle preferenze e dei gusti personali, dall'altro non c'è ragione di consentire al paziente in terapia oncologica di "mangiare tutto quello che vuole", magari spinti da un ingenuo intento compassionevole. Il risultato potrebbe essere quello di contribuire a peggiorare la sua qualità di vita in un momento in cui l'organismo ha una ridotta tolleranza a vari tipi di perturbazione del suo equilibrio metabolico sia a causa delle terapie oncologiche, sia a causa dello stato di sofferenza personale che accompagna momenti così difficili della vita.

Anzi, sappiamo bene quanto il paziente abbia bisogno di sentirsi attivamente impegnato nel processo di cura, di sentire che sta facendo qualcosa di buono per sé, per ridurre gli effetti tossici delle terapie oncologiche, per rafforzare l'organismo e, non ultimo, per contribuire a dare corpo alla speranza, attraverso la realizzazione concreta di un suo percorso di vita.

I cataboliti acidi, "deboli" e "forti", hanno differente origine alimentare e differenti vie di eliminazione.

> **Gli acidi "deboli" o volatili**, come gli acidi piruvico, lattico, citrico, ossalico, che derivano prevalentemente dal catabolismo dei carboidrati e delle proteine vegetali - sono facilmente trasformati in acido carbonico ed eliminati dai polmoni sotto forma di acqua e anidride carbonica.

> **Gli acidi "forti" o non volatili**, come l'acido urico derivato dagli aminoacidi, l'acido fosforico derivato dagli acidi nucleici, fosfolipidi e fosfoproteine (caseina, albumina) e l'acido solforico derivato dagli aminoacidi solforati (metionina, cistina, cisteina), che derivano dal nostro stesso metabolismo e dalle proteine animali - sono eliminati con grande efficienza dai reni, ma in un tempo decisamente più lungo.

Tenendo conto di tali caratteristiche è possibile differenziare i vari alimenti in base al loro effetto acidificante o alcalinizzante sull'organismo. In linea molto generale, i cibi più acidificanti - pur con dei distinguo - sono i carboidrati raffinati (perché poveri di vitamine e micronutrienti alcalinizzanti e regolatori della funzione insulinica, come il cromo), i cibi di derivazione animale, gli alcolici e i grassi, specie se saturi (tabella 2).

Va subito chiarito coi pazienti che è un errore demonizzare *tout court* gli

alimenti acidificanti, così come è un errore santificare quelli alcalinizzanti; in altre parole la *tabella 2* non va letta come l'elenco dei buoni e dei cattivi. L'alimentazione deve essere equilibrata nel suo complesso.

D'altra parte - specie durante le cure oncologiche, per le ragioni che abbiamo visto - è comunque più facile incorrere in un eccesso di acidificazione, anche perché il nostro stesso metabolismo di base genera acidi come prodotti di rifiuto. È utile quindi prestare particolare attenzione a non eccedere con alimenti eccessivamente acidificanti e, comunque, compensarne l'assunzione con alimenti relativamente alcalinizzanti.

Gli alimenti, peraltro, contengono elementi sia acidogeni sia alcalogeni e il loro effetto finale, in tal senso, è spesso correlato al tipo di minerali che contengono. Nei primi, minerali acidogeni quali fosforo, zolfo e cloro; nei secondi, minerali alcalogeni quali magnesio, potassio e calcio; minerali, peraltro la cui biodisponibilità può essere ridotta a causa degli effetti chelanti indotti dai farmaci e dalla stessa acidificazione del mesenchima.

Per questa ragione, comunque, è un errore ritenere che cibi con un gusto acido siano necessariamente acidificanti. Per esempio, il limone ha un sapore decisamente acido, ma il suo effetto finale, dal punto di vista meta-

**Tabella 2**

#### Differenziare degli alimenti in base all'effetto acidificante o alcalinizzante

Alimenti acidificanti	Alimenti alcalinizzanti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carne, salumi, estratti di carne, pesce (specialmente merluzzo, molluschi, crostacei, salmone, sardine)</li> <li>• Tuorlo d'uovo</li> <li>• Formaggi stagionati, burro, panna</li> <li>• Grassi animali</li> <li>• Oli vegetali (in particolare olio e burro di arachidi), oli idrogenati</li> <li>• Cereali (specie se raffinati, in fiocchi), frumento, avena, miglio (per il suo contenuto in silicio come acido silicico)</li> <li>• Pane, pasta e prodotti da forno</li> <li>• Legumi (fagioli, fave, lenticchie secche)</li> <li>• Zuccheri raffinati, bevande zuccherate, miele</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verdura (tranne acetosa, porro, scalogno, cipolla, peperoni, carciofi, cavolini di Bruxelles, rabarbaro)</li> <li>• Frutta (tranne albicocca, prugna, noce, nocciola, pistacchio)</li> <li>• Formaggio bianco, yogurt scremato</li> <li>• Latte e cagliati di latte (specie di capra)</li> <li>• Oli non raffinati</li> <li>• Soia</li> <li>• Melassa, fichi e datteri secchi</li> <li>• Mandorle</li> </ul>



bolico, è tendenzialmente alcalinizzante: gli acidi deboli in esso contenuti, come l'acido citrico, sono eliminati velocemente per via respiratoria come acqua e anidride carbonica, mentre i minerali alcalogeni presenti in esso contribuiscono ad alcalinizzare l'organismo. Al contrario l'uovo, non acido al gusto, è acidificante a causa del suo contenuto in fosfoproteine e grassi.

Va peraltro sottolineato che tutto quanto detto fin qui sui vari alimenti riguarda esclusivamente il loro effetto acidificante o alcalinizzante per l'organismo, ma, come ben sappiamo, la scelta dei cibi più raccomandabili per la nostra alimentazione deve tenere conto di considerazioni che riguardano il valore nutrizionale complessivo degli alimenti e l'opportunità o meno della loro assunzione nei singoli casi. Per esempio, se è vero che pesce e salumi sono alimenti acidificanti, ben diverso è l'effetto metabolico sull'organismo di una salsiccia alla brace o di un pesce al sale sia per il tipo di proteine e grassi in essi contenuti, sia per il tipo di cottura (e magari anche per ciò che spesso si mangia o si beve insieme), e così via.

#### ► Cause non alimentari di acidificazione

È invece opportuno ricordare che esistono anche cause extra-alimentari di acidificazione della matrice extracellulare. Ne citiamo solo alcune a titolo di esempio:

- lo stress protratto, a causa della configurazione psico-neuro-endocrina che lo caratterizza;
- l'inquinamento ambientale;
- l'abuso di farmaci;
- lavorare e, soprattutto, dormire in ambiente poco ossigenato e troppo caldo, ecc.

Correggere per quanto è possibile questi fattori può dare risultati tutt'altro che trascurabili sull'energetica complessiva dell'organismo.

#### ► Uso degli integratori alimentari

Esistono comunque situazioni nelle quali occorre intervenire sull'acidificazione mesenchimale con maggiore intensità o rapidità come, per esempio, all'inizio di una terapia oncologica per preparare l'organismo, per preesisten-

ti patologie o a causa del persistere di sintomi correlabili con una possibile acidificazione mesenchimale.

Per correggere più rapidamente il terreno si può allora ricorrere a integratori alimentari contenenti, per esempio, citrati di minerali alcalinizzanti (calcio, sodio, potassio, ferro, rame, manganese, magnesio) o carbonati di calcio e magnesio, bicarbonato di sodio e potassio e fosfato bisodico, ecc. Tali preparati sono somministrati mediamente alla dose di 1 cucchiaino da tè alla sera prima di coricarsi, per almeno una settimana; per dosi maggiori o protratte nel tempo è bene valutare con attenzione i singoli casi.

#### ► Valutazione del pH urinario

Oltre al criterio empirico del miglioramento o della scomparsa della sintomatologia che ha richiesto la somministrazione degli alcalinizzanti, può essere utile, per regolarne meglio i tempi e le dosi, valutare le variazioni del pH urinario in diverse ore della giornata. Queste, infatti, rispecchiano bene le variazioni del ciclo acido-base della matrice extracellulare.

In linea generale, se il pH ematico oscilla intorno a 7,4, anche il pH urinario delle 24 ore di un individuo in perfetto equilibrio acido-base dovrebbe tendere a questo valore. Ovviamente nel corso della giornata il pH urinario cambia seguendo le fisiologiche fluttuazioni del pH ematico e mesenchimale. Se un pH 5-6 delle prime urine del mattino è normale - a causa dell'eliminazione notturna dei cataboliti acidi dal mesenchima - può non esserlo in altre ore della giornata. Infatti, due o tre ore dopo i pasti (circa a metà mattina e a metà pomeriggio) si verifica la cosiddetta "marea alcalina", dovuta all'eliminazione degli alcali prodotti nel corso del processo digestivo.

Un modo semplice e poco dispendioso per valutare se nel mesenchima esiste un accumulo di cataboliti acidi in eccesso, è quello di valutare il pH urinario anche al di fuori degli orari che coincidono con queste importanti e fisiologiche variazioni; cioè in quegli orari nei quali il pH urinario - se l'organismo è equilibrato - dovrebbe tendere a quello ematico di 7,4.

In pratica, la media di tre misurazioni

fatte sulle seconde urine del mattino (prima della prima colazione) e sulle urine di prima di pranzo e cena, dovrebbe collocarsi fra 7 e 7,5. Se la media dei pH è 6, significa che - essendo una scala logaritmica - le urine hanno un'acidità, rispetto al pH neutro di 7, superiore alla norma di 10 volte; se la media dei pH è 5, l'eccesso di acidità è superiore alla norma di 100 volte, e così via.

Questo semplice metodo è utile, ove è il caso, sia per valutare l'entità di una eventuale acidosi mesenchimale a scopo diagnostico prima di somministrare farmaci, sia per verificare *in itinere* l'effetto di una terapia alcalinizzante e regolarne opportunamente i tempi e i modi di somministrazione. Esistono inoltre altri fattori extra-alimentari che possono aumentare la produzione di acidi, dei quali è bene tenere conto. Per esempio può non essere trascurabile la diminuzione del pH urinario conseguente a una eccessiva produzione di acidi in varie condizioni patologiche (disfunzioni metaboliche, processi flogistici e/o infettivi, specie se con assunzione protratta di farmaci, ecc) o un'eccessiva produzione di acido lattico dopo una attività fisica molto intensa. Per avere una maggiore attendibilità, ove si ritenga opportuno, sarebbe quindi corretto ripetere la misurazione del pH urinario almeno per una settimana.

#### ■ Conclusioni

Non va dimenticato che nel paziente in chemioterapia esistono anche problemi alimentari di ordine più generale dei quali tenere conto e in gran parte correlati all'azione tossica diretta dei farmaci sulla mucosa intestinale.

Va infine ricordato che la correzione dell'acidosi mesenchimale, pur avendo una notevole importanza di per sé, è comunque parte fondamentale della più ampia sinergia terapeutica della *Systemic Support Therapy* (SST), che si ottiene correggendo contestualmente la disbiosi e la disfunzione mitocondriale. Tutto ciò consente finalmente un trattamento razionale della *fatigue* coerente con la sua complessa eziopatogenesi.

Bibliografia disponibile a richiesta