



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA

Sede Amministrativa: Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari

SCUOLA DI DOTTORATO DI RICERCA IN : SCIENZE MEDICHE,
CLINICHE E SPERIMENTALI
INDIRIZZO: FISIOPATOLOGIA CLINICA E SCIENZE NEFROLOGICHE
CICLO XXVI

**Validazione clinica dell'analisi vettoriale di bioimpedenza (BIVA)
nell'insufficienza cardiaca, nella disidratazione, e
nell'insufficienza renale
cronica in emodialisi**

Direttore della Scuola: Ch.mo Prof. Gaetano Thiene
Coordinatore d'indirizzo: Ch.mo Prof. Aldo Baritussio
Supervisore: Ch.mo Prof. Antonio Piccoli

Dottoranda : Marta Codognotto

INDICE

INTRODUZIONE.....
.....1

CAPITOLO

1.....
.....1

**L'ANALISI VETTORIALE DI BIOIMPEDENZA: PRINCIPI E
UTILITA' CLINICA.....1**

1. VALUTAZIONE DELLO STATO DI
IDRATAZIONE.....2

2. ANALISI VETTORIALE DI BIOIMPEDENZA
(BIVA).....3

2.1 Misurazione del vettore

Z.....4

2.2 Fattori influenzanti il vettore

Z.....8

2.3 Analisi vettoriale nella

clinica.....9

CAPITOLO

2.....
.....12

**LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO SCOMPENSO
CARDIACO.....12**

3 LO SCOMPENSO

CARDIACO.....
12

3.1	
Eziologia.....	12
3.2	
Classificazione.....	13
3.3	
Fisiopatologia.....	15
3.4 Sintomatologia ed	
Obiettività.....	17
3.5	
Diagnosi.....	18
3.6 Meccanismi di regolazione neuro-ormonale nel cuore	
scompensato.....	25
4. I PEPTIDI	
NATRIURETICI.....	27
4.1	
Biochimica.....	27
4.2 Regolazione della	
sintesi/secrezione.....	29
4.3 Concentrazioni plasmatiche:	
fisiopatologia.....	29
4.4 Impiego di BNP/NTproBNP nello scompenso	
cardiaco.....	32

5. ALTRI BIOMARCATORI.....	
.....	35
5.1 La copertina.....	
.....	35
5.2 MR-proANP, Procalcitonica e pro- Amedullina.....	36
6. L'IMPIEGO DELL'ECOGRAFIA DEL TORACE NELLA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO.....	
.....	38
6.1 Semeiotica ecografia.....	4
1	
7. L'ANALISI DI BIOIMPEDENZA VETTORIALE NELLA CONGESTIONE PERIFERICA.....	
.....	42
8. SCOPO DELLO STUDIO.....	
45	
9. MATERIALI E METODI.....	
...46	
9.1 Disegno sperimentale.....	
46	

9.2 Selezione dei	
pazienti.....	46
9.3 Protocollo di	
valutazione.....	47
9.4 Analisi	
statistica.....	
..	50
10.RISULTATI.....	
.....	52
10.1 Caratteristiche della	
popolazione.....	52
10.2 Livelli plasmatici di Copeptina e NT-proBNP in funzione degli	
eventi pregressi.....	53
10.2.1 Insufficienza	
cardiaca.....	53
10.2.2 Infarto miocardico	
acuto.....	53
10.2.3	
Coronaropatie.....	54
10.3 Variazione temporale della Copeptina	
.....	54
10.4 Analisi della varianza per misure ripetute	
.....	55
10.5 Distribuzione delle variabili per fattori	
esplicativi.....	55
10.5.1 Distribuzione per	
sexso.....	55
10.5.2 Distribuzione per classi di funzione	
renale.....	55
10.5.3 Distribuzione per	
edema.....	58

10.5.4 Distribuzione per gruppi di dispnea.....	61
10.6 Valutazione dell'efficienza diagnostica dei marcatori nella dispnea cardiogena tramite l'analisi di curve ROC	6
2	
10.6.1 Copeptina	62
10.6.2 NT-proBNP.....	63
10.6.3 Z(Reattanza).....	63
10.7 Valutazione del valore prognostico dei marcatori nella dispnea tramite l'analisi di curve Kaplan Meier.....	65
10.7.1 Classe di funzionalità renale (CKD).....	66
10.7.2 Valore plasmatico della Copeptina.....	68
10.7.3 Valore plasmatico dell'NT-proBNP.....	69
10.7.4 Valore plasmatico del Sodio.....	71
10.8 Analisi di regressione multivariata	72
CAPITOLO	
3.....	73
LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO DI DISIDRATAZIONE.....	73

10. LA DISIDRATAZIONE.....	73
10.1 Epidemiologia.....	73
11. TIPI DI DISIDRATAZIONE E FATTORI DETERMINANTI.....	73
11.1 Tipi di disidratazione	74
11.2 Fattori determinanti.....	76
12. CONSEGUENZE DELLA DISIDRATAZIONE NELL'INDIVIDUO.....	77
13. METODI DI VALUTAZIONE DELLO STATO DI DISIDRATAZIONE.....	78
13.1 Modificazioni del peso.....	79
13.2 Parametri urinari.....	79
13.3 Parametri clinici.....	80
13.4 Parametri ematologici.....	80

13.5 Indice di collasso della vena cava.....	81
13.6 Rapporto tra i diametri vena cava/aorta agli US.....	82
14 LA BIVA NELLA DISIDRATAZIONE.....	82
15. ARGININA VASOPRESSINA.....	82
15.1 Copeptina	84
15.2 Recettori della vasopressina.....	88
16. SCOPO DELLO STUDIO.....	92
17. MATERIALI E METODI.....	92
17.1 Autorizzazione del comitato etico.....	92
17.2 Disegno sperimentale.....	92
17.3 Caratteristiche della popolazione.....	92
17.4 Protocollo di studio.....	93

17.5 Analisi statistica.....	95
18. RISULTATI.....	97
18.1 Valutazione della disidratazione.....	97
18.2 Distribuzione delle variabili in rapporto alla disidratazione.....	97
18.3 Regressione logistica multivariata.....	100
18.4 Curva ROC.....	101
18.5 Analisi del Vettore Impedenza.....	102
18.5.1 Migrazione del vettore impedenza dopo infusione.....	103
18.6 Sincope.....	105
CAPITOLO 4.....	107
LA BIVA NEL FOLLOW-UP.....	107
19. TRATTAMENTO SOSTITUTIVO DIALITICO.....	107

19.1 Principi	
teorici.....	1
07	
19.2	
Mortalità.....	
.....	109
20. MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA	
NELL'UREMICO.....	110
20.1	
Meccanismi.....	
.....	112
20.2 Valutazione multi-dimensionale dello stato di nutrizione in	
dialisi.....	116
20.3 Effetto della composizione corporea sulla mortalità	
dell'uremico.....	121
21. LA BIA VETTORIALE IN	
EMODIALISI.....	122
22. SCOPO DELLO	
STUDIO.....	12
5	
23. MATERIALI E	
METODI.....	1
26	
23.1. Protocollo di	
studio.....	126
23.2 Analisi	
statistica.....	
130	

24.	
RISULTATI.....	
.....	132
24.1. Caratteristiche generali del campione.....	132
24.2. Età ed età dialitica.....	133
24.3. Cause di uremia	134
24.4. Comorbilità	135
24.5. Marcatori bio-umoral clinici nei tre gruppi SGA.....	137
24.6. Differenze di ultrafiltrazione tra i tre gruppi SGA.....	138
24.7. Angolo di migrazione vettoriale per gruppo SGA.....	139
24.8. Analisi univariata della sopravvivenza.....	141
24.9. Analisi delle curve di sopravvivenza.....	146
24.10. Analisi multivariata della sopravvivenza.....	154
 CAPITOLO	
5	
.....	155
CONCLUSIONI	
.....	155

25. LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO DI
IDRATAZIONE DEL PAZIENTE CON CONGESTIONE
PERIFERICA E NEL PAZIENTE DISIDRATATO.....155

26. IL VALORE PROGNOSTICO DELLA BIVA
.....156

BIBLIOGRAFIA.....
.....157

INTRODUZIONE

Questo volume raccoglie i risultati di alcuni degli studi a cui ho partecipato durante il corso del mio Dottorato in “ Fisiopatologia Cliniche e Scienze Nefrologiche”.

Il tema che ho approfondito maggiormente riguarda la valutazione dello stato di idratazione nel paziente afferente al Pronto Soccorso, interessandomi sia dei pazienti con scompenso cardiaco acuto e sovraccarico di liquidi, sia dei pazienti con disidratazione sintomatica.

Nei pazienti con scompenso cardiaco ho inoltre valutato l'utilità dell'analisi vettoriale di bioimpedenza quale strumento prognostico, approfondendo la tematica anche nei pazienti in trattamento emodialitico trisettimanale.

L'attività di ricerca durante questo studio è riuscita in questi 3 anni a stabilire:

- nuove modalità diagnostiche semplici nell'esecuzione e di basso impatto economico che permettano una valutazione rapida ed efficace dello stato di idratazione del paziente con patologie acute;
- nuovi criteri di stratificazione prognostica che permettano di inquadrare precocemente la possibile evoluzione del paziente.

CAPITOLO 1

L'ANALISI VETTORIALE DI BIOIMPEDENZA: PRINCIPI E UTILITA' CLINICA

1. VALUTAZIONE DELLO STATO DI IDRATAZIONE

Nella popolazione sana la quantità totale di acqua corporea consiste nel 60% circa del peso, ma nel corso della vita subisce delle modificazioni determinate dall'età, dalla quantità di tessuto adiposo e dai cambiamenti ormonali. La quantità di acqua corporea totale è continuamente controllata da un fine meccanismo omeostatico che ne regola l'introito e l'escrezione, principalmente attraverso la minzione, la respirazione e la sudorazione. Nonostante l'acqua si sposti continuamente tra le cellule, si considera generalmente suddivisa in due compartimenti principali: il **compartimento intracellulare**, che comprende i 2/3 dell'acqua totale ed è contenuto all'interno delle membrane cellulari, e quello **extracellulare**, che può essere ulteriormente suddiviso in fluidi interstiziali e intravascolari

Sebbene la valutazione quantitativa dell'acqua corporea totale abbia un'importante implicazione prognostica, soprattutto in pazienti con patologie acute, quali lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale, per i medici è sempre stato difficile effettuare una misurazione rapida e oggettiva della quantità totale di acqua corporea, soprattutto in un ambiente critico, quale il Pronto Soccorso. Fino a oggi, infatti, sono stati utilizzati diversi approcci che comprendono la raccolta dettagliata dell'anamnesi, l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio e di imaging e la diluizione isotopica la quale però non trova una facile applicazione nella pratica clinica dell'emergenza. D'altra parte, il cateterismo invasivo del cuore o dei grandi

vasi permette di misurare il volume circolante e non la quantità totale di acqua corporea totale.

2. ANALISI VETTORIALE DI BIOIMPEDENZA (BIVA)

L'impedenza è una metodica non invasiva recentemente sviluppata per valutare lo stato idrico corporeo. È una misura quantitativa dell'opposizione offerta da un sistema quando una forza sostiene il passaggio di sostanza fluida attraverso il sistema. L'impedenza viene detta bioimpedenza o impedenza bioelettrica quando viene determinata su materiale biologico, in qualsiasi stato fisico. L'impedenza misura solo proprietà elettriche generate dalla corrente che attraversa due compartimenti tissutali specifici e peculiari, le soluzioni elettrolitiche e le strutture citotissutali che le contengono. L'impedenza bioelettrica dei tessuti è generata dal passaggio di corrente alternata iniettata per via transcutanea attraverso elettrodi adesivi di superficie. La corrente non deve provocare lesioni cutanee né stimolare i tessuti eccitabili, ovvero i nervi, i muscoli, scheletrici, lisci, cardiaci. Gli analizzatori di impedenza erogano correnti alternate impercettibili ed innocue di 0.4-0.8mA, con frequenze di 1 kHz-1MHz. Gli analizzatori a norma non interferiscono con pacemaker, defibrillatori e altri strumenti biomedici. Una corrente continua genera solo resistenza e non impedenza, non potendo attraversare i condensatori. Una corrente alternata, attraversando materiali biologici conduttori, omogenei ed eterogenei, incontra un'opposizione misurabile come impedenza (Z) e scomponibile in due componenti elettriche misurabili, resistenza (R) e reattanza (X_c).

La resistenza R è determinata dai tessuti come materiali conduttori della corrente attraverso le soluzioni elettrolitiche intra ed extracellulari.

La reattanza X_c è determinata dalle proprietà dielettriche dei tessuti, ovvero dall'accumulo temporaneo di cariche o dalla loro temporanea polarizzazione sulle membrane cellulari o su altre interfacce immerse nella

soluzione elettrolitica, strutture citotissutali che si comportano come condensatori imperfetti al passaggio della corrente.

Angolo di fase: è il rapporto tra le due componenti del vettore, come $\arctan X_c/R$. Maggiore è X_c , più grande è l'angolo di fase, a parità di R . nei tessuti è dell'ordine dei 5-10°. Se il capacitore che genera X_c fosse perfetto, l'angolo di fase sarebbe 90°. [1-3]

2.1 Misurazione del vettore Z

Per la misurazione del vettore bioimpedenza vengono utilizzate due coppie di elettrodi adesivi applicate su un emisoma di riferimento, il destro. Ogni coppia è costituita da un elettrodo iniettore e da un sensore. In ogni coppia, separata da almeno 5 cm per evitare cortocircuiti di superficie, l'elettrodo distale è un iniettore dell'impulso di corrente (ingresso), e l'elettrodo prossimale è un sensore del segnale elettrico (uscita). Siccome l'impedenza è proporzionale alla lunghezza del conduttore, è importante la posizione degli elettrodi sensori. La posizione mano-piede degli elettrodi nella BIA standard, a corpo intero, viene denominata anche distale o tetrapolare distale. Viene effettuata su paziente supino, su una superficie piana non conduttiva, non a contatto con elementi metallici, con arti inferiori divaricati di 45° e arti superiori abdotti di 30° per evitare contatti cutanei con il tronco (cortocircuiti che riducono l'impedenza). Gli elettrodi iniettori vengono posizionati uno sulla superficie dorsale della mano, all'estremità distale del III metacarpo (articolazione metacarpo-falangea) e l'altro sulla superficie dorsale del piede, all'estremità distale del III metatarso (articolazione metatarso-falangea). Gli elettrodi sensori vengono posti uno sulla superficie dorsale della mano tra le prominenze distali di radio e ulna del polso (articolazione radio-ulnare) e l'altro sulla superficie dorsale del piede, tra il malleolo mediale e laterale della caviglia (articolazione tibio-tarsica). I cavetti dell'analizzatore vengono collegati con le loro pinzette agli elettrodi. I valori di R e X_c vengono visualizzati in tempo reale dall'analizzatore. Nella misura standard si un soggetto con

idratazione normale, l'impedenza a corpo intero è determinata per il 50% dall'impedenza degli arti inferiori, per il 40% dall'impedenza degli arti superiori e per il 10% dall'impedenza del tronco. Questa circostanza di fatto rende il metodo specifico per la valutazione delle masse muscolari e dei tessuti molli degli arti, minimizzando il contributo elettrico degli organi interni.

L'impedenza è una proprietà elettrica dei tessuti molli dipendente dalla loro combinazione di idratazione e massa-struttura. La BIA vettoriale utilizza la misura diretta di impedenza corporea.

Nella BIA vettoriale le due misure R e Xc vengono considerate simultaneamente come componenti del vettore impedenza Z sul grafico RX. Il vettore di un soggetto, normalizzato per la statura, viene confrontato per via grafica con la distribuzione dei vettori della popolazione sana di riferimento; vengono utilizzate le ellissi di confidenza al 95% per i vettori medi e le ellissi di tolleranza al 50%, 75% e 95% per i vettori singoli. Utilizzando un coefficiente di correlazione universale, $r=0,64$, si è ottenuto un unico Grafo Z-score con le tre ellissi di tolleranza (50%,75% e 95%) centrate sullo zero, con assi adimensionali Z(R) e Z(Xc), a valori multipli della deviazione standard con scala nel range +/- 5 DS. La trasformazione in Z score viene ottenuta con le due equazioni $Z(R)=(R-R_{media})/DS$ e $Z(Xc)=(Xc-Xc_{media})/DS$ [1-3].

La proprietà geometrica più interessante per l'analisi vettoriale di bioimpedenza nel contesto clinico è l'equivalente fra tre rappresentazioni del vettore Z, di modulo o valore assoluto |Z| e argomento o angolo di fase φ , proprietà che semplifica la trattazione e consente all'utente di ignorare il calcolo vettoriale nel campo complesso e operare nel campo dei comuni numeri reali.

La componente Xc della bioimpedenza si rappresenta con angolo di fase positivo, mentre l'angolo è rappresentato con verso negativo nell'impedenza in elettronica.

L'elevata variabilità della composizione corporea, fra sessi, fra individui dello stesso genere e nello stesso individuo in tempi diversi, può

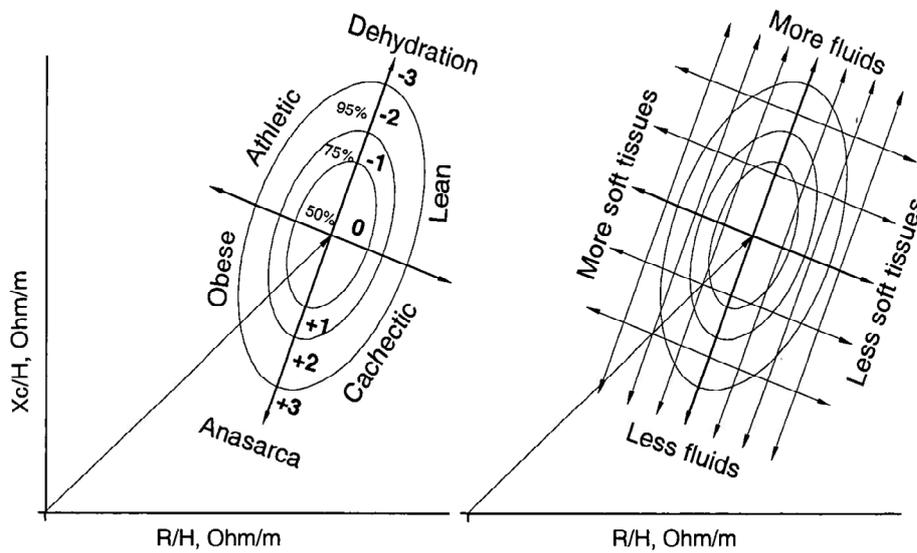
essere valutata statisticamente con il grafico R-Xc sfruttando la distribuzione normale bivariata del vettore impedenza. L'approccio fenomenologico della BIA vettoriale è basato sulla discriminazione dei vettori generati da gruppi di soggetti clinicamente differenti per composizione corporea, non sulla classificazione dei volumi o delle masse di specifici compartimenti stimati da equazioni di regressione

La BIA standard misura l'idratazione tissutale globale come valore medio delle componenti segmentali e compartimentali (intra ed extracellulare) con fattori di ponderazione variabili fra soggetti e fra condizioni cliniche. Nella misura standard di un soggetto con idratazione normale, l'impedenza a corpo intero è determinata per il 50% dell'impedenza degli arti inferiori, per il 40% dall'impedenza degli arti superiori e per il 10% dall'impedenza del tronco. Questa circostanza rende il metodo specifico per la valutazione delle masse muscolari e dei tessuti molli degli arti, minimizzando il contributo elettrico degli organi interni.

Il valore dell'impedenza corporea è comunque una somma di contributi differenziati distrettuali e compartimentali, a qualsiasi frequenza di corrente e con qualsiasi posizionamento degli elettrodi.

Nella BIA standard, l'uso di una sola frequenza e di una sola configurazione delle derivazioni riduce la variabilità delle misure e ottimizza la quantità di informazione da trasferire a livello clinico.

Figura 1 Nell'analisi vettoriale di impedenza bioelettrica, la variabilità interindividuale del vettore impedenza è rappresentata con una distribuzione normale bivariata, corrispondente ad un grafico con regioni ellittiche di probabilità. La posizione del vettore nel grafico R-Xc è interpretata secondo due direzioni: 1) la migrazione del vettore parallelamente all'asse maggiore delle ellissi di tolleranza indica cambiamenti progressivi dell'idratazione dei tessuti molli; 2) la traslazione del vettore verso il lato sinistro o verso il lato destro rispetto l'asse maggiore delle ellissi di tolleranza indica più o meno tessuti molli. R=resistenza (Ω) Xc=reattanza (Ω) H=altezza (m).



2.2 .Fattori influenzanti il vettore Z

Vi sono alcuni fattori che influenzano il vettore impedenza:

genere: il vettore impedenza Z/H è sistematicamente più lungo nelle donne che negli uomini, in soggetti sani, obesi, con edema apparente o in emodialisi. L'angolo di fase nelle femmine è risultato sistematicamente migliore di quello dei maschi, ma di un ordine trascurabile, da 2 a 7 decimi di grado. A valori più elevati di R corrispondono valori più elevati di X_c e anche in condizione di composizione corporea alterata, a causa della correlazione stabile fra le due componenti, con coefficiente di correlazione lineare dell'ordine di 0.4-0.8.

razza: da dati multietnici USA, i soggetti caucasici avevano vettori medi con R/H uguale e X_c/H ridotta a quelli degli afro-americani e ai messico-americani con lo stesso BMI. La distribuzione dei vettori in USA era condizionata più dal BMI che dall'etnia. In ognuna di queste, il vettore impedenza delle femmine era più lungo e con lo stesso angolo di fase, come nella popolazione italiana.

età: nella popolazione italiana di riferimento, da 18 a 85 anni, con BMI da 17 a 31 Kg/m² uniformemente distribuito per età, la correlazione fra R/H , X_c/H ed età, risultava oscillante intorno al valore 0, sia nei maschi che nelle femmine. Le deboli correlazioni tendevano ad essere positive fra età e R/H , e negative fra età e X_c/H . questa bipolarità della correlazione fra le due componenti del vettore con l'età condiziona la posizione dei vettori più anziani a destra e la posizione dei più giovani a sinistra, lungo l'asse minore delle ellissi. In grandi casistiche, questo effetto dell'età sulla distribuzione dei vettori è presente dalla classe 50-59 e oltre, a parità di BMI. Se il vettore

di un giovane cade nelle emiellissi di destra significa che la sua massa di tessuto molle è minore di quella attesa. Il vettore di un anziano che cada nelle emiellissi di sinistra indica una massa di tessuto molle maggiore di quella attesa per età. La bipolarità della correlazione fra età e componenti del vettore causa una maggiore correlazione negativa fra l'angolo di fase ed età. [1-3]

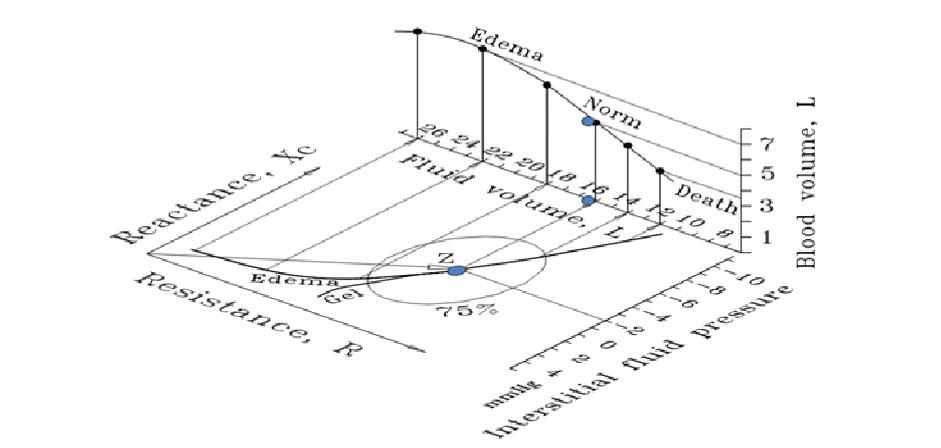
2.3 Analisi vettoriale nella clinica

L'idratazione tissutale, intesa come quantità di soluzioni elettrolitiche contenute, libere o legate, nelle strutture citotissutali, è la proprietà biologica dei tessuti che genera la proprietà elettrica tissutale misurata come impedenza. Un vettore più corto indica un contenuto tissutale di fluidi maggiore. Un vettore più lungo indica un contenuto di fluidi minore. Allungamento e accorciamento del vettore, paralleli e in prossimità dell'asse principale, indicano variazioni di fluidi con struttura citotissutale conservata (Figura 2).

Data l'inclinazione dell'asse maggiore delle ellissi di tolleranza, dovuta alla correlazione fra R e Xc, l'accumulo di fluidi è associato a vettori più corti con angolo di fase minore. La correlazione fra Xc e R associa variazioni di idratazione dei tessuti a migrazioni del vettore lungo l'asse maggiore delle ellissi. Una variazione dell'idratazione accompagnata ad un'alterazione delle strutture citotissutali si associa a migrazioni del vettore con direzione differente dall'asse maggiore.

La migrazione all'interno dell'ellisse di tolleranza al 50% può essere considerata fisiologica, nell'ambito della variabilità interindividuale normale dell'idratazione, confermata anche dalla migrazione media associata all'emodialisi. La migrazione all'interno dell'ellisse di tolleranza al 75% può essere considerata il limite della variabilità normale dell'idratazione senza manifesti segni clinici di iper o disidratazione.

Figura 2 *Ipotesi di relazione funzionale fra il polo inferiore dell'ellisse al 75%, la curva pressione-volume interstiziale e la curva volume del fluido interstiziale e volemia di Guyton. L'attraversamento del polo inferiore dell'ellisse potrebbe corrispondere al punto di transizione da valori negativi (suzione e cattura delle proteine strutturali con formazione di gel interstiziale idratato) a valori positivi della curva pressione-volume interstiziale, ove inizia il formarsi di fluido interstiziale libero (microspazi), ovvero l'edema. Vettori molto lunghi, oltre il polo superiore sono associati a pressioni interstiziali negative che riducono la volemia a valori incompatibili con la vita.*



I vettori di **ipertrofia-iperplasia dei tessuti molli** si distribuiscono sulle emiellissi di sinistra (II-III quadrante) del grafo RX_c perché, a parità di valore di R , il valore X_c è superiore a quello atteso (lungo l'asse principale delle ellissi). L'ellisse di tolleranza al 50% rappresenta verosimilmente la variabilità interindividuale fisiologica. Un aumento dei tessuti molli magri per miglioramento dello “stato di nutrizione dei tessuti” (ipertrofia e iperplasia cellulari con sintesi di proteine strutturali idrofile del gel interstiziale), soprattutto con aumento dell'attività fisica, e senza alterazioni specifiche dell'idratazione tissutale, porta un vettore, in qualsiasi posizione iniziale, a ruotare nella direzione dell'asse minore delle ellissi, con un aumento progressivo dell'angolo di fase(aumento di X_c/H a fronte di R/H

costante o ridotta). I vettori degli obesi sono più corti del vettore medio della popolazione di riferimento ($17\text{Kg/m}^2 < \text{BMI} < 31\text{ Kg/m}^2$), ma con un angolo di fase normale o aumentato. E' stata individuata una funzione lineare discriminante (barriera lineare) capace di identificare correttamente (91%) i vettori corti appartenenti ad obesi (sopra la barriera) e quelli dei pazienti con edema (sotto la barriera). Un vettore corto rilevato in un soggetto obeso, se cade sopra la retta discriminante, indica un'idratazione normale dell'obeso; se cade sotto la retta, indica sovraccarico di fluidi con probabile presenza di edema apparente. La retta discriminante ha una direzione parallela e prossima al vettore medio della popolazione normale, che operativamente può essere sfruttato come approssimazione della barriera fra accumulo di grasso (sopra) e di fluidi (sotto). Le variazioni di idratazione nell'obeso sul grafo RXc causano le stesse migrazioni del vettore di impedenza parallele all'asse principale delle ellissi, come nei soggetti non obesi. Il vettore dei grandi obesi che sviluppano insufficienza cardiorespiratoria con edema apparente, migra nella direzione dei vettori dei pazienti con edema, al di sotto della barriera grasso-edema, accorciandosi e riducendosi progressivamente l'angolo di fase.

I vettori di ipotrofia-ipoplasia dei tessuti molli si distribuiscono sulle emiellissi di destra (I e IV quadrante) del grafo RXC perché, a parità di valore di R il valore di Xc è inferiore di quello atteso (lungo l'asse principale delle ellissi). L'ellisse di tolleranza al 50% rappresenta verosimilmente la variabilità interindividuale fisiologica. Tutte le forme di malnutrizione sono associate a variazioni dell'idratazione tissutale per redistribuzione dei compartimenti fluidi, intra ed extracellulari, interstiziali e vascolari. Una riduzione della massa dei tessuti molli magri senza alterazioni specifiche dell'idratazione tissutale porta un vettore, da qualsiasi posizione iniziale, a ruotare nella direzione dell'asse minore delle ellissi, con riduzione progressiva dell'angolo di fase (riduzione di Xc/H a fronte di T/H costante o aumentata).

CAPITOLO 2

LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO SCOMPENSO CARDIACO

3. LO SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è una condizione fisiopatologica in cui un'anomalia della funzione cardiaca fa sì che il cuore non sia in grado di pompare sangue in quantità sufficiente per soddisfare i bisogni metabolici dell'organismo o possa farlo solo a spese di un aumento della pressione di riempimento.

L'incapacità del cuore a soddisfare i fabbisogni tissutali può essere dovuta a riempimento inefficace e insufficiente e/o ad una anomala contrazione e successivo svuotamento [4].

Frequentemente l'insufficienza cardiaca è determinata da un difetto di contrazione miocardico, che può essere il risultato di patologie extramiocardiche come l'aterosclerosi coronarica e le malattie valvolari o secondario ad anomalie primitive del muscolo cardiaco.

A causa dell'efficacia del trattamento della cardiopatia ischemica e dell'infarto miocardico in fase acuta, lo scompenso cardiaco rappresenta oggi una causa maggiore e crescente di mortalità e morbilità.

3.1 Eziologia

Anche se lo scompenso cardiaco cronico raramente ha una singola causa, ma è il risultato di molteplici concause e fattori scatenanti, si può affermare che nel mondo occidentale la cardiopatia ischemica costituisce

attualmente il fattore più frequente che facilita l'insorgenza dell'insufficienza cardiaca, mentre in decremento appare il ruolo dell'ipertensione arteriosa, verosimilmente per la maggiore attenzione diagnostica ed i miglioramenti terapeutici.

Circa il 20% di tutti i casi di scompenso presenta un'eziologia misconosciuta, dando luogo ad una cardiomiopatia dilatativa definita "idiopatica", mentre in netta diminuzione nei paesi occidentali è quello secondario a valvulopatie reumatiche. Al di fuori del mondo occidentale la malattia reumatica e la malattia di Chagas rappresentano ancora la principale causa di insufficienza cardiaca [5].

I fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco sono il rilievo di un ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG, il fumo di sigaretta, l'aumento del rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, l'ipertensione, il diabete e l'obesità. Molti dei fattori di rischio per lo scompenso cardiaco sono anche fattori di rischio per la cardiopatia ischemica, che sottolinea il suo ruolo come elemento causale dello scompenso stesso [6].

In Europa la prevalenza di scompenso cardiaco varia dallo 0,4% al 2% della popolazione generale, fino a raggiungere il 6-10% al di sopra dei 65 anni [7,8].

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di scompenso cardiaco è del 25% per gli uomini e del 38% per le donne, e tale prognosi peggiora con l'età e con l'aumentare della classe NYHA alla diagnosi [9].

3.2 Classificazione

Lo scompenso cardiaco può essere classificato in vari modi: ad alta e bassa portata, retrogrado e anterogrado, sistolico e diastolico, destro o sinistro.

Scompenso ad alta e bassa portata

Viene definito scompenso cardiaco a bassa portata quello conseguente ad un'insufficienza emodinamica dovuta a sovraccarico di lavoro (ipertensione), ad alterazioni primitive del miocardio come le

miocardiopatie, ad alterazioni del ritmo cardiaco o della conduzione o ad infarto miocardico [10].

Lo scompenso cardiaco ad alta portata, secondario ad un anomalo innalzamento della pressione diastolica ventricolare e gittata cardiaca normale o aumentata, è spesso secondario dovuto a patologie come ipertiroidismo, fistole arterovenose, malattia di Paget, anemia o a condizioni parafisiologiche come la gravidanza. Nei paesi europei è una patologia non frequente.

Scompenso retrogrado e anterogrado

Il concetto di insufficienza cardiaca retrograda sostiene che le manifestazioni cliniche dello scompenso siano conseguenti all'incapacità di un ventricolo di espellere in modo normale il suo contenuto, per cui le pressioni a valle del ventricolo aumentano provocando la ritenzione di acqua e sali.

Il concetto di insufficienza anterograda ritiene che le manifestazioni cliniche dell'insufficienza cardiaca siano la conseguenza della ipoperfusione renale per l'inadeguato svuotamento del ventricolo sinistro nel sistema arterioso.

La rigida distinzione tra le due forme è indubbiamente artificiosa, visto che entrambi i meccanismi sono presenti in maniera variabile nella maggior parte dei pazienti con insufficienza cardiaca.

Scompenso cardiaco diastolico e sistolico

La distinzione tra queste due forme di scompenso dipende dal tipo di difetto principale: nella contrazione o nell'espulsione di sangue (sistolico) o nel rilasciamento e nel riempimento (diastolico). Le principali manifestazioni cliniche dello scompenso sistolico sono legate riduzione della portata cardiaca e sono astenia, ridotta tolleranza allo sforzo e segni di ipoperfusione; le alterazioni secondarie allo scompenso diastolico sono legate all'aumento della massa circolante e della pressione di riempimento.

Scompenso cardiaco destro e sinistro

Scompenso cardiaco destro e sinistro sono espressioni cliniche che indicano in che sezione del cuore risiede l'alterazione primitiva. Dato che

entrambe le sezioni sono in collegamento diretto e che un'alterazione di un ventricolo provoca rapidamente alterazioni corrispondenti anche dell'altro.

Lo scompenso cardiaco destro generalmente è una conseguenza di quello sinistro, visto che la disfunzione del ventricolo sinistro sovraccarica quello destro sia attraverso l'incremento delle pressioni polmonari sia tramite il setto [11].

3.3 Fisiopatologia

La fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca si può ricondurre ad alterazioni della funzione sistolica di pompa del cuore, ad alterazioni del riempimento ventricolare od a una loro combinazione. L'inizio dell'insufficienza cardiaca si può far risalire al momento in cui i miociti sono sottoposti ad un aumento di carico emodinamico eccessivo che dura nel tempo; aumento che può essere relativo, con incapacità dei miociti di eseguire un lavoro in rapporto all'aumento delle richieste, o assoluto come nell'infarto miocardico dove i miociti residui sono costretti a sostenere il carico emodinamico totale.

A livello patogenetico possiamo distinguere disturbi primitivi della contrattilità, disturbi del riempimento diastolico, alterazioni persistenti del carico emodinamico e fattori extracardiaci che modificano la funzione diastolica.

Un aumento persistente del carico emodinamico può portare ad un quadro di insufficienza cardiaca; nei sovraccarichi di volume l'aumento è dovuto ad un incremento del precarico (insufficienza aortica), mentre nei sovraccarichi di pressione il lavoro cardiaco aumenta per l'aumento del postcarico (stenosi aortica).

Si possono distinguere due tipi di sovraccarico di volume: sovraccarichi di volume ad alta pressione (insufficienza aortica) e a bassa pressione (insufficienza mitralica).

Il rimodellamento cardiaco che si osserva nei sovraccarichi di volume a bassa pressione è caratterizzato da un'ipertrofia maggiormente eccentrica rispetto a quelli ad alta pressione.

I sovraccarichi di pressione vanno incontro a un rapido sviluppo di ipertrofia concentrica asimmetrica con alterazioni della funzione diastolica.

Queste condizioni di sovraccarico persistenti nel tempo portano ad uno stadio in cui la risposta ipertrofica compensatoria non è più adeguata; l'ipertrofia stessa può inoltre provocare la comparsa di ischemia miocardica.

Alterazioni della funzione di pompa del cuore si hanno per perdita di miociti come nell'infarto miocardico, nelle miocarditi e nelle miocardiopatie.

L'insufficienza cardiaca da disfunzione diastolica si definisce come incapacità del cuore a riempirsi durante la diastole alle abituali pressioni di riempimento. La diastole è costituita da due fasi: la prima è la fase attiva di rilasciamento che richiede energia, la seconda fase detta diastasi è un processo passivo che dipende solo dalle proprietà passive della camera ventricolare.

Fattori che possono alterare la prima fase di rilasciamento diastolico sono l'ischemia e l'ipertrofia ventricolare da sovraccarico di pressione; fattori che possono alterare la seconda fase sono invece alterate strutture di parete come fibrosi, esiti cicatriziali. Alterazioni del riempimento diastolico possono essere anche meccaniche, come nel caso della stenosi mitralica.

Ad un aumento del carico di lavoro il cuore risponde con un aumento della massa muscolare, secondario a ipertrofia delle fibrocellule muscolari, che gli consente di sostenere le nuove condizioni emodinamiche. L'ipertrofia conseguente a sovraccarico di pressione è stimolata dall'Endotelina-1 ed è tipicamente concentrica, mentre quella dovuta a sovraccarico di volume è eccentrica e dipende dall'Angiotensina II.

Si è visto che la distensione dei meccanorecettori cardiaci è in grado di provocare l'attivazione di sistemi genetici intracellulari e di oncogeni con aumento immediato della sintesi proteica, sperimentalmente la sintesi

proteica aumenta assai precocemente in risposta ad una modificazione emodinamica.

L'ipertrofia e il rimodellamento dei miociti cardiaci avviene in maniera impropria sia nella forma che nelle dimensioni. Alterazioni delle proteine dei miociti, dei mitocondri e dell'interstizio associate allo scivolamento di miociti l'uno sull'altro provoca un'alterazione della geometria ventricolare, che produce un vantaggio a breve termine, permettendo di sostenere la pressione di perfusione. A lungo termine questo processo, sostenuto dai neuro-ormoni, provoca le alterazioni strutturali che stanno alla base dello scompenso cardiaco [12].

I neuro-ormoni che vengono rilasciati quando la gittata cardiaca diminuisce sono la renina, la noradrenalina e i peptidi natrioduretici che attivando la trascrizione di proteine cellulari anomale a livello dei miociti contribuiscono e sostengono il processo che sta alla base dello scompenso cardiaco.

3.4 Sintomatologia ed Obiettività

Il sintomo più comune di scompenso cardiaco è la dispnea che, inizialmente presente solo sotto sforzo, progredisce nelle forme gravi verso la dispnea a riposo. Tale dispnea è secondaria alla congestione polmonare che a sua volta dipende dall'aumento di pressione in atrio sinistro e dal conseguente aumento di pressione nel circolo polmonare. L'aumento della pressione idrostatica capillare favorisce la trasudazione nello spazio interstiziale e alveolare. La stasi e l'edema polmonare interstiziale riducono l'elasticità del polmone e aumentano il lavoro a carico dei muscoli respiratori, la cui perfusione ed ossigenazione sono peraltro diminuite.

Spesso alla dispnea a riposo si accompagna l'ortopnea, ovvero una forma di dispnea che insorge in posizione supina, per cui il paziente è costretto ad assumere un decubito obbligato tra 60° e 90° (ortopnoico).

La dispnea parossistica, spesso notturna, consiste invece in una rapida comparsa di dispnea intensa, durante clinostatismo prolungato.

Spesso i pazienti con scompenso cardiaco riferiscono anche cardiopalmo, astenia, affaticabilità, sintomi gastroenterici e centrali.

Dal punto di vista obiettivo, il segno più frequente è la presenza di edemi declivi, causati da stasi secondaria a deficit contrattile con trasudazione di liquidi dai capillari. Tale trasudato tende ad accumularsi soprattutto a livello degli arti inferiori, a livello sacrale e parasacrale. A livello del cavo pleurico si avrà inoltre formazione di versamento pleurico, così come nel cavo peritoneale si avrà ascite.

A livello renale si registrano spesso variazioni della diuresi con contrazione nelle ore diurne e nicturia [4].

La presenza di edemi e di contrazione della diuresi sono alla base dell'aumento ponderale frequentemente sviluppato dai pazienti con scompenso cardiaco.

Altro reperto obiettivo di frequente riscontro è la presenza di turgore giugulare secondario all'incremento della pressione venosa centrale; sono presenti inoltre diminuzione della pressione differenziale, epatomegalia da stasi, cianosi labiale e ungueale, tachicardia.

All'auscultazione si possono udire un terzo ed un quarto tono cardiaci, rantoli crepitanti inspiratori, ottusità alla percussione in corrispondenza delle basi polmonari.

Allo scopo di uniformare i metodi di valutazione clinica dello scompenso cardiaco si utilizzano i criteri di Framingham, suddivisi in maggiori e minori.

3.5 Diagnosi

La diagnosi di scompenso cardiaco richiede la presenza contemporanea di due criteri maggiori o di un criterio maggiore e due minori (Tabella 1).

Tabella 1: *Criteri diagnostici di Framingham per scompenso cardiaco. Ho KK et al., JACC 1993; modificati da Senni et al., Circulation 1998*

CRITERI MAGGIORI
Dispnea parossistica notturna
Ortopnea
Turgore giugulare
Rumori umidi polmonari (rantoli)
Cardiomegalia
Edema polmonare (segni di stasi venosa alla radiografia del torace)
Terzo tono cardiaco
Pressione venosa centrale >16 cm acqua

CRITERI MINORI
Edemi declivi
Tosse notturna
Dispnea da sforzo
Epatomegalia
Versamento pleurico
Tachicardia (>120 bpm)

Per fare diagnosi di scompenso cardiaco diastolico è necessario che vengano contemporaneamente soddisfatte tre condizioni:

- presenza di segni e sintomi di congestione sistemica
- riscontro di funzione sistolica del ventricolo sinistro normale o solo lievemente ridotta
- riscontro di alterazioni a carico del rilasciamento, riempimento, volume telediastolico e spessore del ventricolo sinistro.

Dal punto di vista strumentale vengono comunemente utilizzati la radiografia del torace e l'ecocardiogramma. La radiografia del torace può evidenziare cardiomegalia o segni di congestione polmonare (Figura A). In uno studio multicentrico svolto su campione di 880 pazienti dispnoici afferenti al Pronto Soccorso di 5 ospedali negli Stati Uniti e al Pronto soccorso di 2 ospedali europei si è valutata l'accuratezza diagnostica della radiografia del torace (e del BNP) come predittore di scompenso cardiaco acuto [10].

Il risultato dello studio ha dimostrato come la presenza di cefalizzazione, cardiomegalia ed edema interstiziale siano fattori predittori di scompenso cardiaco e aggiungano importanti informazioni alla valutazione clinico-anamnestica. La cardiomegalia viene definita dal riscontro di un rapporto cardiotoracico superiore a 0,5 (il rapporto cardiotoracico è il rapporto tra il diametro massimo trasverso del cuore ed il diametro toracico, misurato a livello del margine interno dell'ultimo arco costale).

A livello dei campi polmonari si rilevano 4 fasi radiologiche di impegno edematoso crescente [8-10]:

1. reclutamento apicale
2. edema interstiziale con aspetto opaco del polmone, ili congesti, strie settali B di Kerley, versamenti nelle scissure
3. edema alveolare, con aspetto peri-ilare ad ali di farfalla
4. versamento pleurico.

In tabella 2 sono inoltre riportati i reperti radiografici più comuni di scompenso cardiaco associati al meccanismo patogenetico che ne sta alla base e le implicazioni che essi hanno nel management del paziente [13]. Tuttavia recenti studi riportano che la radiografia del torace è spesso fuorviante nella valutazione dei pazienti con insufficienza cardiaca scompensata in emergenza; recentemente è stato dimostrato che 1 paziente

su 5 che si presenta al pronto soccorso con dispnea non presenta segni radiografici di edema polmonare [14].

Lo studio ecocardiografico in elezione rappresenta uno strumento indispensabile nel management del paziente con sospetto scompenso cardiaco e dovrebbe essere effettuato entro il più breve tempo possibile da quando si inizia a sospettare la presenza di questa patologia. L'ecocardiografia è una tecnica veloce, sicura, ripetibile, non invasiva e fornisce numerose informazioni sull'anatomia cardiaca, la cinetica di parete e la funzione valvolare; inoltre permette una diagnosi eziologica dello scompenso cardiaco. La misurazione più pratica della funzione ventricolare per distinguere pazienti con alterata funzione sistolica da pazienti con funzione sistolica preservata è quella della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (normale >45-50%); essa deve essere distinta dagli indici di contrattilità poichè la frazione di eiezione è fortemente dipendente da precarico, postcarico, frequenza cardiaca e funzionalità valvolare. L'utilizzo dell'ecocardiografia Doppler risulta utile nella stima della pressione sistolica in arteria polmonare. Nelle tabelle 3 e 4 sono riportati i reperti ecocardiografici e Doppler più comuni presenti in caso di scompenso cardiaco

Tabella 2: Reperti Radiografici più comuni nello scompenso cardiaco*

Reperti	Cause	Implicazioni cliniche
Cardiomegalia	Ventricolo Dx, Ventricolo Sx e atri dilatati	Eco/Doppler
Ipertrofia ventricolare	Ipertensione, Stenosi aortica, Cardiopatia ipertrofica	Eco/Doppler
Reperto polmonare normale	Improbabile congestione polmonare	Riconsiderare la diagnosi Patologia polmonare severa improbabile
Congestione venosa polmonare	Aumento pressione di riempimento ventricolare sinistra	Scompenso cardiaco congestizio confermato
Edema interstiziale	Aumento pressione di riempimento ventricolare sinistra	Scompenso cardiaco congestizio confermato
Versamento pleurico	Aumento pressioni di riempimento Scompenso cardiaco probabile se bilaterale Infezione polmonare, chirurgia o versamento di origine neoplastica	Se massivo, considerare l'ipotesi non cardiogena
Linee B di Kerley	Aumento della pressione linfatica	Stenosi mitralica o scompenso cardiaco cronico
Campi polmonari iperlucenti ?	Enfisema o embolia polmonare	TAC spirale, spirometria, ecocardiogramma
Infezione polmonare	Polmonite può essere secondaria a congestione polmonare	Trattare sia l'infezione sia lo scompenso cardiaco
Infiltrazione polmonare	Patologia sistemica	Work up diagnostico

**ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)*

Tabella 3: Reperti ecocardiografici più comuni nello scompenso cardiaco*

Misurazione	Reperto	Implicazioni cliniche
Frazione di eiezione del ventricolo sinistro	Ridotta (< 45-50%)	Disfunzione sistolica
Funzione ventricolare sinistra, globale e segmentaria	Acinesia, ipocinesia, discinesia	Infarto miocardico/ischemia, Cardiomiopatia, miocardite
Diametro tele diastolico	Aumentato (>55-60 mm)	Sovraccarico di volume Scompenso cardiaco probabile
Diametro tele sistolico	Aumentato (>45 mm)	Sovraccarico di volume Scompenso cardiaco probabile
Frazione di accorciamento	Ridotta (<25%)	Disfunzione sistolica
Dimensioni atrio sinistro	Aumentate (>40 mm)	Aumento pressioni di riempimento, Fibrillazione atriale
Spessore parietale ventricolo sinistro	Ipertrofia (>11-12 mm)	Ipertensione, Stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica
Struttura e funzionalità valvolare	Stenosi o insufficienza valvolare (specialmente stenosi aortica e insufficienza mitralica)	Principale causa di scompenso o fattore complicante Valutare il gradiente o la frazione rigurgitante
Profilo del flusso diastolico mitralico	Anomalie del profilo di riempimento diastolico precoce e tardivo	Indica disfunzione diastolica e ne suggerisce il meccanismo
Velocità di picco del rigurgito tricuspidalico	Aumentato (>3 m/s)	Aumento pressione sistolica del ventricolo destro
Pericardio	Versamento, Emopericardio, Ispessimento	Considerare il tamponamento, uremia, patologie maligne, sistemiche, pericarditi acute o croniche, pericarditi costrittive
Vena cava inferiore	Flusso retrogrado aumentato	Aumento pressione atriale destra Disfunzione ventricolare destra

* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)

Tabella 4: Indici ecocardiografici al Doppler*

Indici Doppler	Pattern	Conseguenze
Rapporto E/A	Restrittivo (>2, breve tempo di decelerazione, <115 a 150 ms)	Elevate pressioni di riempimento Sovraccarico di volume
	Rallentato rilassamento (<1)	Pressioni di riempimento normali Ridotta compliance
	Normale (>1)	Non dirimente,
	Aumentato (>15)	Elevate pressioni di riempimento
E/Ea	Aumentato (>15)	Elevate pressioni di riempimento
	Ridotto (<8)	Ridotte pressioni di riempimento
	Intermedio (8-15)	Non dirimente
Durata (A mitral-A pulm)	>30 ms	Pressioni di riempimento normali
	<30ms	Elevate pressioni di riempimento
Onda S polmonare	>D-wave	Ridotte pressioni di riempimento
Vp	<45 cm/s	Rallentato rilassamento
E/Vp	>2,5	Elevate pressioni di riempimento
	<2	Ridotte pressioni di riempimento
Manovra di valsalva	pattern di alterato riempimento	Alta pressione di riempimento con una disfunzione sistolica e diastolica

* ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (2008)

Nei pazienti senza una finestra ecografica accettabile (obesità, pazienti ventilati, ecc.), o con disfunzioni valvolari gravi, con sospetto di endocardite, con difetti cardiaci congeniti o in caso si debba escludere la presenza di un trombo in atrio sinistro, è indicato l'utilizzo della Ecocardiografia trans-esofagea.

L'ecocardiografia trans toracica effettuata a letto del malato, in ambito di terapia intensiva è un valido strumento per il controllo dello scompenso cardiaco. La capacità di stimare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro con valutazione visiva ("visual assessment") permette di valutare se essa sia normale o ridotta; con la stessa tecnica è possibile ottenere una valutazione della cinetica ed una stima del volume telediastolico del ventricolo sinistro sufficientemente accurata anche quando determinata da non cardiologi [15,16]. Una buona resa di tale metodica è stata anche dimostrata in vari studi condotti in ambiente intensivistico; Mark et al nel 2009 hanno dimostrato come un ecocardiogramma standard non offra sostanziali vantaggi nella valutazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro rispetto all'ecocardiografia d'urgenza [17]. Il training stimato come necessario per acquisire competenza nella valutazione della frazione di eiezione in emergenza è limitato; Manasia et al 2005 stimavano in 10 ore il tempo necessario per poter ottenere risultati attendibili [18]. Le finestre acustiche impiegate possono essere varie; in genere sono 5 le finestre classiche (parasternale asse lungo, parasternale asse corto, sub-xifoidea 4 camere, sub-xifoidea asse corto, apicale 4 camere). Tra di esse, quella considerata più utile appare essere la parasternale asse lungo [19].

3.6 Meccanismi di regolazione neuro-ormonale nel cuore scompensato

Con lo sviluppo delle conoscenze in campo fisiopatologico sul ruolo giocato dalla iperattivazione dei sistemi neuroormonali nella progressione dello Scompenso vi è stata in epoca recente una intensa attività scientifica orientata a definire l'importanza specifica dei singoli fattori neuroendocrini; le indagini si sono inoltre estese – a partire dall'ambito più propriamente

“fisiopatologico” – verso le altre aree per cui è ipotizzabile una utilizzazione di tali fattori come strumenti “clinici”.

L'attivazione del sistema simpatico rappresenta, nell'insufficienza cardiaca, un fenomeno precoce. Il grado di incremento delle concentrazioni plasmatiche della noradrenalina è inversamente proporzionale alla frazione di eiezione ed alla sopravvivenza. Le elevate concentrazioni di noradrenalina provocano un aumento delle resistenze vascolari periferiche con il conseguente aumento del postcarico e si associano ad un rischio crescente di aritmie ventricolari. A livello del rene la stimolazione adrenergica provoca un aumento della produzione di renina, con conseguente incremento del riassorbimento del sodio [16].

L'incremento della concentrazione plasmatica di noradrenalina si accompagna ad una marcata riduzione del numero dei recettori adrenergici periferici, che può essere visto come meccanismo di protezione contro l'eccessiva stimolazione adrenergica [17]. L'elevata attivazione simpatica è in parte conseguenza della ridotta capacità dei barorecettori arteriosi di inibire i centri vasomotori, evenienza che si verifica precocemente nei pazienti con scompenso cardiaco [18].

Nella patogenesi dello scompenso cardiaco è importante anche l'attivazione del sistema renina-angiotensina, come si può evincere da molti studi che hanno dimostrato di come l'inibizione del sistema attraverso blocco sia dell'enzima di conversione (SOLVD) sia del recettore del recettore AT (LIFE) sia efficace nella terapia dello scompenso [19].

L'aumento delle concentrazioni di angiotensina II plasmatica stimola la contrazione delle cellule muscolari lisce vasali, la secrezione di aldosterone, il riassorbimento di sodio a livello tubulare, le risposte tachicardica e pressoria ed il senso della sete. L'aumento della concentrazione locale di angiotensina II favorisce inoltre la risposta ipertrofica del miocardio, favorendo l'espressione di proto-oncogeni.

Anche le concentrazioni di ADH sono aumentate nell'insufficienza cardiaca, specialmente nelle fasi più avanzate. Questo ormone viene fisiologicamente liberato in seguito a stimolazione da parte di osmorecettori

per aumenti dell'osmolarità plasmatica o in seguito alla stimolazione di meccanorecettori di volume atriali.

Diverse osservazioni suggeriscono che esiste un legame tra sistema neuro endocrino e sistema infiammatorio. E ormai noto che fin dalle prime fasi della disfunzione ventricolare sinistra il sistema neuro ormonale è attivato e che esso è responsabile del peggioramento della condizione clinica dello scompenso cardiaco [20]. D'altro canto è ormai ben documentato che il sistema infiammatorio è stimolato nelle fasi avanzate dello scompenso. Infatti alcuni studi hanno dimostrato un incremento nel siero di pazienti con scompenso severo di neopterinina (marker di attivazione dei monociti/macrofagi), Interleuchina 1, Interleuchina 2, Interleuchina 6 (IL-6) e suoi recettori solubili (sIL-6), fattore di necrosi tumorale (TNF) e suoi recettori solubili (sTNF-R1, sTNF-R2). Altri autori hanno dimostrato la presenza di elevate concentrazione plasmatiche di IL-6 in soggetti con condizione clinica meno compromessa (NYHA II) [21].

4. I PEPTIDI NATIURETICI

4.1 Biochimica

La presenza di granuli di secrezione nelle cellule atriali dei mammiferi è nota fin dal 1956, ma solo recentemente sono stati isolati gli ormoni peptidici prodotti dalle cellule cardiache. Questi, prevalentemente ANP (Atrial Natriuretic Peptide) e BNP (Brain Natriuretic Peptide), sono prodotti sotto forma di pro-ormoni (Figura 3).

Figura 3 Struttura molecolare di ANP e BNP (Hall et al, *The European Journal of Heart Failure* 2004)

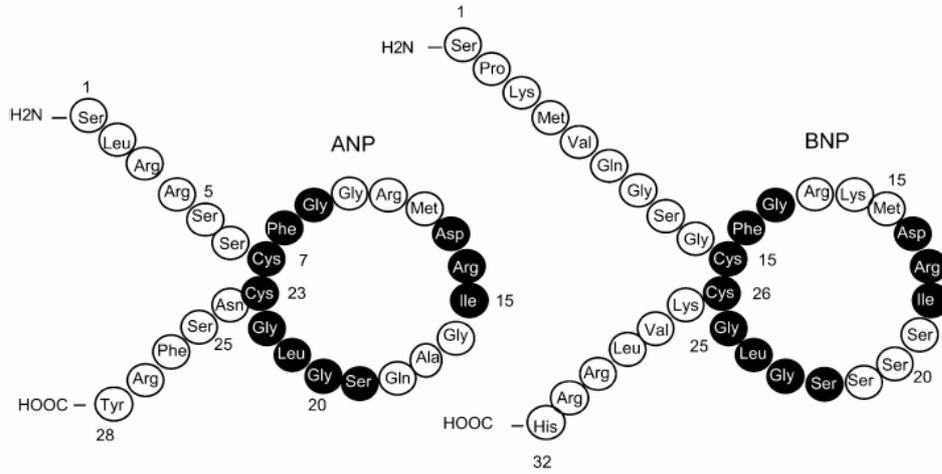
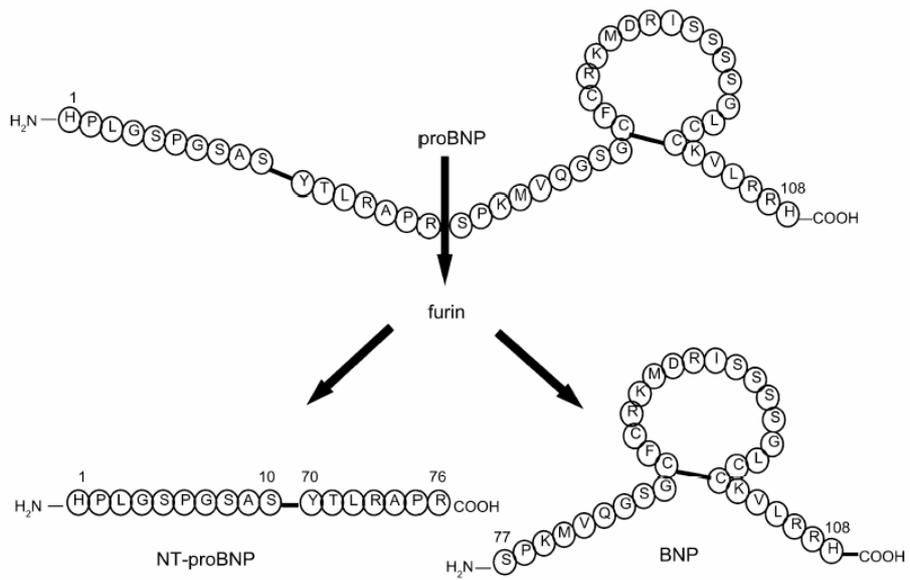


Figura 4 Modificazioni enzimatiche del proBNP (Hall et al, *The European Journal of Heart Failure* 2004)



Il BNP è immagazzinato come pro-ormone con una catena di 108 a.a. (pro- BNP) e al momento del rilascio è idrolizzato in un frammento inattivo, l'NT-proBNP, e nella forma biologicamente attiva, il BNP propriamente detto. Tutti questi peptici possono essere dosati nel sangue (Figura 4).

4.2 Regolazione della sintesi/secrezione

Sia ANP che BNP sono prodotti e secreti sia a livello atriale che ventricolare, anche se la loro produzione non è uguale (BNP è prodotto maggiormente a livello ventricolare). Vari stimoli portano alla produzione dei peptici natriuretici cardiaci. A livello atriale lo stimolo maggiore è la distensione della parete [22,23]. Per tale motivo tutte le cause che determinano lo stiramento atriale, attraverso un aumentato ritorno venoso, producono un rapido innalzamento dei valori di ANP, e in misura minore del BNP poiché prevalentemente prodotto dalle cellule ventricolari. A livello ventricolare, sia la distensione delle pareti, che l'ipertrofia o la fibrosi, portano ad un aumento della concentrazione del BNP e dei suoi precursori come NTproBNP [20-24].

Risulta inoltre importante sottolineare come, al di fuori dello stimolo meccanico alla produzione dei peptidi natriuretici cardiaci, esistano importanti influenze neuro-ormonali ed immunitarie. Tra i più potenti fattori di stimolo si annovera la noradrenalina, l'endotelina, l'angiotensina II, ma anche i glucocorticoidi, gli estrogeni, gli ormoni tiroidei, alcuni fattori di crescita ed alcune citochine (es. TNF-alpha, Il-1, Il-6) [22,23,25].

4.3 Concentrazioni plasmatiche: fisiopatologia

La produzione del BNP, come già illustrato in precedenza, è stimolata da fattori emodinamici che portano ad un aumento della distensione delle camere cardiache e/o all'aumento dello stress parietale ventricolare. A questi stimoli vanno aggiunte le influenze neuro-ormonali

che giocano un ruolo importante nel determinare il valore plasmatico del BNP. Infatti la risposta del BNP agli stimoli neuro-ormonali risulta essere di tipo logaritmico: a piccole sollecitazioni ormonali corrispondono grandi variazioni della concentrazione del BNP [26, 27].

Questo potrebbe essere vero anche per gli stimoli emodinamici: variazioni dei parametri emodinamici non valutabili con i normali esami strumentali potrebbero essere evidenziate da un punto di vista bioumorale con grandi variazioni del valore di BNP circolante.

Le concentrazioni circolanti del BNP sono inoltre influenzate dal sesso e dall'età del soggetto [27-29]. Le donne in età fertile presentano infatti valori più elevati di BNP (circa 2 volte quelli dei maschi di pari età). Dopo i 50 anni inoltre i valori di BNP aumentano in entrambi i sessi.

Le concentrazioni plasmatiche di BNP possono inoltre aumentare anche in alcune condizioni fisiologiche (esercizio fisico e gravidanza).

Inoltre le condizioni patologiche che portano ad un aumento del volume circolante effettivo e a ritenzione di liquidi e sali ne determinano un aumento del livello plasmatici (Tabella 5).

Da considerarsi inoltre l'influenza dei farmaci (estro-progestinici, cortisonici, ormoni tiroidei, simpatico-mimetici, digitatici, B-Bloccanti) [27].

Tabella 5: Condizioni patologiche in cui variano i livelli plasmatici di BNP

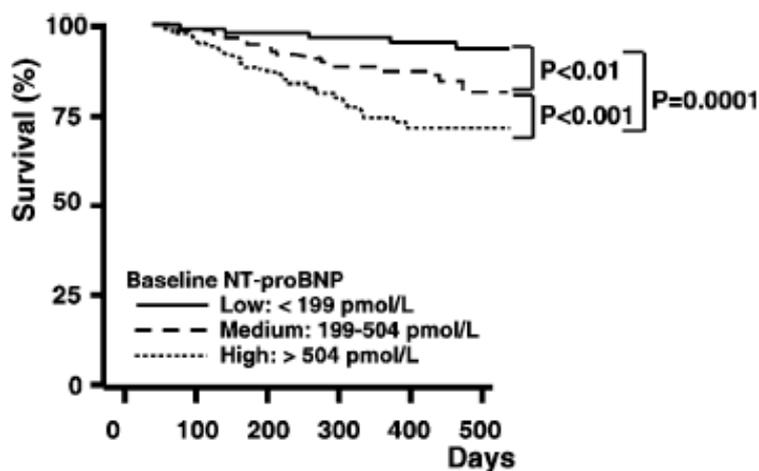
MALATTIA	CONCENTRAZIONE BNP
Malattie cardiovascolari	
Scompenso cardiaco	Molto aumentate
IMA o SCA	Aumentate
Ipertensione con IVS e fibrosi	Lievemente aumentate
Tachiaritmie sopraventricolari	Aumentate
Malattie respiratorie	
Dispnea acuta	Normali o lievemente aumentate
Embolia polmonare	Aumentate
Malattie respiratorie croniche	Normali o lievemente aumentate
Ipertensione polmonare primitiva	Aumentate
Malattie endocrino-metaboliche	
Ipertiroidismo	Lievemente aumentate
Ipotiroidismo	Lievemente ridotte
Sdr di Cushing	Aumentate
Iperaldosteronismo	Aumentate
Diabete mellito	Normali o aumentate
Cirrosi epatica con ascite	Aumentate
Insufficienza renale acuta o cronica	Aumentate
Shock settico	Aumentate
Amiloidosi	Normali o aumentate
Emorragia sub-aracnoidea	Normali o aumentate
Sdr paraneoplastiche	Normali o aumentate
Terapia anti-neoplastica	Normali o aumentate

4.4 Impiego di BNP / NTproBNP nello scompenso cardiaco

Poichè una definizione precisa di scompenso cardiaco risulta difficile, si comprende l'interesse clinico nei confronti di tutti i possibili marcatori di malattia risulta grande. A tutt'oggi non esiste un unico test che consenta una sicura diagnosi di scompenso cardiaco. Numerosi studi e meta-analisi hanno indicato un possibile impiego per il dosaggio del BNP nella diagnosi, nel monitoraggio e nella valutazione del trattamento dello scompenso cardiaco [30-41].

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia prevedono un utilizzo del BNP nella diagnosi di insufficienza cardiaca in soggetti asintomatici, in particolare come test iniziale per la sua esclusione (rule-out) [42]. L'impiego del BNP è soprattutto indicato nell'escludere la patologia cardiogena; al fine di massimizzarne il valore predittivo negativo, appare opportuno utilizzare livelli decisionali pari al limite superiore di riferimento ottenuto in una popolazione sana con il metodo analitico in uso. Esistono evidenze di un valore prognostico del BNP come predittore di mortalità globale in pazienti con scompenso cardiaco cronico severo [43] (Figura 5).

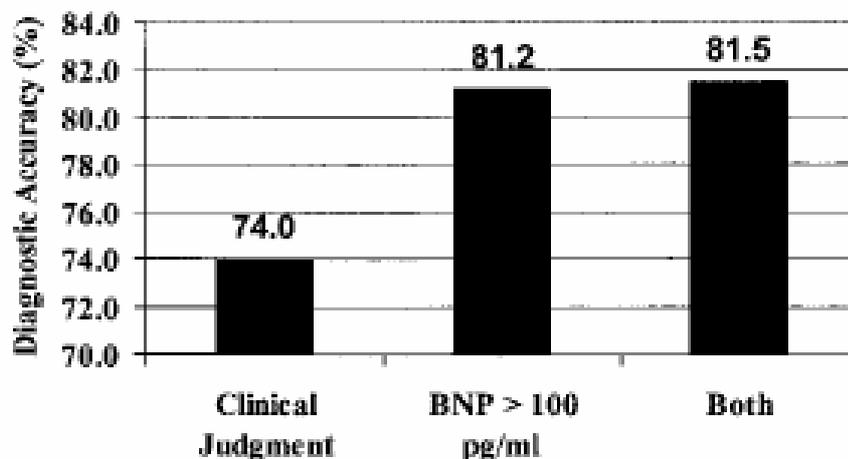
Figura 5 Sopravvivenza dei pazienti con scompenso cardiaco cronico e valori di NT-proBNP (Hartmann et al., *The European Journal of Heart Failure* 2004)



Alcuni Studi, effettuati generalmente presso i Dipartimenti di Urgenza e di Pronto Soccorso, hanno valutato il ruolo diagnostico del valore plasmatico di BNP in pazienti con segni e sintomi suggestivi di scompenso cardiaco in fase di acuzie.

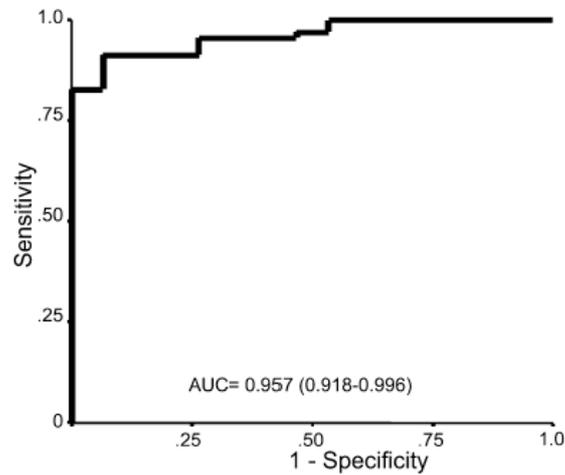
Nello studio multicentrico “Breathing Not Properly” l’utilizzo di un livello decisionale pari a 100 ng/L conferiva al test una sensibilità del 90%, una specificità del 76% ed un’accuratezza diagnostica dell’81% per la diagnosi di origine cardiaca della dispnea acuta, valori superiori a quelli ottenuti dalla sola valutazione clinica [44] (Figura 6).

Figura 6 Accuratezza diagnostica del BNP e della valutazione clinica (McCullough et al.; Circulation 2002)



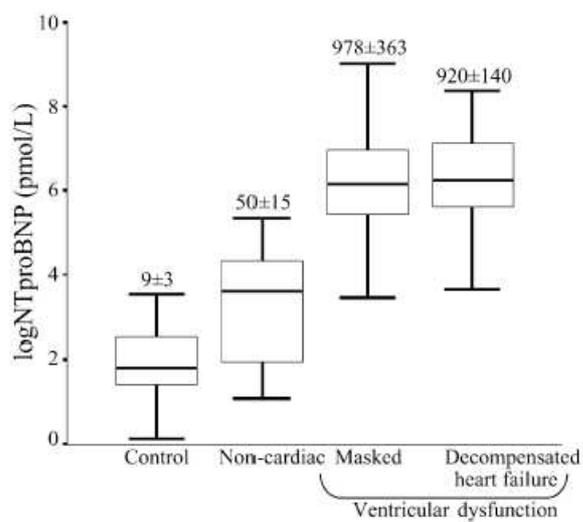
Un livello decisionale più basso forniva una sensibilità del 97%, una specificità del 62%, un valore predittivo positivo del 71% ma soprattutto un valore predittivo negativo del 96%, riconfermando l’utilità del test nel rule-out dei pazienti (Figura 7).

Figura 7 Curva ROC del BNP nella diagnosi di scompenso cardiaco acuto (Bayès-Genis et al.; *The European Journal of Heart Failure* 2004)



Altri Studi hanno confermato che il dosaggio di BNP e NT-proBNP dovrebbe essere utilizzato per escludere un'origine cardiaca della sintomatologia in pazienti con segni e sintomi ambigui [45-47] (Figura 8).

Figura 8 Valori medi di NT-proBNP in pazienti con dispnea. (Bayès-Genis et al.; *The European Journal of Heart Failure* 2004)



Concentrazioni elevate di BNP predicono un esito negativo in termini di sopravvivenza in pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico e sono l'indicatore più forte di rischio cardiovascolare e di morte in questi pazienti [32, 33, 37, 47-53].

Non esistono attualmente evidenze che misure ripetute nel tempo del BNP abbiano valore prognostico superiore alla singola misurazione [54-55].

5. ALTRI BIOMARCATORI

5.1 La Copeptina

La Copeptina è il frammento C-terminale della pre-provasopressina. Prodotta dall'ipotalamo, è formata da 39-aminoacidi, ha una massa molecolare di circa 5 kDa ed è una glicoproteina la cui funzione è sconosciuta.

La Copeptina è sintetizzata ed escreta in quantità equimolari alla vasopressina. I vantaggi rispetto alla vasopressina sono: la stabilità a lungo termine, la rapidità e l'affidabilità con cui viene misurata nel plasma.

La Copeptina, insieme con 2 altri peptidi, neurofisina II e vasopressina (AVP), forma la pre-provasopressina.

La AVP, definita anche l'ormone antidiuretico, è un nonapeptide prodotta dall'ipotalamo. AVP viene rilasciata dalla neuroipofisi nel sangue per indurre il riassorbimento dell'acqua dai reni, contribuendo alla regolazione osmotica e all'omeostasi cardiovascolare.

Negli individui sani, la Copeptina ha mostrato una distribuzione relativamente ampia, con una mediana (range) di 4,2 (1,0-13,8) pMol/L. Questa distribuzione è simile a quella riportato da Robertson et al. per AVP. Stratificazioni in base al sesso ed età hanno rivelato valori più bassi nelle donne. I valori della Copeptina aumentato notevolmente dopo l'esercizio, anche se la risposta varia tra gli individui .

Le concentrazioni della Copeptina non mostrano alcun ritmo circadiano. Picchi e depressioni dei ritmi individuali variano ampiamente

durante le 24 ore, senza evidenza di sincronizzazione tra gli individui o una chiara relazione con il ciclo luce-buio. È interessante notare che il previsto aumento del cortisolo durante la seconda metà della notte, non è correlato ad un altrettanto aumento della Copeptina

5.2 MR-proANP, Procalcitonina e pro-Amedullina

Il Mid-Region pro-Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP) è un biomarcatore, (cut-off di 120 pmol/L) che, non solo ha un'accuratezza nella diagnosi dello scompenso cardiaco acuto paragonabile al BNP, ma è anche particolarmente utile in caso di pazienti obesi e con alterata funzionalità renale o nei quali il valore del BNP si trovi nella sopraccitata zona grigia e quindi non sempre dirimente dal punto di vista diagnostico [56,57].

Recentemente, nella gestione del paziente con scompenso cardiaco acuto è stata provata l'utilità di altri nuovi e promettenti biomarcatori ed è stato proposto da diversi autori un approccio con un multimarkers panel, un pannello di biomarcatori, per riconoscere rapidamente ed efficacemente le differenti cause di dispnea acuta [58].

Gli ultimi risultati derivati dal Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) trial hanno sottolineato il ruolo di nuovi biomarcatori, come la Procalcitonina (PCT), che è stata studiata in particolare per la sua utilità nella diagnosi di polmonite in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Livelli elevati di PCT ($>0,21$ ng/mL) sono correlati a una prognosi negativa nei pazienti non in terapia antibiotica ($p=0,046$), mentre bassi livelli di PCT ($<0,05$ ng/mL) sono correlati a una prognosi migliore ($p=0,049$) [59].

Un altro risultato interessante del BACH trial, eseguito in 15 centri, ha identificato nel Mid-Region pro-Adrenomedullin (MR-proADM), precursore dell'adrenomedullina, un predittore di mortalità a 14 giorni più affidabile, con un'area sotto la curva (AUC) di 0,742, rispetto ad altri biomarcatori, come BNP (0,484) e NT-proBNP (0,586)[60].

Un altro promettente biomarcatore è la Copeptina, la porzione C-terminale del pro-ormone della vasopressina. Essa è considerata un predittore indipendente di mortalità a breve termine (30 giorni) nei pazienti con scompenso cardiaco acuto ($p < 0,0001$). Il valore prognostico della Copeptina ($> 54,2$ pmol/L) è stato valutato, sia da solo, che in associazione al BNP e al NT-proBNP mostrando una AUC rispettivamente di 0,83, 0,76 e 0,63 [61]. Infine, una sub-analisi del BACH trial ha evidenziato che la combinazione di MR-proADM e Copeptina rappresenta il migliore predittore di mortalità a 14 giorni (AUC = 0,818), rispetto a tutti gli altri biomarcatori [60].

Il fattore solubile ST2, un membro della famiglia del recettore della interleuchina-1, è un nuovo biomarcatore associato al rimodellamento cardiaco e al sovraccarico ventricolare [62]. Si è osservato che valori >10 ng/mL costituiscono un fattore prognostico negativo in pazienti con scompenso cardiaco acuto ($p < 0,0001$) [63].

A causa della nota e complessa interazione tra cuore e reni, in pazienti critici lo scompenso cardiaco acuto è spesso complicato dall'insufficienza renale, caratterizzando una condizione clinica a elevata mortalità, chiamata Sindrome Cardiorenale [64]. Classicamente, un aumento della creatinina sierica (>150 μ mol/L) viene utilizzato per identificare il danno renale acuto, ma è solo debolmente associato alla prognosi del paziente (AUC = 0.57) [65].

Il Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) è un nuovo biomarcatore che potrebbe essere di aiuto nella stratificazione del rischio in pazienti con scompenso cardiaco acuto. Sebbene non sia assolutamente specifico per l'insufficienza renale acuta (IRA) (è infatti prodotto e rilasciato anche dai neutrofili) [66], è comunque considerato un marcatore precoce di IRA. Livelli di NGAL alla dimissione >100 ng/mL, associati o meno al dosaggio del BNP, hanno dimostrato di avere un potente valore prognostico negativo a 30 giorni [65].

Infine, uno studio preliminare ha mostrato che aumentati livelli plasmatici dell'Asymmetric Dimethylarginine (ADMA) sono forti e indipendenti predittori di mortalità a breve e a lungo termine in pazienti con

scompenso cardiaco acuto (NYHA III/IV) con ridotta frazione d'eiezione [66].

6. L'IMPIEGO DELL'ECOGRAFIA DEL TORACE NELLA DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO

Con il termine “ecografia toracica” viene indicato lo studio ecografico del parenchima polmonare e del cavo pleurico.

Tradizionalmente, viene escluso lo studio delle camere cardiache, dei grossi vasi e del mediastino.

Il torace è stato sempre considerato un segmento corporeo di difficile studio ecografico perchè l'aria compromette la valutazione morfologica degli organi. Per tale motivo l'analisi ecografica era limitata un tempo allo studio del cavo pleurico per ricerca di versamento [67].

L'ecografia del polmone ha preso campo negli ultimi anni, dopo che con alcuni studi osservazionali era emersa la possibilità di analizzare per via ecografica patologie ritenute di pertinenza solo radiologica, come l'atelettasia, alcune forme di addensamento polmonare, il pneumotorace e lo scompenso cardiaco [68-70].

Questa inversione di tendenza è in realtà basata sul cosiddetto “paradosso del polmone”, che è il fenomeno per cui questo organo, poco esplorabile in condizioni normali, mostrasignificative finestre acustiche in caso di specifiche patologie [71].

L'esame ecografico del torace viene eseguito con sonde convex da 3,5-5 MHz e lineari da 5-7,5 MHz. L'apparecchio utilizzato non necessita di modulo color-doppler. Vengono in genere utilizzati sia il tradizionale B-Mode che, in particolari circostanze, l'M-Mode. La scelta del tipo di sonda varia a seconda del caso clinico. L'utilizzo della sonda convex viene in genere preferito nell'urgenza poichè garantisce una valutazione immediata, sia dei campi polmonari che delle cavità cardiache e dell'addome.

Per la valutazione dei campi polmonari il paziente può essere studiato in posizione supina o seduta. A seconda del quesito clinico e delle condizioni del paziente, ad esempio un versamento pleurico viene indagato meglio in posizione seduta con scansioni condotte posteriormente, mentre un pneumotorace è analizzato meglio in posizione supina e con scansioni anteriori. I pazienti con insufficienza respiratoria generalmente assumono una posizione semiseduta, che è quindi quella largamente più usata in condizioni di distress respiratorio.

Per lo studio del parenchima polmonare vengono condotte scansioni longitudinali e trasversali dei campi polmonari, muovendo la sonda dall'alto verso il basso fino ad esplorare l'intero parenchima.

Le scansioni longitudinali vengono preferite per la loro panoramicità, e vengono condotte generalmente lungo linee standard (parasternali, emiclaveari, ascellari medie). Qualora il reperto sia dubbio, si effettuano scansioni trasversali muovendo la sonda lungo lo spazio intercostale che consentono una migliore valutazione dei particolari.

Bisogna inoltre tenere in considerazione la presenza di aree polmonari nascoste da particolari strutture anatomiche che ne rendono difficile o impossibile lo studio. Queste aree critiche sono le regioni posteriori coperte dalle scapole, le regioni periclaveari e gli apici, la porzione di parete corrispondente all'ascella e alla regione precordiale. In questo modo circa il 20% dei campi polmonari toracici rimangono celati agli ultrasuoni.

Generalmente alle scansioni toraciche propriamente dette vengono aggiunte le scansioni sottocostali oblique ascendenti destra e sinistra, utili per la valutazione dei seni costo-frenici attraverso le finestre epatica e splenica.

Quello che l'ecografia visualizza su ciascun emitorace è una successione di interfacce acustiche che, partendo dalla superficie, corrispondono alla cute ecogena, al sottocute (ecogenicità variabile), al tessuto adiposo delle mammelle, alla fascia muscolare superficiale ecogena, al piano muscolare extra-parietale; vengono inoltre visualizzate anche le

coste, riflettenti nella loro porzione ossea e parzialmente penetrabili dagli ultrasuoni nella loro parte cartilaginea, ed i muscoli intercostali.

In profondità rispetto al piano parietale ed alle coste vi è la linea pleurica. Questa linea iperecogena è formata dalle due componenti parietale e viscerale, e ha aspetto regolare con spessore inferiore a 2 mm. Tra le due componenti è normalmente presente un film liquido dello spessore di 0,3-0,4 mm [72].

Fisiologicamente le due linee pleuriche (parietale e viscerale) scorrono l'una sull'altra con un movimento che ecograficamente è avvertito come singolo e che dipende dalle escursioni dei polmoni ("gliding" o "sliding sign"); tale movimento è avvertito come uno tremolio della linea pleurica se analizzato in B-mode, mentre con un'immagine M-mode esso appare come una linea irregolare.

Il parenchima polmonare sottostante, normalmente ripieno d'aria, crea un'immagine amorfa, ecogena, con riverberi orizzontali che si ripetono regolarmente in profondità come moltiplicazioni della linea pleurica, definiti come linee A, e non mostra alcuna struttura identificabile, tranne un background brillante tipo vetro smerigliato.

A volte appaiono immagini artefattuali riferibili a "effetto specchio" delle strutture più superficiali. Tali reperti non devono essere considerati patologici.

Gli echi diminuiscono rapidamente con l'aumentare della profondità, anche in relazione alla frequenza impiegata dal trasduttore, fino a scomparire formando un'immagine di vuoto acustico a pochi centimetri dalla superficie, limitando l'esplorazione del parenchima polmonare a questi primi sottili strati.

A livello delle basi polmonari le scansioni condotte per via intercostale non consentono in genere la corretta definizione del diaframma a causa di artefatti da sbarramento del fascio da parte del polmone areato. Quello che comunque deve essere valutato in queste sedi è il movimento dei lobi inferiori che nell'inspirio scendono negli sfondati del cavo pleurico con un movimento simile ad un sipario ("curtain").

6.1 Semeiotica ecografia

L'ecografia del torace, come visto in precedenza, permette di esplorare esclusivamente gli strati superficiali della parete toracica.

Tuttavia, come spesso accade in ultrasonografia, si possono sfruttare le caratteristiche peculiari di questa metodica per utilizzare gli artefatti (che nelle altre tecniche di imaging sono solo fattori confondenti) per effettuare delle diagnosi. Questo viene comunemente utilizzato anche a livello di altri organi o apparati (si pensi al cono d'ombra che segue un calcolo colecistico e ne permette una più facile visualizzazione) ma diventa fondamentale a livello del parenchima polmonare.

La *linea pleurica* appare come una linea ecogena profonda rispetto al piano costale. Essa è formata dai due foglietti, parietale e viscerale, che scivolano l'uno sull'altro durante le escursioni respiratorie. Ecograficamente questo movimento appare come singolo e viene definito, a seconda degli Autori, “*gliding*” o “*sliding sign*”. La presenza di *gliding pleurico* è un indice di escursione polmonare. Risulterà assente in caso di pneumotorace o atelettasia [73].

Lung points sono definiti i punti in cui il normale *gliding pleurico* viene sostituito da un'alinea pleurica immobile. I *lung points* delimitano il contorno di una falda di pneumotorace; la presenza di almeno un *lung point* risulta patognomica per pneumotorace [74]. L'assenza di *lung points* non consente invece di escludere la diagnosi di pneumotorace ed è anzi tipica del pneumotorace massivo con totale collasso polmonare. La sede dei *lung points* consente inoltre di stimare l'entità del pneumotorace: se presenti anteriormente alla linea ascellare media indicano la raccolte aeree relativamente piccole, se mediali alla linea mamillare sono significativi per la presenza di pneumotorace di minima entità [75].

Le *Linee A* sono dei riverberi trasversali, a distanza tra loro costante, riconducibili ad un “effetto specchio”, che riproducono in profondità la linea pleurica. Sono presenti nel polmone normale.

Le *Linee Z* sono dei rinforzi verticali ecogeni fissi, che non mascherano le linee A, presenti fisiologicamente e di incerta origine.

Le *Linee E* sono degli artefatti verticali ecogeni a partenza dal sottocute e mascheranti i campi polmonari, espressione di enfisema sottocutaneo.

Le *Linee B* sono degli artefatti verticali a partenza pleurica, estesi fino alla base dello schermo, che mascherano le linee A. Vengono definiti impropriamente *artefatti a coda di cometa* ma sono in realtà delle riverberazioni (artefatto da ring down) [76,77]. Sono questi espressione di sindrome alveolo-interstiziale e sono verosimilmente generati dalla differenza di impedenza acustica che si viene a creare tra aria alveolare e setti interlobulari polmonari ispessiti dall'edema [76].

Secondo Avruch e Cooperberg la risonanza di strutture curve non areate poste in contiguità con spazi aerei e disperse in una matrice espansa porta alla formazione di artefatti da riverbero [78]. Tale ipotesi è stata tuttavia criticata da Soldati e t al. che sostengono che il tessuto tra le bolle areate non possiede le caratteristiche necessarie a vibrare in risonanza con le alte frequenze [79]. Anch'essi tuttavia non trovano un modello sperimentale soddisfacente per spiegare pienamente la formazione delle linee B. Da un punto di vista pratico, sebbene anche nel polmone normale possano comparire linee B, specialmente a livello basale e in numero ridotto (meno di otto sommandole in entrambi i campi polmonari), esse sono tipicamente espressione di patologia interstiziale. Quando l'impegno interstiziale è lieve le linee B sono generalmente ben distanziate tra loro (7 mm o multipli), e quando l'impegno è maggiore tendono invece a confluire. E' inoltre stata individuata una corrispondenza tra questi reperti dell'ecografia polmonare e quelli TC e RX nell'ambito della patologia interstiziale: il quadro di linee B diradate è correlato all'espansione dei setti interlobulari subpleurici identificabili con le linee di Kerley della radiologia tradizionale, mentre il quadro di linee B confluenti correla con i reperti ground-glass tipici della TC [80].

7. L'ANALISI DI BIOIMPEDENZA VETTORIALE NELLA CONGESTIONE PERIFERICA

Nella BIVA il percentile 75% delle ellissi di tolleranza nel polo inferiore è associato alla **comparsa di edema apparente**. Il segno clinico edema si è dimostrato rilevabile (fovea) nei nefropatici quando il loro vettore cadeva al di sotto del polo inferiore dell'ellissi di tolleranza al 75% con sensibilità 97-100% e specificità del 92%, secondo la casistica. Il valore predittivo negativo (esclusione di edema nei soggetti con vettore interno all'elisse) risultava superiore al 96-98% per prevalenze di edema da 0% a 50% e simmetricamente, la probabilità di osservare edema con un vettore all'interno del polo inferiore era $P < 2-4\%$. La quantificazione esatta del sovraccarico di fluidi è difficile, praticamente impossibile, data l'asimmetria della relazione tra l'impedenza e l'acqua interstiziale e fra volume interstiziale e volemia. L'attraversamento del polo da valori negativi (gel interstiziale idratato) a valori positivi della curva pressione-volume interstiziale, ove inizia il formarsi di fluido interstiziale libero, ovvero edema, che diventerà apparente dopo un aumento di oltre il 30% (4-5 L) dei fluidi interstiziali [1-3]. Il polo inferiore dell'elisse al 95% può essere considerato un secondo livello di sovraccarico di fluidi. Vettori che cadono al di sotto del polo inferiore al 95% corrispondono generalmente ad anasarca, con eccesso di fluidi fino a 10-12 L (stima con emodialisi). Non è escluso che tipi particolari di edema, da farmaci (calcioantagonisti), nell'insufficienza cardiaca congestizia, nella cirrosi scompensata, nel linfedema, a distribuzione simmetrica ma distrettuale alle gambe, siano associati a profili vettoriale più differenziati, dovuti al diverso contributo medio ponderato degli arti all'impedenza complessiva. Finora non c'è stato modo di differenziare la posizione dei vettori da edema nefrosico, da insufficienza renale e da insufficienza cardiaca. Pertanto l'analisi vettoriale può identificare l'iperidratazione subclinica nel paziente che sta accumulando fluidi prima della comparsa dell'edema, segno clinico inequivocabile di

espansione dei fluidi, ma che diventa apparente dopo un aumento di 4-5 Kg. [1-3].

In uno studio condotto nel 2012, Piccoli et al. hanno dimostrato come l'analisi di bioimpedenza vettoriale possa contribuire alla valutazione clinica del paziente afferente al Pronto Soccorso con sintomatologia dispnoica. Infatti i pazienti con diagnosi di dispnea di origine cardiogena presentavano vettori medi di impedenza significativamente più corti rispetto ai soggetti con diagnosi di dispnea di origine non cardiogena. Ciò si riscontrava anche in quel gruppo di pazienti con dispnea cardiogena senza segni clinici rilevanti di sovraccardo di fluidi (edema, turgore delle giugulari, presenza di comete all'ecografia polmonare). L'analisi di bioimpedenza vettoriale, soprattutto in questi pazienti ha permesso di mettere in evidenza la presenza di una congestione periferica latente non altrimenti rilevabile [81].

8. SCOPO DELLO STUDIO

- Valutare l'utilità della BIVA come marcatore nella diagnosi di scompenso cardiaco e il suo valore prognostico.
- Stabilire i principali fattori prognostici che condizionano l'outcome di pazienti con dispnea.
- Analizzare i fattori che maggiormente condizionano le concentrazioni plasmatiche della Copeptina

9. MATERIALI E METODI

9.1 Disegno sperimentale

Studio longitudinale prospettico su 66 pazienti consecutivi tra 50-95 anni che si presentavano al Pronto Soccorso Centrale dell'Azienda Ospedaliera di Padova per dispnea acuta, sia dispnea ad insorgenza improvvisa in assenza di storia precedente di dispnea cronica, sia un aumento della gravità della dispnea cronica. In Pronto Soccorso alla fine dell'iter diagnostico terapeutico d'urgenza si assegnava l'origine della dispnea cardiogena (C), non cardiogena (NC), dividendo i pazienti in due gruppi.

Il gruppo C includeva la dispnea da cause cardiovascolari: scompenso cardiaco congestizio, edema polmonare, sindrome coronarica acuta, aritmie, versamento pericardico, tamponamento cardiaco. Il gruppo NC includeva le dispnee da patologie polmonari, da anomalie della parete toracica o della pleura.

9.2 Selezione dei pazienti

Venivano selezionati i pazienti di razza caucasica, di età compresa tra 50 e 95 anni, BMI compreso tra 15 kg/m^2 e 40 kg/m^2 e eVGF maggiore di $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Venivano esclusi quei pazienti con insufficienza renale acuta o cronica se $\text{eVGF} < 30 \text{ mL/min/m}^2$, con dispnea di origine chiaramente non cardiogena (traumi toracici aperti, politraumi, ferite da arma da taglio), con ictus, con edemi agli arti inferiori chiaramente imputabili ad insufficienza venosa o a linfedema o ipoalbuminemia o a patologie infettive.

9.3 Protocollo di valutazione

Al Pronto Soccorso i pazienti venivano sottoposti a visita ambulatoriale medica nella quale si eseguiva una breve anamnesi ed esame obiettivo.

In anamnesi si indagava l'insorgenza, la modalità di presentazione, la durata, la gravità della sintomatologia e si stabiliva la presenza di dispnea da sforzo, a riposo, ortopnea e dispnea parossistica notturna. In anamnesi patologica remota si chiedeva la presenza di precedenti cardiovascolari (CV) tra cui infarto, scompenso cardiaco pregresso, coronaropatie; la presenza di patologie di rilievo quali ipertensione arteriosa, diabete, BPCO, neoplasie. Si sono considerati diabetici quei pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali o insulina, che riferivano in anamnesi la presenza di diabete o che presentavano glicemia maggiore di 10 mMol/L. infine si chiedeva la terapia farmacologica domiciliare del paziente.

Venivano poi registrati i parametri vitali dei pazienti, quali frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, saturazione ossiemoglobinica e la temperatura corporea. Di ogni paziente venivano raccolti il peso e l'altezza.

Si valutava la presenza di obesità, cachessia ed edema agli arti inferiori e si eseguiva l'esame obiettivo cardiopolmonare. Edemi improntabili fino a metà gamba o estesi a tutta la gamba si sono considerati positivi, mentre la succulenza perimalleolare e pretibiale si è considerata negativa per la presenza di congestione periferica. L'esame del torace si considerava suggestivo per dispnea cardiogena se erano presenti all'auscultazione rumori umidi (crepitii o rantoli), murmure vescicolare assente ad una o ad entrambi le basi. L'auscultazione cardiaca valutava il ritmo e la presenza di rumori cardiaci aggiunti quali soffi o presenza di terzo tono.

Venivano eseguiti un elettrocardiogramma e una radiografia del torace (RX). L'elettrocardiogramma si considerava suggestivo per dispnea cardiogena se erano presenti aritmie tra cui fibrillazione atriale, tachicardie > 120 btt/min, bradicardie < 50 btt/min, ritmo indotto da pacemaker, segni di

ischemia pregressa o di nuova insorgenza. La radiografia del torace si considerava positiva se era presente diffusa o marcata accentuazione del disegno vascolare-interstiziale, imbibizione o accentuazione della trama interstiziale, segni di confluenza, seni costo frenici arrotondati od opacati, versamento pleurico.

Si eseguiva un prelievo di sangue venoso per l'esame emocromocitometrico e il dosaggio di Glucosio (vn 3,7-6,1 mMol/L), Urea (vn 2,5-7,5 mMol/L), Creatinina (vn 53-97 microMol/L), Sodio (vn 136-145 mMol/L), Potassio (vn 3,4-4,5 mMol/L), Troponina I (TnI) (vn< 0,15 microg/L), Mioglobina (vn 12-70 microg/L), NT-proBNP e Copeptina. NT-proBNP veniva dosato con il Kit della ditta Dade Behring, Newark USA, mentre la Copeptina veniva dosata con il Kit Brahms Copeptin Krypton, USA. Si eseguiva, inoltre, un prelievo di sangue arterioso per la valutazione emogasanalitica. Tutti i dosaggi si sono eseguiti nel Laboratorio Urgenze dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Si eseguiva l'**ecografia polmonare** per valutare la presenza di sindrome alveolo interstiziale, di versamento pleurico o di pneumotorace. L'ecografia è stata eseguita mediante apparecchio MyLab50 (Esaote, Genova, Italia). L'esame ecografico consisteva nella scansione bilaterale della parete toracica del paziente in posizione supina o semisupina tramite sonda addominale da 3,5 MHz con il fuoco del preset a livello della linea pleurica. Venivano analizzati entrambi gli emotoraci nelle regioni anteriori e laterali, lungo la linea parasternale, medioclaveare, ascellare anteriore e media e posteriore. La parete toracica veniva divisa in 8 aree (due anteriori e due laterali per lato). La zona anteriore era delimitata dallo sterno e dalla linea ascellare anteriore ed era ulteriormente divisa in una metà superiore ed una inferiore (circa dalla clavicola al secondo spazio intercostale e dal terzo spazio intercostale al diaframma). La zona laterale era delimitata dalle linee ascellari anteriore e posteriore ed ulteriormente suddivisa in una metà superiore ed una inferiore. Tutti gli spazi intercostali furono analizzati prima con scansione longitudinale, poi una volta che era stata analizzata la linea pleurica con "bat sign", la sonda veniva girata per ottenere la massima

visualizzazione della linea pleurica. Si valutava la presenza dello “sliding polmonare”, delle linee A, delle linee B e di versamento pleurico. In ogni area, dei due o tre spazi intercostali analizzati veniva considerato il più positivo per linee B come rappresentativo dell’area. Si considerava positiva una scansione ecografica eseguita con una sonda addominale che presentasse tre o più linee B. Per far diagnosi di sindrome alveolo interstiziale bisognava rilevare un pattern B+ in almeno due scansioni su ogni lato. Si è ritenuto suggestiva per dispnea cardiogena un’ecografia polmonare positiva per sindrome alveolo interstiziale e per versamento pleurico.

Infine, si eseguiva l’analisi di **bioimpedenza vettoriale standard tetra polare e distale** su paziente supino, su una superficie piana non conduttiva, non a contatto con elementi metallici, con arti inferiori divaricati di 45° e arti superiori abdotti di 30° per evitare contatti cutanei con il tronco (cortocircuiti che riducono l’ impedenza). L’emisoma di riferimento era il destro, salvo impossibilità. Venivano applicati quattro elettrodi cutanei, una coppia sul dorso della mano e una coppia sul dorso del piede omolaterale. Gli elettrodi iniettori venivano posti uno sulla superficie dorsale della mano, all’estremità distale del III metacarpo (articolazione metacarpo falangea) e l’altro sulla superficie dorsale del piede, all’estremità distale del III metatarso (articolazione metatarso falangea). Gli elettrodi sensori venivano posti uno sulla superficie dorsale della mano, tra le prominenze distali di radio e ulna del polso (articolazione radio ulnare) e uno sulla superficie dorsale del piede tra il malleolo mediale e laterale della caviglia (articolazione tibio-tarsica). In ogni coppia i due elettrodi erano separati da almeno 5 cm. Si aveva cura di rimuovere le creme. Il vettore di un soggetto, normalizzato per la statura, veniva riportato sul grafo RXc. I valori di R e Xc in Ohm venivano trasformati in Z score bivariati Z(R) ($Z(R)=(R-\text{media}R)/DS$) e Z(Xc) ($Z(Xc)=(Xc-\text{media}Xc)/DS$) come unità in deviazione standard (deviata normale standardizzata).

Sulla base dell’anamnesi, dell’esame obiettivo, degli esami bioumorali, dell’ ECG, del referto dell’RX e dell’ecografia del torace e della

risposta alla terapia medica il Medico di Guardia esprimeva un giudizio sull'origine cardiogena nella dispnea.

I pazienti venivano rivalutati in reparto, dopo 24 ore e in seguito alla dimissione; veniva fatto un prelievo di sangue venoso per valutare la Copeptina e veniva eseguita l'analisi di bioimpedenza vettoriale standard tetrapolare e distale. Inoltre si valutavano i parametri vitali (pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca e diuresi), si determinava la presenza o assenza di edemi declivi, del turgore giugulare e la classe NYHA di scompenso cardiaco.

I pazienti venivano poi seguiti tramite follow-up telefonico a 3 mesi e successivamente a 24 mesi. In queste occasioni venivano chieste loro informazioni riguardanti eventuali ricoveri per patologie affini a quelle di dimissione o l'eventuale decesso del paziente in studio. Si considerava inoltre il tempo trascorso tra la dimissione e l'evento ricovero/decesso (sopravvivenza).

9.4 Analisi statistica

Le distribuzioni molto asimmetriche a destra di Copeptina, TnI ed NT-proBNP sono state trasformate in distribuzioni simmetriche log-normali su base 10.

Il confronto delle distribuzioni delle variabili considerate nel protocollo (Copeptina, NT-proBNP, Troponina I, Sodio, Z(R) e Z(Xc)) è stato condotto con il test t Student.

La relazione (lineare) fra due variabili è stata valutata con il coefficiente di correlazione lineare semplice (r) e il coefficiente di determinazione semplice (r^2).

Per studiare l'effetto del tempo sulla concentrazione della Copeptina (variabilità intra soggetti), valutato in modo combinato ai fattori: dispnea, classi di funzionalità renale ed edema (variabilità fra soggetti), è stata eseguita l'analisi della varianza per misure ripetute.

Per valutare l'utilità clinica di Copeptina e NT-proBNP e Z(Xc) nella diagnosi di dispnea cardiogena è stata eseguita l'analisi con le curve ROC (receiver-operating characteristic curve) con la stima dell'area sotto la curva ROC (AUC), considerando la massima sensibilità associata al valore minimo di falsi positivi.

Le stime di sopravvivenza sono state calcolate secondo il metodo di Kaplan-Meier.

Il confronto fra le curve di sopravvivenza è stato ottenuto attraverso il Log-rank test.

L'analisi multivariata di sopravvivenza è stata condotta col modello di Cox.

I calcoli sono stati eseguiti con il Software statistico SPSS (Chicago, USA) (versione 16).

10. RISULTATI

10.1 Caratteristiche della popolazione

La popolazione di studio era formata da 66 soggetti (27 soggetti di sesso maschile (M) e 39 di sesso femminile (F) che si presentavano al Pronto Soccorso dell'Azienda Ospedaliera di Padova con diagnosi d'ingresso di dispnea acuta. Tutti i soggetti avevano età compresa tra 50 e 95 anni con un BMI medio di 25 Kg/m² e un'età media di 78 anni.

Al Pronto Soccorso venivano valutati e tenuti in osservazione fino al completamento dell'iter diagnostico e terapeutico d'urgenza. La popolazione è stata successivamente suddivisa in due gruppi, in base alla probabile eziologia della dispnea: il 61% dei pazienti (40/66) presentava una alla dimissione dal Pronto Soccorso una diagnosi di dispnea da cause non cardiogene (gruppo NC) e il 39% dei pazienti (26/66) dispnea da cause cardiogene (gruppo C). Gli esami bioumorali mostravano un valore medio del log Copeptina di 1,54 pMol/L, un valore medio del log NT-proBNP di 3,23 ng/L, un valore medio del log TnI di -1,49 ng/mL, un valore medio del sodio di 137 mMol/L, un valore medio di Z(R) di -0,94 e un valore medio di Z(Xc) di -1,1 (Tabella 6).

Tabella 6: *Principali caratteristiche della popolazione*

	M	ES
Età (anni)	78	1,40
BMI (kg/m ²)	25	0,62
Copeptina (pMol/L)*	1,54	0,08
NT-proBNP (ng/L)*	3,23	0,12
Troponina I (ng/mL)*	-1,49	0,07
Sodio (mMol/L)	137	0,63
Z(Resistenza)	-0,94	0,17
Z(Reattanza)	-1,14	0,14

M= media; ES= errore standard; *valori calcolati con il log in base 10

10.2 Livelli plasmatici di Copeptina e NT-proBNP in funzione degli eventi pregressi

Nell'analisi dei risultati sono state esaminate le concentrazioni di Copeptina e NT-proBNP in relazione ad eventi pregressi quali: insufficienza cardiaca, infarto miocardico acuto e coronaropatia.

10.2.1 Insufficienza cardiaca

Il valore medio del log Copeptina non risultava essere significativamente influenzato dalla variabile pregressa insufficienza cardiaca, mentre il valore medio del log NT-proBNP risultava essere significativamente influenzato dalla variabile.

Nel dettaglio:

- Valore medio del log Copeptina (M= 1,54 pMo/l in assenza di pregressa insufficienza cardiaca vs M= 1,92 pMol/L in presenza di pregressa insufficienza cardiaca; P: ns): non significativamente influenzato dalla variabile pregressa insufficienza cardiaca.
- Valore medio del log NT-proBNP (M= 3,14 ng/L in assenza di pregressa insufficienza cardiaca vs M= 4,28 ng/L in presenza di pregressa insufficienza cardiaca): significativamente influenzato dalla variabile pregressa insufficienza cardiaca con P= 0,008.

10.2.2 Infarto miocardico acuto

Il valore medio del log Copeptina e il valore medio del log NT-proBNP non risultavano essere significativamente influenzati dalla variabile pregresso infarto miocardico.

Nel dettaglio:

- Valore medio del log Copeptina (M= 1,47 pMo/l in assenza di pregresso infarto miocardico vs M= 1,83 pMol/L in presenza di pregresso infarto

miocardico; P: ns): non significativamente influenzato dalla variabile pregresso infarto miocardico.

- Valore medio del log NT-proBNP (M= 3,11 ng/L in assenza di pregresso infarto miocardico vs M= 3,63 ng/L in presenza di pregresso infarto miocardico; P: ns): non significativamente influenzato dalla variabile pregresso infarto miocardico.

10.2.3 Coronaropatie

Il valore medio del log Copeptina e il valore medio del log NT-proBNP risultavano essere significativamente influenzati da pregressi eventi coronarici.

Nel dettaglio:

- Valore medio del log Copeptina (M= 1,41 pMo/l in assenza di coronaropatia pregressa vs M= 1,90 pMol/L in presenza di pregressa coronaropatia): significativamente influenzato dalla variabile pregressa coronaropatia con P= 0,004.
- Valore medio del log NT-proBNP (M= 2,95 ng/L in assenza di coronaropatia pregressa vs M= 3,81 ng/L in presenza di pregressa coronaropatia): significativamente influenzato dalla variabile pregressa coronaropatia con P< 0,001.

10.3 Variazione temporale della Copeptina

La concentrazione plasmatica della Copeptina a T0, T24 e TD risultava significativamente ridotta a T24 rispetto T0 (P= 0,010) ma non T24 rispetto TD (P: ns). I valori di Copeptina nei tre tempi di analisi erano moderatamente correlati ($r= 0,645$, $r^2= 42\%$) indicando una discreta ripetibilità nei tempi successivi a T0.

10.4 Analisi della varianza per misure ripetute

L'effetto del tempo sulla concentrazione della Copeptina (variabilità intra soggetti) è stato valutato in modo combinato ai fattori: classi di funzionalità renale, edema e dispnea (variabilità fra soggetti).

10.5 Distribuzione delle variabili per fattori esplicativi

10.5.1 Distribuzione per sesso

Il valore medio del log Copeptina non risultava essere significativamente influenzato dalla variabile sesso. Come questo, anche il valore medio del log NT-proBNP, del log TnI, del sodio, della resistenza $Z(R)$ e della reattanza $Z(Xc)$ (Tabella 7).

10.5.2 Distribuzione per classi di funzione renale

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi, dipendentemente dalla classe di funzionalità renale. Si considerava un gruppo costituito dai pazienti con classe di funzione renale CKD (Chronic Kidney Disease) 1-2 e un gruppo con classe di funzione renale CKD 3. La classe 1-2 corrispondeva ad un eGFR di 60-159 mL/min mentre la classe 3 ad un eGFR di 30-59 mL/min. Le distribuzioni delle variabili per classi di CKD (1-2 e 3) differivano significativamente per la reattanza $Z(Xc)$, così come il valore medio del log Copeptina e del log NT-proBNP venivano significativamente influenzati dalla classe di funzione renale. Il valore medio del log TnI, del sodio e della resistenza $Z(R)$ non risultavano invece essere significativamente influenzati dalla classe di funzionalità renale (Tabella 8).

Tabella 7: Distribuzione per sesso

Gruppi a confronto	Femmine		Maschi		t	P
	N= 39		N= 27			
Variabili	M	ES	M	ES		
Copeptina (pMol/L)*	1,46	0,11	1,67	0,10	1,40	NS
NT-proBNP (ng/L)*	3,33	0,13	3,11	0,20	0,95	NS
Troponina I (ng/mL)*	-1,44	80,10	-1,55	0,09	0,80	NS
Sodio (mMol/L)	137	0,96	137	0,71	0,30	NS
Z(Resistenza)	-0,93	0,19	-0,94	0,32	0	NS
Z(Reattanza)	-1,09	0,16	-1,21	0,24	0,43	NS

M= media, ES= errore standard, *valori calcolati con log in base 10 (media geometrica)

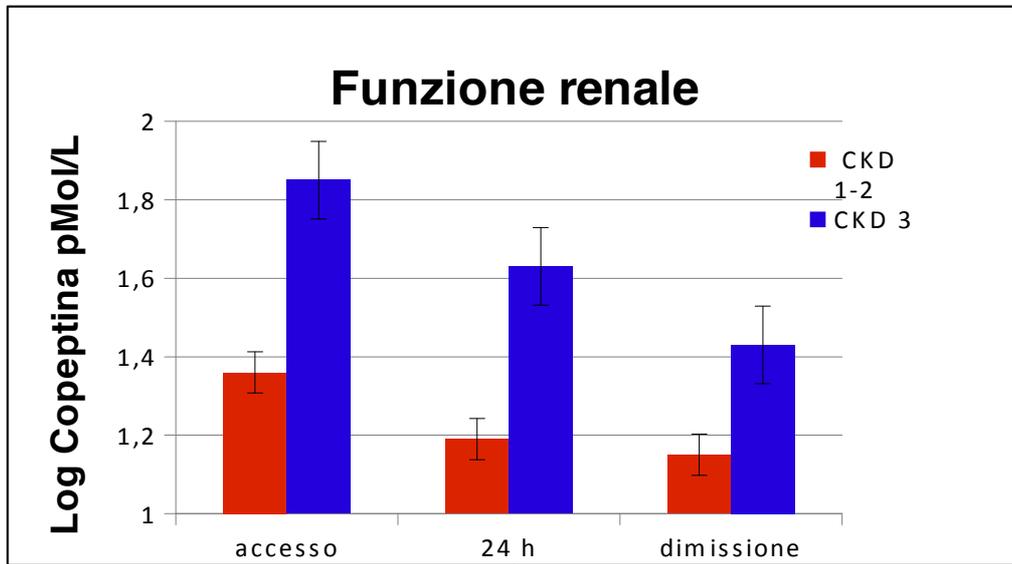
L'analisi della varianza per misure ripetute nei tempi T0, T24 e TD ha mostrato una concentrazione di Copeptina significativamente inferiore a T24 e TD rispetto al T0 con rispettivamente P=0,048 e P=0,007. La funzionalità renale ha inoltre effetto significativo sul valore della Copeptina: con una maggiore riduzione della funzionalità renale si hanno valori più elevati di Copeptina con P=0,003 (Figura 9).

Tabella 8: Distribuzione per gruppi di funzione renale (60-159 mL/min, CKD 1-2 vs 30-59 mL/min, CKD 3)

Gruppi a confronto	CKD 1-2 N= 33		CKD 3 N= 30			
	M	ES	M	ES	t	P
Variabili						
Copeptina (pMol/L)*	1,34	0,10	1,83	0,12	3,45	0,001
NT-proBNP (ng/L)*	2,86	0,14	3,58	0,16	3,38	0,001
Troponina I (ng/mL)*	-1,56	0,10	-1,40	0,12	1,19	NS
Sodio (mMol/L)	137	1.03	137	0.71	0,21	NS
Z(Resistenza)	-0,89	0,24	-0,99	0,26	0,86	NS
Z(Reattanza)	-0,84	0,21	-1,44	0,17	2,21	0,03

M= media, ES= errore standard, *valori calcolati con log in base 10 (media geometrica)

Figura 9 Livelli di Copeptina nel tempo per gruppi di classe di funzionalità renale



10.5.3 Distribuzione per edema

Edemi improntabili fino a metà gamba o estesi a tutta la gamba si sono considerati positivi, mentre la succulenza perimalleolare e pretibiale si è considerata negativa per la presenza di congestione periferica.

Le distribuzioni delle variabili per edema risultavano significativamente differenti per il valore medio del log Copeptina, del log NT-proBNP, della resistenza Z(R) e della reattanza Z(Xc).

I valori medi del log TnI e del sodio non risultavano invece significativamente correlati con la variabile edema (Tabella 9).

Tabella 9: Distribuzione per Edema

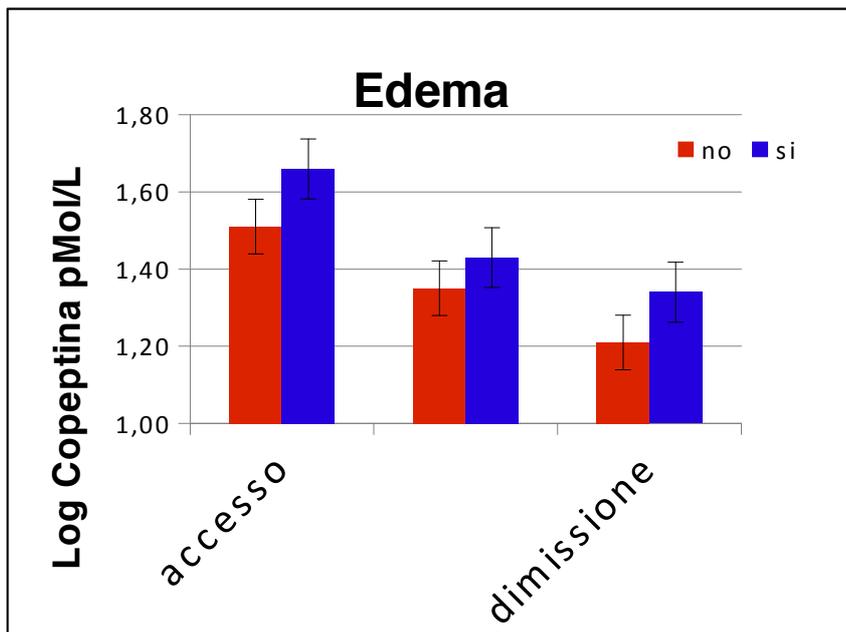
Gruppi a confronto	Assente N= 37		Presente N= 29		t	P
	M	ES	M	ES		
Copeptina (pMol/L)*	1,40	0,10	1,72	0,12	2,11	0,04
NT-proBNP (ng/L)*	2,97	0,15	3,54	0,17	2,52	0,015
Troponina I (ng/mL)*	- 1,56	0,10	-1,40	0,09	1,21	NS
Sodio (mMol/L)	137	0,95	137	0,79	0,48	NS
Z(Resistenza)	- 0,50	0,24	-1,48	-0,22	2,95	0,004
Z(Reattanza)	- 0,74	0,18	-1,65	-0,17	3,59	0,001

M= media, ES= errore standard, *valori calcolati con log in base 10 (media geometrica)

L'analisi della varianza per misure ripetute nei tempi T0, T24 e TD ha mostrato una concentrazione di Copeptina significativamente inferiore a

T24 e a TD rispetto a T0 con rispettivamente $P=0,049$ e $P=0,010$ in assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (Figura 10).

Figura 10 Livelli di Copeptina nel tempo per gruppi di edema



10.5.4 Distribuzione per gruppi di dispnea

Le distribuzioni delle variabili per gruppi di dispnea (C o NC) differivano significativamente per il valore medio del log NT-proBNP, della resistenza Z(R) e della reattanza Z(Xc).

Non erano invece significativamente influenzate le variabili log Copeptina, log TnI e sodio (Tabella 10).

Tabella 10: *Distribuzione per gruppi di dispnea*

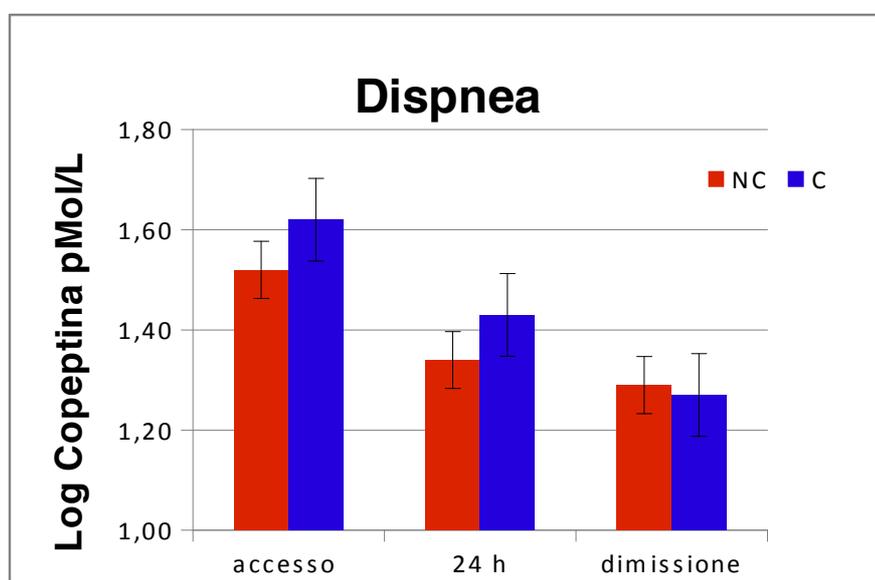
Gruppi a confronto	Non Cardiogena N= 40		Cardiogena N= 26			
	Variabili	M	ES	M	ES	t
Copeptina (pMol/L)*	1,49	0,10	1,63	0,12	0,90	NS
NT-proBNP (ng/L)*	2,88	0,15	3,67	0,15	3,77	<0,001
Troponina I (ng/mL)*	-1,59	0,07	-1,35	0,12	1,75	NS
Sodio (mMol/L)	137	0,60	136	1,27	1,18	NS
Z(Resistenza)	-0,58	0,24	-1,46	0,21	2,58	0,01

Z(Reattanza)	-0,85	0,17	-1,58	0,20	2,74	0,008
--------------	-------	------	-------	------	------	-------

M= media, ES= errore standard, *valori calcolati con log in base 10 (media geometrica)

L'analisi della varianza per misure ripetute nei tempi T0, T24 e TD ha mostrato una concentrazione di Copeptina significativamente inferiore a TD rispetto a T24 con P=0,01 in assenza di differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (Figura 11).

Figura 11 Livelli di Copeptina nel tempo per gruppi di dispnea



10.6 Valutazione dell'efficienza diagnostica dei marcatori nella dispnea cardiogena tramite l'analisi di curve ROC

10.6.1 Copeptina

La sensibilità della Copeptina aumentava all'aumentare dei falsi positivi, non risultando statisticamente utile come test diagnostico per la dispnea cardiogena.

La curva caratteristica operativa (ROC) relativa alla Copeptina presentava un'area sotto la curva (AUC) del 55%, molto prossima alla diagonale del 50% con P non significativa.

10.6.2 NT-proBNP

A livelli di sensibilità maggiori dell'80% la frequenza di falsi positivi aumentava notevolmente, limitando l'utilità clinica della concentrazione plasmatica di NT-proBNP per la diagnosi di dispnea cardiogena.

Tuttavia la curva ROC relativa ad NT-proBNP presentava un'area sotto la curva (AUC) del 79% con $P < 0,001$, discostandosi quindi significativamente dalla diagonale del 50%.

Il valore di NT-proBNP con maggiore efficienza diagnostica risultava 1584 ng/L.

10.6.3 Z(Reattanza)

A livelli di sensibilità maggiori dell'80% la frequenza di falsi positivi aumentava notevolmente, limitando l'utilità clinica della concentrazione plasmatica di Z(Xc) per la diagnosi di dispnea cardiogena.

Tuttavia la curva ROC relativa a Z(Xc) presentava un'area sotto la curva (AUC) del 73% con $P = 0,008$, discostandosi quindi significativamente dalla diagonale del 50% (Figura 12).

Figura 12 Curva ROC per Copeptina, NT-proBNP e Reattanza nella diagnosi di dispnea cardiogena. L'area sotto la curva (AUC) della Copeptina, prossima al 50%, indica che l'utilità diagnostica non è statisticamente significativa. Mentre l'area sotto la curva del NT-proBNP e della Z(Reattanza) mostra un'utilità diagnostica con l' 80% di sensibilità e il 30% di FP

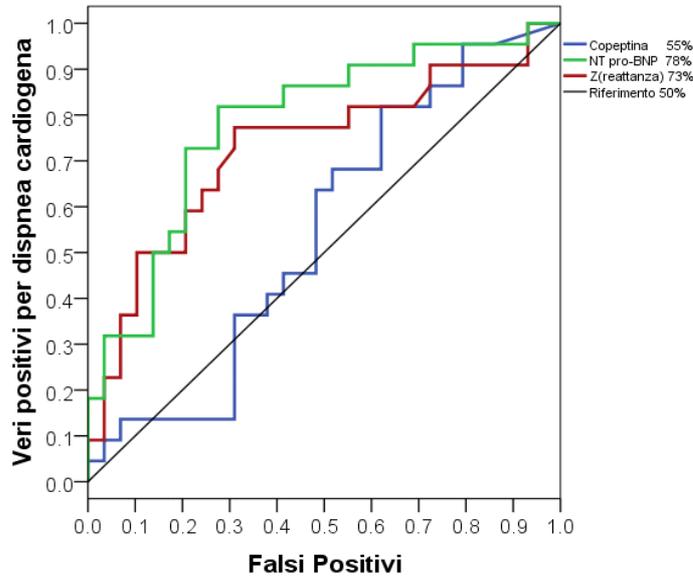
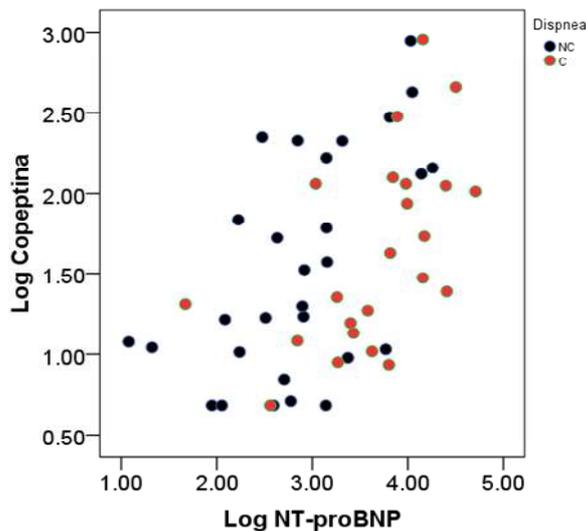


Figura 13 Diagramma di dispersione fra log NT-proBNP e log Copeptina per gruppi di dispnea ($R= 0,53$, $R^2= 0,28$)



10.7 Valutazione del valore prognostico dei marcatori nella dispnea tramite l'analisi di curve Kaplan Meier

I dati ottenuti attraverso il follow-up dei pazienti sono stati utilizzati per ottenere delle curve Kaplan-Meier, utili per avere informazioni a livello prognostico.

Le variabili in studio sono state confrontate coi valori della sopravvivenza a 3 mesi e a 24 mesi.

I risultati più interessanti e significativi sono quelli relativi a:

- Classe di funzionalità renale (CKD)
- Valore plasmatico della Copeptina
- Valore plasmatico dell'NT-proBNP
- Valore plasmatico del Sodio

Un dato molto interessante riguarda il follow-up a 3 mesi: nessuna variabile studiata è risultata significativa a livello prognostico, a differenza poi del follow-up a 24 mesi.

Nessuna delle variabili considerate dunque può essere considerata un buon fattore prognostico a breve-medio termine.

Un dato molto importante deriva dalla distinzione tra dispnea cardiogena e non-cardiogena: in entrambi i follow-up questa distinzione è risultata non statisticamente significativa rendendo di fatto poco utile questa suddivisione a livello prognostico.

Tabella 11: *Analisi Log-rank test dei fattori prognostici*

Fattore prognostico	Follow-up 3 mesi	Follow-up 24 mesi
Causa di dispnea (C-NC)	P:ns	P:ns
Funzionalità renale(CKD)	P:ns	P=0,002
Pregressa insufficienza cardiaca	P:ns	P:ns
Pregressa sindrome coronarica acuta	P:ns	P:ns
Pregresso infarto del miocardio	P:ns	P:ns
Età	P:ns	P:ns
NT-proBNP	P:ns	P=0,03
Copeptina	P:ns	P=0,003
Resistenza (R)	P:ns	P:ns
Reattanza (Xc)	P:ns	P:ns
Sodio	P:ns	P=0,05

10.7.1 Classe di funzionalità renale (CKD)

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi, dipendentemente dalla classe di funzionalità renale; un gruppo era costituito dai pazienti con classe di funzione renale CKD 1-2 corrispondente ad un eGFR di 60-159 mL/min, un secondo gruppo era costituito dai pazienti con classe di funzionre renale CKD 3 corrispondente a un eGFR di 30-59 mL/min

I due gruppi sono stati confrontati tra loro in base ai valori della sopravvivenza, prima a 3 mesi e poi a 24 mesi.

La classe di funzionalità renale (CKD) è risultata un fattore prognostico non significativo a 3 mesi ($P=NS$) (Figura 14). A 24 mesi, invece, la CKD è risultata statisticamente significativa con $P=0,002$ (Figura 15).

Figura 14 Curva Kaplan-Meier in relazione alle classi di funzionalità renale nel follow-up a 3 mesi ($P=NS$).

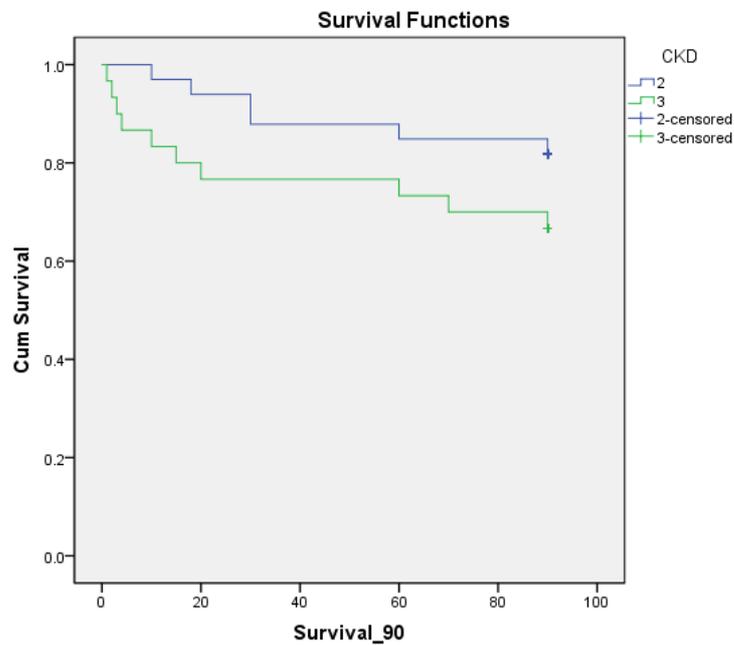
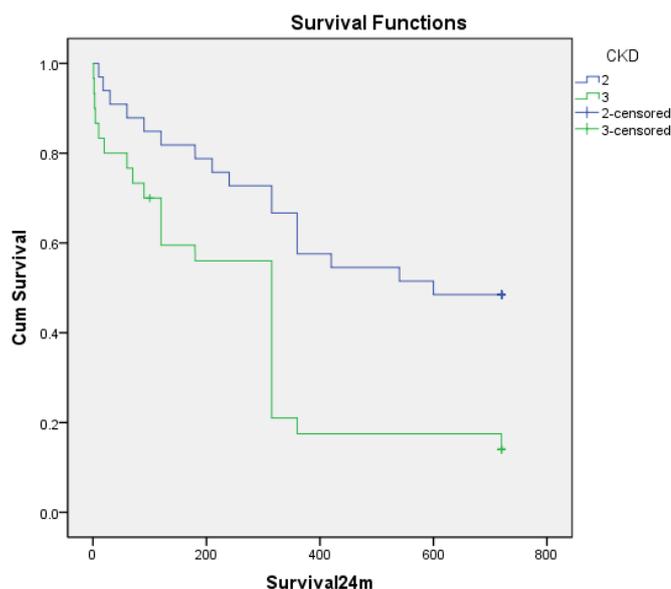


Figura 15 Curva Kaplan-Meier in relazione alle classi di funzionalità renale nel follow-up a 24 mesi ($P=0,002$).



10.7.2 Valore plasmatico della Copeptina

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi, utilizzando la mediana dei log dei valori dei pazienti in studio come cut-off. Si considerava un gruppo 0 con log Copeptina $<1,23$ e un gruppo 1 con log Copeptina $>1,23$.

I due gruppi sono stati confrontati tra loro in base ai valori della sopravvivenza, prima a 3 mesi e poi a 24 mesi.

Il log Copeptina è risultato un fattore prognostico non significativo a 3 mesi ($P=NS$) (Figura 16); mentre a 24 mesi il log Copeptina è risultato essere statisticamente significativo con $P=0,003$ (Figura 17).

Figura 16 *Curva Kaplan-Meier in relazione al log Copeptina nel follow-up a 3 mesi: fattore prognostico non statisticamente significativo ($P=NS$)*

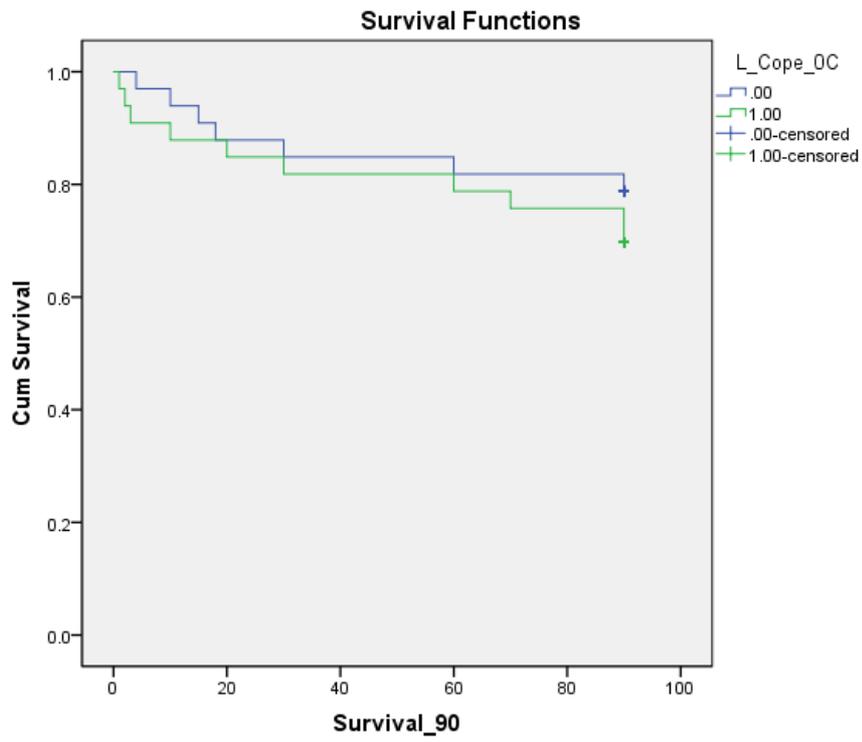
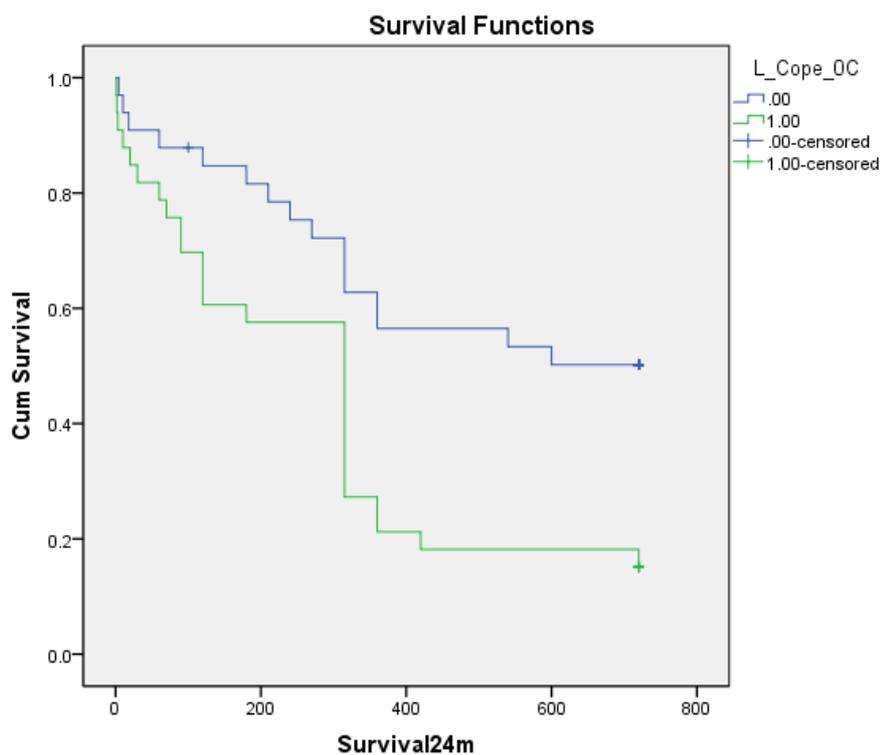


Figura 17 *Curva Kaplan-Meier in relazione al log Copeptina nel follow-up a 24 mesi: fattore prognostico statisticamente significativo con $P=0,003$*



10.7.3 Valore plasmatico dell'NT-proBNP

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi, utilizzando la mediana dei log dei valori dei pazienti in studio come cut-off. Si considerava un gruppo 0 con $\log \text{NT-proBNP} < 3,14$ e un gruppo 1 con $\log \text{NT-proBNP} > 3,14$.

I due gruppi sono stati confrontati tra loro in base ai valori della sopravvivenza, prima a 3 mesi e poi a 24 mesi.

Il $\log \text{NT-proBNP}$ è risultato un fattore prognostico non significativo a 3 mesi ($P=NS$) (Figura 18); mentre a 24 mesi il $\log \text{NT-proBNP}$ è risultato essere statisticamente significativo con $P=0,03$ (Figura 19).

Figura 18 *Curva Kaplan-Meier in relazione al $\log \text{NT-proBNP}$ nel follow-up a 3 mesi: fattore prognostico non statisticamente significativo ($P=NS$)*

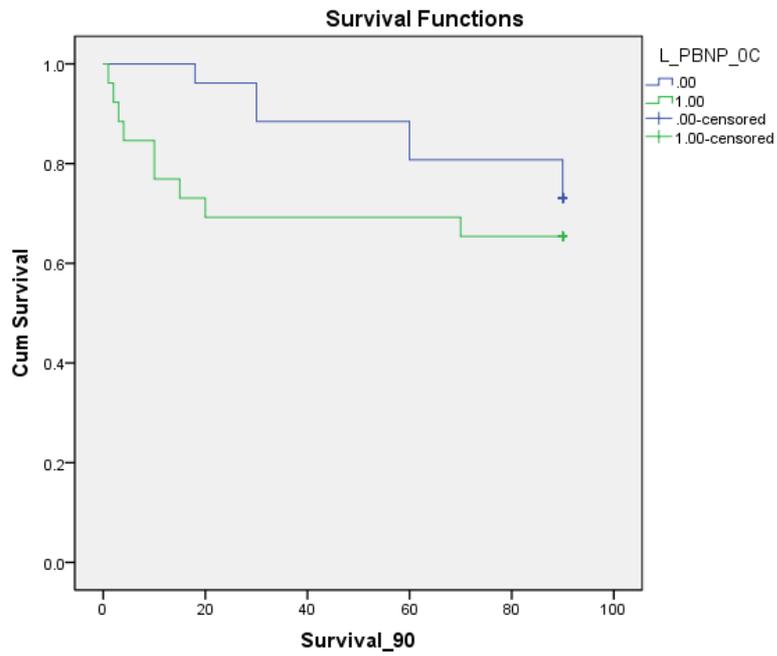
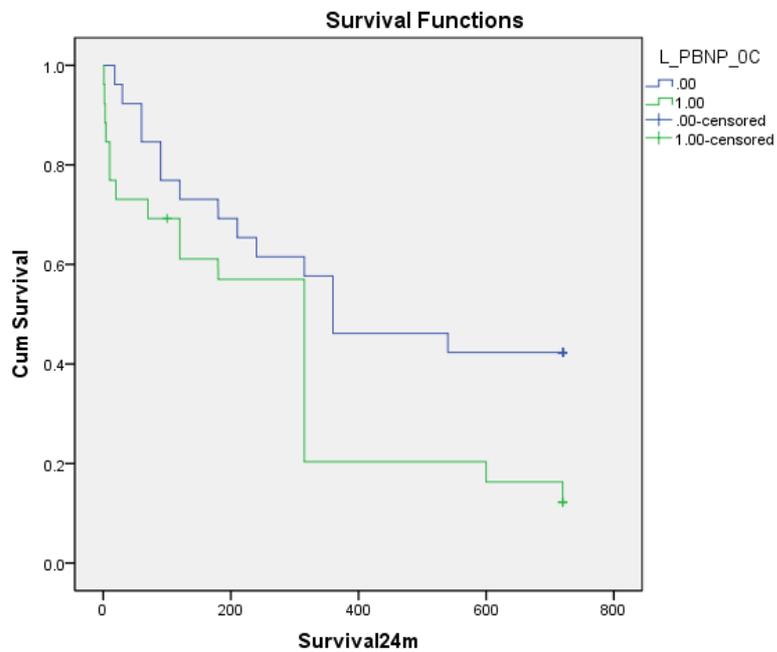


Figura 19 Curva Kaplan-Meier in relazione al log NT-proBNP nel follow-up a 24 mesi: fattore prognostico statisticamente significativo con $P=0,03$



10.7.4 Valore plasmatico del Sodio

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi, utilizzando la mediana dei valori dei pazienti in studio come cut-off. Si considerava un gruppo 0 con Sodio plasmatico <139 mmol/L e un gruppo 1 con Sodio plasmatico >139 mmol/L. I due gruppi sono stati confrontati tra loro in base ai valori della sopravvivenza, prima a 3 mesi e poi a 24 mesi.

Il valore plasmatico del Sodio è risultato un fattore prognostico non significativo a 3 mesi ($P=NS$) (Figura 20); mentre a 24 mesi il valore è risultato essere statisticamente significativo con $P=0,05$ (Figura 21).

Figura 20 *Curva Kaplan-Meier in relazione al valore plasmatico del Sodio nel follow-up a 3 mesi: fattore prognostico non statisticamente significativo ($P=NS$)*

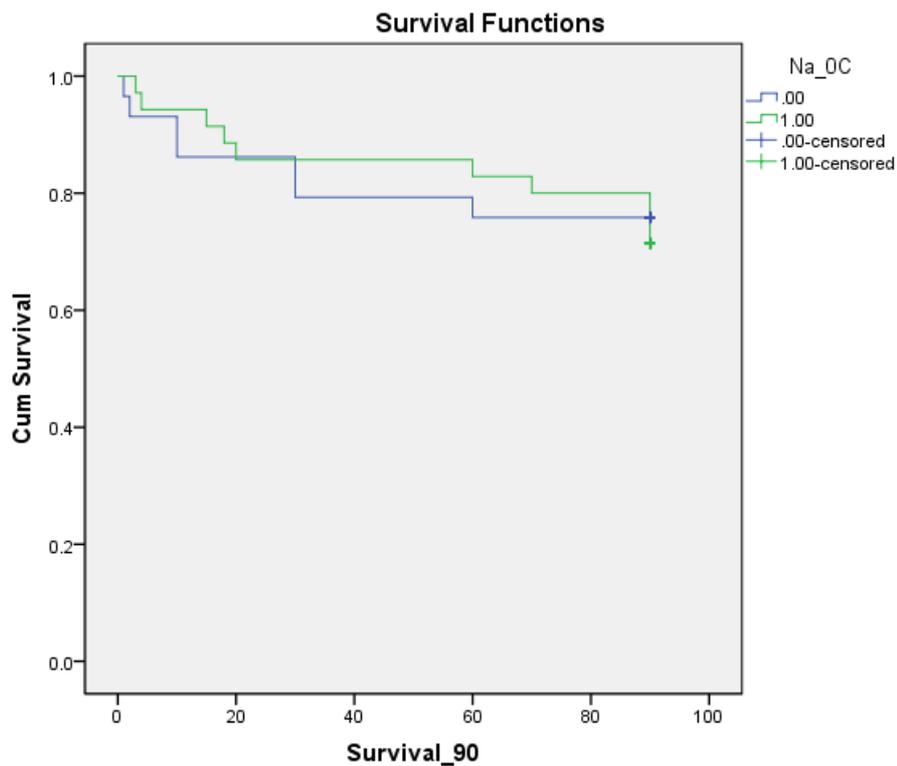
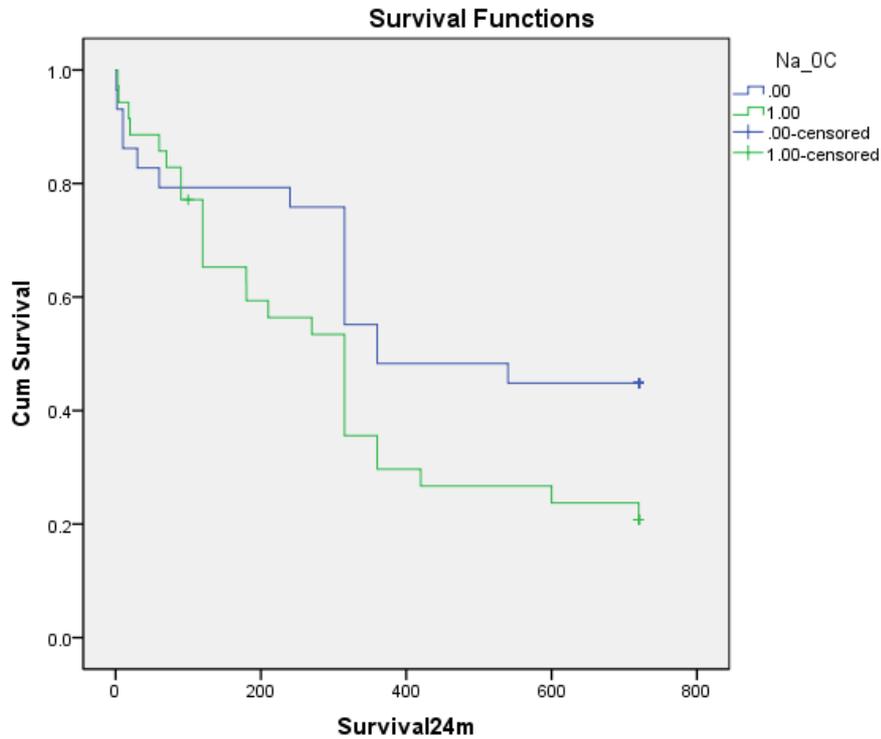


Figura 21 Curva Kaplan-Meier in relazione al valore plasmatico del Sodio nel follow-up a 24 mesi: fattore prognostico statisticamente significativo con $P=0,05$



10.8 Analisi di regressione multivariata

Le variabili risultate significative al Log-rank test sono state inoltre sottoposte ad un'analisi di regressione multivariata di Cox (Tabella 11). Tale analisi ha dimostrato un contributo significativo della sola Copeptina alla predizione della prognosi (HR=2,0; $P=0,03$).

CAPITOLO 3

LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO DI DISIDRATAZIONE

10. LA DISIDRATAZIONE

10.1 Epidemiologia

Negli Stati Uniti nel 1991, il 6.7% degli accessi al Dipartimento di Emergenze riguardavano pazienti con età maggiore di 65 anni con diagnosi di disidratazione. Più del 17% dei pazienti morì entro 30 giorni dalla dimissione, e la mortalità ad un anno fu del 50%. Il costo totale fu stimato attorno ai 446 milioni di dollari [82].

Estrapolando questi dati al contesto italiano, la disidratazione probabilmente rappresenta un emergente problema e un non sottovalutabile costo sanitario.

La prevalenza della disidratazione in Italia non è nota, ma con l'incremento percentuale della popolazione senile è verosimile stimare in incremento della prevalenza della disidratazione, in considerazione del fatto che la popolazione più suscettibile è quella anziana. Questi dati hanno comportato negli ultimi anni un progressivo fiorire di ricerche scientifiche inerenti la disidratazione e le metodiche per diagnosticarla e prevenirla.

11. TIPI DI DISIDRATAZIONE E FATTORI DETERMINANTI

La disidratazione e le variazioni dell'idratazione corporea sono state oggetto di una pletora di definizioni, approcci e tecniche di misura. Questo deriva dalla complessità delle funzioni fisiologiche corporee coinvolte nella

gestione dei fluidi corporei e dalla molteplicità di metodiche esistenti per la determinazione delle stesse.

Fondamentalmente, la maggior parte dei fluidi corporei sono presenti a livello intracellulare o extracellulare, e rappresentano circa il 60% della massa corporea. L'acqua viene persa esternamente mediante la respirazione, l'escrezione e la sudorazione, mentre le variazioni interne dell'acqua si osservano dal comparto intracellulare a quello intravascolare e viceversa in risposta a stimoli osmotici o ad altre funzioni regolatorie. Poichè vi è un costante e accurato controllo dell'equilibrio idroelettrolitico, anche una piccola perdita di acqua corporea totale può tradursi in un'alterazione dell'omeostasi corporea. Questa condizione è chiamata genericamente disidratazione [83-91].

Sebbene possa risultare di facile comprensione la sequenza degli eventi che determinano stati di disidratazione, non si può dire altrettanto per ciò che riguarda la misura delle variazioni dei fluidi corporei e dell'acqua corporea totale. Ciò è conseguenza di una molteplicità di definizioni della disidratazione e di disparati metodi di determinazione della stessa. La prossima sezione esaminerà i diversi tipi possibili di disidratazione e i metodi per determinare l'acqua corporea totale.

11.1 Tipi di disidratazione

L'interesse a comprendere i meccanismi di interazione tra il sodio e l'acqua nella fisiologia corporea si è sviluppato nel 1930 dalla necessità di migliorare i trattamenti per la diarrea e convulsioni fatali, e più ancora nel 1940 al fine di migliorare la sopravvivenza dei naufraghi aviatori e dei marinai.

Attualmente non esiste ancora una definizione clinica operativa della disidratazione in accordo con l'American Medical Association.

“Disidratazione” è un termine usato per indicare una serie di condizioni patologiche associate alla riduzione dei fluidi corporei che si

manifestano con eterogenee condizioni cliniche, da cui ne consegue la difficoltà a reperire una definizione univoca [92,93].

E' importante notare come spesso i termini deficit di fluidi, riduzione del volume e disidratazione vengano usati in modo intercambiabile. Nello specifico essi indicano:

Deficit di Fluidi: perdita di acqua con o senza elettroliti [92];

Riduzione del volume (o riduzione del volume extracellulare): perdita di acqua extracellulare, soprattutto intravascolare ma anche interstiziale [91-95]. Questa condizione può essere accompagnata da una sodiemia normale, ridotta o aumentata [92].

Ipertonica: la perdita d'acqua supera la perdita di elettroliti. Si verifica attraverso la febbre, la perspiratio e alcuni stati morbosi [96-98]. Si riscontra un'ipernatriemia (sodiemia > 145mmol/L), iperosmolalità (osmolalità > 295-300 mmol/kg) e perdita di volume plasmatico [92].

Isotonica: la perdita di acqua e la perdita di elettroliti sono proporzionali. Si verifica nelle emorragie, durante diarrea e vomito, o in caso di ascite o cellulite [92].

Ipotonica: la perdita di Sali supera la perdita d'acqua. Si verifica soprattutto durante l'uso dei diuretici.

Disidratazione (o riduzione del volume intracellulare): riduzione dell'acqua corporea totale con perdita dei fluidi da comparto intracellulare e interstiziale che causa danno cellulare [96].

La disidratazione è associata all'ipernatriemia e all'ipertonicità [94]. Durante la disidratazione vera, viene persa acqua libera con conseguente ipertonicità intravascolare e successivo spostamento dell'acqua dal comparto interstiziale e intracellulare a quello intravascolare [93].

11.2 Fattori determinanti

I fattori che possono determinare disidratazione sono:

Alterazioni dei meccanismi fisiologici

Vi sono molte alterazioni legate all'età che si verificano fisiologicamente e che incrementano il rischio di disidratazione. Esse riguardano prevalentemente il controllo dell'equilibrio idro-elettrolitico conseguente ad una limitata capacità renale di trattenere sodio e acqua dovuta ad una fisiologica riduzione della massa renale, del filtrato renale e del flusso ematico [97-100]. Si riscontra una diminuzione dell'attività della renina plasmatica e un incremento della concentrazione dell'ormone natriuretico atriale che causa un incremento della natriuresi [100-101]. Inoltre vi è una riduzione della sensibilità renale all'ormone antidiuretico vasopressina.

Alcuni studi hanno dimostrato inoltre che nei soggetti anziani vi è una riduzione significativa della percezione della sete (ipodipsia).

Presenza di stati morbosi

Alcune condizioni patologiche che si caratterizzano per una progressiva perdita di fluidi quali gli stati febbrili o infettivi, possono essere causa di disidratazione. Nei pazienti anziani vi sono molte condizioni patologiche che possono predisporre a disidratazione. Alcuni esempi includono: il morbo di Alzheimer's, le patologie cerebrovascolari, il diabete e la disfagia.

Assunzione di farmaci

Diversi farmaci possono causare o esacerbare stati di disidratazione mediante azione diretta sui meccanismi che controllano la sete [102], per quanto tali meccanismi specifici non sono ancora chiari. Alcuni esempi sono costituiti dai farmaci antidepressivi triciclici e antipsicotici che riducono la sensibilità al meccanismo della sete, i lassativi, gli agenti osmotico e alcuni

antibiotici che causano diarrea, la caffeina, i diuretici e l'etanolo che aumentano l'escrezione renale di acqua, il litio e la fenintoina che alterano il meccanismo dell'arginina vasopressina, gli inibitori della colinesterasi che incrementano l'escrezione renale di sodio e i vasodilatatori che alterano la distribuzione dell'acqua tra i compartimenti corporei.

Cambiamenti stagionali

L'influenza delle stagioni sul rischio di disidratazione non è chiaro. In America, il maggior rischio di disidratazione si verifica durante la stagione invernale rispetto ad altri periodi dell'anno [103], mentre in Australia gli accessi al Dipartimento di Emergenza al Dipartimento di Emergenza si verificano prevalentemente durante la stagione estiva [104]. E' stato dimostrato che l'esposizione per più di tre giorni a temperature superiori ai 35° determinano un incremento del rischio di disidratazione [104].

12. CONSEQUENZE DELLA DISIDRATAZIONE NELL'INDIVIDUO

La disidratazione comporta una riduzione della capacità mentale e fisica, sia nei soggetti giovani che nei soggetti anziani, e risulta essere un fattore determinante nella mortalità e morbilità dei soggetti anziani. Le funzioni intellettive subiscono un importante declino in condizioni di inadeguata idratazione, comportando una riduzione della capacità di memorizzazione a breve termine e delle capacità aritmetiche in modo direttamente proporzionale al grado di disidratazione [83]. Il declino delle funzioni cognitive conseguente a disidratazione è stato studiato in un campione di soggetti dopo 10 giorni consecutivi di camminata ad elevata intensità, mostrando come sia più pronunciato nei soggetti anziani rispetto a quelli giovani [84]. Inoltre in 852 soggetti anziani ospedalizzati, è stato

dimostrato che la disidratazione risulta essere uno dei quattro fattori predisponenti il delirio [85].

La perdita di acqua corporea superiore al 7% de peso corporeo comporta il collasso e la perdita di coscienza [86].

La disidratazione risulta essere una delle sei più comuni cause di dimissione nella popolazione anziana (n=6070) ed è causa di sviluppo progressivo di disabilità motoria che richiede cure mediche fino ad un anno dalla dimissione [87].

Alcuni studi condotti sulla popolazione anziana hanno dimostrato come la disidratazione sia una causa di mortalità nel 12%-71% di questa casistica e ne incrementi il tasso a due anni [88-90] sia nei dipartimenti di emergenza che nei reparti di degenza [89-99].

In conclusione, la disidratazione non può essere considerata come un “disturbo” poiché le sue conseguenze sono gravi e includono il decadimento cognitivo e fisico fino alla morte.

13. METODI DI VALUTAZIONE DELLO STATO DI DISIDRATAZIONE

Esistono in letteratura relativamente pochi studi che hanno considerato la validità dei parametri clinici e biumorali che vengono utilizzati per identificare lo stato di disidratazione.

La disidratazione viene diagnosticata mediante metodi differenti; la scelta del metodo dipende da diversi fattori: chi fa la valutazione (un medico piuttosto che un fisiologo), la popolazione su cui viene utilizzato, la necessità di avere una risposta entro alcuni minuti, alcune ore o alcuni giorni, le risorse presenti e la capacità di rilevare alcuni dati (esami ematochimici, urinari, segni fisici, peso). Questa sezione analizza i metodi comunemente usati per rilevare lo stato di disidratazione.

13.1 Modificazioni del peso

Le variazioni del peso corporeo costituiscono un modo grossolano per verificare la presenza di uno stato di disidratazione. La maggior parte degli studi presenti in letteratura in cui il peso corporeo è stato considerato come indicatore di disidratazione, hanno reclutato giovani atleti o personale militare, e hanno considerato come indicatore un decremento del peso corporeo inferiore al 4% [100-108]. Solo pochi studi hanno considerato pazienti anziani, e in questo caso l'indicatore considerava un decremento del peso corporeo tra l'1% e il 4%. In questi studi sono stati reclutati solo soggetti anziani sani, poiché nei pazienti anziani ospedalizzati frequentemente non è possibile avere indicazioni circa le variazioni del peso corporeo.

La valutazione della disidratazione mediante le variazioni del peso corporeo è relativamente semplice e rapida. Molte altre tecniche utilizzate richiedono personale specializzato, apparecchiature specifiche e non sempre sono applicabili al letto del malato. A discapito però della relativa semplicità, le variazioni del peso corporeo presentano delle limitazioni. Oltre al fatto di richiedere almeno due misurazioni, il limite principale è costituito dal fatto che tale metodica è stata testata solo in soggetti sani, prevalentemente giovani sportivi, e non in soggetti anziani con patologia. Non risulta essere un approccio utilizzabile nei pazienti anziani ospedalizzati in considerazione del fatto che con l'avanzare dell'età vi è un ridotto adattamento ai cambiamenti fisiologici, soprattutto in presenza di stati morbosi.

13.2 Parametri urinari

La variazione dei parametri urinari è stato indicato come una modalità di valutazione dello stato di idratazione negli atleti o in soggetti giovani sani. Infatti in corso di disidratazione si assiste ad un incremento del peso specifico delle urine senza alcuna variazione dell'osmolalità sierica o

dell'ematocrito. Ciò accade al fine di mantenere costante il volume plasmatico per la stabilità del sistema cardiovascolare. Si ritiene che la misurazione dei parametri urinari sia una metodica di identificazione della disidratazione più sensibile dei parametri ematochimici [110].

13.3 Parametri clinici

Non esiste un metodo universalmente accettato per la valutazione clinica della disidratazione. I sintomi suggestivi di disidratazione sono: Il limite principale dell'approccio clinico alla disidratazione consiste nel fatto che sebbene esista un'associazione con i sintomi sopraelencati, tale relazione non è lineare, e quindi la correlazione non è statisticamente significativa.

Inoltre la valutazione clinica di alcuni parametri, nei soggetti anziani più facilmente esposti ai rischi di disidratazione, potrebbe essere poco accurata, in quanto all'aumentare dell'età alcuni segni potrebbero essere vaghi o assenti.

13.4 Parametri ematologici

I parametri ematochimici comunemente indagati in letteratura, per la valutazione dello stato di idratazione sono: la sodiemia, l'osmolarità plasmatica, la concentrazione plasmatica di urea, la creatinemia, l'emoglobinemia e l'ematocrito. Parametri di sodiemia maggiori di 145mmol/l, creatinemia maggiori di 0.12mmol/l, urea maggiore di 9mmol/l, possono essere suggestivi di uno stato di disidratazione, ma alcuni studi hanno dimostrato che anche dopo 48 h di terapia reidratante, tali parametri persistono ai limiti superiori della norma, suggerendo la possibilità che possano essere influenzati anche da altri fattori, quali l'età del paziente.

13.5 Indice di collasso della vena cava

Nessun parametro di laboratorio è risultato accurato nel predire il grado di disidratazione o di deplezione del volume intravascolare. Tuttavia, la concentrazione di BUN (azoto ureico) ed il rapporto BUN/creatinina sierica sembra essere il parametro più sensibile [111].

Un approccio invasivo come la misurazione della pressione venosa centrale è un utile metodo per valutare il volume intravascolare ed in particolar modo, per monitorare la terapia fluida intravenosa. La variazione respiratoria del diametro della vena cava inferiore è stata studiata come metodica non invasiva per valutare lo stato del volume intravascolare nei pazienti. La misura US della collapsabilità inspiratoria della vena cava inferiore può essere un'utile informazione non invasiva, che sembra correlare con la pressione venosa centrale e può influenzare le decisioni cliniche. È infatti un ottimo supporto sia in fase di diagnosi, sia in fase di terapia (sia nella disidratazione sia nei pazienti ipovolemici). L'indice di collapsabilità della vena cava riduce inutili interventi come l'infusione aggressiva di fluidi in pazienti che non ne presentino necessità.

Da ricordare che disidratazione e deplezione del volume intravascolare non sono sinonimi, ma in entrambi le condizioni i reni non ricevono un adeguato apporto ematico, che determina l'aumento del rapporto BUN/Creatinina. Entrambe le condizioni sono caratterizzate da una riduzione del precarico, dimostrabile sia con la PVC sia con gli US della vena cava. Una serie di condizioni, come una dieta ricca di proteine, terapia steroidea, problemi del tratto urinario, riduzione del flusso renale associato ad un'insufficienza cardiaca severa sono situazioni comuni caratterizzate da un alto rapporto BUN/creatinina, ma raramente associate ad un aumento dell'indice Cin in assenza di disidratazione severa [112,113].

13.6 Rapporto tra i diametri vena cava/aorta agli US

La valutazione dello stato idrico è un importante step durante ogni esame obiettivo. Ci sono molteplici metodi per valutare lo stato idrico corporeo: esame obiettivo, markers biochimici, bioimpedenza, misurazione del volume ematico, valutazione del diametro della vena cava agli US. I vantaggi di un'immagine ad US sono conosciuti ed un ecografo è presente in ogni dipartimento d'urgenza, dove una metodica di imaging rapida è indispensabile. Il rapporto tra i diametri della vena cava e dell'aorta è un metodo innovativo, conveniente, veloce, facile da eseguire ed efficace nel valutare lo stato di idratazione corporea, in particolar modo nei dipartimenti di emergenza. L'ecografia viene eseguita su paziente posto supino con la sonda posizionata sotto il processo xifoideo. Il diametro della vena cava viene misurato durante un intero atto respiratorio alla confluenza delle vene epatiche. Il massimo valore viene registrato. Il diametro dell'aorta viene misurato 5-10 mm sopra il tronco celiaco. I diametri di vena cava ed aorta aumentano significativamente dopo l'introduzione di liquidi. Il rapporto tra i due diametri viene ottenuto utilizzando tale formula: diametro della vena cava diviso diametro dell'aorta per ogni persona, ripetuto in due misurazioni distinte. Il diametro dell'aorta correla con la superficie corporea, con l'età ed il sesso. Tale correlazione sparisce quando il diametro aortico viene calcolato in base al BSA (body surface area). Per la popolazione sana tra i 20-30 anni il valore del rapporto tra il diametro della vena cava e il diametro dell'aorta è di $1.2 \pm 2SD$ per $SD=0.17$ [114].

14 LA BIVA NELLA DISIDRATAZIONE

Nella BIVA La **riduzione dell'idratazione** corrisponde ad un allungamento del vettore impedenza, per migrazione nella direzione dell'asse principale delle elissi. La contrazione dei volumi per disidratazione tissutale non ha segni clinici specifici (pertanto non possono essere calcolate sensibilità e specificità della BIA vettoriale per la disidratazione). Le

indicazioni della BIA vettoriale sono da ritenere complementari a quelle fornite dalla pressione venosa centrale.

L'asimmetria della relazione fra impedenza e acqua corporea totale consiglia cautela nell'attribuire rilevanza clinica agli scostamenti del vettore simmetrici rispetto al centro della distribuzione e alla soglia per l'edema. In altri termini, non è detto che il polo superiore dell'ellisse di tolleranza al 75% rappresenti una soglia per la disidratazione con la stessa sensibilità e specificità del polo inferiore per l'edema. Finora non è stata identificata statisticamente e validata clinicamente una soglia per la disidratazione sul grafo RXc. Tuttavia, la mappatura dei vettori alla fine della letteratura (disidratazione da colera) consentono di indicare ragionevolmente il polo superiore dell'ellisse di tolleranza al 75% come soglia di impedenza per la disidratazione subclinica [1-3].

15. ARGININA VASOPRESSINA

L'arginina vasopressina, anche nota come ormone antidiuretico, è un ormone chiave all'interno del corpo umano: ha funzione osmoregolatoria, emodinamica, emostatica, endocrinologica e funzioni nel SNC [115]. È prodotta dai neuroni magnocellulari dell'ipotalamo e trasportata nel lobo posteriore della ghiandola pituitaria, è secreta in risposta a stimoli emodinamici e osmotici. Una volta rilasciata in circolo, AVP esercita i suoi effetti periferici attraverso tre differenti recettori: V_{1a} media la vasocostrizione arteriolare, V_2 ha funzione antidiuretica, V_{1b} ha un ruolo endocrinologico [116-118]. Nonostante la sua rilevanza clinica, la misura di AVP è difficile e soggetta ad errori.

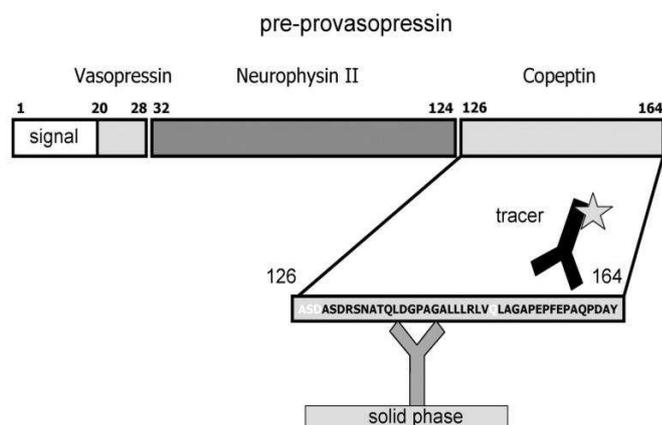
Una ridotta o assente secrezione di AVP può essere dovuta ad un difetto a carico di uno o più siti, come gli osmorecettori ipotalamici, i nuclei sopraottici o paraventricolari, il tratto sopraottico ipofisario [119]. Il diabete insipido centrale è caratterizzato da una ridotta secrezione di AVP, che provoca poliuria e polidipsia. Nel diabete neurogenico, vi è una riduzione della capacità di concentrare le urine dovuta alla resistenza nel nefrone

distale causata dall'azione di AVP. La conoscenza dei livelli plasmatici di AVP endogeno è utile nella diagnosi di patologie del sistema osmotico e nel determinare e monitorare il trattamento di patologie cardiovascolari [120].

15.1 Copeptina

La copeptina, glicopeptide di 39 aminoacidi che include la parte C-terminale del precursore del AVP (Figura 22) e contenente un core ricco di leucina, è un valido e molto più stabile surrogato dell'AVP [121,122]. La misurazione della copeptina è molto utile in varie indicazioni cliniche, incluse la diagnosi di diabete insipido ed il monitoraggio della sepsi e delle malattie cardiovascolari. La copeptina è stata descritta per la prima volta nel 1972 da Holwerda [123]. I livelli di copeptina sono influenzati da alcuni fattori: sesso maschile, inibizione corticosteroidea, ridotta clearance renale. Negli individui sani, la Copeptina ha mostrato una distribuzione relativamente ampia, con una mediana (range) di 4,2 (1,0-13,8) pMol/L. Questa distribuzione è simile a quella riportato da Robertson et al. per AVP [124,125].

Figura 22 Sequenza della pre-provasopressina [11]



Secondo studi recenti, la copeptina è anche nota come un marcatore dei livelli di stress individuale. Un'iperattivazione simpatica è strettamente

associata con il livello endogeno di stress e sostanze adrenergiche come le norepinefrine stimolano il rilascio di AVP.

Condizioni patologiche in cui aumenta la copeptina [126]:

- **Diabete mellito:** una delle più ovvie indicazioni cliniche per l'uso della copeptina è la diagnosi di diabete insipido. La funzione della ghiandola pituitaria posteriore nei pazienti con sospetto diabete insipido è valutata dal test di deprivazione di acqua. Uno stimolo non osmotico come l'ipoglicemia può essere usato per stimolare la secrezione di AVP [127-129].
- **Pancreatite acuta:** i livelli plasmatici di copeptina sono molto elevati nei pazienti con pancreatite acuta rispetto ai volontari sani. Inoltre, i valori sono significativamente maggiori nella pancreatite severa rispetto alla pancreatite moderata. La copeptina ha quindi un ruolo predittivo come marker di gravità della malattia, già a partire dal primo giorno di comparsa dei sintomi [130].
- **Malattie critiche:** le concentrazioni della copeptina plasmatica dopo 24 ore dall'entrata in terapia intensiva nei pazienti con sepsi (sindrome da risposta infiammatoria sistemica) sono significativamente elevate. I valori di copeptina aumentano con l'aggravarsi della sepsi [131-134].
- **Insufficienza cardiaca:** la sindrome dell'insufficienza cardiaca è caratterizzata dall'attivazione di multipli meccanismi neuroormonali, che includono anche AVP. La produzione di AVP è spesso accompagnata da iponatriemia, che è anche un marker del rischio di mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. AVP, legando i recettori V_1 e V_2 , determina

una progressione nella disfunzione ventricolare sinistra, aggravando lo stress di parete sistolico e diastolico. Questo induce ipertrofia e rimodellamento miocardico. I pazienti con insufficienza cardiaca cronica e aumentati livelli di coceptina hanno una prognosi più sfavorevole a lungo termine rispetto ai pazienti che hanno basse concentrazioni plasmatiche di coceptina. La misura della coceptina plasmatica associata alla misurazione della concentrazione del BNP può incrementare ulteriormente l'outcome in questi pazienti [122,135-140].

- **IMA:** in caso di infarto, la coceptina è aumentata già il giorno seguente e rimane stabile ed elevata per i 2-5 giorni seguenti. Essa tende a diminuire nel periodo in cui la troponina T si innalza; l'utilizzo dei due markers consente di ottenere un AUC di 0.97 [141-146].

- **Stenosi aortica degenerativa:** la stenosi aortica degenerativa è una malattia cronica progressiva molto comune tra gli anziani, caratterizzata da un lungo periodo di asintomaticità ed un breve periodo di comparsa dei sintomi. I livelli sierici di coceptina sono significativamente alti nei pazienti con stenosi aortica moderata e severa, rispetto ai controlli. L'analisi di curve ROC mostra che la coceptina è un buon marker nella stenosi severa e moderata, con una sensibilità del 71% ed una specificità del 87%. La coceptina quindi aumenta con l'aumentare della gravità della stenosi aortica [147].

- **Shock emorragico:** i livelli di coceptina sono molto elevati dopo qualche ora di perdita emorragica cospicua, e si riducono trasfondendo o infondendo fluidi nel paziente [148].

- **Infezioni delle basse vie respiratorie:** la copeptina aumenta in pazienti con infezioni alle basse vie respiratorie rispetto a pazienti sani. La copeptina inoltre aumenta in base alla gravità della polmonite, misurata in base al Pneumonia Severity Index. Nei pazienti che decedono, i valori di copeptina sono più elevati che nei pazienti che sopravvivono. La copeptina quindi può essere un utile strumento nella stratificazione del rischio nei pazienti con infezioni alle basse vie respiratorie, in particolar modo nei pazienti con CAP (polmonite acquisita in comunità). Inoltre, la copeptina sembra essere un importante parametro prognostico nell'outcome dei pazienti che giungono nei PS con BPCO. Elevati livelli di copeptina all'ingresso correlano con una prolungata ospedalizzazione [149-153].
- **Alterazioni elettrolitiche:** la copeptina aumenta nei disturbi idro-elettrolitici (deprivazioni idriche, aumento dell'osmolalità plasmatica), frequenti in patologie renali e cardiovascolari [122,154,155].
- **Ictus ischemico ed emorragia intracerebrale:** la copeptina è un marker sierico utile nell'ictus ischemico e nell'emorragia intracerebrale. Le sue concentrazioni sono strettamente correlate all'estensione del versamento subaracnoideo e quindi alla sua gravità. Tuttavia, i livelli di copeptina non possono essere predittivi del vasospasmo e del conseguente danno cerebrale [156-158]. Nell'ictus, la copeptina è più elevata nei pazienti in cui permangono disabilità rispetto quelli con outcome favorevole; inoltre, è un marker predittivo di mortalità a 90 giorni dall'episodio [157].
- **Patologie renali:** la copeptina aumenta in disturbi renali caratterizzati dalla presenza di microalbuminuria [158].

15.2 Recettori della vasopressina

La vasopressina esplica le sue funzioni grazie alla stimolazione di recettori tessuto-specifici accoppiati alle proteine G (GPCRs) [159].

Tali recettori sono:

- recettore V_1 vascolare
- recettore V_2 renale
- recettore V_3 ipofisario
- recettore dell'ossitocina
- recettore purinergico P_2

I recettori GPCRs sono costituiti da 7 porzioni idrofobiche transmembrana α -elica unite da loop intracellulari ed extracellulari alternati, da un dominio amino-terminale extracellulare e da un dominio citoplasmatico carbossi-terminale.

Il recettore V_1 attiva delle proteine G, con conseguente cascata segnale intracellulare che comporta l'entrata di calcio nella cellula, l'attivazione di fosfolipasi A_2 , C e D. I recettori V_1 sono localizzati nel muscolo liscio vascolare, dove causano vasocostrizione. Sono localizzati anche nei miociti cardiaci, nell'encefalo, nei testicoli, nei gangli cervicali superiori, nel fegato, nei vasi sanguigni e nella midollare renale. In questi tessuti, il ruolo fisiologico della vasopressina rimane sconosciuto. Anche le piastrine esprimono il recettore V_1 , che dopo stimolazione induce un aumento del calcio intracellulare, facilitando la trombosi. Il recettore V_1 è stato identificato anche nel rene, dove è presente a livello delle cellule interstiziali midollari, dei vasi retti e delle cellule epiteliali del dotto collettore. La vasopressina agisce sui vasi della midollare, riducendone il flusso sanguigno

e costringendo le arteriole efferenti, provocando un aumento della filtrazione glomerulare.

Il recettore V_2 è noto perché media la funzione antidiuretica della vasopressina. La vasopressina regola l'escrezione di acqua dal rene, aumentando la permeabilità all'acqua nel dotto collettore. L'aumento di cAMP intracellulare nel rene determina la fusione delle vescicole contenenti le acquaporine-2 con la membrana apicale delle cellule del dotto collettore principale. Le acquaporine-2 sono responsabili dell'aumento del riassorbimento di acqua [159].

Il recettore V_3 è un recettore ipofisario, recentemente determinato. È iperespresso nei tumori ipersecernenti l'ACTH. La vasopressina è in grado di provocare la secrezione di ACTH da parte delle cellule dell'ipofisi anteriore attraverso l'attivazione della proteina chinasi C.

Il recettore dell'ossitocina è un recettore non selettivo per la vasopressina. Infatti, ha un'egual affinità per la vasopressina e per l'ossitocina. Quando l'ormone ADH stimola il recettore, viene attivata una cascata di segnalazione che provoca aumento del calcio intracellulare, attivazione dell'ossido nitrico sintasi e aumento del cGMP, che determina vasodilatazione. Il recettore per l'ossitocina è presente in molti tessuti, riproduttivi e non. A livello del miometrio e delle cellule mioepiteliali mammarie, la stimolazione di questo recettore causa contrazione delle cellule muscolari lisce; nel miocardio determina il rilascio di peptide natriuretico atriale, coinvolto nella natriuresi, nella regolazione della pressione arteriosa e nella crescita cellulare. Nelle cellule staminali embrionali, l'esposizione all'ossitocina causa l'attivazione di una serie di processi che portano alla differenziazione dei cardiomiociti.

Recentemente, è stato dimostrato che la vasopressina agisce anche sui purinorecettori P_2 , che appartengono sempre alla famiglia delle GPCR a

sette domini transmembrana. Il rilascio di ATP determina mobilizzazione delle riserve intracellulari di calcio. Quest'ultimo stimola la fosfolipasi C e l'ossido nitrico sintasi, con conseguente rilascio di prostaciline e ossido nitrico che causano vasodilatazione. ATP rilasciata dalle piastrine, dalle cellule endoteliali, dal miocardio danneggiato attiva i purino recettori, che provocando un aumento di calcio intracellulare, aumentano l'ampiezza contrattile dei miociti.

16. SCOPO DELLO STUDIO

- Utilità della BIVA nella valutazione e nel trattamento della disidratazione
- Studiare i livelli plasmatici di copeptina nella disidratazione
- Effetto della funzionalità renale sulla concentrazione di copeptina
- Potenziale valore della copeptina della diagnosi di sincope

17. MATERIALI E METODI

17.1 Autorizzazione del comitato etico

Lo studio è stato approvato dal comitato etico di Padova.

17.2 Disegno sperimentale

Lo studio di tipo osservazionale trasversale è stato condotto su 118 pazienti, con età superiore ai 50 anni, che accedevano al Pronto Soccorso Centrale dell'Azienda Ospedaliera di Padova. Si selezionavano pazienti che presentavano segni obiettivi di disidratazione (criteri della Scala di Bartoli) e pazienti con normali condizioni idriche. I pazienti venivano inclusi nello studio dopo aver spiegato loro il protocollo e aver ottenuto il loro consenso.

Per la selezione, andavano rispettati alcuni criteri di inclusione:

età superiore ai 50anni,

eGFR > 30 mL/min

maschi e femmine caucasici

I pazienti venivano esclusi se presentavano:

stato d'incoscienza

ustioni estese

febbre > 39° con profusa sudorazione

eGFR < 30 mL/min

amputazione degli arti

edemi declivi

17.3 Caratteristiche della popolazione

La popolazione oggetto di studio include 118 pazienti, 62 maschi e 56 femmine caucasici, di età superiore ai 50 anni, con eGFR >30 mL/min. Vengono suddivisi in due gruppi: il gruppo disidratati (0), costituito da 47 pazienti, e il gruppo non disidratati (1) che comprende 68 pazienti. Il reclutamento di pazienti disidratati veniva fatto utilizzando come criteri per

la selezione la presenza dei segni clinici di disidratazione (muose asciutte, solchi longitudinali linguali, perdita del trofismo cutaneo).

17.4 Protocollo di studio

In Pronto Soccorso, ai pazienti veniva chiesta l'anamnesi, per capire il motivo di accesso. Venivano registrati i parametri vitali, quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione ossiemoglobinica, frequenza respiratoria e temperatura corporea. Di ogni paziente venivano raccolti altezza e peso, segnalando l'eventuale presenza di obesità o cachessia. I pazienti venivano poi sottoposti ad esame obiettivo, valutando segni e sintomi di riduzione del volume dei fluidi, per dare un punteggio alla disidratazione (Scala di Bartoli Tabella 12).

La Scala di Bartoli prevede la valutazione di una serie di parametri, a cui va dato un punteggio tra 0-3. La somma dei punteggi definisce lo score per la disidratazione.

Si eseguiva poi un prelievo di sangue venoso per l'esecuzione degli esami di routine. La copeptina veniva dosata con il Kit Brahms Copeptin Krypton, USA.

Si eseguiva, inoltre, un prelievo di sangue arterioso per la valutazione emogasanalitica. Tutti i dosaggi sono stati eseguiti nel Laboratorio Urgenze dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

Tabella 12: *Scala di Bartoli utilizzata per dare un punteggio allo stato di idratazione*

	0	1	2	3	Punti 0 - 3
PAO	>115/70	<115/70	<100/60	PADassente	
FC	< 84	> 84	> 92	> 100	
Cute/mucose	Normali			Secche	
Creatinina (mg/dL)	< 1.5	> 1.5	> 2	> 2.5	
CCr (mL/min)	> 60	< 60		< 20	
Ht	< 40	> 40		> 54	
PVC (giugulari)	Normale	Bassa			
Estremità	Calde	Fredde			
Estremità/fronte	Normali	Sudate			
Sensorio	Integro			Obnubilato	
Vene periferiche	Normali	Vuote			
Diuresi (mL/24h)	> 400	< 400		< 100	
Totale					

Infine, si eseguiva l'analisi di bioimpedenza vettoriale standard tetrapolare e distale su paziente supino su una superficie piana non conduttiva, non a contatto con elementi metallici, con arti inferiori divaricati di 45° e arti superiori abdotti di 30° per evitare contatti cutanei con il tronco (cortocircuiti che riducono l' impedenza). L'emisoma di riferimento era il destro, salvo impossibilità. Venivano applicati quattro elettrodi cutanei, una coppia sul dorso della mano e una coppia sul dorso del piede omolaterale: gli elettrodi iniettori erano posti uno sulla superficie dorsale della mano,

all'estremità distale del III metacarpo (articolazione metacarpo falangea) e l'altro sulla superficie dorsale del piede, all'estremità distale del III metatarso (articolazione metatarso falangea); gli elettrodi sensori venivano posti uno sulla superficie dorsale della mano, tra le prominenze distali di radio e ulna del polso (articolazione radio ulnare) e uno sulla superficie dorsale del piede tra il malleolo mediale e laterale della caviglia (articolazione tibio-tarsica). In ogni coppia i due elettrodi erano separati da almeno 5 cm. Si aveva cura di rimuovere le creme. Il vettore di un soggetto, normalizzato per la statura, veniva riportato sul grafo RXc. I valori di R e Xc in Ohm venivano trasformati in Z score bivariati $Z(R)=(R-\text{media}R)/DS$ e $Z(Xc)=(Xc-\text{media}Xc)/DS$ come unità in deviazione standard (deviata normale standardizzata).

I pazienti disidratati e ricoverati venivano rivalutati in reparto, dopo 24 ore; venivano eseguiti prelievi di sangue venoso, per valutare la Copeptina, l'ematocrito e la creatinina. Si ripeteva anche l'analisi di bioimpedenza vettoriale standard tetrapolare e distale. Inoltre si valutavano i parametri vitali (pressione arteriosa sistolica e diastolica, frequenza cardiaca), si ricercava la presenza del turgore giugulare e veniva ricalcolato il punteggio di disidratazione della Scala di Bartoli. Venivano segnati il volume di infusione e diuresi delle 24 ore, per calcolare il bilancio idrico.

17.5 Analisi statistica

La distribuzione molto asimmetriche a destra di copeptina sono state ricondotte a distribuzione simmetrica log-normali con la trasformazione logaritmica in base 10.

Il confronto delle distribuzioni delle variabili continue considerate nel protocollo (log Copeptina, Scala di Bartoli, Pressione arteriosa sistolica, Pressione arteriosa diastolica, Frequenza cardiaca, Ematocrito, Sodiemia, Z(R), Z(Xc), Creatinina, eGFR) è stato condotto con il test t-Student.

La probabilità di rilevare una disidratazione è stata valutata con l'analisi di regressione logistica multipla a 6 fattori (log Copeptina, Pressione arteriosa sistolica, Z(R), Z(Xc), CKD, Sincope).

Per valutare l'utilità clinica di Copeptina, Z(R), Z(Xc) e PAS nella diagnosi di disidratazione è stata eseguita l'analisi con le curve ROC (Receiver-Operating Characteristic curve), con la stima dell'area sotto la curva (AUC), considerando la massima sensibilità associata al valore minimo di falsi positivi.

L'analisi vettoriale di bioimpedenza è stata condotta con test T^2 di Hotelling, per dati indipendenti e per dati appaiati.

I calcoli sono stati eseguiti con il Software statistico SPSS (Chicago, USA) (versione 16).

18. RISULTATI

18.1 Valutazione della disidratazione

La popolazione oggetto di studio era composta da 118 pazienti, 62 maschi e 56 femmine, di età superiore ai 50 anni che accedevano al Pronto Soccorso Centrale dell'Azienda Ospedaliera di Padova.

La popolazione aveva un'età media di 78 anni (con DS=11) e BMI di 24,11 Kg/m² (con DS=3.97). I pazienti reclutati erano stati suddivisi in due gruppi, disidratati e controlli, che includono rispettivamente 49 e 69 pazienti.

18.2 Distribuzione delle variabili in rapporto alla disidratazione

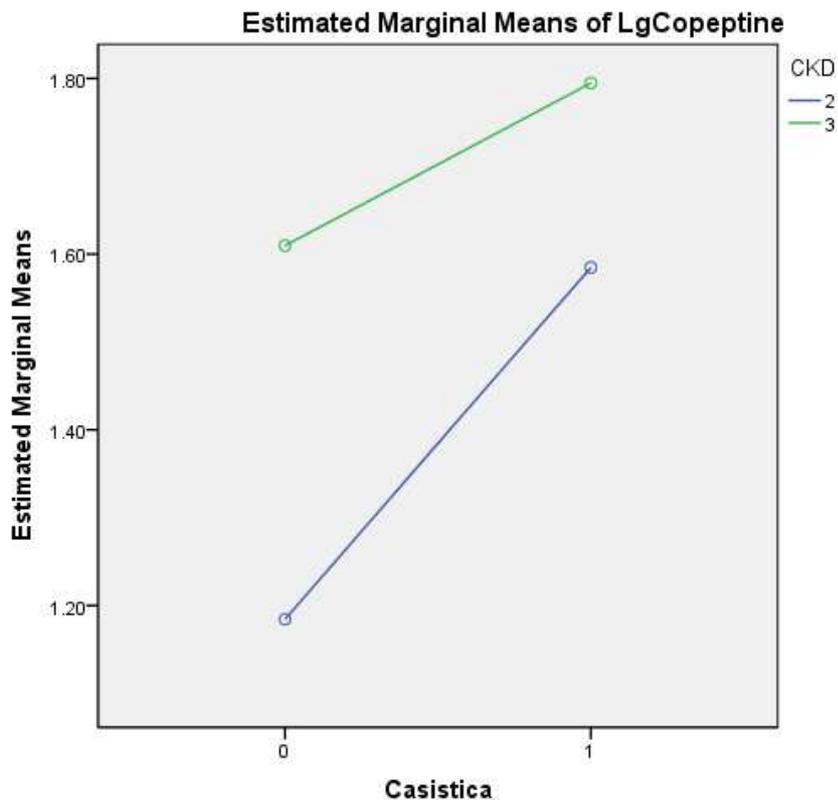
Come riportato in Tabella 13, le distribuzioni delle variabili per gruppi di idratazione 0 (controlli) e 1 (disidratati) differivano significativamente per il valore medio del log Copeptina, eGFR, PAS, Scala di Bartoli, Z(R) e Z(Xc). I valori medi di Ht, Na, Creatinina, PAD, FC non risultavano essere significativamente influenzati dallo stato idrico.

Tabella 13: *Distribuzione delle variabili in rapporto alla disidratazione (n: numerosità; M: media; DS: deviazione standard)*

	Disidratazione	N	M	DS	t	P
Ht [%]	0	69	39.59	5.26	-0.24	0.808
	1	49	39.84	6.20	-0.24	0.814
Na [mMol/L]	0	69	138.49	4.04	-1.84	0.068
	1	49	140.82	9.32	-1.64	0.106
Creatinina [mg/dL]	0	69	1.15	0.61	-1.78	0.078
	1	49	1.35	0.60	-1.79	0.077
eGFR [mL/min]	0	69	70.19	26.18	3.32	0.001
	1	49	54.75	22.96	3.39	0.001
log Copeptina	0	69	1.33	0.51	-3.99	0.000
	1	49	1.73	0.53	-3.96	0.000
PAS [mmHg]	0	69	130	23	2	0.044
	1	49	121	22	2	0.043
PAD [mmHg]	0	69	72	15	2	0.111
	1	49	67	15	2	0.113
FC [bpm]	0	69	83	21	-2	0.069
	1	49	90	19	-2	0.065
Scala di Bartoli	0	69	3	2	-6.98	0.000
	1	49	7	4	-6.38	0.000
Z(R)	0	69	-0.28	0.89	-4.66	0.000
	1	49	0.74	1.49	-4.30	0.000
Z(Xc)	0	69	-0.45	0.65717	-4.09	0.000
	1	49	0.21	1.11	-3.77	0.000

La classe di funzionalità renale (CKD 2 o 3) era risultata inversamente associata al livello di copeptina (Figura 23). Più precisamente nella CKD2 il valore medio di log Copeptina era pari a 1.29, e nella CKD3 il valore medio era 1.72 (P<0.001). Oltre allo stato idrico alterato, una funzionalità renale compromessa anche in maniera lieve determina aumento dei valori di copeptina.

Figura 23 Log Copeptina in rapporto alla funzionalità renale. Maggiore è la disfunzione renale, maggiori sono i livelli di copeptina



18.3 Regressione logistica multivariata

Come indicato dalla Tabella 14, in un modello di regressione logistica multivariata a 6 predittori erano risultate significative in ordine decrescente CKD, il Log Copeptina, Z(Xc) e Z(R). La PAS e la sincope non erano risultate significative.

Come si vede nella tabella, il modello multivariato indicava un contributo maggiore da parte della CKD rispetto le altre variabili.

Tabella 14: *Regressione logistica multivariata delle variabili CKD, Log Copeptina, Z(R), Z(Xc), PAS e sincope*

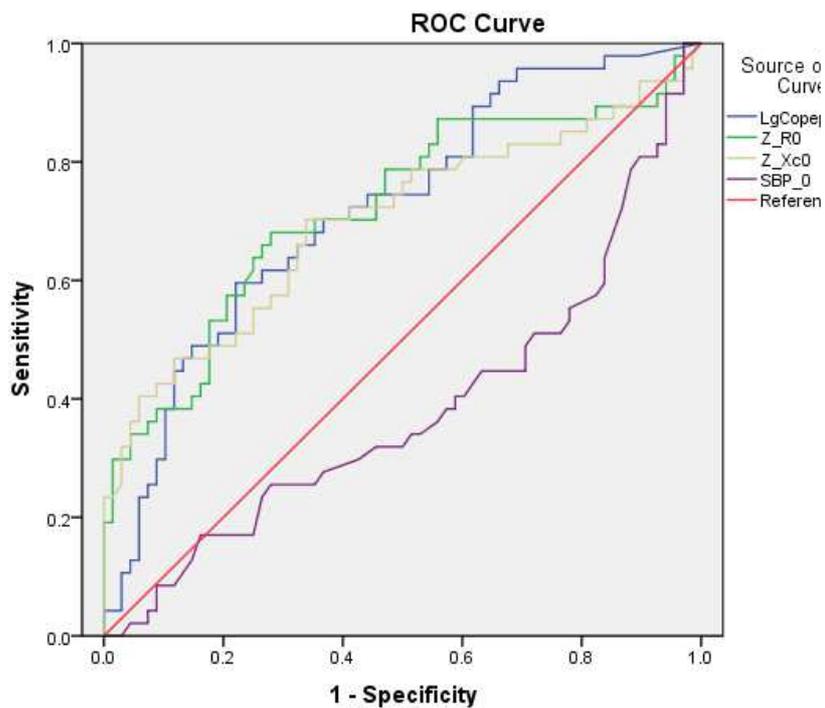
Variabili	OR	IC al 95%	P
CKD	4.0	1.41-11.30	0.009
log Copeptina	3.1	1.08-8.69	0.035
Z(Xc)	2.5	1.42-4.54	0.002
Z(R)	1.9	1.21-2.99	0.005
Sincope	1.80	0.56-5.76	0.013
PAS	1.0	0.98-1.03	0.755

18.4 Curva ROC

L'analisi delle curve ROC condotte sulle variabili Z(R), Z(Xc), log Copeptina e PAS aveva evidenziato efficienza moderata per Log Copeptina (AUC=0.72), Z(R) (AUC=0.72), Z(Xc) (AUC=0.70) e debole per PAS (AUC=0.62). Le due componenti del vettore impedenza Z(R) e Z(Xc) erano caratterizzate da un'efficienza diagnostica sovrapponibile Figura 24 .

La curva ROC di PAS si trova sotto la linea di identità poiché il basso valore di PAS viene interpretato come positivo.

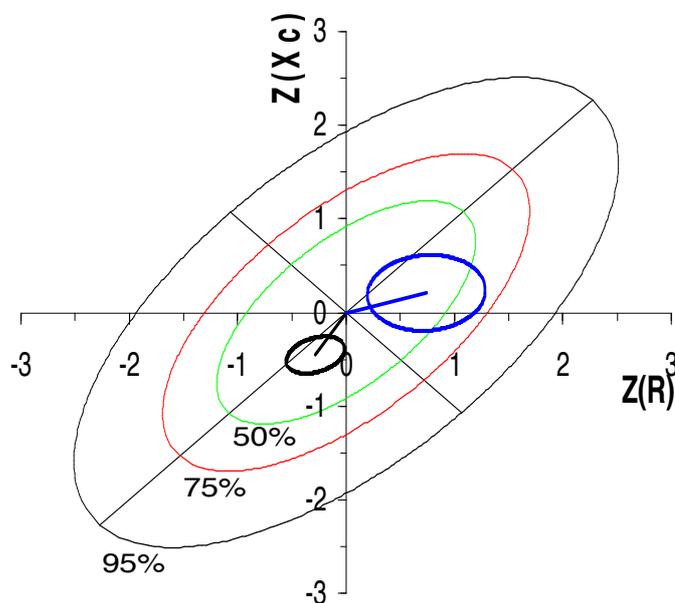
Figura 24 Curve ROC di LogCopeptina, Z_R0, Z_Xc0 e PAS



18.5 Analisi del Vettore Impedenza

L'analisi vettoriale di impedenza indicava una differenza significativa nella posizione dei vettori medi di disidratazione. Come si può vedere nella Figura 25, le ellissi di confidenza al 95% dei vettori medi erano separate, indicando una differenza statisticamente significativa ($T^2=33.2$). Il vettore medio nel gruppo disidratati risultava traslato verso l'alto parallelamente all'asse maggiore delle ellissi di confidenza, indicando una riduzione del volume di fluidi. Il vettore del gruppo di controllo cadeva all'interno dell'ellissi di tolleranza al 50%, rappresentando la posizione che dovrebbe raggiungere il vettore del gruppo disidratazione dopo trattamento infusivo.

Figura 25 *Ellissi di confidenza al 95% del vettore medio di impedenza nei due gruppi (Blu: disidratati, Nero: controlli). Il vettore medio nei soggetti disidratati risulta traslato verso l'alto, indicando una riduzione del volume di fluidi*



18.5.1 Migrazione del vettore impedenza dopo infusione

Dopo 24 ore di infusioni (600-2600 mL), il vettore impedenza era migrato in basso, in una regione intermedia fra la posizione iniziale e quella dei controlli, Figura 26. Le grandi dimensioni degli ellissi del gruppo di disidratazione rispetto all'ellisse dei controlli era dovuta alla variabilità degli stati di idratazione e dal volume di liquidi infuso. La posizione del vettore dei controlli può essere utilizzato come obiettivo per la correzione della disidratazione.

Figura 26 Migrazione del vettore disidratazione dopo 24 ore di infusioni (Blu: tempo 0; Fucsia: dopo 24 ore di infusione; Nero: controlli al tempo 0)

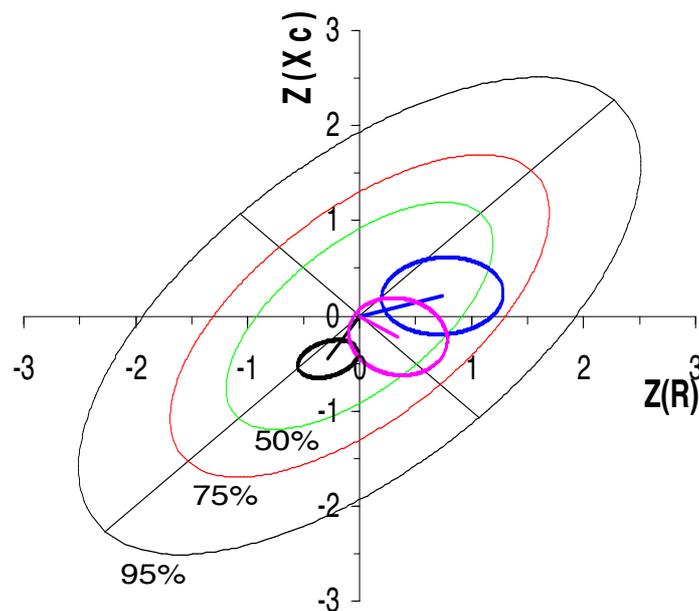
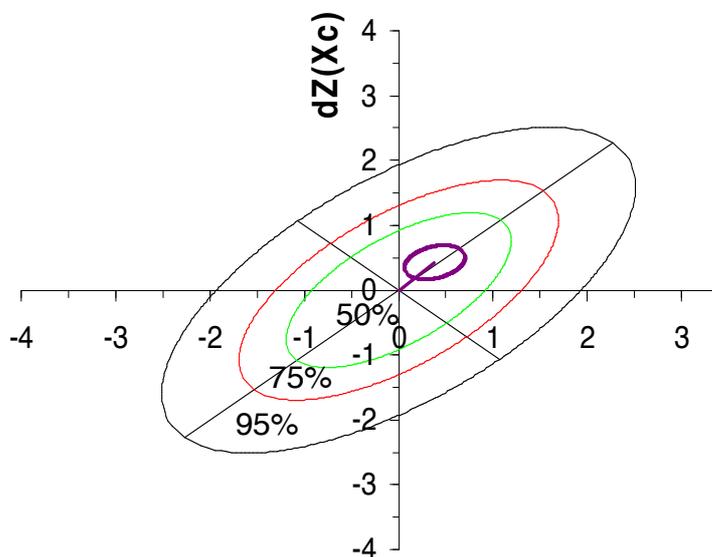


Figura 27 *Variazione del vettore impedenza dopo 24 ore di infusione. La variazione è significativa, poichè non include lo 0 (T^2 per dati appaiati pari a 20)*



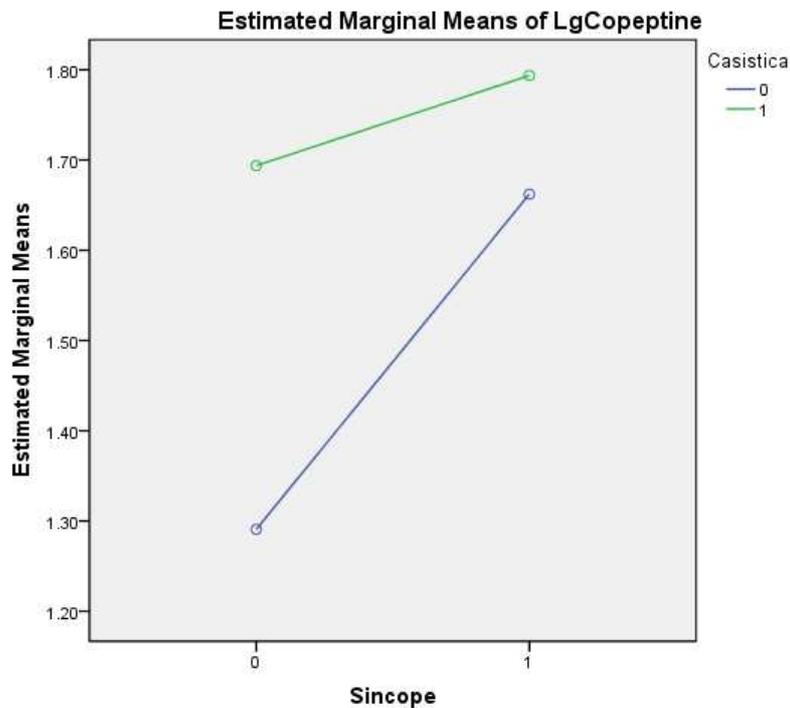
La BIVA è una metodica sensibile alle variazioni dell'idratazione dei tessuti molli, riuscendo a discriminare una condizione di deprivazione da una condizione di normalità. Inoltre, con l'analisi vettoriale era possibile osservare una migrazione del vettore del gruppo di disidratazione dopo un periodo di infusioni verso l'ellisse di confidenza al 95% corrispondente a normali condizioni idriche. Tuttavia, la BIVA non è in grado di quantificare il volume da infondere, nonostante sia possibile regolare il trattamento infusivo ponendo come obiettivo l'avvicinamento o il raggiungimento dei valori medi del vettore in condizioni di normalità. Gli ellissi del gruppo disidratazione, sia al tempo 0 che dopo periodo infusivo, presentano dimensioni maggiori rispetto all'ellisse dei controlli a causa dell'elevata variabilità dello stato di idratazione e dalle differenti quantità di volume di liquidi infuso

18.6 Sincope

Molti pazienti inclusi nello studio presentavano sincope come motivo d'accesso al Pronto Soccorso.

La sincope è un disturbo, la cui insorgenza è legata a numerose cause, tra cui disidratazione ed ipovolemia. Sospettando una possibile correlazione tra lo stato idrico e la comparsa di sincope, sono stati dosati e confrontati i livelli plasmatici di copeptina nel gruppo disidratati e nel gruppo controlli, in relazione alla presenza o meno di sincope.

Figura 30 *Log Copeptina associato alla presenza di sincope*



Si è notato come la copeptina fosse aumentata in presenza di sincope, indipendentemente dal tipo di sincope o dallo stato idrico di partenza come rappresentato in Figura 30. Nel gruppo di controllo, la copeptina aumentava significativamente in presenza di sincope (valori

normali del logaritmo della copeptina pari a 1,10). Quindi, le variazioni di copeptina non erano associate solo allo stato di idratazione.

In letteratura, non ci sono spiegazioni fisiopatologiche che dimostrino una relazione tra sincope e livelli anomali di copeptina. Gli elevati livelli di AVP e di copeptina potrebbero essere provocati da episodi di ipotensione, la quale, stimolando barorecettori carotidei che veicolano il segnale attraverso il nervo vago, causa la produzione ipotalamica di ormone antidiuretico. È tuttavia risaputo che la copeptina espliciti le proprie funzioni grazie al legame con diversi recettori, tra cui il recettore per l'ossitocina. L'interazione ligando-recettore potrebbe essere responsabile della vasodilatazione, con conseguente ipoperfusione cerebrale e comparsa di sincope. La copeptina potrebbe essere oggetto di ulteriori studi per conoscere approfonditamente la sua associazione con la sincope e per poterla utilizzare come marker diagnostico.

Nonostante la correlazione tra sincope e log Copeptina nella disidratazione, nella regressione logistica multivariata la sincope non risultava significativa escludendo la possibilità che essa fosse non è un fattore determinante nella valutazione della disidratazione.

CAPITOLO 4

LA BIVA NEL FOLLOW-UP

19. TRATTAMENTO SOSTITUTIVO DIALITICO

La dialisi è definita come la diffusione di molecole in soluzione attraverso una membrana semipermeabile lungo un gradiente elettrochimico [160]. L'obiettivo primario dell'emodialisi (HD) è quello di ripristinare il liquido intracellulare ed extracellulare che è il compito della funzione renale normale [161]

19.1 Principi teorici

La dialisi rimuove i prodotti finali del catabolismo azotato (e non solo), corregge le alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico e ristabilisce il compenso acido-base alterato dall'insufficienza renale. La dialisi non corregge le anomalie endocrine associate all'insufficienza renale e non previene le complicanze cardiovascolari [162].

L'*emodialisi*, come accennato precedentemente, si basa sui principi della diffusione di soluti attraverso una membrana semipermeabile. Il passaggio di prodotti metabolici di scarto avviene grazie al gradiente di concentrazione operante fra il letto vascolare del paziente e il dialisato. La quantità del soluto che diffonde aumenta in risposta a numerosi fattori, tra cui l'entità del gradiente di concentrazione (più elevato è il gradiente, maggiore sarà la velocità di diffusione), l'area di superficie della membrana e il coefficiente di trasporto di massa della membrana. Quest'ultimo è in funzione della porosità e dello spessore della membrana,

della dimensione dei soluti e delle condizioni di flusso ai due lati della membrana. In base alle leggi della diffusione, più una molecola possiede un elevato diametro molecolare, più lenta è la sua velocità di trasferimento attraverso la membrana. Una molecola piccola come l'urea (60 Da) avrà una *clearance* significativa, mentre molecole più grandi, come per esempio la creatinina (113 Da), vengono rimosse con minore efficienza.

Le prime membrane utilizzate per questo scopo erano costituite da semplice cellulosa, che oggi con sempre maggior frequenza viene sostituita da materiali sintetici, maggiormente biocompatibili. Si può definire la biocompatibilità come la capacità della membrana di attivare la cascata del complemento. Le membrane a base di cellulosa sono bioincompatibili per la presenza di gruppi idrossilici liberi sulla superficie delle membrane. Al contrario, le membrane sintetiche, come quelle in polisulfone, polimetilmetacrilato e poliacrilonitrile, sono maggiormente biocompatibili per l'assenza di questi gruppi [163].

Ultrafiltrazione (UF): è il moto convettivo dell'acqua e dei soluti in essa discolti secondo un gradiente di pressione causato da forze idrostatiche od osmotiche. In HD l'UF è resa possibile da una pressione negativa generata dal rene artificiale nel comparto del bagno di dialisi, detta pressione transmembrana (*transmembrane pressure*, TMP). La velocità di UF dipende dal gradiente pressorio.

Emofiltrazione: depura il sangue unicamente attraverso il processo convettivo, tramite il trascinarsi dei soluti assieme all'acqua secondo un gradiente pressorio.

Emodiafiltrazione (HDF): è data dall'uso simultaneo di dialisi e UF per ottenere la rimozione dal sangue sia dei soluti che dell'acqua.

Quando iniziare la dialisi

Ai suoi albori la dialisi veniva riservata solamente ai pazienti francamente uremici in pericolo immediato di vita. Da allora, la soglia a cui un paziente è sottoposto a dialisi si è andata progressivamente abbassando. Le linee guida americane K/DOQI e le linee guida europee propongono di iniziare la dialisi quando la GFR è < 15 ml/ min,

considerando l'eventuale presenza di sintomi. Indipendentemente da ciò, è consigliato iniziare, prima che la GFR raggiunga un valore di 6 ml/min. Le linee guida britanniche propongono di iniziare il trattamento sostitutivo quando la GFR è < a 10 ml/min [164].

19.2 Mortalità

I tassi di mortalità nei pazienti che presentano uremia sono più elevati che in molte patologie neoplastiche, con una sopravvivenza mediana complessiva inferiore ai sei anni, sebbene variabile con l'età. I dati dell'*UK Renal Registry* riportano le seguenti probabilità di sopravvivenza a cinque anni dall'inizio della terapia sostitutiva:

- 90% nei pazienti tra i 18 e i 34 anni di età;
- 70% nei pazienti tra i 45 e i 54 anni di età;
- 30% nei pazienti tra i 65 e i 74 anni di età;
- 20% nei pazienti con > 75 anni di età.

Queste percentuali sono molto più basse che nella popolazione generale. I tassi di mortalità nei soggetti con età compresa tra i 45 e i 54 anni sono circa 18 volte maggiori rispetto a quelli dei soggetti della stessa classe di età nella popolazione generale. Sia le comorbidità sia le complicanze dell'uremia incidono sulla sopravvivenza. I fattori di rischio principali sono:

- età avanzata;
- comorbidità;
- malnutrizione [165].

In particolare nei pazienti in dialisi cronica, la cosiddetta malnutrizione uremica (anche chiamata *protein-energy wasting* [PEW]) è un forte fattore di rischio per gli eventi avversi e la morte [166].

Le principali cause di morte nei pazienti dializzati, secondo i dati dell'*UK Renal Registry* (2011), sono:

- malattia cardiaca (22%);

- malattia cerebrovascolare (4%);
- infezioni (18%);
- neoplasia (8%)
- sospensione del trattamento (18%);
- altre cause(26%);
- causa non nota(4%).

20. MALNUTRIZIONE CALORICO-PROTEICA NELL'UREMICO

La malnutrizione calorico-proteica è una complicanza comune e un importante fattore predittore di morbilità e mortalità negli uremici in emodialisi continuativa, che interessa oltre il 14% di questi soggetti [167].

Di recente è stato introdotto il termine *protein-energy wasting* (PEW), per indicare una condizione caratterizzata da bassi livelli sierici di albumina o prealbumina, sarcopenia e perdita di peso [168]. L'evento terminale è rappresentato dalla cachessia uremica, definita come una complessa sindrome metabolica associata a comorbidità sottostanti e caratterizzata da perdita di massa muscolare con o senza perdita di massa adiposa.

La *Cachexia Society* ha proposto una definizione clinica basata sulla presenza dei seguenti criteri: malattia cronica sottostante e perdita di peso non intenzionale di oltre il 5% in 12 mesi o BMI < 20 Kg/m² con l'associazione di 3 o più dei seguenti 5 criteri: riduzione della forza muscolare, fatica, anoressia, perdita di indice di massa grassa (*fat-free mass index*), test biochimici anormali: aumento dei marker di infiammazione (proteina C reattiva, PCR), anemia (emoglobina < 12 g/dL), ridotta albumina sierica (3,2 g/dL) [169].

Nell'uremia come nelle altre malattie croniche associate a *wasting syndrome*, gli studiosi suppongono che le caratteristiche fisiopatologiche associate con la malnutrizione siano responsabili di mortalità a breve termine e rendano i fattori di rischio come l'obesità o l'ipertensione

praticamente irrilevanti per quanto riguarda il loro contributo alla mortalità. In altre parole, i pazienti in dialisi muoiono di morte precoce come conseguenza di PEW e non vivono così a lungo da poter morire di fattori di rischio associati ad eccessiva nutrizione.

Questa “ipotesi della discrepanza temporale” suggerisce che, nei pazienti in IRC con alto tasso di mortalità a breve termine, interventi che migliorino lo stato nutrizionale e prevengano o correggano la perdita proteica e la sarcopenia hanno il potenziale di migliorare la sopravvivenza, allo stesso modo degli interventi convenzionali come il trattamento dell’ipertensione, dell’ipercolesterolemia o dell’obesità [168].

La prevalenza di MCP nei pazienti dializzati si attesta tra il 23 ed il 76%; tale variabilità è dovuta presumibilmente a diversi fattori come l’età, le comorbidità e la qualità della terapia dialitica. I meccanismi che conducono alla malnutrizione sono complessi e non sono stati completamente identificati; la diagnosi di malnutrizione, intesa come scorretto introito, è profondamente forviante e può portare ad una grave miss-diagnosi poiché suggerisce che il problema potrebbe essere superato semplicemente fornendo più cibo o modificando la composizione della dieta. Per tale motivo nel paziente affetto da IRC è più corretto parlare di malnutrizione calorico-proteica intesa come la perdita di proteine muscolari e di deposito associati spesso ad una riduzione della capacità funzionale dell’individuo.

Nei bambini e negli adulti affetti da malnutrizione grave, molte delle complicanze secondarie al quadro malnutritivo (anemia, patologie ossee, alterazioni dell’equilibrio idro-elettrolitico) possono essere migliorate quando le proteine e l’azoto vengono integrate con la dieta [168]. Quando queste complicanze si verificano nei pazienti con malattia renale all’ultimo stadio, esse non sono semplicemente secondarie ad una dieta carente e scorretta.

Il primo passo per affrontare questa questione è stabilire se esista qualche altra anomalia nei pazienti con malattia renale che impedisca loro di utilizzare in maniera efficace i nutrienti della dieta.

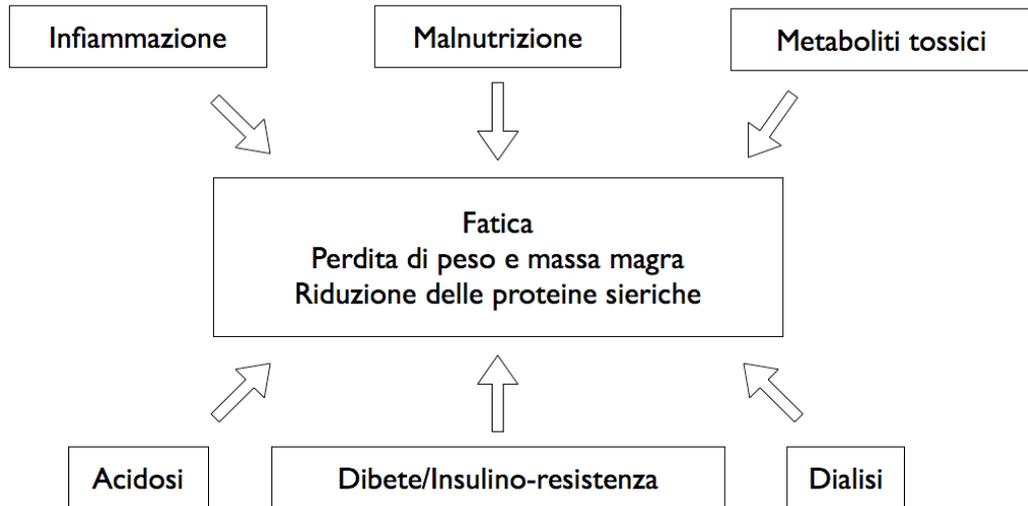
Normalmente la risposta alla restrizione calorica consiste nella riduzione del catabolismo degli aminoacidi e di conseguenza porta alla riduzione di urea e azoto. Ai limiti di questa risposta adattativa, viene attivato un altro meccanismo che consiste nella riduzione della degradazione proteica e alla stimolazione dell'anabolismo [170]. Queste risposte adattative servono per mantenere un adeguato pull proteico totale e, sempre che non vi sia una grave restrizione alimentare, di solito sono sufficienti per prevenire la perdita di proteine corporee. Fortunatamente, i pazienti con malattie renali non complicate, tra cui i soggetti con sindromi nefrosiche, possono attivare questi stessi adattamenti per mantenere l'equilibrio proteico e la massa magra per lunghi periodi [171,172].

Tuttavia, quando si rende necessaria la dialisi, la quantità di proteine e di energia necessaria per raggiungere l'equilibrio di proteine aumenta nettamente; non è noto se queste risposte adattative siano efficaci nel paziente con malattia renale in stadio terminale per prevenire un catabolismo eccessivo [173].

20.1 Meccanismi

Studi sperimentali in cui veniva ricreata una condizione di uremia ed indagini in pazienti con insufficienza renale di grado avanzato, hanno suggerito diversi meccanismi che possono spiegare le anomalie che conducono ad un quadro di malnutrizione (Figura 31).

Figura 31 *Meccanismi di insorgenza di malnutrizione calorico-proteica nell'uremico*



In primo luogo l'acidosi metabolica è comune nell'insufficienza renale e agisce stimolando la distruzione irreversibile degli aminoacidi essenziali a catena ramificata. Inoltre, accelera la degradazione delle proteine, in particolare le proteine muscolari [174,175].

Una dieta inadeguata o una malnutrizione “vera” raramente conducono ad un quadro di fatica, perdita di massa magra e riduzione delle proteine sieriche. Più facilmente queste conseguenze sono dovute a dei meccanismi stimolati dall'insufficienza renale che creano uno stato di catabolismo. L'aumento della distruzione delle proteine muscolari è dovuta all'attivazione del sistema proteolitico ubiquitina-proteasoma, il principale sistema che degrada la maggior parte delle proteine in tutte le cellule, comprese le cellule muscolari [176,177].

Recentemente si è dimostrato come la correzione dell'acidosi nei pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale cronica sopprime il sistema ubiquitina-proteasoma e porti ad un netto guadagno di peso corporeo [178]. Ci sono anche le prove che l'acidosi contribuisce al basso livello di albumina sierica nei pazienti in dialisi [179,180]. L'acidosi in caso di

insufficienza renale, quindi, potrebbe contribuire in modo sostanziale allo sviluppo del quadro di malnutrizione calorico-proteica. L'infiammazione è un'altra condizione importante in questi pazienti e contribuisce allo stato catabolico. Nei pazienti in insufficienza renale in stadio finale, i livelli circolanti di citochine sono alti [180,181], anche se le fonti di infiammazione in questi pazienti non sono pienamente comprese.

Kaysen *et al.* hanno valutato il contributo delle proteine di fase acuta sui cambiamenti dell'albumina sierica in pazienti ben selezionati sottoposti ad emodialisi [182,183]. I risultati evidenziano che livelli elevati di proteine della fase acuta, come la ceruloplasmina, predicono il calo dell'albumina nel mese successivo. La somministrazione di TNF- α (e altre citochine) nei topi stimola la degradazione delle proteine nei muscoli, ma è difficile assegnare questa risposta all'azione di una singola citochina [184,185].

Un'altra causa della malnutrizione calorico-proteica nel paziente in IRC è la resistenza all'azione anabolizzante dell'insulina. Sperimentalmente, un diabete mellito acuto provoca la perdita rapida di peso corporeo e massa muscolare a causa dell'attivazione del sistema proteolitico ubiquitina-proteasoma nel muscolo [186]. Queste risposte cataboliche sono rapidamente reversibile grazie all'insulina, ma sono indipendenti dal livello di acidosi secondaria al diabete [187].

Una quarta causa di malnutrizione calorico-proteica nei pazienti con malattia renale all'ultimo stadio è la stessa procedura di dialisi. Il contatto del sangue di adulti normali con le membrane di dialisi può stimolare il catabolismo proteico muscolare [188]. Una decina di anni fa Ikizler e Hakim hanno verificato queste affermazioni, quantificando le proteine totali corporee ed il turnover proteico in pazienti stabili dializzati con membrane di dialisi moderne. È stato confermato il dato riportato da Gutierrez, ovvero che la dialisi provocava una degradazione delle proteine tra cui quelle muscolari [189].

Si può infine supporre che le condizioni ESRD-associate (anomalie di peso, massa muscolare e proteine sieriche) siano causate dalla quantità

di prodotti di scarto che non vengono eliminati, ma bensì accumulati in questi pazienti [190].

Possiamo schematizzare le cause che portano ad uno stato di malnutrizione calorico-proteica nei pazienti in HD nella seguente tabella (Tabella 15) [190]:

Tabella 15: *Fattori che causano malnutrizione nell'uremico*

Fattori che aumentano il fabbisogno di nutrienti	
Alterazioni metaboliche	Alterato metabolismo di aminoacidi e lipidi, ridotta tolleranza al glucosio, iperparatiroidismo, acidosi metabolica, deplezione di carnitina, aumento dell'attività di citochine, uremia
Comorbidità	Malattie cardiovascolari, sepsi, infiammazione
Fattori che diminuiscono l'apporto alimentare	
Anoressia	Nausea, fatica, mutamenti del gusto, anemia
Disturbi gastrointestinali	Chelanti del fosforo, ipoalbuminemia, antibiotici, gastroparesi uremica
Fattori psicosociali ed economici	Depressione, ansia, ignoranza, solitudine, abuso di alcol, di farmaci.

20.2 Valutazione multi-dimensionale dello stato di nutrizione in dialisi

Visto il valore prognostico della malnutrizione nei pazienti con IRC, negli ultimi anni uno sforzo particolare è stato fatto per definire un corretto *assessment* nutrizionale e per individuare l'approccio clinico e strumentale più idoneo ad evidenziare le condizioni di iponutrizione specie in fase precoce. Le indagini sullo stato di nutrizione richiedono uno studio combinato dei segni clinici, del bilancio energetico, della stima della massa magra e della massa adiposa, del rilievo dei parametri antropometrici e della determinazione degli indici bioumorali di malnutrizione [191,192].

Valutazione clinica

I singoli marcatori nutrizionali non sono sensibili, non riflettono adeguatamente lo stato nutrizionale e variano ampiamente da persona a persona. Pertanto l'accertamento dello stato nutrizionale richiede l'interpretazione di una serie di parametri clinici e biochimici.

- *Peso corporeo.* Va adeguato alla valutazione dello stato di idratazione. Peso corporeo corrente e abituale, variazione del peso e dell'indice di massa corporea (BMI [*Body Mass Index*] = peso in Kg / altezza in m²) sono tutti parametri usati per accertare lo stato nutrizionale. Una perdita di peso inspiegabile del 5-10% o un BMI non ottimale indicano entrambi un aumento del rischio di malnutrizione. Un controllo regolare del peso secco è perciò essenziale per mettere in luce cambiamenti del peso corporeo nel corso del tempo (Tabella 16).

Tabella 16: *Classificazione della perdita di peso*

Periodo	Perdita di peso significativa	Perdita di peso grave
1 settimana	1-2%	2%
1 mese	5%	5%
3 mesi	7,5%	7,5%
6 mesi	10%	10%

- *Composizione corporea.* L'antropometria misura la composizione corporea (accumuli di massa di grasso o massa magra) con il plicometro e il metro lineare, comunemente usati per misurare la circonferenza brachiale (*mid upper arm circumference*, MUAC) e lo spessore della plica tricipitale (*triceps skinfold*, TSF). Attraverso queste misure si può poi calcolare la circonferenza muscolare brachiale (*mid arm muscle circumference*, MAMC). La misurazione dello spessore delle pliche cutanee permette una valutazione dell'adipe sottocutaneo che rappresenta circa il 30% delle riserve di grasso. L'affidabilità di tale indice antropometrico si basa sull'assunzione che il rapporto tra grasso sottocutaneo e grasso totale sia costante e che lo spessore dei siti misurati sia il più rappresentativo dello spessore medio dell'adipe sottocutaneo. Per il confronto con i valori standard si devono utilizzare le tabelle antropometriche per i pazienti affetti da insufficienza renale. Le valutazioni seriali sono di maggior utilità per rilevare variazioni della massa muscolare o del grasso corporeo [190].
- Altre misure dello stato nutrizionale sono l'impedenza bioelettrica vettoriale (*bioelectrical impedance vector analysis* BIVA), l'assorbimento a raggi X a doppia energia (DXA) e la risonanza magnetica [190]. La BIA vettoriale ha raggiunto l'attuale caratterizzazione di metodo non invasivo, poco costoso, di semplice esecuzione in qualsiasi contesto clinico, riproducibile e adatto alla routine. La DEXA è il metodo di riferimento per

misurare la densità dell'osso e metodo accettabile per la misura del tessuto molle. La risonanza magnetica viene usata per differenziare il grasso viscerale dal sottocutaneo e per differenziare il tessuto molle magro muscolare dal magro viscerale e degli organi. Queste ultime due tecniche sono fondamentali nella validazione delle tecniche non invasive, ma non possono essere eseguite in tutti i soggetti a causa di radiazioni, limiti di peso o necessità di collaborazione. Inoltre la loro accuratezza risente dello stato di idratazione tissutale e della quantità di grasso [193,194].

- *Accertamento funzionale*. Riguarda le attività di vita quotidiana e l'attività fisica di base (per es. salire le scale o camminare). La forza muscolare può essere misurata usando un dinamometro a presa manuale [190].
- *Accertamento globale soggettivo (subjective global assessment, SGA)*, creato da Detsky per identificare i gruppi di rischio nutrizionale nella chirurgia gastrointestinale [195]. Tuttavia, oggi è considerato uno standard di valutazione dello stato nutrizionale, ed è usato in vari gruppi di pazienti, dai pazienti con insufficienza renale (accettato dal *Kidney Disease Outcome Quality Initiative Guidelines*, che dal 2000 ha raccomandato l'uso del GSA per la valutazione dello stato nutrizionale di questi pazienti ai pazienti oncologici [196,197]. L'SGA è composto da una prima parte anamnestica e da una seconda di esame obiettivo. La prima parte comprende 4 criteri, include perdita di peso nei precedenti 6 mesi, sintomi gastro-intestinali come nausea, vomito, diarrea e anoressia, tipo di apporto dietetico, capacità funzionali. L'esame obiettivo include tre items: perdita di grasso sottocutaneo, perdita di massa muscolare, presenza di edema e/o ascite. I pazienti vengono classificati in tre categorie: A (ben nutrito), B (moderatamente malnutrito) e C (severamente malnutrito). Sono in uso vari formati di SGA, per ognuno dei quali l'accertamento è basato sull'osservazione eseguita da un operatore sanitario e sulle risposte del paziente.

- *Apporto alimentare.* Nell'accertamento dello stato nutrizionale devono essere compresi il regime dietetico attuale e quello precedente, recenti variazioni dell'appetito o dell'assunzione di cibo, le preferenze e le avversioni alimentari.

Parametri biochimici

Tra i parametri ematochimici che possono indicare uno scarso apporto nutrizionale, vi sono i livelli sierici di urea, albumina, potassio e fosfato. Concentrazioni ridotte di creatinina protratte nel tempo possono riflettere una riduzione di massa muscolare, mentre una diminuzione del colesterolo può essere il risultato di un'assunzione energetica inadeguata.

Albumina. È un buon predittore di mortalità associata all'IRT (insufficienza renale terminale). Una singola misurazione in qualsiasi momento dopo l'inizio della dialisi è fortemente correlata con la sopravvivenza. Per i livelli sierici di albumina < 2,5 g/dL il rischio di morte è 20 volte maggiore se confrontato con livelli > 4g/dL. Anche coloro che hanno livelli nella norma (3,5-4 g/dL) presentano un incremento della mortalità due volte maggiore rispetto a valori tra 4 e 4,5 g/dL. L'albumina richiede tuttavia un'interpretazione attenta perché può essere influenzata sia dallo stato di idratazione sia da una fase infiammatoria acuta (trauma, chirurgia, infezione). Il pool esteso e l'emivita di 14-20 giorni rendono l'albumina relativamente insensibile ai cambiamenti rapidi dello stato nutrizionale [190]. È possibile che l'associazione albumina sopravvivenza non sia mediata dallo stato nutrizionale, ma dalla forte correlazione tra infiammazione e mortalità, dato che in corso di infiammazione la riduzione di albumina rappresenta una risposta negativa di fase acuta (in contrasto con l'innalzamento della proteina C reattiva [PCR]) [198]. Uno studio condotto da de Mutsert *et al.* riporta che il rischio di mortalità associato a bassi livelli di albumina potrebbe essere parzialmente spiegato dai livelli di PCR, ma meno dal

tasso di catabolismo proteico o dal punteggio SGA [199]. Infatti i pazienti anoressici che non presentano segni di infiammazione o cachessia possono avere normali livelli sierici di albumina [200].

Prealbumina. Ha un'emivita più breve di quella dell'albumina, è presente in quantità minore rispetto a questa ed è maggiormente influenzata dalla fase infiammatoria acuta e dall'anemia. I suoi livelli sierici aumentano nell'insufficienza renale cronica a causa di una riduzione del catabolismo e dell'escrezione, delle variazioni della volemia e dell'interazione con una quantità maggiore di proteina legante il retinolo. Non è quindi un marcatore funzionale utile.

Transferrina. Non è un buon indicatore dello stato nutrizionale nell'IRT poiché i suoi livelli sierici aumentano in concomitanza con la carenza di ferro e si riducono separatamente nell'uremia, durante la fase infiammatoria e in presenza di proteinuria.

Creatinina sierica. Deriva prevalentemente dal catabolismo muscolare. I suoi livelli sierici variano in relazione con il sesso, l'etnia, le misure corporee e l'assunzione di proteine animali con la dieta.

Urea. Deriva dalla degradazione delle proteine, ma i suoi livelli ematici sono influenzati dalla dieta, dallo stato di idratazione e dalla diuresi. Nell'IRT un livello di urea < 20 mmol/L può indicare un apporto di proteine inadeguato ed è correlato con una prognosi negativa. Tuttavia, il tipo di proteine consumate, il grado di anabolismo, la funzione renale residua e la dose dialitica possono influenzare anche il livello di urea.

Profilo lipidico. Bassi livelli di colesterolo plasmatico sono stati associati ad aumento della mortalità, essendo indicatori indiretti di un insufficiente apporto di proteine ed energia.

Proteina C reattiva (PCR). Studi recenti evidenziano, inoltre, uno stretto intreccio tra infiammazione, rilevata tramite PCR, e malnutrizione; probabilmente a causa dello stato catabolico che l'infiammazione può innescare [190].

20.3 Effetto della composizione corporea sulla mortalità dell'uremico

Un aumento di BMI nei pazienti sottoposti a trattamento dialitico ha un effetto protettivo. Tale effetto può essere associato con la quantità superiore di massa grassa in questi soggetti. Questo sembra essere contraddittorio, poiché il tessuto adiposo, in particolare il grasso viscerale, ha capacità proinfiammatorie. Anche se il tessuto grasso è legato all'infiammazione nella popolazione generale, nei pazienti in dialisi può essere associato la secrezione relativamente maggiore di citochine-anti-infiammazione, come l'adiponectina, rispetto a molecole pro-infiammazione [201].

Non vi è alcuna differenza di marcatori plasmatici infiammatori (IL-6, TNF- α e CRP) nei soggetti con diverse proporzioni di grasso corporeo [202]. Un numero limitato di studi ha esaminato il contributo relativo della massa grassa (FM) e della massa magra (LBM) per gli esiti clinici nei pazienti insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi [203, 204]. Alcuni di questi studi hanno suggerito che l'effetto protettivo di un alto BMI è legato alla maggiore FM [205].

Recenti scoperte suggeriscono che sono il tipo e la distribuzione del grasso piuttosto che la sua quantità totale a svolgere un ruolo nella determinazione del rischio [206]. In particolare l'accumulo di grasso addominale è un fattore di rischio di mortalità, poiché è una fonte di adipochine pro-infiammatorie [207]. Sia la leptina che la visfatina sembrano giocare un ruolo nella malattia cardiovascolare e nelle disfunzioni endoteliali e recettori di queste adipochine sono altamente espressi nelle placche aterosclerotiche [208-211].

Ramkumar *et al.* tuttavia, suggerisce che l'effetto protettivo del BMI nella popolazione emodialitica è attribuito alla più alta quantità di massa magra [212]. Huang *et al.* ha riportato che basse circonferenze del braccio, che rappresenta un surrogato del LBM, ed un basso spessore della plica cutanea del tricipite, indicatore di FM, sono ognuno associato con una maggiore mortalità per qualsiasi causa nei pazienti in emodialisi [213]. Tuttavia, il vantaggio di sopravvivenza dovuto all'aumento della FM sembra essere superiore a quello della LBM [214].

Numerosi studi in letteratura evidenziano come la malnutrizione calorico-proteica abbia un impatto epidemiologico rilevante nella popolazione in trattamento sostitutivo dialitico. Per cui una sua attenta e precoce valutazione è di significativa importanza. Tuttavia i metodi tradizionali, fino ad ora utilizzati, per valutare lo stato nutrizionale e la composizione corporea sopra elencati, come i parametri biochimici, il rapporto peso-altezza e l'antropometria, sono forieri di errori interpretativi nel paziente in dialisi perché "confusi" dalle variazioni dello stato d'idratazione. Un recente studio sottolinea che i metodi fino ad oggi utilizzati per valutare lo stato nutrizionale e lo stato volumetrico del paziente in emodialisi rimangono controversi [167].

In quest'ambito, come dimostrato dal precedente studio condotto dal nostro gruppo, la Bioimpedenza Vettoriale può diventare una conveniente ed economica metodica per valutare precocemente le variazioni dello stato nutrizionale dei pazienti in emodialisi.

21. LA BIA VETTORIALE IN EMODIALISI

I metodi usati per valutare lo stato nutrizionale e lo stato idratativo nei pazienti in emodialisi cronica rimangono controversi [215]. Dal 1990 al 2003, circa 1600 articoli sono stati pubblicati utilizzando le varie metodiche BIA. Il metodo RX_c Grafo è stato impiegato per identificare il pattern di distribuzione bivariata dei vettori medi (ellissi di confidenza del

95% per peso, razza, età e BMI) e vettori di impedenza individuali (ellissi di tolleranza al 50%, 75% e 95%) di 10222 adulti sani (5261 uomini e 4961 donne) suddivisi per sesso, etnia (bianchi non ispanici, neri non ispanici e messicani americani), classi di età (20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 anni) e BMI (19-24,9, 25-29,9, 30-34,9 Kg/m²) [216].

Per quanto riguarda l'utilizzo di questa metodica nei pazienti con alterato stato idratativo e nutrizionale, in letteratura si trovano alcuni studi condotti con metodiche BIA vettoriale su pazienti anziani, con anoressia nervosa, con COPD (malattia polmonare cronica ostruttiva), neoplastici e in dialisi cronica [215,217-220]. Tuttavia si tratta spesso di studi preliminari e sono necessari ulteriori studi per confermare l'utilizzo di questa tecnica in altre forme di malnutrizione proteico-calorica e giustificare l'inserimento di variabili BIA nelle equazioni utilizzate per predire BMR (*basal metabolic rate*) in ambito clinico [218].

L'uso clinico della BIA vettoriale in emodialisi focalizza attualmente l'attenzione su due principali campi; in primo luogo il *management* dei fluidi extracellulari (peso secco) e in secondo luogo la valutazione dello stato nutrizionale.

L'iperidratazione è frequente nei pazienti in dialisi. Nel corso della valutazione clinica del peso secco si verificano frequentemente crisi ipotensive, risultanti in eventi avversi, come crampi, vertigini e fatica/astenia. Una valutazione non clinica del peso secco è veramente Un recente studio evidenzia come questo metodo possa diventare un sistema economico e conveniente per stimare il peso secco nei pazienti in HD [222].

Lo stato nutritivo è fortemente correlato a morbilità e mortalità nel paziente in dialisi. Molti dei metodi standard utilizzati per la valutazione dello stato nutrizionale possono essere applicati ai pazienti con insufficienza renale, sebbene alcuni di questi parametri possano venire alterati dallo stato uremico. La BIA vettoriale, come dimostrato dal precedente studio eseguito dal nostro gruppo di ricerca, si presta bene a valutare, oltre allo stato idratativo, lo stato nutrizionale del paziente in HD,

ben correlandosi alla scala di valutazione SGA (anche in quei casi in cui *markers* bio-umoral di nutrizione misconoscono forme di malnutrizione moderate).

22. SCOPO DELLO STUDIO

Identificare una condizione di malnutrizione è un presupposto fondamentale nella corretta gestione del paziente in emodialisi cronica.

Dall'anno 2000 il *National Kidney Foundation Kidney Disease/dialysis Outcomes and Quality Initiative* (K/DQOI) raccomanda l'uso del *Subjective Global Assessment* (SGA) come strumento di valutazione dello stato nutrizionale nei pazienti in emodialisi. In questa categoria di pazienti la valutazione dello stato nutrizionale è tuttavia inficiata da frequenti e inevitabili cambiamenti dello stato idratativo. A causa di tali cambiamenti, una stessa quantità di tessuto molle può risultare aumentata o diminuita in presenza di stati idratativi differenti; lo stato idratativo, inoltre, non può essere valutato dall'SGA.

Nello studio precedente, Piccoli *et al.* (2013) hanno dimostrato che la BIVA è un potenziale strumento per valutare lo stato d'idratazione e nutrizione del paziente in emodialisi cronica. In questo studio si è inoltre dimostrato che la distribuzione del vettore impedenza è associata con la classificazione SGA di nutrizione.

Lo scopo del presente studio è:

- Stimare il rischio di mortalità a 24 mesi dei pazienti appartenenti allo studio precedente.
- Valutare se esista una relazione statisticamente significativa tra lo stato idratativo e nutrizionale, misurati tramite BIVA, e mortalità.
- Valutare se esista una relazione statisticamente significativa tra stato nutrizionale, misurato tramite SGA, e mortalità.

23. MATERIALI E METODI

23.1. Protocollo di studio

Sono stati rivalutati i 130 pazienti che avevano preso parte al precedente studio, condotto nel periodo marzo-luglio 2011. Tali pazienti erano in trattamento sostitutivo emodialitico cronico trisettimanale della durata di 3 o 4 ore presso l'azienda Ospedaliera di Padova per il periodo suddetto.

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: il gruppo dei vivi e il gruppo dei deceduti. Per i pazienti deceduti si sono riportate la data di exitus, per poter calcolare l'età dialitica e i mesi di sopravvivenza rispetto la fine del precedente studio. Quelli ancora in vita, invece, hanno preso parte allo studio.

Dei 130 pazienti del precedente studio, 84 sono risultati viventi e 46 deceduti; tra i pazienti in vita 6 sono stati sottoposti al trapianto di rene e 2 a dialisi peritoneale; i rimanenti 76 sono tuttora in trattamento sostitutivo emodialitico trisettimanale (14 pazienti presso l'Ospedale centrale, 49 presso l'Ospedale Sant'Antonio e 10 presso l'Ospedale dei Colli).

Il consenso informato è stato ottenuto da tutti i pazienti, prima della partecipazione allo studio.

Si sono raccolti i seguenti dati anamnestici:

- L'età dialitica;
- La causa che ha condotto il paziente al trattamento sostitutivo dialitico;
- La presenza di eventuali comorbilità, come diabete, cardiopatia ischemica o ipertensiva, arteriopatia obliterante degli arti inferiori e ictus;

Per ogni paziente, inoltre, sono state eseguite le seguenti indagini:

- Misurazione del peso corporeo (kg) pre-dialisi e al termine della seduta dialitica, tramite scala calibrata del letto a bilancia con un'accuratezza di 0,1 Kg;
- Determinazione del Body Mass Index (BMI) (kg/m^2) pre- e post-dialisi, calcolato come peso diviso la statura al quadrato;
- Valutazione dei valori sierici di albumina, emoglobina (Hb), proteina C reattiva (PCR), leucociti e linfociti mediante tecniche laboratoristiche standard;
- Analisi di bioimpedenza vettoriale pre- e post seduta dialitica (HD).
Tutte le misure di bioimpedenza sono state eseguite usando analizzatore BIA 101, Akerns, Firenze. Sono state rilevate le componenti del vettore impedenza (Z), resistenza (R) e reattanza (Xc). I valori sono stati normalizzati per la statura dei pazienti (R/H e Xc/H). R/H e Xc/H sono state standardizzate statisticamente, sottraendo la media e dividendole per la deviazione standard (DS) della popolazione di riferimento, ovvero $Z(R/H) = (R/H - R/H_{\text{media}}) / DS$ e $Z(Xc/H) = (Xc/H - Xc/H_{\text{media}}) / DS$. I dati ottenuti sono stati riportati in un grafo Z-score. Il grafo Z-score è caratterizzato da tre ellissi di tolleranza (50%, 75% e 95%) centrate sullo zero, con assi adimensionali Z(R/H) e Z(Xc/H), a valori multipli della DS della popolazione, con scala nel range ± 4 . Le misurazioni sono state eseguite su pazienti in posizione supina da almeno 5 minuti. Gli elettrodi sono stati posizionati secondo la tecnica standard tetrapolare distale, la quale prevede il posizionamento di due coppie di elettrodi cutanei adesivi su mano e piede opposti alla fistola, mantenendo una distanza di 5 cm fra gli elettrodi. Durante l'esecuzione del test il soggetto ha collocato arti superiori e inferiori in posizione abdotta di 30°.
- L'ultrafiltrazione (UF) totale è stata definita come la differenza tra il peso finale e il peso all'inizio della seduta dialitica.
- Il carico di liquidi accumulato durante il periodo inter-HD è stato definito come la differenza tra il peso prima della dialisi e il peso alla fine della seduta precedente.

- Lo stato nutrizionale è stato valutato usando il Subjective Global Assessment (SGA) con classificazione dei pazienti in 3 gruppi:

- A/0 ben nutrito,
- B/1 moderatamente malnutrito
- C/2 gravemente malnutrito.

L'SGA è composto da una prima parte anamnestica e una seconda parte di esame obiettivo (Tabella 17). Nella prima parte il paziente viene interrogato riguardo le seguenti 4 voci:

- perdita di peso nei precedenti 6 mesi,
- modificazione dell'apporto alimentare (eventuali cambiamenti, tipo di cambiamento e durata del cambiamento),
- sintomi gastro-intestinali (presenza di nausea, vomito, diarrea, anoressia; durata e frequenza),
- capacità funzionali (stato motorio del paziente, eventuali cambiamenti nelle capacità di deambulazione).

L'esame obiettivo è volto ad indagare l'eventuale instaurarsi delle seguenti condizioni:

- perdita di grasso sottocutaneo
- perdita di massa muscolare
- presenza di edema e/o ascite.

Tabella 17: Subjective Global Assessment

Subjective Global Assessment			
Nome e Cognome:		Sesso:	
Età:			
ANAMNESI	A	B	C
PESO Peso abituale: ... Peso attuale: ...			
Cambiamento ultimi 6 mesi Chili persi: ... % di perdita di peso: ... Perdita < 5%	*		
Perdita 5-10%		*	
Perdita >10%			*
Cambiamento di peso nelle ultime 2 settimane: circa ...	*		
Nessun cambiamento			
Aumento	*		
Nessun cambiamento, ma al di sotto del peso abituale		*	
Peso perso			*
APPORTO ALIMENTARE	*		
Nessun cambiamento; introito adeguato			
Nessun cambiamento; introito inadeguato		*	
Cambiamento Durata del cambiamento: ...		*	
Dieta sub ottimale			
Dieta fluida		*	
Liquida ipocalorica			*
Digiuno			*
SINTOMI GASTROINTESTINALI			
Frequenza (nessuno, spesso, continuo) Durata (<2 sett, >2 sett)			
Nausea	*		
Nessuno o intermittente			
Vomito		*	
Alcuni (> 2 settimane)			
Diarrea			*
Tutti (> 2 settimane)			
Anoressia			
CAPACITA' FUNZIONALE			
Durata del cambiamento: ...			
Nessuna disfunzione	*		
Difficoltà nella deambulazione		*	
Allettato			*
Cambiamento nelle ultime 2 settimane	*		
Aumento			
Nessun cambiamento		*	
Riduzione			*

ESAME OBIETTIVO	A	B	C
Grasso sottocutaneo			
Sotto gli occhi	Area leggermente sporgente		Area depressa, vuota, occhiaie.
Tricipite	Largo spazio tra le dita		Piccolo spazio tra le dita o dita a contatto.
Bicipite	Largo spazio tra le dita		Piccolo spazio tra le dita o dita a contatto
Perdita muscolare			
Tempia	Muscolo ben definito	Lieve depressione	Depressione importante
Clavicola	Non visibile nel maschio; visibile ma non prominente nella donna	Protrusa	Prominente
Spalla	Arrotondata	Acromion visibile	Prominenza ossea
Scapola/Costole	Ossa non prominenti	Si intravedono le ossa, non ovunque	Ossa prominenti
Quadricipiti	Normale	Lieve depressione	Depressione
Polpaccio	Ben sviluppato		Muscolo non definito
Ginocchio	Ossa non prominenti		Ossa prominenti
Muscoli interossei	Muscoli visibili		Area depressa o piatta
EDEMA (collegato alla malnutrizione)	No	Lieve-moderato	Grave
ASCITE (collegato alla Malnutrizione)	No	Lieve-moderato	Grave
SGA	A (ben nutrito)	B (moderat. malnutrito)	C (gravemente malnutrito)

23.2 Analisi statistica

L'analisi dei dati è stata eseguita mediante il software statistico SPSS (versione 18, Chicago, USA). E' stata utilizzata la distribuzione Log normale della PCR a causa della sua elevata asimmetria. Il confronto delle medie dei tre gruppi è stato condotto con l'analisi della varianza (ANOVA a una via di classificazione, test di Bonferroni per i confronti multipli).

L'analisi dei profili temporali individuali durante la dialisi è stata condotta con ANOVA per misure ripetute, tenendo conto simultaneamente

del raggruppamento in gruppi SGA. L'analisi di correlazione semplice tra le componenti del vettore impedenza è stata effettuata con il coefficiente di correlazione lineare semplice (r). La verifica dell'omogeneità delle frequenze è stata testata con il Chi quadrato. L'analisi vettoriale è stata condotta col software specifico: BIVA-tolerance e BIVA-confidance [Piccoli A, Pastori G, Università di Padova].

Per effettuare l'analisi della sopravvivenza univariata delle variabili si è usato il Log-Rank test. Tale test permette di confrontare la sopravvivenza di due gruppi di pazienti e verificare se la loro differenza di sopravvivenza è o meno statisticamente significativa. Le curve di sopravvivenza sono state costruite con il metodo di Kaplan Meier.

L'analisi multivariata della sopravvivenza si è ottenuta con il modello di Cox; esso è un modello di regressione che permette di poter analizzare il peso di determinate variabili. Più precisamente si è applicato il modello di Cox ai fattori prognostici risultati statisticamente significativi dall'analisi univariata.

24. RISULTATI

24.1. Caratteristiche generali del campione

Lo studio è stato condotto sui 130 pazienti che avevano partecipato al precedente studio trasversale che valutava l'associazione tra il grado di SGA e la distribuzione dell'impedenza. Tali pazienti erano in trattamento sostitutivo emodialitico cronico trisettimanale della durata di 3 o 4 ore presso l'azienda Ospedaliera di Padova. I risultati ottenuti rappresentano la situazione basale per l'attuale studio longitudinale. In questo studio longitudinale è stato valutato l'outcome in termini di mortalità.

Dei 130 pazienti dello studio trasversale 84 sono viventi e 46 sono deceduti; tra i pazienti in vita 6 sono stati sottoposti al trapianto di rene, 2 a dialisi peritoneale e 3 si sono trasferiti in un altro centro; i rimanenti 73 sono tuttora in trattamento sostitutivo emodialitico trisettimanale.

La popolazione campionaria dello studio trasversale era costituita da 85 maschi e 33 femmine; questi soggetti erano stati suddivisi in 3 gruppi di stato nutrizionale, secondo la classificazione SGA:

- 70 pazienti SGA-A (52 maschi, 18 femmine);
- 37 Pazienti SGA-B (25 maschi e 12 femmine);
- 23 pazienti SGA-C (18 maschi e 5 femmine).

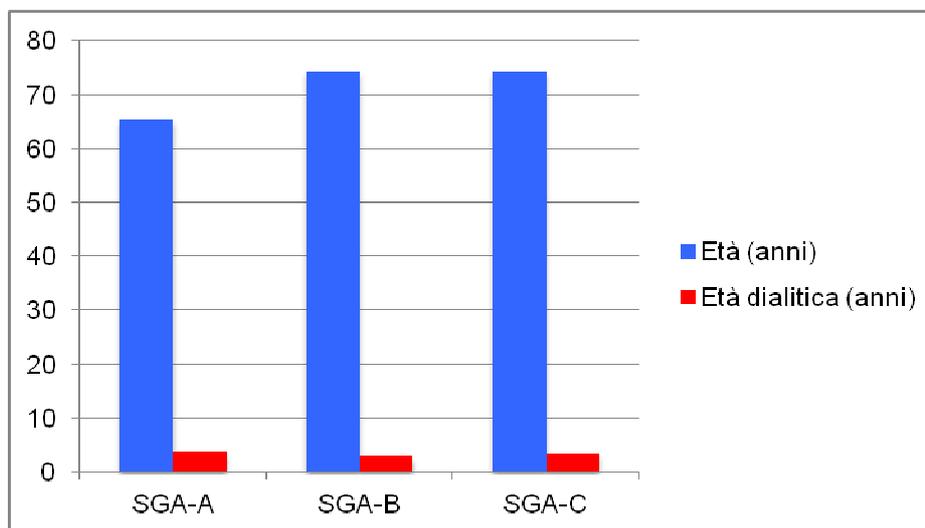
La popolazione campionaria di questo studio longitudinale è costituita da 54 maschi e 19 femmine. I pazienti sono stati nuovamente ripartiti in 3 gruppi di stato nutrizionale, secondo l'SGA:

- 45 pazienti SGA-A (33 maschi, 12 femmine);
- 23 Pazienti SGA-B (16 maschi e 7 femmine);
- 5 pazienti SGA-C (5 maschi).

24.2. Età ed età dialitica

Nello studio trasversale si erano ottenuti i dati illustrati in Figura 32 riguardo ad età anagrafica e l'età dialitica. C'era differenza statisticamente significativa, seppur piccola, tra i 3 gruppi per quanto riguarda l'età anagrafica ($F= 7,2$; $P= 0,01$; età del gruppo A inferiore all'età del gruppo B e età del gruppo A inferiore al gruppo C). Non si evidenziava, invece, differenza statisticamente significativa per l'età dialitica ($F= 0,5$; P ns).

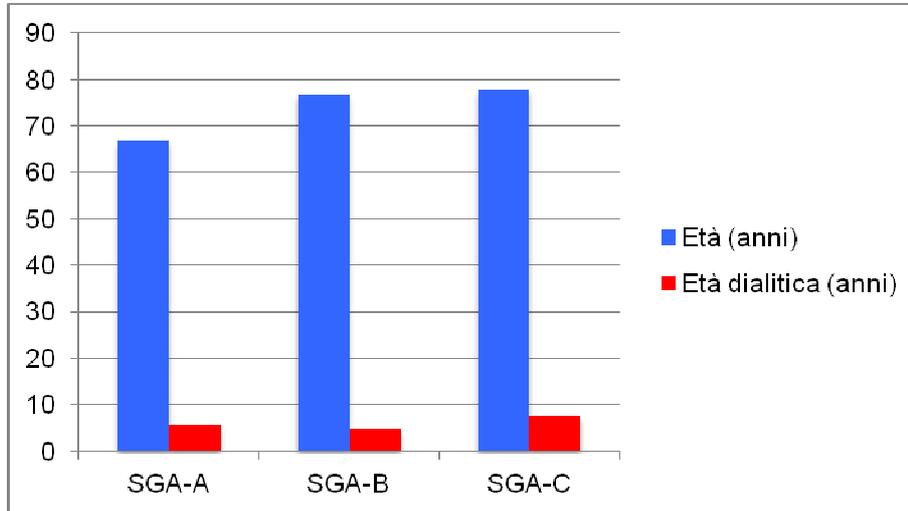
Figura 32 Distribuzione nei tre gruppi per età (anni) ed età dialitica (anni) relativi allo studio del 2011



Per quanto riguarda lo studio longitudinale, l'età anagrafica dei 73 pazienti sopravvissuti è di 67 anni ($DS=13,4$) per il gruppo SGA-A, 77 anni ($DS=7,8$) per il gruppo SGA-B e 78 anni ($DS=15,5$) per il gruppo SGA-C.

L'età dialitica è di 5 anni e 6 mesi ($DS=3,3$) per il gruppo SGA-A, di 4 anni e 6 mesi ($DS=2,7$) per il gruppo SGA-B e di 7 anni e 4 mesi ($DS=5,5$) per il gruppo SGA-C. Non si sono verificate differenze statisticamente significative per l'età dialitica neppure in questo studio longitudinale (Figura 33).

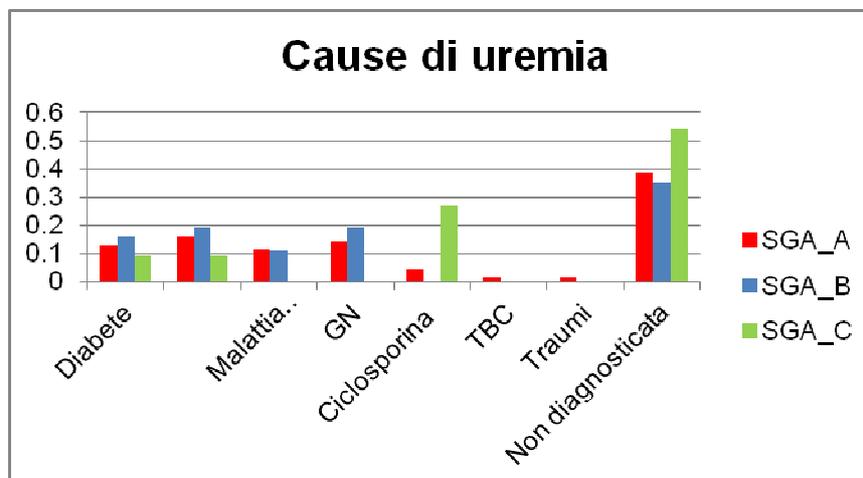
Figura 33 Distribuzione nei tre gruppi per età (anni) ed età dialitica (anni) per lo studio attuale



24.3. Cause di uremia

Nello studio trasversale si erano analizzate le principali cause di uremia che avevano condotto i pazienti al trattamento sostitutivo dialitico (Figura 34).

Figura 34 Cause di uremia stratificate nei tre gruppi, studio precedente.
GN: glomerulonefite; TBC: tubercolosi

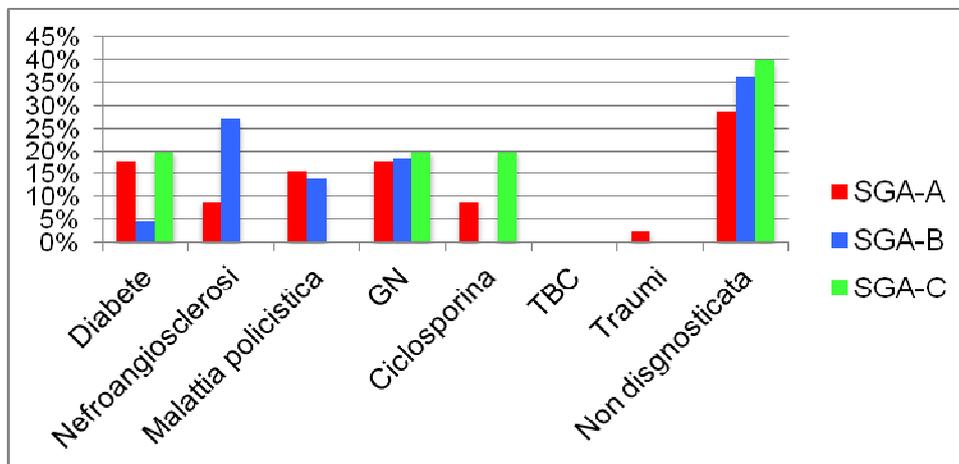


Le principali cause di uremia riscontrate nella coorte di pazienti dello studio longitudinale, distinte per gruppo SGA, sono:

- nefropatia diabetica (18% per SGA-A, 5% per SGA-B e 20% per SGA-C)
- nefroangiosclerosi (9% per SGA-A, 14% per SGA-B e 0% per SGA-C)
- malattia policistica (16% per SGA-A, 14% per SGA-B e 0% per SGA)
- glomerulonefrite (18% per SGA-A, 18% per SGA-B e 20% per SGA-C)

Si deve tuttavia ricordare che vi è un 28% di pazienti SGA-A, 36% di pazienti SGA-B e 40% di pazienti SGA-C in cui la causa di uremia risulta sconosciuta. Inoltre il danno da ciclosporina è più presente nel gruppo SGA-C (20%) rispetto al gruppo SGA-A (9%) ed al gruppo SGA-B, in cui è assente (Figura 35).

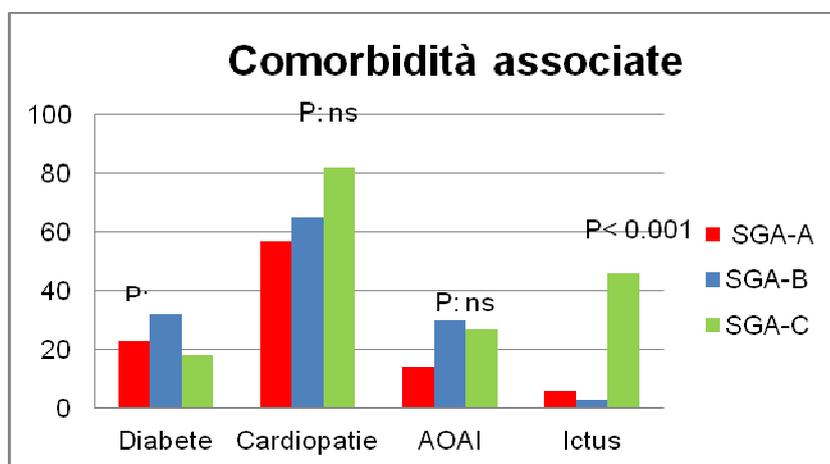
Figura 35 Cause di uremia stratificate nei tre gruppi SGA, studio attuale



24.4. Comorbilità

Nello studio trasversale si erano analizzate le comorbilità associate allo stato uremico (Figura 36).

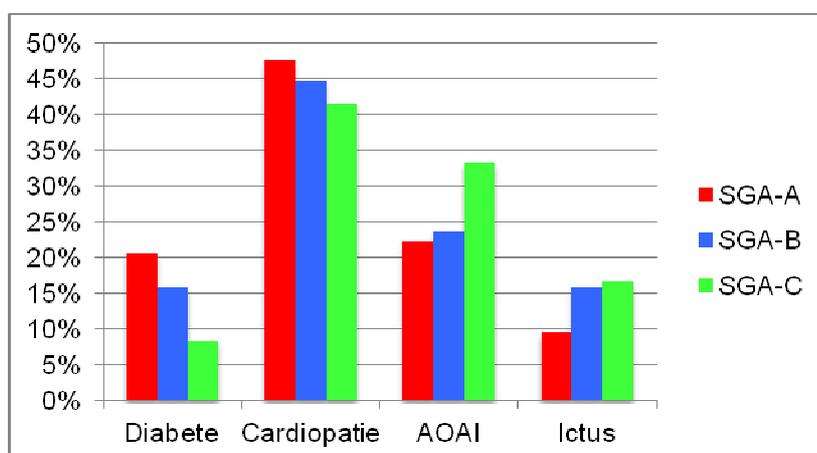
Figura 36 Comorbidità associate a uremia nei tre gruppi SGA, studio precedente (AOAI: arteriopatia obliterante arti inferiori).



Nello studio longitudinale, la distribuzione delle comorbidità è la seguente (Figura 37):

- Diabete: 21% per SGA-A, 16% per SGA-B e 8% per SGA-C
- Cardiopatia: 48% per SGA-A, 45% per SGA-B e 42% per SGA-C
- Arteriopatia obliterante arti inferiori (AOAI): 22% per SGA-A, 24% per SGA-B e 33% per SGA-C
- Ictus: 10% per SGA-A, 16% per SGA-B e 17% per SGA-C.

Figura 37 Comorbidità associate a uremia nei tre gruppi SGA, studio attuale



24.5. Marcatori bio-umorali clinici nei tre gruppi SGA

Tabella 18: Parametri bio-umorali e di composizione corporea per classe di SGA dello studio trasversale

		SGA A	SGA B	SGA C	P(F)	F ANOVA	Confronti multipli
		n= 70	n=37	n=23			
Alb(g/L)	M	38,1	36,2	32,2	<0,001	12,7	A>B>C
	DS	3,4	4,4	3,9			
Hb(g/dL)	M	11,3	11,3	10	ns	1,5	
	DS	1,3	1,7	1,8			
Log PCR	M	5,1	8,8	14,3	0,002	8,7	A>B>C
	DS	2	2,1	2,7			
GB(mm⁻²)	M	6476	6679	7747	ns	2,3	
	DS	2032	1995	2606			
Linfo(mm⁻²)	M	1315	1454	1066	ns	2,0	
	DS	407	549	444			
BMI (Kg/m²)	M	25,3	24,2	20,7	<0.001	137,1	A>B>C
	DS	3,6	3,7	3,1			

M: media; DS: deviazione standard; Alb: albumina; Hb: emoglobina; GB: globuli bianchi; Linfo: linfociti; BMI: body mass index.

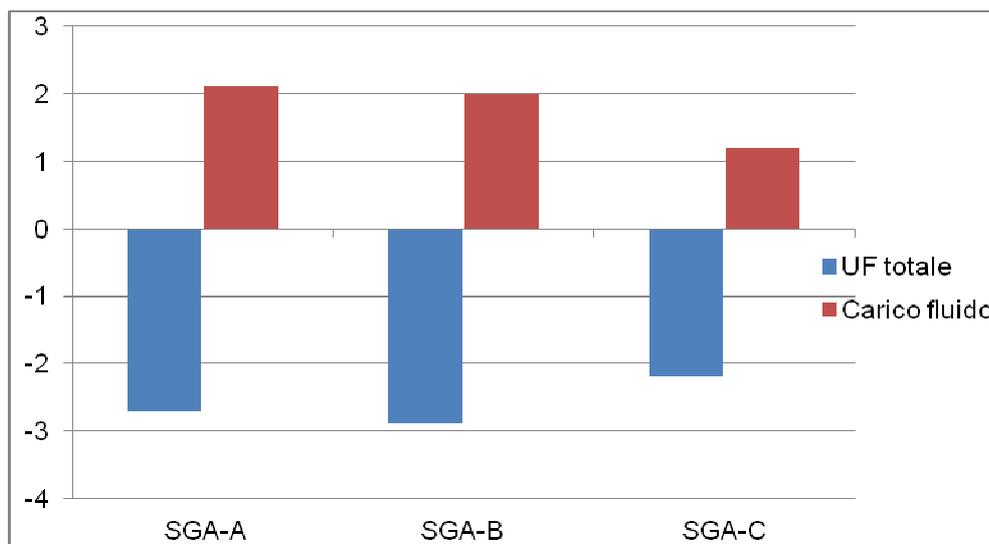
24.6. Differenze di ultrafiltrazione tra i tre gruppi SGA

Durante la seduta emodialitica si è misurano nei pazienti:

- l'ultrafiltrazione totale (UF), calcolata come differenza tra il peso finale e il peso iniziale della seduta;
- il carico di fluidi accumulato durante il periodo inter-dialitico, calcolato come la differenza tra il peso all'inizio della seduta e il peso finale della seduta precedente.

Dallo studio trasversale si erano ottenuti i seguenti dati relativi all'ultrafiltrazione e al carico totale nei tre gruppi SGA, vedi Figura 38.

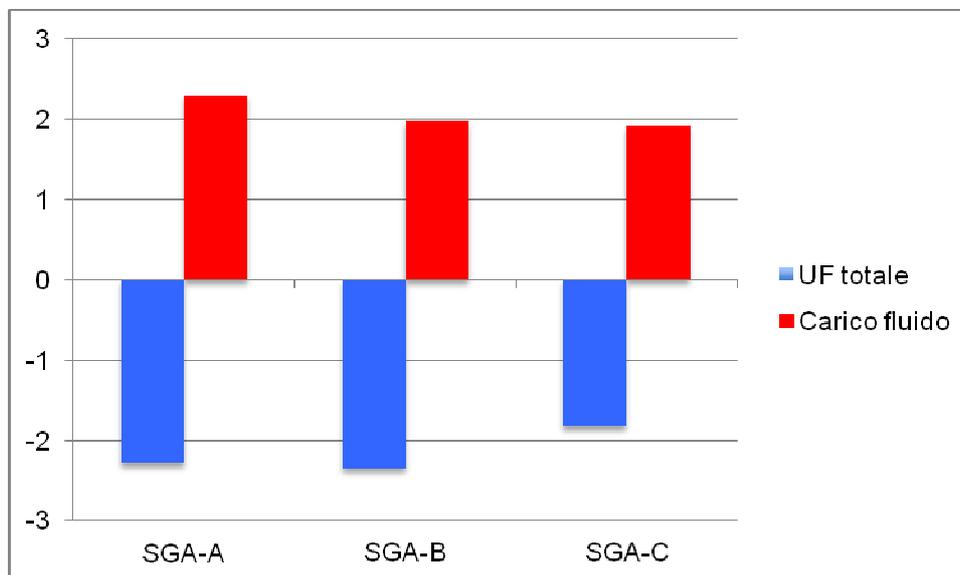
Figura 38 Ultrafiltrazione e carico totale nei tre gruppi SGA, studio precedente



Nello studio longitudinale, l'ultrafiltrato è di 2,3 Kg (DS =0,8) per il gruppo SGA-A, di 2,4 Kg (DS =0,8) per il gruppo SGA-B e di 1,8 Kg (DS =1,1) per il gruppo SGA-C (Figura 37).

Il carico di fluidi totali è di 2,3 Kg (DS =1,8) per SGA-A, di 2 Kg (DS =0,9) per SGA-B e 1,9 Kg (DS=1) per SGA-C (Figura 39).

Figura 39 Ultrafiltrazione e carico totale nei tre gruppi SGA, studio attuale



24.7. Angolo di migrazione vettoriale per gruppo SGA

Nello studio trasversale i soggetti SGA-A presentavano, in seguito al trattamento dialitico, una migrazione parallela all'asse maggiore dell'ellissi di tolleranza al 50% del vettore impedenza, rispetto alla misurazione pre-dialisi. All'inizio della seduta i vettori erano più bassi, a causa dell'accumulo di fluidi; al termine della seduta essi erano più alti, a causa di una riduzione del contenuto in fluidi.

I pazienti SGA-B presentavano una distribuzione pre dialisi con valori di resistenza (R) maggiori e di reattanza (Xc) inferiori a quelli attesi. Dopo la seduta dialitica si verificava una migrazione vettoriale analoga ai pazienti SGA-A per entità, direzione e verso, ma spostata a destra del Grafo, compresa tra le ellissi di tolleranza al 75% e 95%. Questa traslazione era dovuta a una diversa composizione corporea in questi soggetti, caratterizzata da riduzione di tessuto molle e redistribuzione dei fluidi corporei (Figura 40).

Il vettore medio dei pazienti SGA-C si trovava all'estrema destra del Grafo, all'esterno dell'ellisse di tolleranza al 95%, con ridotta pendenza (slope) e poca migrazione durante la seduta dialitica. I valori di resistenza (R) erano nettamente maggiori e quelli della reattanza (X_c) nettamente inferiori ai valori attesi (Figura 41).

Figura 40 Grafo Z-score dei vettori medi con ellissi di confidenza al 95% per gruppo SGA (SGA-A, SGA-B, SGA-C)

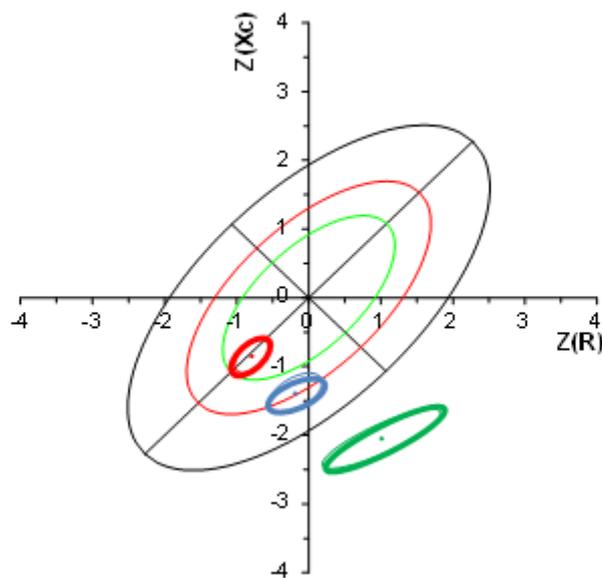
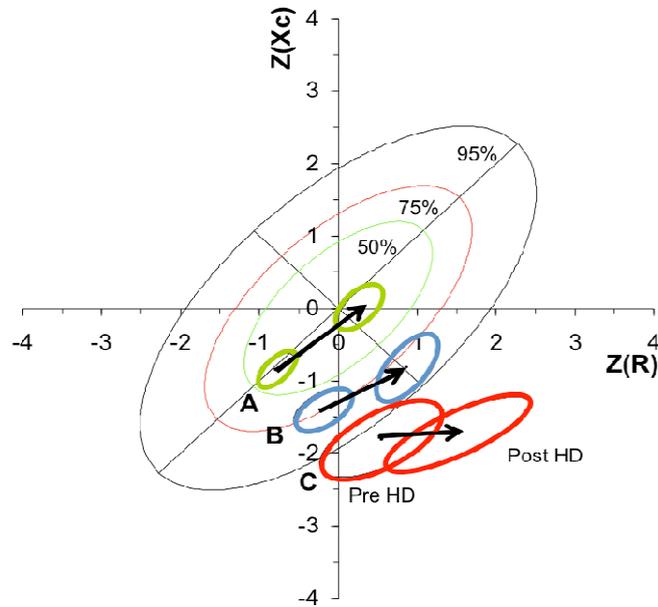


Figura 41 Grafo Z score dei vettori medi con ellissi di confidenza pre- e post dialisi per i tre gruppi SGA. Il coefficiente angolare dei vettori medi identifica la variabile “slope”.



24.8. Analisi univariata della sopravvivenza

Si è calcolata la mediana di alcune variabili continue per poter eseguire un'analisi di sopravvivenza, a partire dai valori dello studio trasversale. Precisamente:

- 73 anni per l'età anagrafica
- 27,5 mesi per l'età dialitica
- 11,2 g/dL per l'emoglobina (Hb)
- 0,83 per il logPCR
- 36,6 g/L per l'albumina
- 24,0 kg/m² per il BMI calcolato in base ai valori pre-dialisi
- 2,4 kg per l'ultrafiltrazione
- 95 mmHg per la pressione media (PAM0) misurata prima dell'inizio della seduta dialitica

- -0,49 per lo Z-score della Resistenza pre-dialisi (R0), normalizzata per l'altezza, $Z(R0/H)$
- -1,2 per lo Z-score della Reattanza pre-dialisi (X_c0) normalizzata per l'altezza, $Z(X_c0/H)$
- 0,57 per il coefficiente angolare del vettore impedenza pre e post-dialisi (slope, Figura 39).

Si sono considerate anche le seguenti variabili dicotomiche o discrete:

- Sesso
- SGA
- Comorbilità
- Diabete
- Cardiopatia
- Arteriopatia obliterante arti inferiori (AOAI)
- Ictus

Le variabili sopracitate sono state ripartite in categorie come segue:

A) Variabili demografiche

- sesso
- età anagrafica
- età dialitica

B) Variabili di nutrizione

- Albumina
- Emoglobina (Hb)
- LogPCR
- Globuli bianchi
- Linfociti
- SGA
- BMI

C) Variabili di congestione

- Ultrafiltrazione (UF)
- Pressione arteriosa media pre-dialisi (PAM0)
- Z-score della Resistenza pre-dialisi (R0) normalizzato per l'altezza, $Z(R0/H)$
- Z-score della Reattanza pre-dialisi (X_c) normalizzato per l'altezza, $Z(X_c0/H)$
- Slope

D) Comorbidità

- Diabete
- Cardiopatia
- Arteriopatia obliterante degli arti inferiori
- Ictus

A) Variabili demografiche

La variabile sesso non è risultata associata alla sopravvivenza. La variabile età anagrafica, invece, è risultata significativamente associata alla sopravvivenza con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con età inferiore della mediana.

La variabile età dialitica non è risultata associata alla sopravvivenza.

B) Variabili di nutrizione

La variabile albumina non è risultata associata alla sopravvivenza. La variabile emoglobina (Hb) è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con valori di emoglobina maggiori della mediana.

Tabella 19: *Analisi di sopravvivenza univariata (Log-Rank test)*

Variabile		Log-Rank test	
Variabile	mediana	X ²	P
Sesso	-	1,0	ns
Età (anni)	73	5,1	0,03
Età dialitica (mesi)	27,5	0,1	ns
Albumina (g/L)	36,6	0,9	ns
Hb (g/dL)	11,2	6,6	0,01
LogPCR	0,83	11,5	0,001
GB (mm ⁻²)	6435	0,2	ns
Linfo (mm ⁻²)	1225	1,2	ns
SGA	-	22,1	P<0,001
BMI (Kg/m ²)	24,0	1,8	ns
UF (kg)	2,4	0,04	ns
PAM0 (mmHg)	95	0,2	ns
Z(R0/H)	- 0,49	1,6	ns
Z(X _c 0/H)	- 1,20	5,1	0,02
Slope	0,57	11,6	0,001
Diabete	-	0,17	ns
Cardiopatia	-	4,0	0,04
AOAI	-	0,1	ns
Ictus	-	2,1	ns

La variabile LogPCR è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con valori di PCR minori della mediana.

Le variabili globuli bianchi e linfociti non sono risultate associate alla sopravvivenza.

La variabile SGA è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con SGA-A rispetto al gruppo SGA-B e C.

La variabile BMI non è risultata associata alla sopravvivenza.

C) Variabili di congestione

La variabile UF, PAM0 e Z(R0/H) non sono risultate associate alla sopravvivenza.

La variabile Z(X_c0/H) è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con valori di Z(X_c0/H) maggiori della mediana.

La variabile slope è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo di pazienti con valori maggiori della mediana.

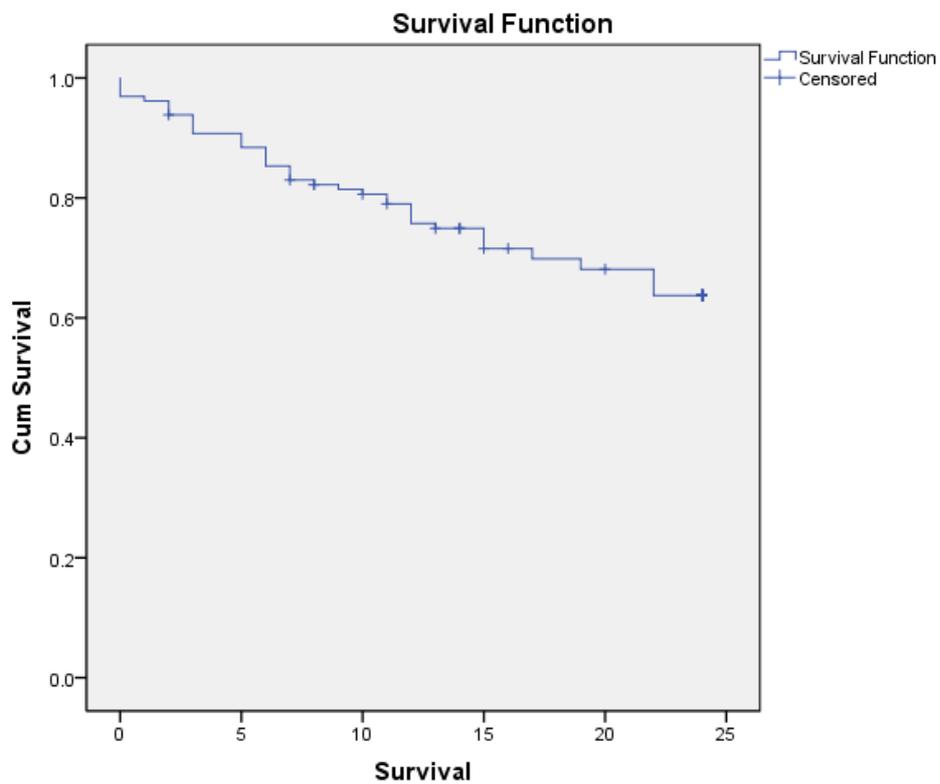
D) Comorbidità

Le variabili diabete, arteriopatia obliterante degli arti inferiori e ictus non sono risultate associate alla sopravvivenza. La variabile cardiopatia, invece, è risultata significativamente associata alla sopravvivenza, con valori maggiori di sopravvivenza nel gruppo con assenza dell'evento cardiopatia.

24.9. Analisi delle curve di sopravvivenza

Si è considerata la curva di sopravvivenza della coorte totale di pazienti ottenendo una curva di sopravvivenza che a 24 mesi si mantiene al di sopra del 50%, più precisamente al 65% (Figura 42).

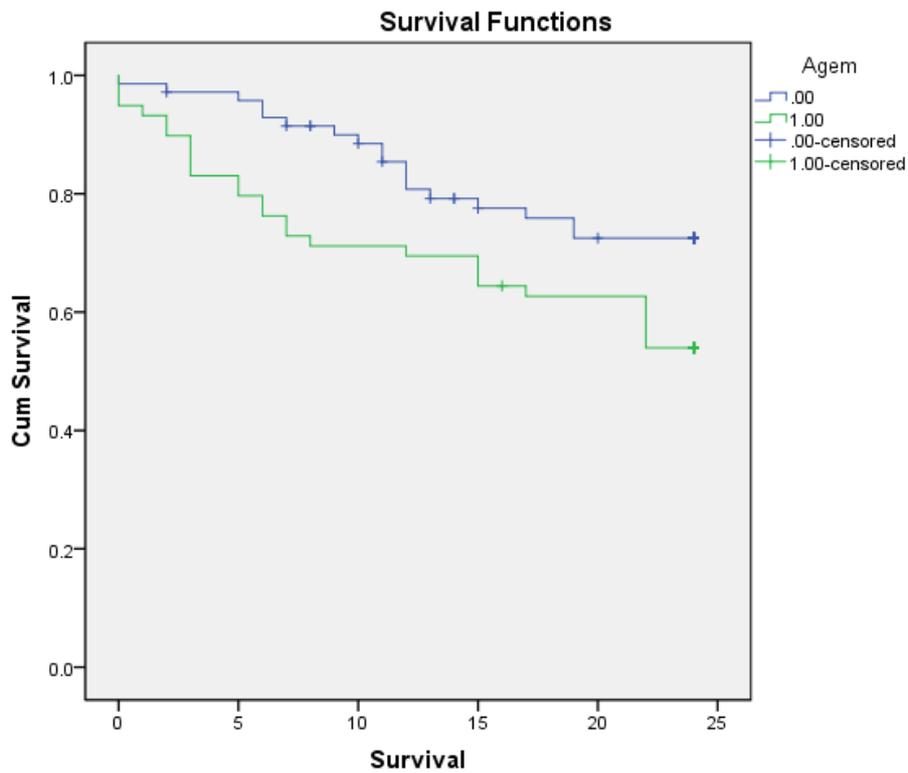
Figura 42 *Curva di sopravvivenza cumulativa dell'intera coorte di pazienti. Ascisse: intervallo di tempo espresso in mesi. Ordinate: sopravvivenza cumulativa*



Le variabili che sono risultate statisticamente associate alla sopravvivenza vengono presentate di seguito.

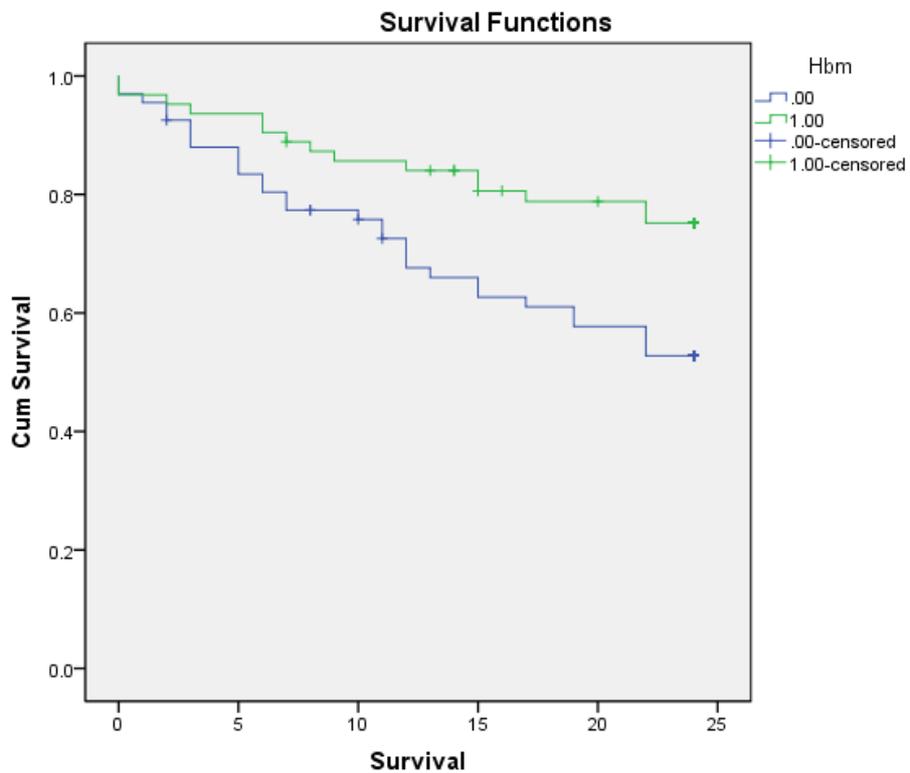
Variabile età:

Figura 43 Le curve di sopravvivenza cumulativa della variabile età (mediana 73 anni) indicano un significativo peggioramento della prognosi nel gruppo 1, con età maggiore della mediana ($P=0,03$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 54,2% contro il 74,6% del gruppo 0



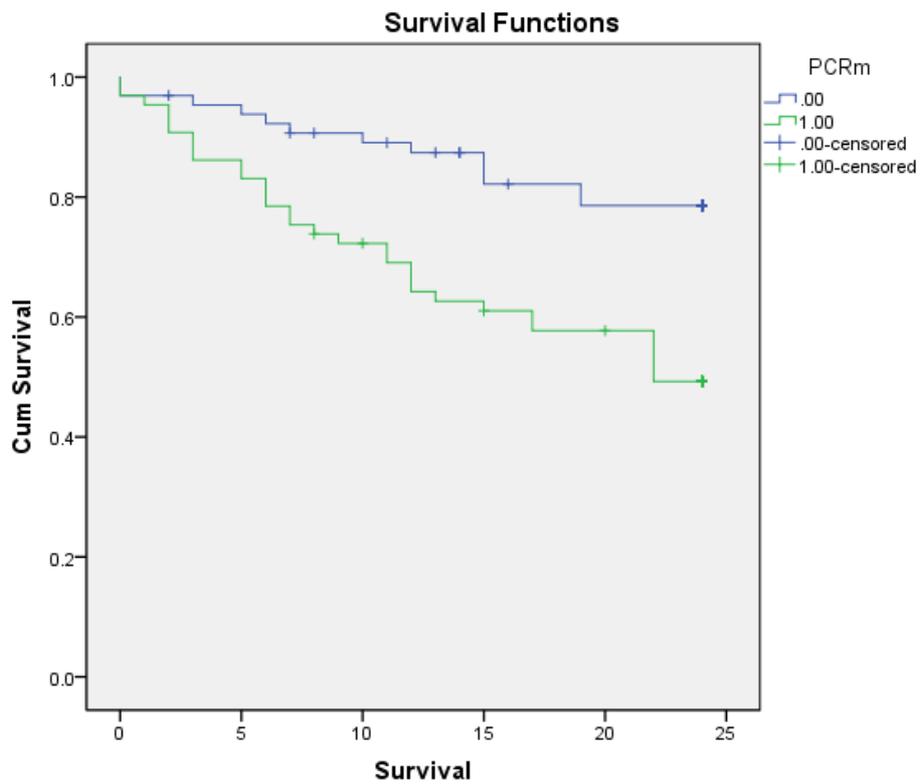
Variabile emoglobina:

Figura 44 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile Hb (mediana 11,2 g/dL) indicano un significativo peggioramento della prognosi nel gruppo 0, con valori di Hb minori o uguali della mediana ($P=0,01$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 55,2% contro il 76,2% del gruppo 1



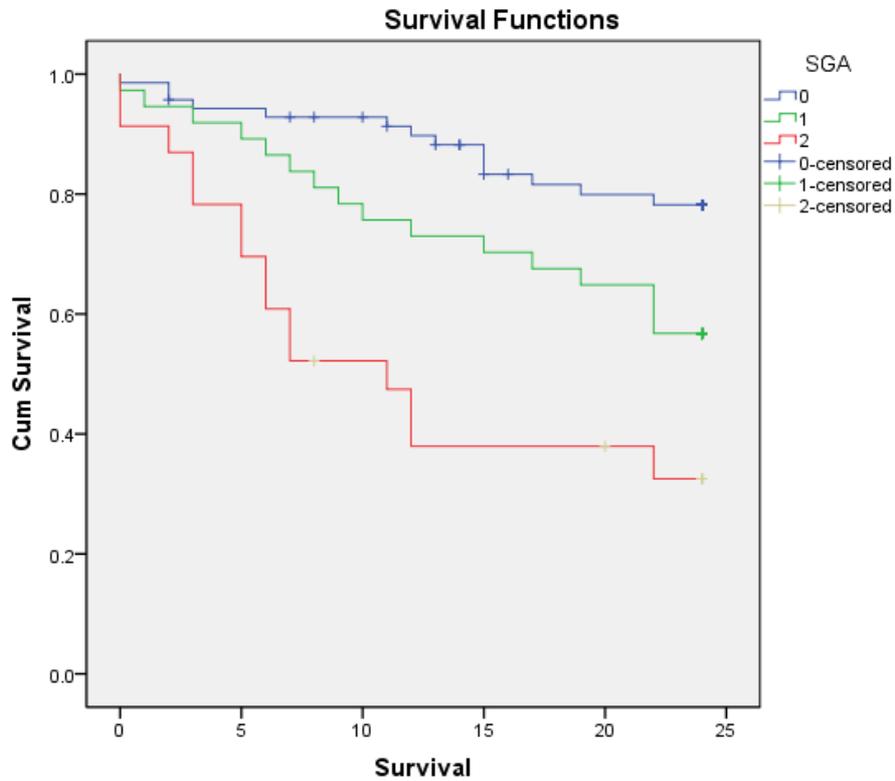
Variabile LogPCR:

Figura 45 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile LogPCR (mediana 0,83) indicano un significativo peggioramento della prognosi nel gruppo 1, con valori di LogPCR maggiori della mediana ($P=0,001$). La sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 50,8% contro l'80,0% del gruppo 0



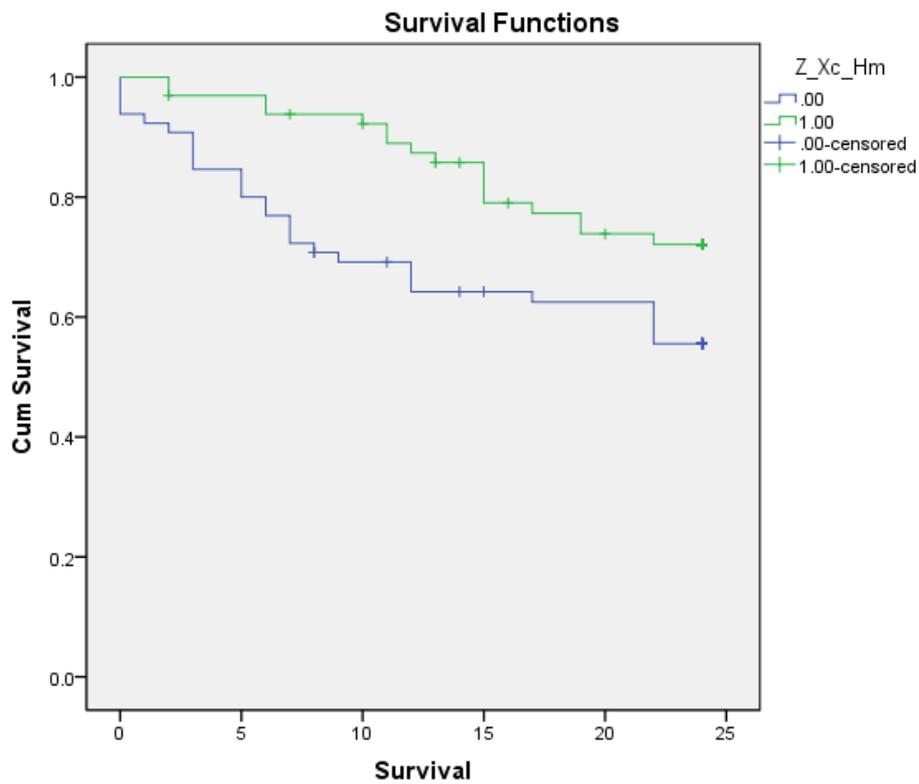
Variabile SGA:

Figura 46 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile SGA indicano una netta separazione del gruppo di pazienti con valori di SGA C (2) rispetto ai gruppo SGA-A (0) e SGA-B (1), con prognosi sfavorevole ($P < 0,001$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi del gruppo C è infatti del 34,8% contro il 56,8% del gruppo B e l'80,0% del gruppo A



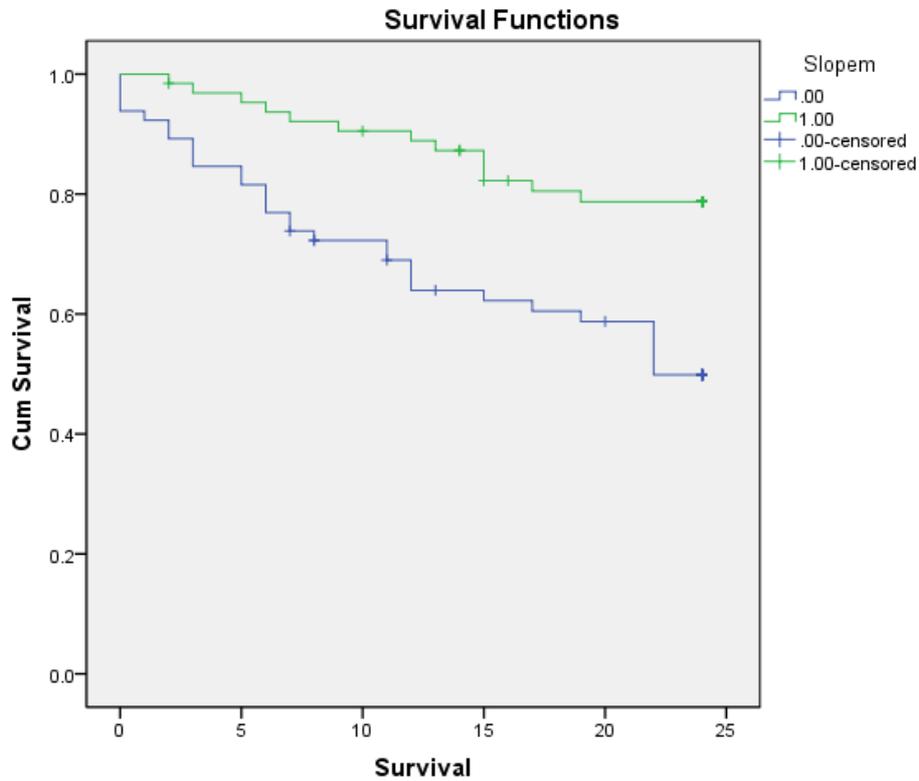
Variabile $Z(X_c0/H)$:

Figura 47 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile $Z(X_c0/H)$ (mediana -1,2) indicano un significativo peggioramento della prognosi nel gruppo 0, con valori di $Z(X_c0/H)$ minori o uguali della mediana ($P=0,02$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 56,9% contro il 73,8% del gruppo 1



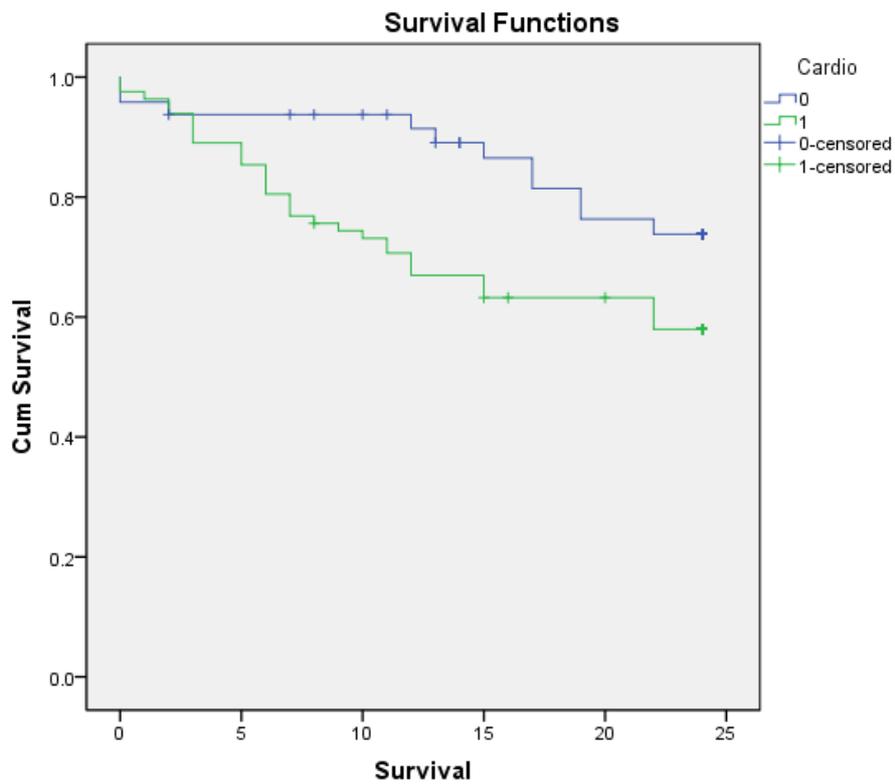
Variabile slope:

Figura 48 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile slope (mediana 0,57) indicano un evidente peggioramento della prognosi nel gruppo 0, con valori di slope minori o uguali della mediana ($P=0,001$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 52,3% contro il 79,7% del gruppo 1



Variabile cardiopatia:

Figura 49 Le curva di sopravvivenza cumulativa per la variabile cardiopatia indicano una significativa separazione del gruppo di pazienti che ha avuto l'evento (1) rispetto al gruppo senza evento (0), con prognosi sfavorevole ($P=0,04$). La percentuale di sopravvivenza a 24 mesi è infatti del 58,5% contro il 77,1% del gruppo 1



24.10. Analisi multivariata della sopravvivenza

Tabella 20: *Modello di Cox a 7 fattori prognostici risultanti significativi all'analisi univariata*

	Exp (B)	Intervalli di confidenza 95%
LogPCR(0,83)	1,8	0,9-3,9
SGA	1,6(P<0,04)	1,0-2,5
Hb (11,2g/dL)	1,5	0,8-2,9
Cardiopatìa	1,4	0,7-2,9
Slope (0,57)	1,3	0,6-2,9
Età (73 anni)	1,3	0,7-2,5
Z(X _c 0/H)(1,2)	1,1	0,6-2,2

Hb: emoglobina.

Solo l'SGA è risultato statisticamente significativo, gli altri fattori sono rappresentati in ordine decrescente di Hazard Ratio (HR) pur non essendo statisticamente significativi a causa della bassa potenza del test come evidenziato dagli ampi intervalli di confidenza al 95%.

Da notare come il peso prognostico peggiore è rappresentato dal LogPCR, dall'emoglobina e dalla cardiopatìa.

Si noti, ancora, come lo slope abbia un peso maggiore della reattanza e un peso equivalente all'età.

CAPITOLO 5

CONCLUSIONI

25. LA BIVA NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO DI IDRATAZIONE DEL PAZIENTE CON CONGESTIONE PERIFERICA E NEL PAZIENTE DISIDRATATO

- La reattanza (X_c) ha evidenziato una buona efficienza diagnostica come indicatore di congestione periferica, tipica dello scompenso cardiaco.

La BIVA si è dimostrata uno strumento di rapido impiego e di facile interpretazione soprattutto nei pazienti con dispnea cardiogena privi di segni clinici dirimenti.

E' risultata utile durante il processo terapeutico come strumento guida nella terapia diuretica, al fine di scongiurare un'eventuale insufficienza renale iatrogena da disidratazione.

- La BIVA si è dimostrata utile nella discriminazione tra pazienti normoidratati e pazienti disidratati. I soggetti con diagnosi di disidratazione si caratterizzano per aver un vettore medio di impedenza più lungo rispetto ai soggetti con idratazione normale.

Durante la terapia la BIVA ha dimostrato una buona sensibilità alle variazioni di idratazione che ne consentono l'impiego nel monitoraggio dei volumi da infondere.

- La Copeptina, per quanto riguarda la diagnosi differenziale della

dispnea cardiogena e la diagnosi di scompenso cardiaco acuto, non è risultata essere un marker sufficientemente utile. A livello prognostico, invece, assume un ruolo di primaria importanza modificando sensibilmente la sopravvivenza dei pazienti. E' risultata essere un buon marker diagnostico nei pazienti con disidratazione.

26. IL VALORE PROGNOSTICO DELLA BIVA

- Nei pazienti con dispnea cardiogena, l'analisi vettoriale di bioimpedenza non correlava con la sopravvivenza e non sembrava avere utilità nella stratificazione prognostica.
- Nei pazienti in emodialisi, valori di $Z(X_c0/H)$ inferiori a -1,2 e valori di slope inferiori a 0,57, indicanti sarcopenia, erano associati ad un significativo peggioramento della prognosi, con sopravvivenza a 24 mesi rispettivamente pari al 57% e al 52% ($P=0,02$ e $P=0,001$).
- Si è verificato come la classificazione SGA sia associata alla mortalità: pazienti appartenenti al gruppo SGA-C, gravemente malnutriti, presentavano infatti un peggioramento della prognosi rispetto ai gruppi A e B, con sopravvivenza a 24 mesi del 35% ($P<0,001$).
- Dalle evidenze sopra riportate si può evincere come la BIVA consenta di individuare in dialisi pazienti sarcopenici, con peggior prognosi, attraverso l'osservazione della traiettoria di migrazione pre/post dialisi del vettore impedenza (slope).

BIBLIOGRAFIA

1. Piccoli A, Rossi B, Pillon L et al. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994;46:534-549.
2. Piccoli A. Patterns of bioelectrical impedance vector analysis: learning from electrocardiography and forgetting electric circuit models. *Nutrition* 2002;18:520-521.
3. Piccoli A. *Analisi Di Bioimpedenza Per La Clinica*. Pinelli; 2003.
4. Kannel. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*.1991;121:951-957.
5. Braunwald E. Funzione miocardica normale e patologica. In: Harrison. *Principi di medicina interna*. McGraw-Hill. 2002; 1: 1535-
6. Sutton. Epidemiological aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-1540.
7. Remme W.J., Swedberg K. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure, European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2001; 22: 1527-1560.
8. Kannel W.B., Belanger A.J. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951-957.
9. Ho K.K.L., Anderson K.M., Kannel W.B. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study. *Circulation*, 1993; 88: 107-115.
10. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, Westheim A, Abraham WT, Storrow AB, McCord J, Novak RM, Aumont MC, Duc P, Hollander JE, Wu AHB, McCollough PA, Maisel AS: Diagnostic Value of B-Type Natriuretic Peptide and Chest Radiographic Findings in Patients with Acute Dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-368.

11. Ely EW, Haponik EF: Using the chest radiograph to determinate intravascular volume status: the role of vascular pedicle width. *Chest* 2002; 121: 942-950.
12. Milne EN, Pistolesi M, Miniati M, Giuntini C: The radiologic distinction of cardiogenic and noncardiogenic edema. *Am J Roentgenol* 1985; 144: 879-894.
13. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJV, Ponikowski P, Poole- Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K: ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of heart failure* 2008; 10: 933-989.
14. Collins SP, Lindsell CJ, Storrow AB, Abraham WT, ADHERE Scientific Advisory Committee Investigators and Study group: Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 13-18.
15. McGowan JH, Cleland JGF: Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a sistematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003; 146: 388-397.
16. Mueller X, Stauffer J, Jaussi A, : Subjective visual echocardiographic estimate of left ventricular ejection fraction as an alternative to conventional echocardiographic methods: comparison with contrast angiography. *Clin Cardiol* 1991; 14: 898-907.
17. Mark D.G, Hayden G.E., Ky B., et al: Hand-carried echocardiography for assessment of left ventricular filling and ejection fraction in the surgical intensive care unit. *Journal of Critical Care* 2009; 24: 470-477.
18. Manasia A.R., Nagaraj H.M., Kodali R.B. Feasibility and potential clinical utility of goal-directed transthoracic echocardiography

- performed by noncardiologist intensivists using a small hand carried device (Sonohearth) in critically ill patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(2):155-159.
19. Mark D.G., Ku B.S., Carr B.G. et al. Directed bedside transthoracic echocardiography: preferred cardiac window for left ventricular ejection fraction estimation in critically ill patients. *Am J Emerg Med* 2007; 25: 894-900.
 20. Walther T., Klostermann K., Hering-Walther S., Schultheiss H.P., Tschöpe C., Stepan H. Fibrosis rather than blood pressure determines cardiac BNP expression in mice. *Regul Pept* 2003; 116: 95-100.
 21. De Lemos J.A., Morrow D.A. Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002; 106: 2868-2870.
 22. De Bold A.J., Bruneau B.G. Natriuretic peptides. In: Fray JC, ed. *Handbook of physiology. Section 7, Volume III*. Oxford: Oxford University Press, 2000: 377-409.
 23. De Bold A.J., Ma K.K., Zhang Y., de Bold M.L., Bensimon M., Khoshbaten A. The physiological and pathophysiological modulation of the endocrine function of the heart. *Can J Physiol Pharmacol* 2001; 79: 705-714.
 24. Hama N., Itoh H., Shirakami G. et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1158-1164.
 25. Kuroski, de Bold M.L. Estrogen, natriuretic peptides and the renin-angiotensin system. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 524-31.
 26. Clerico A. Pathophysiological and clinical relevance of circulating levels of cardiac natriuretic hormones: is their assay merely a marker of cardiac disease? *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 752-760.
 27. Toth M., Vuorinen K.H., Vuolteenaho O. et al. Hypoxia stimulates release of ANP and BNP from perfused rat ventricular myocardium. *Am J Physiol* 1994; 266 (Part 2):H1572-H1580.

28. Emdin M., Passino C., Prontera C. et al. Cardiac natriuretic hormones, neurohormones, thyroid hormones and cytokines in normal subjects and patients with heart failure. *Clin Chem Lab Med* 2004; 42: 627-636.
29. Clerico A., Del Ry S., Maffei S., Prontera C., Emdin M., Riannessi D. The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 371-377.
30. National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline 5. Chronic heart failure. Management of chronic heart failure in adults in primary and secondary care. London, 2003: 1-44.
31. Scardovi A.B. Clinical applications of brain natriuretic peptide testing. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 343-356.
32. Clerico A., Emdin M.. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of the cardiac natriuretic peptides: a review. *Clin Chem* 2004; 50: 33-50.
33. Cowie MR, Mendez GF. BNP and congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 293-321.
34. Latini R., Masson S., de Angelis N., Anand I. Role of brain natriuretic peptide in the diagnosis and management of heart failure: current concepts. *J Card Fail* 2002; 8: 288-299.
35. Caldwell M.A., Howie J.N., Dracup K. BNP as discharge criteria for heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 416-422.
36. Cardarelli R., Lumicao T.G. Jr. B-type natriuretic peptide: a review of its diagnostic, prognostic, and therapeutic monitoring value in heart failure for primary care physicians. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16: 327-333.
37. Dyrbye L., Redfield M.M. The role of brain natriuretic peptide in population screening. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 349-354.
38. Howie J.N., Caldwell M.A., Dracup K. The measurement of brain natriuretic peptide in heart failure: precision, accuracy, and implications for practice. *AACN Clin Issues* 2003; 14: 520-531.

39. Maisel A.S. Use of BNP levels in monitoring hospitalized heart failure patients with heart failure. *Heart Fail Rev* 2003; 8: 339-344.
40. Abassi Z., Karram T., Ellaham S., Winaver J., Hoffman A. Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 223-241.
41. McDonagh T.A., Holmer S., Raymond I., Luchner A., Hildebrandt P., Dargie H.J. NTproBNP and the diagnosis of heart failure: a pooled analysis of three European epidemiological studies. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 269-273.
42. Rodeheffer R. Measuring plasma B-type natriuretic peptide in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 740-749.
43. Remme W.J., Swedberg K. On behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
44. Hartmann F., Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B., Krum H., Mohacsi P., Rouleau J.L., Tendera M., Castaigne A., Trawinski J., Amann-Zalan I., Hoersch S., Katus H.A. NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *The European Journal of Heart Failure* 2004;6: 343-350.
45. Maisel A.S, Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al, for the Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
46. Bayes-Genis A., Santalo-Bel M., Zapico-Muniz E. et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 301-308.

47. Knudsen C.W., Omland T., Clopton P. et al. Diagnostic value of B-type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-368.
48. Gottlieb S.S., Kukin M.L., Ahern D., Packer M. Prognostic importance of atrial natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1534-1539.
49. Koglin J., Pehlivanli S., Schwaiblmair M., Vogeser M., Cremer P., vonScheidt W. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1934-1941.
50. Selvais P.L., Donckier J.E., Robert A. et al. Cardiac natriuretic peptides for diagnosis and risk stratification in heart failure: influences of left ventricular dysfunction and coronary artery disease on cardiac hormonal activation. *Eur J Clin Invest* 1998; 28: 636-642.
51. Swedberg K., Eneroth P., Kjeksus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS Trial Study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730-1736.
52. Anand I.S., Fisher L.D., Chiang Y.T. et al, for the Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283.
53. Latini R., Masson S., Anand I. et al, for the Val-HeFT Investigators. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299.
54. Hartmann F., Packer M., Coats A.J. et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-BNP natriuretic peptide in severe chronic

congestive heart failure. A substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS)

55. Latini R., Wong M., Masson S. et al, for the Val-HeFT Investigators. Predicting outcomes in chronic heart failure from short-term changes in BNP as a surrogate endpoint: Val-HeFT data. (abstr) *Circulation* 2003; 108: IV557-IV558.
56. Bettencourt P., Frioies F., Azevedo A. et al. Prognostic information provided by serial measurements of brain natriuretic peptide in heart failure. *Int J Cardiol* 2004; 93: 45-48.
57. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers In acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 11: 2062-2076.
58. Daniels LB, Clopton P, Potocki M, Mueller C, McCors J, Richhard M, et al. Influence of age, race, sex, and body mass index on interpretation of midregional pro atrial natriuretic peptide for the diagnosis of acute heart failure: results from the BACH multinational study. *Eur J Heart Fail* 2010; 14: 22-31.
59. Gori CS, Magrini L, Travaglino F, Di Somma S. Role of Biomarkers in patients with dyspnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 201; 15: 229-240.
60. Maisel AS, Neath SX, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:278-286.
61. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, S D, Neath SX, Hartmann O, et al. Short-term mortality risk in emergency department acute heart failure. *Acad Emerg Med.* 2011 Sep; 18(9)(947-958).

62. Potocki M, Breidthardt T, Mueller A, Reichlin T, Socrates T, Arenja N, et al. Copeptin and risk stratification in patients with acute dyspnea. *Crit Care* 2010; 14: R213.
63. Alsous SJ, Richards AM, Troughton R, Than M. ST2 as diagnostic and prognostic utility for all cause mortality and heart failure patients presenting to emergency department with chest pain. *J Cardiac Fail* 2012; 18: 304-310.
64. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 718-725.
65. Cruz DN, Fard A, Clementi A, Ronco C, Maisel A. Role of Biomarkers in the diagnosis and management of Cardio-Renal Syndromes. *Semin Nephrol* 2012; 32: 79-92.
66. Maisel AS, Mueller C, Fitzgerald R, Brikhan R, Hiestand BC, Iqbal N, et al. Prognostic utility of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with acute heart failure: The NGAL Evaluation Along with B-type Natriuretic Peptide in acutely decompensated heart failure (GALLANT) trial. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 846-851.
67. Lippi G, Cervellin G. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A more specific assay is needed for diagnosing renal injury. *Clin Chim Acta*. 2012.
68. Zairis MN, Patsourakos N.G, Tsiaousis GZ, Theodosis-Georgilas A, Melidonis A, et al. Plasma asymmetric dimethylarginine and mortality in patients with acute decompensation of chronic heart failure. *Heart*. 2012 Mar.
69. Vignon P., Chastagner C., Berkane V., Chardac E., Francois B., Normand S., Bonnivard M., Clavel M., Pichon N., Preux P.M., Maubon A., Gastinne H. Quantitative assessment of pleural

- effusion in critically ill patients by means of ultrasonography. *Crit Care Med* 2005 Vol. 33, No. 8.
70. Dome H.L. Differentiation of Pulmonary Parenchymal Consolidation from Pleural Disease Using the Sonographic Fluid Bronchogram. *Radiology* 1986; 158: 41-42.
 71. Weinberg B., Diakoumakis E.E., Kass E.G., Seif B., Zvi Z.B. The Air Bronchogram: Sonographic Demonstration *AJR* 147:593-595, september 1986.
 72. Lichtenstein D.A. Lascols N., Meziere G., Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill *Intensive Care Med* 2004; 30:276-281.
 73. Beckh S, Bolcskei PL, Lessnau KD: Real time chest ultrasonography. A comprehensive review for the pulmonologist. *Chest* 2002; 122: 1759-1773.
 74. Mathis G: Thorax sonography: part 1. Chest wall and pleura. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 1131-1139.
 75. Lichtenstein D.A., Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. Lung sliding. *Chest* 1995; 108: 1345-1348.
 76. Lichtenstein D.A., Meziere G., Biderman P., Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1434-1440.
 77. Lichtenstein D.A., Meziere G., Lascols N., Biderman P., Courret J.P., Gepner A., Goldstein I., Tenoudji-Cohen M. Ultrasound diagnosis of occult pneumothorax. *Crit Care Med* 2005; 33: 1231-1238.
 78. Lichtenstein D.A., Meziere G., Biderman P., Gepner A., Barre O. The comet-tail artifact. An ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1640-1646.
 79. Lichtenstein D.A. *General Ultrasound in the Critically Ill*. New York, Springer-Verlag, pg 3-200, 2005.
 80. Avruch L, Cooperberg PL. The ring down artifact. *J Ultrasound Med* 1985; 4: 21-28.

81. Piccoli A, Codognotto M, Cianci V, Vettore G, Zaninotto M, Plebani M, Maisel A, Peacock WF. Differentiation of cardiac and noncardiac dyspnea using bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *J Card Fail* 2012; 18: 226-232
82. Warren JL, Bacon WE, Harris T, McBean AM, Foley DJ, Phillips C. The burden and outcomes associated with dehydration among US elderly, 1991. *Am J Public Health*. 1994;84:1265-1259.
83. Gopinathan PM, Pichan G, Sharma VM. Role of dehydration in heat stress-induced variations in mental performance. *Arch Environ Health*. 1988;43:15-17.
84. Ainslie PN, Campbell IT, Frayn KN, Humphreys SM, MacLaren DP, Reilly T, Westerterp KR. Energy balance, metabolism, hydration, and performance during strenuous hill walking: the effect of age. *J Appl Physiol*. 2002;93:714-723.
85. Greenleaf JE, Sargent F. Voluntary dehydration in man. *J Appl Physiol*. 1965;20:719-724.
86. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med*. 2000;32:257-263.
87. Ferrucci L, Guralnik JM, Pahor M, Corti MC, Havlik RJ. Hospital diagnoses, Medicare charges, and nursing home admissions in the year when older persons become severely disabled. *JAMA*. 1997;277:728-734.
88. Faunt JD, Wilkinson TJ, Aplin P, Henschke P, Webb M, Penhall RK. The effect in the heat: heat-related hospital presentations during a ten day heat wave. *Aust N Z J Med*. 1995;25:117-121.
89. Long CA, Marin P, Bayer AJ, Shetty HG, Pathy MS. Hyponatremia in an adult in-patient population. *Postgrad Med J*. 1991;67:643-645.
90. Molaschi M, Ponzetto M, Massaia M, Villa L, Scarafioti C, Ferrario E. Hyponatremic dehydration in the elderly on admission to hospital. *J Nutr Health Aging*. 1997;1:156-160.

91. O'Neill PA, Faragher EB, Davies I, Wears R, McLean KA, Fairweather DS. Reduced survival with increasing plasma osmolality in elderly continuing-care patients. *Age Ageing*. 1990;19:68-71.
92. Sarhill N, Walsh D, Nelson K, Davis M. Evaluation and treatment of cancer-related fluid deficits: volume depletion and dehydration. *Support Care Cancer*. 2001;9:408-419.
93. Thomas DR, Tariq SH, Makhdomm S, Haddad R, Moinuddin A. Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2004;5:S30-34.
94. Lawlor PG. Delirium and dehydration: some fluid for thought? *Support Care Cancer*. 2002;10:445-454.
95. Mange K, Matsuura D, Cizman B, Soto H, Ziyadeh FN, Goldfarb S, Neilson EG. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med*. 1997;127:848-853.
96. McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA*. 1999;281:1022-1029.
97. Fried LF, Palevsky PM. Hyponatremia and hypernatremia. *Med Clin North Am*. 1997;81:585-609.
98. O'Brien C, Baker-Fulco CJ, Young AJ, Sawka MN. Bioimpedance assessment of hypohydration. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:1466-1471.
99. Weinberg AD, Minaker KL. Dehydration. Evaluation and management in older adults. Council on Scientific Affairs, American Medical Association. *JAMA*. 1995;274:1552-1556.
100. Armstrong LE, Soto JA, Hacker FT Jr, Casa DJ, Kavouras SA, Maresh CM. Urinary indices during dehydration, exercise, and rehydration. *Int J Sport Nutr*. 1998;8:345-355.
101. Armstrong LE, Maresh CM, Castellani JW, Bergeron MF, Kenefick RW, LaGasse KE, Riebe D. Urinary indices of hydration status. *Int J Sport Nutr*. 1994;4:265-279.

102. Armstrong LE. Hydration assessment techniques. *Nutr Rev.* 2005 Jun;63(6 Pt 2):S40-54.
103. Mudambo KS, Leese GP, Rennie MJ. Dehydration in soldiers during walking/running exercise in the heat and the effects of fluid ingestion during and after exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1997;76:517-524.
104. Kovacs EM, Schmahl RM, Senden JM, Brouns F. Effect of high and low rates of fluid intake on post-exercise rehydration. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12:14-23.
105. Kovacs EM, Senden JM, Brouns F. Urine color, osmolality and specific electrical conductance are not accurate measures of hydration status during postexercise rehydration. *J Sports Med Phys Fitness.* 1999;39:47-53.
106. Ito T, Takamata A, Yaegashi K, Itoh T, Yoshida T, Kawabata T, Kimura M, Morimoto T. Role of blood volume in the age-associated decline in peak oxygen uptake in humans. *Jpn J Physiol.* 2001 ;51:607-612.
107. Takamata A, Ito T, Yaegashi K, Takamiya H, Maegawa Y, Itoh T, Greenleaf JE, Morimoto T. Effect of an exercise-heat acclimation program on body fluid regulatory responses to dehydration in older men. *Am J Physiol.* 1999;277:R1041-1050.
108. Robinson BE, Weber H. Dehydration despite drinking: beyond the BUN/creatinine ratio. *Journal of the American Medical Directors Association* 2002;3(6):386-389.
109. Wallace DJ, Allison M, Stone MB. Inferior vena cava percentage collapse during respiration is affected by the sampling location: an ultrasound study in healthy volunteers. *Acad Emerg Med* 2010;17(1):96-99.
110. Riccardi A, Chiarbonello B, Minuto P et al. Identification of the hydration state in emergency patients: correlation between caval index and BUN/creatinine ratio. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17(13):1800-1803.

111. Kosiak W, Swieton D, Piskunowicz M. Sonographic inferior vena cava/aorta diameter index, a new approach to the body fluid status assessment in children and young adults in emergency ultrasound—preliminary study. *Am J Emerg Med* 2008;26(3):325.
112. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ et al. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 2003;63(3):237-256.
113. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology. *Crit Care* 2004;8(1):15-23.
114. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Crit Care* 2003;7(6):427-434.
115. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2008;19(2):43-49.
116. Maghnie M. Diabetes insipidus. *Horm Res* 2003;59 Suppl 1:42-54.
117. Serradeil-Le Gall C, Wagnon J, Valette G et al. Nonpeptide vasopressin receptor antagonists: development of selective and orally active V_{1a}, V₂ and V_{1b} receptor ligands. *Prog Brain Res* 2002;139:197-210.
118. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52(1):112-119.
119. Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congestive Heart Failure* 2010;16(s1):S37-44.
120. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. *European Journal of Biochemistry* 1972;28(3):340-346.
121. Land H, Schütz G, Schmale H et al. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin–neurophysin II precursor. 1982.

122. Katan M, Morgenthaler NG, Dixit KC et al. Anterior and posterior pituitary function testing with simultaneous insulin tolerance test and a novel copeptin assay. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007;92(7):2640-2643.
123. Katan M, Muller B, Christ-Crain M. Copeptin: a new and promising diagnostic and prognostic marker. *Crit Care* 2008;12(2):117-118.
124. Baylis P, Heath D. Plasma-arginine-vasopressin response to insulin-induced hypoglycaemia. *The Lancet* 1977;310(8035):428-430.
125. BAYLIS PH, ZERBE RL. Arginine vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia in man. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1981;53(5):935-940.
126. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *American journal of kidney diseases* 2005;45(4):626-637.
127. Isman FK, Zulfikaroglu B, Isbilen B et al. Copeptin is a predictive biomarker of severity in acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2013.
128. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD et al. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006;91(11):4381-4386.
129. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 2005;26(12):2500-2504.
130. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF et al. ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: an outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008;34(6):1065-1075.
131. Mutlu GM, Factor P. Role of vasopressin in the management of septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30(7):1276-1291.

132. Stoiser B, Mörtl D, Hülsmann M et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest* 2006;36(11):771-778.
133. Miller WL, Grill DE, Struck J et al. Association of Hyponatremia and Elevated Copeptin With Death and Need for Transplantation in Ambulatory Patients With Chronic Heart Failure. *Am J Cardiol* 2012.
134. Gegenhuber A, Struck J, Dieplinger B et al. Comparative evaluation of B-type natriuretic peptide, mid-regional pro-A-type natriuretic peptide, mid-regional pro-adrenomedullin, and Copeptin to predict 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *J Card Fail* 2007;13(1):42-49.
135. Kelly D, Squire IB, Khan SQ et al. C-terminal provasopressin (copeptin) is associated with left ventricular dysfunction, remodeling, and clinical heart failure in survivors of myocardial infarction. *J Card Fail* 2008;14(9):739-745.
136. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocr Rev* 2003;24(3):341-356.
137. Giannopoulos G, Deftereos S, Panagopoulou V et al. Copeptin as a biomarker in cardiac disease. *Curr Top Med Chem* 2013;13(2):231-240.
138. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ et al. C-Terminal Provasopressin (Copeptin) as a Novel and Prognostic Marker in Acute Myocardial Infarction Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) Study. *Circulation* 2007;115(16):2103-2110.
139. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1):60-8.
140. Keller T, Tzikas S, Zeller T et al. Copeptin improves early diagnosis of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(19):2096-106.

141. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro endocrinology letters* 2008;29(3):341-346.
142. Jernberg T, Stridsberg M, Lindahl B. Usefulness of plasma N-terminal proatrial natriuretic peptide (proANP) as an early predictor of outcome in unstable angina pectoris or non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89(1):64-66.
143. Yalta K, Yalta T, Sivri N et al. Copeptin and cardiovascular disease: A review of a novel neurohormone. *Int J Cardiol* 2013.
144. Mizia-Stec K, Lasota B, Mizia M et al. Copeptin constitutes a novel biomarker of degenerative aortic stenosis. *Heart Vessels* 2012:1-7.
145. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J et al. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock* 2007;28(2):219-226.
146. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG et al. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2008;12(1):R11.
147. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest* 2007;37(2):145-152.
148. Krüger S, Papassotiriou J, Marre R et al. Pro-atrial natriuretic peptide and pro-vasopressin to predict severity and prognosis in community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2007;33(12):2069-2078.
149. Masiá M, Papassotiriou J, Morgenthaler NG et al. Midregional pro-A-type natriuretic peptide and carboxy-terminal provasopressin may predict prognosis in community-acquired pneumonia. *Clin Chem* 2007;53(12):2193-201.

150. Luyt C, Guérin V, Combes A et al. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker of ventilator-associated pneumonia. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;171(1):48-53.
151. Hoorn E, Halperin M, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005;98(7):529-540.
152. Vachharajani T, Zaman F, Abreo K. Hyponatremia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2003;18(1):3-8.
153. Fung C, De Marchis GM, Katan M et al. Copeptin as a Marker for Severity and Prognosis of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *PloS one* 2013;8(1):e53191.
154. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG et al. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Ann Neurol* 2009;66(6):799-808.
155. Zhu X, Chen J, Zhou F et al. Detection of copeptin in peripheral blood of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2011;15:R288.
156. De Marchis GM, Katan M, Weck A et al. Copeptin adds prognostic information after ischemic stroke: results from the CoRisk study. *Neurology* 2013;80(14):1278-1286.
157. Meijer E, Bakker SJ, Halbesma N et al. Copeptin, a surrogate marker of vasopressin, is associated with microalbuminuria in a large population cohort. *Kidney Int* 2009;77(1):29-36.
158. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2000;11(10):406-140.
159. Kes P.: Prescribing hemodialysis using a nomogram approach to urea kinetic modelling. *Acta Med. Croatica* 1996; 50: 137-144
160. Himmelfarb J., Ikizler T.A.: Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1833-1845.
161. Guyton A. C., Hall J. E.: *Fisiologia medica*. XII edizione, Saunders Publ. Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2010, pp. 270, 282.

162. Kasper D. L., Braunwald E., Fauci A. S., Hauser S., Longo D., Jameson J. L., Harrison - Principi di medicina interna. XVI edizione McGraw-Hill, New York, USA, 2007, pp. 675-684.
163. Daugirdas J. T., Blake P. G., T. S. Ing (eds): Handbook of Dialysis. IV edizione. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
164. Levy J., Brown E., Daley C., Lawrence A. Oxford Handbook of Dialysis. III edizione, Oxford University Press Publ., Oxford , UK, 2009, pp. 7, 70, 85-95, 157, 179-192, 201-204, 422-433, 644.
165. Kalantar-Zadeh K., Block G., Horwich T., Fonarow G.C.: Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1439-1444.
166. Al Saran K., Elsayed S., Molhem A., Aldrees A., Alzara H.: Nutritional assessment of patients on hemodialysis in a large dialysis center. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2011; 22: 675-681.
167. Kalantar-Zadeh K., Cano N.J., Budde K., Chazot C., Kovesdy C.P., Mak R.H., Mehrotra R., Raj D.S., Sehgal A.R., Stenvinkel P., Ikizler T.A.: Diets and enteral supplements for improving outcomes in chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2011; 7: 369-384.
168. Evans W.J., Morley J.E., Argiles J., Bales C., Baracos V., Guttridge D., Jatoi A., Kalantar-Zadeh K., Lochs H., Mantovani G., et al.: Cachexia: a new definition. *Clin. Nutr.* 2008; 27: 793-799.
169. Motil K.J., Matthews D.E., Bier D.M., Burke J.F., Munro H.N., Young V.R.: Whole-body leucine and lysine metabolism: response to dietary protein intake in young men. *Am. J. Physiol.* 1981; 240: E712-21.
170. Aparicio M., Chauveau P., De Precigout V., Bouchet J.L., Lasseur C., Combe C.: Nutrition and outcome on renal replacement therapy

- of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 708-716.
171. Goodship T.H., Mitch W.E., Hoerr R.A., Wagner D.A., Steinman T.I., Young V.R.: Adaptation to low-protein diets in renal failure: leucine turnover and nitrogen balance. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1990; 1: 66-75.
 172. Masud T., Mitch W. E.: Requirements for protein, calories, and fat in the predialysis patient. In *Handbook of nutrition and the kidney*. Mitch W. E. and Klahr S. eds, Lippincott, Williams and Wilkins Publ., Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2002, pp. 144-165.
 173. May R.C., Bailey J.L., Mitch W.E., Masud T., England B.K.: Glucocorticoids and acidosis stimulate protein and amino acid catabolism in vivo. *Kidney Int.* 1996; 49: 679-683.
 174. Hara Y., May R.C., Kelly R.A., Mitch W.E.: Acidosis, not azotemia, stimulates branched-chain, amino acid catabolism in uremic rats. *Kidney Int.* 1987; 32: 808-814.
 175. Bailey J.L., Wang X., England B.K., Price S.R., Ding X., Mitch W.E.: The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent ubiquitin-proteasome pathway. *J. Clin. Invest.* 1996; 97: 1447-1453.
 176. Mitch W.E., Goldberg A.L.: Mechanisms of muscle wasting. The role of the ubiquitin-proteasome pathway. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1897-1905.
 177. Pickering W.P., Price S.R., Bircher G., Marinovic A.C., Mitch W.E., Walls J.: Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle. *Kidney Int.* 2002; 61: 1286-1292.
 178. Nassar G.M., Ayus J.C.: Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int.* 2001; 60: 1-13.
 179. Pereira B.J., Shapiro L., King A.J., Falagas M.E., Strom J.A., Dinarello C.A.: Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their

- specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994; 45: 890-896.
180. Qureshi A.R., Alvestrand A., Danielsson A., Divino-Filho J.C., Gutierrez A., Lindholm B., Bergstrom J.: Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998; 53: 773-782.
181. Kaysen G.A.: Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998; 9: 2368-2376.
182. Kaysen G.A., Dubin J.A., Muller H.G., Mitch W.E., Levin N.W., HEMO Group.: Levels of alpha1 acid glycoprotein and ceruloplasmin predict future albumin levels in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2001; 60: 2360-2366.
183. Goodman M.N.: Tumor necrosis factor induces skeletal muscle protein breakdown in rats. *Am. J. Physiol.* 1991; 260: E727-730.
184. Goldberg A.L., Kettelhut I.C., Furuno K., Fagan J.M., Baracos V.: Activation of protein breakdown and prostaglandin E2 production in rat skeletal muscle in fever is signaled by a macrophage product distinct from interleukin 1 or other known monokines. *J. Clin. Invest.* 1988; 81: 1378-1383.
185. Price S.R., Bailey J.L., Wang X., Jurkovitz C., England B.K., Ding X., Phillips L.S., Mitch W.E.: Muscle wasting in insulinopenic rats results from activation of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome proteolytic pathway by a mechanism including gene transcription. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 1703-1708.
186. Mitch W.E., Bailey J.L., Wang X., Jurkovitz C., Newby D., Price S.R.: Evaluation of signals activating ubiquitin-proteasome proteolysis in a model of muscle wasting. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: C1132-1138.
187. Gutierrez A., Alvestrand A., Wahren J., Bergstrom J.: Effect of in vivo contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int.* 1990; 38: 487-494.

188. Ikizler T.A., Hakim R.M.: Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 50: 343-357.
189. Levin A., Thompson C.R., Ethier J., Carlisle E.J., Tobe S., Mendelssohn D., Burgess E., Jindal K., Barrett B., Singer J., Djurdjev O.: Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.* 1999; 34: 125-134.
190. Detsky A.S., Baker J.P., Mendelson R.A., Wolman S.L., Wesson D.E., Jeejeebhoy K.N.: Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 1984; 8: 153-159.
191. Freedman H., Cox M.L.: Plasma proteins: in Hodkinson M (eds): *Clinical Biochemistry of the elderly*. Churchill Livingstone Publ., Edinburgh, 1984, pp. 46
192. Ellis K.J.: Human body composition: in vivo methods. *Physiol. Rev.* 2000; 80: 649-680..
193. Houtkooper L.B., Lohman T.G., Going S.B., Howell W.H.: Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64: 436S-448S.
194. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P., Johnston N., Whittaker S., Mendelson R.A., Jeejeebhoy K.N.: What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 1987; 11: 8-13.
195. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 35: S1-140.
196. Beberashvili I., Azar A., Sinuani I., Yasur H., Feldman L., Averbukh Z., Weissgarten J.: Objective Score of Nutrition on Dialysis (OSND) as an alternative for the malnutrition-inflammation score in assessment of nutritional risk of

- haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 2662-2671.
197. Friedman A.N., Fadem S.Z.: Reassessment of albumin as a nutritional marker in kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 223-230.
 198. de Mutsert R., Grootendorst D.C., Indemans F., Boeschoten E.W., Krediet R.T., Dekker F.W., Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis-II Study Group: Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J. Ren. Nutr.* 2009; 19: 127-135.
 199. Rigaud D., Hassid J., Meulemans A., Poupard A.T., Boulier A.: A paradoxical increase in resting energy expenditure in malnourished patients near death: the king penguin syndrome. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 355-360.
 200. Shoji T., Shinohara K., Hatsuda S., Kimoto E., Fukumoto S., Emoto M., Tahara H., Koyama H., Ishimura E., Miki T., Tabata T., Nishizawa Y.: Altered relationship between body fat and plasma adiponectin in end-stage renal disease. *Metabolism* 2005; 54: 330-334.
 201. Honda H., Qureshi A.R., Axelsson J., Heimbürger O., Suliman M.E., Barany P., Stenvinkel P., Lindholm B.: Obese sarcopenia in patients with end-stage renal disease is associated with inflammation and increased mortality. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 86: 633-638.
 202. Kakiya R., Shoji T., Tsujimoto Y., Tatsumi N., Hatsuda S., Shinohara K., Kimoto E., Tahara H., Koyama H., Emoto M., et al.: Body fat mass and lean mass as predictors of survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006; 70: 549-556.
 203. Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G., Avram M.M., Kopple J.D.: Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis

- patients: causes and consequences. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 864-881.
204. Leinig C., Pecoits-Filho R., Nascimento M.M., Goncalves S., Riella M.C., Martins C.: Association between body mass index and body fat in chronic kidney disease stages 3 to 5, hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. *J. Ren. Nutr.* 2008; 18: 424-429.
205. Carrero J.J., Cordeiro A.C., Lindholm B., Stenvinkel P.: The emerging pleiotrophic role of adipokines in the uremic phenotype. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2010; 19: 37-42.
206. Zoccali C., Postorino M., Marino C., Pizzini P., Cutrupi S., Tripepi G., CREDIT Working Group: Waist circumference modifies the relationship between the adipose tissue cytokines leptin and adiponectin and all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *J. Intern. Med.* 2011; 269: 172-181.
207. Knudson J.D., Payne G.A., Borbouse L., Tune J.D.: Leptin and mechanisms of endothelial dysfunction and cardiovascular disease. *Curr. Hypertens. Rep.* 2008; 10: 434-439.
208. Liu S.W., Qiao S.B., Yuan J.S., Liu D.Q.: Association of plasma visfatin levels with inflammation, atherosclerosis and acute coronary syndromes (ACS) in humans. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2009; 71: 202-207.
209. Schneiderman J., Simon A.J., Schroeter M.R., Flugelman M.Y., Konstantinides S., Schaefer K.: Leptin receptor is elevated in carotid plaques from neurologically symptomatic patients and positively correlated with augmented macrophage density. *J. Vasc. Surg.* 2008; 48: 1146-1155.
210. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M., Oie E., Dahl A., Michelsen A., Damas J.K., Tunheim S.H., Ueland T., Smith C., et al.: Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation* 2007; 115: 972-980.

211. Ramkumar N., Pappas L.M., Beddhu S.: Effect of body size and body composition on survival in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2005; 25: 461-469.
212. Huang C.X., Tighiouart H., Beddhu S., Cheung A.K., Dwyer J.T., Eknoyan G., Beck G.J., Levey A.S., Sarnak M.J.: Both low muscle mass and low fat are associated with higher all-cause mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2010; 77: 624-629.
213. Noori N., Kovesdy C.P., Dukkupati R., Kim Y., Duong U., Bross R., Oreopoulos A., Luna A., Benner D., Kopple J.D., Kalantar-Zadeh K.: Survival predictability of lean and fat mass in men and women undergoing maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 92: 1060-1070.
214. Al Saran K., Elsayed S., Molhem A., Aldrees A., Alzara H.: Nutritional assessment of patients on hemodialysis in a large dialysis center. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2011; 22: 675-681.
215. Espinosa Cuevas M.A., Navarrete Rodriguez G., Villeda Martinez M.E., Atilano Carsi X., Miranda Alatraste P., Tostado Gutierrez T., Correa-Rotter R.: Body fluid volume and nutritional status in hemodialysis: vector bioelectric impedance analysis. *Clin. Nephrol.* 2010; 73: 300-308.
216. Patterson R.: Body fluid determinations using multiple impedance measurements. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* 1989; 8: 16-18.
217. Rosler A., Lehmann F., Krause T., Wirth R., von Renteln-Kruse W.: Nutritional and hydration status in elderly subjects: clinical rating versus bioimpedance analysis. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010; 50: e81-5.
218. Marra M., De Filippo E., Signorini A., Silvestri E., Pasanisi F., Contaldo F., Scalfi L.: Phase angle is a predictor of basal metabolic rate in female patients with anorexia nervosa. *Physiol. Meas.* 2005; 26: S145-152.
219. Thibault R., Le Gallic E., Picard-Kossovsky M., Darmaun D., Chambellan A.: Assessment of nutritional status and body

- composition in patients with COPD: comparison of several methods. *Rev. Mal. Respir.* 2010; 27: 693-702.
220. Santarpia L., Marra M., Montagnese C., Alfonsi L., Pasanisi F., Contaldo F.: Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition* 2009; 25: 930-931.
221. Kotanko P., Levin N.W., Zhu F.: Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 808-812.
222. Dou Y., Cheng X., Liu L., Bai X., Wu L., Guo W., Zhao X., Wang F., Cao L., Zuo L.: Development and validation of a new dry weight estimation method using single frequency bioimpedance in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2011; 32: 278-285.
223. Piccoli A., Codognotto M., Piasentin P., Naso A.: Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clin. Nutr.* 2013.