

La bioimpedenza nella clinica del paziente uremico

B.R. Di Iorio, E. Cucciniello, V. Bellizzi

UO di Nefrologia e Dialisi, ASL AV/2, PO "A Landolfi", Solofra (AV)

Bioelectrical analysis in uremic patients

Bioelectrical analysis (BIA) is an easy, repeatable, low cost, operator-independent method. BIA obtains two different goals, i.e. body water content evaluation, by the RXc Graph or the BIVA Z score and morbidity and mortality predictions by the phase angle. Therefore, BIA can be considered as part of the clinical examination for the evaluation of both hydration and nutritional status. (G Ital Nefrol 2005; 22: 437-45)

KEY WORDS: Bioelectrical analysis, Hemodialysis

PAROLE CHIAVE: Bioimpedenziometria, Emodialisi

Commento Editoriale

La bioimpedenza è non solo uno strumento diagnostico per la valutazione del peso secco in dialisi ma anche predittore di mortalità e morbidità nei pazienti uremici in dialisi.

Introduzione

La Bio-impedenza (BIA) è l'opposizione offerta dai tessuti corporei al flusso di corrente elettrica. L'impedenza bioelettrica dei tessuti è rappresentata dalla interrelazione tra due componenti quali la Resistenza (R) e la Reattanza (Xc) generate dal passaggio di corrente alternata di 800 A e a frequenza di 50 kHz iniettata per via transcutanea attraverso elettrodi di superficie. Nel corpo umano R misura i tessuti ricchi di acqua che rappresentano una via preferenziale per il passaggio di corrente elettrica; invece Xc nel corpo umano rappresenta la misura delle membrane cellulari integre (membrana citoplasmatica, mitocondri, apparato di Golgi, lisosomi, macromolecole interstiziali strutturate) ed è proporzionale alla quantità della massa cellulare corporea (1); infine l'Angolo di Fase (PA) è la relazione esistente tra R e Xc (2-3).

Tecniche di misura, errori, artefatti

Per convenzione si assume che nella misura BIA il corpo umano rappresenti un conduttore isotropo cilindrico a

sezione costante. Anche se ciò non è, essendo il corpo umano rappresentabile, almeno in via teorica, con tre diversi segmenti (arti superiori, addome e arti inferiori) a lunghezza facilmente misurabile e a sezione trasversale difficilmente determinabile: la misura BIA è stabilita in maniera preponderante dalla misura elettrica degli arti (46 e 44% rispettivamente arti superiori ed inferiori), mentre il tronco che rappresenta il 46% della superficie corporea partecipa alla misura elettrica solo per il 10% (4).

La tecnica di misura è usualmente tetrapolare, con due coppie di elettrodi di superficie, di cui uno iniettore (posto distalmente) e uno sensore (posto prossimalmente), distanziati di almeno 5 cm. La saturazione dei tessuti avviene, infatti, in maniera progressiva e perciò la misura deve rispettare la propagazione dell'impulso il cui angolo di cono a 50 Hz è circa 60° (Fig. 1). Il soggetto è posto in posizione supina con braccia e gambe abdotte di circa 30°.

Le coppie di elettrodi possono essere applicate su regioni differenti degli arti o sul tronco secondo tre tecniche di misura:

1. Misura Total Body con elettrodi distali (quello iniettore sulle articolazioni metacarpo-falangea e metatarso-falangea, quello sensore a 5 cm di distanza, che nell'adulto corrisponde grosso modo alle articolazioni del polso e della caviglia). Nel bambino il Gruppo di Studio sulla Bioimpedenziometria in Nefrologia Pediatrica ha convenuto di posizionare gli elettrodi distali come nell'adulto e quelli prossimali a 5 cm di distanza, anche se può comportare un posizionamento sulla gamba e all'avambraccio. Tale posizionamento

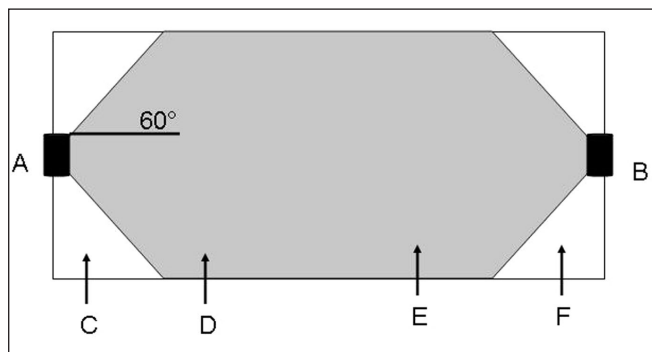


Fig. 1 - Angolo di cono e propagazione a 50 Hz dell'impulso elettrico nel corpo umano.

consente di ottenere anche nei bambini più piccoli misure riproducibili (5).

2. Misura Total Body con elettrodi prossimali (gli elettrodi distali hanno la stessa posizione della misura standard, mentre gli elettrodi sensori vengono posizionati nella fossa antecubitale e nel cavo popliteo (6-8).
3. Misura segmentale con molte proposte di posizionamento degli elettrodi sugli arti e sul tronco (9-14).

Attualmente è di routine la misura Total Body perché di uso più semplice e di più ampia diffusione in letteratura nella popolazione sana adulta (15-17), pediatrica (5) e in dialisi (18-20).

Gli errori che si possono commettere nella misura BIA sono molteplici e banali come, per esempio, il non rispetto della distanza degli elettrodi, un'abduzione eccessiva degli arti, la temperatura ambientale, l'uso di elettrodi non idonei ecc. (21-25). Variazioni posturali possono causare alterazioni delle misure per una ridistribuzione dell'acqua extracellulare (ECW) e shift con l'acqua intracellulare (ICW) (26-27).

Woodrow et al hanno dimostrato una riduzione di R di circa 40 Ω nelle misure effettuate in emodialisi (HD) dal lato dove è presente la fistola artero-venosa; tale errore produce un errore di stima dell'acqua totale corporea (TBW) di circa 1.6 litri (28). Nostri dati hanno confermato precedenti ricerche (29). Inoltre bisogna aggiungere che variazioni della misura possono anche essere fisiologiche e, pertanto, oltre quelle legate al sesso, vi sono anche quelle legate alla razza e all'età.

Un panel indipendente di esperti ha raccomandato di utilizzare la BIA in multifrequenza per la misura di TBW (da R infinita), ECW (da R zero) e ICW (differenza di TBW-ECW) (30). Nel 2000 Grimnes e Martinsen hanno riportato un esteso update dei modelli di bioimpedenziometri e delle tecniche usate, trovando inconsistenti le precedenti raccomandazioni del panel di esperti (31). Le principali discrepanze che i due Autori hanno dimostrato riguardavano l'impossibilità di misurare correttamente l'ECW, perché una quantità non misurabile e variabile di elettricità a bassa frequenza passa attraverso le cellule, soprattutto

quelle muscolari. Inoltre il modello di Hanai e Cole usato in multifrequenza descrive l'impedenza di cellule sferiche in sospensione, non confrontabili con quelle dei tessuti. In multifrequenza l'impedenza della pelle influenza notevolmente le basse e le alte frequenze. In definitiva, concludono Grimnes e Martinsen, la monofrequenza provvede alle migliori informazioni BIA in quanto massimizza il segnale (X_c è circa 1/10 di R) e riduce gli errori dipendenti dalla variazione della frequenza (31). Recentemente, Piccoli et al hanno affrontato il problema della mono o multifrequenza della misura in HD (32). Essi mostrano che X_c , a bassa frequenza, anche in HD, è enormemente influenzato dalle proprietà dielettriche delle cellule e che R e X_c misurate a 50 kHz offrono informazioni equivalenti rispetto alla multifrequenza (32).

I tempi di misura in dialisi

Piccoli et al hanno studiato 1489 pazienti in HD di età compresa tra 16 e 89 anni selezionati da 39 Centri italiani con misure pre- e post-dialisi, differenziando, in base a criteri clinici (frequenza delle ipotensioni intradialitiche), i pazienti in stabili ($n=1238$) e instabili ($n=251$) (20). La BIA vettoriale differenzia i due gruppi di pazienti mostrando, i secondi, vettori di Reattanza/Altezza (X_c/H) per Resistenza/Altezza (R/H) spostati verso l'ascissa (e quindi valori di X_c minori) (20). Chertow et al hanno elaborato centili delle misure BIA in 3009 pazienti in HD: nei maschi R varia da 344 a 616 Ohm (rispettivamente 5° e 95° centile), mentre X_c da 24 a 65 Ohm, e PA da 2.86 a 8.02 gradi; nelle donne R varia da 380 a 718, X_c da 22 a 67 Ohm, PA da 2.29 a 7.45 gradi (19). La numerosità del campione dà spessore all'indagine di Chertow et al, che effettua la misura BIA in pre-dialisi, quando il paziente è nelle condizioni peggiori di sovraccarico idrico (19). È conoscenza comune, infatti, che il paziente in HD varia continuamente il proprio peso per effetto del suo introito idrico. Pertanto la misura BIA varia di norma nel soggetto dializzato a seconda della distanza di tempo che intercorre dalla dialisi stessa. Ne risulta che tempi diversi di misura possono determinare risultati non confrontabili tra i vari Autori. La Tabella I mostra dieci anni di misure BIA presenti in letteratura, con i relativi tempi di effettuazione della misura stessa, e la variabilità dei tempi stessi adottati da ogni singolo Autore.

In letteratura spesso si raccomanda di misurare l'impedenza almeno 30 minuti dopo la dialisi, confondendo, però, il processo di rebound dell'urea con il refilling vascolare, attribuendo così a quest'ultimo il significato di "rebound elettrico", che non esiste. Il nostro Gruppo ha studiato il problema della misura BIA in rapporto ai tempi di misura (33); abbiamo riscontrato che a fine dialisi (momento in cui il paziente dovrebbe aver raggiunto il suo peso secco) la misura BIA è stabile e i parametri di R e X_c possono essere raccolti già al momento dello stacco, restando pratica-

TABELLA I - DIECI ANNI DI MISURE BIA IN EMODIALISI: TEMPI DIVERSI, RISPETTO ALLA DIALISI, DI ESECUZIONE DELLA MISURA

Primo Autore	Giornale scientifico	Pazienti	Timing BIA
Dumler F.	<i>J Renal Nutr</i> 2003; 13: 166-71	913	Post HD
Kamimura M.A.	<i>NDT</i> 2003; 18: 101-5	30	Post HD
Oe B.	<i>Int J Artif Organs</i> 2002; 25: 838-43	20	Pre/post HD
Chen Y.C.	<i>Nephron</i> 2002; 92: 91-6	121	Post HD
Chamney P.	<i>Kidney Int</i> 2002; 61: 2250-8	13	Pre HD
Kushner R.F.	<i>AJKD</i> 2002; 39: 154-8	14	Pre HD
Plum J.	<i>NDT</i> 2001; 16: 2378-85	39	Pre/post HD
Guida B.	<i>Int J Obes Relat Metab Disord</i> 2001; 25: 265-72	39	Pre/30 minuti post HD
Basile C.	<i>NDT</i> 2001; 16: 328-34	19	Durante HD
Cox-Reijven P.L.	<i>AJKD</i> 2001; 38: 832-8	70	Post HD
Zdolsek H.J.	<i>Physiol Meas</i> 2001; 21: 211-20	20	Pre/post HD
Lee S.W.	<i>NDT</i> 2001; 16: 91-7	101	30-60 minuti post HD
Ojanen S.	<i>Clin Nephrol</i> 2000; 20: 311-8	15	Pre HD
Cooper M.E.	<i>Kidney Int</i> 2000; 58: 408-16	14	1.5 ore post HD
De Nicola L.	<i>JASN</i> 2000; 11: 2337-43	12	Post HD
Guida B.	<i>Am J Nephrol</i> 2000; 20: 311-8	39	Pre/30 minuti post HD
Minutolo R.	<i>JASN</i> 2000; 13: 1046-54	12	Post HD
Berneis K.	<i>Wien Klin Wochenschr</i> 1999; 111: 876-81	7	Pre HD
Zhu F.	<i>Kidney Int</i> 1999; 56: 692-9	10	Durante HD
Di Iorio B.	<i>J Renal Nutr</i> 1999; 9: 192-7	20	Pre/post HD
Ikizler T.A.	<i>Kidney Int</i> 1999; 55: 1945-51	73	30 minuti post HD
Dumler F.	<i>ASAIO J</i> 1999; 45: 413-7	124	Post HD
Johannson G	<i>AJKD</i> 1999; 33: 709-717	20	Post HD
Trovato G.M.	<i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> 1998; 2: 89-95	70	Post HD
Zhu F.	<i>ASAIO J</i> 1998; 44: 541-5	70	Durante HD
Piccoli A.	<i>Kidney Int</i> 1998; 53: 1036-43	1376	Pre/post HD
Oe B.	<i>Clin Nephrol</i> 1998; 49: 180-7	20	Pre/post HD
Zaluska W.T.	<i>ASAIO J</i> 1998; 44: 823-7	12	Durante HD
Chertow G.M.	<i>Kidney Int</i> 1997; 51: 1578-82	3009	Pre HD
Dumler F.	<i>J Renal Nutr</i> 1997; 7: 194-8	77	Post HD
Chertow G.M.	<i>J Renal Nutr</i> 1997; 7: 204-7	3009	Pre HD
Chertow G.M.	<i>Kidney Int</i> 1997; 52: 1617-21	3009	Pre HD
Woodrow G.	<i>NDT</i> 1997; 12: 524-7	20	1 ora post HD
Di Iorio B.	<i>J Renal Nutr</i> 1997; 7: 216-7	51	Post HD
Morais A.A.	<i>Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo</i> 1998; 53: 176-80	28	Durante HD
Maggiore Q.	<i>Kidney Int</i> 1996; 50: 2103-8	131	Post HD
Abrahamsen B.	<i>Am J Clin Nutr</i> 1996; 63: 80-6	19	Pre/post HD
Chertow G.M.	<i>JASN</i> 1995; 6: 75-81	33	15 minuti post HD
Woodrow G.	<i>Eur J Clin Nutr</i> 1996; 50: 676-8	20	1 ora post HD
Katzarski K.	<i>NDT</i> 1996; 11 (Suppl 2): S30-3	41	2 ore post HD
Sinning W.E.	<i>ASAIO J</i> 1993; 39: 584-9	20	Durante HD
Formica N.	<i>Osteoporosis Int</i> 1993; 3: 192-7	10	Durante HD
Biasioli S.	<i>ASAIO J</i> 1993; 39: 596-601	44	Non specificato
De Fijter C.W.	<i>Adv Perit Dial</i> 1993; 9: 101-4	27	Post HD

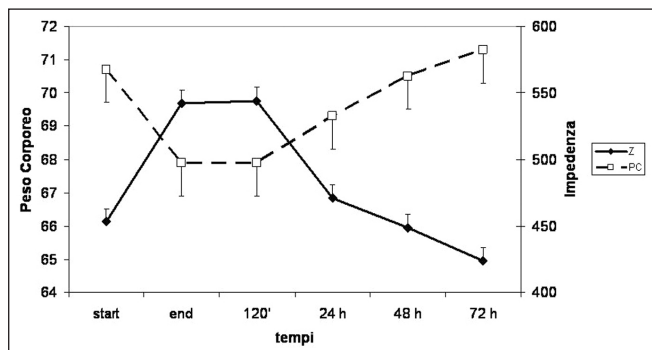


Fig. 2 - Variazione del peso corporeo (PC) e dell'impedenza (Z) in dialisi (start = inizio; end = fine dialisi (modificata da referenza 20).

mente invariati fino a 120 minuti dalla fine della dialisi: una riprova che il "rebound elettrico" non esiste (33). Noi siamo convinti che misure BIA, utilizzate per valutare la prognosi (intesa come rischio relativo di morte) di tali soggetti, debbano essere effettuate in post-dialisi, che è sicuramente il momento in cui il paziente più si avvicina al suo peso secco (Fig. 2). Infatti, eventuali misure in tempi successivi hanno costantemente un bias che è il differente introito idrico di ogni singolo paziente. La misura BIA può ovviamente presentare differenze tra inizio e fine dialisi che, nel nostro studio, sono mediamente di -89 Ohm per R e di -15 Ohm per Xc (33). Tuttavia, come anche dimostrato da Piccoli et al. utilizzando l'analisi vettoriale (34), i dati della pre-dialisi (effettuando la misura nella terza dialisi della settimana) sono confrontabili con la misura 48 ore dopo la dialisi, mentre la misura in prima giornata dopo la dialisi mostra valori di R (+18 Ohm) e Xc (+4 ohm) più alti (minore introito di acqua) e quella effettuata in terza giornata valori di R (-21 Ohm) e Xc (-8 Ohm) inferiori (maggiore introito totale di acqua) (33). Lo studio riceve una consistente validazione, nonostante il piccolo numero di soggetti analizzati (n = 27), dall'analisi vettoriale effettuata da Piccoli et al, che prova che in questi nostri pazienti si ripete la stessa direzione e lunghezza del vettore dello studio italiano che coinvolge 1489 pazienti (20).

Test di verifica

1) Le misure bioelettriche sono influenzate da:

- Età
- Sesso
- Altezza
- Nessuna delle precedenti
- Tutte le precedenti.

2) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- La distanza degli elettrodi sensori da quelli iniettori deve essere superiore a 5 cm anche nei bambini
- La misura bioelettrica può essere alterata dalla presenza di FAV nel lato di misura

- La misura bioelettrica non è alterata dalla posizione del corpo del paziente differente da quella distesa
- La misura bioelettrica può essere alterata dalla presenza di crampi
- La misura bioelettrica può essere alterata dalla presenza di febbre.

3) Una delle seguenti affermazioni è vera:

- La misura deve essere effettuata dopo 120 minuti almeno dalla fine della dialisi
- La Resistenza è indirettamente proporzionale al contenuto idrico dell'organismo
- La Reattanza è direttamente proporzionale alla quantità di tessuto adiposo dell'organismo
- L'Angolo di Fase è inversamente proporzionale al tessuto magro
- Il sesso femminile ha una resistenza più alta del sesso maschile.

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

La misura BIA come stima dei volumi idrici in dialisi

L'iperidratazione è facilmente rilevabile clinicamente, almeno quando vi è la presenza di edema; la disidratazione, invece, non ha sicuri segni diagnostici né di tipo clinico né bioumorali. La BIA, invece, è un metodo di analisi dei volumi corporei basato su una proprietà misurabile, l'impedenza elettrica. Tuttavia, le stime dei compartimenti, prodotte dalle equazioni che derivano dalla misura BIA, nonostante l'elevata correlazione con i metodi di riferimento, producono degli errori (per TBW da -1.7 a +2.4 Litri) (35) che le rendono inutili nella pratica clinica. Un'indagine di Ho et al mostra in 8 pazienti come la perdita di volume in dialisi si aggiri tra 0.8 e 4.3 kg, mentre con deuterio tra 1 e 3.4 litri e con BIA tra 1.4 e 6.7 Litri (36).

Le estrapolazioni da R e Xc di spazi di volume sono basate su formule di regressione in pazienti non uremici (37) ed è necessario anche interpretare con cautela le costanti di regressione derivate dall'uso del bromo e del deuterio (38). Del resto, variazioni degli elettroliti serici e dell'ematocrito possono alterare le misure bioelettriche dei volumi idrici in questi pazienti (37). Queste limitazioni della BIA convenzionale possono essere superate dall'approccio usato da Piccoli et al basato sull'analisi vettoriale, utilizzando direttamente le misure di R e Xc, in assenza di ogni modello compartimentale o di assunzioni sull'idratazione corporea (RXc Graph) (15, 39-42). Si può leggere pertanto il segnale BIA così come si legge il segnale elettrocardiografico. Infatti, l'inter-

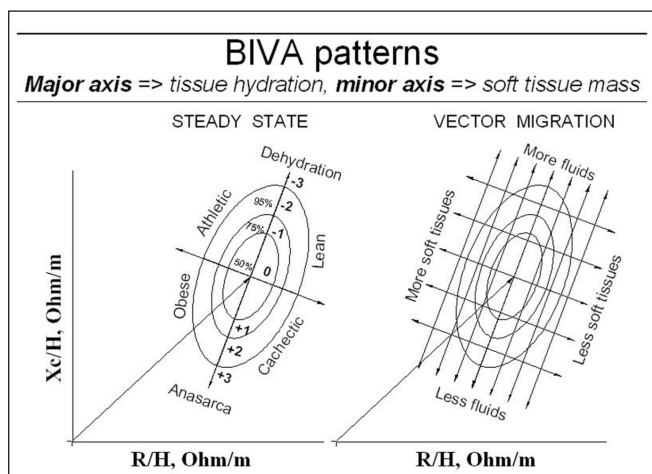


Fig. 3 - RXc Graph di Piccoli et al (modificata da referenza 15).

pretazione mediante RXc graph dei cambiamenti repentini di volume sono di facile esecuzione e di rapida comprensione, facilitata dalla distinzione in quattro quadranti (mediante le due bisettrici che attraversano perpendicolarmente le ellissi di tolleranza di RXc graph) con possibilità di individuare disidratazione e anasarca, obesità e cachessia, magrezza e corporatura atletica (Fig. 3). La lunghezza del vettore, inoltre, fornisce un utile strumento per la valutazione dell'adeguatezza dell'ultrafiltrazione in HD (43), essendo un vettore molto corto (al di sotto del 50% dell'ellisse di tolleranza) un forte indicatore di maggiore idratazione tissutale. Inoltre, il percorso del vettore di ogni singolo soggetto può essere seguito e lo stesso può attraversare, a seconda della patologia e della sua risoluzione e dei farmaci usati (tipo diuretici), tutta la variabilità della popolazione (16) sia in malattie che provocano edemi come per esempio la sindrome nefrosica o malattie che danno disidratazione (16).

In dialisi peritoneale (DP) l'idratazione è meno variabile rispetto all'HD, ma anche in tale metodica la BIA convenzionale porta frequentemente a stime erranee (44-46). L'analisi vettoriale della BIA in 200 pazienti adulti in DP ha permesso di definire che il vettore dei pazienti senza edema si posiziona nella parte superiore dell'ellissi di tolleranza di RXc Graph (50, 75, 95% della popolazione sana distinta per sesso) con una lunghezza simile a quella dei pazienti in HD prima del trattamento dialitico, mentre i soggetti con edema si posizionano al di sotto del 75% dell'ellissi con una lunghezza del vettore simile a quella dei pazienti con sindrome nefrosica (47).

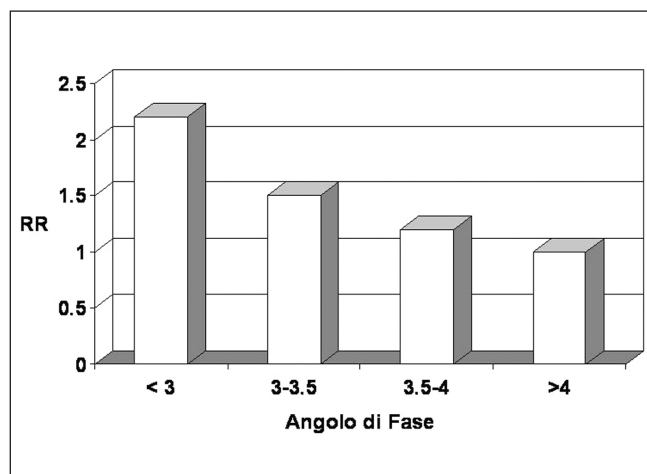


Fig. 4 - Rischio relativo di morte (RR) e angolo di fase (modificata da referenza 51).

Test di valutazione

4) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- La Resistenza è più alta dopo la dialisi
- L'Angolo di Fase è più alto dopo la dialisi
- R/H e Xc/H sono i parametri che permettono l'analisi vettoriale della BIA
- RXc Graph non permette di individuare i pazienti cachettici da quelli obesi
- RXc Graph permette di individuare i pazienti disidratati da quelli con anasarca.

5) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- Il rapporto R/H e Xc/H è necessario per RXc Graph
- Il rapporto R/H e Xc/H è inutilizzabile in età pediatrica
- L'analisi vettoriale è utile per la valutazione dell'ultrafiltrazione in emodialisi
- Il vettore in dialisi peritoneale in pazienti con edema si posiziona nella stessa zona dei pazienti con sindrome nefrosica
- Il vettore in post-dialisi è più lungo di quello in pre-dialisi.

6) Una delle seguenti affermazioni è vera:

- BIA è utile per la stima della massa magra
- BIA è utile per la stima della massa grassa
- BIA produce errori inferiori a 0.5 kg nella stima di TBW rispetto al deuterio
- BIA è più utile in emodialisi che in dialisi peritoneale
- BIA convenzionale è poco utile nella quantificazione di TBW in clinica.

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

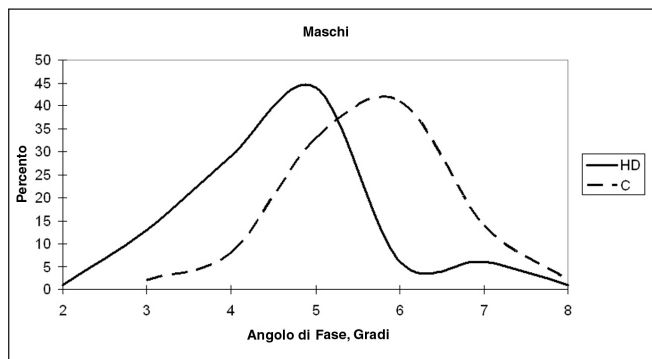


Fig. 5a - Distribuzione dell'angolo di fase in una popolazione di sesso maschile in HD e di controllo (C).

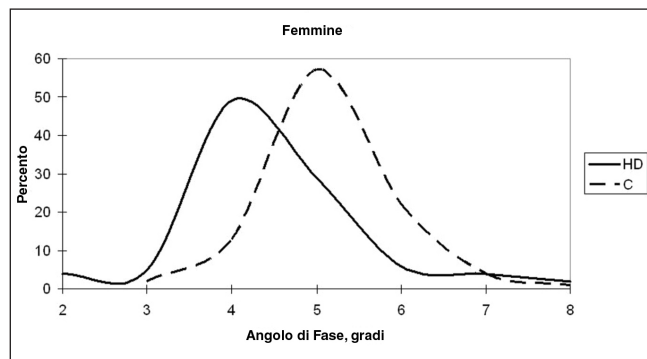


Fig. 5b - Distribuzione dell'angolo di fase in una popolazione di sesso femminile in dialisi (HD) e di controllo (C).

La misura BIA come stima di morbilità e mortalità

L'inadeguata rimozione di fluidi durante la dialisi può determinare ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, stroke e contribuire alla mortalità di questi pazienti. Abbiamo finora analizzato l'importanza dell'analisi vettoriale quale parametro per la valutazione di una corretta idratazione tissutale dei pazienti in dialisi. Il sesso, la razza, il body mass index, l'età, in ordine decrescente, influenzano il pattern di distribuzione del vettore (48).

Diversi Autori hanno utilizzato i dati della BIA (soprattutto il PA) quali predittori di mortalità, mutuando il dato da un'originale osservazione di Ott et al in 352 pazienti con HIV (49). Sicuramente uno dei primi studi che ha affrontato tale argomento in dialisi è quello di Maggiore et al, che hanno studiato 131 pazienti dimostrando che PA è un più forte predittore di mortalità in questa popolazione ($p < 0.00001$) rispetto all'età ($p = 0.017$), all'albuminemia ($p = 0.047$) e al subjective global assessment (SGA) ($p = 0.0008$). Essi dimostrarono una sopravvivenza del 59% nei pazienti con PA basso rispetto al 91% dei pazienti con PA normale dopo 24 mesi di osservazione (50). Chertow et al in 2990 pazienti ottennero lo stesso risultato di Maggiore et al (50), con un rischio relativo di morte che variava tra 2.2 e 1.2 per valori di $PA < 4^\circ$ (Fig. 4), quando corretto per sesso, età, comorbidità, albuminemia (51). Ikizler et al hanno mostrato in 73 pazienti osservati per 15 mesi che Xc ridotta è indicatore di morbilità (valutata come rischio relativo di ospedalizzazione) ($p < 0.001$) e di mortalità ($p < 0.05$), al pari di ipoalbuminemia o aumento della proteina C reattiva (52). Anche il nostro Gruppo ha analizzato questo problema, riuscendo a determinare che nella popolazione dialitica la riduzione di PA a valori inferiori al 3° percentile è predittiva di morte in 51 pazienti (53), effettuando la misura in post-dialisi. La stessa osservazione con follow-up di 1680 mesi permetteva di osservare una differenza statisticamente significativa ($p < 0.001$), utilizzando RXc graph di Piccoli et al. (15): infatti i pazienti deceduti mostravano un vettore più corto e variato di direzione verso l'ascissa e,

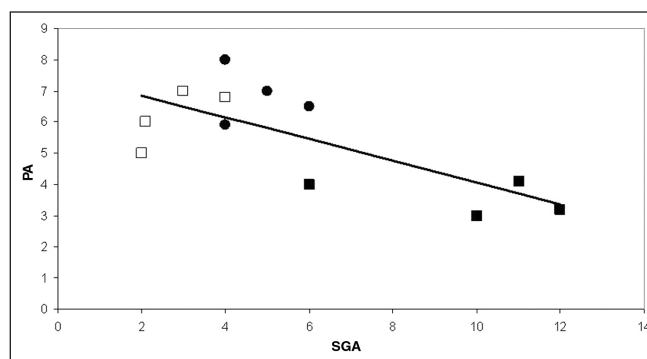


Fig. 6 - Modificazioni dell'angolo di fase (PA) e del subjective global assessment (SGA) con le variazioni acute dello stato nutrizionale (tondi pieni= prima; quadrati pieni= durante; quadrati vuoti= dopo una malattia acuta che ha variato lo stato nutrizionale - leggi testo-modificata da referenza 60).

quindi, con PA più basso rispetto a quello dei pazienti vivi (54).

Nella popolazione in dialisi PA è diversamente distribuita, nei due sessi, rispetto alla popolazione normale (Fig. 5A e 5B), con una distribuzione simil-gaussiana la cui cuspid è 6 nei maschi normali e 5 in dialisi e 5 nelle femmine sane e 4 in dialisi. Anche la morbilità (valutata come rischio di ospedalizzazione) è risultata inversamente correlata ai valori di PA (55). Questa metodologia di studio non trova tutti gli Autori concordi (56-60). Ma la "legenda dell'angolo di fase prognostico" potrebbe non essere del tutto errata. Una recente analisi di Pilon et al (43) mostra in modo inequivocabile che la lunghezza del vettore (plot di RXc Graph) determina il rischio relativo di mortalità in 3009 pazienti americani (20, 57): infatti assumendo come 1 il rischio relativo di morte di Impedenza/Altezza (Z/H) tra 300 e 350 Ohm/m, esso diventa 1.54 se Z/H è tra 200 e 300 Ohm/m e 2.83 se Z/H è tra 150 e 200 Ohm/m. Ma lo stesso studio mostra, nello stesso inequivocabile modo, che in questa popolazione (in cui la BIA era misurata in pre-HD) la riduzione della lunghezza del vettore si accompagna anche a una sua differente direzione, e cioè

determina la riduzione di PA dal valore di riferimento di 4.8 a valori progressivamente inferiori (57).

Dati sperimentali del nostro Gruppo hanno dimostrato che PA varia in modo consequenziale alle variazioni acute dell'assetto nutrizionale (60), in maniera parallela al SGA (61). Inoltre, un miglioramento dello stato nutrizionale, con la guarigione da malattie acute come la sepsi o la pericardite virale o l'ascesso in sede di trapianto di rene dopo rigetto o la frattura della testa del femore, porta in 4 pazienti in dialisi a miglioramento del valore di PA così come, di conseguenza, di SGA (Fig. 6) (60). Infine, Bellizzi et al. hanno dimostrato che la riduzione dell'introito di nutrienti nei pazienti in dialisi, anche se limitata ad un singolo giorno della settimana (periodo interdialitico lungo), è un determinante indipendente di alterazione reversibile dello stato nutrizionale (62). In questi pazienti, che mostrano nell'osservazione a 12 mesi una riduzione dell'albumina e della creatinina sierica (assunti come markers della riduzione della massa magra), si accompagna anche una riduzione significativa di PA (dati non pubblicati).

Nella pratica clinica, che è l'uso comune di cose complicate, la questione diventa semplice: PA è fornito direttamente dal bioimpedenziometro (è perciò facile da consultare) ed è indicativo del rischio relativo di morte, almeno in dialisi. È perciò ancora attuale l'affermazione di Maggiore et al: «*PA was associated with survival more strongly than age or nutritional indexes It is difficult to provide a plausible explanation for these empirical observations, because the biological meaning of PA is not yet fully understood*» (50).

Test di verifica

7) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- Vi sono pochi studi con BIA in uremia pre-dialisi
- BIA è inutile per studi di mortalità
- Il 50° centile determina il valore numerico che divide in 2 parti uguali la distribuzione dell'Angolo di Fase per singole fasce di età
- Il paziente con sindrome nefrosica con proteinuria ha un rischio relativo di morte più basso che in dialisi
- La variabilità del valore dell'Angolo di Fase è dipendente dall'età

8) Una delle seguenti affermazioni è falsa:

- Secondo Maggiore un Angolo di Fase basso è associato a maggiore probabilità di mortalità
- Secondo Chertow un Angolo di Fase basso è associato a maggiore probabilità di mortalità
- Secondo Piccoli la lunghezza del vettore è associato a maggiore probabilità di mortalità
- L'Angolo di Fase ha un'identica distribuzione nei due sessi
- Secondo Di Iorio un Angolo di Fase basso è associato a maggiore probabilità di mortalità.

9) Una delle seguenti affermazioni è vera:

- Non esistono studi che correlano le misure BIA con la mortalità in dialisi
- Non esistono studi che hanno misurato i percentili dell'Angolo di Fase in emodialisi
- Non esistono studi che hanno misurato i percentili dell'Angolo di Fase in soggetti normali
- La patata cotta ha un valore di Angolo di Fase più basso rispetto alla patata cotta
- Valori di Angolo di Fase maggiori di 5 indicano un elevato rischio relativo di morte.

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

Conclusioni

La BIA è una metodica di semplice uso, ripetibile, non legata all'abilità dell'operatore, di basso costo. Essa mostra avere una duplice possibilità di impiego: l'analisi della variazione del contenuto corporeo di acqua attraverso RXc Graph di Piccoli et al (15) e con la nuova analisi del BIVA Z score (63) e la predizione di morbidità e mortalità con la misura del PA (50-55). Però, finora la BIA è stata utilizzata prevalentemente in pazienti in dialisi con lo scopo di valutare il contenuto idrico dei pazienti stessi, mentre un impiego più ampio è auspicabile e possibile. Infatti dati del nostro Gruppo mostrano che le caratteristiche bioelettriche risultano già alterate nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) iniziale-moderata rispetto ai soggetti normali, evidenziando complessivamente una precoce alterazione della composizione corporea nell'IRC (dati non pubblicati). Inoltre, nostri dati preliminari sembrano indicare che il PA rappresenti un predittore indipendente di morbidità e mortalità anche nei pazienti con IRC pre-dialisi (64).

In conclusione, come ogni strumento disponibile in Medicina, anche la BIA rappresenta una metodica, che deve essere utilizzata come una parte di tutto lo strumentario disponibile per il nefrologo, per lo studio dello stato di idratazione e di quello nutrizionale del nefropatico e in accordo con quello che la clinica del paziente stesso suggerisce.

Riassunto

L'analisi bioelettrica (BIA) è un metodo semplice, facilmente ripetibile, di costo ridotto e indipendente dall'operatore per la valutazione della composizione corporea. Essa è applicabile anche nei pazienti uremici e in dialisi e permette attualmente di ottenere informazioni sull'idrata-

zioni corporea attraverso misura di Resistenza e Reattanza applicando RXc Graph, e consente di ottenere predizioni di mortalità e morbidità attraverso l'uso dell'Angolo di Fase. Pertanto BIA può essere considerata uno degli strumenti utilizzabili in clinica sia per la valutazione dell'idratazione che dello stato nutrizionale.

Indirizzo degli Autori:
Dr. Biagio R. Di Iorio
U.O. di Nefrologia e Dialisi
P.O. "A. Landolfi"
Via Melito
83029 Solofra (AV)
e-mail: bidior@tin.it

Bibliografia

1. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; (Suppl) 64: S397-404.
2. Sheltinga MR, Kimbrough TD, Jacobs DO, Wilmore DW. Altered cell membrane function in critical illness can be characterized by measuring body reactance. *Surgical Forum* 1990; 41: 43-4.
3. Scanferla F, Landini S, Fracasso A, et al. On-line bioelectric impedance during haemodialysis: monitoring of body fluids and cell membrane status. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (Suppl. 1): S167-70.
4. Hannan WJ, Cowen SJ, Fearon KCH, et al. Evaluation of multi-frequency bioimpedance analysis for assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci* 1994; 86: 479-85.
5. De Palo T, Messina G, Edefonti A, et al. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition* 2000; 18: 417-24.
6. Lukaski HC, Sheltinga RM. Improved sensitivity of the tetrapolar bioelectrical impedance method to assess fluid status and body composition: use of proximal electrode placement. *Age Nutr* 1994; 5: 123-9.
7. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 397-404.
8. Deurenberg P, Vanderkooy K, Leenen R, Weststrate J, Seidell J. Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance – a cross-validation study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1991; 15: 17-25.
9. Chumlea WC, Guo S. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. *Nutr Rev* 1994; 52: 123-31.
10. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectrical impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 16-23.
11. Fuller NJ, Elia M. Potential use of bioelectrical impedance of the whole body and of body segments for the assessment of body composition: comparison with densitometry and anthropometry. *Eur J Clin Nutr* 1989; 43: 779-91.
12. Organ LW, Bradham B, Gore DT, et al. Segmental bioelectric impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol* 1994; 77: 98-112.
13. Scalfi L, Marra M, Caldara A, et al. Changes in bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *Int J Obesity* 1999; 23: 133-7.
14. Piccoli A, Rossi B, Pillon L. Operational equivalence between segmental and whole body bioelectrical impedance in renal patients. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 675-6.
15. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46: 534-9.
16. Bellizzi V, Scalfi L, Terracciano V, et al. The prediction of single-frequency BIA variables from individual characteristics. *Acta Diabetol* 2003; 40 (suppl): S233-5.
17. Di Iorio B, Terracciano V, Bellizzi V. Total body water and body cell mass in normal weight healthy adults. *Nephron* 2000; 86: 531-3.
18. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, et al. Development of a population-specific regression equation to estimate total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1578-82.
19. Chertow GM, Lazarus JM, Lew NL, et al. Bioimpedance norms for the hemodialysis population. *Kidney Int* 1997; 52: 1617-21.
20. Piccoli A, for the Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis Study Group. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1036-43.
21. Cornish BH, Jacobs A, Thomas BJ, Ward LC. Optimizing electrode sites for segmental bioimpedance measurement. *Physiol Meas* 1999; 20: 241-50.
22. Thomas BJ, Ward LC, Cornish BH. Bioimpedance spectrometry in the determination of body water compartments: accuracy and clinical significance. *Appl Radiol Isot* 1998; 49: 447-55.
23. Bolton MP, Ward LC, Khan A, et al. Sources of error in bioimpedance spectroscopy. *Physiol Meas* 1998; 19: 235-45.
24. Sharfetter H, Hattinger P, Hinghofer-Szalkay H, Hutten H. A model of artefacts produced by stray capacitance during whole body or segmental bioimpedance spectroscopy. *Physiol Meas* 1998; 19: 247-61.
25. Gudivaka R, Schoeller D, Kushner RF. Effect of skin temperature on multifrequency bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* 1996; 81: 838-45.
26. Sharfetter H, Monif M, László Z, et al. Effect of postural changes on the reliability of volume estimations from bioimpedance spectroscopy data. *Kidney Int* 1997; 51: 1078-87.
27. May GJ, McKenzie IL, Taylor NAS. Redistribution of body fluids during postural manipulations. *Acta Physiol Scand* 1995; 155: 157-63.
28. Woodrow G, Oldroyd B, Smith MA, Turney JH. The effect of arteriovenous fistulae in hemodialysis patients on whole body and segmental bioelectrical impedance. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 524-7.
29. Di Iorio B, Terracciano V, Bellizzi V. Bioelectrical impedance measurement: errors and artefacts. *J Renal Nutr* 1999; 9: 192-7.
30. Bioelectrical impedance methods in clinical research: a follow-up to the NIH Technology Assessment Conference. *Nutrition* 1999; 15: 874-80.
31. Grimnes S, Martinsen OG. *Bioimpedance and bioelectricity basics*. London, Academic Press, 2000.
32. Piccoli A, Pastori G, Guizzo M, et al. Equivalence of information from single versus multiple frequency bioimpedance vector analysis in hemodialysis. *Kidney Int* 2005; 67: 301-13.
33. Di Iorio B, Scalfi L, Terracciano V, Bellizzi V. A systematic evaluation of bioelectrical impedance measurement after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; 65: 2435-40.
34. Piccoli A, Codognotto M. Bioimpedance vector migration up to three days after hemodialysis session. *Kidney Int* 2004; 66: 2091-2.

35. Piccoli A, Pillon L, Favaro E. Asymmetry of the total body water prediction bias using the impedance index. *Nutrition* 1997; 13: 438-41.
36. Ho TL, Fushner RF, Schoeller, et al: Bioimpedance analysis of total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1438-42.
37. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of dry weight in hemodialysis: an overview. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 392-403.
38. Sergi G, Bussolotto M, Perini P, et al. Accuracy of bioelectrical impedance analysis in estimation of extracellular space in healthy subjects and in fluid retention states. *Ann Nutr Metabol* 1994; 38: 158-65.
39. Piccoli A, Rossi B, Pillo L, Bucciante G: Body fluid overload and bioelectrical impedance analysis in renal patients. *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 76-8.
40. Piccoli A, Brunani A, Savia G, et al. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obesity* 1998; 22: 97-104.
41. Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 269-70.
42. Piccoli A, Pillon L, Pisanello L, Zacchello G. Electrical maturation trajectory of human tissue identified by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 1999; 15: 77-8.
43. Pillon L, Piccoli A, Lowrie EG, et al. Vector length as a proxy for the adequacy of ultrafiltration in hemodialysis. *Kidney Int* 2004; 66: 1266-77.
44. Zhu F, Schneditz D, Kaufman AM, Levin NW. Estimation of body fluid changes during peritoneal dialysis by segmental bioimpedance analysis. *Kidney Int* 2000; 57: 299-306.
45. Arkouche W, Fouque D, Christiane P, et al. Total body water and body composition in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1906-14.
46. Jones CH, Smye SW, Newstead CG, et al. Extracellular fluid volume by bioelectrical impedance and serum albumin in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 393-7.
47. Piccoli A, for the Italian CAPD-BIA Study Group. Bioelectrical impedance vector distribution in peritoneal dialysis patients with different hydration status. *Kidney Int* 2004; 65: 1050-63.
48. Piccoli A, Pillon L, Dumlér F. Impedance vector distribution by sex, race, BMI, and age in the USA: standard reference interval as bivariate Z score. *Nutrition* 2002; 18: 153-67.
49. Ott M, Fischer H, Polat H, et al. Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Acquired Imm Def Syndrome Hum Retrovirology* 1995; 9: 20-5.
50. Maggiore Q, Nigrelli S, Ciccarelli C, et al. Nutritional and prognostic correlates of bioimpedance indexes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 2103-8.
51. Chertow GM, Jacobs DO, Lazarus JM, et al. Phase angle predicts survival in hemodialysis patients. *J Renal Nutr* 1997; 7: 204-7.
52. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, et al. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a perspective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-51.
53. Di Iorio B, Terracciano V, Querques M, et al. Bioimpedance indexes predict survival in hemodialysis patients. *J Renal Nutr* 1997; 7: 216-7.
54. Di Iorio B, Terracciano V, Altieri C, et al. RxC graph e mortalità in dialisi: dati preliminari in una popolazione non selezionata con osservazione prospettica di 4 anni. *Giorn Ital Nefrol* 1997; 14: 185-6.
55. Di Iorio B, Bellizzi V. Association of mortality and morbidity with bioimpedance analysis. *Kidney Int* 2000; 58: 464.
56. Piccoli A, Pillon L, Tabbi MG. Major confounders for reactance as a marker of malnutrition in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 56: 2311-2.
57. Piccoli A, Pillon L, Tabbi MG. Reply from the authors. *Kidney Int* 2000; 58: 464-5.
58. Toso S, Piccoli A, Gusella M, et al. Altered tissue electrical properties in lung cancer patients detected by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16: 120-4.
59. Piccoli A, Pittoni F, Facco E, Pillon L. Relationship between central venous pressure and bioimpedance analysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 132-7.
60. Di Iorio B, Terracciano V, Ammirati G, Lopez T. L'angolo di fase è una misura dello stato nutrizionale del paziente emodializzato? *Giorn Ital Nefrol* 1997; 14: 319-20.
61. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutrition in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1094-8.
62. Bellizzi V, Di Iorio B, Terracciano V, et al. Daily nutrient intake represents a modifiable determinant of nutritional status in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1874-81.
63. Piccoli A, Pastori G. BIVA software, Padova, Università di Padova (richiedibile a apiccoli@unipd.it).
64. Bellizzi V, Terracciano V, Gaudiano G, et al. Early changes of body composition detected by bioimpedance analysis can predict survival in CRF. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 140A.