

# Angolo di fase e patologie polmonari

**Bianca Castellucci<sup>1</sup>**  
**Mario Mancinelli<sup>1,2</sup>**  
**Pierpaolo Torelli<sup>1,2</sup>**

## Introduzione

L'applicazione in ambito clinico dell'analisi bioimpedenziometrica (BIA) è stata valutata a partire dall'inizio degli anni Ottanta con maggiori e sempre più solidi riscontri nei decenni successivi concludendo che tale tecnica – rapida, di facile applicazione, non invasiva, relativamente economica e *bedside* – potrebbe risultare uno strumento affidabile per determinare la composizione corporea dei pazienti, sia in contesti ambulatoriali che ospedalieri. Valutare la composizione corporea mediante l'uso della BIA, oltre che delle misure antropometriche, può essere utile per monitorare i cambiamenti nella composizione corporea che si verificano in corso

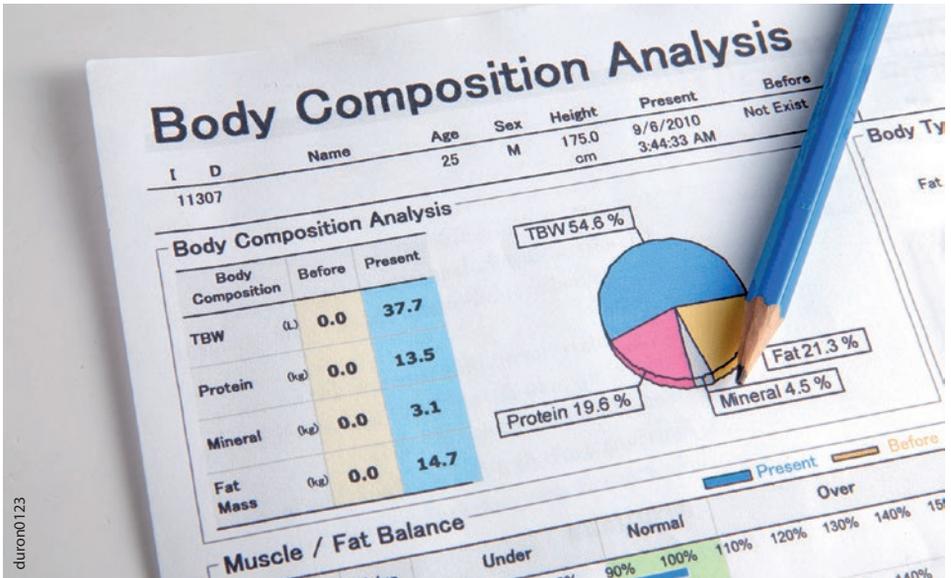
di malattia e per avere informazioni sulla prognosi.

Tra le variabili assolute rilevate dalla BIA, l'angolo di fase (*phase angle* - PhA) potrebbe rappresentare un interessante parametro per la valutazione dello stato di salute dei pazienti con patologie respiratorie. L'angolo di fase è una misura che si esprime in gradi ( $^{\circ}$ ) e viene calcolato tramite il rapporto tra i valori di resistenza e di reattanza. Fornisce informazioni sullo stato di idratazione, sulla massa cellulare e sull'integrità delle membrane cellulari, senza limitarsi semplicemente a essere un valore per la stima quantitativa dei compartimenti corporei<sup>1</sup>. Rappresenta quindi un indice della quantità e/o dello stato di salute cellulare. Nella popolazione sana, l'angolo di fase tipicamente oscilla tra i  $5^{\circ}$  e i  $7^{\circ}$  ed è influenzato dall'età (si riduce al crescere dell'età), genere (ridotto nelle femmine) e BMI (aumenta all'aumentare del BMI)<sup>1,2</sup>. Un valore superiore a  $7^{\circ}$  indica la presenza di un maggior numero di cellule e/o un miglior stato di salute cellulare, mentre valori più bassi di  $5^{\circ}$  indicano perdita di massa cellulare o una ridotta integrità delle membrane cellulari<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unità Funzionale di Pneumologia Riabilitativa, Casa di Cura Clinic Center S.p.A., Napoli  
paolotorelli@me.com

<sup>2</sup> Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi "Federico II", Napoli

Revisori: Francesco de Blasio, Unità Funzionale di Pneumologia Riabilitativa, Casa di Cura Clinic Center S.p.A., Napoli, e Stefania Montagnani, Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi "Federico II", Napoli



I primi studi di natura sperimentale che hanno ipotizzato l'utilità del PhA nella valutazione dei pazienti con patologie respiratorie risalgono agli anni Novanta e hanno riguardato lo studio dell'asincronia toraco-addominale nell'ostruzione delle vie aeree superiori dei bambini<sup>3</sup>. Sono stati tuttavia quelli in ambito clinico a fornire risultati più interessanti per la pratica. Per esempio, studi condotti su patologie quali neoplasie polmonari (in particolare *non-small cell lung cancer* - NSCLC) e sclerosi sistemica con interessamento polmonare<sup>4,5</sup> hanno evidenziato il ruolo del PhA come predittore di severità di malattia e mortalità. Questo ruolo è stato ulteriormente approfondito in numerose altre patologie<sup>2,6-8</sup>. Per esempio, in uno studio condotto da Krause e coll. su una popolazione di pazienti con sclerosi sistemica è stata evidenziata una correlazione positiva tra PhA e capacità vitale forzata (FVC)<sup>5</sup>. Tale risultato è stato successivamente confermato da un secondo studio condotto da Gigante e coll. su un campione di pazienti affetti dalla stessa patologia che,

attraverso un'analisi di regressione multipla, ha riscontrato un'associazione positiva non solo tra PhA e FVC, ma anche con il test di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO), sottolineando il ruolo del PhA quale *marker* di ridotta funzione polmonare<sup>9</sup>.

In ambito pneumologico, un'altra patologia che può trarre vantaggio dall'analisi del valore di PhA è la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), nella quale generalmente la BIA è stata utilizzata più spesso per valutare la massa magra (FFM) attraverso l'utilizzo di equazioni predittive specifiche. Il contributo di autori quali Schols<sup>10</sup>, Maddocks<sup>11</sup>, Rutten e rispettivi coll. è stato fondamentale per iniziare a sottolineare l'utilità di questa variabile bioimpedimetrica come *marker* prognostico e funzionale per valutare lo stato di salute di questi pazienti.

### Angolo di fase e BPCO

La BPCO è una condizione patologica complessa, caratterizzata principalmente

da ostruzione del flusso nelle vie aeree e alterazioni strutturali del parenchima polmonare, indotte da uno stato infiammatorio persistente.

Allo stato infiammatorio possono contribuire anche altre patologie eventualmente esistenti nello stesso soggetto (comorbilità), influenzando in tale maniera la severità della BPCO in termini di sintomi, *performance* funzionale, stato di salute, rischio di ospedalizzazione e mortalità.

La BPCO è tuttavia caratterizzata anche da manifestazioni extrapolmonari che compaiono in ogni stadio della patologia, tra cui disfunzioni della muscolatura scheletrica e cambiamenti nella composizione corporea, elementi entrambi associati a un *outcome* sfavorevole<sup>12</sup>.

Le disfunzioni della muscolatura scheletrica e i cambiamenti della composizione corporea sono dovuti a diversi fattori eziologici, tra cui sedentarietà, basso livello di attività fisica, fumo, abuso di alcool, infiammazione sistemica, stress ossidativo sistemico, *deficit* ormonali, comorbilità, invecchiamento e dieta inappropriata. In particolare, quest'ultimo elemento è responsabile delle anomalie nutrizionali molto frequenti nei pazienti con malattie respiratorie croniche. L'apporto calorico in tali pazienti è infatti spesso insufficiente poiché si verifica una riduzione dell'assunzione dietetica causata da dispnea durante i pasti in associazione all'aumento del dispendio energetico a riposo dovuto all'aumentato sforzo respiratorio legato alla patologia<sup>13</sup>.

Perdita di FFM e ridotta forza muscolare sono molto frequenti in questi pazienti. Una FFM bassa può avere effetti avversi sullo stato di salute aumentando la frequenza o la severità delle esacerbazioni legate alla patologia e fungendo da forte predittore di mortalità<sup>10</sup>.

Tuttavia, il valore di FFM è il risultato dell'applicazione di equazioni predittive che necessitano delle variabili grezze BIA per essere calcolate. Tra queste, angolo di fase e l'indice multifrequenza (IR) hanno richiamato l'attenzione degli studiosi per la potenzialità di essere utilizzati in maniera assoluta per la valutazione dello stato di salute nei pazienti BPCO.

Maddocks e coll.<sup>11</sup> nel 2014 hanno indagato per primi circa una possibile associazione tra angolo di fase e *marker* di funzionalità polmonare, severità di malattia e prognosi nei pazienti con BPCO stabile. I risultati dello studio hanno evidenziato una correlazione positiva con gli indici di funzionalità polmonare FEV<sub>1</sub> (% del predetto), *quadriceps maximal isometric voluntary contraction* (QMVC), *incremental shuttle walk* (ISW) e *4 meter gait speed* (4MGS). Una correlazione negativa è stata invece trovata con gli indici di severità: Medical Research Council (MRC) *dyspnoea scale*, *age dyspnea obstruction score* (ADO), *body-mass index*, *airflow obstruction*, *dyspnea*, *exercise* (iBODE), *5 repetition sit to stand* (SSTS) e *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ). Infine, una correlazione moderatamente positiva è stata trovata con la FFM. Il dato interessante è che il PhA si è dimostrato essere correlato a tali variabili in maniera più solida della FFM. In merito alla sua utilità prognostica, è stato osservato che la mortalità è maggiore nei pazienti con un basso valore di PhA rispetto a quelli con un valore normale. Questo invece non è stato evidenziato considerando l'indice di FFM (FFMI), in cui la mortalità è simile tra pazienti con basso o normale FFMI.

De Blasio e coll.<sup>14</sup> nel 2017 hanno evidenziato una correlazione tra PhA e forza muscolare nei pazienti con BPCO, riscontrando che le variabili grezze BIA sono



predittori più affidabili di forza muscolare (solitamente valutata mediante *hand grip strength* - HGS) rispetto alle variabili antropometriche/demografiche e alla FFM stimata attraverso le equazioni predittive. Allo stesso modo, hanno dimostrato l'utilità della BIA nel predire la forza della muscolatura respiratoria (solitamente valutata mediante *maximal inspiratory pressure* - MIP e *maximal expiratory pressure* - MEP). I risultati dello studio hanno riportato che in entrambi i generi le variabili grezze BIA, e in particolare PhA, sono strettamente correlate con HGS, oltre a esserlo in misura superiore rispetto alle altre variabili considerate. Anche per quanto riguarda la correlazione con la forza della muscolatura respiratoria è stata rilevata un'associazione forte tra PhA e MIP/MEP (ma in maniera simile rispetto a FFM). L'analisi di regressione multipla ha poi confermato la maggiore solidità delle variabili grezze BIA, in particolare PhA e *bioimpedance index* (BI), nella stima della forza muscolare generalizzata (HGS) e di quella della muscolatura respiratoria (MIP/MEP).

Più recentemente De Blasio e coll.<sup>12</sup> nel 2019 hanno esplorato il ruolo predittivo di mortalità delle variabili grezze BIA, e in particolare del PhA, nei pazienti BPCO. Sebbene, come affermato in precedenza, questa potenzialità del PhA sia stata studiata in numerose patologie<sup>4-8</sup>, se si escludono i dati solo preliminari di Maddocks e coll.<sup>11</sup>, nella BPCO questo non è mai avvenuto. In particolare, in questo studio è stato dimostrato che PhA e IR sono indici prognostici indipendenti in un campione di oltre 220 pazienti con BPCO in cui è stata valutata la sopravvivenza a due anni dall'inizio del protocollo. Per quanto riguarda le variabili grezze BIA, i risultati dello studio hanno messo in evidenza un valore di PhA più basso e un IR più alto nei pazienti non sopravvissuti rispetto a quelli ancora vivi al termine della fase osservazionale. L'analisi di regressione di Cox ha confermato che aggiustando i risultati per genere, età, peso e BMI, un più basso PhA e un più alto IR sono associati in maniera significativa a un maggiore rischio di mortalità per qualsiasi causa. Questo non è stato ugualmente riscontrato per quanto

riguarda FEV<sub>1</sub>, *inspiratory capacity/total lung capacity* (IC/TLC) e composizione corporea. Un ulteriore modello di regressione Cox ha inoltre evidenziato che per ogni incremento di un'unità di IR e decremento di un'unità di PhA aumenta il rischio di morte, in maniera indipendente da IC e 6 *minute walking distance* (6MWD). Il test di Kaplan-Meier e i test *log-rank* hanno infine confermato la relazione tra IR e PhA con ogni causa di mortalità.

### Conclusioni

Innanzitutto, è possibile certamente consolidare il concetto fondamentale che un moderno approccio (se vogliamo, non convenzionale) che preveda la valutazione della composizione corporea, nei pazienti affetti da patologie croniche ostruttive sia fondamentale.

In secondo luogo, si può affermare che i parametri di composizione corporea ottenibili con metodiche non invasive (come la BIA) sono di estrema utilità nella stratificazione dei pazienti, nonché di grande valore prognostico,

Infine, l'angolo di fase (tra le variabili dirette derivate dalla BIA) rappresenta una misura riproducibile e altamente attendibile nell'identificare lo stato di cattiva nutrizione, così come sempre più frequentemente si riscontra nei pazienti affetti da patologie respiratorie croniche ostruttive.

### Bibliografia

- 1) NORMAN K, STOBAUS N, PIRLICH M, BOSY-WESTPHAL A. *Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis: clinical relevance and applicability of impedance parameters*. Clin Nutr 2012;31:854e61.
- 2) STOBÁUS N, PIRLICH M, VALENTINI L, SCHULZKE JD, NORMAN K. *Determinants of bioelectrical phase angle in disease*. Br J Nutr 2012;107:1217-20.
- 3) HAMMER J, NEWTH CJ, DEAKERS TW. *Validation of the phase angle technique as an objective measure of upper airway obstruction*. Pediatr Pulmonol 1995;19:167-73.
- 4) GUPTA D, LAMMERSFELD CA, VASHI PG, ET AL. *Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer*. BMC Cancer 2009;9:37.
- 5) KRAUSE L, BECKER MO, BRUECKNER CS, ET AL. *Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis 2010;69:1951-7.
- 6) SCHWENK A, BEISENHERZ A, ROMER K, ET AL. *Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment*. Am J Clin Nutr 2000;72:496-501.
- 7) NORMAN K, STOBAUS N, ZOCHER D, ET AL. *Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer*. Am J Clin Nutr 2010;92:612-9.
- 8) SELBERG O & SELBERG D. *Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis*. Eur J Appl Physiol 2002;86:509-16.
- 9) GIGANTE A, GASPERINI ML, IACOLARE A, ET AL. *Phase angle in systemic sclerosis: a marker for pulmonary function and disease severity*. Clin Rheumatol 2020;39:1699-701.
- 10) SCHOLS AM, FERREIRA IM, FRANSSSEN FM, ET AL. *Nutritional assessment and therapy in COPD: a European Respiratory Society statement*. Eur Respir J 2014;44:1504-20.
- 11) MADDOCKS M, KON SS, JONES SE, CANAVAN JL, ET AL. *Bioelectrical impedance phase angle relates to function, disease severity and prognosis in stable chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Nutr 2015;34:1245-50.
- 12) DE BLASIO F, SCALFI L, DI GREGORIO A, ET AL. *Raw bioelectrical impedance analysis variables are independent predictors of early all-cause mortality in patients with COPD*. Chest 2019;155:1148-57.
- 13) GEA J, SANCHO-MUÑOZ A, CHALELA R. *Nutritional status and muscle dysfunction in chronic respiratory diseases: stable phase versus acute exacerbations*. J Thorac Dis 2018;10:S1332-54.
- 14) DE BLASIO F, SANTANIELLO MG, DE BLASIO F, ET AL. *Raw BIA variables are predictors of muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Eur J Clin Nutr 2017;71:1336-40.