Società Italiana Endocrinologia

CLUB SIE METABOLISMO IDRO-SALINO

Versione 1.1, 16/07/2021

Titolo dello studio di ricerca:

"Valore diagnostico e prognostico della determinazione precoce di copeptina nell'identificazione delle forme di diabete insipido centrale post-chirurgico: protocollo di validazione nazionale in pazienti sottoposti ad intervento di neurochirurgia ipofisaria con tecnica endoscopica endonasale"

Centro promotore:

S.C. Endocrinologia, Diabetologia e Metabolismo U., Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino

Responsabile della sperimentazione:

Prof. Ezio Ghigo, Direttore S.C. Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo U.

RAZIONALE DELLO STUDIO

La manipolazione chirurgica della regione ipotalamo-ipofisaria può essere causa di alterazioni secretorie sia antero- che postero-ipofisarie. In particolare il diabete insipido (DI) centrale, dovuto alla lesione dei neuroni ipotalamici magnocellulari, si osserva nel 16-34% dei casi a seguito di interventi che interessano la regione sellare[1–3]. Sebbene si tratti di una condizione spesso transitoria[3,4], il DI è in grado di determinare stati di ipernatriemia e di iperosmolarità severi con conseguente incremento della morbilità e prolungamento dei tempi di ospedalizzazione.

La diagnosi di DI post-operatorio si basa, ad oggi, sul monitoraggio del bilancio idrico, dei valori di natremia e di osmolarità, plasmatica ed urinaria, nei giorni immediatamente successivi all'intervento neurochirurgico (NCH). Sono stati inoltre identificati numerosi fattori di rischio per questa complicanza, quali, ad esempio, la tipologia di patologia ipofisaria operata (ad es. craniofaringioma, cisti della tasca di Rathke, microadenoma) o l'estesa manipolazione intra-operatoria della ghiandola[3]. Nessuno di questi fattori è tuttavia in grado da solo di permettere un'efficace e precoce identificazione dei soggetti a rischio di sviluppare DI centrale a breve termine.

Dal momento che la vasopressina (arginin vasopressin – AVP o antidiuretic hormone - ADH) gioca un ruolo fondamentale nella fisiopatologia del DI, la misurazione dei livelli ematici di questo ormone nell'immediato post-operatorio potrebbe contribuire in maniera decisiva alla diagnosi precoce del disordine. Tuttavia, la determinazione dei livelli circolanti di AVP risulta, ad oggi non indicata a causa della sua ridotta emivita, dell'elevata instabilità preanalitica, e dei lunghi tempi di determinazione laboratoristici di cui la metodica risulta gravata[5].

Copeptina (CT-proAVP) costituisce la porzione C-terminale della pre-provasopressina (CT pre-proAVP), precursore immaturo dell'AVP, e, una volta immagazzinata nei granuli secretori della neuroipofisi, viene poi secreta nel torrente circolatorio in quantità equimolare rispetto all'AVP[6]. Sebbene lo stimolo principale per il rilascio di AVP, e quindi di copeptina, avvenga ad opera degli osmocettori ipotalamici in risposta ad un

incremento significativo dei valori di osmolarità plasmatica, anche condizioni di stress psico-fisico intenso si sono dimostrate *trigger* efficaci.
É dunque lecito aspettarsi uno spiccato aumento dei livelli plasmatici di AVP e di copeptina nel periodo immediatamente seguente ad un intervento chirurgico e tale aspetto è stato recentemente oggetto di studio di diversi gruppi di ricerca. In particolare, un ampio studio multicentrico svizzero-canadese del 2015[7] ha identificato copeptina quale promettente fattore predittivo l'insorgenza di DI centrale post-chirurgico, soprattutto se dosata entro 12 ore dall'estubazione. Risultati analoghi sono stati evidenziati anche da un successivo studio italiano monocentrico[8]; in quest'ultima ricerca, l'assenza dell'atteso picco di copeptina nell'immediato post-intervento, in particolare entro un'ora dall'estubazione, si è rivelato il parametro maggiormente associato ad un aumentato rischio di DI post-chirurgico.
Ad oggi, tuttavia, la valutazione di copeptina non è ancora entrata nella pratica clinica ed i cut-off di tale glicopeptide finora proposti per discriminare tra forme parziali e complete del disturbo non sono stati studiati su popolazioni sufficientemente numerose.

SCOPO DELLO STUDIO

- Validazione di un cut-off post-operatorio di copeptina dotato dei massimi valori di sensibilità e specificità nel discriminare i casi di DI transitorio (tDI) e DI persistente (pDI)
- Validazione sul territorio nazionale del ruolo predittivo dei valori post-operatori di copeptina (in termini di valore assoluto di picco post-operatorio e di differenza tra valori pre- e postoperatori) circa l'insorgenza di DI centrale

DISEGNO DELLO STUDIO

Studio nazionale multicentrico, sperimentale non farmacologico, non sponsorizzato

SOGGETTI E METODI

Periodo di reclutamento: 12 mesi (estendibile di 6 mesi)

Criteri d'inclusione:

1) Pazienti consecutivi sottoposti ad intervento NCH con tecnica endoscopica endonasale per patologia ipofisaria adenomatosa
2) Soggetti di entrambi i sessi di età compresa tra 18 e 75 anni
3) Firma del consenso informato

Criteri di esclusione:
1) Patologia sellare non adenomatosa (craniofaringioma, meningioma, cordoma, ecc.)
2) DI centrale pre-esistente all'intervento
3) Storia di sindrome poliurica-polidipsica (DI centrale, nefrogenico o polidipsia primaria)

Tempi di osservazione

T0 = pre-operatorio (non più tardi della sera prima dell'intervento, prima di qualunque procedura preoperatoria di preparazione all'operazione)

T1 = post-operatorio, a 1 h dal termine dell'intervento chirurgico

T2 = post-operatorio, al momento dell'eventuale comparsa di criteri diagnostici essenziali per la diagnosi di DI centrale post-chirurgico

T3 = post-operatorio, rivalutazione a 3 mesi della funzionalità ipofisaria basale ed eventualmente stimolata

T4 = post-operatorio, a 6 mesi dall'intervento per visita di controllo e, nei pazienti con diagnosi di DI centrale post-operatorio al momento della dimissione, conferma/esclusione di pDI (attraverso tentativo di sospensione della terapia sostitutiva con dDAVP + eventuale test di conferma)

Procedure e prelievi:

T0: copeptina, s-Na^+, s-K^+, p-Osm, u-Osm, s-Ca^{++} totale, albumina, esame urine, glicemia a digiuno, urea, creatinina

T1: copeptina

T2: s-Na^+, s-K^+, glicemia, p-Osm, u-Osm, esame urine

T3: s-Na^+, s-K^+, glicemia a digiuno, creatinina, urea, p-Osm, u-Osm, esame urine, bilancio idrico 24 h, cortisolo, ACTH (eventuale test di stimolo per asse HPA), TSH, fT4, valutazione volta a definire la presenza o assenza di ipogonadismo ed eventualmente GHD laddove indicato

T4: tentativo di sospensione della terapia sostitutiva con dDAVP per almeno 24 h e conferma la mattina successiva dell'eventuale presenza di criteri diagnostici essenziali e accessori di DI (s-Na^+, s-K^+, glicemia, p-Osm, u-Osm, esame urine). Nei casi dubbi di persistenza di DI centrale, in particolare in caso di necessità di diagnosi differenziale tra la forma parziale del disturbo e la polidipsia primaria, seguirà approfondimento diagnostico presso il centro di riferimento mediante, in ordine di preferenza:

a. test diretto con misurazione di copeptina durante infusione di soluzione ipertonica 3%[9,10] (Allegato 1)
b. test diretto con misurazione di copeptina durante infusione di Arginina[11] (Allegato 2)
c. test indiretto dell'assetamento o diretto mediante misurazione di copeptina[12] (Allegato 3)

I protocolli di esecuzione dei test di conferma al T4 per i casi dubbi di pDI ed i relativi criteri diagnostici condivisi sono consultabili rispettivamente agli allegati 1, 2 e 3.

Tutti i dosaggi di copeptina plasmatica saranno eseguiti sulla piattaforma automatizzata B.R.A.H.A.M. Kryptor compact Plus (Thermo Fisher Scientific, Hennigsdorf, Germany) presso i centri della Città della Salute e della Scienza di Torino e del Policlinico di Milano in uguale proporzione. Una quota di questi campioni, pari al 5%, sarà inoltre analizzata ripetutamente presso entrambi i centri a conferma della sovrapponibilità delle due metodiche di dosaggio.

I campioni ematici per la determinazione di copeptina saranno raccolti in provette addizionate con EDTA e centrifugate a 4000 rpm per 5 minuti entro 12 h dal momento del prelievo; le aliquote di plasma così ottenute saranno quindi immediatamente congelate a -80° fino al momento del dosaggio o della spedizione in ghiaccio secco.

In caso di indisponibilità presso uno dei centri partecipanti di metodica per determinazione diretta dell'osmolalità plasmatica, sarà eventualmente calcolato il livello di osmolalità plasmatica efficace secondo la seguente formula:

$[Na_{mmol/L} + K_{mmol/L}] * 2 + glucosio_{mg/dl} / 18$

Parimenti, in caso di impossibilità di determinazione diretta dell'osmolalità urinaria, sarà considerata un'alternativa valida la diagnosi di ipotonicità urinaria per livelli di PSU <1,010 (pari a circa 300 mOsm/Kg).

Al tempo T1 saranno inoltre raccolti 2 ulteriori campioni ematici in altrettante provette da 5 ml per eventuali successive determinazioni su plasma e siero; tali campioni saranno immediatamente centrifugati a 4000 rpm per 5 minuti e successivamente congelati a -80°C.

In tutti i pazienti saranno raccolti i dati anamnestici relativi alla funzionalità ipofisaria pre-intervento.

A tutti i tempi di studio saranno raccolti i dati antropometrici dei pazienti essenziali per la valutazione dello stato volemico (PAO, FC, peso, stato di idratazione delle mucose, bilancio idrico riferito).

Alla dimissione dei pazienti sarà richiesto ai clinici di notificare i casi di DI centrale transitorio (latenza di comparsa della sintomatologia dall'intervento in h e durata della sintomatologia in h), segnalando la quantità totale di dDAVP somministrata e specificando la via di somministrazione.

Nei pazienti che assumono glucocorticoidi nel periodo post-operatorio per prevenire un'eventuale crisi corticosurrenalica secondaria sarà specificato il dosaggio dello steroide.

Sarà segnalata la durata del periodo di ricovero.

<u>Verranno inoltre valutati nei singoli pazienti:</u>

- Anamnesi patologica positiva per:
  - pregresso intervento NCH o di RT encefalica, trauma cranio encefalico (TCE) o emorragia subaracnoidea (ESA)
  - IRC moderata/severa (eGFR sec CKD-EPI ≤60 ml/min/1,73 m^2)
  - ipopituitarismo
  - scompenso cardiaco o cirrosi epatica scompensata
  - diabete mellito (DM) scompensato
  - storia di potus
- Terapia in atto (eventuale segnalazione di trattamenti in atto potenzialmente interferenti con produzione/secrezione ed azione dell'AVP)
- Raccolta di diuresi e bilancio idrico delle 24 h a domicilio
- Necessità di pre-medicazione antiallergica (farmaco e dosaggio)
- Caratteristiche radiologiche ed istologiche della massa ipotalamo-ipofisaria (diametro massimo della lesione, Knosp grade, esame istologico) e complicanze peri- o post-procedurali (ad es. fistola liquorale, fistola carotidea, infezione, paresi dei nervi cranici)
- RM ipotalamo-ipofisi post-intervento con mdc (o in assenza di mdc in caso di IRC severa)
- Posologia di dDAVP necessaria per ottenere il compenso di patologia nei pazienti con DI post-chirurgico confermato

<u>Criterio diagnostico essenziale di DI centrale:</u>

1) Poliuria (diuresi >50 ml/Kg/die o >3,5 L/die in soggetto di 70 Kg) ipotonica (u-Osm <300 mOsm/Kg misurata con metodo diretto oppure PSU <1,010)

Criteri diagnostici accessori di DI centrale:

1) Polidipsia (se integrità del senso della sete)
2) Segni obiettivi di ipovolemia (ipotensione, tachicardia se non trattamento in atto con β-bloccanti, risposta a *fluid challenge* con soluzione fisiologica 0,9%)
3) Ipernatremia (Na^+ >145 mmol/L in almeno 2 determinazioni consecutive)
4) Aumentata osmolarità plasmatica associata a ridotta osmolarità urinaria (p-Osm >295 mOsm/Kg H_2O e u-Osm <600 mOsm/Kg H_2O, o comunque u-Osm/p-Osm <2)
5) Glicosuria assente

End-point primario:

- Differenza in termini di copeptina a T1 tra pazienti con pDI vs tDI

End-point secondario:

- Accuratezza diagnostica nel discriminare tra pDI e tDI di:
  a) copeptina a T1

  b) differenza di copeptina T1-T0

  c) rapporto di copeptina T1/T0

Altri end-point pre-specificati:

- Valutare la differenza tra pazienti senza DI e pazienti con DI (tDI + pDI) di copeptina a T1, della differenza di copeptina T1-T0, del rapporto di copeptina T1/T0
- Esplorare l'associazione con lo sviluppo di DI (tDI e pDI) di una serie di fattori clinici (ad es. età, sesso, tipo di lesione, etc.), indipendentemente dai valori di copeptina
- Esplorare i valori di copeptina a T1 in determinati sottogruppi di pazienti

Dimensione del campione:

Rispetto all'end-point primario, per il calcolo della numerosità campionaria è stato supposto quanto segue:

- incidenza di DI post-chirurgico pari al 25%
- differenza tra tDI e pDI nella variazione dei valori di copeptina a T1 pari a 10 pmol/L (valori di copetina stimata nei tCDI 15 pmol/L, nei pCDI 5 pmol/L)
- deviazione standard pari a 10 pmol/L per entrambi gruppi

Sulla base dei dati elencati, una numerosità campionaria di 300 pazienti, tra i quali vengono stimati 60 casi di tDI e 15 casi di pDI, è necessaria per raggiungere una potenza del 91% e un livello di significatività α pari a 0.05 utilizzando il test di Mann-Whitney.

Tale campione garantisce inoltre una potenza statistica del 77%, con livello di significatività α pari a 0.05, nel rilevare mediante test Z a 2 code una differenza di 0.2 dell'area sotto la curva (AUC) ottenuta all'analisi ROC (Receiver Operating Curve) con lo scopo di discriminare i casi di tDI dai pDI utilizzando il valore di copeptina a T1. ROC AUC stimata 0.9 (ipotesi alternativa) vs 0.7 (ipotesi nulla).

ANALISI STATISTICA

I confronti tra i gruppi ai diversi tempi di osservazione verranno eseguiti con il test t di Student o ANOVA per campioni indipendenti, in caso di variabili a distribuzione normale; test non parametrici, come il test di Mann-Whitney e il test di Kruskal-Wallis saranno invece utilizzati per evidenziare le differenze tra le mediane di campioni indipendenti.

L'analisi delle differenze longitudinali nel tempo saranno valutate con il test t di Student per campioni appaiati o ANOVA per misurazioni ripetute, nel caso di variabili a distribuzione normale; i test di Wilcoxon e di Friedman saranno utilizzati per evidenziare differenze tra i valori mediani di variabili a distribuzione non normale. Il test chi-quadro e il test esatto di Fisher saranno usati per valutare l'associazione tra variabili binarie, mentre il test di Spearman per valutare la correlazione delle variabili continue. L'analisi ROC verrà utilizzata per individuare i cut-off di copeptina dotati di maggior sensibilità e specificità.

Eventuali modelli di regressione lineare e logistica saranno calcolati per definire l'associazione tra le diverse variabili e lo sviluppo di DI centrale post-NCH.

La performance dei livelli post-operatori di copeptina saranno confrontate con quelle dei principali predittori di deficit neuroipofisario post-operatorio riportati in letteratura (genere maschile, età, istologia non adenomatosa, dimensioni del tumore, complicanze postoperatorie).

RISULTATI ATTESI

Validazione prospettica multicentrica di copeptina quale marker precoce d'insorgenza di DI centrale permanente post-chirurgico in pazienti sottoposti ad intervento NCH per via endoscopica endonasale per patologia ipotalamo-ipofisaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg*. 2009;111(3):555-562. doi:10.3171/2008.9.JNS08191

2. Schreckinger M, Walker B, Knepper J, et al. Post-operative diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Pituitary*. 2013;16(4):445-451. doi:10.1007/s11102-012-0453-1

3. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA, Laws ER. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg*. 2005;103(3):448-454. doi:10.3171/jns.2005.103.3.0448

4. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, Meyer M, Boehnert M, Buchfelder M. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(4):431-439. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00666.x

5. Heida JE, Boesten LSM, Ettema EM, et al. Comparison of ex vivo stability of copeptin and vasopressin. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55(7):984-992. doi:10.1515/cclm-2016-0559

6. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem*. 2006;52(1):112-119. doi:10.1373/clinchem.2005.060038

7. Winzeler B, Zweifel C, Nigro N, et al. Postoperative Copeptin Concentration Predicts Diabetes Insipidus After Pituitary Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2275-2282. doi:10.1210/jc.2014-4527

8. Berton AM, Gatti F, Penner F, et al. Early Copeptin Determination Allows Prompt Diagnosis of Post-Neurosurgical Central Diabetes Insipidus. *Neuroendocrinology*. 2020;110(6):525-534. doi:10.1159/000503145

9. Timper K, Fenske W, Kühn F, et al. Diagnostic Accuracy of Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polyuria-polydipsia Syndrome: A Prospective Multicenter Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(6):2268-2274. doi:10.1210/jc.2014-4507

10. Fenske W, Refardt J, Chifu I, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(5):428-439. doi:10.1056/NEJMoa1803760

11. Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet*. 2019;394(10198):587-595. doi:10.1016/S0140-6736(19)31255-3

12. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, et al. Copeptin in the Differential Diagnosis of the Polydipsia-Polyuria Syndrome—Revisiting the Direct and Indirect Water Deprivation Tests. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(5):1506-1515. doi:10.1210/jc.2010-2345

Società Italiana Endocrinologia

Allegato 1

Istruzioni per test con soluzione salina ipertonica 3%

Procedura del test

✓ **Ore 8:00** (inizio del test):

a. Prelievo venoso per emogasanalisi, glicemia, sodio, potassio, osmolalità plasmatica
b. Registrazione di peso corporeo, FC, PA

⌖ Iniziare infusione di salina ipertonica 3% 250 ml in 15 minuti.

A seguire, proseguire con

⌖ Infusione di salina ipertonica 3% alla velocità 9 ml/kg/ora

✓ **Ogni 30 minuti dall'inizio dell'infusione** di salina ipertonica 3%, eseguire:

a. Prelievo venoso per EGA, glicemia, sodio, potassio, osmolalità plasmatica
b. Registrazione di FC, PA

✓ Al raggiungimento di valori di **sodio > 149 mEq/L** su EGA oppure su siero (termine del test):
a. Prelievo per copeptina
b. Sospendere infusione di soluzione salina ipertonica al 3%.

⌖ Il test è concluso.

NB. Il raggiungimento di valori di potassio ≥5.5 mmol/L su EGA oppure su siero rappresentano un criterio di sospensione del test

⌖ A test concluso, iniziare **idratazione per os** (almeno 30 ml/kg di acqua in 60 minuti) e contemporaneamente infusione di **500 cc di glucosata 5%** in 60 minuti

- ✓ **Al termine dell'idratazione** per os e dell'infusione della glucosata:

    a. Prelievo venoso per EGA, sodio per verificare l'avvenuta normalizzazione dei valori.

- In caso di valori di sodio ancora superiori ai limiti di norma, proseguire idratazione come da schema sopra riportato fino a normalizzazione dei livelli di sodio.

Possibili effetti collaterali

Durante il test si può verificare la comparsa di vertigini, cefalea, nausea, tremori, malessere.

In caso di valori

Controindicazioni all'esecuzione del test

Epilessia in terapia

Criteri diagnostici

1) Copeptina a 60 minuti < 4.9 pmol/L → diabete insipido centrale
2) Copeptina a 60 minuti > 4.9 pmol/L → polidipsia primaria

Società Italiana Endocrinologia

Allegato 2

Test con arginina

Procedura del test

✓ **Ore 8:00** (inizio del test):

c. Prelievo venoso per glicemia, sodio, potassio
d. Registrazione di FC, PA

- Iniziare quindi infusione di

➔ Arginina 0.5 g/kg di peso corporeo (fino a un massimo di 40 grammi) diluiti in 500 cc di soluzione fisiologica, da infondere in 30 minuti

✓ **60 minuti dopo l'inizio dell'infusione** (termine del test):

a. prelievo venoso per copeptina, glicemia, sodio, potassio
b. Registrazione di FC, PA

- Il test è concluso.

Possibili effetti collaterali

Raramente si riscontra la comparsa di nausea durante l'infusione.

Criteri diagnostici

3) Copeptina a 60 minuti < 3.8 pmol/L → diabete insipido centrale
4) Copeptina a 60 minuti > 3.8 pmol/L → polidipsia primaria

Società Italiana Endocrinologia

Allegato 3.

Procedura per i test dell'assetamento indiretto e diretto con eventuale determinazione dei livelli di copeptina plasmatica.

Timeline del test dell'assetamento

h 0:00 → prelievo basale per la determinazione di s-Na, p-Osm, u-Osm, **p-copeptina**

stop introito idrico ed alimentare (astensione dal fumo)

controllo peso, PAO e FC

inizio raccolta della diuresi

h 8:00 → prelievo per la determinazione di s-Na, p-Osm, u-Osm, **p-copeptina**

h 9:00 – 15:00 → prelievi orari per la determinazione di s-Na, p-Osm, u-Osm

h 16:00 → prelievo per la determinazione di s-Na, p-Osm, u-Osm, **p-copeptina**

N.B. - dalle h 8:00 alle h 16:00 indicato il monitoraggio ogni 2 ore di diuresi totale, peso, PAO e FC

- in caso di interruzione precoce del test, eseguire i prelievi biochimici previsti per le h 16:00

Criteri per l'interruzione precoce del test dell'assetamento

A) u-Osm > 680 mOsm/Kg

B) u-Osm stabile in 2-3 determinazioni consecutive (variabilità < 30 mOsm/Kg o < 10%), nonostante incremento della p-Osm

C) p-Osm > 300 mOsm/Kg o s-Na >147 mmol/L

N.B. per motivi di sicurezza, il test può essere inoltre interrotto precocemente nei seguenti casi: diminuzione del peso corporeo > 3% rispetto al basale, ipotensione ortostatica con aumento della frequenza cardiaca o diminuzione della pressione arteriosa media > 15%; tuttavia, in caso nessuno dei sopracitati criteri fosse stato raggiunto, sarà necessario procedere ad un test di conferma alternativo (v. Allegati 1 e 2) in altra giornata

→ nei casi **B** e **C** necessario eseguire il test alla dDAVP immediatamente dopo il test dell'assetamento

Test alla dDAVP

Tempo 0' → prelievo per la determinazione di u-Osm

somministrare dDAVP 2 µg ev a bolo

Tempo +60' → prelievo per la determinazione di u-Osm

N.B. al termine del solo assetamento nel caso A e dopo il test alla dDAVP nei casi B e C consentire al paziente di idratarsi ed alimentarsi liberamente; in caso di mancato raggiungimento di uno dei sopracitati criteri di interruzione precoce del test dell'assetamento, il test termina alle h 16:00 con l'esecuzione dell'ultimo prelievo programmato; sarà quindi necessario procedere ad un test di conferma alternativo (v. Allegati 1 e 2) in altra giornata

Criteri diagnostici test indiretto dell'assetamento:

A (u-Osm **> 680** mOsm/Kg con il solo assetamento) → **PP**

B o **C** (u-Osm **< 300** mOsm/Kg con il solo assetamento) e dopo dDAVP aumento u-Osm **> 50%** → **DICC**

B o **C** (u-Osm **< 300** mOsm/Kg con il solo assetamento) e dopo dDAVP aumento u-Osm **< 50%** → **DIN**

B o **C** (u-Osm **300-680** mOsm/Kg con il solo assetamento) e dopo dDAVP aumento u-Osm **10 - 50%** → **DICP**

B o **C** (u-Osm **300-680** mOsm/Kg con il solo assetamento) e dopo dDAVP aumento u-Osm **< 10%** → **PP**

Legenda: PP (Polidipsia Primaria); DICC (Diabete Insipido Centrale Completo); DICP (Diabete Insipido Centrale Parziale), DIN (Diabete Insipido Nefrogenico)

Cut-off per l'interpretazione del test diretto con l'utilizzo di copeptina:

1) (copeptina h 8:00 - copeptina h 0:00) / s-Na h 8:00 x 1000 **< 9** → **suggestivo per DIC**

2) (copeptina h 16:00 - copeptina h 8:00) / s-Na h 16:00 x 1000 **< 20** → **suggestivo per DIC**

N.B. considerata la scarsa accuratezza diagnostica del test diretto con copeptina nel caso di insufficiente incremento dei livelli di p-Osm durante il solo assetamento (utili livelli di p-Osm > 290 mOsm/Kg), si suggerisce cautela nell'interpretazione dei valori di copeptina non adeguatamente stimolati; in tal caso è pertanto consigliato attenersi all'esito del solo test indiretto dell'assetamento