



Università degli Studi di Cagliari

**DOTTORATO DI RICERCA**

Biologia e Biochimica dell'Uomo e dell'Ambiente

(Biologia dell'Uomo)

Ciclo XXVIII

**TITOLO TESI**

**Definizione e applicazione di metodologie per la valutazione della composizione corporea e del volume dell'arto superiore**

Settore scientifico disciplinari di afferenza

BIO/08–Antropologia (macrosettore 05/B1-ZOOLOGIA E ANTROPOLOGIA)

Presentata da	Elena Mereu
Coordinatore Dottorato	Prof. Emanuele Sanna
Tutor	Prof.ssa Elisabetta Marini

Esame finale anno accademico 2015 – 2016

Tesi discussa nella sessione d'esame marzo – aprile 2017





*Ai miei adorati nipoti*

*Daide, Francesco, Massimo e Paolo*



# Indice

Introduzione e scopo della ricerca .....	1
1. Metodologie di riferimento .....	9
1.1 Tecniche per immagine, antropometriche e impedenziometriche per la valutazione della composizione corporea .....	9
1.2 Tecniche per la valutazione della forza muscolare .....	27
1.3 Tecniche per la valutazione del volume dell'arto superiore .....	28
2. Analisi metodologica della bioimpedenziometria vettoriale specifica (BIVA specifica)...	31
2.1 Analisi dello stato dell'arte sull'uso della BIVA .....	31
2.2 Analisi comparativa tra la BIVA specifica e il BMI.....	44
2.3 Analisi comparativa tra la BIVA specifica e l'angolo di fase .....	53
2.4 Definizione di valori bioelettrici specifici di riferimento per la popolazione giovane adulta italo-spagnola.....	57
3. Validazione di un nuovo strumento ottico elettronico per la determinazione del volume dell'arto superiore (SkanLab).....	69
4. Applicazioni della BIVA specifica nella malattia di Alzheimer .....	93
4.1 Analisi dello stato dell'arte sulla relazione tra stato nutrizionale, composizione corporea, e stato psico-funzionale nella malattia di Alzheimer .....	93
4.2 Composizione corporea totale e segmentale, e diagnosi di sarcopenia in pazienti affetti da malattia di Alzheimer .....	111
Conclusioni.....	125
Ringraziamenti .....	130
Bibliografia .....	131



## **Introduzione e scopo della ricerca**

Lo stato nutrizionale è definito come la risultante dei tre momenti fondamentali del processo di nutrizione: introduzione, assorbimento e utilizzo di nutrienti (Gibson, 1990). Alterazioni di uno o più di questi processi possono portare a variazioni dello stato nutrizionale.

Questa definizione non è però esaustiva di quello che si presenta come un fenomeno complesso e multifattoriale. Considerando che i nutrienti sono i costituenti fondamentali del corpo, nella definizione di stato nutrizionale dovrebbe essere meglio dettagliato il loro ruolo; infatti, i nutrienti introdotti ed assorbiti vengono utilizzati o come costituenti fondamentali del nostro organismo, o come energia necessaria per lo svolgimento delle funzioni corporee (Bedogni e Cecchetto, 2009).

Anche l'acqua è un elemento ad alta valenza nutrizionale: è il maggior costituente della cellula ed è il mezzo nel quale si realizzano le reazioni metaboliche. Quindi, anche se non viene comunemente considerata un nutriente, è evidente la sua importanza per lo stato di nutrizione e la salute cellulare. Lo stato di idratazione viene definito come il bilancio tra la perdita e l'introduzione di acqua nell'organismo. Un mancato apporto o un'eccessiva perdita di acqua causano uno stato di disidratazione, cioè una perdita dell'acqua corporea totale, con un restringimento del volume d'acqua extracellulare. Al contrario un aumento anomalo del volume dell'acqua corporea totale, in particolare del volume extracellulare, porta a una condizione di iper-idratazione, con un aumento dei liquidi interstiziali e una conseguente condizione di edema.

Le gravi implicazioni per lo stato di salute delle alterazioni dello stato nutrizionale implicano la necessità di valutarne le variazioni in modo possibilmente estensivo, con azioni di screening, e continuativo, con azioni di monitoraggio. Sono quindi necessari strumenti di analisi che siano al contempo semplici, per utilizzo e trasporto, non invasivi, e accurati.

La valutazione dello stato nutrizionale può essere effettuata attraverso diversi approcci.

Uno di questi si basa sulla stima degli apporti dietetici (indagine alimentare) e la valutazione dell'adeguatezza mediante il confronto dei dati individuali con i livelli di assunzione raccomandati (LARN) (Ghiselli et al., 2014). I LARN, che vengono periodicamente rivisti (ultima revisione 2014; Ghiselli et al., 2014), si basano su studi epidemiologici relativi ai fabbisogni, ai consumi ed ai rapporti tra nutrizione e salute, e

mirano a indicare i valori di energia e di nutrienti minimi per un buon funzionamento dell'organismo.

Un altro metodo di indagine, utilizzato particolarmente nella popolazione senile, è il *Mini Nutritional Assessment* (MNA; (Guigoz et al., 1994)), basato su questionari multidimensionali, che tengono conto anche delle caratteristiche antropometriche e psicologiche.

Gli indicatori generalmente più utilizzati nella valutazione dello stato nutrizionale, anche nelle indagini epidemiologiche, sono basati su tecniche antropometriche (variazioni del peso corporeo, indice di massa corporea, circonferenze corporee e pliche adipose). L'indice di massa corporea (BMI, *Body Mass Index*), grazie alla sua facilità di applicazione e alla disponibilità di dati di comparazione, è stato ed è tuttora il metodo più utilizzato per la valutazione dell'obesità (WHO, 2000). L'organizzazione mondiale della sanità (*World Health Organization*, WHO) ha definito i valori soglia per la diagnosi di sottopeso ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), normopeso ( $18,5 \geq \text{BMI} < 24,99 \text{ kg/m}^2$ ) sovrappeso ( $25 \text{ kg/m}^2 \geq \text{BMI} < 29,99 \text{ kg/m}^2$ ) e obesità ( $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (WHO, 2000). Il BMI risulta in effetti correlato con la quantità di massa grassa. Tuttavia, l'indice non rileva le caratteristiche di composizione corporea, non essendo in grado di distinguere le variazioni di massa grassa e massa priva di grassi (Barbieri et al., 2012; Kyle et al., 2003; Shah e Braverman, 2012; Zaccagni et al., 2014).

Il BMI, come anche i questionari precedentemente citati, consentono una diagnosi non invasiva di malnutrizione, ma presentano il limite di non rilevare le variazioni di composizione corporea.

Molti studi hanno dimostrato che è invece necessaria l'applicazione di tecniche accurate per la valutazione della composizione corporea (De Lorenzo et al., 2003; Nuttall 2015), specialmente nel caso di individui affetti da patologie (Buffa et al., 2014b; Buffa et al., 2017; Franzosi 2006; Gómez-Ambrosi et al., 2012). La valutazione e il monitoraggio delle variazioni di composizione corporea, e in particolare della massa priva di grassi e della massa grassa (come definita nel modello bi-compartimentale), insieme allo stato di idratazione, è infatti molto importante per riuscire a sviluppare strategie di prevenzione e intervenire tempestivamente nei problemi nutrizionali. In particolare, conoscere la distribuzione regionale del grasso corporeo è molto importante per individuare rischi legati alla salute. È stato infatti verificato che la concentrazione di adipe a livello addominale è correlata con l'insorgenza di problemi cardiovascolari e del diabete di tipo II (Fujimoto et al., 2007; Iribarren et al., 2006).

È anche importante conoscere la variabilità delle caratteristiche di composizione corporea che variano in relazione al dimorfismo sessuale, al ciclo vitale, alla popolazione, allo stile di vita. È infatti noto che la distribuzione e la quantità della massa grassa e della massa priva di grassi sono differenti nei due generi (Heo et al., 2012), in alcuni gruppi etnici (Deuremberg et al., 2002) negli atleti (Ode et al., 2007), variano con l'aumentare dell'età (De Lorenzo et al., 2003; Heo et al., 2012) e in caso di patologia (Franzosi, 2006).

Nella valutazione della composizione corporea, le tecniche di valutazione più accurate sono le tecniche per immagine (descritte nel capitolo 1, paragrafo 1.1), quali la *Dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA), la tomografia computerizzata (*Computed Tomography*; TC), la risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*; MRI). Queste metodologie sono però complesse, costose, in parte invasive, e non si prestano all'utilizzo nella pratica clinica routinaria.

L'analisi di impedenza bioelettrica (*Bioelectrical Impedance Analysis*, BIA) e le sue varianti BIA multifrequenza (*Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis*, MFBIA) e spettroscopia a impedenza (*Bioimpedance Spectroscopy*, BIS) (descritte nel capitolo 1, paragrafo 1.1) sono metodi per la valutazione della composizione corporea non invasivi, economici e con protocolli di utilizzo semplici (NIH, 1996). Si presentano quindi come valida alternativa all'utilizzo delle tecniche per immagine. Anche l'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) indica l'analisi della bioimpedenza come una "buona alternativa portatile" (Cruz-Jentoft et al., 2010) alle tecniche diagnostiche di immagine nella valutazione della composizione corporea.

Le tecniche bioimpedenziometriche si basano sull'applicazione di una corrente elettrica alternata di bassa intensità per determinare due componenti di impedenza corporea definite resistenza (R) e reattanza ( $X_c$ ). Nel caso della BIS e della BIA multifrequenza le variabili bioelettriche vengono rilevate a diverse frequenze, mentre nella BIA monofrequenza viene utilizzata solo la frequenza di 50 kHz.

L'approccio tradizionale della BIA implica l'uso di equazioni predittive (NIH, 1996; Ward e Müller, 2013), attraverso cui vengono valutate le caratteristiche di composizione corporea di individui o gruppi di individui. Tuttavia, a causa della variabilità esistente tra popolazioni o gruppi individui (dovuta alle variazioni tra i due generi, nell'arco della vita, o legate a patologie), l'uso delle equazioni predittive può rappresentare una fonte di errore, se applicate in contesti diversi da quelli in cui sono state calibrate.

Per ovviare al problema dell'errore introdotto con l'uso delle equazioni predittive, sono stati proposti approcci impedenziometrici alternativi che utilizzano direttamente i valori

bioelettrici, resistenza e reattanza: l'analisi dell'angolo di fase e l'approccio vettoriale, come la BIVA classica (Piccoli et al., 1994b) e la BIVA specifica (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) (descritte nel capitolo 1, paragrafo 1.1).

La BIVA classica normalizza le variabili bioelettriche per la statura, mentre la BIVA specifica normalizza resistenza e reattanza per una stima del volume corporeo, in accordo con la legge di Ohm, secondo cui la resistenza è direttamente proporzionale alla lunghezza del conduttore e inversamente proporzionale alla sua sezione. I valori bioelettrici specifici non risultano quindi influenzati dalla forma del conduttore (in questo caso il corpo umano), ma solo dalle proprietà dei tessuti.

Tutte le tecniche citate per la valutazione della composizione corporea possono essere applicate sia a livello generale che segmentale (come descritto nel capitolo 1, paragrafo 1.1).

L'approccio segmentale, che consente la valutazione della composizione corporea di porzioni distinte del corpo, è ampiamente utilizzato in vari contesti e applicazioni cliniche. Varie ricerche hanno utilizzato la bioimpedenziometria segmentale, spesso in associazione con altre tecniche, nella popolazione sana adulta (Bracco et al., 1996; Ling et al., 2011; Mally e Dittmar, 2012; Organ et al., 1994; Thomas et al., 1998), negli adolescenti (Ohta et al., 2017), negli atleti (Ishiguro et al., 2006), in pazienti con patologie renali (Nescolarde et al., 2008b; Song et al., 1999; Woodrow et al., 1996).

Un'informazione che può risultare utile per la valutazione della composizione corporea e per la definizione della variabilità morfometrica umana, sia a livello totale, sia segmentale, è fornita dalla misura del volume dell'intero corpo, o di suoi segmenti corporei. Le tecniche per la determinazione del volume corporeo si possono ricondurre a tre categorie principali (descritte nel capitolo 1, paragrafo 1.3): tecniche antropometriche (circonferenze corporee), metodi fisici avanzati (scansione laser, proiezione in luce strutturata) e metodi fisici elementari (misura del volume del liquido spostato).

La misura del volume del liquido spostato è considerato il metodo di riferimento per la misura del volume corporeo (Boland e Adams, 1996; Lette, 2006; Megens et al., 2001; Pasley e O'Connor, 2008; Perrin e Guex, 2000; Stanton et al., 2000; Taylor et al., 2006), ma presenta varie limitazioni. Non si mostra adatto in caso di problemi motori, in caso di lesioni o bruciature, e devono essere presi degli accorgimenti molto rigorosi dal punto di vista della disinfezione del liquido utilizzato (Megens et al., 2001; Sander et al., 2002; Taylor et al., 2006).

I metodi antropometrici risultano facili da utilizzare e poco costosi, ma risultano soggetti a errore in quanto l'accuratezza delle formule utilizzate risente della variabilità della forma del segmento corporeo in esame (Lette, 2006; McKinnon et al., 2007; Megens et al., 2001; Sander et al., 2002; Taylor et al., 2006).

I metodi fisici avanzati non presentano controindicazioni in quanto il soggetto non entra mai in contatto con lo strumento, sono relativamente facili da utilizzare e veloci. Tuttavia, risultano molto costosi e difficili da trasportare, e non si adattano dunque a indagini su larga scala (Dylke et al., 2013; Sander et al., 2002; Taylor et al., 2006; Van Stuivenberg-Vrielink et al., 2010).

L'accuratezza nella determinazione del volume da parte dei sensori in luce strutturata, come la Kinect sensor® della casa Microsoft, documentata in letteratura (Azzari et al., 2013; Buffa et al., 2015; Cook et al., 2013; Henseler et al., 2014; Ohberg et al., 2014), mostra come questi dispositivi, grazie al loro basso costo, possono rappresentare delle valide alternative per la misura del volume.

### **Scopo della ricerca**

Il progetto di ricerca nasce con l'intento di studiare alcuni aspetti metodologici non ancora analizzati e di sperimentare alcune applicazioni dell'impedenziometria vettoriale specifica (BIVA specifica) (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013).

La BIVA specifica è una tecnica di facile utilizzo, non invasiva, economica e accurata per la valutazione della composizione corporea, che è stata proposta nel 2013 e validata attraverso il confronto con la DXA (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013). Rispetto alle tecniche dirette o doppiamente indirette, più complesse, costose e talvolta invasive, la BIVA specifica è utilizzabile in un maggior numero di situazioni sperimentali. D'altro lato, rispetto ad altri indici di utilizzo epidemiologico, come il BMI o l'angolo di fase, è in grado di fornire informazioni più dettagliate sullo stato nutrizionale, essendo in grado, al contrario di questi, di riconoscere le variazioni di composizione corporea.

Per tali motivi, la BIVA specifica presenta interessanti potenzialità di utilizzo in ambito biomedico.

Il monitoraggio delle variazioni di composizione corporea riveste infatti un ruolo fondamentale nella valutazione dello stato nutrizionale. Le azioni di screening e monitoraggio sono in particolar modo utili nella società contemporanea, in cui il fenomeno sempre più crescente dell'obesità ha portato l'Organizzazione Mondiale della Sanità a coniare il termine "*globesity*" (WHO, 2008). La BIVA specifica potrebbe essere applicata a

livello epidemiologico in associazione con il BMI, aumentandone il valore informativo, e potrebbe riconoscere anche la condizione definita "*Normal weight obesity*", in cui l'eccesso di massa grassa non risulta percepibile da parte del BMI.

L'uso della BIVA specifica può risultare inoltre efficace nel monitoraggio delle variazioni di composizione corporea in età senile (Marini et al., 2012; Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014), ovvero di variazioni che condizionano in maniera rilevante il processo fisiologico e patologico dell'invecchiamento (Brownie, 2006; Volkert, 2011). In associazione con le misure del volume, la BIVA specifica può risultare infine utile in alcune applicazioni cliniche, come ad esempio nella diagnosi e nel monitoraggio del linfedema, o in applicazioni sportive, dove sia le variazioni di composizione corporea, sia le variazioni di volume concorrono nella valutazione delle condizioni fisiologiche degli atleti.

Con il presente lavoro di tesi è stato ritenuto utile mettere in maggiore evidenza il valore informativo della BIVA specifica, analizzando in dettaglio la diversa informazione fornita rispetto ad altri indicatori, e definire procedure e strumenti utili per l'applicazione della BIVA specifica (migliore definizione del significato delle variazioni bioelettriche specifiche in termini di differenze di composizione corporea, definizione dell'approccio impedenziometrico segmentale, definizione di valori di riferimento). Si è anche presa in esame una possibile estensione delle applicazioni della BIVA specifica, attraverso la combinazione delle misure impedenziometriche segmentali con stime di volume, mettendo a punto e validando uno strumento ottico elettronico per la stima del volume dell'arto superiore.

Sotto il profilo applicativo, si è voluta analizzare l'utilità della BIVA specifica nella valutazione della composizione corporea in individui con malattia di Alzheimer. Si è voluto inoltre sperimentare l'approccio segmentale, che potrebbe rappresentare un'interessante metodologia alternativa all'approccio totale. Infatti, nel caso della popolazione senile con problemi di tipo cognitivo e motorio, la semplificazione delle rilevazioni potrebbe risultare molto utile.

Un'ulteriore applicazione nella popolazione senile è stata quella di utilizzare la BIVA specifica nella diagnosi di sarcopenia. Per la diagnosi della sarcopenia, infatti, è necessario che siano contestualmente presenti la riduzione della massa muscolare e la riduzione della forza o della funzionalità muscolare (Cruz-Jentoft et al., 2010). Le linee guida del The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, the Sarcopenia Working Group) indicano la possibilità di utilizzare la BIA nelle applicazioni

cliniche, la BIVA ha mostrato potenzialità (Marini et al., 2012), ma non è stata finora sperimentata in associazione con indicatori di forza o funzionalità muscolare.

Nel dettaglio, dopo una prima fase di analisi dello stato dell'arte sull'utilizzo delle tecniche impedenziometriche vettoriali, sono stati definiti i seguenti obiettivi metodologici e applicativi.

Sotto il profilo metodologico si è voluto:

- confrontare i risultati della BIVA specifica e del BMI nell'analisi delle variazioni di composizione corporea;
- confrontare i risultati della BIVA specifica e dell'angolo di fase nell'analisi delle variazioni di composizione corporea;
- definire valori di riferimento bioelettrici specifici per la popolazione giovane adulta del bacino occidentale del Mediterraneo;
- validare un nuovo strumento ottico elettronico per la valutazione del volume dell'arto superiore.

Sotto il profilo applicativo, gli obiettivi sono stati:

- studiare le caratteristiche di composizione corporea totale nella popolazione senile affetta da malattia di Alzheimer, utilizzando la BIVA specifica;
- studiare le caratteristiche di composizione corporea segmentale in pazienti affetti da malattia di Alzheimer, utilizzando la BIVA specifica;
- studiare la relazione tra composizione corporea (valutata con la BIVA specifica) e forza muscolare nella popolazione senile affetta da malattia di Alzheimer.



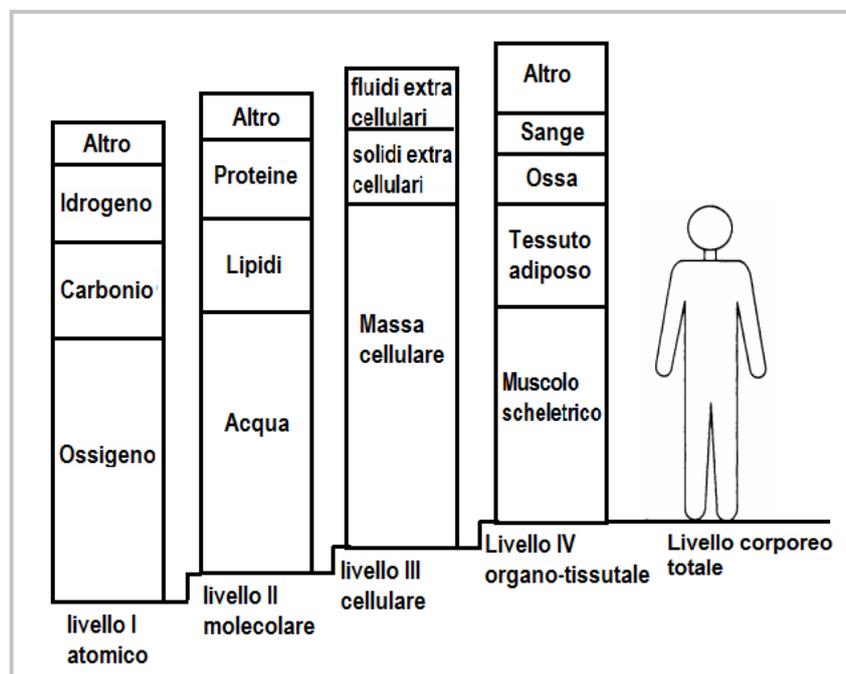
# 1. Metodologie di riferimento

## 1.1 Tecniche per immagine, antropometriche e impedenziometriche per la valutazione della composizione corporea

### L'analisi della composizione corporea

Lo studio della composizione corporea, ambito di ricerca della biologia umana, può essere effettuato a diversi livelli, variabili in funzione del dettaglio dell'analisi e dei distretti corporei di interesse. Attraverso l'analisi della composizione corporea si possono infatti stabilire le proporzioni relative degli elementi, delle sostanze, o dei compartimenti, di natura chimica o anatomica, distinguibili nel corpo umano, in modo da valutare lo stato di idratazione e lo stato nutrizionale e di conseguenza lo stato di salute generale di un individuo.

Sono stati proposti cinque livelli di studio: atomico, molecolare, cellulare, organo-tissutale e corporeo totale (Wang et al., 1992) (figura 1.1).



**Figura 1.1** - Livelli di studio della composizione corporea. Immagine modificata da Wang et al., 1992

A livello atomico, la composizione corporea viene studiata basandosi sugli atomi (o elementi) fondamentali del corpo umano (sei su 50 costituiscono il 98% del peso corporeo: O, C, H, N, Ca, P). A livello molecolare, i principali elementi costitutivi dell'organismo sono incorporati in molecole. Specie molecolari simili possono essere raggruppate in quattro categorie fondamentali (acqua, lipidi, proteine, altre molecole). Nell'organismo vivente è

necessario che le componenti molecolari siano assemblate in cellule. Secondo questo modello, il corpo umano è composto da tre maggiori compartimenti (massa cellulare, fluidi e solidi extra cellulari). A livello organo-tissutale, la composizione corporea viene studiata valutando i diversi tessuti: muscolare, connettivo (osseo, adiposo), epiteliale, nervoso.

A livello corporeo si prendono in considerazione le dimensioni e la forma del corpo (caratteristiche fisiche esteriori: peso, statura, lunghezza segmenti, circonferenze, pliche adipose, volume). Le informazioni relative a queste variabili permettono di ricavare parametri correlati alla composizione corporea: densità corporea (peso/volume), stima della massa (massa grassa e massa priva di grassi).

Il modello bi-compartimentale è quello maggiormente utilizzato (Lee e Gallagher, 2008). Le due componenti considerate, la massa priva di grassi (fat-free mass, FFM) e la massa grassa (fat mass, FM), sono tra loro complementari. La FM è talvolta riferita in funzione del peso corporeo come percentuale di grasso, o FM%, o PBF (percent body fat). La massa priva di grassi è composta da 6 compartimenti: l'acqua corporea totale (total body water, TBW), ulteriormente distinguibile in acqua intra cellulare (*intra cellular water*, ICW) e acqua extracellulare (*extra cellular water*, ECW), i carboidrati, il totale delle proteine del corpo, i minerali nei tessuti molli, il tessuto osseo e i suoi minerali (Wang et al., 1992). La massa grassa include le cellule adipose (adipociti), il collagene e le fibre elastiche (Wang et al., 1992).

Le differenze nella composizione corporea sono soprattutto dovute al dimorfismo sessuale (Heo et al., 2012) e ai cambiamenti durante l'accrescimento, in particolar modo in età puberale (Bray et al., 2001), ma anche in età senile (Andreoli et al., 2009; Buffa et al., 2011; Marini et al., 2012; Saragat et al., 2014).

La composizione corporea può essere considerata a livello generale, o a livello segmentale. Attraverso lo studio della composizione corporea dei singoli distretti corporei è possibile ottenere dati utili alla comprensione di caratteristiche biomeccaniche e fisiologiche, che possono risultare di grande interesse in contesti clinici e sportivi (Lee et al., 2009; Pearsall e Reid, 1994; Peiffer et al., 2010; Rao et al., 2006).

Le tecniche per la misurazione della composizione corporea si distinguono in dirette, indirette e doppiamente indirette (Ellis, 2000).

Le tecniche dirette, come la dissezione del cadavere (Martin et al., 1990) o l'analisi di attivazione neutronica (Ellis, 2000), permettono l'effettiva misura delle diverse componenti di composizione corporea a qualsiasi livello. Sono le tecniche più accurate e precise, ma anche le più difficili da applicare a causa della loro invasività e degli elevati costi.

Le tecniche indirette si basano su modelli matematici che derivano da risultati ottenuti con le tecniche dirette. Sono piuttosto accurate, anche se meno delle tecniche dirette, ma anche meno invasive e meno costose di esse. Le più utilizzate sono: la pesata idrostatica, le pletismografia ad aria, la risonanza magnetica nucleare (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR), la tecnica di assorbimento a raggi X a doppia energia (*Dual-Energy X-Ray Absorptiometry*, DXA), la tomografia computerizzata quantitativa (*Quantitative Computed Tomography*, QCT). Più recentemente, sono state proposte altre tecniche, quali la scansione tridimensionale fotonica (*Three-dimensional Photonic Scanning*, 3DPS) e la risonanza magnetica quantitativa (*Quantitative Magnetic Resonance*, QMR) (Lee e Gallagher, 2008).

Le tecniche doppiamente indirette utilizzate nella stima della composizione corporea sono l'antropometria e la bioimpedenziometria (BIA) (Ellis, 2000; Lee e Gallagher, 2008). Sono così definite in quanto si basano su modelli matematici derivanti dai risultati ottenuti con le tecniche indirette. Introducono quindi una potenziale fonte di errore, che è tanto maggiore quanto più il campione in cui sono applicati i modelli si discosta, per caratteristiche di popolazione, genere, età, condizioni di salute, ecc., dal campione in cui sono stati calibrati i modelli.

Le tecniche di bioimpedenziometria in uso sono diverse: la BIA monofrequenza (*single-frequency BIA*, SFBIA), la BIA multifrequenza (*multifrequency BIA*; MFBIA) e la spettroscopia a impedenza (*bioelectrical impedance spectroscopy*; BIS) (Yamada et al., 2013). Si basano sul principio per cui i due compartimenti corporei (FM e FFM) presentano proprietà elettriche opposte. La massa magra, includendo i fluidi corporei in cui sono disciolti gli elettroliti, si comporta da ottimo conduttore, mentre la massa grassa, essendo composta da tessuto adiposo, si comporta da isolante (Kyle et al., 2004).

Le varianti vettoriali della BIA monofrequenza, BIVA classica (Piccoli et al., 1994b) e BIVA specifica (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013), si possono identificare come tecniche indirette, in quanto analizzano i dati bioelettrici direttamente, senza utilizzare equazioni predittive. Eludono pertanto a priori una fonte di errore.

La tecnica BIA (*Bioelectrical Impedance Analysis*, 50 KHz) e le sue varianti possono risultare utili anche per l'analisi dell'acqua corporea totale e del rapporto tra acqua intra e extra-cellulare (Yamada et al., 2013). Tuttavia, il gold standard per la determinazione dell'acqua corporea e del compartimento e del rapporto di acqua intra/extra cellulare è rappresentato dalle tecniche di diluizione isotopica (Heymsfield et al., 2005).

In sintesi, le tecniche per la stima della composizione corporea sopra citate si distinguono per accuratezza, complessità, costo e invasività, e si prestano a usi diversi. Saranno trattate con maggiore dettaglio nei paragrafi seguenti.

### **Tecniche per immagine per la valutazione della composizione corporea**

Una delle tecniche per immagine più accurate e precise, di largo utilizzo anche se costosa, è la pletismografia ad aria (*Air Displacement Plethysmography, ADP*). Questa metodologia densitometrica non è invasiva ed è stata validata nella popolazione infantile (Urlando et al., 2003), adulta (Dempster e Aitkens, 1995) e senile (Bosy-Westphal et al., 2003). Il principio è il medesimo della pesata idrostatica, proposta nel 1942 dallo studioso Albert Behnke con lo scopo di determinare la massa grassa a partire dalla densità corporea (Behnke et al., 1995). La pesata idrostatica si basa sull'assunzione che il grasso e la massa magra abbiano una densità costante (Fidanza et al., 1953 ). Richiede la completa immersione in acqua del paziente, e per questo fatto non è applicabile su larga scala.

Nella pletismografia ad aria l'invasività risulta ridotta perché è assente il disagio dovuto all'immersione (Lee e Gallagher, 2008). Viene infatti valutato lo spostamento dell'aria anziché dell'acqua, e né il paziente, né l'operatore sono esposti ad alcun tipo di radiazione, come avviene invece per altre tecniche ad immagine.

La tomografia computerizzata quantitativa (*Quantitative Computed Tomography, QCT*) è una tecnica diagnostica per immagini che distingue la componente corticale da quella trabecolare dell'osso misurandone la densità minerale. Si esegue solitamente a livello della colonna vertebrale e a livello lombare e prevede la somministrazione di una dose di raggi X superiore rispetto ad altre tecniche utilizzate, come ad esempio la densitometria a raggi X a doppia energia (*Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA*, in passato DEXA) (Lee e Gallagher 2008), che verrà illustrata di seguito. A causa della dose di radiazioni che deve essere somministrata, nel corso degli anni si è preferito optare per tecniche a ultrasuoni, come per esempio quelle che utilizzano gli apparecchi ecografici.

Altra tecnica ampiamente utilizzata per la valutazione della composizione corporea è la già citata densitometria a raggi X a doppia energia (*Dual-energy X-ray absorptiometry, DXA*), che è in grado di misurare tre componenti: massa grassa, massa magra e massa minerale ossea (Andreoli et al., 2009; Leahy et al., 2012). Anche se non viene considerata una tecnica "gold standard", è comunque un metodo di riferimento ampiamente accettato per

la misurazione della composizione corporea generale (Ellis, 2000; Rubiano et al., 2000) e segmentale (Anderson et al., 2012; Leahy et al., 2012).

Recenti studi hanno evidenziato che attraverso l'impiego di nuovi tipi di scanner e software sempre più aggiornati, la DXA abbia la capacità di misurare anche piccoli cambiamenti (< 2,5 kg) nella composizione corporea (Houtkooper et al., 2000; Lands et al., 1996).

La DXA sfrutta una sorgente a raggi X a doppio livello energetico e filtri che permettono di produrre livelli di energia a raggio d'azione alti e bassi (Andreoli et al., 2009). La tecnica valuta la densità del tessuto attraversato l'analisi dell'attenuazione del "fotone in vivo" (Andreoli et al., 2009), con la scansione del corpo, disteso in posizione supina. Il risultato, registrabile tramite un software, è una sequenza di pixel che contengono le informazioni delle attenuazioni fotoniche nei due livelli energetici diversi, correlate con la composizione corporea del soggetto esaminato (Andreoli et al., 2009). I tessuti molli infatti aumentano il flusso di fotoni, rispetto al tessuto osseo che lo riduce in maniera considerevole (Andreoli et al., 2009). È inoltre possibile distinguere la massa magra da quella grassa. Grazie all'elaborazione dei risultati da parte del software, i dati possono essere elaborati sia complessivamente, sia per segmenti (Andreoli et al., 2009). La precisione di scansione è stata valutata da De Lorenzo et al. (1998), con "un coefficiente di variazione di circa 1% per il contenuto minerale osseo e 2–3% per il grasso corporeo totale" (De Lorenzo et al., 1998).

L'esame è ripetibile a brevi distanze di tempo e vi è una quasi totale assenza di rischio sia per il paziente che per l'operatore. L'apparecchio utilizza infatti un fascio conciso di raggi X, senza che essi vengano dispersi nell'ambiente, con una dose di radiazione per ogni somministrazione molto bassa (Andreoli et al., 2009).

Molti studi hanno valutato quanto influisca lo spessore del tessuto adiposo sulla scansione. Considerando un range da 1 a 30 cm (Andreoli et al., 2009), sono stati proposti aggiornamenti del software per tentare di limitare gli effetti della variazione (Andreoli et al., 2009; Kohrt, 1995; Laskey, 1996; Roubenoff et al., 1993). È stato inoltre verificato che la DXA permette di valutare la distribuzione dei diversi tessuti nelle regioni corporee può cambiare a seconda delle diverse condizioni fisiologiche, anche nel caso del tessuto osseo (Andreoli et al., 2009; Guglielmi, 2003; Guglielmi et al., 2006).

La risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Imaging*, MRI) e la tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, CT, o TAC) sono tecniche per immagine utilizzate come metodi riferimento per la valutazione della composizione corporea generale e segmentale (Andreoli et al., 2009; Yamauchi et al., 2015). Il loro uso è

raccomandato nella valutazione della massa muscolare e la diagnosi della sarcopenia dalle linee guida della “*The European Working Group on Sarcopenia in Older People*” (EWGSOP, *The Sarcopenia Working Group*) (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Mentre la MRI espone il paziente a una dose praticamente nulla di radiazione, la TAC si presenta molto più invasiva dal punto di vista radioattivo.

La risonanza magnetica sfrutta il principio per il quale i nuclei degli atomi, e dunque neutroni e protoni, agiscono come magneti. Utilizza i cambiamenti energetici dell'atomo di idrogeno dei tessuti, ovvero l'elemento più presente nel corpo umano, dopo che sono stati eccitati da un fascio di onde radio. Nel momento in cui il fascio di onde radio viene interrotto, i nuclei degli atomi di idrogeno tornano nel loro stato energetico iniziale. La variazione di energia tra i due stati viene trasformata in immagine dal software di sistema (Kaufman et al., 1981). La MRI è in grado di individuare la quantità di grasso totale e la sua distribuzione grazie al contrasto di colore tra il tessuto muscolare e adiposo. La tecnica si presenta come non invasiva, ma il paziente deve mantenere la stessa posizione all'interno della cabina utilizzata per la scansione, e risulta non applicabile su individui claustrofobici (Lee e Gallagher, 2008).

La TAC (o TC) si basa sul principio della diversa attenuazione dei raggi-X nei diversi tessuti a causa della loro diversa densità. Il paziente, supino su un lettino, viene fatto scivolare all'interno di un tubo e il corpo viene attraversato da un fascio di raggi-X, che vengono indirizzati su un collimatore per restituire l'immagine attraverso una serie di algoritmi (Lukaski, 1987). I tessuti a bassa densità risultano neri, quelli a maggiore densità bianchi; il tessuto osseo risulterà dunque bianco, mentre l'aria nera (Lukaski et al., 1987). Poiché il volume di ogni pixel è noto, la tecnica è in grado di misurare i volumi dei tessuti osseo, adiposo e muscolare, in base ai diversi rispettivi colori restituiti.

Oltre all'elevata invasività, la TAC presenta anche dei limiti dal punto di vista operativo. Infatti, non può essere utilizzata in pazienti in condizione di obesità ( $BMI > 40 \text{ kg/m}^2$ ) perché la maggior parte degli scanner presenta un campo visivo non superiore a 48x48 cm (Lee e Gallagher, 2008). Un limite analogo è presentato dalla MRI.

Nel complesso, tutte queste tecniche, benché molto accurate e precise, risultano difficilmente utilizzabili nella pratica clinica a causa dei loro alti costi, complessità procedurale e limitata disponibilità (Woodrow, 2009).

## **Tecniche antropometriche per la valutazione della composizione corporea**

Sino alla prima metà del secolo scorso, l'antropometria era la metodologia di maggior uso per la stima della composizione corporea. Infatti, agli inizi del ventesimo secolo furono messe a punto equazioni predittive del grasso corporeo derivanti dalle misure di diametri, perimetri, lunghezze e pliche corporee (Matiegka, 1921).

Allo stato attuale, l'uso dell'antropometria per la stima della composizione corporea è meno diffuso, ma la tecnica è ancora utilizzata (Lee, 2016; Wang et al., 2000). Il vantaggio delle tecniche antropometriche è quello di essere poco invasive, portatili, poco costose, e di poter essere quindi utilizzabili su ampi campioni di popolazione (Wang et al., 2000). L'accuratezza delle tecniche antropometriche può risultare ridotta, ma sufficiente nel caso di operatori esperti.

La plicometria si basa sulla misura delle pliche adipose, pieghe della cute e relativo tessuto adiposo sottocutaneo, e rappresenta una tecnica semplice e non invasiva di valutazione della quantità e distribuzione del grasso corporeo (Lohman et al., 1988). Infatti, il 40-60% del grasso si trova nello strato sottocutaneo (Wang et al., 2000). Esistono circa venti siti in cui misurare le pliche, e le più utilizzate sono quelle tricipitali, in quanto soggette a minore errore di rilevamento e meno variabili tra le popolazioni (Wang et al., 2000).

Le pliche adipose sono variabili incluse in numerose equazioni per la valutazione della composizione corporea basate sull'antropometria (Durnin e Womersley, 1974; Jackson et al., 1978; Lohman, 1981; Sloan, 1967). Esistono circa cinquanta equazioni predittive che vengono utilizzate per la stima della composizione corporea a partire dai valori delle pliche (Wang et al., 2000).

I limiti nell'utilizzo della misura delle pliche derivano dal fatto che i plicometri hanno un range di misurazione sino a 80 mm, e non possono essere utilizzati in persone con grave obesità (Wang et al., 2000). La rilevazione della misura è inoltre generalmente soggetta a un elevato errore di misura (Ulijaszek e Kerr, 1999), che può essere tuttavia ridotto con l'esperienza dell'operatore.

Un'altra procedura antropometrica largamente utilizzata nella stima della composizione corporea si basa sulla misura delle circonferenze corporee. Le più utilizzate sono quella del braccio, della vita, e dei fianchi (Wang et al., 2000; Lee et al., 2016). Vengono rilevate attraverso un nastro metrico, senza effettuare pressione sulle parti molli della parte da misurare (Lohman et al., 1988). La rilevazione delle circonferenze risulta meno complessa di quella delle pliche, e possono essere sempre rilevate indipendentemente dalla

condizione di obesità in cui si trova il paziente. La circonferenza della vita e alcuni indici come, come ad esempio il rapporto tra il perimetro della vita e dei fianchi, sono considerati indicatori di grasso viscerale e di rischio per la salute (WHO, 2008)

L'indice più utilizzato in campo epidemiologico per la valutazione dell'obesità e del sottopeso è l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI). Il BMI fornisce un'indicazione della massa corporea in relazione all'altezza; è dato dal rapporto tra il peso (in kg) e il quadrato della statura (in m) (si misura dunque in kg/m<sup>2</sup>). È di semplice rilevazione e molto utilizzato nella pratica clinica. La *World Health Organization* (WHO) ha definito i cut-offs per la valutazione dello stato nutrizionale (WHO, 2000), in base all'associazione con fattori di rischio di mortalità e morbilità (tabella 1.1).

**Tabella 1.1** - Classificazione per la condizione di sottopeso, sovrappeso e obesità in base BMI

Classificazione	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	
	Valori soglia principali	Valori soglia aggiuntivi
<b>Sottopeso</b>	<b>&lt;18.50</b>	<b>&lt;18.50</b>
Sottopeso severo	<16.00	<16.00
Sottopeso moderato	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Sottopeso lieve	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
<b>Normopeso</b>	<b>18.50 - 24.99</b>	<b>18.50 - 22.99</b>
		<b>23.00 - 24.99</b>
<b>Sovrappeso</b>	<b>≥25.00</b>	<b>≥25.00</b>
<b>Pre-obesità</b>	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
<b>Obesità</b>	<b>≥30.00</b>	<b>≥30.00</b>
Obesità di prima classe	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obesità di seconda classe	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obesità di terza classe	≥40.00	≥40.00

Tabella modificata da: WHO, 2000

Il largo utilizzo del BMI come indicatore di obesità e sottopeso deriva dalla sua correlazione con la quantità di massa grassa (WHO, 2000), che rende legittimo dedurre, soprattutto su larghi numeri di individui, che alti valori del BMI siano associati ad alti valori di massa grassa. Tuttavia, l'indice di massa corporea considera il peso nella sua totalità e non è realmente in grado di distinguere la proporzione relativa alla massa magra e alla massa grassa. Non è quindi in grado di riconoscere, ad esempio, una condizione di normopeso associata ad alti valori di massa grassa, ossia una condizione nota come

*normal-weight obesity* (NWO). Il fenomeno del “finto normopeso” è sempre più diffuso (Romero-Corral et al., 2010) e il suo mancato riconoscimento è collegato con il rischio di problemi cardiocircolatori (Romero et al., 2010), o con l’insorgenza della sindrome metabolica (Madeira et al., 2013).

Il BMI, come del resto alcune tecniche per la valutazione della composizione corporea, non è inoltre in grado di dare informazioni sulla distribuzione del grasso corporeo nei vari compartimenti. In particolare non fornisce informazioni sul grasso viscerale, una componente altamente legata con i rischi per la salute (Owens et al., 1998).

Per ovviare a questo problema diverse istituzioni come la *National Institutes of Health*, la *The Obesity Society* e la WHO (Jensen et al., 2014; NIH, 2000; WHO, 2008) hanno raccomandato l’utilizzo del perimetro della vita insieme a quello del BMI. Sono stati inoltre pubblicati di recente i valori di riferimento basati sull’uso combinato del BMI e del perimetro della vita per la stima della composizione corporea (Lee, 2016).

## **Tecniche impedenziometriche per la valutazione della composizione corporea**

### ***La Bioelectrical Impedance Analysis (BIA)***

La bioimpedenziometria (BIA) è un metodo validato per l’analisi della composizione corporea (NIH, 1996). È comunemente utilizzata in quanto è una tecnica portatile, facile da utilizzare, poco costosa, non invasiva e idonea a essere utilizzata nella pratica routinaria per la valutazione della composizione corporea. È stata anche proposta come tecnica di valutazione sistematica e ripetuta della massa magra nella pratica clinica (Thibault e Pichard, 2012).

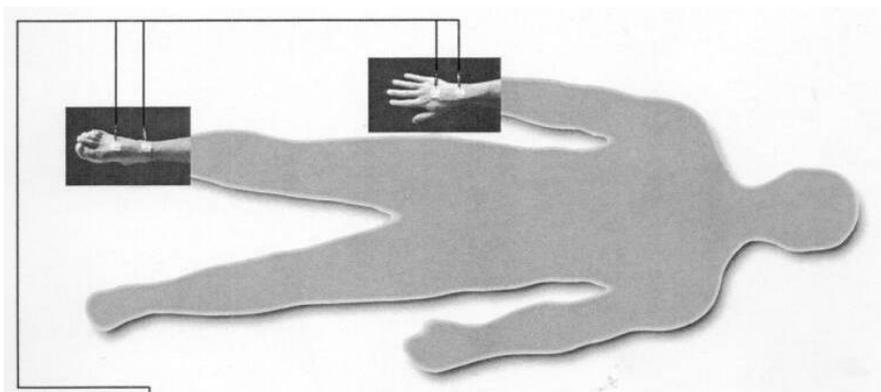
La bioimpedenziometria si basa sull’assunto elettrofisiologico per cui la resistenza (per unità di volume) risulta correlata negativamente con la quantità di fluidi corporei ricchi in elettroliti, e con la massa magra, attraverso i quali passa la corrente elettrica, mentre la reattanza risulta correlata positivamente alla conducibilità bioelettrica delle membrane cellulari e dunque alla massa cellulare corporea, (Hoffer et al., 1969; Lukaski et al., 1986; Lukaski et al., 1985). Attraverso la misura dell’impedenza che offre il corpo umano al passaggio di una corrente elettrica si può dunque ottenere una stima della composizione corporea.

La bioimpedenziometria totale (relativa all’intero organismo) si basa sull’assunto che il corpo umano sia un cilindro che offre al passaggio della corrente la stessa resistenza in tutte le sue parti (Lukaski et al., 1985). Questo assunto si presenta tuttavia come un limite

in quanto il tronco contribuisce in minima parte (10%) alla resistenza totale del corpo, ma ne rappresenta circa il 50% del volume totale (Lukaski e Scheltinga, 1994). Il limite diventa particolarmente importante quando si tratta di individui in forte sovrappeso o in condizione di obesità, con eccesso di grasso viscerale (Deurenberg, 1996).

La BIA segmentale si può in parte ovviare a questo problema, definendo il corpo come una forma complessa, non rappresentabile come un unico cilindro ma composto da cinque diversi cilindri (le braccia, le gambe, il tronco), che offrono una diversa resistenza al passaggio della corrente, misurabile separatamente per ogni segmento (Organ et al., 1994).

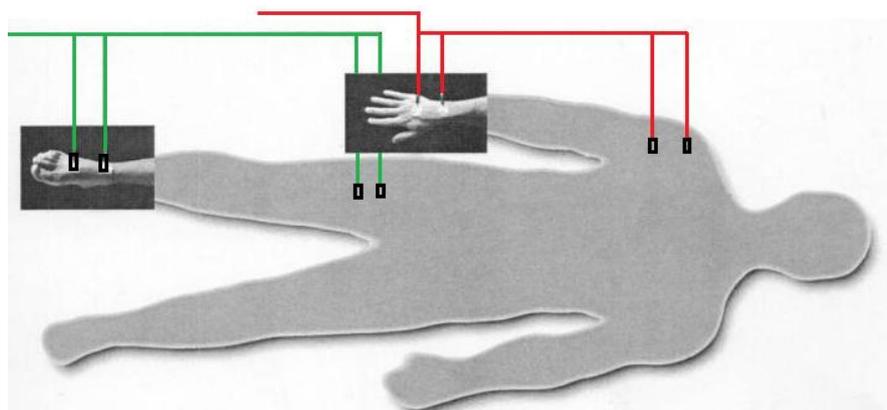
La bioimpedenza viene misurata attraverso l'uso di un impedenziometro e di elettrodi. Il modello dell'impedenziometro e il tipo di elettrodi possono avere un'influenza sul risultato e possono ridurre la comparabilità tra gli studi (Smye et al., 1993). Per rilevare la bioimpedenza corporea totale, una coppia di elettrodi (uno iniettore e uno rilevatore) sono posizionati a livello del polso e tra il secondo e il terzo metacarpale, e altri due elettrodi (uno iniettore e uno rilevatore) sono posizionati tra i malleoli e tra il secondo e terzo metatarsale, sulla parte destra del corpo (Thomas et al., 1998) (figura 1.2).



**Figura 1.2** - Posizione degli elettrodi per l'applicazione della bioimpedenziometria generale

Nella BIA segmentale, per misurare l'impedenza dell'arto inferiore, due elettrodi vengono posizionati sul piede destro, come per la BIA generale, e gli altri due vengono sistemati sulla faccia anteriore della coscia, a livello del gluteo a cinque cm di distanza l'uno dall'altro (Chumlea et al., 1998) (figura 1.3, linea verde). La bioimpedenza dell'arto superiore si misura lasciando due elettrodi sulla mano come per la BIA generale, e gli altri due vengono posizionati sulla faccia anteriore della spalla a livello del processo acromiale sulla linea della piega ascellare a cinque cm l'uno dall'altro (Chumlea et al., 1988) (figura 1.3, linea rossa). Per quanto riguarda la misura dell'impedenza del tronco, gli elettrodi

vengono posizionati a cinque centimetri l'uno dall'altro sulla faccia anteriore della coscia a livello del gluteo, gli altri due sul processo sternale e sulla linea anteriore mediana craniale del collo, a cinque cm l'uno dall'altro (Chumlea et al., 1988).



**Figura 1.3** - Posizione degli elettrodi per l'applicazione della bioimpedenziometria segmentale dell'arto superiore (in rosso) e inferiore (in verde)

Gli elettrodi iniettori introducono nel corpo una corrente alternata di frequenza nota, i rilevatori raccolgono le informazioni sulla corrente emergente, che sono confrontate con quelle iniziali per determinare il modulo dell'impedenza e le sue due componenti: la resistenza e la reattanza ( $R$ ,  $X_c$ ).

Esistono diverse varianti della BIA: la BIA multifrequenza e la spettroscopia a impedenza (BIS) e la BIA monofrequenza. In tutti i casi, è possibile distinguere un'impedenziometria generale e una segmentale.

Nella BIA multifrequenza viene applicata corrente a differenti frequenze, che permettono di discriminare tra i compartimenti extracellulari e intracellulari. La tecnica a multifrequenza si presenta in due varianti: la spettroscopia a impedenza (*Bioelectrical impedance spectroscopy*; BIS) (Cole, 1928; Cole e Cole, 1941; Cole e Guttman, 1942) e la BIA multifrequenza (*Multifrequency Bioelectrical Impedance Analysis*; MF-BIA). Quest'ultima è una tecnica che misura il modulo ( $Z$ ) a frequenze che in genere variano tra 5Khz e 500 Khz. Sia la MF-BIA, sia la BIS sono in grado di misurare il compartimento idrico intra ed extra cellulare. A basse frequenze (<10kHz) infatti la corrente attraversa solo i fluidi extracellulari, data l'elevata reattanza propria delle membrane cellulari; a frequenze più alte (>50khz) diminuisce la reattanza delle membrane cellulari, che diventano così permeabili al passaggio della corrente, ed è così possibile misurare anche il compartimento intracellulare (Yamada et al., 2013).

La spettroscopia a impedenza utilizza una serie di correnti a diversa frequenza; viene applicato il modello Cole-Cole (Cole, 1928; Cole e Cole, 1941; Cole e Guttman, 1942), ottenuto facendo variare le frequenze della corrente da 5 kHz a infinito, che permette di misurare il compartimento intra ed extra cellulare. Con strumenti sensibili alla fase per tutte le frequenze, il modello di Cole-Cole consente infatti di stimare i valori di R teorici a frequenza 0 e i valori di R teorici a frequenza infinita. La stima dei volumi del lume extracellulare deriva quindi dalla resistenza a frequenza 0, la stima dell'acqua totale dalla resistenza a frequenza infinita, e la stima del lume intracellulare dalla loro differenza. Un limite di questo approccio dipende dal fatto che il modello Cole-Cole nasce da sperimentazioni in vitro su uova di rana e riccio di mare in sospensione (Cole, 1928; Cole e Cole, 1941; Cole e Guttman, 1942), mentre nei tessuti il percorso della corrente è più complesso e differente (Foster, 1995; Foster e Lukaski, 1996). L'inadeguatezza del modello di Cole per la diffusione della corrente nei tessuti e l'elevata correlazione tra il compartimento extra cellulare e l'acqua corporea totale rendono ragionevole l'equivalenza fra valutazioni di composizione corporea nell'uomo ottenute a frequenze standard di 50 kHz e con la BIA multifrequenza (Hannan et al., 1994; Patel et al., 1996; Piccoli et al., 1992; Segal et al., 1991).

Nella BIA monofrequenza, la corrente alternata viene erogata con una frequenza nota di 50 kHz e una bassa intensità, generalmente di 400-800  $\mu\text{A}$ , intensità ritenuta non invasiva e non percepibile dal soggetto in esame (Kyle et al., 2004).

L'approccio tradizionale della BIA monofrequenza prevede l'utilizzo di equazioni predittive popolazione-specifiche e genere-età specifiche per la determinazione dei compartimenti corporei (NIH, 1996; Ward e Müller, 2013), ovvero, in accordo con il modello bicompartimentale (Wang et al., 1992), la massa grassa e la massa priva di grassi. La stima dell'acqua corporea totale (TBW) può essere acquisita assumendo che il 73% della massa priva di grassi sia composta da acqua (Lee e Gallagher, 2008). La tecnica, in particolare la resistenza, è stata si recente considerata una tra le più idonee nella diagnosi della disidratazione nella popolazione senile (Stookey, 2005). Tuttavia, diversi autori ritengono che la BIA tradizionale non sia appropriata per distinguere il compartimento idrico intra ed extra cellulare (Kyle et al., 2004; Lee e Gallagher, 2008) e che le tecniche multifrequenza (MFBIA e BIS) siano in genere più adatte nella valutazione del compartimento idrico.

Per migliorare la stima dei diversi compartimenti a partire dalle variabili bioelettriche, nelle equazioni sono state talvolta inserite variabili antropometriche, quali la statura, che può

essere corretta con opportuni coefficienti (Kyle et al., 2004), il peso, il genere, l'età. Le correzioni sono finalizzate a ridurre gli errori di stima dovuto alla differenza tra le caratteristiche dei campioni in cui le equazioni sono state calibrate e in cui vengono applicate. Tuttavia, esse difficilmente compensano le caratteristiche peculiari e la grande variabilità individuale riscontrabili nella popolazione senile e in soggetti patologici (Baumgartner et al., 1995; Buffa et al., 2011). Inoltre, la numerosità delle equazioni proposte rende difficile il confronto dei risultati (Buffa et al., 2011).

Per ovviare al problema dell'errore introdotto con le equazioni, sono stati proposti approcci alternativi, che utilizzano direttamente i valori bioelettrici. Si tratta delle analisi basate sull'angolo di fase e sulla bioimpedenza vettoriale.

L'angolo di fase è un indicatore ampiamente utilizzato nella stima della composizione corporea (Gonzalez et al., 2016). Si misura in gradi e rappresenta una sintesi dell'informazione fornita da resistenza e reattanza (fase = arcotangente  $(X_c/R)$ , in gradi) al passaggio della corrente alternata nei tessuti. I valori dell'angolo di fase dipendono da diversi fattori biologici, quali la quantità di cellule e in particolare di membrane cellulari, la loro integrità e permeabilità, e la quantità dei fluidi intra ed extra cellulari (Barbosa-Silva e Barros, 2005a). Alcuni studi mostrano che i valori dell'angolo di fase sono influenzati dal genere, dall'età e dal BMI (Barbosa-Silva et al., 2005b).

Sebbene l'angolo di fase sia un prezioso e utile indicatore di composizione corporea, fornirebbe maggiori e più esaustive informazioni quando associato con il vettore impedenziometrico (come avviene nell'approccio vettoriale) (Mereu et al., 2016).

### ***La bioimpedenziometria vettoriale (Bioelectrical Impedance Vector Analysis, BIVA) classica***

La bioimpedenziometria vettoriale (*Bioelectrical Impedance Vector Analysis, BIVA*; Piccoli et al., 1994b) è una tecnica bioelettrica che usa direttamente i valori bioelettrici (resistenza R; reattanza  $X_c$ ; ohm) senza l'utilizzo delle equazioni predittive.

La BIVA classica si basa sull'analisi dei valori bioelettrici standardizzati per la statura (in m) ( $R/H$  e  $X_c/H$ ), eliminando così, in accordo con la legge di Ohm, l'effetto della lunghezza del conduttore, e sull'analisi della loro distribuzione su un grafico cartesiano R- $X_c$  (Fig 1). Il vettore è definito dalla lunghezza (impedenza) e dall'inclinazione (angolo di fase) che assume nel piano.

L'impedenza (Z, in ohm) viene calcolata come:

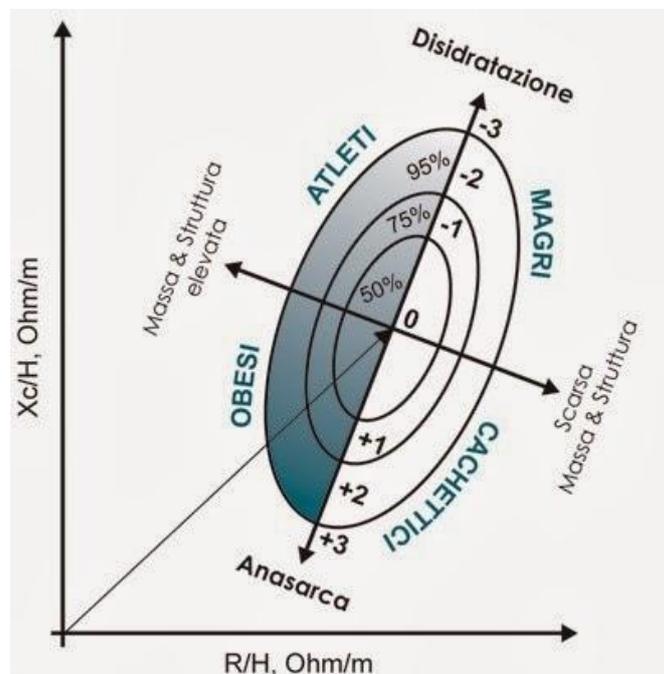
$$(R/H^2 + X_c/H^2)^{0.5}$$

L'angolo di fase (in gradi) è calcolato come

$$\arctan (Xc/R).$$

I vettori bioelettrici possono essere analizzati in relazione a valori di riferimento (ellissi di tolleranza), oppure possono essere confrontati tra gruppi (ellissi di confidenza) (Piccoli et al., 1994b).

Le ellissi di tolleranza, proiettate sul grafico R-Xc, indicano il 50, 75, 95% della variabilità nella popolazione di riferimento. La distribuzione dei valori bioelettrici sul grafico R-Xc e sulle ellissi di tolleranza consente la valutazione semiquantitativa dello stato nutrizionale e dello stato di idratazione (Piccoli et a., 1994b). La variazione della lunghezza del vettore lungo l'asse maggiore dell'ellisse indica infatti variazioni nello stato di idratazione (disidratazione verso il polo superiore e edema verso il polo inferiore). Le variazioni lungo l'asse minore dell'ellisse (legate alla resistenza e all'angolo di fase) indicano variazioni nella massa cellulare corporea (maggiore massa nella parte sinistra dell'ellisse) (figura 1.4).



**Figura 1.4** - Grafico R-Xc, BIVA classica. Immagine modificata da Piccoli et al., 1994b

Secondo la BIVA classica, nella parte sinistra dell'ellisse gli atleti sono rappresentati da un angolo di fase simile a quello degli obesi, ma da un vettore più lungo; nella parte destra dell'ellisse gli individui cachettici mostrano un angolo di fase simile alle persone magre, ma un vettore più corto (Piccoli et al., 1994b) (figura 1.4).

La BIVA classica consente inoltre la definizione delle ellissi di confidenza, che consentono di effettuare un confronto statistico tra le caratteristiche bioelettriche di diversi gruppi di individui. Le ellissi di confidenza delimitano infatti l'area nella quale ricade la media popolazione con una probabilità del 95%. Il test che viene associato per l'analisi è il  $T^2$  di Hotelling; in genere, a ellissi non sovrapposte sul piano R-Xc corrisponde una differenza significativa tra campioni.

L'efficacia della BIVA classica nel valutare le variazioni di idratazione e dello stato nutrizionale è stata confermata e discussa in numerosi studi. È stata utilizzata in diversi ambiti clinici (Norman et al., 2012), per le sue caratteristiche di praticità e accuratezza. È stata utilizzata per descrivere l'invecchiamento fisiologico (Buffa et al., 2003), lo stato nutrizionale nella popolazione senile (Buffa et al., 2009b; Santomauro et al., 2011), in diverse popolazioni, in qualsiasi età, sugli sportivi, sugli individui sani e con patologie (Barbosa-Silva e Barros, 2005a; Buffa et al., 2010; Buffa et al., 2013b; Kyle et al., 2004b; Norman et al., 2012; Saragat et al., 2012). La BIVA classica è stata ed è tuttora utilizzata per la valutazione dello stato di idratazione e nutrizionale in numerosi e diversi contesti. Ciò è dimostrato dal fatto che sono stati proposti standard popolazionali per differenti gruppi etnici, differenziati anche per età e per genere (Bosy-Westphal et al., 2005; De Palo et al., 2000; Espinosa-Cuevas Mde et al., 2007; Margutti et al., 2010; Piccoli et al., 2002; Piccoli et al., 1995). La tecnica è stata utilizzata in campioni di popolazione in età giovanile (Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2009a; Buffa et al., 2002; Guida et al., 2008; L'Abée et al., 2010; Marini et al., 2007; Savino et al., 2003; Tanabe et al., 2012), in età senile (Buffa et al., 2009b; Buffa et al., 2003; Guida et al., 2007), e in ambito sportivo (Gatterer et al., 2011; Kim et al., 2010; Nescolarde et al., 2011; Piccoli et al., 2007; Piccoli et al., 1996). Le applicazioni hanno riguardato anche campioni di individui affetti da patologie (Barbosa-Silva e Barros, 2005a; Buffa et al., 2013b; Marini et al., 2012; Norman et al., 2012; Saragat et al., 2012) e provenienti da diversi contesti geografici (Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2009a; Marini et al., 2007; Tanabe et al., 2012).

La BIVA classica, come la BIA, può essere applicata a livello segmentale normalizzando i valori bioelettrici per la lunghezza dei singoli segmenti (Codognotto et al., 2008; Piccoli et al., 1994a).

Anche la BIVA classica presenta tuttavia dei limiti. Nonostante la diffusa applicazione in molteplici contesti e la validazione clinica per la stima dello stato di idratazione e nutrizionale, è stato osservato che la tecnica non è in grado di stimare la composizione corporea (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013). Il problema è stato messo in relazione

all'influenza della sezione trasversa del corpo sul passaggio della corrente (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013; Ward et al., 2000). La BIVA classica standardizza, infatti, le variabili bioelettriche solo per la statura. Tuttavia, secondo la legge di Ohm, la resistenza è direttamente proporzionale alla lunghezza del conduttore, ma anche inversamente proporzionale alla sua sezione trasversa.

Al fine di standardizzare per le dimensioni del conduttore, è stata in passato proposta l'analisi dei modelli di distribuzione dei vettori medi degli individui (Piccoli et al., 2000)(Piccoli et al., 2000), suddivisi per intervalli ridotti di valori di BMI, l'applicazione della analisi di covarianza (Buffa et al., 2003), e, più di recente, la BIVA specifica totale (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) e segmentale (Mereu et al., in prep).

### ***La bioimpedenziometria vettoriale specifica (Specific Bioelectrical Impedance Vector Analysis)***

La BIVA specifica (BIVAsp) (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) è una tecnica impedenziometrica proposta come estensione della procedura classica (Piccoli et al., 1994b), di cui usa lo stesso approccio vettoriale, utilizzando le ellissi di tolleranza e di confidenza. Con la BIVA classica condivide le caratteristiche di economicità, portabilità e non invasività. Rispetto alla BIVA classica, si tuttavia rivela significativamente più efficace nella valutazione della composizione corporea (Buffa et al., 2014a). Quando confrontata con la DXA infatti, la BIVA *specific* (ma non la BIVA classica) si è dimostrata capace di distinguere gli individui in base alla diversa percentuale di massa grassa e massa magra, sia in campioni di popolazione giovane adulta (Buffa et al., 2013a; Mereu et al., 2016), sia senile (Marini et al., 2012; Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014).

La differenza rispetto alla BIVA classica consiste nella modalità di standardizzazione dei valori bioelettrici. Nella BIVA specifica i valori bioelettrici vengono standardizzati, oltre che per la statura (come nella BIVA classica), anche per la sezione trasversa del corpo.

Infatti, in accordo con la legge di Ohm, la resistenza è direttamente proporzionale alla lunghezza del conduttore (L) e inversamente proporzionale alla sua sezione (A). Per cui:

$$R = \rho \cdot L/A$$

dove la resistività ( $\rho = R \cdot A/L$ ), o resistenza specifica, non risulta influenzata dalle dimensioni del conduttore, in questo caso il corpo umano, ma dalla natura dei tessuti che lo compongono.

I valori bioelettrici resistenza e reattanza sono dunque moltiplicati per un fattore di correzione (A/L) in modo da ottenere una stima della resistività, o reattanza specifica (R<sub>sp</sub>), e della reattività, o reattanza specifica (X<sub>csp</sub>).

L'area (A) viene calcolata come:

$$A = (0,45 \cdot \text{area del braccio} + 0,10 \cdot \text{area della vita} + 0,45 \cdot \text{area del polpaccio}) \text{ (m}^2\text{)}$$

considerando che gli arti superiori, gli arti inferiori e il tronco, forniscono rispettivamente il 45%, 45% e 10% della resistenza del corpo al passaggio di una corrente elettrica (NIH, 1996; Bracco et al., 1996).

L'area del braccio, della vita e del polpaccio vengono calcolate con la formula:

$$C^2/4\pi$$

dove C è la circonferenza del rispettivo segmento.

La lunghezza del conduttore è stata calcolata come:

$$L = 1,1 \cdot H$$

dove H è la statura (in m), e dove il coefficiente 1,1 è stato calcolato in base alle proporzioni antropometriche del corpo umano di un ampio campione di popolazione italiana (Marini et al., 1992), e ottenuto come il rapporto tra la somma della lunghezza del braccio e altezza acromiale, e la statura.

L'impedenza specifica (Z<sub>sp</sub>) è calcolata come:

$$(R_{sp}^2 + X_{csp}^2)^{0.5}$$

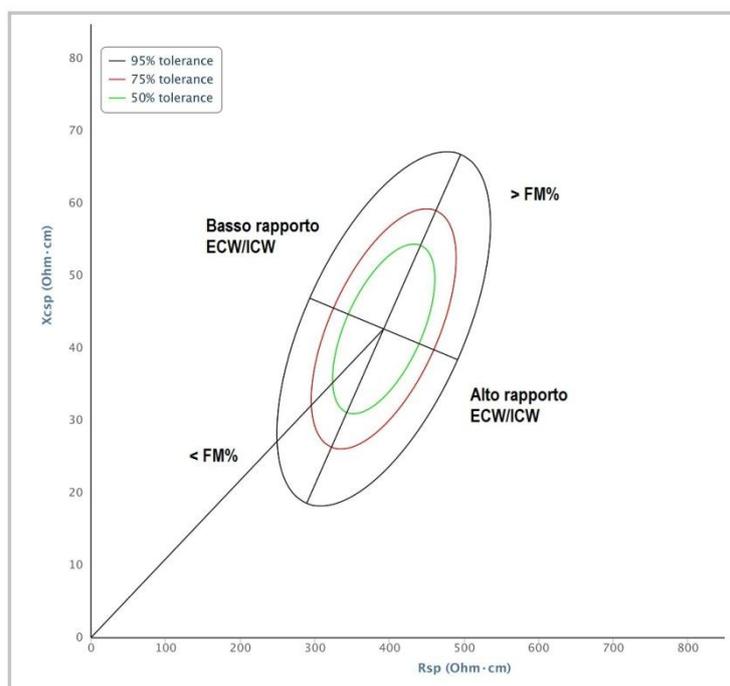
L'angolo di fase (in gradi) è calcolato come

$$\arctan (X_c/R)$$

e rimane invariato rispetto alla BIVA convenzionale.

I valori bioelettrici specifici (R<sub>sp</sub>, resistenza specifica, o resistività; e X<sub>csp</sub> reattanza specifica, o reattività) risultano influenzati solamente dalle proprietà dei tessuti e non dalle dimensioni e dalla forma del corpo umano (Marini et al., 2013).

Nella BIVA specifica, lungo l'asse maggiore dell'ellissi di tolleranza, si leggono le variazioni (legate alla lunghezza del vettore) della quantità relativa di massa grassa (FM%), con valori maggiori verso il polo superiore dell'ellisse (figura 1.5). Lungo l'asse minore, come nella BIVA classica, si leggono i cambiamenti legati all'angolo di fase, indicativi di massa cellulare (maggiore quantità di massa cellulare nella parte sinistra dell'ellisse) (figura 1.5).



**Figura 1.5** - Grafico Rsp-Xcsp. **Legenda** – FM%: massa grassa percentuale; ECW/ICW: rapporto acqua intr-extra cellulare

L'asse minore dell'ellisse è inoltre collegato con le variazioni nel rapporto dei compartimenti dell'acqua extra ed intra cellulare (ECW/ICW), con alti valori verso il polo inferiore nella parte destra dell'ellisse (Buffa et al., 2013a). I valori elevati di ECW/ICW sono considerati indicativi di ridotta massa cellulare, ridotta massa muscolare in particolare (Dittmar e Reber, 2011; Siervo et al., 2010).

La tecnica è risultata efficace nel riconoscimento della sarcopenia e della distinzione tra individui sarcopenici e sarcopenici obesi (Marini et al., 2012; Saragat et al., 2014).

Gli approfondimenti sugli aspetti metodologici e le applicazioni della BIVA specifica affrontati nella presente tesi sono discussi rispettivamente nei capitoli 2 e 4.2.

L'approccio segmentale della BIVA specifica è stato sperimentato per la prima volta nella presente ricerca (paragrafo 4.2), ed è stato inizialmente diretto all'analisi dell'arto superiore.

Gli elettrodi sono applicati in accordo con i dati della letteratura sulla BIA segmentale (Chumlea et al., 1998). Due elettrodi, uno iniettore e uno rilevatore, sono posizionati sulla mano (a livello del secondo metacarpale, a cinque cm l'uno dall'altro) e gli altri due sulla faccia anteriore della spalla, a livello del processo acromiale, sulla linea della piega ascellare a cinque cm l'uno dall'altro (figura 1.3). I valori bioelettrici specifici vengono calcolati come:

$$R_{sp \text{ segm}} (\text{Ohm}) = R \text{ segm} \cdot \text{area braccio (m}^2) / \text{lunghezza del braccio (cm)}$$

$$X_{csp \text{ segm}} (\text{Ohm}) = X_c \text{ segm} \cdot \text{area braccio (m}^2) / \text{lunghezza del braccio (cm)}$$

La lunghezza del braccio è stata calcolata come la distanza del processo acromiale della spalla e il processo styloideo del polso.

L'angolo di fase (fase segm; in gradi) è stato calcolato come:

$$\arctan (X_c \text{ segm} / R \text{ segm})$$

L'impedenza specifica ( $Z_{sp \text{ segm}}$ ; Ohm) è stata calcolata come:

$$(R_{sp}^2 \text{ segm} + X_{csp}^2 \text{ segm})^{0.5}$$

## 1.2 Tecniche per la valutazione della forza muscolare

La misura della forza della mano è una procedura molto utilizzata nella valutazione della forza muscolare, in particolare in età senile (Bohannon, 2015) e può essere utilizzata anche come indicatore di forza muscolare generale (Bassey, 1998; Bassey e Harries, 1993). Insieme alla diminuzione della massa muscolare e alla diminuzione delle funzionalità fisiche, come la camminata e il mantenimento dell'equilibrio, viene utilizzata per la diagnosi della sarcopenia (Cruz-Jentoft et al., 2010). In associazione con il BMI, viene anche utilizzata per la valutazione della fragilità (Fried et al., 2001).

Il test della forza della mano (*handgrip strength*) misura il picco della forza dei muscoli dell'arto superiore, utilizzando un dinamometro idraulico isometrico. Dal punto di vista pratico non esiste una procedura standardizzata per la somministrazione del test, come ad esempio la posizione del soggetto, l'arto su cui effettuare il test, il numero di ripetizioni (in

genere tre, ma talvolta, soprattutto negli anziani, due) e la durata della somministrazione. Alcuni autori suggeriscono un intervallo di un minuto tra una misurazione e l'altra, e di misurare la forza relativa a entrambi gli arti (Budziareck et al., 2008; Kozicka e Kostka, 2016), o ammettono di effettuare solo due prove per mano (Santos-Eggimann et al., 2009). Altri escludono i soggetti ambidestri (Budziareck et al., 2008).

Sono stati proposti i valori di riferimento per la popolazione giovane adulta per entrambi i generi e il calcolo dei valori di "*muscle function T score*" (Montalcini et al., 2013) cioè dello scostamento, in termini di deviazioni standard, della misura rispetto alla popolazione sana di riferimento. La popolazione anziana e affetta da patologia presenta in genere valori di T score più bassi rispetto alla popolazione giovane adulta (Montalcini et al., 2013). È stato inoltre osservato che i valori di "*muscle function T score*" si discostano dalla media dei valori di riferimento in modo simile ai T score utilizzati nella diagnosi dell'osteoporosi (Steiger, 1995). Secondo i criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (originariamente riferiti alle donne in menopausa, ma oggi utilizzati per gli adulti di ambo i generi), si parla di osteopenia quando il valore del T-score è inferiore a -1, e di osteoporosi quando il T-score è inferiore a -2.5 (Kanis, 2002).

In questa tesi, la forza della mano è stata studiata in relazione alla BIVA specifica, allo scopo di valutare le caratteristiche di massa e forza muscolare in un campione di popolazione senile con malattia di Alzheimer, e di definire una procedura semplice di valutazione della sarcopenia (paragrafo 4.2).

### **1.3 Tecniche per la valutazione del volume dell'arto superiore**

La determinazione e l'analisi delle variazioni del volume degli arti è utilizzata vari contesti. Sono infatti numerose le applicazioni in ambito clinico (ad esempio per la realizzazione di protesi), nutrizionale, sportivo, e (Lilja e Oberg, 1995; Norton et al., 2002; Sanchis-Moysi et al., 2012; Wang et al., 2007; Yamauchi e Hargens, 2008). La più frequente applicazione si ha in caso di pazienti affette da linfedema che interessa solitamente gli arti superiori (DiSipio et al., 2013).

I metodi di misura utilizzati per la stima del volume corporeo sono riconducibili a tre categorie: i metodi fisici elementari, i metodi antropometrici, e i metodi fisici avanzati (scansione laser, proiezione in luce strutturata).

Tra i metodi fisici elementari, la misura del liquido spostato viene considerato il metodo di riferimento "*gold standard*", sia in ambito clinico, sia epidemiologico (Adriaenssens et al.,

2013; Boland e Adams, 1996; Lette, 2006; McKinnon et al., 2007; Megens et al., 2001; Pasley e O'Connor, 2008; Perrin e Guex, 2000; Stanton et al., 2000; Taylor et al., 2006).

I metodi antropometrici, come le circonferenze corporee, sono largamente utilizzati, perché poco costosi, semplici e veloci da utilizzare (Aloisi et al., 1999; Latchford e Casley-Smith, 1997; Wang et al., 2000).

Tra i metodi fisici avanzati quelli basati sulla scansione laser e sulla proiezione di luce strutturata sono veloci, sicuri e non soggetti a controindicazioni, in quanto il soggetto non viene mai a contatto con lo strumento e la tecnologia utilizzata non è invasiva (McKinnon et al., 2007; Tierney et al., 1996). Presentano, tuttavia, gli svantaggi caratteristici dei metodi fisici avanzati, quali l'alto costo, la difficile portabilità, e pertanto la loro applicazione risulta limitata (Dylke et al., 2013; Sander et al., 2002; Taylor et al., 2006; Van Stuivenberg-Vrielink et al., 2010).

Il Perometer®, che valuta il volume dell'arto attraverso fonti di luce infrarossa installati su una cornice, è uno dei più semplici strumenti basati su metodi fisici avanzati. (Adriaenssens et al., 2013; Santin e Ward, 2014).

I nuovi sensori a basso costo con tecnologia a luce strutturata potrebbero rappresentare una soluzione presentando un costo contenuto (meno di trecento euro).

Il sensore Kinect Sensor® della casa Microsoft utilizza la tecnologia a luce strutturata per ricostruire immagini tridimensionali dell'oggetto scansionato. Nato come sensore per giocare con i videogames a realtà virtuale, si è dimostrato altamente preciso e accurato nella misura del volume dell'arto superiore (Henseler et al., 2014; Ibáñez et al., 2015; Ohberg et al., 2014) e in altri campi di applicazione come quello del volume totale del corpo (Cook et al., 2013), e in campo botanico (Azzari et al., 2013). Il suo basso costo, la portabilità, la totale non invasività, l'elevata precisione e accuratezza permettono alla Kinect® di poter essere utilizzata su larga scala per la stima del volume dell'arto superiore. Una delle prime applicazioni di questa procedura viene illustrata nella presente tesi (capitolo 3).



## **2. Analisi metodologica della bioimpedenziometria vettoriale specifica (BIVA specifica)**

Tra le metodiche per la valutazione della composizione corporea, la tecnica BIVA specifica recentemente validata dal gruppo di ricerca nel quale è stato portato avanti il progetto di dottorato (descritta nel capitolo 1, paragrafo 1.1), è stata studiata allo scopo di definire meglio alcuni aspetti metodologici.

È stato innanzitutto esaminato lo stato dell'arte sulle ricerche che utilizzano l'impedenziometria vettoriale (BIVA classica e specifica) allo scopo di valutarne la diffusione e per analizzarne l'efficacia nella valutazione della composizione corporea rispetto ad altri metodi di riferimento (Buffa et al., 2014a) (paragrafo 2.1).

È stato quindi meglio definito il significato metodologico della BIVA specifica, mettendo in luce la qualità della maggiore informazione da essa fornita sulla composizione corporea rispetto al BMI (Buffa et al., 2017) (paragrafo 2.2); e all'angolo di fase (Mereu et al., 2016) (paragrafo 2.3)

In collaborazione con ricercatori dell'università dei Paesi Baschi e di Ferrara, sono stati infine definiti i valori bioelettrici specifici di riferimento per la popolazione giovane adulta italo spagnola (Ibáñez et al., 2015) (paragrafo 2.4).

### **2.1 Analisi dello stato dell'arte sull'uso della BIVA**

#### **Introduzione**

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di analizzare lo stato dell'arte sull'utilizzo dell'impedenziometria vettoriale (illustrata in dettaglio nel capitolo 1, paragrafo 1.1) nella valutazione della composizione corporea e valutarne l'utilità e l'efficacia. In particolare, ci si è voluti concentrare sull'efficacia dell'approccio classico (BIVA classica) e specifico (BIVA specifica) per la valutazione della composizione corporea secondo il modello bi-compartimentale. La tecnica impedenziometrica vettoriale (BIVA classica) (Piccoli et al., 1994b), ha dimostrato di essere correlata con gli indicatori di stato nutrizionale e di essere in grado di valutare lo stato di idratazione. La tecnica è stata, ed è tuttora, ampiamente utilizzata per indagini cliniche e popolazionali (Barbosa-Silva e Barros, 2005a; Buffa et al., 2009b; Kyle et al., 2004b; Norman et al., 2012). Tuttavia, la sua efficacia nella valutazione della composizione corporea in termini di massa grassa e massa priva di grassi si è

rivelata molto debole (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) e non era mai stata analizzata attraverso un'analisi sistematica della letteratura.

La BIVA *specificata* (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) rappresenta una variante della BIVA classica, di cui condivide i principi metodologici, ma da cui si differenzia per dettagli analitici. La BIVA *specificata* si è dimostrata in grado di riconoscere le variazioni di composizione corporea sia nella popolazione giovane adulta, sia nella popolazione senile (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014).

## **Materiali e metodi**

La ricerca sistematica dei lavori che definiscono lo stato dell'arte è stata realizzata in accordo con i criteri del "*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA, guidelines*" (Moher et al., 2009).

La ricerca è stata diretta ai lavori metodologici e sperimentali che hanno utilizzato la BIVA classica (Piccoli et al., 1994b) o *specificata* (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) per l'analisi della composizione corporea, e nei quali i risultati ottenuti con l'impedenziometria vettoriale sono confrontati con quelli ottenuti utilizzando altre tecniche.

Gli studi sono stati identificati attraverso la ricerca sul database *MEDLINE* (sino al 12 febbraio 2014).

Per la ricerca dei lavori sono state utilizzate le seguenti parole chiave:

*(BIVA OR bioelectrical impedance vector analysis OR vectoranalysis) AND (body composition OR fat mass OR fat-free mass OR lean mass OR lean body mass).*

A integrazione e conferma dei risultati ottenuti con *MEDLINE*, è stata considerata la lista dei lavori che hanno citato la prima descrizione della BIVA classica (Piccoli et al., 1994b) e/o della BIVA *specificata* (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) ottenuta utilizzando il database *SCOPUS* (12 febbraio 2014).

Gli abstracts ottenuti dalla ricerca elettronica (*MEDLINE* e *SCOPUS*) sono stati esaminati e selezionati in maniera indipendente da diversi ricercatori, selezionando solo quelli corrispondenti ai criteri di eleggibilità. Successivamente si è avuto un confronto per ottenere la lista finale dei lavori da utilizzare nella review, di cui è stato acquisito il testo integrale. La lettura completa degli articoli ha consentito un esame più accurato della loro coerenza con le finalità della review.

Sono stati infine controllati i riferimenti bibliografici dei lavori selezionati in modo da individuare eventuali ulteriori studi, corrispondenti ai criteri di eleggibilità, non identificati nella ricerca sistematica.

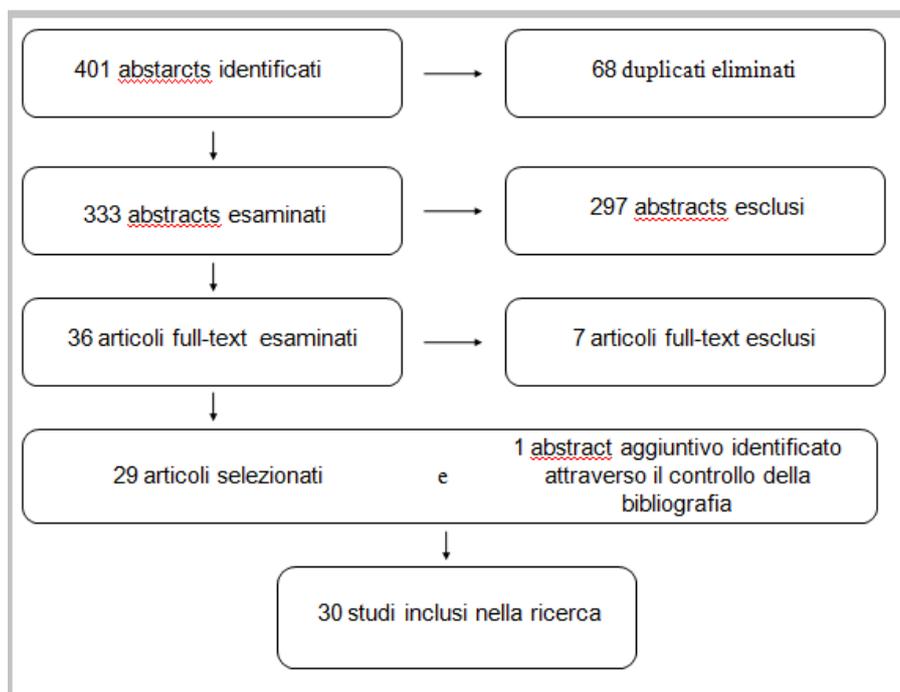
Di ogni articolo sono state raccolte le informazioni relative all'anno di pubblicazione, alle caratteristiche dei campioni (popolazione, range di età, stato di salute, disciplina sportiva), alle tecniche utilizzate (per l'analisi della composizione corporea) e al tipo di approccio impedenziometrico vettoriale utilizzato (classico o specifico).

## Risultati

### *Caratteristiche dei lavori selezionati*

Sono stati selezionati e analizzati 333 abstracts: 183 risultanti dalla ricerca sul database *MEDLINE* e ulteriori 150 identificati dalla ricerca sul database SCOPUS.

L'analisi degli abstracts ha portato alla selezione di 36 testi integrali (figura 2.1). Dopo un'attenta analisi, 7 di questi sono stati eliminati in quanto le caratteristiche, esaminate più in dettaglio, non corrispondevano ai criteri di eleggibilità. Con l'aggiunta di un lavoro ottenuto dalle citazioni degli articoli selezionati, per la ricerca sono stati analizzati un totale di 30 articoli che utilizzano la BIVA classica o specifica per la valutazione della composizione corporea.



**Figura 2.1** - Schema degli studi selezionati per la ricerca

La tabella 2.1 riassume le caratteristiche generali di ogni lavoro selezionato.

Gli articoli inclusi nella ricerca sono stati pubblicati a partire dal 1994 (Piccoli et al., 1994b), ma la maggior parte di essi (70%) sono stati pubblicati nel 2007, o successivamente. Le ricerche sono state focalizzate sia su individui sani (46,7%) che su individui affetti da patologie (53,3%). Solo 6 lavori riguardavano studi su campioni di atleti. Negli studi selezionati sono stati considerati bambini, adulti e anziani.

La maggior parte delle ricerche sono state effettuate in Europa (76,7%), soprattutto in Italia (60%) e cinque (16,7%) negli Stati Uniti, America centrale o Sud America.

**Tabella 2.1 - Caratteristiche generali degli studi selezionati**

Riferimento	Campione	Età	Salute	Tecniche di confronto	BIVA
Baldwin et al., 2012	Australia (N=29)	Adulti	Malati gravi	BIA	Classica
Barufaldi et al., 2011	Brasile (N=3204)	Bambini	Sani	BMI	Classica
Bronhara et al., 2012	Italia (N=179)	Adulti, anziani	Varie condizioni <sup>a</sup>	Valutazione clinica	Classica
Buffa et al., 2003b	Italia (N=201); (97 m, 104 f)	Anziani	Sarcopenia	BMI	Classica
Buffa et al., 2013a	USA (N=1590) Italia (N=353); (60 m, 84 f)	Adulti	Sani	BMI, DXA	Specifica
Buffa et al., 2013	Italia (N=353); (60 m, 84 f)	Adulti, anziani	Diabete tipo 2	BMI, AMA	Classica
Castillo-Martinez et al., 2012	USA (N=519) (233 m, 286f)	Adulti	Varie condizioni <sup>b</sup>	BMI, HG	Classica
Colin-Ramirez et al., 2011	Messico (N= 405)	Adulti	Insufficienza cardiaca	BMI, HG	Classica
Gatterer et al., 2011	Austria- Italia (N=14 m)	Adulti	Sani (football)	BMI	Classica
Guida et al., 2007	Italia (N=315 m)	Adulti, anziani	Sani	BMI, BIA	Classica
Guida et al., 2008	Italy (N=464)	Bambini	Sani	BMI, BIA	Classica
Haas et al., 2012	Germania (N=57 f)	Adulti	Anoressia nervosa	BMI, BIA	Classica
Kim et al., 2010	Corea (N=21)	Adulti	Sani (ginnasti)	BMI, somatotipo	Classica
Marini et al., 2007	Venezuela, Amerindiani (N=101); (40 m, 61 f)	Bambini, adulti, anziani	Sani	BMI	Classica
Marini et al., 2012	Italia (N=207); (75 m, 132 f)	Anziani	Sani	BMI, DXA	Classica, Specifica
Marini et al., 2013	Italia (N=207); (75 m, 132 f)	Anziani	Sani	BMI, DXA	Classica Specifica
Micheli et al., 2013	Italia (N=893 m)	Adulti	Sani (calcianti)	BMI	Classica
Nescolarde et al., 2011	Spain (N= 14)	Adulti	Sani (football, basket)	BMI	Classica
Norman et al., 2008	Germania (N=242)	Adulti	Malattie gastrointestinali	BMI, HG	Classica
Norman et al., 2009	Germania Danimarca (N= 363) (172 m, 191 f)	Adulti, anziani	Pazienti ospedalizzati	HG	Classica
Piccoli et al., 1994b	Italia (N=217)	Adulti	Varie condizioni <sup>c</sup>	BMI	Classica
Piccoli et al., 1996	Italia (N=7 m)	Adulti	Sani (climbing)	BMI	Classica
Piccoli et al., 1998	Italia (N=1316) (548 m, 768 f)	Adulti, anziani	Sani, obesi nefropatici	BMI, BIA	Classica
Piccoli et al., 2005	Italia (N=74 f)	Adulti	Anoressia nervosa	BMI, BIA	Classica
Piccoli et al., 2007	Italia (N=30 m)	Adulti	Sani (body building)	BMI	Classica
Saragat et al., 2012	Italia (N=174) (66 m, 108 f)	Anziani	Malattia di Alzheimer, sani	BMI, AMA	Classica
Saragat et al., 2014	Italia (N=560) (265 m, 295 f)	Anziani	Sani	DXA	Specifica
Savastano et al., 2006	Italia (N=110) (25 m, 85 f)	Adulti	Obesità grave	BMI, BIA	Classica
Savastano et al., 2010	Italia (N=45)	Adulti	Obesità grave	BMI <sup>d</sup>	Classica
Scalfi et al., 1999	Italia (N=38 f)	Adulti	Anoressia nervosa	BMI	Classica

**Legenda** - AMA: area muscolare del braccio; BIA: bioelectrical impedance analysis; BIVA: bioelectrical impedance vector analysis; BMI: body mass index; DXA: dual energy X-ray absorptiometry; HG: handgrip strength; f: femmine; m: maschi; a: cachessia, obesità, disidratazione, anasarca; b: cachessia, insufficienza cardiaca cronica, anoressia, dispnea, edema; c: normalità, obesità, insufficienza renale cronica, sindrome idiopatica

Dei 30 studi analizzati, 26 (86,7%) utilizzavano la BIVA classica e 4 (13,3%) la BIVA specifica.

Le ricerche sono risultate classificabili sia come applicative (46,7%), sia come metodologiche (53%). In queste ultime il confronto dell'impedenziometria vettoriale è stato realizzato principalmente con l'antropometria (43,4%), con la BIA (3,3%) o con entrambe (20%), mentre il confronto con la DXA (13,3%) o con altre tecniche (valutazioni cliniche, somatotipo, forza della mano) è risultato meno frequente (20%).

### ***Efficacia della tecnica BIVA classica nella valutazione della composizione corporea***

L'accuratezza della BIVA classica nella valutazione della composizione corporea è stata valutata prevalentemente attraverso il confronto con tecniche antropometriche (in particolare il BMI, ma anche il somatotipo, l'area muscolare dell'arto superiore, le circonferenze corporee), oppure nel confronto con la BIA (tabella 2.1). Altre informazioni derivano dai confronti con indicatori di forza muscolare (forza della mano) (Norman et al., 2009) (tabella 2.1). Solo in due studi è stato utilizzato come metodo di riferimento e confronto la DXA (Marini et al., 2012; Marini et al., 2013) (tabella 2.1).

Nei lavori in cui la BIVA classica è stata confrontata con le tecniche antropometriche, i vettori impedenziometrici degli individui classificati come sottopeso in base ai loro valori di BMI (WHO, 2000), o ad analisi e diagnosi cliniche, risultano collocati nella parte destra dell'ellisse di tolleranza, come previsto dai principi della tecnica. In particolare i vettori degli individui cachettici ricadono verso il polo inferiore (Castillo-Martínez et al., 2012; Colín-Ramírez et al., 2011), mentre i vettori bioelettrici degli individui anoressici e sarcopenici risultano collocati verso il polo superiore dell'ellisse (Buffa et al., 2003; Haas et al., 2012; Marini et al., 2012; Piccoli et al., 2005; Piccoli et al., 1994b).

In generale i risultati mostrano un buon accordo tra la BIVA classica (Piccoli et al., 1994b) e il BMI (tabella 2.2). In numerosi studi il BMI è risultato positivamente correlato con l'angolo di fase (Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2013a; Guida et al., 2007; Haas et al., 2012; Kim et al., 2010; Marini et al., 2012; Marini et al., 2007; Micheli et al., 2013; Norman et al., 2008; Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 1994b; Scalfi et al., 1999) e negativamente correlato con la lunghezza del vettore impedenziometrico (Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2013a; Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Marini et al., 2012; Micheli et al., 2013; Norman et al., 2008; Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 1994b; Scalfi et al., 1999).

In accordo con i principi della BIVA classica, gli individui in condizioni di obesità, diagnosticata in base ai loro valori di BMI (WHO, 2000), sono caratterizzati da vettori

bioelettrici corti e alto angolo di fase, quindi posizionati nella parte più bassa a sinistra dell'ellisse di tolleranza classica (Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Marini et al., 2013; Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 1994b; Savastano et al., 2010; Savastano et al., 2006) (tabella 2.2, 2.3). Risultati simili sono stati successivamente ottenuti nello studio di Buffa et al. (2013b), relativo a un campione di pazienti in condizione di obesità affetti da diabete di tipo 2.

**Tabella 2.2** - Confronto tra BIVA e BMI

Confronto	Risultati	Caratteristiche del campione	Bibliografia
Associazione tra BMI e lunghezza del vettore	Negativa	Sani	Piccoli et al., 1994; Piccoli et al., 1998; Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013
		Patologie gastrointestinali	Norman et al., 2008
		Sarcopenia	Marini et al., 2012
		Anoressia	Scalfi et al., 1999
		Atleti: calciatori	Micheli et al., 2013
		Obesità patologica	Savastano 2010
Associazione tra BMI e angolo di fase	Positiva	Sani	Piccoli et al., 1994; Piccoli et al., 1998; Guida et al., 2007; Barufaldi et al. 2011; Marini et al., 2007; Marini et al., 2013; Buffa et al., 2013a; Saragat et al., 2014
		Patologie gastrointestinali	Norman et al., 2008
		Anoressia	Scalfi et al., 1999; Hass et al., 2012
		Sarcopenia	Marini et al., 2012
		Atleti: calciatori	Micheli et al., 2013
		Atleti: ginnasti, ballerini	Kim et al., 2010
Posizione del vettore degli individui interessati da obesità nel grafico R-Xc	Quadrante inferiore sinistro	Sani	Piccoli et al., 1994; Piccoli et al., 1998; Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Marini et al., 2013
		Obesità patologica	Savastano et al., 2006
		Obesità patologica	Savastano et al., 2010
		Diabete di tipo 2	Buffa et al., 2013b
Posizione del vettore degli atleti nel grafico R-Xc	Quadrante superiore sinistro	Atleti	Piccoli et al., 1994
		Atleti: calciatori	Nescolarde et al., 2011; Micheli et al., 2013
	Quadrante inferiore sinistro (vicino all'asse minore)	Atleti: calciatori	Gatterer et al., 2011
		Atleti: giocatori di basket	Nescolarde et al., 2011
		Atleti: sclatori	Piccoli et al., 1996
		Atleti: body-builders	Piccoli et al., 2007
Posizione del vettore degli individui magri nel grafico R-Xc	Quadrante superior destro	Sani (anziani)	Buffa et al., 2003
		Anoressia	Piccoli et al., 1994; Piccoli et al., 2005; Haas et al., 2012
		Sarcopenia	Marini et al., 2012
	Quadrante inferiore destro	Cachessia	Colin-Ramirez et al., 2011; Castillo-Martinez et al., 2012

**Legenda** – R: resistenza; Xc: reattanza

**Tabella 2.3** - Confronto tra BIVA e altri indicatori di composizione corporea

Tecnica di confronto	Associazione	Caratteristiche del campione	Bibliografia
<b>Somatotipo</b>	Associazione positive tra angolo di fase e mesomorfismo	Atleti	Kim et al., 2010.
<b>Area muscolare del braccio</b>	Associazione positive con l'angolo di fase	Malattia di Alzheimer	Saragat et al., 2012.
	Associazione negative con l'angolo di fase	Diabete di tipo 2	Buffa et al., 2013b.
<b>Forza della mano</b>	Associazione positiva con l'angolo di fase	Problemi gastrointestinali	Norman et al., 2008.
		Individui ospedalizzati	Norman et al., 2009.
		Cachessia	Colín-Ramírez et al., 2011; Castillo-Martínez et al., 2011.
<b>Analisi cliniche</b>	Associazione positiva	Sani, cachessia	Bronhara et al., 2012.

I vettori bioelettrici degli atleti risultano localizzati nella parte sinistra, e spesso nella superiore, dell'ellisse di tolleranza classica (Gatterer et al., 2011; Micheli et al., 2013; Nescolarde et al., 2011; Piccoli et al., 2007; Piccoli et al., 1996; Piccoli et al., 1994b), mostrando coerenza con la già citata correlazione positiva tra angolo di fase e BMI. Il risultato è anche coerente con l'associazione tra angolo di fase e indicatori di massa e forza muscolare, come la componente mesomorfica del somatotipo (Kim et al., 2010) e la forza della mano (Castillo-Martínez et al., 2012; Colín-Ramírez et al., 2011; Micheli et al., 2013; Norman et al., 2009). Gli studi in cui sono stati analizzati campioni di atleti sono tuttavia poco numerosi (Gatterer et al., 2011; Kim et al., 2010; Micheli et al., 2013; Nescolarde et al., 2011; Piccoli et al., 2007; Piccoli et al., 1996) (tabella 2.2, 2.3) e mostrano risultati tra loro disomogenei in diversi sport per quanto concerne la lunghezza del vettore. In particolare, nel caso dei calciatori (Gatterer et al., 2011), dei giocatori di basket (Nescolarde et al., 2011), degli arrampicatori (Piccoli et al., 1996) e dei body-builders (Piccoli et al., 2007) la media del vettore bioelettrico ricade all'interno della cosiddetta "area degli obesi" (Piccoli et al., 1994b), anche se vicino all'asse minore dell'ellisse (tabella 2.2).

Un caso particolare è rappresentato dagli studi su campioni di individui affetti da malattia di Alzheimer, i cui vettori bioelettrici risultavano caratterizzati da un basso angolo di fase e un valore alto del vettore Z, collocandosi nella regione del grafico indicata come "degli individui magri" (quadrante superiore destro del grafico), nonostante mostrassero in media un BMI indicativo di sovrappeso, simile al campione di controllo, di pari età e genere (Saragat et al., 2012). Ciò potrebbe essere dovuto a una maggiore quantità relativa di massa grassa. Nello studio di Bronhara (Bronhara et al., 2012) è stata analizzata l'efficacia della BIVA classica nella valutazione della composizione corporea, e dello stato

di idratazione, utilizzando come confronto i dati ottenuti da analisi e diagnosi cliniche e, la metodologia statistica del “*fuzzy linguistic models*”. È stato trovato un buon accordo nel confronto tra la BIVA classica e la diagnosi clinica, ma limitatamente alla diagnosi dello stato di idratazione (tabella 2.3).

Negli studi in cui sono state utilizzate la BIVA classica e la BIA come tecnica di confronto, l’associazione tra i risultati non sempre è risultata evidente (tabella 2.4). Solo in alcuni studi è stato trovato un accordo tra i risultati ottenuti nella stima delle componenti corporee (massa cellulare, massa priva di grassi, massa grassa): gli individui caratterizzati da maggior massa cellulare hanno presentato alto angolo di fase (Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Micheli et al., 2013; Savastano et al., 2006).

In altri lavori in cui sono stati analizzati e confrontati i dati della BIVA classica sulla composizione corporea con quelli ottenuti da terapie cliniche è stata trovata solo una tendenza verso l’accordo (Baldwin et al., 2012; Haas et al., 2012), o risultati inconsistenti (Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 2005).

**Tabella 2.4 - Confronto tra BIVA e BIA**

Associazione	Componenti corporee	Caratteristica del campione	Bibliografia
<b>Accordo tra BIVA e BIA</b>	Massa grassa	Sani	Guida et al., 2007; Guida et al., 2008.
		Anoressia	Haas et al., 2012.
	Massa priva di grassi	Sani	Guida et al., 2007; Guida et al., 2008.
		Individui ospedalizzati	Baldwin et al., 2012.
	Massa cellulare corporea	Sani	Guida et al., 2007; Guida et al., 2008.
		Obesità patologica	Savastano et al., 2006.
<b>Disaccordo tra BIVA e BIA</b>	Massa grassa	Anoressia	Piccoli et al., 2005.
		Patologie renali	Piccoli et al., 1998.
		Patologie renali	Piccoli et al., 1998.
	Massa priva di grassi	Anoressia	Piccoli et al., 2005.
	Massa cellulare corporea	Anoressia	Haas et al., 2012.

**Legenda** – BIVA: Bioelctrical Impedance Vector Analysis; BIA: Bioimpedance Analysis

Gli studi nei quali è stata utilizzata la DXA come tecnica di riferimento (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) hanno mostrato una debole capacità della BIVA classica nella valutazione della composizione corporea (tabella 2.5).

**Tabella 2.5 - Confronto tra BIVA classica e DXA**

	<b>Componenti corporee</b>	<b>Associazione</b>	<b>Caratteristiche del campione</b>	<b>Bibliografia</b>
<b>BIVA classica</b>	Massa cellulare corporea	Accordo	Sani	Marini et al., 2012; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013.
	Massa grassa percentuale	Disaccordo	Sani	Marini et al. 2012; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013.

Le ricerche rilevano infatti che la BIVA classica non è capace di riconoscere differenze tra gruppi di individui selezionati in base alle diverse quantità relative di massa grassa percentuale e che la classificazione degli individui nelle aree dell'obesità e della alta massa muscolare realizzata in accordo con la BIVA classica non corrisponde a coerenti differenze di composizione corporea (Marini et al., 2013). Risultati analoghi sono stati ottenuti dall'analisi di un campione di popolazione giovane adulta statunitense nel lavoro di Buffa et al. (2013a).

### ***Efficacia della BIVA specifica nella valutazione della composizione corporea***

La BIVA specifica (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) (descritta al capitolo 1, paragrafo 1.1), quando confrontata con la tecnica DXA, si è mostrata capace di distinguere gli individui con differenti quantità di grasso corporeo e massa priva di grassi e ha presentato un'elevata correlazione con i valori della massa grassa percentuale misurati con la DXA (tabella 2.6). Tale risultato è stato ottenuto sia in un campione di popolazione giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a), sia in un campione di popolazione senile sana italiana (Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014). In entrambi i casi le informazioni fornite dai valori bioelettrici specifici hanno mostrato. L'accuratezza della BIVA specifica nella valutazione della composizione corporea (valutata attraverso l'analisi delle curve ROC), è risultata significativamente maggiore rispetto alla BIVA classica (Buffa et al., 2013a).

**Tabella 2.5** - Confronto tra BIVA classica e DXA

	Componenti corporee	Associazione	Caratteristiche del campione	Bibliografia
<b>BIVA specifica</b>	Massa cellulare corporea	Accordo	Sani	Marini et al 2012; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014.
	Indice di massa muscolare scheletrica	Accordo	Sani	Marini et al 2012; Buffa et al., 2013a.
	Massa grassa percentuale	Accordo	Sani	Marini et al., 2012; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014.

In entrambi i campioni gli individui che presentavano i valori maggiori del vettore impedenziometrico si collocavano lungo l'asse maggiore verso il polo superiore dell'ellisse di tolleranza specifica (Buffa et al., 2013a, Marini et al., 2013; Saragat et al., 2014). Tale area è stata quindi interpretata come indicativa di elevata quantità relativa di massa grassa percentuale.

Nello studio di Marini et al. (Marini et al., 2012) relativo a un campione di popolazione adulta diviso in gruppi con differenti valori di massa muscolare scheletrica (SMI, skeletal muscle mass), i valori bioelettrici specifici sono risultati significativamente differenti tra i gruppi, con gli individui magri caratterizzati da un minore angolo di fase e un vettore impedenziometrico più corto, quindi collocati nella parte inferiore destra del grafico  $R_{sp}$ - $X_{sp}$ . Tali caratteristiche bioelettriche specifiche sono considerate indicative di ridotta massa cellulare, ridotta massa muscolare in particolare (Buffa et al., 2013a).

Inoltre nel lavoro di Marini et al. (Marini et al., 2012) viene messo in evidenza che la condizione di probabile sarcopenia (valutata con la DXA) risulta associata con una riduzione dell'angolo di fase e con valori bioelettrici specifici, con i vettori degli anziani tendenzialmente sarcopenici collocati verso la parte destra del polo inferiore dell'ellissi di tolleranza specifica. Gli anziani sarcopenici-obesi, ovvero i casi con minore massa muscolare ed elevata massa grassa percentuale, sono caratterizzati da valori bioelettrici specifici tendenti verso la parte superiore destra dell'ellisse.

Anche il lavoro di Saragat et al. (Saragat et al., 2014) ha mostrato che la media del vettore di impedenza degli individui classificati con "un basso peso, bassi valori di massa priva di grassi, e bassi valori di massa grassa" utilizzando la DXA erano posizionati verso la regione degli individui sarcopenici, mentre i vettori degli uomini con "un peso normale, bassi valori di massa priva di grassi, e alti valori di massa grassa" risultavano posizionati verso l'area degli individui sarcopenici-obesi. Saragat et al. (Saragat et al., 2014) mostrano

inoltre la variazione dei valori bioelettrici legata all'età e dovuta soprattutto a una diminuzione della reattanza specifica e dell'angolo di fase, ovvero a una diminuzione della massa muscolare scheletrica.

## **Discussione e considerazioni conclusive**

I risultati ottenuti nel presente lavoro di ricerca hanno mostrato che l'accuratezza della BIVA classica nella stima della composizione corporea bi-compartimentale è stata valutata soprattutto attraverso il confronto con tecniche indirette (antropometria e BIA) e che quando la tecnica è stata confrontata con i metodi considerati di riferimento nella valutazione della composizione corporea, come la DXA, l'associazione osservata è risultata debole.

I risultati nel confronto con l'antropometria hanno confermato che la migrazione dei vettori bioelettrici lungo l'asse minore dell'ellisse di tolleranza classica (variazione dell'angolo di fase) è coerente con le variazioni del BMI e indicativa di variazioni nella massa cellulare. I gruppi con elevata massa corporea, come gli individui con obesità e gli atleti mostrano un alto angolo di fase (Kim et al., 2010; Micheli et al., 2013), mentre gli individui cachettici, anoressici e sarcopenici sono caratterizzati da un basso angolo di fase (Haas et al., 2012; Marini et al., 2012; Scalfi et al., 1999). Inoltre l'angolo di fase risulta associato positivamente con indicatori indiretti di massa muscolare e funzionalità, come la forza della mano (Castillo-Martínez et al., 2012; Norman et al., 2009; Norman et al., 2008) e con la componente mesomorfica del somatotipo (Kim et al., 2010).

Relativamente alle variazioni della lunghezza del vettore di impedenza lungo l'asse maggiore dell'ellisse di tolleranza sembrano fornire poche, se non nulle, informazioni in termini di variazione di composizione corporea bi-compartimentale, e quindi variazione di massa grassa percentuale. L'associazione negativa osservata tra la lunghezza del vettore impedenziometrico e l'indice di massa corporea (Barufaldi et al., 2011; Buffa et al., 2013a; Guida et al., 2007; Guida et al., 2008; Marini et al., 2012; Micheli et al., 2013; Norman et al., 2008; Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 1994b; Scalfi et al., 1999), e il fatto che gli individui con obesità sono rappresentati da un vettore corto, giustificano l'esistenza di un quadrante inferiore sinistro dell'ellisse classica definito come "area dell'obesità". La relazione è tuttavia probabilmente associata con l'effetto della geometria del corpo (area trasversale in particolare) sui valori bioelettrici. Infatti, in accordo con la legge di Ohm, le maggiori aree trasverse degli individui interessati da obesità potrebbero ridurre

l'opposizione al flusso delle corrente elettrica e quindi ridurre la resistenza e la lunghezza del vettore.

D'altra parte, poiché la massa grassa conduce meno di quella priva di grassi, gli individui atletici dovrebbero teoricamente essere caratterizzati da vettori relativamente più corti di quelli degli individui interessati da obesità. In realtà, l'identificazione "dell'area degli atleti" nella parte superiore destra dell'ellisse è stata scarsamente studiata e appare controversa. Infatti i vettori bioelettrici degli atleti sono risultati in alcuni casi sovrapposti all'area degli individui interessati da obesità (Gatterer et al., 2011; Piccoli et al., 2007; Piccoli et al., 1996).

L'analisi degli studi che utilizzano la BIA come metodo di riferimento non mostrano un quadro chiaro e informativo sulla relazione con la BIVA classica. I risultati sono apparsi in disaccordo soprattutto quando venivano considerati individui con patologie (Haas et al., 2012; Piccoli et al., 1998; Piccoli et al., 2005).

Dunque, sebbene la BIVA classica si mostri efficace nella valutazione dello stato nutrizionale (variazioni lungo l'asse minore dell'ellisse) e dell'idratazione (variazioni lungo l'asse maggiore dell'ellisse), questo lavoro di ricerca mostra che la tecnica dovrebbe essere utilizzata con prudenza per la valutazione delle composizione corporea bi-compartimentale.

La tecnica BIVA specifica si è invece dimostrata efficace nell'identificazione delle variazioni di massa grassa percentuale e massa priva di grassi nella popolazione adulta e senile (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013). Infatti, quando confrontata con il metodo considerato di riferimento (DXA) per la valutazione della composizione corporea, ha mostrato una buona accuratezza nella valutazione della composizione corporea (Buffa et al., 2013a).

La BIVA specifica rappresenta quindi un interessante strumento per il monitoraggio delle variazioni della massa grassa e priva di grassi, con potenziale applicativo in campo nutrizionale, sportivo, e medico geriatrico, dove le variazioni di composizione corporea sono importanti e possono non essere rilevate con le tecniche usate comunemente a livello epidemiologico, come il BMI, l'antropometria, o la BIVA classica.

## 2.2 Analisi comparativa tra la BIVA specifica e il BMI

### Introduzione

Come descritto in dettaglio nel capitolo 1 (paragrafo 1.1), l'indice di massa corporea è un metodo semplice e non invasivo, diffusamente utilizzato per la valutazione dello stato nutrizionale e dell'obesità (WHO, 2000). Tuttavia, sebbene sia correlato con la quantità di grasso corporeo, il BMI non fornisce informazioni sulla quantità relativa della massa grassa o della massa muscolare, e non è quindi adeguato per stimare le differenze di composizione corporea tra individui o popolazioni (WHO, 2000).

Per ottenere una valutazione accurata della massa grassa devono essere utilizzate tecniche specifiche, come quelle descritte nel capitolo 1 (paragrafo 1.1). Tuttavia, molti di questi metodi, come ad esempio le tecniche per immagine, hanno un utilizzo limitato perché costose e proceduralmente complesse.

Le tecniche impedenziometriche sono invece economiche, sicure, e semplici da utilizzare (NIH, 1996). In particolare, la tecnica BIVA specifica, ha dimostrato di essere una tecnica accurata nella valutazione delle variazioni di composizione corporea (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013).

Lo scopo di questa sezione della ricerca è stato quello di confrontare le informazioni fornite dal BMI e dalla BIVA specifica, e di definire alcune indicazioni operative utili per l'interpretazione dei valori bioelettrici specifici.

### Materiali e metodi

#### *Il campione e le variabili utilizzate*

Sono stati utilizzati i dati relativi a un campione di 1590 individui adulti (836 uomini e 754 donne, di età compresa tra 21 e 49 anni) estrapolati dai dati NHANES 2003-2004 (National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2004; [http://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes03\\_04.aspx](http://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/search/nhanes03_04.aspx)). Il database utilizzato è scaricabile dal sito istituzionale dell'Università di Cagliari (<http://veprints.unica.it/809/>). Include informazioni demografiche (genere, età, etnia), dati antropometrici (peso, statura, BMI, circonferenze di braccio, vita e polpaccio), variabili bioelettriche (resistenza, R; reattanza, Xc; misurate a 50 kHz) e rilevazioni DXA (massa grassa, FM; massa priva di grassi, FFM).

Le caratteristiche di composizione corporea considerate nello studio sono la quantità relativa di massa grassa percentuale (FM%) e l'indice di massa priva di grassi, calcolato come:  $FFM/statura^2$  (m).

I valori bioelettrici specifici sono stati calcolati utilizzando i valori di resistenza e reattanza, e le circonferenze di braccio, vita e polpaccio presenti nel database NHANES.

### ***Analisi statistiche***

Il campione è stato suddiviso in decili di BMI, separatamente nei due generi. Per ogni decile di BMI, sono stati quindi calcolati i quartili per la massa grassa percentuale. In ciascun gruppo sono state calcolate le statistiche descrittive. Il confronto tra le caratteristiche dei gruppi con valori inferiori al primo quartile (1Q) e superiori al terzo quartile (4Q) della massa grassa percentuale sono stati effettuati per mezzo dell'analisi della varianza. L'associazione tra i valori di composizione corporea e bioelettrici è stata calcolata utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson.

All'interno del campione sono stati inoltre individuati sottogruppi che presentassero lo stesso valore medio di massa grassa percentuale (FM%), ma differenti valori dell'indice di massa magra (FFMI), e gruppi con lo stesso valore medio di FFMI, ma diversi valori di FM%. I vettori medi di ciascun sottogruppo sono stati quindi proiettati sulle ellissi di tolleranza realizzate per la popolazione giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a), in modo da visualizzare le aree associate alle diverse caratteristiche di composizione corporea.

I dati bioelettrici specifici sono stati analizzati attraverso il software *SpecificBIVA* scaricabile gratuitamente all'indirizzo: <http://specificbiva.unica.it/>.

### **Risultati**

Nella tabella 2.7 sono riportate le statistiche descrittive e di confronto delle variabili bioelettriche e di composizione corporea del campione diviso in gruppi corrispondenti a tutti i decili di BMI e agli opposti quartili di massa grassa percentuale, nei due generi.

Sia negli uomini che nelle donne, i valori bioelettrici specifici ( $R_{sp}$ ,  $X_{csp}$ ,  $Z_{sp}$  e angolo di fase) (figura 2.2, tabella 2.7), e le variabili di composizione corporea (BMI, FM%, FFMI) (figura 2.3, tabella 2.7) mostrano una variazione graduale e coerente dal primo all'ultimo decile di BMI. In particolare, i vettori bioelettrici specifici relativi ai gruppi con BMI crescente sono collocati lungo l'asse maggiore dell'ellisse, con una migrazione regolarmente diretta verso il polo superiore (figura 2.2a: uomini; figura 2.2c: donne; tabella

2.7). Tuttavia, alla luce di un'analisi più dettagliata, il BMI e i valori bioelettrici specifici sono risultati tra loro meno coerenti. Infatti, il BMI mostra valori simili nei gruppi caratterizzati da diversi valori di FM% (1Q e 4Q di FM%) (figure 2.3a e 2.3b; tabella 2.7). Al contrario, le differenze nei valori bioelettrici specifici tra il primo e il quarto quartile di FM% sono evidenti, come mostrano i risultati del test  $T^2$  di Hotelling ( $p < 0,001$  per quasi tutti i confronti) (tabella 2.7). In particolare, la resistenza specifica è sempre significativamente più bassa nel gruppo appartenente al primo quartile rispetto al quarto quartile di FM%, l'angolo di fase è più alto in tutti i confronti eccetto in uno, mentre la reattanza specifica è meno differenziata (tabella 2.7).

Le differenze bioelettriche possono essere apprezzate graficamente nella figura 2.2b (uomini) e nella figura 2.2d (donne), dove il vettore impedenziometrico corrispondente al primo quartile di FM% è più corto e localizzato nella parte sinistra dell'ellisse di tolleranza specifica (regione del grafico corrispondente a una maggiore massa priva di grassi). Al contrario, i vettori impedenziometrici corrispondenti al quarto quartile di FM% sono collocati nella parte destra dell'ellisse e verso il polo superiore (regione indicativa di maggiore quantità relativa di FM%).

Inoltre, i valori FFMI sono sempre significativamente più alti nel 1Q di FM% rispetto al 4Q di FM% ( $p < 0,001$ ) (fig 2.3c; tabella 2.7).

Sia la FM% che il FFMI sono risultati correlati con la resistenza e con la reattanza specifiche (tabella 2.8). Inoltre, l'indice FFMI è risultato positivamente correlato con l'angolo di fase in entrambi i generi, mentre la FM% è risultata solo leggermente inversamente correlata (negli uomini), o non correlata (nelle donne) con l'angolo di fase (tabella 2.8).

**Tabella 2.7** - Valori bioelettrici a di composizione corporea in gruppi definiti dai decili di BMI e quartili di FM% in entrambi i generi

		Uomini									Donne								
		Totale		1Q			4Q			p	Total		1Q			4Q			p
		Media	d.s.	Media	d.s.		Media	d.s.			Media	d.s.	Media	d.s.		Media	d.s.		
1 decile	BMI	19,6	1,2	1Q <sub>1</sub>	19,4	1,2	4Q <sub>1</sub>	20,0	0,9		19,1	0,9	1Q <sub>1</sub>	18,6	1,1	4Q <sub>1</sub>	19,6	0,5	**
	FM%	18,8	4,0		14,1	0,9		24,0	2,5	**	29,7	4,3		24,2	1,3		35,2	1,9	**
	FFMI	15,9	1,1		16,6	1,1		15,1	0,7	**	13,4	0,8		14,0	0,9		12,7	0,5	**
	Rsp	320,9	30,0		307,2	25,4		344,4	35,9	**	381,0	43,5		352,0	25,1		420,2	49,7	**
	Xcsp	39,0	6,2		39,5	4,8		39,6	7,3		39,8	6,0		37,0	5,4		44,1	6,7	**
	Fase	6,9	0,9		7,3	0,5		6,5	0,9	**	6,0	0,6		6,0	0,8		6,0	0,6	
2 decile	BMI	22,4	0,6	1Q <sub>2</sub>	22,4	0,6	4Q <sub>2</sub>	22,6	0,6		21,2	0,5	1Q <sub>2</sub>	21,1	0,5	4Q <sub>2</sub>	21,2	0,5	
	FM%	21,4	4,1		16,1	1,6		26,2	1,5	**	32,4	4,1		27,0	2,8		37,0	1,9	**
	FFMI	15,9	1,1		18,7	0,7		16,7	0,6	**	14,3	0,9		15,3	0,8		13,3	0,6	**
	Rsp	351,9	42,2		313,6	24,3		385,0	33,1	**	404,3	42,7		360,4	35,6		435,0	36,2	**
	Xcsp	44,8	6,3		42,3	6,1		46,7	5,9	*	44,4	4,7		42,4	3,0		45,5	5,3	**
	Fase	7,3	0,8		7,7	0,8		6,9	0,6	**	6,3	0,6		6,6	0,6		6,0	0,5	**
3 decile	BMI	23,9	0,4	1Q <sub>3</sub>	23,8	0,3	4Q <sub>3</sub>	24,0	0,4		22,7	0,5	1Q <sub>3</sub>	22,6	0,4	4Q <sub>3</sub>	22,7	0,4	
	FM%	23,8	4,0		18,7	2,0		28,7	1,7	**	34,8	3,8		29,8	2,3		39,1	1,6	**
	FFMI	18,1	1,0		19,3	0,5		17,0	0,5	**	14,7	0,9		15,8	0,5		13,8	0,4	**
	Rsp	372,2	41,9		333,9	37,5		407,3	37,5	**	442,6	46,9		382,4	34,9		450,9	42,0	**
	Xcsp	47,9	5,7		45,4	6,6		48,9	4,8		46,0	5,7		43,0	5,0		46,9	4,9	*
	Fase	7,4	0,7		7,8	0,7		6,9	0,6	**	6,2	0,6		6,4	0,5		6,0	0,6	*
4 decile	BMI	25,1	0,4	1Q <sub>4</sub>	25,0	0,3	4Q <sub>4</sub>	25,0	0,4		24,4	0,5	1Q <sub>4</sub>	24,3	0,5	4Q <sub>4</sub>	24,7	0,5	*
	FM%	25,0	4,0		19,8	1,9		30,0	2,0	**	36,2	3,7		31,0	1,9		40,3	1,5	**
	FFMI	18,8	1,0		20,1	0,5		17,5	0,6	**	15,5	0,9		16,7	0,6		14,6	0,4	**
	Rsp	382,6	39,9		343,6	35,0		418,2	32,3	**	444,5	51,0		391,8	32,1		479,6	43,3	**
	Xcsp	49,9	5,8		46,8	6,2		52,2	4,9	**	49,7	6,0		47,4	5,5		52,0	6,3	*
	Fase	7,5	0,7		7,8	0,7		7,1	0,5	**	6,4	0,7		6,9	0,9		6,2	0,5	**
5 decile	BMI	26,3	0,4	1Q <sub>5</sub>	26,3	0,4	4Q <sub>5</sub>	26,3	0,4		26,2	0,6	1Q <sub>5</sub>	26,1	0,6	4Q <sub>5</sub>	26,5	0,5	
	FM%	26,6	3,7		21,9	2,4		31,0	1,6	**	38,2	3,2		34,6	1,9		42,1	1,6	**
	FFMI	19,2	1,0		20,5	0,6		18,1	0,5	**	16,1	0,9		17,0	0,5		15,2	0,6	**
	Rsp	397,1	37,8		367,8	26,9		436,3	31,3	**	476,6	54,8		437,4	28,0		525,0	62,0	**
	Xcsp	51,7	5,6		51,0	4,0		53,7	6,0		53,9	5,9		52,9	5,9		55,8	4,4	
	Fase	7,5	0,7		7,9	0,6		7,0	0,7	**	6,5	0,6		6,9	0,7		6,1	0,5	**

**Legenda** – d.s.: deviazione standard; BMI: indice di massa corporea; FM%: massa grassa percentuale; FFMI indice di massa magra; Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; 1Q: casi sotto il 1° quartile di FM%; 4Q: casi sopra il 3° quartile di FM%; 1, 2, ..., 10: decili di BMI.

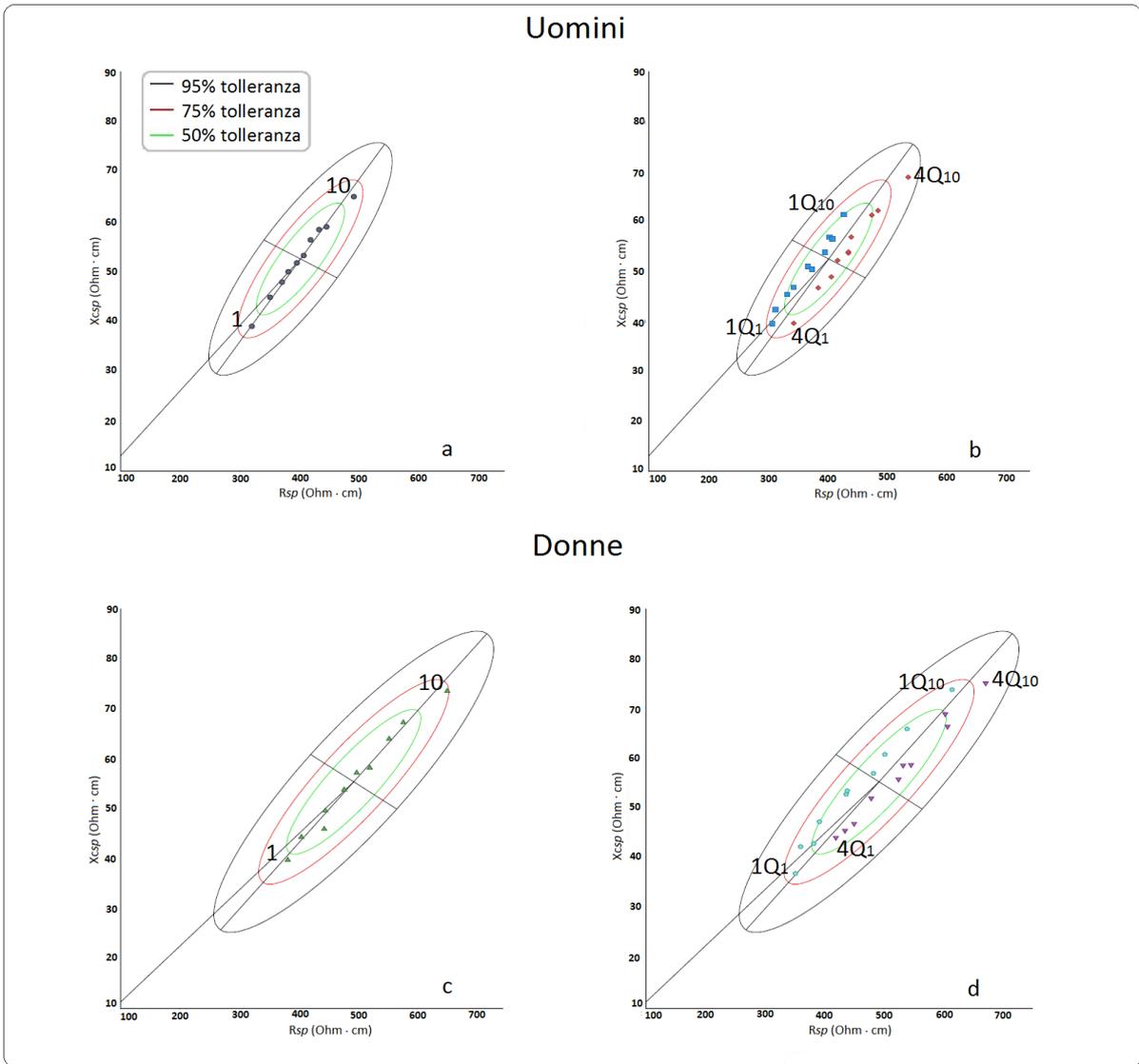
\* p<0,05; \*\* p< 0,01

**Tabella 2.6** - Valori bioelettrici a di composizione corporea in gruppi definiti dai decili di BMI e quartili di FM% in entrambi i generi

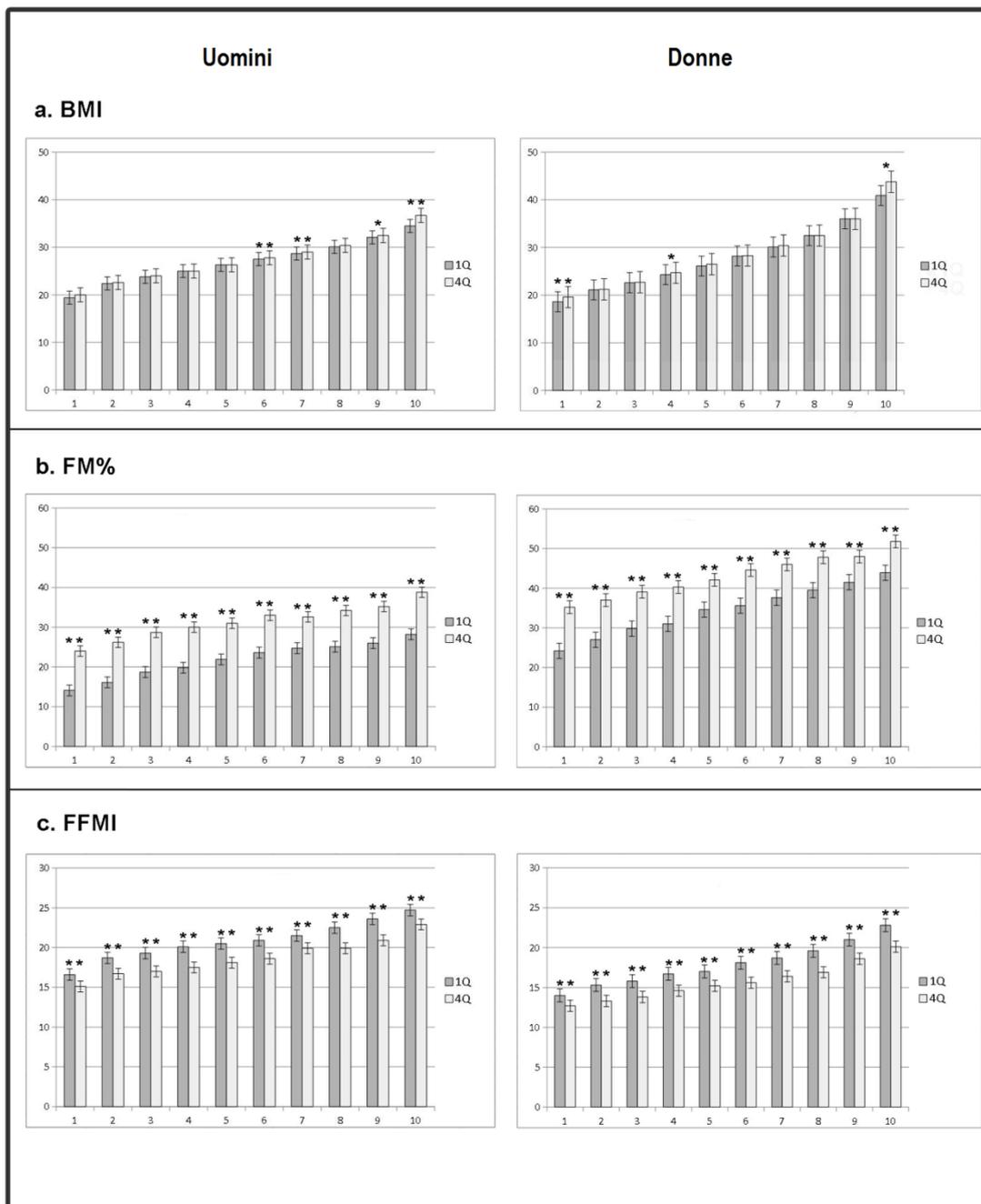
		Uomini									Donne								
		Totale		1Q		4Q		Total		1Q		4Q		p					
		Media	d.s.		Media	d.s.		Media	d.s.		Media	d.s.			Media	d.s.		Media	d.s.
6 decile	BMI	27,7	0,3	1Q <sub>6</sub>	27,5	0,2	4Q <sub>6</sub>	27,8	0,2	**	28,2	0,5	1Q <sub>6</sub>	28,2	0,5	4Q <sub>6</sub>	28,3	0,5	
	FM%	28,0	3,9		23,6	2,2		33,0	2,7	**	40,5	3,6		35,6	2,4		44,6	1,3	**
	FFMI	19,8	1,0		20,9	0,6		18,6	0,7	**	16,7	1,1		18,1	0,8		15,6	0,6	**
	Rsp	407,9	40,4		374,9	28,3		436,2	43,8	**	497,3	49,9		439,1	42,4		532,6	36,7	**
	Xcsp	53,2	5,6		50,4	4,0		54,0	7,3	*	57,3	6,5		53,6	5,7		58,6	7,5	*
	Fase	7,5	0,7		7,7	0,5		7,1	0,7	**	6,6	0,6		7,0	0,6		6,3	0,6	**
7 decile	BMI	28,8	0,4	1Q <sub>7</sub>	28,7	0,4	4Q <sub>7</sub>	29,0	0,3	**	30,3	0,7	1Q <sub>7</sub>	30,1	0,6	4Q <sub>7</sub>	30,4	0,6	
	FM%	28,4	3,2		24,7	1,1		32,6	2,0	**	41,8	3,4		37,6	2,0		46,0	1,8	**
	FFMI	20,7	1,3		21,5	0,3		19,9	2,2	**	17,5	1,0		18,7	0,8		16,4	0,7	**
	Rsp	419,8	36,6		396,7	28,5		441,2	36,1	**	519,4	57,7		483,0	60,1		546,7	46,6	**
	Xcsp	56,3	6,2		53,8	5,9		56,9	5,6		58,3	7,5		57,1	9,8		58,7	5,1	
	Fase	7,7	0,6		7,7	0,6		7,4	0,5	*	6,4	0,6		6,7	0,7		6,1	0,5	**
8 decile	BMI	30,2	0,5	1Q <sub>8</sub>	30,1	0,3	4Q <sub>8</sub>	30,4	0,5		32,7	0,6	1Q <sub>8</sub>	32,5	0,6	4Q <sub>8</sub>	32,5	0,7	
	FM%	29,4	3,8		25,1	1,6		34,2	2,3	**	43,3	3,4		39,5	1,6		47,8	1,9	**
	FFMI	21,3	1,1		22,5	0,5		19,9	0,6	**	18,4	1,2		19,6	0,6		16,9	0,7	**
	Rsp	434,4	43,3		404,8	29,9		475,2	42,1	**	552,3	57,9		502,7	34,4		607,8	44,4	**
	Xcsp	58,4	6,6		56,9	5,1		61,3	7,5	**	64,1	7,7		60,9	7,1		66,4	8,6	*
	Fase	7,7	0,7		8,0	0,5		7,4	0,9	**	6,6	0,7		6,9	0,6		6,2	0,5	**
9 decile	BMI	32,3	0,7	1Q <sub>9</sub>	32,1	0,5	4Q <sub>9</sub>	32,5	0,6	*	36,0	1,4	1Q <sub>9</sub>	36,0	1,6	4Q <sub>9</sub>	36,0	1,4	
	FM%	30,7	3,8		26,0	2,5		35,2	1,6	**	44,9	2,7		41,5	1,5		48,0	1,3	**
	FFMI	22,3	1,2		23,6	1,0		20,9	0,6	**	19,7	1,2		21,0	1,0		18,6	0,7	**
	Rsp	446,4	42,3		409,2	38,5		485,6	23,1	**	576,1	58,3		539,8	43,9		603,9	46,8	**
	Xcsp	58,9	6,2		56,5	6,1		62,2	5,4	**	67,4	8,1		66,0	9,3		68,9	7,2	
	Fase	7,6	0,7		7,9	0,7		7,3	0,6	**	6,7	0,7		7,0	0,7		6,5	0,5	*
10 decile	BMI	36,5	2,8	1Q <sub>10</sub>	34,5	0,7	4Q <sub>10</sub>	36,7	3,1	**	42,5	3,3	1Q <sub>10</sub>	40,9	2,4	4Q <sub>10</sub>	43,8	3,8	*
	FM%	33,8	4,2		28,2	2,0		38,8	2,4	**	48,3	3,2		43,9	1,7		51,8	0,6	**
	FFMI	23,6	1,4		24,7	0,9		22,9	1,4	**	21,3	1,6		22,8	1,3		20,1	1,1	**
	Rsp	492,7	60,5		428,6	34,7		536,8	59,9	**	649,6	68,8		615,6	75,7		672,2	69,1	*
	Xcsp	65,0	7,5		61,4	6,3		68,9	8,0		73,7	9,7		73,9	6,9		75,1	10,9	
	Fase	7,8	0,6		8,2	0,6		7,3	0,5	**	6,5	0,8		6,9	0,9		6,4	0,7	*

**Legenda** – d.s.: deviazione standard; BMI: indice di massa corporea; FM%: massa grassa percentuale; FFMI indice di massa magra; Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; 1Q: casi sotto il 1° quartile di FM%; 4Q: casi sopra il 3° quartile di FM%; 1, 2, ..., 10: decili di BMI.

\* p<0,05; \*\* p<0,01



**Figura 2.2** - Trend dei vettori bioelettrici nei gruppi definiti dai decili di BMI (a,c) e quartili di massa grassa percentuale (b,d) in entrambi i generi  
**Legenda** - 1Q: casi sotto il primo quartile; 4Q casi sopra il terzo quartile. 1,2,...10: decili di BMI



**Figura 2.3** - Confronto dei valori di BMI, massa grassa percentuale e indice di massa muscolare scheletrica in gruppi definiti da decili di BMI e quartili di massa grassa percentuale in entrambi i generi

**Legenda** - FM% massa grassa percentuale; FFMI: indice di massa muscolare; 1Q: casi sotto il primo quartile; 4Q casi sopra il terzo quartile. 1,2,...10: decili di BMI; ono mostrate le barre dell'errore

\* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$

**Tabella 2.8** - Correlazione tra variabili bioelettriche e di composizione corporea

	Uomini				Donne			
	FM%		FFMI		FM%		FFMI	
	r	p	r	p	r	p	r	p
<b>Rsp</b>	0,853	0,000	0,477	0,000	0,873	0,000	0,625	0,000
<b>Xcsp</b>	0,678	0,000	0,599	0,000	0,764	0,000	0,719	0,000
<b>Fase</b>	-0,078	0,026	0,355	0,000	0,022	0,552	0,365	0,000
<b>Zsp</b>	0,852	0,000	0,481	0,000	0,873	0,000	0,628	0,000

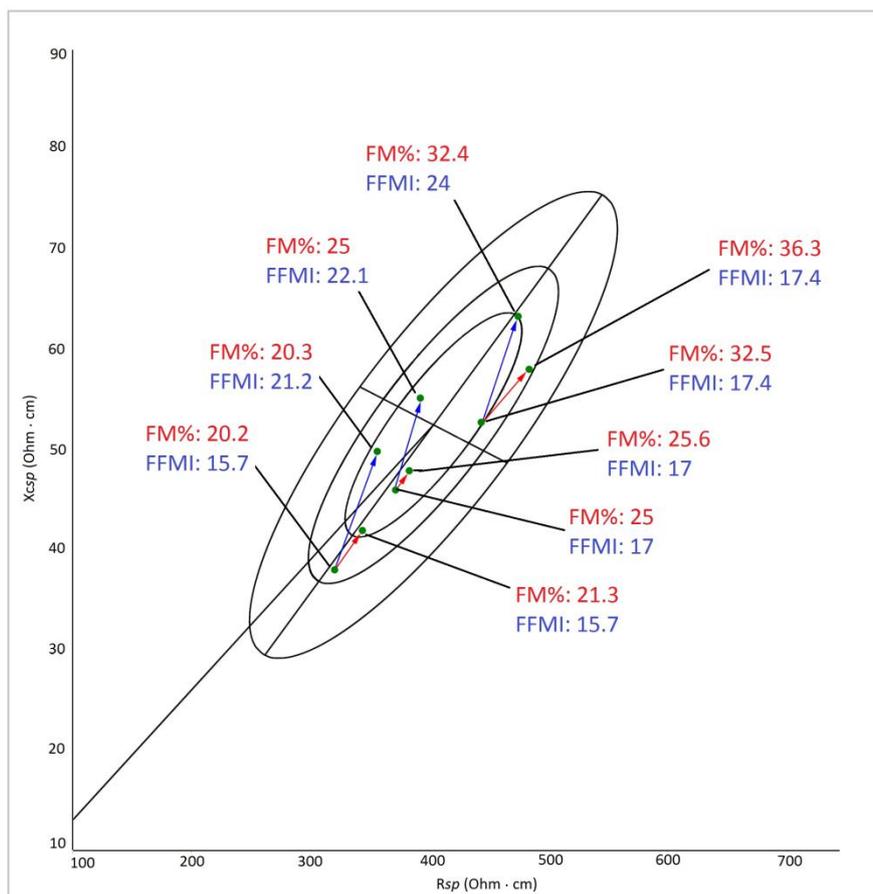
**Legenda** - Rsp resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifidica; Zsp: impedenza specifica; FM%: massa grassa percentuale; FFMI: indice di massa magra; r: correlazione di Pearson; p: probabilità

### Discussione e considerazioni conclusive

In questa sezione della ricerca è stato mostrato che la BIVA specifica è in grado di riconoscere differenze di composizione corporea che non sono individuate dal BMI. Infatti gruppi di individui con valori di BMI tra loro molto simili, ma con differenti valori bioelettrici specifici, sono risultati caratterizzati da una differente quantità relativa di massa grassa percentuale (differenze in media del 10%).

Ciò implica che la classificazione basata sui valori di BMI può essere differente da quella basata sulla FM%. Per esempio, gli uomini collocati nei quartili opposti di FM% del quinto decile di BMI (tabella 2.6 ) potrebbero essere in entrambi i casi classificati in condizione di sovrappeso in base al loro valore di BMI (WHO, 2000). Tuttavia, in base ai valori di FM% e in accordo con la più utilizzata definizione di obesità (> 25% FM% negli uomini e > 35% di FM% nelle donne; (Romero-Corral et al., 2008) potrebbero essere definiti come individui normopeso (1Q) e in condizione di obesità (4Q). Inoltre, uomini e donne nel 4Q di FM% del terzo decile di BMI (tabella 2.6) mostrano una condizione di normopeso secondo i valori di BMI (uomini: 24 kg/m<sup>2</sup>; donne: 22.7 kg/m<sup>2</sup>), ma valori di FM% indicativi di obesità (uomini: 28,7%; donne: 39,1%). Questa condizione, definita di “normal weight obesity” (NWO), rappresenta un problema per la salute molto diffuso. Il risultato ottenuto mostra la scarsa attendibilità dell’informazione sulla composizione corporea fornita dal BMI, che non è sensibile alla quantità variabile di massa grassa in relazione al peso nei diversi individui. La BIVA specifica ha confermato di essere un metodo adeguato per la valutazione della composizione corporea, che può quindi essere utilizzata come strumento di screening e monitoraggio in ambito clinico, o sportivo. In particolare, essendo in grado di individuare le variazioni della quantità relativa di massa grassa percentuale, può fornire le informazioni necessarie per la valutazione e il monitoraggio della condizione di NWO e dovrebbe quindi essere utilizzata in associazione con il BMI.

Dal punto di vista operativo, la rappresentazione grafica dei valori bioelettrici di gruppi con caratteristiche diverse di composizione corporea ha aiutato a comprendere e interpretare i risultati della tecnica. È stato infatti mostrato che valori contestualmente crescenti di FM% e FFMI sono associati con valori bioelettrici specifici crescenti (che producono una migrazione verso il polo superiore dell'ellisse). Tuttavia, valori crescenti di FFMI (senza una corrispondente variazione di FM%) causano uno spostamento verso sinistra del vettore bioelettrico, parallelo alla linea delle ordinate, mentre valori crescenti della FM% (senza un corrispondente variazione di FFMI) si riflettono in uno spostamento del vettore verso destra, parallelo all'asse maggiore dell'ellisse (figura 2.4).



**Figura - 2.4** Vettori bioelettrici di gruppi con diversi valori dell'indice di massa magra ma valori uguali di massa grassa percentuale (rosso), e gruppi con differenti valori di massa grassa percentuale ma uguali valori di indice di massa magra (blu)  
**Legenda** - FM%: massa grassa percentuale; FFMI: indice di massa magra.

In conclusione, nonostante il BMI sia un importante indicatore di malnutrizione, ampiamente utilizzato negli studi epidemiologici, quando utilizzato per ricerche e nella

routine medica dovrebbe essere accompagnato da tecniche per la valutazione della composizione corporea.

In questo lavoro di ricerca si è mostrato che la tecnica BIVA *specific* è in grado di fornire informazioni differenti rispetto al BMI, riconoscendo differenti quantità di FM% in individui con valori di BMI uguali o molto simili. In particolare, ha dimostrato di essere in grado di riconoscere la condizione di *normal weight obesity*. Considerando il problema dell'obesità come patologia a livello mondiale e l'emergente condizione di NWO, una tecnica come la BIVA *specific* potrebbe essere di notevole rilevanza per applicazioni nel settore della salute pubblica.

## **2.3 Analisi comparativa tra la BIVA *specific* e l'angolo di fase**

In questo lavoro si è voluto mostrare che l'angolo di fase, un indicatore bioelettrico molto utilizzato nella ricerca e nella pratica medica, è in grado di fornire maggiori informazioni sulla composizione corporea se utilizzato nell'approccio bioimpedenziometrico vettoriale (BIVA classica e BIVA *specific*), ovvero in associazione con la lunghezza del vettore.

La ricerca ha preso spunto da una pubblicazione di Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016), in cui è stata esplorata l'influenza sull'angolo di fase delle variabili di composizione corporea (FM, FFM, rapporto acqua extra-intra cellulare) valutate con varie tecniche (DXA, pesata idrostatica, diluizione isotopica), in un ampio campione di soggetti sani. La percentuale di varianza spiegata dalla relazione non è molto elevata (di poco inferiore al 50%), ma la ricerca fornisce ugualmente risultati molto interessanti. Consente infatti di determinare le caratteristiche più influenti sulle variazioni dell'angolo di fase, ovvero l'età, il rapporto tra compartimento idrico intra ed extra cellulare, la massa muscolare, la statura, e l'etnia.

In particolare, gli autori affermano che con l'aumentare dell'età i valori dell'angolo di fase diminuiscono. Si deve tuttavia notare che non è chiaramente definito il range di età del campione su cui è stata svolta la ricerca. Si tratta infatti, come dichiarano gli autori, di un sottogruppo di un campione precedentemente analizzato (1442 individui di 1967 del campione originario) che presentava un'età compresa tra 18 e 94 anni (Barbosa-Silva et al., 2005b). Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016) mostrano solo lo scarto interquartile dell'età, ovvero l'ampiezza della fascia di valori che contiene la metà centrale dei valori osservati (31-61anni) del sottocampione utilizzato e non analizzano la differente espressione della relazione in funzione dell'età. Sembra tuttavia che il pattern osservato

sia dovuto all'elevata età degli individui che compongono il campione. È infatti noto che l'angolo di fase mostra una tendenza crescente in età infantile (De Palo et al., 2000), valori stabili in età giovanile, un declino intorno ai 40 anni di età (Barbosa-Silva et al., 2005b; Bosy-Westphal et al., 2006) e una pronunciata diminuzione dopo i 65 anni, specialmente negli uomini (Saragat et al., 2014).

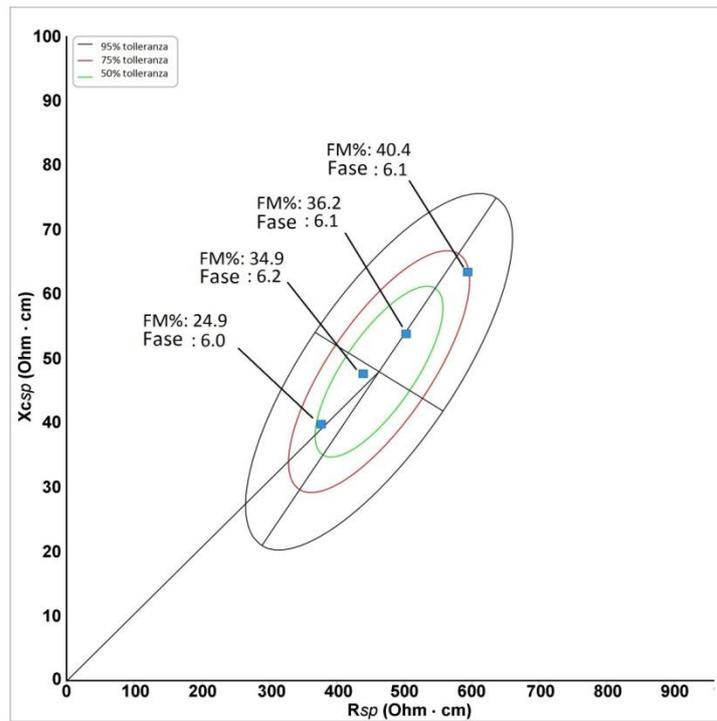
Un aspetto molto interessante dell'angolo di fase, rilevato nel lavoro di Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016), è la sua associazione con la distribuzione dei fluidi, in particolare con il rapporto tra compartimento idrico intra ed extra cellulare. Lo stato di idratazione corporea è un aspetto particolarmente rilevante nella popolazione senile, nella quale la disidratazione e le variazioni del rapporto tra acqua intra ed extra cellulare sono comuni e contribuiscono alle maggiori cause di morbilità e mortalità. In un recente lavoro di review Cochrane sui sintomi, segnali, e test per l'identificazione della disidratazione (Hooper et al., 2015), è stato mostrato che i metodi efficacemente utilizzabili per la valutazione dello stato di disidratazione nella popolazione senile sono pochi. Una delle tre tecniche che si sono dimostrate promettenti per la diagnosi della disidratazione è la bioimpedenziometria monofrequenza (50 kHz), e in particolare l'analisi della resistenza. In effetti, la relazione tra resistenza e acqua corporea totale è un principio fondamentale della bioimpedenziometria. L'impedenziometria vettoriale (sia classica che specifica) (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013; Piccoli et al., 1994b), che considera insieme la resistenza e la reattanza, ovvero l'angolo di fase e la lunghezza del vettore (dovuta principalmente alla resistenza), rappresenta una sintesi interessante e fornisce informazioni più accurate sulla composizione corporea rispetto all'angolo di fase o alla resistenza considerate indipendentemente.

Le informazioni fornite dalla BIVA sono coerenti con i risultati discussi nel lavoro di Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016). Esiste infatti la stessa relazione negativa tra l'angolo di fase e il rapporto del compartimento idrico extra-intracellulare (Buffa et al., 2013a) e la stessa relazione positiva con la massa muscolare (in particolare con l'indice di massa muscolare scheletrica negli uomini in Buffa et al., 2013a, e con l'indice di massa muscolare in entrambi i generi in Marini et al., 2013).

Per quanto riguarda la relazione dell'angolo di fase con il BMI, i risultati sono meno omogenei con la letteratura e al loro interno. La maggior parte degli studi indica una relazione positiva tra BMI e angolo di fase (Barbosa-Silva et al., 2005b; Bosy-Westphal et al., 2006; Buffa et al., 2013a; Dittmar, 2003) limitata agli individui normopeso e sovrappeso (Barbosa-Silva et al., 2005b; Buffa et al., 2013a; Dittmar, 2003) e con un'inversione di

tendenza (relazione negativa) negli individui con BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> (Bosy-Westphal et al., 2006). Nello studio di Gonzalez et al. (Gonzalez et al., 2016) è stata rilevata un'associazione positiva nell'analisi di correlazione (tabella 2 dell'articolo di Gonzalez et al., 2016) e una negativa nell'analisi di regressione lineare multivariata (tabella 3 e discussione dello stesso articolo). La differenza è probabilmente dovuta alle diverse informazioni fornite dal BMI nelle due analisi. In particolare, la relazione negativa tra BMI e angolo di fase evidenziata nell'analisi di regressione è dovuta alle informazioni non comprese nelle covariate incluse nel modello (in particolare statura e massa muscolare); potrebbe essere quindi connessa con la quantità relativa di massa grassa. Questa ipotesi è coerente con la correlazione negativa osservata tra angolo di fase e BMI negli individui in condizione di severa obesità (Bosy-Westphal et al., 2006) e con la diminuzione dell'angolo di fase osservata negli individui con alti valori di massa grassa percentuale (Buffa et al., 2013a).

In sintesi, l'approccio vettoriale fornisce una migliore comprensione della composizione corporea rispetto alle analisi basate sul solo angolo di fase, indipendentemente dalla lunghezza del vettore, o sulla sola resistenza, indipendentemente dalla reattanza. Infatti, a parità di angolo di fase, la lunghezza del vettore distingue differenti condizioni di idratazione nella BIVA classica e differenti quantità di massa grassa percentuale nella BIVA specifica. A scopo illustrativo, è stato utilizzato un campione di popolazione senile sana (Marini et al., 2013) al cui interno sono stati individuati gruppi caratterizzati da un angolo di fase molto simile, ma con valori della lunghezza del vettore crescenti e con valori coerentemente crescenti di FM% (figura 2.5).



**Figura 2.5** - Valori crescenti della lunghezza del vettore e massa grassa percentuale con valori simili dell'angolo di fase in quattro gruppi di donne anziane, selezionate dai dati analizzati nel lavoro di Marini et al., 2013

**Legenda** - FM%: massa grassa percentuale; R<sub>sp</sub> resistenza specifica; X<sub>csp</sub>: reattanza specifica

In conclusione, in aggiunta alle rilevanti informazioni fornite dall'angolo di fase, la lunghezza del vettore dovrebbe essere considerata nell'analisi della composizione corporea. Un modello più approfondito, come quello adottato nell'approccio vettoriale, può aumentare la quota di varianza spiegata dalla relazione tra bioimpedenziometria e composizione corporea, rispetto al 50% osservato da Gonzalez et al. (2016) utilizzando il solo angolo di fase.

## **2.4 Definizione di valori bioelettrici specifici di riferimento per la popolazione giovane adulta italo-spagnola**

### **Introduzione**

Lo scopo di questa sezione della ricerca è stato definire valori bioelettrici specifici di riferimento utilizzabili per valutare la composizione corporea nella popolazione giovane adulta italo-spagnola.

A causa delle note differenze popolazionali (Piccoli et al., 2002) e legate all'età (Barbosa-Silva et al., 2005b; Bosy-Westphal et al., 2006; Buffa et al., 2010; Buffa et al., 2003), è stato ritenuto possibile che i valori bioelettrici specifici di riferimento proposti per la popolazione adulta statunitense (Buffa et al., 2013a) e per la popolazione senile italiana (Saragat et al., 2014) potessero non essere appropriati. Nella ricerca, pubblicata sulla rivista *American Journal of Human Biology* (Ibáñez et al., 2015), è stata quindi dapprima analizzata l'adeguatezza delle ellissi di tolleranza già note in letteratura e sono stati poi definiti nuovi valori di riferimento specifici per la popolazione giovane adulta italo-spagnola.

### **Materiali e metodi**

#### ***Il campione***

Per la realizzazione dello studio è stato selezionato un campione di 440 italiani e spagnoli, di entrambi i generi e di età compresa tra 18 e 30 anni.

Il campione di italiani comprende 220 individui (103 uomini, di età media  $22,2 \pm 2,7$  anni; 117 donne, di età media  $22,8 \pm 2,9$  anni) e il campione di spagnoli 220 individui (110 uomini, di età media  $22,3 \pm 2,5$  anni; 110 donne di età media  $22,0 \pm 2,5$  anni).

I dati sono stati raccolti in tre differenti università: Università dei Paesi Baschi [UPV/EHU] (Spagna), Università degli Studi di Cagliari (Italia), e Università degli Studi di Ferrara (Italia).

Il campione di italiani è stato rilevato specificatamente per questo lavoro di ricerca ed è prevalentemente costituito da individui nati e residenti in Italia centrale e in Sardegna, mentre il campione di spagnoli è stato selezionato da un ampio database preesistente, in modo da rappresentare tutte le regioni della Spagna.

I criteri di esclusione sono stati: la presenza di condizioni cliniche patologiche che potrebbero alterare lo stato dei fluidi corporei, come malattie renali, endocrine, o problemi cardiovascolari.

In accordo con la dichiarazione di Helsinki, aggiornata nell'ottobre 2013 (Hellmann et al., 2014), ognuno dei partecipanti ha firmato il modulo di consenso informato sullo scopo e sul protocollo sperimentale della ricerca.

### ***Rilevazioni***

Le misure antropometriche (statura, peso, circonferenza della vita) sono state rilevate da personale esperto in accordo con le procedure descritte da Lohman et al. (1988) e in UNI 10120 (1992). La circonferenza dell'arto superiore e del polpaccio sono state rilevate sulla parte sinistra del corpo dai ricercatori dell'Università di Ferrara e dei Paesi Baschi (in accordo con Weiner e Lourie, 1981) e sull'arto destro dai ricercatori dell'Università di Cagliari (in accordo con Lohman et al. (1988) e per scelta metodologica legata alla coerenza con i rilevamenti impedenziometrici). I dati sono stati quindi resi confrontabili attraverso l'elaborazione statistica spiegata in dettaglio successivamente.

La statura è stata rilevata con un antropometro ad asta professionale (Holtain Limited, Harpenden anthropometer; accuratezza: 1mm), il peso con una bilancia meccanica portatile (Seca, gmbh & co., modello 7621019004; accuratezza: 0,1 kg), e le circonferenze con un nastro metrico antropometrico (accuratezza: 1 mm).

È stato calcolato il BMI e sono stati applicati i cut-offs WHO per la valutazione dello stato nutrizionale (WHO, 2000).

I valori bioelettrici (resistenza, R e reattanza, Xc; Ohm, 50kHz e 800  $\mu$ A) sono stati rilevati seguendo le procedure standard (NIH, 1996). In tutte le rilevazioni è stato utilizzato un impedenziometro monofrequenza BIA 101 (Akern - RJL, Firenze; accuratezza: 1 Ohm). Il database contenente i dati sul campione italo-spagnolo è stato reso disponibile ad accesso aperto all'indirizzo <http://veprints.unica.it/1057/>.

### ***Analisi statistiche***

I dati rilevati sull'arto sinistro negli individui del campione dell'Università dei Paesi Baschi e dell'Università di Ferrara sono stati resi confrontabili con quelli rilevati sull'arto destro nei volontari dell'Università di Cagliari utilizzando un'equazione di regressione derivata da un ampio campione indipendente (650 individui; di età 20-30 anni) di popolazione italiana. Per gli uomini, la relazione tra le misure è stata descritta con la seguente equazione:

circonferenza arto superiore destro =  $(0,973 \cdot \text{circonferenza arto superiore sinistro} + 1,183)$  ( $R^2= 0.894$ ,  $SEE=0,84$  cm); mentre per le donne con la seguente: circonferenza arto superiore destro=  $(0,950 \cdot \text{circonferenza braccio sinistro} + 1,463)$  ( $R^2=0,882$ ;  $SEE= 0,72$  cm). Anche la circonferenza del polpaccio è stata rilevata sul lato sinistro del corpo, ma non è stata corretta in quanto questa variabile non mostra, solitamente, differenze tra i due arti inferiori (Cuk et al., 2012).

Il confronto tra i valori bioelettrici specifici del campione italo-spagnolo e quelli proposti come riferimento per la popolazione giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a) e per la popolazione senile italiana (Saragat et al., 2014) è stato effettuato attraverso l'analisi della distribuzione del campione in esame sulle ellissi di riferimento e utilizzando il test statistico t di Student. Il confronto tra il sotto-campione di italiani e spagnoli relativamente alle variabili antropometriche e bioelettriche è stato effettuato utilizzando graficamente le nuove ellissi di tolleranza proposte e con il test t di Student.

I dati bioelettrici specifici sono stati ottenuti utilizzando il software SpecificBIVA scaricabile gratuitamente all'indirizzo: <http://specificbiva.unica.it/>.

## **Risultati**

Nella tabella 2.9 sono mostrate le caratteristiche antropometriche e bioelettriche del campione in esame, suddiviso per genere, e il confronto con i campioni utilizzati come riferimento per la popolazione giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a) e per la popolazione senile italiana (Saragat et al., 2014).

Il campione italo-spagnolo ha presentato un'età media inferiore rispetto a entrambi i campioni di riferimento.

Relativamente alle variabili antropometriche, il campione maschile di popolazione italo-spagnola ha presentato, per tutte le variabili e in entrambi i generi, valori medi inferiori rispetto agli uomini statunitensi. Rispetto alla popolazione anziana italiana, gli uomini italo-spagnoli hanno mostrato valori medi di peso e statura maggiori, e le valori medi della statura, circonferenza del polpaccio e angolo di fase maggiori.

In entrambi i generi, lo stato nutrizionale degli italo-spagnoli valutato con il BMI è risultato, in media, nella norma ( $18,5 < \text{BMI} < 24,99$  kg/m<sup>2</sup>; WHO, 2000), mentre sia il campione di popolazione senile italiana che quello di popolazione giovane adulta statunitense hanno mostrato valori medi di BMI indicanti una condizione di sovrappeso ( $\text{BMI} \geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; WHO, 2000).

Nel confronto con le ellissi di tolleranza specifiche proposte per la popolazione statunitense (Buffa et al., 2013a), i vettori bioelettrici della popolazione italo-spagnola sono risultati posizionati principalmente sotto l'asse minore (94% degli uomini; 93% delle donne) e nella parte sinistra (72% degli uomini; 63,4% delle donne) dell'ellisse (figura 2.6a). Coerentemente, il campione italo spagnolo di entrambi i generi ha mostrato un vettore di impedenza più corto mentre l'angolo di fase è risultato più alto solo negli uomini (tabella 2.9). Confrontando il campione italo-spagnolo con un sottocampione di popolazione statunitense dello stesso range di età (20-30 anni), i risultati sono rimasti sostanzialmente invariati, eccetto per l'angolo di fase, che non mostra più differenze significative neanche negli uomini.

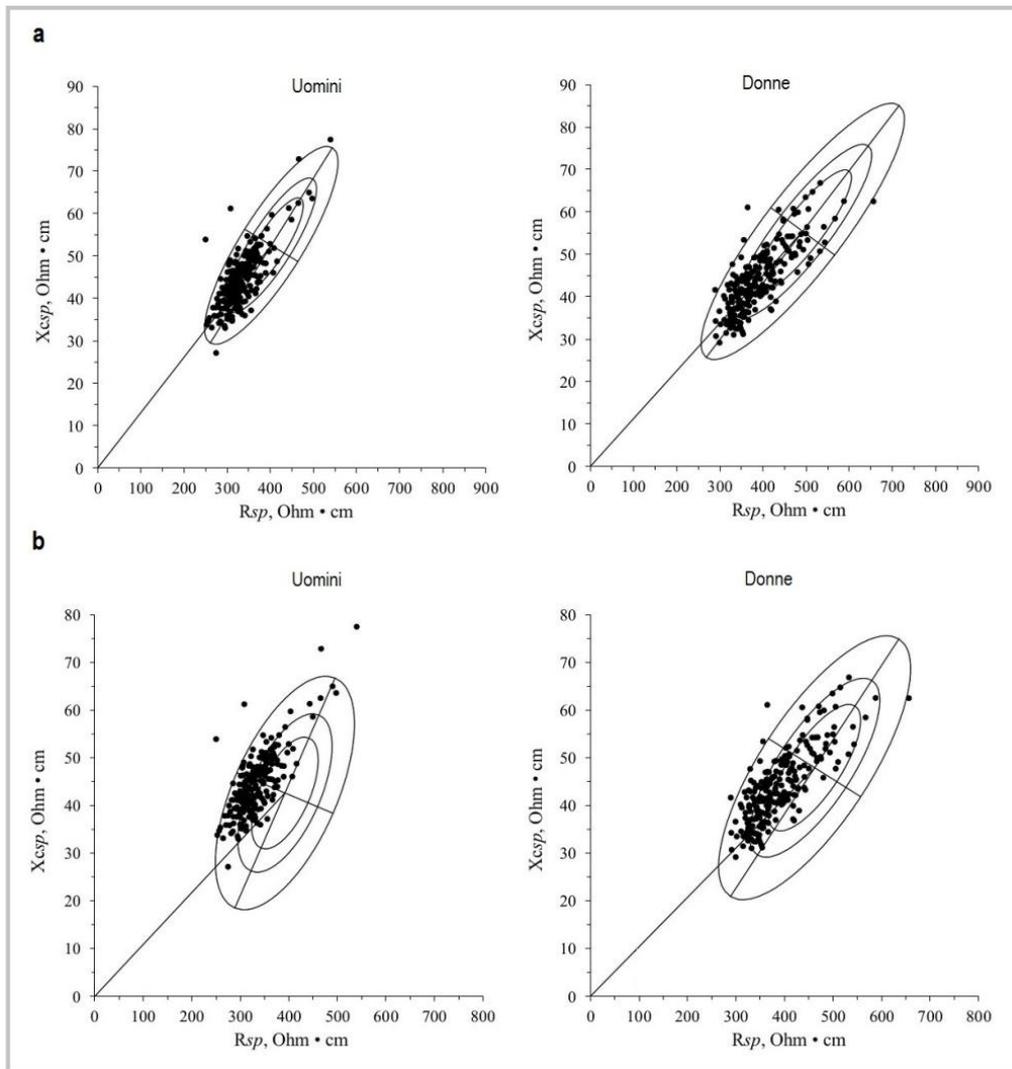
Nel confronto con l'ellisse di tolleranza rappresentativa della popolazione senile sana italiana (Saragat et al., 2014), i valori bioelettrici del campione italo-spagnolo sono risultati collocati principalmente nella parte sinistra dell'ellisse (98,1% degli uomini; 91,6% delle donne) e hanno mostrato una tendenza, più accentuata nelle donne, a posizionarsi verso la porzione inferiore della ellisse (56,3% degli uomini; 81,1% delle donne) (figura 2.6;1b).

**Tabella 2.9** - Statistiche descrittive e di confronto per le variabili antropometriche e bioelettriche in campioni europei e statunitensi

	Uomini								Donne							
	italo-spagnoli N=213		adulti U.S.A N=836		anziani Italiani N=265				italo-spagnole N=227		adulte U.S.A N=754		anziane italiane N=295			
	media	d.s.	media	d.s.	media	d.s.	t <sup>†</sup>	t <sup>‡</sup>	media	d.s.	media	d.s.	media	d.s.	t <sup>†</sup>	t <sup>‡</sup>
Età (a)	22,3	±2,6	34,2	±8,6	77,0	±7,2	-20,19**	-105,58**	22,5	±2,8	35,5	±8,4	76,0	±7,1	-23,0**	-107,48**
Statura (cm)	175,0	±6,5	175,7	±7,7	162,0	±8,5	-1,24	18,47**	161,4	±6,2	162,6	±6,7	150,2	±8,0	-2,38*	18,12**
Peso (kg)	71,8	±10,1	84,3	±16,2	69,5	±11,1	-10,74**	2,37*	58,2	±9,7	74,8	±18,9	60,1	±11,0	-12,82**	-2,10*
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,4	±2,9	27,3	±4,8	26,4	±3,3	-11,20**	-10,36**	22,3	±3,3	28,3	±7,0	26,6	±4,1	-12,62**	-12,85**
Crf braccio (cm)	28,9	±2,9	33,8	±4,0	28,0	±3,3	-16,74**	3,14**	26,0	±3,0	32,0	±5,3	28,2	±3,8	-16,21**	-7,03**
Crf vita (cm)	79,1	±7,5	95,7	±12,9	95,7	±9,2	-18,00**	-21,24**	71,1	±9,1	92,9	±15,4	92,2	±10,9	-20,27**	-23,49**
Crf polpaccio (cm)	37,0	±2,6	39,1	±3,6	34,6	±3,4	-8,07**	8,32**	35,4	±2,9	38,3	±4,8	33,8	±3,7	-10,02**	7,8**
Rsp (Ohm · cm)	332,7	±41,6	402,4	±62,9	391,8	±57,9	-15,4**	-12,54**	388,6	±60,0	492,0	±95,9	462,0	±80,1	-15,37**	-11,55**
Xcsp (Ohm · cm)	44,4	±6,8	52,5	±9,5	42,6	±9,9	-11,68**	2,33*	43,7	±7,5	55,4	±12,3	47,9	±11,2	-13,53**	-4,78**
Zsp (Ohm · cm)	335,6	±41,9	405,9	±63,4	394,2	±58,2	-15,34**	-12,33**	391,0	±60,3	495,2	±96,5	464,6	±80,5	-15,37**	-11,50**
Fase (gradi)	7,6	±0,8	7,5	±0,7	6,2	±1,2	3,15**	15,03**	6,4	±0,7	6,5	±0,7	5,9	±1,0	0,27	6,77**
r Rsp-Xcsp	0,77**		0,84**		0,59**				0,79**		0,88**		0,75**			

**Legenda** - d.s.: deviazione standard; †: italo-spagnoli vs adulti U.S.A.; ‡: italo-spagnoli vs anziani italiani; a: anni; BMI: indice di massa corporea; crf: circonferenza; Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; Zsp: impedenza specifica; \* = p < 0.05; \*\* = p < 0.001





**Figura 2.6** - Distribuzione dei vettori bioelettrici del campione in esame sulle ellissi proposte per la popolazione adulta statunitense (a) e senile sana italiana (b). L'asse maggiore mostra le variazioni di massa grassa percentuale (alti valori verso il polo superiore), e l'asse minore le variazioni della massa muscolare scheletrica (alti valori nella parte sinistra dell'ellisse) e del rapporto dell'acqua extra e intra cellulare (basso rapporto nella parte sinistra dell'ellisse)

Questa situazione è associata con un angolo di fase più alto e un vettore di impedenza più corto nella popolazione giovane adulta italo-spagnola rispetto alla popolazione anziana sana italiana, in entrambi i generi (tabella 2.9; figura 2.6b).

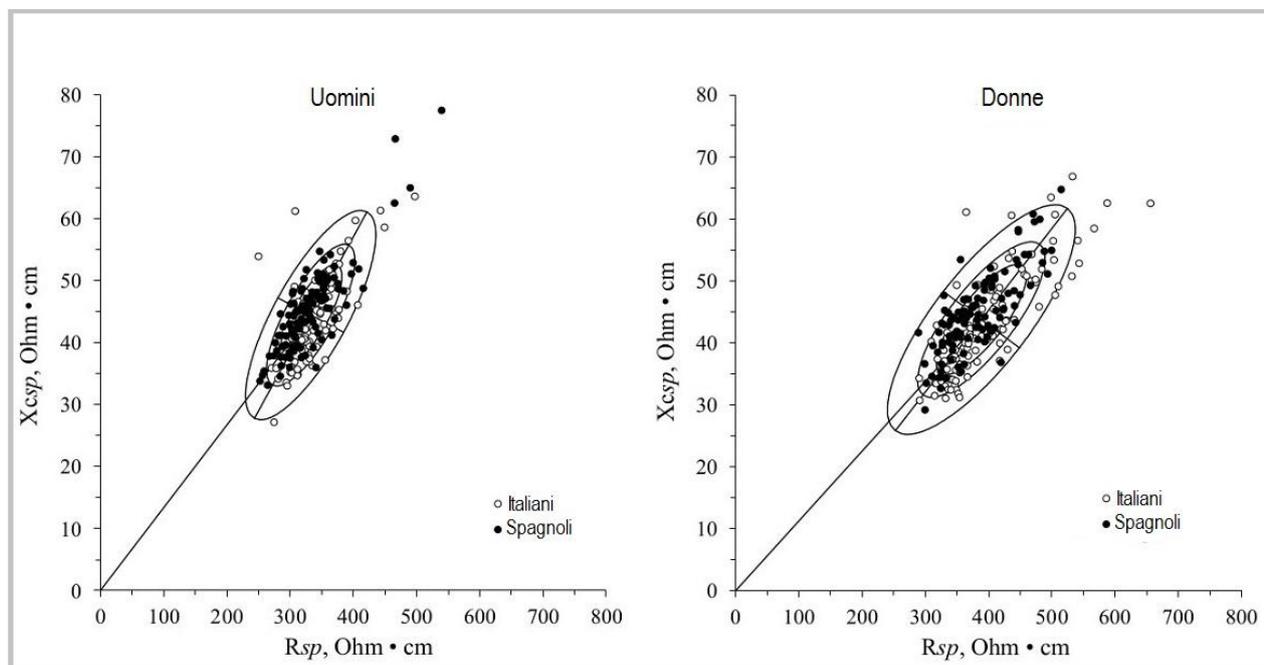
Nella tabella 2.10 vengono mostrate le statistiche descrittive e di confronto riguardanti la variabilità all'interno del campione italo-spagnolo. I risultati hanno mostrato che gli italiani e gli spagnoli presentano caratteristiche antropometriche e bioelettriche simili, eccetto per quanto riguarda l'angolo di fase, che presenta valori più alti nella popolazione spagnola, in entrambi i generi, e la circonferenza della vita che presenta valori più elevati nelle donne italiane. La distribuzione dei valori bioelettrici all'interno delle ellissi di tolleranza sono

risultate in gran parte sovrapposte, indicando caratteristiche bioelettriche simili tra le due popolazioni (figura 2.7).

**Tabella 2.10** - Statistiche descrittive e di confronto delle variabili antropometriche e bioelettriche nel campione italo-spagnolo

	Uomini					Donne				
	Italia N=103		Spagna N=110		t	Italia N=117		Spagna N=110		t
	media	d.s.	media	d.s.		media	d.s.	media	d.s.	
Statura (cm)	174,9	6,5	175,1	6,4	-0,287	161,6	6,6	161,2	5,8	0,492
Peso (kg)	70,6	10,0	72,8	10,0	-1,593	58,3	10,8	58,0	8,5	0,273
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,1	2,8	23,7	3,0	-1,703	22,3	3,8	22,3	2,7	0,110
Crf braccio (cm)	29,3	3,2	28,6	2,5	1,737	26,3	3,4	25,8	2,3	1,154
Crf vita (cm)	78,8	6,6	79,5	8,3	-0,625	72,7	10,5	69,5	7,0	2,729*
Crf polpaccio (cm)	37,0	2,7	37,0	2,4	0,134	35,6	3,2	35,1	2,4	1,427
Rsp (Ohm · cm)	334,3	36,7	331,1	45,8	0,550	394,6	65,6	382,1	50,3	1,572
Xcsp (Ohm · cm)	43,6	6,6	45,2	7,0	-1,748	42,8	8,2	44,7	6,5	-1,905
Zsp (Ohm · cm)	337,1	37,0	334,2	46,2	0,506	397,0	67,9	384,7	50,5	1,529
Fase	7,4	0,9	7,8	0,6	-3,366*	6,2	0,7	6,7	0,6	-5,689**

**Legenda** - d.s.: deviazione standard; BMI: indice di massa corporea; crf: circonferenza; Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; Zsp: impedenza specifica. \* = p < 0.05; \*\* = p < 0.001



**Figura 2.7** - Distribuzione dei valori bioelettrici della popolazione italiana e spagnola all'interno delle ellissi di tolleranza specifiche proposte come riferimento per la popolazione del bacino occidentale del mediterraneo (presente lavoro)

## **Discussione e considerazioni conclusive**

Il campione di popolazione italo-spagnola analizzato ha mostrato una distribuzione dei valori bioelettrici non centrata rispetto alle ellissi di tolleranza specifiche proposte per la popolazione giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a) e per la popolazione senile sana italiana (Saragat et al., 2014). Ciò è indicativo di caratteristiche bioelettriche peculiari, e ha suggerito la realizzazione di nuovi standard specifici per la popolazione in esame.

In particolare, il valore medio del vettore di impedenza specifico minore rispetto alla popolazione statunitense (Buffa et al., 2013a) e alla popolazione senile italiana (Saragat et al., 2014), indica una minore quantità relativa di massa grassa percentuale nella popolazione italo-spagnola rispetto a entrambi i campioni. Questo risultato è stato confermato anche dai dati antropometrici. Infatti sia il campione statunitense, sia quello di popolazione senile sono caratterizzati da valori di BMI più alti del campione di italo-spagnoli. Inoltre, l'angolo di fase maggiore nel campione italo-spagnolo indica una tendenza verso una maggiore massa muscolare scheletrica (Buffa et al., 2017; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) rispetto a entrambi i gruppi di confronto.

Le differenze osservate con la popolazione adulta statunitense confermano quanto mostrato da altri lavori sulla composizione corporea, in cui risulta che la popolazione nord americana è caratterizzata da alti valori di massa grassa percentuale rispetto alla popolazione europea (Böhm e Heitmann, 2013; Deurenberg et al., 2001; Kelly et al., 2009; Kyle et al., 2005) e da differenti caratteristiche bioelettriche (Barbosa-Silva et al., 2005b; Bosy-Westphal et al., 2006). La tendenza verso una maggiore massa muscolare scheletrica negli uomini italo-spagnoli potrebbe anche essere giustificata dalle differenze di composizione corporea dovute alla minore età del campione in esame rispetto a quella del campione statunitense (22,3 anni vs 34,2 anni in media). Infatti, la differenza tra angolo di fase, collegabile con la massa muscolare, non è risultata più apprezzabile nel confronto tra europei e statunitensi con stesso range di età.

Quando comparati con la popolazione senile sana italiana (Saragat et al., 2014), i giovani europei hanno mostrato una massa muscolare scheletrica maggiore, indicata da un maggior angolo di fase, e una minore massa grassa percentuale, indicata da un vettore di impedenza più corto (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013). Questi risultati sono in accordo con le conoscenze riguardanti le variazioni di composizione corporea nell'invecchiamento. Infatti un trend verso una diminuzione dell'angolo di fase con l'avanzare dell'età è stato osservato in diversi studi (Barbosa-Silva et al., 2005b; Bosy-

Westphal et al., 2006; Buffa et al., 2009b; Buffa et al., 2003; Saragat et al., 2014). Questo tendenza è collegabile con la riduzione della massa muscolare, della massa muscolare scheletrica in particolare, che si osserva negli anziani, soprattutto negli uomini (Buffa et al., 2011), nei quali può condurre alla possibile insorgenza di sarcopenia (Buffa et al., 2009b; Buffa et al., 2003; Guerresi et al., 2014; Zaccagni et al., 2009). Anche la massa grassa tende a diminuire con l'età, ma meno e più lentamente rispetto alla massa priva di grassi, causando così un incremento della massa grassa percentuale nelle prime fasi dell'invecchiamento (Buffa et al., 2011). Questo trend verso un aumento della massa grassa percentuale potrebbe cambiare in età molto avanzata, e subire anche un'inversione di tendenza, in particolare nelle donne (Kelly et al., 2009; Saragat et al., 2014).

Dall'analisi della variabilità interna al campione italo-spagnolo è emerso che nella maggior parte delle caratteristiche antropometriche, italiani e spagnoli, non presentano differenze significative (infatti i valori di BMI sono risultati pressoché identici). Inoltre, in termini di valori medi di BMI, il campione è risultato molto simile ad altri gruppi di giovani adulti europei (Kyle et al., 2005). Anche nella distribuzione dei valori bioelettrici specifici, italiani e spagnoli hanno mostrato caratteristiche simili. Tuttavia il differente angolo di fase potrebbe indicare un più basso rapporto di acqua extra e intra-cellulare e una maggiore massa muscolare scheletrica nel campione di popolazione spagnola.

Concludendo, in questo lavoro di ricerca sono stati proposti i nuovi valori di riferimento specifici per la popolazione giovane adulta della zona occidentale del bacino Mediterraneo in quanto quelli proposti per la popolazione senile italiana sana (Saragat et al., 2014) e per la giovane adulta statunitense (Buffa et al., 2013a) non si adattano a questo gruppo. I nuovi valori specifici possono essere utilizzati per monitorare le variazioni di composizione corporea e dello stato nutrizionale in individui e gruppi di popolazioni del bacino occidentale del Mediterraneo di pari età.

Inoltre lo studio ha mostrato che la tecnica BIVA *specific* è in grado di riconoscere le differenze di composizione corporea correlate con le variazioni di età e popolazionali: una minore massa muscolare scheletrica nella popolazione senile italiana e una maggiore massa grassa percentuale nella popolazione statunitense rispetto alla popolazione italo spagnola.

Di recente, è stato portato avanti un lavoro sull'analisi delle variazioni dei valori bioelettrici specifici in un campione di speleologi sardi durante un'escursione in grotta (Antoni et al.,

2017). Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati i valori di riferimento specifici proposti in questo lavoro.

Sarebbero necessari ulteriori studi per accertare se i valori di riferimento proposti possano essere utilizzati anche in campioni di altre popolazioni europee.



### **3. Validazione di un nuovo strumento ottico elettronico per la determinazione del volume dell'arto superiore (SkanLab)**

#### **Introduzione**

La misura del volume dell'arto superiore è importante per migliorare la conoscenza della biologia umana e per le possibili applicazioni in ambito clinico (DiSipio et al., 2013), nella biomeccanica (Lilja e Oberg, 1995), nella fisiologia dello sport (Yamauchi e Hargens, 2008) e nello studio della nutrizione (Wang et al., 2007).

Nella medicina sportiva l'analisi delle variazioni di volume trova applicazione nel monitoraggio del grado di ipertrofia degli atleti o anche nel caso di traumi nel monitoraggio della riabilitazione (Johansson et al., 2014; Lette 2006; Nakamura et al., 2006; Sanchis-Moysi et al., 2012; Smoot et al., 2014; Soler-Cataluña et al., 2005). In associazione con una tecnica per la valutazione della composizione corporea, come la BIVA specifica, la misura del volume corporeo consente di valutare a quale componente di valutare se le variazioni siano cioè dovute alla massa grassa o alla massa priva di grassi. Tali informazioni risultano particolarmente utili in ambito nutrizionale. Anche in ambito sportivo sarebbe interessante associare la BIVA specifica al monitoraggio delle variazioni di volume, dopo un periodo di attività sportiva, o durante la riabilitazione dopo un trauma.

In ambito clinico, la massima applicazione dell'analisi delle variazioni di volume si incontra nella diagnosi e monitoraggio del linfedema. Il linfedema si presenta infatti con il gonfiore di una parte del corpo, causato da un'ostruzione dei vasi linfatici e dal conseguente accumulo di fluido linfatico. È presente in circa il 20% delle donne che hanno subito intervento chirurgico per carcinoma al seno e interessa solitamente gli arti superiori (DiSipio et al., 2013). La capacità della BIVA specifica di valutare accuratamente la proporzione relativa di grasso corporeo e il rapporto tra il compartimento idrico extra e intercellulare, entrambi aspetti correlati con la progressione del linfedema (Ward et al., 2010), consentirebbe di fornire elementi diagnostici aggiuntivi.

Il metodo accettato come "gold standard" per la determinazione del volume degli arti in contesti di laboratorio è quello della determinazione del volume attraverso la stima del liquido spostato, valutato attraverso la misura diretta del volume del liquido spostato dall'arto immerso in un recipiente tarato (Megens et al., 2001). L'arto viene immerso sino a un particolare punto di reperi in un contenitore contenente un volume noto di liquido. Il

volume viene misurato registrando l'innalzamento del livello dell'acqua, se il contenitore è graduato, oppure raccogliendo e misurando l'acqua fuoriuscita dal contenitore dopo l'immersione dell'arto (Lette 2006). Nonostante la tecnica sia considerata precisa e accurata (Perrin e Guex, 2000), questo metodo presenta delle difficoltà tecniche nell'esecuzione. Infatti richiede molto tempo e una attiva collaborazione del soggetto di cui si deve rilevare la misura. È inoltre controindicato in caso di ferite, abrasioni o bruciature (Megens et al., 2001; Sander et al., 2002).

Un altro metodo ampiamente utilizzato è quello antropometrico, basato sul rilevamento delle circonferenze (Sander et al., 2002). Assumendo che l'arto superiore abbia la forma di un cilindro o di un tronco di cono (Aloisi et al., 1999), il volume viene calcolato attraverso delle formule che utilizzano la misura delle circonferenze misurate a diversi livelli dell'arto (Aloisi et al., 1999; Latchford e Casley-Smith, 1997) compresi tra quattro e dieci centimetri (Latchford e Casley-Smith, 1997). Questo approccio è economico, di facile esecuzione e ben correlato con il metodo della stima del volume attraverso la misura del liquido spostato (Kaulesar Sukul et al., 1993; Lette 2006; McKinnon et al., 2007; Petlund 1991; Sander et al., 2002). Nonostante ciò le tecniche antropometriche risentono di errore collegato alla scarsa standardizzazione delle procedure, e all'errore tecnico di rilevamento, che può risultare elevato (Ulijaszek e Kerr, 1999). Un'altra fonte di errore deriva dalla variabilità morfologica degli arti, che non può essere assunta dalle formule predittive, che ne assumono una forma regolare (Armer e Stewart, 2005; Stanton et al., 1997; Taylor et al., 2006).

Più recentemente, sono state proposte tecniche ad immagine tridimensionale altamente accurate, come ad esempio il laser scanner (McKinnon et al., 2007), la proiezione di modelli in luce strutturata (Mandava, 2008) e la tecnologia optoelettronica infrarossa per la determinazioni del volume (Perometer®, (Man et al., 2004)).

Il Perometer® è stato inizialmente validato attraverso il confronto con la tecnica antropometrica delle circonferenze (Stanton et al., 1997) e successivamente anche attraverso il confronto con il metodo del liquido spostato e con la DEXA (Man et al., 2004; Santin e Ward, 2014). La tecnica si basa su sorgenti e sensori a luce infrarossa, in coppia, diretti in maniera ortogonale rispetto all'arto da misurare, interfacciati con un software per la stima della sezione trasversa e del volume degli arti. La procedura è veloce e sicura, e può essere applicata in pazienti con lesioni sulla pelle (Adriaenssens et al., 2013; Santin e Ward, 2014). È stato per questo suggerito come metodo di riferimento per la stima del

volume (Tierney et al., 1996). Tuttavia il costo relativamente alto, oltre i diecimila euro, ne limita l'uso nella pratica medica (Sander et al., 2002; Ward et al., 2009).

I nuovi sensori a basso costo rappresentano una promettente alternativa.

Inizialmente realizzati per videogames a realtà virtuale, il sensore Kinect® (Microsoft, Redmond, WA, USA), usa la proiezione in luce strutturata per la realizzazione di modelli 3D. Lo strumento è in grado di individuare la posizione e l'orientamento del corpo o di una parte di esso e può essere utilizzato per stimare il volume corporeo totale o di un suo segmento. Recentemente sono stati portati avanti degli esperimenti diretti a misurare le dimensioni antropometriche e i movimenti del corpo in vari ambiti medici, come l'ergonomia e la cinematica (Bonnechère et al., 2014; Calderita et al., 2013; Lowes et al., 2014), e in campo botanico (Azzari et al., 2014). Tuttavia, esistono pochi studi che si concentrano sull'uso della Kinect sensor® per la valutazione del volume totale (Cook et al., 2013) o segmentale del corpo (Henseler et al., 2014; Ohberg et al., 2014).

Lo scopo di questa ricerca è quello di validare lo strumento SkanLab, che consiste in una nuova procedura di rilevamento del volume dell'arto superiore attraverso il sensore Kinect sensor®. Rispetto ad altri strumenti che utilizzano la Kinect sensor® per la stima del volume dell'arto superiore (Ohberg et al., 2014), SkanLab si basa su una procedura più semplice e molto meno costosa. SkanLab è infatti caratterizzato da un'alta risoluzione spaziale, utilizza un software gratuito per l'acquisizione dell'immagine, è facilmente trasportabile e non invasivo, potrebbe dunque rappresentare uno strumento promettente per future applicazioni cliniche.

## **Materiali e metodi**

Il protocollo sperimentale è stato progettato per valutare l'accuratezza e l'precisione di un nuovo metodo per la stima del volume in confronto con le tecniche di riferimento.

L'analisi del volume è stata effettuata su 12 cilindri in polivinil cloride (PVC) (di diverso volume) e in un campione di 30 individui, di cui è stato misurato il volume dell'arto superiore destro (tabella 3.1).

**Tabella 3.1** - Metodi di analisi e tecniche di riferimento applicate per la stima del volume

Campione	Metodo	N° di osservatori	N° repliche per ciascun osservatore	N° di misure	Tecnica di riferimento
Cilindri (N= 12)	Geometria SkanLab	1	1	12	Geometria
		2	2	48	
Arto superiore (N= 30)	Dispositivo ad acqua SkanLab	2	2	120	Dispositivo ad acqua
		2	2	120	

Il volume dei cilindri è stato misurato attraverso un scanner ad alta risoluzione con tecnologia a luce strutturata (HDI Advance R2-3D3 Solutions, Canada), utilizzato come metodo di riferimento. È stata effettuata una misurazione per ciascun cilindro da parte di un operatore. La misurazione dei cilindri con lo strumento SkanLab ha previsto due misure per ogni oggetto, da parte di due operatori. Per un ulteriore confronto, il volume degli oggetti è stato misurato anche con il metodo del liquido spostato, effettuando due misure per ogni oggetto da parte di due operatori.

Il volume dell'arto superiore è stato determinato utilizzando lo strumento SkanLab e il metodo del liquido spostato, come standard di riferimento. Sono state effettuate due misurazioni da parte di due operatori su ogni volontario. Non è stato possibile utilizzare come riferimento lo scanner a luce strutturata utilizzato per la determinazione del volume dei cilindri in PVC perché non è adatto per la scansione di esseri viventi. Infatti l'oggetto da scansionare deve rimanere perfettamente immobile.

### ***Il campione e le variabili***

Tre cilindri in PVC dal diametro di 40, 80 e 110 mm sono stati marcati con del nastro adesivo a diverse altezze, in modo da ottenere 12 diversi solidi di forma regolare con differenti volumi (da 25,5 mL a 2002,4 mL).

Il campione per la valutazione del volume dell'arto superiore, composto da trenta soggetti (15 uomini e 15 donne con un'età compresa tra 19 e 60 anni), è stato reclutato tra i componenti dello staff dell'università e tra gli studenti. La numerosità del campione è paragonabile a quella utilizzata per altri studi di validazione simili allo studio in esame (Adriaenssens et al., 2013; Megens et al., 2001; Taylor et al., 2006; Wang et al., 2007). I criteri di esclusione previsti dal protocollo includevano: lesioni sulla pelle degli arti

superiori, presenza di problemi cardiovascolari, presenza di tumori, condizioni infiammatorie e gravidanza.

Sono state rilevate alcune misure antropometriche (statura, peso, distanza tra processo acromiale della spalla e processo styloideo del polso, utilizzata per indicare la lunghezza totale dell'arto superiore) da parte di un operatore esperto, in accordo con le procedure standard di misura (Lohman et al., 1988). La statura è stata rilevata con un antropometro ad asta con accuratezza 1 mm (Holtain Limited, Harpenden anthropometer), il peso è stato rilevato con una bilancia meccanica a molle (Seca, gmbh & co., modello 7621019004) con accuratezza 0,1 kg, la lunghezza dell'arto superiore è stata rilevata con un nastro metrico metallico con accuratezza 1 mm.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico della ASL 8 di Cagliari (N protocollo: PG/2014/21461). In accordo con la dichiarazione di Helsinki del 1964, revisionata nel 2013 (Hellmann et al., 2014), tutti i volontari sono stati informati sulla procedura del protocollo sperimentale e hanno acconsentito a far parte della ricerca firmando il modulo di consenso informato.

### ***Le tecniche utilizzate***

#### *Strumento di riferimento per la determinazione del volume dei solidi geometrici*

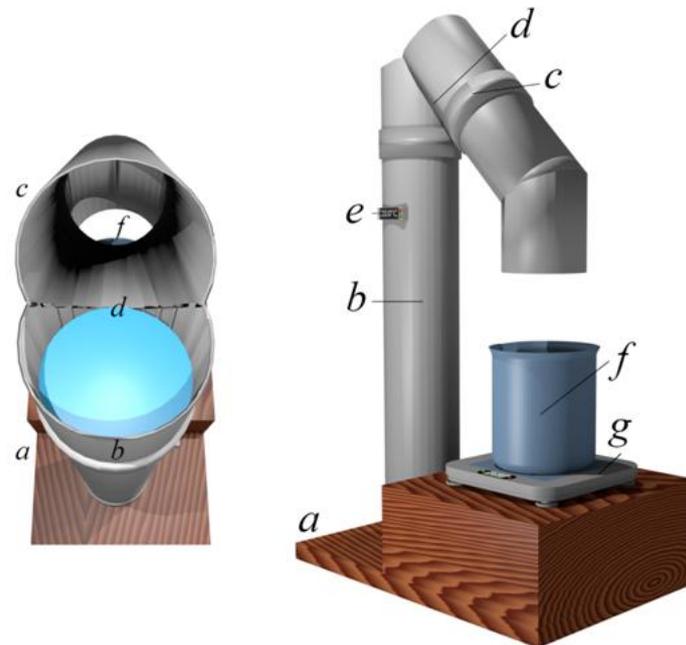
Lo scanner a tecnologia in luce strutturata (modello: HDI Advance R2-3D3 Solutions, Canada) utilizzato da un operatore esperto per la stima del volume dei cilindri in PVC fornisce le misure con un'accuratezza di 65  $\mu\text{m}$  e una precisione uguale a 0,001  $\text{cm}^3$ .

Ogni tubo in PVC segnato a livelli differenti è stato posto su un piedistallo ed è stato fotografato con lo scanner, ruotandolo di 45° prima di ogni foto. Le immagini sono state successivamente unite ed elaborate, tagliando la riproduzione di ogni tubo in corrispondenza dei segni apposti con il nastro adesivo, per ottenere, il volume dei 12 cilindri.

#### *Strumento di riferimento per la determinazione del volume attraverso il liquido spostato*

Lo strumento di riferimento utilizzato per la misura del volume (schematizzato nella figura 3.1) è stato realizzato seguendo le indicazioni di Lette et al. (Lette, 2006), assemblando elementi in PVC prefabbricati, facilmente reperibili in commercio e dal costo ridotto. Presenta dimensioni complessive di 90x36x14 cm ed è costituito da un cilindro alto 90 cm e con diametro di 14 cm, di cui 13,4 cm di lume utile, installato su una base di 60x40x30

cm. Alla sommità del cilindro, dove viene versata l'acqua, è inserito un giunto a manicotto dal quale si diparte un cilindro per la fuoriuscita dell'acqua, lungo 68 cm e con un diametro di 14 cm (13,4 cm utili). L'imboccatura di quest'ultimo è connessa al cilindro di capienza dell'acqua mediante una sella di efflusso posta a 76 cm dal livello della base. La capacità dello strumento è risultata essere di poco inferiore a 11 L.



**Figura 3.1 - Strumento di riferimento per la valutazione del volume attraverso il liquido spostato: a, base; b, cilindro di capienza; c, cilindro d'efflusso; d, sella d'efflusso; e, termometro elettronico con sonda; f, beaker di misura; g, bilancia digitale di precisione. (disegni del dott. Paolo Lussu, tesi di laurea. A.A 2013-2014)**

Prima di ogni rilevazione, dopo aver disinfettato l'intero contenitore, lo strumento viene riempito con acqua deionizzata fino a che questa trabocca nel cilindro di efflusso che la convoglia in un beaker della capacità di 5 litri.

Al di sotto del beaker è installata una bilancia di precisione (*ML Systems, Italy; accuracy: 0.1 g*) per la misura del peso del liquido spostato, con portata di 3000 g e precisione  $\pm 0,1$  g. Infatti, per assicurare la massima precisione, il volume non è stato valutato utilizzando la scala graduata del beaker, ma attraverso pesatura e successiva applicazione di equazioni che considerano la natura e la temperatura del liquido, così da definirne la densità e quindi il volume.

La temperatura dell'acqua è stata rilevata al momento di ogni misurazione e ha presentato variazioni di temperatura comprese tra 20 °C e 25 °C.

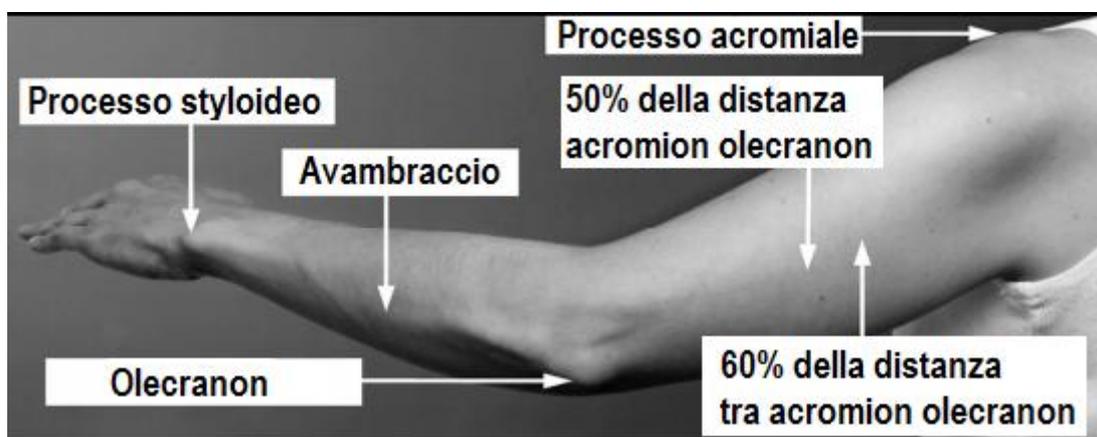
Un cilindro di acciaio (altezza 17 cm; diametro 5,1 cm; volume 351,2 mL) è stato utilizzato per misurare l'accuratezza e la precisione dello strumento assemblato per la valutazione del volume attraverso il liquido spostato. Il volume medio del cilindro in acciaio ottenuto in base a dieci immersioni è stato di 351,0 mL (CV%=0,228)

#### *La misura del volume dei cilindri con il metodo del liquido spostato*

Ogni cilindro è stato immerso sino al segno apposto con il nastro adesivo. Con l'aiuto di un supporto dotato di manovella è stato possibile calare il cilindro nell'acqua lentamente, evitando il rischio di una fuoriuscita improvvisa di acqua dalla sommità dello strumento. L'acqua fuoriuscita dal manicotto dopo l'immersione è stata raccolta in un recipiente del volume di 5 L ed è stata pesata utilizzando una bilancia digitale da laboratorio (*ML Systems, Italy; accuracy: 0.1 g*). Il volume è stato calcolato in base alla densità dell'acqua, dopo aver normalizzato per la temperatura. Ogni cilindro è stato misurato due volte da due operatori.

#### *La misura del volume dell'arto superiore con il metodo del liquido spostato*

Il volume dell'arto superiore è stato calcolato come differenza tra il volume totale dell'arto e il volume della mano. Utilizzando una matita dermografica è stato apposto un segno al livello del punto mediano del processo styloideo e sul punto corrispondente al 60% della distanza tra acromion e olecranon (figura 3.2).



**Figura 3.2** - Punti di reperi dell'arto superiore considerati per lo studio

Ogni volontario ha immerso la mano nel cilindro di capienza sino al segno apposto dall'operatore sul processo styloideo, lasciandola ferma per 30 secondi con l'aiuto

dell'operatore, e l'ha poi estratta. Dopo due minuti, necessari per il totale scolo dell'acqua, la quantità di acqua raccolta nel beaker è stata pesata.

Prima dell'immersione del braccio, questo è stato cosparso con del talco in modo da poter visualizzare meglio il piano di immersione dopo la rilevazione. Il volontario, con l'aiuto dell'operatore, ha immerso il braccio sino al punto di reperi segnato con la matita dermatografica (60% della distanza tra acromion e olecranon) ed è restato fermo nella stessa posizione per 30 secondi. Dopo due minuti, necessari anche in questo caso per avere il completo scolo dell'acqua nel beaker, l'acqua raccolta è stata pesata. Dopo l'immersione, il punto di reperi corrispondente al 60% della distanza tra acromion e olecranon, è stato meglio marcato con la matita dermatografica, disegnando una banda di circa 5 cm di lunghezza e lo spessore di 1 cm in corrispondenza del piano di immersione in modo da essere ben visibile durante la scansione. Su ogni volontario sono state effettuate due misurazioni da parte di due operatori.

La durata di ogni rilevazione è stata misurata in secondi.

### ***Il nuovo strumento proposto per la valutazione del volume dell'arto superiore (SkanLab)***

Lo strumento proposto per la valutazione del volume dell'arto superiore (SkanLab) è stato realizzato nell'ambito del progetto di ricerca "*Sviluppi matematici nella statistica metodologica con applicazioni a problemi reali*", finanziato dalla Regione Autonoma della Sardegna (LR 7/2007), con la collaborazione di uno spin-off dell'*Istituto Nazionale di Astrofisica (POEMA S.r.l.)*.

Per lo sviluppo di SkanLab sono stati considerati vari fattori:

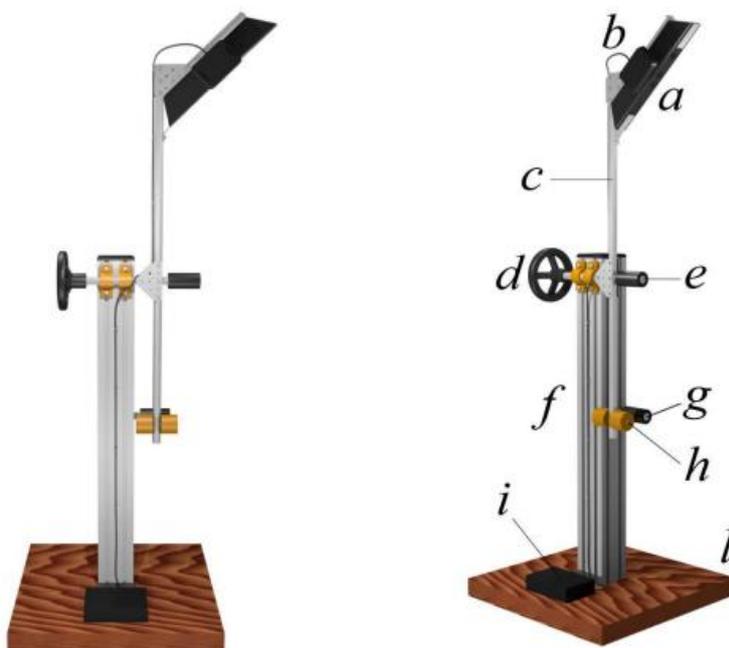
- Economicità
- Compattezza e trasportabilità
- Sicurezza, non invasività e velocità di esecuzione

Lo strumento utilizza la tecnologia della proiezione in luce strutturata (*structured light patterns*), una tecnica recente, ma già notevolmente affermata, per la realizzazione di immagini tridimensionali (Mandava, 2008), che si basa sulla proiezione sulla superficie del campione di motivi monocromatici di radiazione elettromagnetica strutturata e sull'acquisizione dell'immagine attraverso fotocamere elettroniche. La tecnica è veloce e affidabile, ed è stata utilizzata per la stima del volume corporeo segmentale e totale in

soggetti umani e per altri scopi, come ad esempio la funzionalità degli arti in varie condizioni, tra cui le malattie distrofiche (Lowes et al., 2014).

SkanLab è composto da una parte hardware per le rilevazioni e una software per l'elaborazione delle immagini.

La parte hardware dello strumento (figura 3.3) è composta da: un'unità sorgente-sensore (SS) Microsoft Kinect sensor®; un cavo per l'alimentazione e trasmissione dei dati; un braccio rotante, la cui inclinazione è stata specificamente designata per la scansione dell'arto superiore e sulla cui estremità è apposto il sensore; una ruota montata su un perno per l'azionamento manuale; una manopola di sostegno per l'arto; un pilastro di sostegno per la struttura; un perno posto sul pilastro di sostegno per fermare la rotazione dello strumento; pesi di bilanciamento dell'asta di sostegno; un adattatore per la connessione all'alimentazione di rete e al computer; una base sulla quale poggia l'intera struttura.



**Figura 3.4 - SkanLab:** a, unità sorgente-sensore; b, cavo di alimentazione e trasmissione dati; c, braccio di rilevamento; d, ruota per l'azionamento manuale; e, manopola di sostegno; f, sostegno; g, fermo corsa; h, asta e pesi di bilanciamento; i, adattatore di interfaccia; l, base. (disegni del dott. Paolo Lussu, tesi di laurea. A.A. 2013-2014)

L'unità sorgente-sensore Microsoft Kinect sensor® è costituita da una fonte a infrarosso (IR Projector) che serve per proiettare dei raggi di luce infrarossa con una struttura nota, e da due camere elettroniche con sensore CMOS di 27 mm<sup>2</sup>, con una risoluzione nativa di 1280 x 1024 punti. La prima è una camera a infrarosso (IR Camera) che serve per acquisire l'immagine nel canale infrarosso, non visibile a occhio nudo, la seconda è una

RGBD camera, cioè un dispositivo di acquisizione delle immagini classiche a colori (da cui la sigla RGB, che indica *red, green, blue*) e della profondità dei punti della scena (da cui la D, che si riferisce a *depth*). Questa, rileva la luce riflessa nello spettro del visibile, attraverso le componenti rosso verde e blu, con una frequenza di 30 immagini al secondo. A prescindere dalla risoluzione nativa della Depth camera, la Kinect sensor® ridimensiona le immagini alla risoluzione di 640 x 480 pixel in modo da semplificare le elaborazioni successive. La migliore performance della *depth camera* si ottiene a una distanza compresa tra 0,6 e 1,8 m.

Sul Kinect sensor® sono apposte due luci LED per fare in modo che l'illuminazione sull'arto sia costante e omogenea durante tutta la rotazione. Si è infatti notato durante i test preliminari che fonti di luce ambientale, quali ad esempio la luce solare diretta all'interno della stanza non permettevano la buona riuscita della scansione. Tale effetto di disturbo è stato rilevato in altri studi (Azzari et al., 2013).

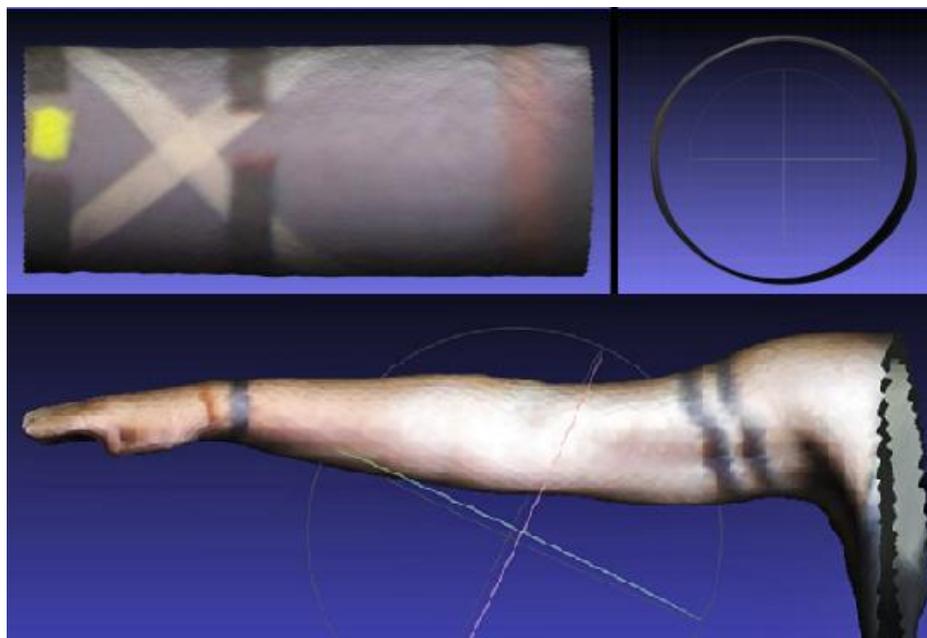
La componente software è composta da due diversi pacchetti. Il primo è *Occipital Skanect Free*, nella versione 1.6.1 per sistemi 64 bit, scaricabile gratuitamente all'indirizzo <http://skanect.occipital.com/>. Originariamente sviluppato da Tisserand e Burrus (2013). *Skanect* interagisce con l'unità sorgente-sensore (Kinect sensor®) acquisendo la superficie del campione dell'oggetto come una nuvola di punti (*mesh*) e ne consente il salvataggio in diversi formati file, tra cui “.ply”, per le successive elaborazioni.

Il secondo è rappresentato dal software *MeshLab*, sviluppato da Cignoni, Ranzuglia et al. (2008) (Visual Computing Lab – ISTI – CNR), nella versione 1.3.3 per sistemi 64 bit, scaricabile gratuitamente all'indirizzo Internet: <http://meshlab.sourceforge.net/>. *MeshLab* è stato utilizzato per la pulizia e l'allineamento dell'immagine in formato “.ply”, precedentemente acquisita con la Kinect sensor® e con il software *Skanect*. È stato inoltre utilizzato per tagliare le sezioni di interesse degli oggetti e degli arti superiori scansionati di cui si sarebbe dovuto calcolare il volume.

Durante la scansione, la superficie del campione viene illuminata sia dalla luce ambientale, sia dalla fonte di luce infrarossa (IR Projector) compresa nell'unità sorgente-sensore. Quest'ultima proietta la luce infrarossa sull'oggetto da scansionare come un reticolo a maglie equidimensionali spaziate in maniera uniforme (immagine incidente). Le immagini riflesse dalle radiazioni infrarosse incidenti vengono catturate con una frequenza di 30 immagini al secondo dalle altre due camere elettroniche poste sulle unità SS sensibili

allo spettro della luce visibile (RGBD camera) e a una frequenza monocromatica della radiazione compresa nello spettro dell'infrarosso non visibile (IR Camera).

Ciascuna immagine in luce visibile restituisce l'aspetto della superficie riflettente a colori (mappa visuale), mentre l'immagine all'infrarosso, una volta elaborata, individua una mappa bidimensionale delle distanze dei punti della superficie dal sensore (mappa spaziale). Le informazioni corrispondenti alla mappa visuale e a quella spaziale sono quindi integrate dal software Skanect in modo da costituire una nuvola tridimensionale di punti, della quale colore e posizione vengono ricavati dalla mappa visuale e da quella spaziale, rispettivamente. Le numerose mappe visuospatiali che emergono dall'elaborazione (corrispondenti alle diverse immagini rilevate durante la rotazione) sono collimate dal software *Skanect* sulla base della sovrapposizione delle relative distanze dal sensore, sino a costruire l'intera superficie esterna del campione (figura 3.7).



**Figura 3.7** - Immagini elaborate dal software Skanect; in alto l'immagine di un tubo in PVC, in basso la scansione di un arto superiore

### ***Procedura della scansione con SkanLab***

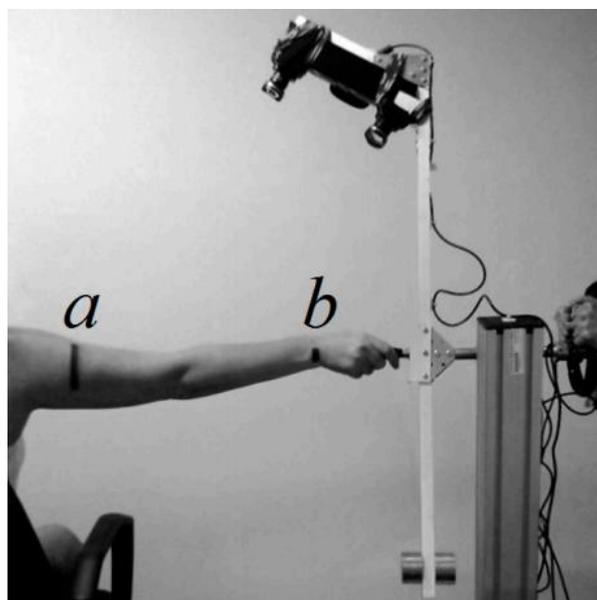
La procedura di acquisizione delle immagini con SkanLab si articola nei passaggi descritti di seguito e richiede alcuni accorgimenti.

All'inizio di ogni rilevazione l'asta che porta il sensore è sistemata nella posizione di partenza, appoggiata in basso al perno che così non permette un'ulteriore rotazione (figura 3.5). Il soggetto è seduto su uno sgabello regolabile in altezza e con l'arto superiore

destro teso parallelo al pavimento, con la mano che tiene la manopola in modo da poter mantenere la posizione per i secondi necessari alla scansione ed riducendo la possibilità di movimenti involontari (figura 3.6). La Kinect sensor®, montata sul braccio di alluminio, esegue una rivoluzione intorno all'oggetto da scansione, acquisendo immagini in luce visibile e infrarosso e generando la conseguente nuvola di punti elaborata dal software skanect. La rotazione della Kinect sensor® avviene alla velocità imposta dall'operatore; ogni scansione ha una durata che varia dai 20 ai 40 secondi (figura 3.5 e figura 3.6).



**Figura 3.5** – Posizione di partenza dello strumento prima della scansione (disegni del dott. Paolo Lussu, tesi di laurea. A.A. 2013-2014)



**Figura 3.6** - Posizione assunta dal volontario prima della scansione; a,b: punti di repere

Lo strumento progettato risponde ai requisiti di economicità, compattezza e sicurezza, come dettagliato di seguito.

1) Economicità. Nell'ambito delle tecnologie in luce strutturata, la Kinect sensor® si caratterizza per il suo basso costo, oltre che per semplicità e facilità di riproduzione. La Kinect è infatti un prodotto di fabbricazione di massa, standardizzato, nato per il gioco virtuale, reperibile in commercio ad un costo molto contenuto (meno di 300 euro).

2) Compattezza e trasportabilità. La struttura dello strumento è realizzata in alluminio, un materiale robusto, leggero ed economico. Oltre a poter essere utilizzato con il pilastro in alluminio come in figura 3.4, la parte del braccio rotante può essere fissata attraverso una morsa a una superficie orizzontale come un tavolo, così da evitare il trasporto della base e del pilastro.

3) Sicurezza, non invasività e velocità di esecuzione. SkanLab permette di effettuare le rilevazioni in pochi secondi, senza la necessità di alcun contatto fisico. Durante la rilevazione, il soggetto è comodamente seduto.

### ***Analisi statistiche***

Le analisi statistiche sono state effettuate per stimare l'accuratezza e la precisione della nuova procedura per la stima del volume dell'arto superiore, utilizzando come metodo di riferimento il calcolo geometrico del volume e il metodo della determinazione del volume attraverso il liquido spostato (negli oggetti inanimati e nell'arto superiore umano rispettivamente) (tabella 3.1).

#### *Accuratezza*

Per valutare l'accordo tra i diversi metodi è stato utilizzato il metodo di Bland e Altman (Bland e Altman, 1999; Bland e Altman, 2007). Inoltre, allo scopo di analizzare un possibile effetto dimensionale sull'accuratezza, è stata applicata un'analisi di regressione lineare.

Il metodo di Bland e Altman si basa sull'utilizzo di un diagramma di dispersione (*Bland-Altman plot, bias plot or difference plot*), che evidenzia graficamente il livello di accordo tra due distribuzioni di misure dello stesso parametro ottenute con metodi alternativi (Bland e Altman, 1999; Rankin e Stokes, 1998).

Consente di osservare l'intervallo di variazione tra le singole coppie di misure ottenute con i due metodi, l'andamento delle differenze all'aumentare del valore medio delle misure e la

distanza degli scostamenti dallo zero, che rappresenta la condizione di accordo perfetto (Bland e Altman 1999; Rankin e Stokes, 1998).

Nel grafico sono rappresentate le informazioni descritte di seguito.

*La linea di uguaglianza (line of equality)*, che è la retta sulla quale i punti del grafico giacerebbero se i due metodi producessero lo stesso risultato per ciascuna misurazione.

*La linea della media delle differenze (line of the mean)* che individua lo scostamento medio di misura (*mean measurement bias, MMB*) tra i risultati ottenuti con i due metodi alternativi. Esso indica la tendenza sistematica di uno dei due metodi alla stima corretta, alla sottostima, o alla sovrastima rispetto all'altro. Se lo scostamento medio è nullo o prossimo allo zero allora la linea della media delle differenze si sovrappone o giace nell'intorno di quella di uguaglianza e non si evidenziano significative differenze sistematiche tra i due metodi di misurazione.

*Le linee di confidenza*, che hanno un'ordinata corrispondente alla media delle differenze più o meno 1,96 volte la deviazione standard delle misure; e circoscrivono l'*area di confidenza*, ossia la regione del grafico nella quale ricade il 95% degli scarti tra i metodi di misura. La differenza tra le ordinate delle linee di confidenza individuano un intervallo definito *limite di accordo (limit of agreement, LOA)*. L'area di confidenza è tanto più ampia quanto più basso è l'accordo.

### *Precisione*

In accordo con Shrout e Fleiss (Shrout e Fleiss, 1979), la precisione intra e inter osservatore è stata valutata utilizzando il coefficiente di correlazione intraclass (*intraclass correlation coefficient, ICC*). Nel presente studio la precisione intra osservatore per ciascun rilevatore è stata valutata utilizzando il modello "2,1" (in cui il primo numero indica il modello sperimentale "two-way random", secondo il quale ogni soggetto è valutato da ogni operatore, e gli operatori sono stati selezionati casualmente; mentre il secondo numero indica il numero di operatori; la precisione è calcolata dalle singole misurazioni)

Per valutare i risultati dell'indice di correlazione intraclass è stato utilizzato il criterio di Currier (Currier, 1990), secondo cui si ha alta precisione per valori compresi tra 0,90-0,99, buona precisione per valori tra 0,80-0,89, discreta precisione per valori tra 0,70-0,79 e scarsa precisione per valori minori di 0,69.

L'errore standard di misura (SEM) è stato calcolato come deviazione standard della radice di "(1-ICC)".

La precisione inter-osservatore è stata misurata utilizzando il modello "2,2" dell'indice di correlazione intraclassa (in cui il primo numero indica il modello sperimentale "two-way random", secondo il quale ogni soggetto è valutato da ogni operatore, e gli operatori sono stati selezionati casualmente; mentre il secondo numero indica il numero di operatori; la precisione è calcolata considerando la media delle misure di ciascun operatore) (Shrout e Fleiss, 1979). È stato inoltre calcolato l'errore standard di misura (SEM) inter-osservatore, usando la media delle repliche delle misurazioni per ogni osservatore.

#### *Durata delle rilevazioni*

Il tests *t* di Student stato applicato per confrontare la media della durata delle rilevazioni del volume dell'arto superiore con il metodo di riferimento e con SkanLab.

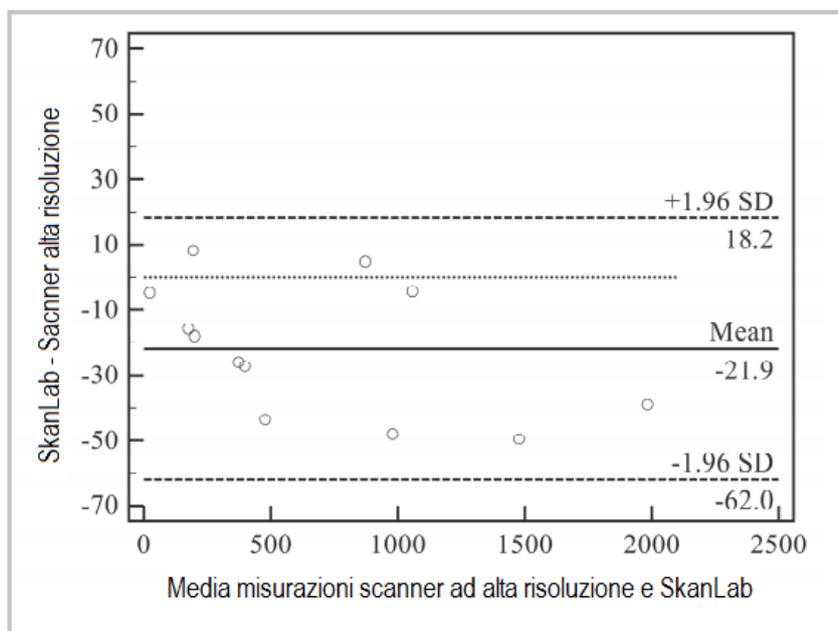
## **Risultati**

### ***Oggetti inanimati***

#### *Accuratezza*

Lo strumento SkanLab ha presentato uno scostamento medio di misura pari a -21,9 mL (-5,7%) e un limite di accordo (LOA) compreso tra -62.0 e 18.2 mL (da -18,1% a 6,7%) (figura 3.8), con valori medi dei volumi leggermente minori rispetto a quelli rilevati con il metodo geometrico. I due osservatori hanno mostrato risultati simili nelle rilevazioni con SkanLab, con uno scostamento medio compreso tra 21,7 mL e 22,2 mL (tabella 3.2).

L'equazione di regressione lineare ( $y = -0,01 \times -6,02$ ;  $R^2 = 0,161$ ) non ha mostrato una relazione significativa tra la differenza dei volumi misurati con i due metodi (*y*) e il volume misurato con il metodo geometrico (*x*).



**Figura 3.8** - Scostamento medio di misura e limite di accordo tra lo scanner ad alta risoluzione e SkanLab nella misura del volume degli oggetti inanimati. Mean: media; SD: deviazione standard.

**Tabella 3.2** - Accuratezza di SkanLab nella misurazione di oggetti inanimati

	Osservatore 1		Osservatore 2	
	Assoluto	Relativo	Assoluto	Relativo
Scostamento medio di misura	-21,7 ml	-5,7%	-22,2 ml	-5,7%
Limite di accordo	-63,9 to 20,6 ml	-17,9 to 6,6%	61,7 to 17,4 ml	-19,4 to 8,0%

### *Precisione*

Le rilevazioni con lo strumento SkanLab hanno mostrato un alto livello di precisione intra e inter osservatore (tab 3.3). Infatti, i valori dell'indice di correlazione intraclassa intra e inter osservatore sono risultati prossimi al valore 1, ricadendo quindi all'interno dei limiti dell'alta precisione secondo il criterio di Currier (Currier, 1990)(1990). L'errore standard di misura inter e intra osservatore è risultato compreso tra 5,82 mL e 5,84 mL.

I valori della media e della deviazione standard si riferiscono alle rilevazioni sui dodici cilindri descritti nelle sezione metodi. Questi parametri sono stati inseriti per confrontare la precisione dei diversi operatori e non per mostrare le dimensioni medie e la variabilità dei cilindri.

**Tabella 3.3** - Precisione di SkanLab nella misurazione del volume di oggetti inanimati

	Osservatore 1	Osservatore 2
	Media $\pm$ d.s.	Media $\pm$ d.s.
Replica 1	672,7 $\pm$ 597,0 ml	671,5 $\pm$ 594,7 ml
Replica 2	672,7 $\pm$ 593,1 ml	674,9 $\pm$ 599,6 ml
Intra-osservatore SEM <sup>a</sup>	5,82 ml	5,84 ml
Intra-osservatore ICC <sup>b</sup>	0,9999 (0,9997 a 1)	0,9999 (0,9997 a 1)
Inter-osservatore SEM <sup>a</sup>	5,83 ml	
Inter-osservatore ICC <sup>b</sup>	0,9999 (0,9999 a 1)	

**Legenda** – d.s.: deviazione standard; a: errore standard di misura; b: indice di correlazione intraclasse

### **Arto superiore**

La tabella 3.4 mostra le caratteristiche antropometriche dei volontari, distinti per genere. Sia gli uomini che le donne hanno mostrato uno stato nutrizionale nella norma, in base ai valori del BMI.

**Tabella 3.4** - Variabili Antropometriche del campione di volontari

Variabile Antropometrica	Donne (N = 15) Media $\pm$ d.s.	Uomini (N = 15) Media $\pm$ d.s.
Statura (cm)	157,9 $\pm$ 7,2	171,2 $\pm$ 7,1
Peso (kg)	57,1 $\pm$ 12,5	69,6 $\pm$ 11,8
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,8 $\pm$ 3,6	23,7 $\pm$ 3,3
Lunghezza totale dell'arto superiore (cm)	34,2 $\pm$ 1,6	37,6 $\pm$ 1,9
Circonferenza del braccio (cm) <sup>a</sup>	28,8 $\pm$ 4,2	30,9 $\pm$ 3,1

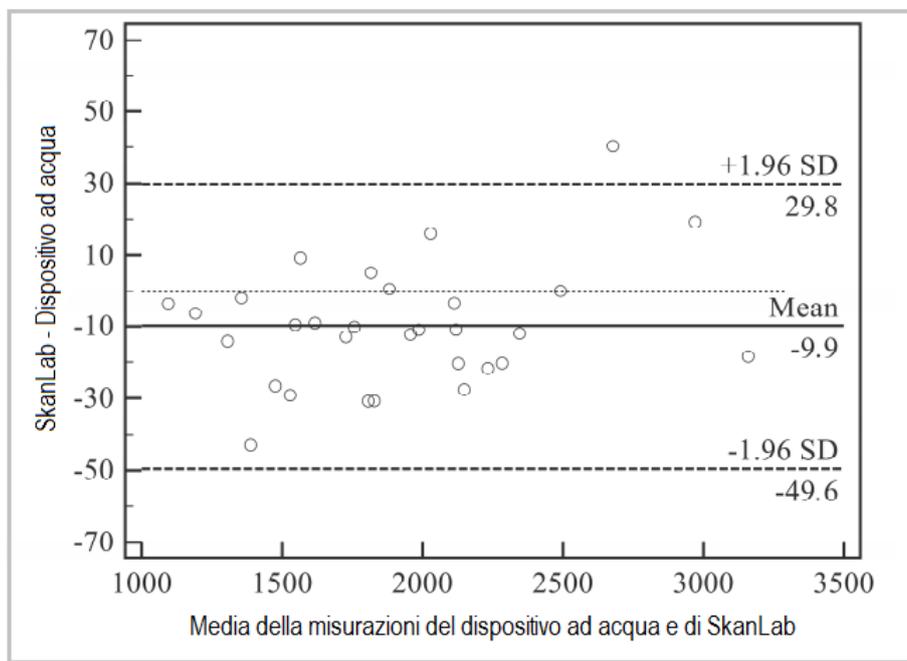
**Legenda** – d.s.: deviazione standard; a: circonferenza dell'arto superiore misurata al 60% della distanza tra il processo acromiale della spalla e l'olecranon.

### **Accuratezza**

Lo scostamento medio di misura di SkanLab rispetto al metodo del liquido spostato è risultato uguale a -9.9 mL (0,6%) e il limite di accordo (LOA) ha fornito valori compresi tra -49,6 mL e 29,8 mL (tra -2,6% e 1,4%), mostrando una leggera tendenza verso la sottostima da parte di SkanLab (figura 3.9, tabella 5).

L'equazione di regressione lineare ( $y = -0.01x + 29.15$ ;  $R^2 = 0.086$ ) non ha mostrato una relazione significativa tra il volume dell'arto superiore (x) e l'accuratezza (y), ovvero la differenza tra i volumi misurati con il metodo del liquido spostato e SkanLab.

Al contrario, la relazione tra il BMI (x) e l'accuratezza (y) è risultata negativa e altamente significativa ( $y = -2.55x + 69.19$ ;  $R^2 = 0.266$ ;  $p = 0.004$ ), con una sovrastima del volume in individui con alto BMI.



**Figura 3.9** - Scostamento medio di misura e limite di accordo tra il dispositivo ad acqua e SkanLab nella misura del volume dell'arto superiore. Mean: media; SD: deviazione standard

**Tabella 3.5** - Accuratezza di SkanLab nella misura del volume dell'arto superiore

	Osservatore 1		Osservatore 2	
	Assoluto	Relativo	Assoluto	Relativo
Scostamento medio di misura	-13,6 mL	-0,8%	-6,1 mL	-0,4%
Limite di accordo	-60,1 a 32,8 mL	-3,3% a 1,7%	-54,4 a 42,2 mL	-2,8% a 2,0%

### Precisione

Sia con SkanLab, sia con il metodo del liquido spostato, la sperimentazione ha mostrato un alto livello di precisione intra e inter osservatore (tabella 3.6), con valori dell'indice di correlazione itraclasse (*ICC*) compresi nei limiti dell'alta precisione secondo il criterio di Currier (Currier, 1990). L'errore standard di misura (*SEM*) ha mostrato valori simili nelle misurazioni effettuate con SkanLab e con il metodo del liquido spostato (tabella 3.6).

**Tabella 3.6** - Precisione di SkanLab nella misurazione del volume dell'arto superiore

	Dispositivo ad acqua		SkanLab	
	Osservatore 1	Osservatore 2	Osservatore 1	Osservatore 2
	Media $\pm$ d.s.	Media $\pm$ d.s.	Media $\pm$ d.s.	Media $\pm$ d.s.
Replica 1	1927,7 $\pm$ 491,9	1919,2 $\pm$ 489,9	1911,4 $\pm$ 495,4	1911,5 $\pm$ 501,8
Replica 2	1922,2 $\pm$ 495,7	1920,2 $\pm$ 497,4	1911,3 $\pm$ 496,1	1915,7 $\pm$ 501,7
Intra-osservatore SEM <sup>a</sup>	9,79	12,95	15,54	16,50
Intra-osservatore ICC <sup>b</sup>	0,9996 (0,9991- 0,9998)	0,9993 (0,9986 a 0,9997)	0,9990 (0,9978 a 0,9995)	0,9989 (0,9977 a 0,9995)
Inter-osservatore SEM <sup>a</sup>	6,92		8,56	
Inter-osservatore ICC <sup>b</sup>	0,9998 (0,9995 a 0,9999)		0,9997 (0,9994 a 0,9999)	

**Legenda** – d.s.: deviazione standard; a: errore standard di misura; b: indice di correlazione intraclasse

### ***Durata delle rilevazioni***

La durata media delle misurazioni sui volontari è risultata più alta con la tecnica del liquido spostato (al netto delle operazioni di allestimento) che con lo strumento SkanLab, presentando rispettivamente i seguenti tempi medi: 2',3"  $\pm$  29" e 42"  $\pm$  11" ( $p \approx 0,000$ ). La durata media della pulizia dell'immagine per ottenere il volume dall'immagine con il software MeshLab è risultata di 8',35".

### **Discussione e considerazioni conclusive**

Nella realizzazione dello studio sono stati utilizzati vari metodi per la determinazione del volume: metodi antropometrici, tecnologia a raggi infrarossi, uno scanner in luce strutturata ad alta risoluzione e il metodo della determinazione del volume attraverso la stima del liquido spostato. Quest'ultimo viene considerato il metodo di riferimento o "gold standard" per la determinazione del volume (Stanton et al., 2000; Perrin eGuex, 2000). Nello studio si è mostrato come SkanLab si sia rivelato uno strumento veloce nelle rilevazioni, affidabile e accurato nella misura del volume sia di oggetti inanimati che nella misura del volume dell'arto superiore quando confrontato con i metodi di riferimento. Infatti lo scostamento medio di misura e il limite di accordo (*LOA*) sono di valore molto simile o minore dei valori più bassi ottenuti in altri studi (tabella 3.7), mentre l'precisione intra e inter osservatore è risultata simile o più alta, e i tempi di rilevazione delle misure sono risultati più brevi.

In particolare nella rilevazione del volume degli oggetti inanimati, utilizzando come riferimento il volume determinato geometricamente (tabella 3.7), SkanLab ha mostrato ottimi risultati, sia in termini di scostamento medio di misura, sia di limite di accordo.

L'unico risultato della letteratura leggermente migliore è stato registrato in uno studio in cui veniva utilizzato un laser scanner ad altissima definizione (McKinnon et al., 2007), mentre uno studio in cui veniva utilizzato il Perometer® ha fornito risultati leggermente peggiori (Man et al., 2004). Nello studio di Man et al. (2004) non viene riportato il limite di accordo, ma solamente il dato sullo scostamento medio di misura, che è meno informativo e riduce la possibilità di confronto. Il confronto con il metodo del liquido spostato è risultato difficile a causa dell'ampio range dello scostamento medio tra lo studio in esame e altri studi (da 2,7 mL, ottenuto in questo studio, a 120 mL). Questa grande variabilità potrebbe essere dovuta alla differente esperienza dei rilevatori, alla diversità degli strumenti e alle condizioni sperimentali. Inoltre, anche in questo caso, la mancanza di informazioni sui valori del limite di accordo in alcuni studi (Man et al., 2004; Lette et al., 2006) non ha permesso il confronto sulla precisione e quindi una completa interpretazione dei risultati.

Per quanto si è a conoscenza, non ci sono indici statistici sulla precisione, simili ai valori dell'indice di correlazione intraclasse o l'errore standard di misura, comparabili con gli eccellenti valori ottenuti in questo studio nella misura degli oggetti inanimati. Tuttavia, nello studio di McKinnon et al. (2007), che utilizza uno scanner con tecnologia laser, sono stati ottenuti alti valori del coefficiente di riproducibilità (19,0 mL).

**Tabella 3.7** - Tabella riassuntiva della letteratura sull'accuratezza nella stima del volume

Tecnica in esame	Standard	Scostament o medio di misura <sup>a</sup> (ml)	Limite di accordo (ml o %)	Caratteristiche del campione utilizzato	Riferimenti bibliografici
<b>Oggetti inanimati (cilindri)</b>					
SkanLab	Geometria	-21,9	-62,0 a 18,2	12 cilindri (190 ml- 2002 ml)	<b>Presente ricerca</b>
		-2,7	-16,4 a 11,0		
Dispositivo ad acqua	Geometria	-7,6 <sup>b</sup>	---	11 cilindri (10 ml- 4000 ml)	Lette et al., 2006
		-120,7	-348,1 a 106,7 <sup>b</sup>	7 cilindri (272 ml- 2042 ml)	Mc Kinnon et al., 2007
Perometer®	Geometria	52	---	Un oggetto cilindrico (1568 ml) misurato 10 volte	Man et al., 2004
		34	---		
Scansione laser	Geometria	-0,4	-14,7 a 13,9 <sup>c</sup>	7 cilindri (272 ml - 2042 ml)	Mc Kinnon et al.,2007
<b>Arto superiore</b>					
SkanLab	Dispositivo ad acqua	-9,9	-49,6 a 29,8	30 volontari sani; arto destro	Presente ricerca
		29,4 <sup>d</sup>	-158,8 a 216,8	41 pazienti con tumore al seno e 25 controlli; braccio destro	Taylor et al., 2006
		75,4 <sup>e</sup>	-110,2 a 260,2		
Antropometria (circonferenze corporee)	Dispositivo ad acqua	52 <sup>f</sup>	-282 a 386	25 pazienti con tumore al seno con tumore al seno; intervento chirurgico all'arto superiore	Megens et al., 2001
		40 <sup>g</sup>	-194 a 274		
		---	479; 655 <sup>h</sup>	50 pazienti affette da linfedema; arto edematoso	Sander et al., 2002
Kinect	Dispositivo ad acqua	45,3	-36,3 a 126,8 <sup>i</sup>	25 pazienti affette da linfedema; entrambe le braccia	Öhberg et al., 2014
Scansione laser	Dispositivo ad acqua	151,7	-227 to 53 <sup>i</sup>	10 volontari; arto destro	Mc Kinnon et al.,2007
Perometer®	Dispositivo ad acqua	74,1	---	31 volontari sani; arto dominante	Adriassens et al.,2013
Perometer	DXA <sup>i</sup>	0,7%	-7,7 to 6,3%	Misure effettuate su entrambi gli arti superiori	Santini eWard,2014

**Legenda** - a: valori negativi rappresentano sottostime rispetto alla tecnica standard; b: calcolato da dati grezzi; c: punti di repere anatomici; d: distanza dall'apice del dito medio; e: tronco di cono singolo; f: somma di tronchi di cono; g: valori rappresentanti I range di limiti di somme dei limiti di accordo; h: valori rappresentanti il range di differenti LOA; i: intervallo di confidenza; i: DXA

Nelle misura del volume dell'arto superiore, SkanLab ha mostrato valori di accuratezza simili o più elevati rispetto ai metodi antropometrici, al Perometer® e al laser scanner (tabella 3.7).

Infatti, i metodi antropometrici, che utilizzano le circonferenze corporee per la stima del volume, hanno mostrato un limite di accordo molto ampio (quindi scarsa accuratezza), ma

valori dello scostamento medio di misura relativamente bassi (quindi alta precisione) (Megens et al., 2001; Sander et al., 2002; Taylor et al., 2006).

Il Perometer® ha mostrato bassi valori dello scostamento medio di misura (Man et al., 2004; Santin e Ward, 2014) e valori del limite di accordo ristretti (Santin e Ward, 2014)

Un metodo alternativo, che utilizza la Kinect sensor® come sensore di acquisizione, ha mostrato alti valori dello scostamento medio di misura (Ohberg et al., 2014).

Il laser scanner ha mostrato alti valori dello scostamento medio di misura e ampi intervalli di valori del limite di accordo (McKinnon et al., 2007). In base all'alto grado di accordo tra lo strumento *Opto-Electronic Volumetry* e la DXA, Santin e Ward (Santin e Ward, 2014) hanno proposto che questi due metodi possono essere utilizzati in modo intercambiabile. Tuttavia, la procedura ha un alto costo e una notevole complessità di utilizzo.

SkanLab, così come le altre tecniche, ha dimostrato valori molto alti di precisione intra osservatore (0,9990 e 0,9989) e inter osservatore (0,9997) (in accordo con il criterio di Currier (Currier, 1990). Infatti i valori dell'indice di correlazione intraclassa (ICC) per il metodo del liquido spostato variano tra 0,94 (Taylor et al., 2006) e 0,99 (Deltombe et al., 2007; Katz-Leurer e Bracha, 2012; Megens et al., 2001; Sander et al., 2002); quelli ottenuti utilizzando i metodi antropometrici variano tra 0,96 (Taylor et al., 2006) e 0,99 (Deltombe et al., 2007; Katz-Leurer e Bracha, 2012; Megens et al., 2001; Sander et al., 2002); i valori ottenuti utilizzando il Perometer® (Adriaenssens et al., 2013; Deltombe et al., 2007) o la Kinect sensor® (Ohberg et al., 2014) sono risultati uguali o più alti di 0,98. Inoltre, in accordo con nello studio di McKinnon et al., (McKinnon et al., 2007) il laser scanner ha mostrato una migliore precisione rispetto al metodo del liquido spostato, misurata con il coefficiente di riproducibilità (174 mL).

Infine, il tempo necessario per l'acquisizione delle immagini da parte di SkanLab (42" in media) è risultato breve, solo leggermente più lungo di quello necessario con l'utilizzo dello strumento Perometer® (5", Man et al., 2004) e più breve di quello necessario utilizzando il metodo del liquido spostato (10', (Man et al., 2004) e 2' nel presente studio).

Nel confronto con il recente studio proposto da Öhberg et al. (Ohberg et al., 2014) che utilizza tre sensori Kinect sensor® all'interno di un box sospeso nel quale il volontario inserisce l'arto da misurare, la procedura seguita nel presente studio basata su un singolo sensore di acquisizione e non tre, appare più accurata, meno dispendiosa, e più semplice da utilizzare. La maggiore accuratezza (-9,9 mL contro i 45,25 mL) è probabilmente collegata con il diverso approccio metodologico, che non richiede calibrazione e usa tutti i

punti dell'immagine tridimensionale per il calcolo del volume invece di limitarlo a un solo cm di spessore di porzione della gamba, come nel procedimento descritto in Öhberg et al. (Ohberg et al., 2014).

La più elevata facilità nell'utilizzo e il minor costo dell'apparato proposto da Öhberg et al. (Ohberg et al., 2014) potrebbe essere ottenuta semplificando la complessità dell'intero apparato strumentale e l'utilizzo di un software libero per l'elaborazione delle immagini.

L'effetto significativo del BMI sull'accuratezza di SkanLab nella misura del braccio è stata osservata anche nello studio di Öhberg et al. (Ohberg et al., 2014). Questo suggerisce che la migliore accuratezza nelle rilevazioni potrebbe essere raggiunta da individui normopeso (secondo i cut-off utilizzati per il BMI; WHO, 2000) o su individui in leggero sovrappeso, mentre il volume totale dell'arto superiore in soggetti obesi potrebbe risultare sovrastimato. In sintesi, SkanLab si presenta come buon candidato per l'uso nella routine clinica, essendo utilizzabile in maniera del tutto sicura e non invasiva in soggetti che presentano lesioni sulla pelle o con problemi di mobilità. In particolare, potrebbe essere utilizzato per la misura del volume dell'arto in pazienti affette da linfedema. Infatti, la differenza tra il limite di accordo osservato nella validazione dello strumento SkanLab non risulta influente dal punto di vista clinico, considerando che la soglia diagnostica per il linfedema è comunemente considerata come la differenza di 200 mL (o del 10% del volume) tra i due arti superiori (Tsai et al., 2009) e che un incremento del volume dell'arto superiore tra il 5% e il 10% è stato suggerito come soglia per l'intervento sulla prevenzione della progressione del linfedema (Specht et al., 2013). Considerata l'elevata accuratezza in termini di scostamento medio di misura (0,6%) e di limite di accordo (da -2,6% a 1,4%), SkanLab può essere in grado di riconoscere i cambiamenti di volume negli stadi latenti di linfedema, perciò potrebbe essere utilizzato nella prevenzione e nel monitoraggio in modo da poter intervenire negli stadi iniziali.

Concludendo, SkanLab si è rivelato uno strumento promettente per la misura del volume dell'arto superiore, combinando accuratezza e precisione simili ai metodi utilizzati come riferimento, con il vantaggio di essere più veloce nelle rilevazioni, più facilmente trasportabile, più igienico, completamente sicuro, e con un costo di realizzazione potenzialmente molto contenuto. Il prototipo validato può rappresentare la base per la realizzazione di uno strumento dal basso costo che permetta un ampio utilizzo e utile in vari contesti. La BIVA specifica associata a SkanLab può fornire informazioni sulle variazioni di composizione corporea, se siano cioè dovute a variazioni di massa grassa o

massa priva di grassi, in particolare in campo sportivo e nutrizionale. Saranno necessarie future validazioni in specifiche condizioni di interesse clinico, ad esempio in pazienti affette linfedema.

## **4. Applicazioni della BIVA specifica nella malattia di Alzheimer**

Nella prima sezione di questo capitolo, che ha riguardato le prime fasi del progetto di tesi, è stato analizzato lo stato dell'arte sulla relazione esistente tra lo stato nutrizionale, la composizione corporea e lo stato psico-funzionale nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer. I dati relativi alla ricerca sono stati pubblicati nel lavoro a firma di Mereu et al. (Mereu et al., 2015).

Il lavoro di ricerca trattato nel secondo capitolo discute l'applicazione della BIVA specifica totale e segmentale, per la valutazione della composizione corporea, in un campione di popolazione senile con malattia di Alzheimer. Nella ricerca, attualmente in fase di scrittura (Mereu et al., in prep), oltre all'analisi della composizione corporea, si è voluto verificare la coerenza tra i dati bioelettrici totali e segmentali, e la loro relazione con la forza muscolare. È stata inoltre sperimentata una procedura per la valutazione della condizione di sarcopenia.

### **4.1 Analisi dello stato dell'arte sulla relazione tra stato nutrizionale, composizione corporea, e stato psico-funzionale nella malattia di Alzheimer**

#### **Introduzione**

##### ***La malattia di Alzheimer***

La malattia di Alzheimer (AD, *Alzheimer Disease*) fu diagnosticata per la prima volta nel 1951 dal Dott. Alois Alzheimer (Izzicupo et al., 2009).

Esistono diversi tipi di demenza, che si distinguono, in base all'origine della malattia, in primarie (quando l'origine della patologia non è del tutto chiara), come la malattia di Alzheimer, e secondarie (quando la demenza è derivante da causa accertata, ad esempio un ictus), come la demenza vascolare (Mendez, 2006; Pendlebury e Rothwell, 2009; Sahathevan et al., 2012).

Come gli altri tipi di demenza, la malattia di Alzheimer è una patologia di tipo neurodegenerativo, caratterizzata da perdita di memoria e significativo declino cognitivo, psico-funzionale e nutrizionale (Gillette Guyonnet et al., 2007; Goedert e Spillantini, 2006), condizioni che compromettono lo stile di vita e le attività quotidiane. Oltre all'età, anche

altri fattori possono contribuire allo sviluppo della malattia. È stato infatti verificato che esiste una predisposizione genetica allo sviluppo della patologia (Akesson, 1969).

La natura della relazione tra stato nutrizionale, composizione corporea e stato cognitivo, psicologico, comportamentale, o caratteristiche funzionali nella malattia non è chiaramente definita. La complessità fenomenologica del disagio, accompagnata dalla variabilità dovuta alle differenze connesse con l'età e alla comorbilità, unite all'eterogeneità metodologica degli studi, rende difficile avere un quadro generale.

I fattori di rischio possono cambiare lungo l'arco della vita, e quelli riguardanti il principio della malattia possono essere differenti da quelli associati alla sua progressione (Sperling et al., 2011). Inoltre la malattia di Alzheimer ha un lungo periodo di latenza, che rende molto difficile distinguere associazioni causali. Infatti, nelle linee guida per la diagnosi dell'Alzheimer pubblicate dal "*National Institute on Aging Alzheimer's Association*" (Sperling et al., 2011), viene riportato che la malattia è caratterizzata da una lunga e clinicamente silente fase di predemenza, che si sviluppa lentamente per molti anni e porta a una fase sintomatica di predemenza, per arrivare successivamente alla fase di demenza vera e propria.

I sintomi che solitamente caratterizzano una demenza al suo esordio sono rappresentati da una progressiva difficoltà a svolgere una o più attività, come apprendere e ricordare nuove informazioni, eseguire compiti che richiedono una serie di azioni definite, mantenere atteggiamenti adeguati da un punto di vista sociale, orientarsi nello spazio e nel tempo, interpretare stimoli uditivi e visivi, che vanno aggravandosi nel tempo (Costa et al., 1997). L'applicazione di test neuropsicologici può fornire indicazioni indispensabili sull'esistenza, oltre che sulla gravità, del deficit cognitivo, fornendo informazioni sulle aree cognitive compromesse e sulla progressione della malattia (Carlesimo et al., 1996).

### ***Valutazione dello stato nutrizionale nella malattia di Alzheimer***

L'analisi dello stato nutrizionale, una condizione varia e multifattoriale, si presenta di per sé complessa. Nella popolazione senile può essere ostacolata dall'interferenza tra variazioni fisiologiche di massa e composizione corporea, o dall'espressione di sindromi geriatriche, come la fragilità, la sarcopenia, o l'obesità sarcopenica (Buffa et al., 2011). Inoltre le tecniche per la valutazione dello stato nutrizionale sono differenti per aspetti procedurali e possono riflettere differenti aspetti del fenomeno.

Il Mini-Nutritional Assessment (MNA, <http://www.mna-elderly.com/>), sia nella sua versione integrale (Guigoz et al., 1994) che nella forma ridotta (MNA-SF) (Kaiser et al., 2009; Rubenstein et al., 2001), è la tecnica maggiormente utilizzata nella valutazione dello stato nutrizionale nella la popolazione senile e può essere considerato il metodo di riferimento (Morley et al., 1999). Il MNA è un strumento multidimensionale che prevede la compilazione di un questionario con domande riguardanti l'antropometria, le abitudini della dieta, lo stato cognitivo e funzionale. L'MNA è stato ampiamente utilizzato in pazienti con problemi cognitivi, ma non risulta applicabile in pazienti con un avanzato stadio della malattia di Alzheimer (Cereda, 2012).

Tra gli indicatori antropometrici, i più comunemente utilizzati per la valutazione dello stato nutrizionale nella popolazione senile sono il peso e il BMI. Insieme al monitoraggio del peso corporeo, il BMI è utilizzato per definire il sottopeso, il sovrappeso, e l'obesità (WHO, 2000).

La perdita di peso è una misura indicativa del peggioramento dello stato nutrizionale negli anziani e assume particolare importanza clinica nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer (Gillette Guyonnet et al., 2007; White et al., 1998). La perdita di peso è inclusa nei criteri del NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* conosciuta oggi come *The Alzheimer's Association*) per la diagnosi della malattia di Alzheimer (McKhann et al., 1984), ed è citata dalle linee guida per la diagnosi dello stato nutrizionale nella malattia di Alzheimer (Belmin, 2007).

Il peso, il BMI e altri indicatori antropometrici, come ad esempio le circonferenze corporee, sono influenzati dalle caratteristiche scheletriche, muscolari, e dalle variazioni della massa grassa, e non rilevano le variazioni di composizione corporea.

Un indicatore di composizione corporea potrebbe essere più informativo nella valutazione dello stato nutrizionale (De Lorenzo et al., 2003; Nuttall, 2015), in particolare negli individui anziani che sono caratterizzati da un aumento fisiologico relativo della massa grassa e da una diminuzione della massa priva di grassi, che possono verificarsi senza cambiamenti di peso (Buffa et al., 2011).

Le tecniche più accurate per l'analisi della composizione corporea sono le tecniche per immagine (descritte nel capitolo 1), ma presentano un alto costo, talvolta elevata invasività e non si prestano ad un uso su larga scala. Le tecniche impedenziometriche per la valutazione della composizione corporea, descritte nel capitolo 1, sono tecniche semplici,

economiche, non invasive (NIH, 1996) e nel loro approccio convenzionale o vettoriale, che potrebbero essere usate in associazione con gli strumenti comunemente utilizzati, come l'MNA o il BMI.

## **Materiali e metodi**

La selezione dei lavori è stata realizzata seguendo le linee guida riportate nel “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (Moher et al., 2009).

Sono state considerate tutte le ricerche pubblicate prima del 28 gennaio 2013, che avevano analizzato congiuntamente lo stato nutrizionale e psico-funzionale in pazienti affetti da malattia di Alzheimer.

Gli studi sono stati identificati attraverso la ricerca sui database MEDLINE, EMB Reviews, FRANCIS e PsycINFO utilizzando la piattaforma OvidSP.

Per la ricerca sono state utilizzate le seguenti parole chiave:

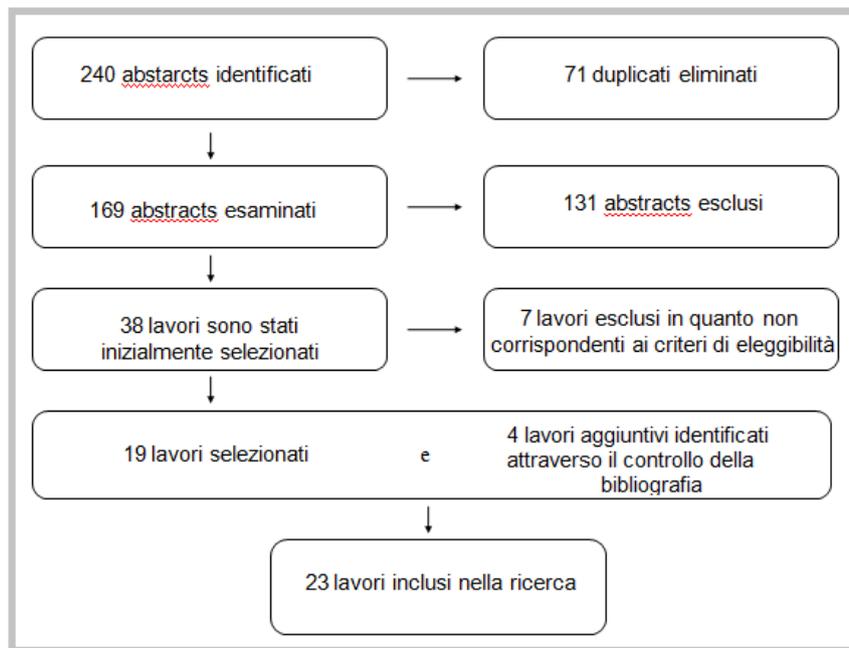
“(Alzheimer) AND (*nutritional status OR nutritional assessment OR MNA OR body composition OR BMI OR AMA*) AND (*psycho-functional status OR functional status OR functional assessment OR MMSE OR CDR OR GDS OR ADL OR IADL OR GAF OR CPRS OR CGI OR gait speed OR walking speed OR hand grip*)”.

In una prima fase, gli abstracts degli articoli individuati sono stati visionati e valutati indipendentemente da diversi ricercatori. La selezione dei lavori da considerare nella ricerca è stata successivamente discussa e concordata. Gli articoli sono stati quindi letti integralmente e giudicati per il rispetto dei requisiti di inclusione nella review. Sono stati infine analizzati i riferimenti bibliografici degli articoli selezionati, al fine di individuare eventuali altri studi non identificati dalla ricerca sistematica.

## **Risultati**

### ***Caratteristiche dei lavori selezionati***

Sono stati selezionati 169 abstract (risultati della ricerca sui database, dopo aver escluso i lavori presenti due volte), e da questi, sono stati scelti 38 lavori. Dopo una selezione più dettagliata, e il confronto tra gli autori, sono stati rimossi 19 lavori in quanto non rispettavano i criteri di inclusione. Considerando l'aggiunta di quattro lavori identificati dalla ricerca ottenuta dalle citazioni, sono stati considerati un totale di 23 articoli. La figura 4.1 mostra la sintesi del processo di selezione delle ricerche utilizzate nella review.



**Figura 4.1** - Sintesi del processo di selezione dei lavori utilizzati nella ricerca

Gli indicatori di stato nutrizionale utilizzati negli studi selezionati sono risultati essere: il Mini-Nutritional Assessment (MNA; (Guigoz et al., 1994)); l'indice di massa corporea (BMI); l'area muscolare del braccio (*Arm Muscle Area*; AMA). Per la valutazione dello stato cognitivo è stato utilizzato: il *Mini-Mental State Examination* (MMSE; (Folstein et al., 1975)); *Geriatric Depression Scale* (GDS-1; (Sheikh e Yesavage, 1986)) *Global Deterioration Scale, or Reisberg Scale* (GDS-2; (Reisberg et al., 1982)); *Comprehensive Psychopathological Rating Scale* (CPRS; (Asberg et al., 1978)); *Clinical Global Impression* (CGI; (Guy, 2000)). Per la valutazione dello stato funzionale sono stati utilizzati: il test *Activities of Daily Living* (ADL; (Katz et al., 1963)); *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL; (Katz, 1983)); per la valutazione della forza muscolare è stato utilizzato il test della forza della mano (Su et al., 1994). Per la valutazione dello stato di demenza sono stati utilizzati il *Clinical Dementia Rating* (CDR; (Morris, 1993)) e il *Global Assessment of Functioning* (GAF; (Jones et al., 1995)).

Nella tabella 4.1 vengono mostrate le caratteristiche generali degli studi selezionati.

Gli articoli inclusi nel lavoro di ricerca sono stati pubblicati a cominciare dal 1991, e la maggior parte di questi (69,9%) dal 2003. Le riviste maggiormente rappresentate sono risultate essere: *The Journal of Nutrition Health & Aging* (34,8%) e *Archives of Gerontology and Geriatrics* (13%).

Dei 23 studi analizzati, 18 (78,3%) sono stati realizzati in Europa, soprattutto in Francia (9) (Andrieu et al., 2001; Dumont et al., 2003; Gillette-Guyonnet et al., 2005; Guerin et al., 2009; Guerin et al., 2005; Guyonnet et al., 1998; Ousset et al., 2008; Soto et al., 2012; Vellas et al., 2005) e in Italia (4) (Coin et al., 2012; Riccio et al., 2007; Saragat et al., 2012; Spaccavento et al., 2009), e cinque (21,7%) negli Stati Uniti (Berlinger e Potter, 1991; Burns et al., 2010; Dvorak e Poehlman, 1998; White et al., 1998; White et al., 2004).

Nei lavori selezionati sono state utilizzate ricerche trasversali (26,1%) e ricerche longitudinali (73,9%), con periodi di studio che variavano dai sei mesi (Kamphuis et al., 2011; White et al., 2004) ai sei anni a mezzo (Guerin et al., 2009). La numerosità campionaria variava da 30 individui (Dvorak e Poehlman, 1998) a 660 individui (White et al., 1998).

Il rapporto tra i generi nei campioni analizzati ha mostrato una preponderanza delle donne (dal 50% al 100% del campione). In quattro studi non veniva specificato il genere del campione esaminato (Guerin et al., 2005; Guyonnet et al., 1998; Vellas et al., 2005).

Con la sola eccezione dei lavori di Saragat et al. (Saragat et al., 2012) e di Coin et al. (Coin et al., 2012), le analisi sui campioni sono state portate avanti per generi uniti.

Nella maggior parte degli studi (87%), la diagnosi di malattia di Alzheimer è stata valutata attraverso il criterio NINCDS-ADRDA (McKhann et al., 1984) frequentemente in associazione con il criterio DSM-IV (*American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, (American Psychiatric Association, 1994). Nello studio di Salvà et al. (Salvà et al., 2011) è stato utilizzato solamente il DSM-IV, mentre nei lavori di Berlinger e Potter (Berlinger e Potter, 1991) e Kamphuis et al. (Kamphuis et al., 2011) è stato impiegato solamente il test MMSE.

Nella maggior parte degli studi, per valutare il grado di demenza, è stato utilizzato il test MMSE (87%) e/o il CDR *scale* (21,7%). La maggior parte delle ricerche erano focalizzate su una probabile presenza di malattia di Alzheimer (39,1%); mentre tra le altre venivano considerati diversi stadi di avanzamento della malattia. Lo stadio preso in esame nella maggior parte delle ricerche è risultato il lieve moderato.

Gli indicatori psico-funzionali più frequentemente utilizzati negli studi selezionati sono risultati essere: ADL (78.3%), IADL (65.2%), NPI (34.8%), GDS-1 (17.4%), GDS-2 (17.4%).

I metodi per la valutazione dello stato nutrizionale più frequentemente utilizzati sono risultati essere il MNA (nel 79,3% delle ricerche) e l'antropometria, specialmente il peso e

il BMI (nel 78,2% delle ricerche). Gli studi sulla composizione corporea sono risultati meno numerosi (Burns et al., 2010; Coin et al., 2012; Dvorak e Poehlman, 1998; Saragat et al., 2012); le tecniche usate sono risultate la DXA (8,7% delle ricerche) e la bioimpedenziometria (8,7% delle ricerche).

Nella maggior parte degli studi (82,6%) l'aspetto maggiormente considerato è stato la relazione tra stato nutrizionale e stato cognitivo. I problemi psico-comportamentali o dello stato funzionale, anche se descritti in alcune ricerche, sono risultati meno frequentemente analizzati nel loro rapporto con lo stato nutrizionale (56,5% in entrambi i casi).



**Tabella 4.1** - Caratteristiche principali degli studi selezionati

Autore	Metodologia	Campionamento	N	Donne	Età (media ± d.s.)	Diagnosi	Indicatori nutizionali	Indicatori psico-funzionali
Andrieu et al., J Nutr Health Aging, 2001	Studio longitudinale (1 anno)	Soggetti domiciliati, Sud delle Francia (ELSA study)	318	67,2%	75,4±7,0	AD	MNA, antropometria, parametri biochimici	MMSE, IADL, ADL scala Cohen-Mansfield,
Berlinger ePotter, JAGS, 1991	Studio longitudinale (da 2 a 8 mesi)	Medical Center, Università del Nebraska (USA)	346	74,0%	78,0±7,0	Probabile AD	Antropometria	MMSE, CDR, ADL, IADL
Burns et al., Arch Neurol, 2010	Studio trasversale	Alzheimer and Memory Program, Università del Kansas (USA)	70	58,6%	74,9 ± 6,7	Stadio iniziale AD	Antropometria, FM e FFM (DXA)	MMSE, ADL, GDS Volume cerebrale, test performance fisica
Coin et al., J Nutr Health Aging, 2012	Studio trasversale	Clinica Geriatrica, Padova	82	71,0%	78,2±5,7	AD e demenza vascolare	MNA, BMI, FM, FFM, FFMI (BIA), parametri biochimici	MMSE, CDR, ADL, IADL, GDS-1, NPI-NH
Dumont et al., Rev Med Interne, 2003	Studio trasversale	16 ospedali francesi (REAL.FR study)	340	72,4%	77,5 ± 4,1	Probabile AD	MNA, antropometria	MMSE, ADAS-cog, NPI, ADL IADL
Dumont et al., J Nutr Health Aging, 2005	Studio longitudinale (1 anno)	Ospedale universitario Toulouse (ELSA study)	312	69,0%	75,4±6,7	Probabile AD	MNA, antropometria	ADL, IADL, MMSE, scala Cole, Scala Cohen-Mansfield, Scala Cornell
Dvorak ePoehlman, Neurology, 1998	Studio trasversale	General Clinical Research Center, Università del Vermont (USA)	30	57,0%	74,0±8,0	AD	Composizione corporea (DXA),apporto dietetico	MMSE
Gil-Gregorio et al., JNHA, 2003	Studio longitudinale (1 anno)	8 case di riposo (Spagna)	99	79,8%	86,5±6,1	AD da stato moderato a severo	MNA, antropometria, parametri biochimici	Scala Blessed, MMSE, NPI-NH
Guyonnet et al., Arch Gerontol Geriatr suppl, 1998	Studio longitudinale (1 anno)	Alzheimer's Disease Center, Toulouse (Francia)	76	NS	NS	AD	MNA, antropometria, parametri biochimici	MMSE, ADL, IADL, Scala Cornell, Scala Cohen-Mansfield

**Legenda** - AD: malattia di Alzheimer; d.s. : deviazione standard; NS: non specificato; FM: massa grassa; FFM, massa magra; DXA: densitometria a doppio raggio X; MNA: Mini Nutritional Assessment; BIA: Bioelectrical impedance analysis; BMI: indice di massa corporea; FFMI: indice di massa magra; MMSE: Mini Mental State Examination; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; ADL: Activities of Daily Living; GDS-1; Geriatric Depression Scale; CDR: Clinical Dementia Rating; ADAS-cog: The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; NPI-NH: The Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version; HDS: Hierarchic Dementia Scale; GDS-2: Global Deterioration Scale; CIRSG: Cumulative Illness Rating Scale; EBS: Eating Behavioral Scale; BIVA; Bioelectrical Impedance Vector Analysis.

**Tabella 4.1 - Caratteristiche principali degli studi selezionati**

Autore	Metodologia	Campionamento	N	Donne	Età (media ± d.s.)	Diagnosi	Indicatori nutizionali	Indicatori psico-funzionali
Gillette-Guyonnet et al., Am J Clin Nutr, 2000	Studio longitudinale	Alzheimer's Disease Center, Toulouse (France)	76	70.0%	75,2 ± 7,3	Probabile AD	MNA, antropometria, parametri biochimici, valutazione dietetica	MMSE, Scala Cornell, Agitation Inventory, Cohen-Mansfield, HDS, ADL, IADL, GDS-2
Gillette-Guyonnet et al., J Nutr Health Aging, 2005	Studio longitudinale (1 anno)	Francia (REAL.FR study)	486	70.6%	77,3±7,0	AD	MNA	MMSE, ADL, IADL, ADAS-cog, CDR, NPI, GDS-2
Guerin et al., J Nutr Health Aging, 2005	Studio longitudinale (1 anno)	Francia (REAL.FR study)	561	NS	77,1± 11,5	Probabile AD	MNA	MMSE, ADL, IADL, NPI, ADAS
Guerin et al., Clin nutr, 2009	Studio longitudinale (6,5 anni)	Diversi ospedali, Toulouse (farncia, ELSA study)	395	68.6%	75,4±6,7	Probabile AD	MNA, antropometria, analisi cliniche, indice nutrizionale, questionario dietetico	ADL, MMSE, IADL, Scala Cornell, GDS-2
Kamphuis et al., J Nutr Health Aging, 2011	Studio longitudinale (6 mesi)	Vari centri ospedalieri	212	50.0%	74,1 ± 7,2	AD stato moderato	Antropometria	MMSE, ADCS-ADL
Ousset et al., Alzheimer Dis Assoc Disord, 2008	Studio longitudinale (1 anno)	16 ospedali universitari francesi (REAL.FR study)	160	68.0%	75,7 ± 5,8	AD stato lieve	MNA, antropometria	MMSE, ADL, IADL, ADAS, NPI, CDR
Riccio et al., Arch Gerontol Geriatr Suppl, 2007	Studio longitudinale (1 anno e 2 mesi)	Clinica sant'Anna (Italia)	47	100%	83,7 ± 0,9	AD e altra demenza	MNA	MMSE, ADL, IADL, GDS, CIRS-G

**Legenda** - AD: malattia di Alzheimer; d.s. : deviazione standard; NS: non specificato; FM: massa grassa; FFM, massa magra; DXA: densitometria a doppio raggio X; MNA: Mini Nutritional Assessment; BIA: Bioelectrical impedance analysis; BMI: indice di massa corporea; FFMI: indice di massa magra; MMSE: Mini Mental State Examination; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; ADL: Activities of Daily Living; GDS-1; Geriatric Depression Scale; CDR: Clinical Dementia Rating; ADAS-cog: The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; NPI-NH: The Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version; HDS: Hierarchic Dementia Scale; GDS-2: Global Deterioration Scale; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale; EBS: Eating Behavioral Scale; BIVA; Bioelectrical Impedance Vector Analysis.

**Tabella 4.1** - Caratteristiche principali degli studi selezionati

Autore	Metodologia	Campionamento	N	Donne	Età (media ± d.s.)	Diagnosi	Indicatori nutrizionali	Indicatori psico-funzionali
Salva et al., J Nutr Health Aging, 2011	Studio longitudinale (1 anno)	Centro di riabilitazione per pazienti con malattia di Alzheimer (Spagna)	448	67.0%	79,4 ± 7,0	AD stato lieve moderato	MNA, antropometria, EBS	ADL, IADL, MMSE, CDR, NPI-Q, EBS
Saragat et al., J Nutr Health Aging, 2012	Studio trasversale	Ospedale SS. Trinità, Cagliari	83	65.1%	Uomini: 77,90 ± 6,50 Donne: 81,10 ± 5,53	AD stato lieve moderato	MNA, antropometria, composizione corporea (BIVA)	MMSE, GDS, ADL, IADL
Spaccavento et al., Arch Gerontol Geriatr, 2009	Studio trasversale	IRCCS Salvatore Maugeri Foundation, Bari; Università di Foggia	49	65.3%	73,89 ± 7,42	AD	MNA, antropometria	ADL, IADL, NPI, MBD
Soto et al., J. Alzheimers Dis, 2012	Studio longitudinale (4 anni)	Vari centri ospedalieri (REAL.FR study)	414	71.7%	78 ± 6,7	Probabile AD	MNA, antropometria	MMSE, ADL, NPI, BPSD, ADAS-cog
Vellas et al., J Nutr Health Aging, 2005	Studio longitudinale (1 anno)	Ospedale universitario, Toulouse (Francia)	523	NS	75,46 ± 6,6 (MNA ≥ 23,5) 77,15 ± 5,96 (MNA < 23,5)	AD lieve moderato	MNA, antropometria, parametri biologici	MMSE, ADAS-cog, ADL, IADL, GDS-2
White et al., JAGS, 1998	Studio longitudinale (6 anni)	21 Ospedali universitari (CERAD project, USA)	660	57%	Uomini: 71,0 ± 8,0 Donne: 72,0 ± 8,0	Probabile AD	Antropometria	CDR
White et al., J Am Med Dir Assoc, 2004	Studio longitudinale (6 mesi)	2 case di riposo, North Carolina (USA)	32	93.75%	84,4 ± 7,2 (gruppo con perita di peso) 83,9 ± 7,9 (gruppo con aumento di peso)	Probabile AD	Antropometria, questionario sulle abitudini alimentari, introito calorico medio	NPI-NH, attività fisica quotidiana

**Legenda** - AD: malattia di Alzheimer; d.s. : deviazione standard; NS: non specificato; FM: massa grassa; FFM, massa magra; DXA: densitometria a doppio raggio X; MNA: Mini Nutritional Assessment; BIA: Bioelectrical impedance analysis; BMI: indice di massa corporea; FFMI: indice di massa magra; MMSE: Mini Mental State Examination; IADL: Instrumental Activities of Daily Living; ADL: Activities of Daily Living; GDS-1; Geriatric Depression Scale; CDR: Clinical Dementia Rating; ADAS-cog: The Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive; NPI-NH: The Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version; HDS: Hierarchic Dementia Scale; GDS-2: Global Deterioration Scale; CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale; EBS: Eating Behavioral Scale; BIVA; Bioelectrical Impedance Vector Analysis



### ***Relazione tra stato nutrizionale, composizione corporea e stato cognitivo***

Nella tabella 4.2 viene mostrata la sintesi dei risultati ottenuti dall'analisi delle ricerche selezionate relativa alla relazione tra stato nutrizionale (MNA, antropometria, composizione corporea) e cognitivo (MMSE, CDR) nei pazienti affetti da malattia di Alzheimer.

Un'associazione di tipo positivo tra stato nutrizionale e cognitivo è stata quella più frequentemente rilevata ed è stata mostrata principalmente da ricerche che utilizzavano l'indicatore MNA (tabella 4.2). Anche l'assenza di associazione è risultata tuttavia comune, soprattutto quando è stata utilizzata l'antropometria (Burns et al., 2010; Coin et al., 2012; Dumont et al., 2005; Guyonnet et al., 1998; Ousset et al., 2008), mentre un'associazione negativa è stata trovata solo in due studi, dove le peggiori condizioni sono state osservate in individui con alti valori di BMI (Dumont et al., 2003), o interessati da obesità (Saragat et al., 2012). Gli studi in cui è stata trovata l'associazione e quelli dove non è stata trovata non differivano sistematicamente negli aspetti metodologici o nelle caratteristiche del campione, nella durata dello studio, nell'età media o dimensione del campione, nei valori dell'indicatore MMSE.

In particolare, le ricerche in cui è stato utilizzato il BMI come indicatore di stato nutrizionale hanno mostrato risultati contrastanti. Nel lavoro di Coin et al. (Coin et al., 2012) valori di BMI minori di 25 kg/m<sup>2</sup> sono stati considerati come un "campanello d'allarme" per il declino delle condizioni cognitive (valutate con l'indicatore MMSE). Nello studio di Dumont et al. ((Dumont et al., 2003); studio REAL-FR), ma non in quello realizzato dallo stesso Dumont nel 2005 (Dumont et al., 2005; studio ELSA), è stato osservato un veloce declino cognitivo nei pazienti con valori di BMI indicativi di sovrappeso. Nello studio di Saragat et al. (Saragat et al., 2012) i pazienti interessati da obesità (BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>) hanno mostrato di possedere un peggior stato cognitivo (valutato con l'indicatore MMSE).

Anche gli studi in cui sono state analizzate le caratteristiche di composizione corporea hanno fornito risultati tra loro poco coerenti. In particolare, nello studio di Burns et al. (Burns et al., 2010)), in cui veniva utilizzata la DXA, è stato osservato che la riduzione della massa magra può essere una diretta o indiretta conseguenza della situazione di disagio, o un'espressione del meccanismo che porterebbe insieme alla malattia di Alzheimer e alla condizione di sarcopenia (Burns et al., 2010). Nello studio di Coin et al. (Coin et al., 2012), dove è stata utilizzata la BIA, è stata osservata una correlazione

positiva tra la massa magra e l'indicatore MMSE. Nel lavoro di Saragat et al. (Saragat et al., 2012), in cui è stato utilizzato l'approccio bioimpedenziometrico vettoriale (BIVA classica), è stato rilevato che i pazienti con maggior deficit cognitivo, valutato con l'indicatore MMSE, mostravano proprietà bioelettriche alterate (angolo di fase minore e valori di R/H maggiori), indicativi di una minore massa muscolare. Al contrario, nel lavoro di Dvorak e Poehlman (Dvorak e Poehlman, 1998), nel quale è stata utilizzata la DXA, non sono state riscontrate differenze significative tra i pazienti e il campione di controllo.

Nella maggior parte degli studi in cui è stata rilevata un'associazione significativa, molti aspetti della malattia sono stati considerati connessi in maniera causale con la perdita di peso, denutrizione o sarcopenia (Burns et al., 2010; Coin et al., 2012; Gil Gregorio et al., 2003; Gillette-Guyonnet et al., 2005; Guerin et al., 2005; Salvà et al., 2011). Alcune ricerche, hanno invece considerato le relazioni dal lato opposto, riconoscendo un ruolo predittivo alla perdita di peso e alla denutrizione in relazione con il declino cognitivo (Ousset et al., 2008), con un rapido declino cognitivo (Dumont et al., 2005; Soto et al., 2012), con il rischio di ricovero in istituti specializzati (Andrieu et al., 2001), e con la mortalità (Gil Gregorio et al., 2003; White et al., 1998). Inoltre, nel lavoro di White et al., (White et al., 1998) è stato suggerito che “un aumento di peso può diminuire il rischio di mortalità nella malattia di Alzheimer”.

**Tabella 4.2** - Associazione tra stato nutrizionale, composizione corporea e stato cognitivo

<b>MNA</b>	Associazione positiva	Andrieu et al., 2001; Coin et al., 2012; Dumont et al., 2005; Gil-Gregorio et al., 2003; Guerin et al., 2005; Ousset et al., 2008; Riccio et al., 2007; Salvà et al., 2011; Vellas et al., 2005;
	Nessuna associazione	Dumont et al., 2003; Saragat et al., 2012; Spaccavento et al., 2009.
<b>Antropometria</b>	Associazione positiva	Coin et al., 2012; Gil-Gregorio et al., 2003; Gillette-Guyonnet et al., 2000; Gillette-Guyonnet et al., 2005; Soto et al., 2012; White et al., 1998.
	Nessuna associazione	Berlinger 1991; Burns et al., 2010; Dumont et al., 2005; Gillette et al., 1998; Ousset et al., 2008;
	Associazione negativa	Dumont et al., 2003; Saragat et al., 2012;
<b>Composizione corporea (massa grassa, massa priva di grasso, massa cellulare)</b>	Associazione positiva	Burns et al., 2010; Coin et al., 2012; Saragat et al., 2012;
	Nessuna associazione	Dvorak e Poehlman, 1998.

### **Relazione tra stato nutrizionale e stato psico-comportamentale e funzionale**

Gli studi sull'associazione tra stato nutrizionale e condizioni psico-comportamentali e/o condizioni funzionali sono risultati meno numerosi. Nella tabella tabella 4.3 viene mostrata la sintesi degli studi sull'associazione tra stato nutrizionale e psico-comportamentale, mentre la tabella 4.4 riguarda gli studi sull'associazione con lo stato funzionale.

L'associazione tra lo stato nutrizionale, valutato attraverso l'indicatore MNA (Gil Gregorio et al., 2003; Guerin et al., 2009; Guerin et al., 2005; Spaccavento et al., 2009) o l'antropometria (Gillette-Guyonnet et al., 2005; Gillette-Guyonnet et al., 2000; White et al., 2004) e gli indicatori psico-comportamentali (GDS-1, GDS-2, CGI, CPRS) è risultata positiva nella maggior parte dei casi, indicando maggiori problemi psico-comportamentali in individui con tendenza alla denutrizione. In alcuni casi tuttavia, l'associazione è risultata debole o assente. In soli due studi, gli individui con alti valori di BMI (Dumont et al., 2003), o interessati da obesità (Saragat et al., 2012) hanno mostrato maggiori deficit psico-comportamentali.

**Tabella 4.3 - Associazione tra stato nutrizionale e psico-comportamentale**

<b>MNA</b>	Associazione positiva	Gil-Gregorio et al., 2003; Guerin et al., 2005; Guerin et al., 2009; Spaccavento et al., 2009.
	Nessuna associazione	Saragat et al., 2012;
<b>Antropometria</b>	Associazione positiva	Gil-Gregorio et al., 2003; Gillette et al., 2005; Gillette-Guyonnet et al., 2000; White et al., 2004.
	Nessuna associazione	Andrieu et al., 2001; Coin et al., 2012; Gillette et al., 1998; Soto et al., 2012.
	Associazione negativa	Saragat et al., 2012.
<b>Composizione corporea (massa magra, massa priva di grasso, massa cellulare)</b>	Nessuna associazione	Burns et al., 2010; Saragat et al., 2012.

La relazione tra indicatori di stato nutrizionale e stato funzionale (tabella 4.4) è risultata nella maggior parte dei casi positiva, indicando meno problemi funzionali negli individui con un miglior stato nutrizionale. Gli altri studi non hanno rilevato un'associazione, e solo in un caso, in cui è stato utilizzato il BMI, l'associazione è risultata negativa (Saragat et al., 2012).

**Tabella 4.4 - Associazione tra stato nutrizionale e stato funzionale**

<b>MNA</b>	Associazione positiva	Andrieu et al., 2001; Gil Gregorio et al., 2003; Guerin et al., 2005; Vellas et al., 2005.
	Nessuna associazione	Ousset et al., 2008; Spaccavento et al., 2009.
<b>Antropometria</b>	Associazione positiva	Berlinger et al., 1991 (ADL); Gillette et al., 2005; Kamphuis et al., 2011.
	Nessuna associazione	Berlinger et al., 1991; Gil Gregorio et al., 2003; Gillette et al., 1998; Gillette et al., 2000.
	Associazione negativa	Saragat et al., 2012.
<b>Composizione corporea (massa magra, massa priva di grasso, massa cellulare)</b>	Associazione positiva	Saragat et al., 2012.
	Nessuna associazione	Burns et al., 2010.

### Discussione e considerazioni conclusive

Il monitoraggio dello stato nutrizionale consente il riconoscimento della malnutrizione ed il rischio di malnutrizione nei pazienti interessati da malattia di Alzheimer, e perciò permette l'introduzione di interventi terapeutici e nutrizionali. I metodi di routine per la valutazione dello stato nutrizionale in pazienti affetti da malattia di Alzheimer dovrebbero essere semplici e pratici da utilizzare, non invasivi, e appropriati sia per l'utilizzo in ambulatorio che nei pazienti allettati, anche quando indeboliti dal punto di vista fisico e cognitivo. L'indicatore MNA risponde ai requisiti sopra elencati ed è infatti considerato il metodo di riferimento per la valutazione dello stato nutrizionale nella popolazione senile (Morley et al., 1999). Può riconoscere la malnutrizione e il rischio di malnutrizione nei pazienti con alta accuratezza. Tuttavia non è applicabile nei pazienti con uno stato avanzato della malattia di Alzheimer a causa del grave declino cognitivo.

Gli strumenti antropometrici (peso, BMI, circonferenza della vita, rapporto vita fianchi) sono comunemente utilizzati e facili da applicare. Il BMI e la circonferenza della vita sono indicatori epidemiologici utilizzati nella valutazione dell'obesità (WHO, 2000) e dell'obesità addominale (Pouliot et al., 1994), rispettivamente. Tuttavia, hanno dei limiti nel riconoscimento delle variazioni di composizione corporea (Buffa et al., 2017).

L'analisi dello stato dell'arte ha mostrato che esiste una relazione tra il peggioramento dello stato nutrizionale e il declino cognitivo e psico-funzionale in pazienti interessati da malattia di Alzheimer. Nella maggior parte dei casi infatti l'associazione osservata è positiva (Andrieu et al., 2001; Coin et al., 2012; Dumont et al., 2005; Gil Gregorio et al., 2003; Gillette-Guyonnet et al., 2005; Gillette-Guyonnet et al., 2000; Guerin et al., 2005; Ousset et al., 2008; Riccio et al., 2007; Salvà et al., 2011; Soto et al., 2012; Vellas et al., 2005; White et al., 1998); in un minor numero di casi assente (Berlinger e Potter, 1991; Burns et al., 2010; Dumont et al., 2003; Dumont et al., 2005; Guyonnet et al., 1998;

Ousset et al., 2008; Saragat et al., 2012; Spaccavento et al., 2009) e raramente negativa (Dumont et al., 2003; Saragat et al., 2012). L'analisi dei risultati, soprattutto l'interpretazione delle discordanze, risulta, però, limitata dal fatto che gli indicatori più frequentemente utilizzati per la valutazione dello stato nutrizionale, come il MNA e gli indici antropometrici, non sono in grado di individuare le variazioni di composizione corporea.

Alcune differenze osservate tra risultati di diversi ricercatori potrebbero inoltre essere imputate proprio alle caratteristiche di composizione corporea. Gli anziani sono infatti caratterizzati da una maggiore quantità di massa grassa rispetto ai giovani adulti, per un dato valore di BMI (Baumgartner et al., 1995). La riduzione della massa priva di grassi connessa con la sarcopenia, e l'infiltrazione di grasso in quest'ultima, associata con la condizione di obesità sarcopenica, può risultare in una più alta percentuale relativa di massa grassa nella popolazione senile (Buffa et al., 2011). Per questa ragione, alcuni autori hanno suggerito l'utilizzo di diversi cut off del BMI per la popolazione senile (ANAES e Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé, 2003; Beck e Ovesen, 1998; Nutrition Screening Initiative et al., 2002; Sergi et al., 2005).

Luchsinger e Gustafson (Luchsinger e Gustafson, 2009) hanno inoltre suggerito che esistano differenti espressioni della relazione causa effetto durante il ciclo vitale e in relazione alla progressione della malattia.

È stata anche ipotizzata un'associazione descritta da una curva a U tra BMI e demenza, nella quale sia il sottopeso che l'obesità sono collegati con la demenza e la malattia di Alzheimer (Beydoun et al., 2008; Luchsinger e Gustafson, 2009). La parte destra della curva può essere collegata con il ruolo dell'alta adiposità nella parte centrale e finale del ciclo vitale. Lavori recenti sottolineano la rilevanza della tipologia e collocazione del tessuto adiposo (Gustafson, 2012), e ipotizzano una azione reciproca tra variabili metaboliche, stile di vita, e genotipo (Elias et al., 2012). La parte sinistra della curva può essere descrittiva della riduzione di massa muscolare. Anche in questo caso è ipotizzabile una relazione fisiologica tra denutrizione e malattia di Alzheimer; la riduzione di massa magra, collegata con sarcopenia e fragilità, può infatti giocare un ruolo nel declino psico-funzionale, come suggerito da Baumgartner et al. (Baumgartner et al., 1995). La perdita di peso e la denutrizione sono in effetti caratteristiche ben riconosciute della malattia di Alzheimer (Gillette-Guyonnet et al., 2007), che potrebbero anche precedere l'insorgenza della malattia (Barrett-Connor et al., 1996) Gillette-Guyonnet et al. (Gillette Guyonnet et al., 2007) hanno fornito un'esaustiva analisi dell'eziologia della perdita di peso, includendo

tra i fattori causali un inappropriato introito di cibo dovuto ad anoressia o a disturbi neuropsichiatrici, un alto dispendio di energia come conseguenza di alterazioni metaboliche e disturbi neuropsichiatrici. È stato inoltre mostrato che la denutrizione di per sé può avere un effetto sul declino cognitivo. Soto et al. (Soto et al., 2012) hanno studiato il collegamento tra la riduzione di massa grassa e la perdita di peso, e hanno ipotizzato che una possibile deficienza nei livelli di leptina potrebbe contribuire ad anomalie del sistema nervoso centrale e dello stato cognitivo (Lee, 2011).

La fisiologia dei processi che accompagnano la denutrizione nei pazienti con malattia di Alzheimer risulta di difficile definizione, in quanto lo stato nutrizionale viene valutato soprattutto con i valori di MNA o con indicatori non specifici della composizione corporea, come le variabili antropometriche, il peso, e il BMI. Inoltre, le analisi portate avanti senza considerare le differenze di genere nell'antropometria e nella composizione corporea e nelle relative variazioni legate all'età possono aver in parte influenzato i risultati talvolta discordanti osservati nella presente review. Per definire meglio le variazioni associate con la malattia di Alzheimer e per identificare i rischi associati con la malnutrizione, sarebbero necessari studi epidemiologici sulla composizione corporea progettati con un approccio olistico. Sarebbe inoltre utile combinare agli indicatori comunemente utilizzati per la valutazione dello stato nutrizionale l'analisi della composizione corporea (De Lorenzo et al., 2003; Nuttall, 2015).

Le più accurate metodologie per la valutazione della composizione corporea (densitometria, DXA, risonanza magnetica, tomografia computerizzata) sono impraticabili nelle applicazioni geriatriche di routine a causa del loro elevato costo e della loro scarsa portabilità. La BIVA specifica, considerata la facilità nell'utilizzo, la sicurezza, l'accuratezza e il basso costo, potrebbe essere considerata potenzialmente come metodo di riferimento per la misurazione della composizione corporea in pazienti affetti da malattia di Alzheimer.

## **4.2 Composizione corporea totale e segmentale, e diagnosi di sarcopenia in pazienti affetti da malattia di Alzheimer**

In questo capitolo è stata analizzata la composizione corporea totale e segmentale in un campione di pazienti con malattia di Alzheimer.

È stata utilizzata la BIVA specifica, sia totale, sia segmentale (limitatamente all'arto superiore), ed è stata analizzata la coerenza tra i risultati ottenuti con i due approcci. È stata inoltre studiata l'informazione fornita dalla BIVA in associazione con la forza della mano, nell'intento di sperimentare una nuova procedura per la diagnosi di sarcopenia. L'articolo è attualmente in fase di stesura (Mereu et al., in prep). Nella pubblicazione a firma di Buffa et al. (Buffa et al., 2014b) sono stati analizzati alcuni degli aspetti di questa ricerca, relativi alla sola analisi dell'impedenza corporea totale, di un minor numero di variabili correlate e in un campione di minore numerosità.

### **Introduzione**

La speranza di vita è aumentata in tutto il mondo e il mantenimento dello stato di salute nell'intero ciclo vitale, e in particolare nella popolazione senile, è un obiettivo socio-politico prioritario. Come indicato dall'agenda di ricerca sull'invecchiamento per il ventunesimo secolo (UNPoA/IAGG, 2007) "migliorare la salute e il benessere" della popolazione senile deve diventare una direzione privilegiata di ricerca. In particolare, lo stato nutrizionale e le azioni per il suo miglioramento sono riconosciuti come obiettivi di ricerca specifici.

Le variazioni di massa e di composizione corporea caratteristiche dell'invecchiamento fisiologico (Baumgartner, 2000; Buffa et al., 2011; Donini et al., 2011; Morley e Silver, 1988; Woodrow, 2009), insieme a fattori di natura psicologica, sociale e culturale (Ahmed e Haboubi, 2010)), risultano spesso associate a condizioni disfunzionali, come la sarcopenia (Morley et al., 2001) e l'obesità sarcopenica (Baumgartner, 2000), e possono esporre gli anziani al rischio di malnutrizione proteico-energetica (Protein-Energy Malnutrition, PEM; (Morley, 1998)). La condizione di PEM a sua volta accentua la perdita di massa muscolare, a causa della riduzione delle riserve energetiche e della sintesi di proteine muscolari (Cuthbertson et al., 2005), contribuisce alla perdita di forza e funzionalità muscolare (Chevalier et al., 2008; Johansson et al., 2009; Norman et al., 2011), può condurre alla fragilità (Ferrucci et al., 2004; Fried et al., 2001) e può avere un ruolo importante nello sviluppo di patologie geriatriche.

Le alterazioni della composizione corporea e dello stato nutrizionale in età senile possono avere un ruolo anche nello sviluppo di vari tipi di demenza (Beydoun et al., 2008). Nella malattia di Alzheimer, come illustrato nel paragrafo 4.1, queste variazioni sono collegate sia con l'insorgenza, sia con la progressione della malattia (Burns et al., 2010; Coin et al., 2012). La perdita di peso è infatti presente negli stadi iniziali della malattia (Belmin et al., 2007; Gillette-Guyonnet et al., 2007; White et al., 1998), talvolta anche prima della diagnosi, per diventare comune nella progressione (Belmin et al., 2007; Gillette-Guyonnet et al., 2007; Saragat et al., 2012; White et al., 1998). È solitamente associata con il fenomeno della malnutrizione proteico energetica (Cuthbertson et al., 2005) e con la diminuzione della massa muscolare scheletrica (Belmin et al., 2007). Studi epidemiologici mostrano che le alterazioni dello stato nutrizionale sono associate a variazioni nello stato cognitivo (Buffa et al., 2014b; Gustafson, 2012; Shahar et al., 2013), e funzionale (Buffa et al., 2014b). Anche un eccesso di peso può rappresentare un fattore del peggioramento delle condizioni nei malati di Alzheimer. Infatti, alti livelli di massa grassa durante l'età adulta sono risultati associati con l'insorgenza della malattia (Luchsinger e Gustafson, 2009).

La natura delle relazioni e dei fattori causali non sono completamente definite a causa della complessità fenomenologica della malattia di Alzheimer, delle variazioni fisiologiche di composizione corporea e dei cambiamenti dei fattori di rischio durante il ciclo vitale.

La comprensione di queste relazioni richiederebbe innanzitutto un'accurata definizione delle variazioni di composizione corporea. Risulterebbe in particolare interessante valutare la diffusione della sarcopenia.

La diagnosi di sarcopenia si basa sulla contestuale presenza di bassa massa muscolare e di almeno una delle due condizioni di bassa funzionalità fisica e bassa forza muscolare (Cruz-Jentoft et al., 2010).

La forza muscolare viene valutata sulla base della forza della mano, mentre i test *Short Physical Performance Battery* (SPPB) e *Usual gait speed* e *Get-up-and-go test* (TGUG) sono utilizzati per valutare la funzionalità fisica (Cruz-Jentoft et al., 2010). Il test SPPB valuta la capacità di equilibrio (Guralnik et al., 1994), il test Usual Gait Speed riconosce la relazione tra la velocità di camminata e la forza muscolare degli arti inferiori (Buchner et al., 1996), e il test TGUG valuta l'equilibrio dinamico (Mathias et al., 1986).

Le tecniche suggerite per la valutazione della massa muscolare sono la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica, la densitometria a doppio raggio X (DXA), la

valutazione del potassio corporeo (Cruz-Jentoft et al., 2010). Nella pratica clinica, per ragioni di praticità, viene ammesso l'uso della DXA, della BIA e dell'antropometria (Cruz-Jentoft et al., 2010).

La BIVA specifica (Buffa et al., 2014a) con la sua accuratezza, praticità di esecuzione, non invasività, può costituire un'alternativa interessante ed essere utilizzata per la valutazione della composizione corporea e della massa muscolare in particolare (Buffa et al., 2014a). La BIVA specifica segmentale potrebbe risultare particolarmente adeguata all'uso nella popolazione senile, in special modo nei pazienti con malattia di Alzheimer, per la sua maggiore facilità di utilizzo rispetto alla totale. Infatti, l'applicazione degli elettrodi solo sull'arto superiore permette di utilizzare la tecnica anche su pazienti con difficoltà di movimento, o con specifici problemi agli arti inferiori, come ad esempio gli affetti da insufficienza venosa, che utilizzano fasce elastiche compressive.

L'obiettivo di questa ricerca è stato quello di analizzare le caratteristiche di composizione corporea totale e segmentale in pazienti anziani con malattia di Alzheimer in stato lieve moderato e verificare se i dati forniti dalla BIVA specifica totale siano in accordo con quelli forniti dall'approccio segmentale. È stata inoltre analizzata la relazione tra la composizione corporea e lo stato cognitivo e funzionale, la relazione tra le componenti bioelettriche segmentali e totali e la forza della mano, e sono state considerate congiuntamente queste ultime informazioni per sperimentare una nuova procedura di diagnosi della sarcopenia.

## **Materiali e metodi**

### ***Il campione***

Per lo studio è stato analizzato un campione composto da 134 italiani (50 uomini e 84 donne) affetti da malattia di Alzheimer in stato lieve moderato (CDR1 e 2), selezionati nel reparto di Geriatria, dell'ospedale SS Trinità, ASL 8, di Cagliari. L'età media del campione era di  $78,3 \pm 6,3$  anni per gli uomini e di  $81,4 \pm 6,5$  anni per le donne. Il campione rappresenta un'estensione del campione di 70 individui (27 uomini e 43 donne) analizzato nello studio di Buffa et al. (Buffa et al., 2014b).

Il campione di controllo risulta composto da 135 individui italiani sani (64 uomini e 71 donne), con età media di  $77,3 \pm 5,3$  anni per gli uomini e  $80,4 \pm 5,5$  anni per le donne. Le informazioni relative al campione di controllo derivano dai lavori di ricerca di Saragat (Tesi di Dottorato, 2011-2012), Sanna (Tesi di Laurea, 2003-2004), Mereu (Tesi di Laurea, 2008-2009).

I criteri di esclusione utilizzati per la ricerca sono stati: disabilità fisica, scompensi cronici (patologie tumorali, III-IV classe di scompensi cardiaci, problemi gastrointestinali cronici, insufficienza renale o epatica, supporto nutrizionale).

In accordo con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, aggiornata nel 2013 (Hellmann et al., 2014), tutti i pazienti o i loro familiari sono stati informati riguardo il protocollo sperimentale della ricerca e hanno consentito, attraverso la firma del modulo sul consenso informato, alla partecipazione allo studio. Il progetto di ricerca è stato approvato dal comitato etico della ASL 8 di Cagliari (numero di protocollo: PG/2014/21461).

### ***Rilevazioni***

Sono state rilevate diverse variabili antropometriche (statura, peso, perimetro della vita, perimetro del braccio, perimetro del polpaccio) ed è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI;  $\text{kg}/\text{m}^2$ ). La statura è stata rilevata con un antropometro ad asta professionale (Holtain Limited, Harpenden anthropometer) con accuratezza 1 mm, il peso con una bilancia meccanica portatile (Seca, gmbh & co., modello 7621019004) con accuratezza 0,1 kg, e le circonferenze con nastro metrico antropometrico (con accuratezza 1 mm). Le rilevazioni sono state effettuate da operatori esperti in accordo con le procedure standard (Lohman et al., 1988).

La forza della mano è stata misurata con un dinamometro idraulico (modello: *Hydraulic Hand Dynamometer della Sahean Corporation, MSD Europe bvba-Belgium*).

Lo strumento è costituito da un display nel quale sono presenti due lancette che segnalano il valore (in kg o libbre) raggiunto nella rilevazione durante lo sforzo. Una delle due lancette rimane ferma sul punto massimo di sforzo raggiunto per agevolare la lettura dell'operatore. Successivamente si riporta sullo zero attraverso una piccola manopola posta al centro del display per poter effettuare la rilevazione successiva. Lo strumento è dotato di una impugnatura regolabile in base alle dimensioni della mano del soggetto a cui viene somministrato il test. Il test è di semplice somministrazione. Si mostra brevemente al soggetto partecipante la procedura da seguire. Secondo i dati in letteratura i migliori risultati si ottengono quando il soggetto effettua il test in piedi (Kozicka e Kostka, 2016). Il soggetto si trova, con le spalle dritte e il gomito flesso a 90 gradi senza nessuna rotazione dell'ulna (Kozicka et al., 2016). Lo strumento viene impugnato dal soggetto con la mano dominante e sostenuto dall'operatore in modo tale che il peso dello strumento non influenzi negativamente la prestazione (Hillman et al., 2005). Il soggetto stringe quindi con

la massima forza l'impugnatura dello strumento per 1-2 secondi (Kozicka e Kostka, 2016) e il valore viene letto sul display dello strumento. La prova è ripetuta per due volte (Santos-Eggimann et al., 2009) con la mano dell'arto dominante.

Le variabili bioelettriche (resistenza e reattanza) sono state rilevate con un impedenziometro monofrequenza che applica una corrente di 50 kHz e 800  $\mu$ A (modello BIA 101, Akern, Firenze, Italia) (NIH, 1996). È stata applicata la BIVA specifica (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) descritta nel capitolo 1.

La presenza della malattia è stata diagnosticata in accordo con i criteri NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke, and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) e il livello dello stato di demenza è stato valutato attraverso la scala CDR (*Clinical Dementia Rating*).

Lo stato cognitivo è stato valutato al momento delle rilevazioni, utilizzando il test MMSE, (*Mini Mental State Examination*; (Folstein et al., 1975)); lo stato psicologico è stato rilevato attraverso il test GDS (*Geriatric Depression Scale*; (Sheikh e Yesavage, 1986)); lo stato funzionale è stato valutato attraverso il test ADL (*Activities of Daily Living*; (Katz et al., 1963)).

Per la valutazione dello stato nutrizionale è stato utilizzato anche il test MNA (*Mini nutritional assessment*; (Guigoz et al., 1994)).

La nuova procedura di applicazione della BIVA specifica per la valutazione della sarcopenia è stata effettuata sulla base dei bassi valori dell'angolo di fase, individuabili anche graficamente in base alla posizione sulle ellissi di tolleranza, e della forza muscolare (valutata attraverso il test della forza della mano), utilizzando i valori soglia proposti da Lauretani et al. (Lauretani et al., 2003).

### ***Analisi statistiche***

I valori bioelettrici specifici sono stati calcolati utilizzando il software *SpecificBIVA* ([www.specifibiva.unica.it](http://www.specifibiva.unica.it)).

Le variabili antropometriche e bioelettriche dei pazienti sono state confrontate con quelle del campione di controllo attraverso l'analisi ANOVA a due vie, considerando l'effetto del genere e dello stato di salute (presenza o meno della malattia di Alzheimer). Le differenze tra le medie dei valori di impedenza sono state valutate attraverso il test  $T^2$  di Hotelling.

Per ogni variabile dello stato psico-funzionale e nutrizionale i valori dei pazienti e del campione di controllo sono stati confrontati attraverso il test *t* di Student.

L'associazione tra le variabili bioelettriche e la forza della mano è stata calcolata utilizzando il coefficiente di correlazione di Pearson.

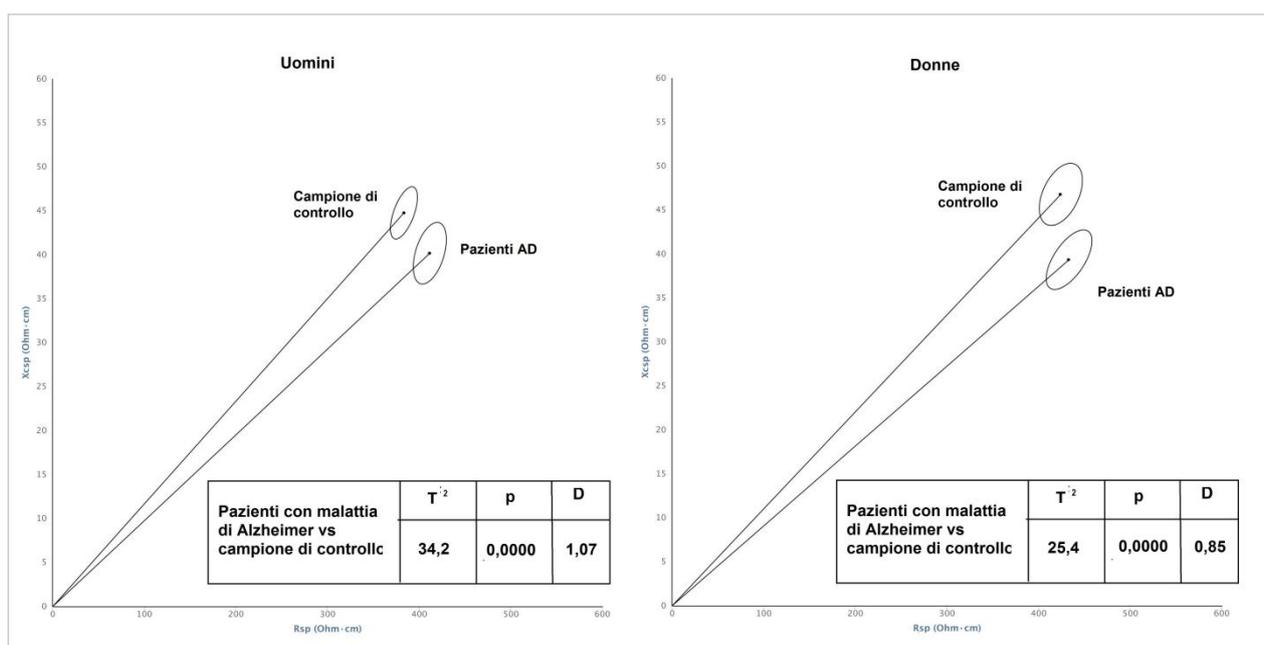
## Risultati

Nella tabella 4.5 vengono mostrate le statistiche descrittive e i confronti tra le variabili antropometriche e bioelettriche nel campione di individui affetti da malattia di Alzheimer e nel campione di controllo.

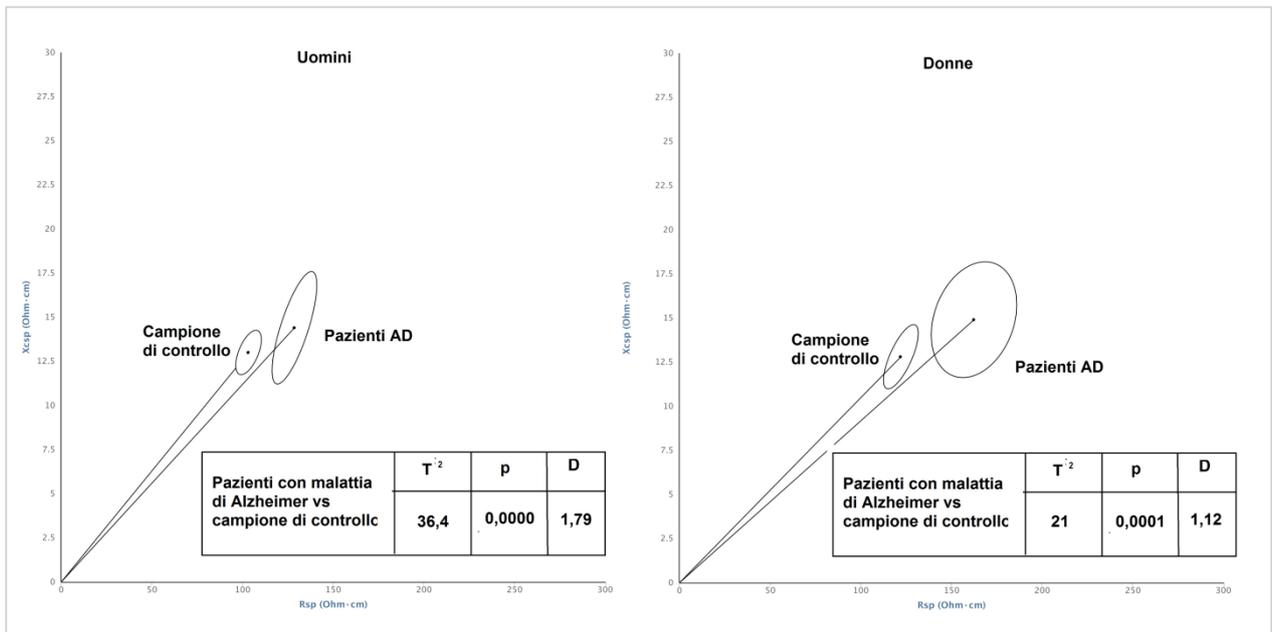
Sia nel campione di pazienti, sia nel controllo sono state osservate differenze significative dovute al dimorfismo sessuale per il peso, la statura, le circonferenze e la forza della mano. Anche le variabili bioelettriche sono risultate in parte diverse nei due generi, con valori della resistenza specifica e dell'impedenza totali e segmentali più bassi negli uomini che nelle donne. La forza della mano è risultata sempre maggiore negli uomini.

Nel confronto con il campione di controllo, i pazienti hanno mostrato, in entrambi i generi, valori di peso, statura, circonferenze, BMI simili, fatta eccezione per la circonferenza del polpaccio, che è risultata maggiore nei pazienti (tabella 4.5).

I valori bioelettrici specifici sia totali che segmentali dei pazienti di entrambi i generi sono risultati caratterizzati da un angolo di fase più basso e valori di impedenza e resistenza specifiche più alte rispetto al campione di controllo (tabella 4.5). La tendenza può essere apprezzata visivamente nella figura 4.2 e 4.3.



**Figura 4.2** – Ellissi di confidenza del campione di pazienti con malattia di Alzheimer e del campione di controllo



**Figura 4.3** – Ellissi di confidenza delle variabili bioelettriche segmentali del campione con malattia di Alzheimer e del campione di controllo

**Tabella 4.5** - Statistiche descrittive e confronti tra il campione di pazienti affetti da malattia di Alzheimer e il campione di controllo

	Uomini		Donne		F condizione	F genere	F condizione x genere
	Alzheimer	Controllo	Alzheimer	Controllo			
	Media ± d.s.	Media ± d.s.	Media ± d.s.	Media ± d.s.			
<b>Peso</b>	78,3 ± 6,3	77,3 ± 5,3	56,8 ± 10,9	58,1 ± 13,9	0,107	68,942 **	0,313
<b>Statura</b>	161,2 ± 6,7	162,0 ± 5,7	146,1 ± 6,3	147,7 ± 6,1	2,401	363,700 **	0,303
<b>Circonferenza braccio</b>	27,4 ± 2,8	27,9 ± 3,1	26,8 ± 4,0	26,3 ± 4,0	0,007	6,4 **	1,291
<b>Circonferenza vita</b>	95,9 ± 9,6	96,7 ± 9,4	85,6 ± 11,1	87,6 ± 14,9	1,004	46,4 **	0,175
<b>Circonferenza polpaccio</b>	36,8 ± 3,7	34,4 ± 3,1	34,5 ± 2,9	32,6 ± 3,2	28,902 **	25,705 **	0,636
<b>BMI</b>	26,7 ± 3,8	26,4 ± 3,3	26,7 ± 5,2	26,5 ± 5,5	0,246	0,001	0,330
<b>Fase</b>	5,2 ± 1,3	6,2 ± 1,3	4,8 ± 1,3	6,0 ± 1,5	44,786 **	3,475	0,140
<b>Zsp</b>	413,4 ± 55,1	385,7 ± 50,7	435,0 ± 91,7	426,8 ± 72,6	4,076 *	12,451 **	1,216
<b>Rsp</b>	411,3 ± 55,0	383,1 ± 50,3	433,0 ± 91,3	424,0 ± 72,5	4,430 *	12,521 **	1,188
<b>Xcsp</b>	40,2 ± 9,7	44,8 ± 10,1	39,3 ± 12,4	46,8 ± 10,9	19,402 **	0,193	1,047
<b>Fase seg</b>	6,2 ± 2,6	6,9 ± 1,1	5,2 ± 3,2	6,2 ± 1,8	4,020 *	3,84 *	0,153
<b>Zsp segm</b>	129,5 ± 19,9	104,0 ± 13,6	163,3 ± 48,0	122,7 ± 23,4	32,439 **	20,402 **	1,700
<b>Rsp segm</b>	128,5 ± 20,1	103,2 ± 13,5	162,3 ± 48,1	122,0 ± 3,2	31,911 **	20,513 **	1,667
<b>Xcsp segm</b>	14,4 ± 5,2	13,0 ± 2,4	14,9 ± 6,7	12,8 ± 4,4	3,242	0,023	0,134
<b>Forza mano</b>	20,8 ± 7,4	34,4 ± 12,2	11,5 ± 4,3	11,5 ± 4,3	41,348 **	50,460 **	2,659

**Legenda** - Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; Zsp; impedenza specifica; segm: segmentale: d.s.: deviazione standard.

La forza della mano non è risultata correlata con nessuna delle variabili bioelettriche totali e segmentali e con nessuna delle variabili antropometriche rilevate (tabella 4.6).

**Tabella 4.6** – Correlazione tra la forza della mano e le variabili bioelettriche totali e segmentali

	Uomini		Donne	
	Forza mano		Forza mano	
	r	p	r	p
Rsp	-0,12	0,317	0,025	0,853
Xcsp	0,068	0,571	-0,046	0,737
Phase	-0,025	0,834	-0,074	0,589
Zsp	-0,123	0,307	0,024	0,863
Rsp segm	0,173	0,48	0,108	0,571
Xcsp segm	-0,136	0,579	-0,111	0,558
Phase segm	-0,188	0,44	-0,263	0,16
Zsp segm	0,165	0,499	0,106	0,578

**Legenda** - Rsp: resistenza specifica; Xcsp: reattanza specifica; Zsp; impedenza specifica; segm: segmentale; d.s.: deviazione standard

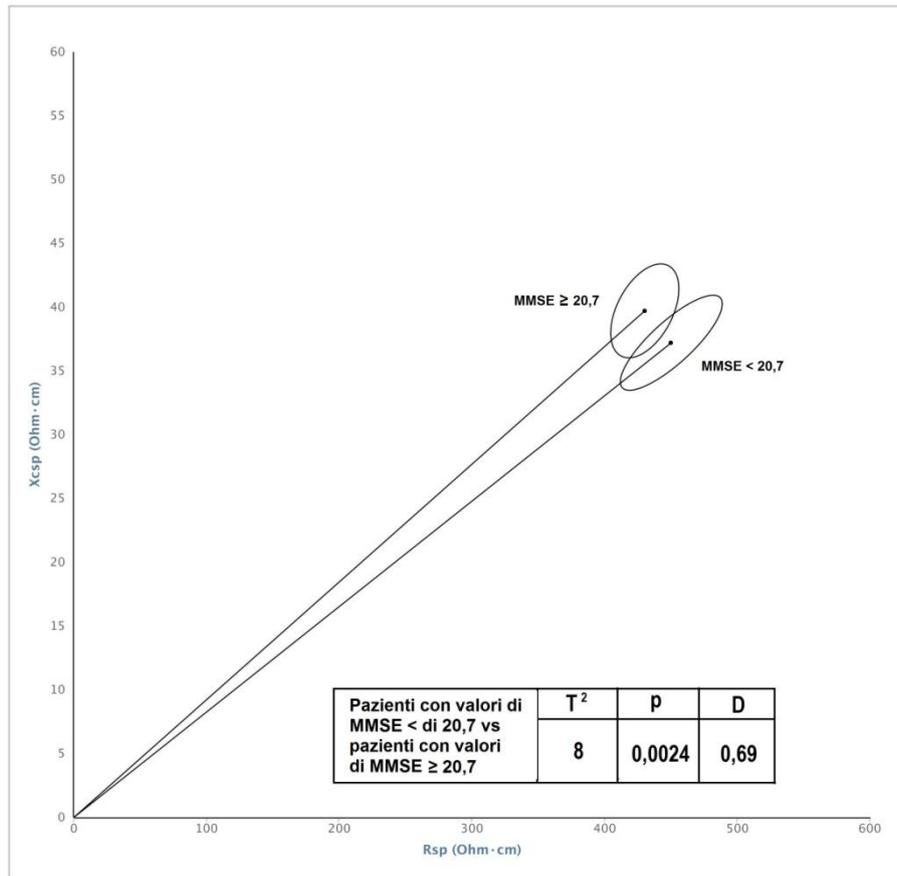
I pazienti hanno mostrato valori degli indicatori psico-funzionali sempre inferiori rispetto al campione di controllo (tabella 4.7). Nelle donne, ma non negli uomini, le caratteristiche bioelettriche variano in accordo con lo stato cognitivo, ma non con lo stato psicologico e funzionale. Le pazienti con una peggiore condizione cognitiva, cioè con valori dei test MMSE al di sotto della mediana, hanno infatti mostrato un angolo di fase minore ( $p=0,011$ ) (figura 4.4).

Il valore medio del test MNA è risultato mediamente indicativo di uno stato nutrizionale nella norma nei pazienti (al limite di rischio di malnutrizione donne), inferiore rispetto a quello del campione di controllo (tabella 4.7).

**Tabella 4.7** - Statistiche descrittive e confronti delle caratteristiche nutrizionali, cognitive e funzionali del campione di pazienti con Alzheimer e il campione di controllo

	Uomini				t	Donne				t
	Alzheimer		Sani			Alzheimer		Sane		
	media	d.s.	media	d.s.		media	d.s.	media	d.s.	
MNA	24,62	±3,513	27,57	±2,186	-4,496***	23,88	±3,603	25,79	±2,890	-3,092**
MMSE	19,07	±5,614	25,29	±2,706	-6,183***	19,30	±4,702	22,98	±3,826	-4,488***
ADL	5,11	±1,629	5,92	±0,493	-2,817**	4,38	±1,879	5,83	±0,570	-4,895***
GDS	1,69	±2,287	2,38	±1,934	-1,049	2,38	±2,397	3,39	±3,214	-1,284

**Legenda** – d.s.: deviazione standard; MNA: Mini Nutritional Assessment; MMSE: Mini mental State Examination; ADL: Activities of Daily Living; GDS: Geriatric Depression Scale



**Figura 4.4** – Confronto tra pazienti con valori di MMSE sopra e sotto la mediana

Nella figura 4.5 sono messi in evidenza (rombi rossi) i casi che presentavano sia una bassa massa muscolare (posizionati sul lato destro dell'ellisse, esternamente all'ellisse del 75%), sia bassi valori di forza della mano. Tali individui sono verosimilmente affetti da sarcopenia.

### **Discussione e considerazioni conclusive**

Dall'analisi dei risultati ottenuti è emerso che i pazienti con malattia di Alzheimer in stadio lieve moderato mostrano differente composizione corporea, ma valori di BMI e MNA simili rispetto al campione di controllo. I valori bioelettrici specifici dei pazienti presentano, in entrambi i generi, un basso angolo di fase (indicativo di una riduzione della massa muscolare) e maggiori valori del vettore di impedenza e della resistenza specifica (indicativi di una maggiore quantità relativa di massa grassa percentuale). Questi risultati sono coerenti con il lavoro di Buffa et al. (Buffa et al., 2014b), dove i valori bioelettrici specifici dei pazienti sono stati confrontati con i valori di riferimento proposti per la popolazione senile sana italiana (Saragat et al., 2014). Infatti i vettori bioelettrici erano per

lo più localizzati nella parte superiore dell'ellisse di tolleranza specifica, indicativa di un'alta quantità relativa di massa grassa percentuale (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013), e nella parte destra, indicativa di alti valori del rapporto dell'acqua extra-intracellulare (Buffa et al., 2013a), di una ridotta massa priva di grassi (Marini et al., 2013), ridotta massa muscolare in particolare (Buffa et al., 2013a; Saragat et al., 2014). Tali caratteristiche bioelettriche sono indicative di una possibile condizione di obesità sarcopenica (Marini et al., 2012). Dall'analisi della variabilità interna campionaria è emerso che il peggioramento cognitivo (valutato con il test MMSE) è associato con una diminuzione della massa magra (minore angolo di fase). Anche in altre ricerche sono stati osservati risultati simili, ovvero basse funzioni cognitive associate con una condizione di obesità sarcopenica (Levine e Crimmins, 2012; Saragat et al., 2012).

La mancanza di relazione tra BMI (indicatore non specifico per la valutazione della composizione corporea; (Buffa et al., 2017) e del declino cognitivo è stata precedentemente osservata nel lavoro di Burns et al., (Burns et al., 2010). Tuttavia può essere possibile che l'associazione tra lo stato cognitivo e il BMI possa risultare percepibile solo in uno stato avanzato di demenza, come osservato in altri studi (Coin et al., 2012; Wirth et al., 2011).

I pochi studi sulla composizione corporea che sono stati condotti in pazienti affetti da malattia di Alzheimer mostrano risultati coerenti con quelli della presente ricerca e in particolare che i pazienti sono caratterizzati da una riduzione della massa magra, valutata con la DXA (Burns et al., 2010; Coin et al., 2012) o con la BIVA classica (Cova et al., 2017; Saragat et al., 2012). Alcuni autori (Auyeung et al., 2008; Cova et al., 2017) (hanno trovato risultati simili in pazienti con altri tipi di demenza o problemi cognitivi, mentre altri (Wirth et al., 2011) hanno osservato una riduzione della massa magra solo in soggetti con disfunzioni cognitive severe.

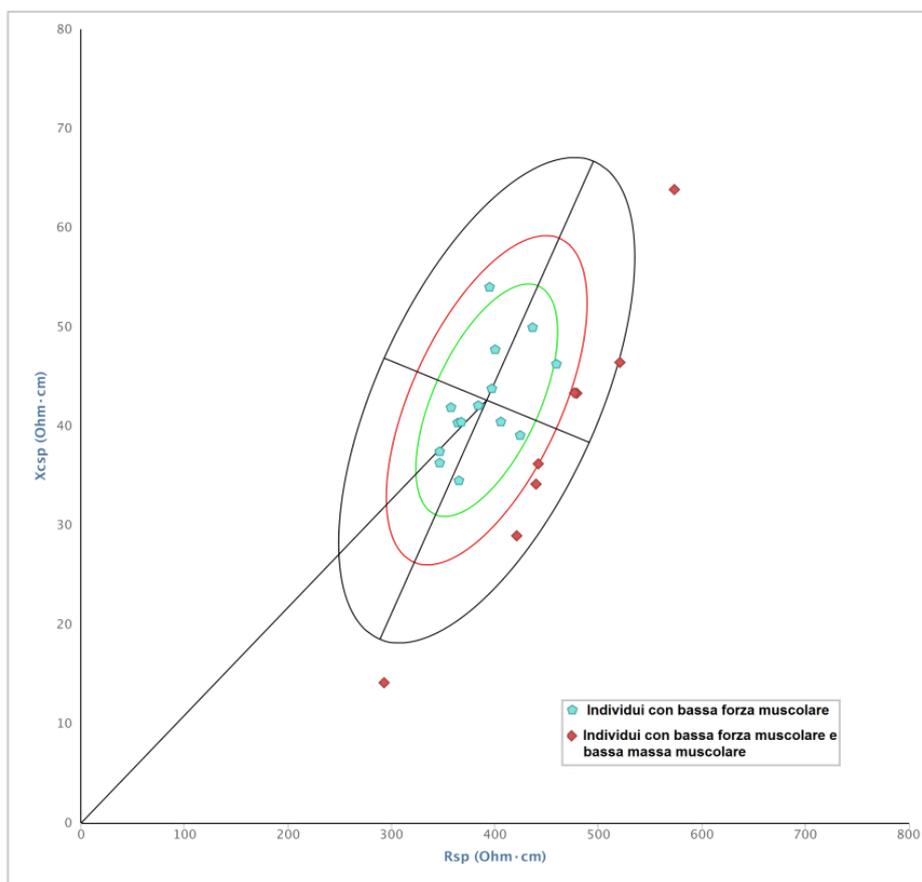
I risultati dell'approccio segmentale sono risultati coerenti con quelli della composizione corporea totale in entrambi i generi. Anche con la BIVA segmentale è stato infatti rilevato un angolo di fase minore (minore massa muscolare) e valori di resistenza specifica e del vettore di impedenza specifico maggiori (maggiore massa grassa percentuale).

Non risulta documentata in letteratura l'analisi della composizione corporea segmentale in pazienti con Alzheimer. La coerenza tra l'approccio totale e segmentale è stata tuttavia già verificata in ricerche sulla popolazione giovane sana (Ohta et al., 2017) e in sovrappeso (Ohta et al., 2017), adulta sana (Ling et al., 2011; Shafer et al., 2009), senile (Kim e Kim,

2013) e in campioni di individui affetti da diverse patologie (Codognotto et al., 2008; Nescolarde et al., 2008a; Nescolarde et al., 2008b; Piccoli et al., 1994a).

L'analisi dei risultati sulla relazione tra la massa (valutata con la BIVA specifica) e la forza muscolare (valutata con il test della forza della mano) ha mostrato che le due variabili non sono correlate, né nell'approccio totale, né in quello segmentale. In realtà è già stato osservato che le componenti dinamiche della forza muscolare (forza, potenza, attivazione) sono caratterizzate da relazioni non lineari con la massa (Goodpaster et al., 2006; Janssen et al., 2004). Nell'anziano, in particolare, per quanto la debolezza muscolare sia associata con il declino della massa muscolare e possa essere definita come una riduzione della forza, o "joint torque" volontaria (Cesari et al., 2012), la sua correlazione con le dimensioni del muscolo è minore di quanto sia in un adulto o un giovane. La ridotta massa muscolare non è quindi un parametro sufficiente per spiegare la riduzione della forza muscolare (Clark e Manini, 2008 ; Janssen et al., 2004). Infatti, coerentemente, in funzione delle diverse informazioni fornite dalle due variabili, per la diagnosi della sarcopenia è necessaria la presenza di un indicatore di riduzione di massa contestuale alla riduzione della forza o della funzionalità (Cruz-Jentoft et al., 2010).

Nel campione di pazienti con malattia di Alzheimer, è stato possibile individuare casi che presentavano sia una bassa massa muscolare, sia bassi valori di forza della mano. La diagnosi di sarcopenia è stata così effettuata in modo relativamente rapido e affatto invasivo. Una procedura diagnostica alternativa / integrativa avrebbe potuto essere realizzata sulla base di test di funzionalità, che però non sono facilmente applicabili nei pazienti con malattia di Alzheimer.



**Figura 4.5** – Distribuzione dei valori bioelettrici del campione maschile con malattia di Alzheimer in cui vengono messe in evidenza le caratteristiche di forza muscolare

In conclusione, nella presente ricerca è stato confermato che i pazienti affetti da malattia di Alzheimer in stadio lieve moderato presentano caratteristiche di composizione corporea peculiari, con una minore massa magra e una più alta quantità relativa di massa grassa rispetto al campione di riferimento. Tali caratteristiche espongono i pazienti al rischio di sarcopenia e obesità sarcopenica. Inoltre è stato mostrato che i risultati dell'approccio segmentale sono coerenti con quello totale. Il risultato è di rilevante importanza pratica, in quanto l'applicazione degli elettrodi solo sull'arto superiore semplifica il rilevamento sperimentale, diminuendo ulteriormente l'invasività, già bassa, della BIVA specifica. L'approccio segmentale risulta quindi promettente per valutare la composizione corporea in una casistica di soggetti affetti da gravi difficoltà motorie e cognitive, come spesso accade tra gli anziani e tra i pazienti con malattia di Alzheimer in particolare. Inoltre, è stato mostrato che la BIVA specifica (totale o segmentale), in associazione con il test della forza della mano, potrebbe consentire la diagnosi di sarcopenia.

Per aumentare le possibilità di applicazione della metodologia, sarebbe utile e opportuno definire valori di riferimento per la BIVA segmentale, che attualmente non sono disponibili in letteratura.

## Conclusioni

La presente tesi è stata articolata in due ambiti principali: una prima parte di natura metodologica e una seconda applicativa.

Nella prima parte sono stati affrontati diversi aspetti legati alla migliore definizione metodologica della bioimpedenziometria vettoriale specifica (BIVA specifica; Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) nella valutazione della composizione corporea e dello stato nutrizionale.

Gli indicatori più utilizzati nella valutazione dello stato nutrizionale, come l'indice di massa corporea (*Body Mass Index*, BMI; WHO, 2000), presentano il vantaggio della semplicità di utilizzo e facilità di confronto dei dati, ma non sono in grado di riconoscere le variazioni di composizione corporea.

Le tecniche più accurate per l'analisi della composizione corporea (come le tecniche per immagine) non risultano utilizzabili su larga scala, a causa della loro complessità procedurale, dell'alto costo, e in alcuni casi, dell'alta invasività.

La BIVA specifica rappresenta una valida alternativa, in quanto ha dimostrato di riconoscere le variazioni di composizione corporea in modo accurato (Buffa et al., 2013a; Marini et al., 2013) e, grazie alla sua non invasività, economicità e facilità di utilizzo, si presta ad essere utilizzata anche in ambito epidemiologico.

Lo studio metodologico è iniziato con l'analisi dello stato dell'arte sull'uso delle tecniche impedenziometriche vettoriali nella valutazione della composizione corporea. Successivamente sono stati confrontati i risultati forniti dal BMI e dalla BIVA specifica. Sono state quindi discusse le maggiori informazioni fornite dalla BIVA specifica rispetto a quelle fornite dall'angolo di fase, che viene spesso utilizzato come unico indicatore di composizione corporea. Inoltre, sono stati proposti i valori di riferimento bioelettrici specifici per la popolazione giovane adulta del bacino occidentale del Mediterraneo.

La parte di natura metodologica ha previsto anche la validazione di un nuovo strumento ottico elettronico (SkanLab), a basso costo, portatile e non invasivo, per la valutazione del volume dell'arto superiore. Infatti, l'analisi delle variazioni di volume in associazione con la BIVA specifica possono fornire ulteriori informazioni sull'analisi della composizione corporea in ambito clinico, nutrizionale o sportivo.

Di seguito vengono riassunte le principali conclusioni raggiunte.

- Dall'analisi dello stato dell'arte sull'utilizzo delle tecniche bioimpedenziometriche vettoriali nella valutazione della composizione corporea è emerso che la BIVA specifica è in grado di riconoscere le variazioni di massa grassa percentuale e massa priva di grassi (paragrafo 2.1; (Buffa et al., 2014a)). La BIVA classica non si è invece rivelata in grado di riconoscere le differenze di composizione corporea, ma si è confermata utile per valutare lo stato di idratazione e lo stato nutrizionale. La BIVA, sia classica che specifica, è stata applicata efficacemente in molte ricerche in ambito clinico e nella popolazione senile. Altri ambiti di potenziale interesse, e per il momento poco esplorati riguardano le applicazioni di medicina sportiva.
  
- È stato dimostrato che la BIVA specifica riconosce le variazioni di composizione corporea non individuate dal BMI e fornisce quindi maggiori informazioni sullo stato nutrizionale (paragrafo 2.2; Buffa et al., 2017). È stato ad esempio mostrato che la BIVA rileva la condizione di *Normal Weight Obesity*, cioè una condizione di normopeso secondo i cut-off di BMI, in cui è presente un eccesso di massa grassa percentuale (superiore ai cut-offs indicativi di obesità).  
L'analisi congiunta delle variazioni di composizione corporea e dei vettori impedenziometrici specifici ad esse associati ha consentito di definire meglio le modalità di interpretazione della rappresentazione grafica della BIVA specifica (paragrafo 2.2; Buffa et al., 2017). È stato confermato che valori crescenti di massa grassa percentuale (FM%) e indice di massa magra (FFMI) portano i vettori bioelettrici a localizzarsi verso il polo superiore dell'ellisse di tolleranza. È stato inoltre mostrato che i vettori bioelettrici di gruppi con uguale FM%, ma valori crescenti di FFMI, mostrano una migrazione del vettore verso la parte sinistra dell'ellisse, parallela all'asse minore, mentre i gruppi di individui con uguale FFMI, ma valori crescenti di FM%, mostrano una migrazione verso la parte destra dell'ellisse, parallela all'asse maggiore.
  
- È stato mostrato che la BIVA specifica, che utilizza congiuntamente la resistenza e la reattanza, ovvero l'angolo di fase e l'impedenza, fornisce maggiori informazioni sulle variazioni di composizione corporea rispetto all'utilizzo del solo angolo di fase, come spesso avviene in letteratura (paragrafo 2.3; Mereu et al., 2016). È stata portata a dimostrazione la casistica di gruppi che presentano uguale angolo di fase,

ma diverso (crescente) vettore impedenziometrico, e diversa (crescente) massa grassa percentuale.

- Sono stati realizzati i nuovi valori di riferimento specifici per la popolazione giovane adulta italo-spagnola (paragrafo 2.4; (Ibáñez et al., 2015)). I valori bioelettrici specifici di riferimento precedentemente proposti per la popolazione giovane adulta statunitense e per la popolazione senile sana italiana sono infatti risultati inadeguati.
- È stato validato uno strumento ottico elettronico per la valutazione del volume dell'arto superiore (SkanLab), utilizzando come sensore di acquisizione la Kinect Sensor® (capitolo 3; Buffa et al., 2015). Lo strumento, che presenta un costo molto inferiore rispetto agli altri metodi fisici avanzati, ha mostrato elevata accuratezza e affidabilità, sia nella misura del volume dell'arto superiore, sia nella misura del volume di oggetti inanimati. La stima delle variazioni del volume, in associazione con la BIVA specifica, può risultare utile in diversi ambiti applicativi, come ad esempio nella valutazione del linfedema e nella medicina sportiva.

Nella seconda parte della ricerca, di natura applicativa, è stata utilizzata la BIVA specifica per la valutazione della composizione corporea totale e segmentale in un campione di popolazione senile con malattia di Alzheimer, studiandone anche la relazione con indicatori di forza muscolare (valutata con la forza della mano) e di stato psico-funzionale, e le potenzialità come indicatore di sarcopenia. La ricerca si è basata sull'analisi preliminare dello stato dell'arte sulle relazioni tra stato nutrizionale e declino cognitivo.

Di seguito, una sintesi delle principali conclusioni raggiunte.

- L'analisi dello stato dell'arte (paragrafo 4.1; Mereu et al., 2015) ha mostrato che l'eziogenesi e la progressione della malattia di Alzheimer sono strettamente associate con le variazioni dello stato nutrizionale. Lo studio della composizione corporea attraverso tecniche di facile utilizzo, come l'impedenziometria e la BIVA in particolare, è importante per poter definire la natura di tali variazioni.
- L'uso della BIVA specifica in un campione di pazienti con malattia di Alzheimer ha mostrato che i pazienti possiedono caratteristiche peculiari di composizione corporea, presentando maggiori quantità relativa di massa grassa percentuale e

minore massa magra rispetto al campione di controllo (paragrafo 4.2; (Buffa et al., 2014b)). Inoltre, i pazienti con uno stato cognitivo più compromesso presentano una tendenza più accentuata verso la riduzione della massa muscolare.

- L'approccio della BIVA specifica segmentale ha mostrato risultati coerenti con quelli della BIVA specifica totale (paragrafo 4.2; Mereu et al., in prep.a). Il risultato è di notevole, potenziale, utilità pratica in quanto l'approccio segmentale è proceduralmente molto più semplice del totale, e risulta così ancor meno invasivo della BIVA specifica totale. Tale caratteristica è particolarmente interessante per le applicazioni nella popolazione senile, e in special modo in quella con demenza.
- Lo studio della variabilità nella forza muscolare (valutata con il test della forza della mano) e nella massa muscolare (valutata con la BIVA specifica) dei pazienti con malattia di Alzheimer ha mostrato che le due tecniche potrebbero venire efficacemente utilizzate per la diagnosi di sarcopenia (paragrafo 4.2; Mereu et al., in prep.b). Le due variabili non sono infatti tra loro associate e forniscono i due criteri diagnostici indipendenti necessari per la diagnosi, così come raccomandato dalle linee guida indicate dal “*The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP, the Sarcopenia Working Group)*”.

In sintesi, i risultati della ricerca di tesi hanno consentito di definire meglio e di potenziare la funzionalità metodologica della BIVA specifica, sperimentando alcune applicazioni e ponendo le basi per l'utilizzo in diversi ambiti. In particolare, l'approccio della BIVA specifica segmentale e la possibilità di diagnosi di sarcopenia risultano particolarmente adeguate per la valutazione dello stato nutrizionale e di salute della popolazione senile. Le prospettive di ricerca includono inoltre l'applicazione dello strumento SkanLab nella valutazione delle variazioni di volume in pazienti con linfedema e l'applicazione della BIVA specifica, anche in associazione con SkanLab, in atleti di diverse discipline sportive.

La BIVA specifica ha ricevuto numerose manifestazioni di interesse. Dal 2013, sono stati numerosi i *visiting scientists*, provenienti da diversi Paesi, che hanno frequentato il Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, per periodi anche prolungati e grazie a finanziamenti delle loro università, allo scopo di apprendere l'uso della BIVA specifica. Nell'agosto 2017 è inoltre prevista una Summer school (*Nutritional status within life-cycle and among populations: anthropometric and body composition methods of assessment*) finanziata dall'Università di Cagliari, da Sardegna Ricerche e dalla Regione Sardegna, in

cui saranno effettuate lezioni teoriche e laboratori pratici sull'utilizzo della BIVA specifica. Grazie alla rete di ricercatori che si sta costruendo può essere nel futuro possibile ampliare le potenzialità di applicazione della tecnica, attraverso la realizzazione di progetti di ricerca comuni e la costituzione di basi dati e valori di riferimento di uso internazionale.

## Ringraziamenti

Desidero ringraziare la Professoressa Elisabetta Marini per il suo costante aiuto, la sua pazienza, i suoi consigli, la sua disponibilità e professionalità dimostrata in ogni momento.

Ringrazio le mie colleghe e amiche Ornella e Patrizia con le quali ci siamo supportate, sopportate, e anche molto divertite in questi bellissimi anni.

Un grazie speciale va alla mia collega, ma soprattutto amica, Valeria Succa, per il suo preziosissimo aiuto nel lavoro, nei momenti belli e in quelli di maggiore difficoltà.

Ringrazio i miei genitori, i miei fratelli, le mie cognate e mio cognato, e in particolar modo Alessandro, per avermi sostenuto e sopportato in questo percorso di grandi soddisfazioni ma anche di grandi sacrifici e momenti di sconforto. Ringrazio la mia nonnina sempre in pensiero perché mi stanco troppo, e che mi chiede sempre: “ma tu non finisci mai studiare?”.

Ringrazio il mio amico Paolo Lussu per l'aiuto nella realizzazione di SkanLab e per avermi permesso di utilizzare nella tesi le immagini create da lui.

Ringrazio Roberto Buffa per il suo prezioso aiuto.

Ringrazio Sandro Piludu per il suo supporto tecnico.

Un grazie vorrei dedicarlo anche a Filippo Di Todaro con il quale ho condiviso parte della mia ricerca, e che purtroppo non è più qui con noi.

Ringrazio la spin-off dell'Istituto Nazionale di Astrofisica (POEMA S.r.l.) per la collaborazione nella realizzazione di SkanLab.

Ringrazio poi tutte le persone a cui voglio bene e che mi vogliono bene, che mi hanno accompagnato in questo percorso.

La presente tesi è stata prodotta durante la frequenza del corso di dottorato in Biologia e Biochimica dell'Uomo e dell'Ambiente dell'Università degli Studi di Cagliari, a.a. 2013/2017 - XXVIII ciclo, con il supporto di una borsa di studio finanziata con le risorse del P.O.R. SARDEGNA F.S.E. 2007-2013 - Obiettivo competitività regionale e occupazione, Asse IV Capitale umano, Linea di Attività I.3.1 “Finanziamento di corsi di dottorato finalizzati alla formazione di capitale umano altamente specializzato, in particolare per i settori dell'ICT, delle nanotecnologie e delle biotecnologie, dell'energia e dello sviluppo sostenibile, dell'agroalimentare e dei materiali tradizionali”.

## Bibliografia

- Adriaenssens N, Buyl R, Lievens P, Fontaine C, Lamote J. Comparative study between mobile infrared optoelectronic volumetry with a Perometer and two commonly used methods for the evaluation of arm volume in patients with breast cancer related lymphedema of the arm. *Lymphology*. 2013;46(3):132-143
- Ahmed T, Haboubi N. Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. Review. *Clin Interv Aging*. 2010;5:207-216
- Akesson HO. A population study of senile and arteriosclerotic psychoses. *Hum Hered*. 1969;19(5):546-566
- Aloisi D, Cantelli PL, Mingardi L. determinazione del volume dell'arto, confronto tra misurazione perimetrale e volumetria ad acqua. *Minerva Cardioang*. 1999;47:494-495
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 1994:4th ed
- Anderson LJ, Erceg DN, Schroeder ET. Utility of multifrequency bioelectrical impedance compared with dual-energy x-ray absorptiometry for assessment of total and regional body composition varies between men and women. *Nutr Res*. 2012;32(7):479-485
- Andreoli A, Scalzo G, Masala S, Tarantino U, Guglielmi G. Body composition assessment by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Radiol Med*. 2009;114(2):286-300
- Andrieu S, Reynish W, Nourhashemi F, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, Albarede JL, Vellas B. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow-up. *J Nutr Health Aging*. 2001;5(2):113-117
- Antoni G, Marini E, Curreli N, Tuveri V, Comandini O, Cabras S, Gabba S, Madeddu C, Crisafulli A, Rinaldi AC. Energy expenditure in caving. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170853
- Armer JM, Stewart BR. A comparison of four diagnostic criteria for lymphedema in a post-breast cancer population. *Lymphat Res Biol*. 2005;3(4):208-217
- Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1978;271:5-27
- Auyeung TW, Kwok T, Lee J, Leung PC, Leung J, Woo J. Functional decline in cognitive impairment-the relationship between physical and cognitive function. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):167-173
- Azzari G, Goulden ML, Rusu RB. Rapid characterization of vegetation structure with a Microsoft Kinect sensor. *Sensors (Basel)*. 2013;13(2):2384-2398
- Baldwin CE, Paratz JD, Bersten AD. Body Composition Analysis in Critically Ill Survivors: A Comparison of Bioelectrical Impedance Spectroscopy Devices. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;36(3):306-305

- Barbieri D, Zaccagni L, Cogo A, Gualdi-Russo E. Body composition and somatotype of experienced mountain climbers. *High Alt Med Biol.* 2012;13(1):46-50
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. Review. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005a;8:311-317
- Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson NJ. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005b;82(1):49-52
- Barrett-Connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiederholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44:1147-1152
- Barufaldi LA, Conde WL, Schuch I, Duncan BB, Castro TG. Bioelectrical impedance values among indigenous children and adolescents in Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública.* 2011;30(1):39-45
- Bassey EJ. Longitudinal changes in selected physical capabilities: muscle strength, flexibility and body size. *Age Ageing.* 1998;27(3):12-6
- Bassey EJ, Harries UJ. Normal values for handgrip strength in 920 men and women aged over 65 years, and longitudinal changes over 4 years in 620 survivors. *Clin Sci (Lond).* 1993;84(3):331-337
- Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;904:437-448
- Baumgartner RN, Heymsfield S, Roche AF. Human body composition and the epidemiology of chronic disease. *Obes Res.* 1995;3(1):73-95
- Beck AM, Ovesen L. At which body mass index and degree of weight loss should hospitalized elderly patients be considered at nutritional risk? *Clin. Nutr.* 1998;17(5):195-198
- Behnke ARJr, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. Body weight divided by volume as an index of obesity. 1942. *Obes Res.* 1995;3(3):295-300
- Belmin J. Practical guidelines for the diagnosis and management of weight loss in Alzheimer's disease: a consensus from appropriateness ratings of a large expert panel. Expert Panel and Organisation Committee. *J Nutr Health Aging.* 2007;11:33-37
- Berlinger WG, Potter JF. Low Body Mass Index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc.* 1991;39(10):973-978
- Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2008;9:204-218
- Bland JM, Altman DG. Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res.* 1999;8:135-160

- Bland JM, Altman DG. Agreement between methods of measurement with multiple observations per individual. *J Biopharm Stat.* 2007;17(4):571-582
- Bohannon RW. Muscle strength: clinical and prognostic value of hand-grip dynamometry. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015;18(5):465-470
- Böhm A, Heitmann BL. The use of bioelectrical impedance analysis for body composition in epidemiological studies. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:79-85
- Boland R, Adams R. Development and evaluation of a precision forearm and hand volumeter and measuring cylinder. *J Hand Ther.* 1996;9(4):349-358
- Bonnechère B, Sholukha V, Jansen B, Omelina L, Rooze M, Van Sint Jan S. Determination of repeatability of kinect sensor. *Telemed J E Health.* 2014;20(5):451-453
- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:309-16
- Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Piccoli A, Müller MJ. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:60-68
- Bosy-Westphal A, Mast M, Eichhorn C, Becker C, Kutzner D, Heller M, Muller MJ. Validation of air-displacement plethysmography for estimation of body fat mass in healthy elderly subjects. *Eur J Nutr.* 2003;42(4):207-216
- Bracco D, Thiébaud D, Chioléro RL, Landry M, Burckhardt P, Schutz Y. Segmental body composition assessed by bioelectrical impedance analysis and DEXA in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1996;81(6):2580-2587
- Bray GA, DeLany JP, Harsha DW, Volaufova J, Champagne CM. Body composition of African American and white children: a 2-year follow-up of the BAROC study. *Obes Res.* 2001;9(10):605-621
- Bronhara B, Piccoli A, Pereira JC. Fuzzy linguistic model for bioelectrical impedance vector analysis. *Clin Nutr.* 2012;31(5):710-716
- Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? Review. *Int J Nurs Pract.* 2006;12(2):110-108
- Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing.* 1996;25(5):386-391
- Budziareck MB, Pureza Duarte RR, Barbosa-Silva MC. Reference values and determinants for handgrip strength in healthy subjects. *Clin Nutr.* 2008;27(3):357-362
- Buffa R, Floris G, Lodde M, Cotza M, Marini E. Nutritional status in the healthy longeval population from Sardinia (Italy). *J Nutr Health Aging.* 2010;14(2):97-102

- Buffa R, Baali A, Lahmam A, Amor H, Zouini M, Floris G, Racugno W, Domínguez-Bello MG, Marini E. Assessment of nutritional status in the Amazigh children of Amizmiz (Azgour Valley, High Atlas and Morocco). *J Trop Pediatr*. 2009a;55(6):406-408
- Buffa R, Floris G, E M. Bioelectrical Impedance Vector Analysis in the assessment of nutritional status in the elderly. *Nutr Ther Metabol*. 2009b;27:175-182
- Buffa R, Floris G, Marini E. Bioelectrical impedance vector in pre and postmenarcheal females. *Nutrition*. 2002;18(6):474-478
- Buffa R, Floris G, Marini E. Migration of the bioelectrical impedance vector in healthy elderly subjects. *Nutrition*. 2003;19(11-12):917-921
- Buffa R, Floris G, Putzu P, Marini E. Body composition variations in ageing. *Coll Antropol*. 2011;35(1):259-265
- Buffa R, Mereu E, Comandini O, Ibanez ME, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for the assessment of two-compartment body composition. *Eur J Clin Nutr*. 2014a;68(11):1234-1240
- Buffa R, Mereu E, Lussu P, Succa V, Pisanu T, Buffa F, Marini E. A new, effective and low-cost three-dimensional approach for the estimation of upper-limb volume. *Sensors (Basel)*. 2015;15(6):12342-12357
- Buffa R, Mereu E, Putzu P, Mereu RM, Marini E. Lower lean mass and higher percent fat mass in patients with Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2014b;58C:30-33
- Buffa R, Mereu E, Succa V, Latini V, Marini E. Specific BIVA recognizes variation of body mass and body composition: Two related but different facets of nutritional status. *Nutrition*. 2017;35:1-5
- Buffa R, Mereu RM, Putzu PF, Floris G, Marini E. Bioelectrical impedance vector analysis detects low body cell mass and dehydration in patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(10):823-827
- Buffa R, Saragat B, Cabras S, Rinaldi AC, Marini E. Accuracy of specific BIVA for the assessment of body composition in the United States population. *Plos One*. 2013a;8(3):e58533
- Buffa R, Saragat B, Succa V, Ruggiu R, Carboni L, Putzu PF, Marini E. Elderly subjects with type 2 diabetes show altered tissue electrical properties. *Nutrition*. 2013b;29:132-137
- Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol*. 2010;67(4):428-433
- Calderita LV, Bandera JP, Bustos P, Skiadopoulos A. Model-based reinforcement of Kinect depth data for human motion capture applications. *Sensors (Basel)*. 2013;13(7):8835-8855
- Carlesimo GA, Caltagirone C, Gainotti G. The Mental Deterioration Battery: normative data, diagnostic reliability and qualitative analyses of cognitive impairment. The Group for the Standardization of the Mental Deterioration Battery. *Eur Neurol*. 1996;36(6):378-384

Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejada A, González Islas DG, Rodríguez García WD, Santillán Díaz C, Gutiérrez Rodríguez AE, Vázquez Durán M, Keirns Davies C. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition* 2012;28:866-891

Cereda E. Mini nutritional assessment. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012;15(1):29-41

Cesari M, Fielding RA, Pahor M, Goodpaster B, Hellerstein M, Van Kan GA, Anker SD, Rutkove S, Vrijbloed JW, Isaac M, Rolland Y, M'rini C, Aubertin-Leheudre M, Cedarbaum JM, Zamboni M, Sieber CC, Laurent D, Evans WJ, Roubenoff R, Morley JE, Vellas B. International Working Group on Sarcopenia. Biomarkers of sarcopenia in clinical trials-recommendations from the International Working Group on Sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012;3(3):181-190

Chevalier S, Saoud F, Gray-Donald K, Morais JA. The physical functional capacity of frail elderly persons undergoing ambulatory rehabilitation is related to their nutritional status. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(10):721-726

Chumlea WC, Baumgartner RN, Roche AF. Specific resistivity used to estimate fat-free mass from segmental body measures of bioelectric impedance. *Am J Clin Nutr Hosp*. 1998;48(1):7-15

Clark BC, Manini TM. Sarcopenia/dynapenia. Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 63(8):829-834

Codognotto M, Piazza M, Frigatti P, Piccoli A. Influence of localized edema on whole-body and segmental bioelectrical impedance. *Nutrition*. 2008;24(6):569-574

Coin A, Veronese N, De Rui M, Mosele M, Bolzetta F, Girardi A, Manzato E, Sergi G. Nutritional predictors of cognitive impairment severity in demented elderly patients: The key role of BMI. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(6):553-556

Cole KS. Electric impedance of suspensions of arbacia eggs. *J Gen Physiol*. 1928;12(1):37-54

Cole KS, Cole RH. Dispersion and Absorption in Dielectrics I. Alternating Current Characteristics. *The Journal of Chemical Physics*. 1941;9(4)

Cole KS, Guttman RM. Electric impedance of the frog egg. *J Gen Physiol*. 1942;25(5):765-775

Colín-Ramírez E, Orea-Tejada A, Castillo-Martínez L, Montaña-Hernández P, Sánchez-Ramírez A, Pineda-Juárez JA, Rebollar-González V. Malnutrition syndrome, but not body mass index, is associated to worse prognosis in heart failure patients. *Clinical Nutrition*. 2011;30:753-758

Cook TS, Couch G, Couch TJ, Kim W, Boonn WW. Using the Microsoft Kinect for patient size estimation and radiation dose normalization: proof of concept and initial validation. *J Digit Imaging*. 2013;26(4):657-662

Costa PT, Williams TF, Albert MS, Butters NM, Folstein MF, Gilman S, Gurland BJ, Gwyther LP, Heyman A, Kaszniak AM, IR K, Lanska D, Levy LL, Lombardo NE, Orr-

- Rainey NK, Phillips LR, Storandt M, Tangalos EG, Wykle ML. Early identification of Alzheimer's disease and related dementias. *Am Fam Physician*. 1997;55(4):1303-1314
- Cova I, Pomati S, Maggiore L, Forcella M, Cucumo V, Ghiretti R, Grande G, Muzio F, Mariani C. Nutritional status and body composition by bioelectrical impedance vector analysis: A cross sectional study in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171331
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M. European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423
- Cuk I, Pajek MB, Jakse B, Pajek J, Pecek M. Morphologic bilateral differences of top level gymnasts. *Int. J. Morphol*. 2012;30(1):110-114
- Currier DP. *Elements of research in physical therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins. 1990:
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, Wackerhage H, Taylor PM, Rennie MJ. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005;19(3):422-424
- De Lorenzo A, Bertini I, Candeloro N, Iacopino L, Andreoli A, Van Loan MD. Comparison of different techniques to measure body composition in moderately active adolescents. *Br J Sports Med*. 1998;32(3):215-219
- De Lorenzo A, Deurenberg P, Pietrantuono M, Di Daniele N, Cervelli V, Andreoli A. How fat is obese? *Acta Diabetol*. 2003;40(1):s254-s257
- De Palo T, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L, Di Iorio B, Mignozzi M, Vienna A, Conti G, Penza R, Piccoli A. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition*. 2000;16(6):417-24
- Deltombe T, Jamart J, Recloux S, Legrand C, Vandebroek N, Theys S, Hanson P. Reliability and limits of agreement of circumferential, water displacement, and optoelectronic volumetry in the measurement of upper limb lymphedema. *Lymphology*. 2007;40(1):26-34
- Dempster P, Aitkens S. A new air displacement method for the determination of human body composition. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(12):1692-1697
- Deurenberg P, Deurenberg-Yap M, Guricci S. Asians are different from Caucasians and from each other body mass index/fat per cent relationship. The international association for the Study of Obesity. *Obes Rev*. 2002;3:141-146
- Deurenberg P. Limitations of the bioelectrical impedance method for the assessment of body fat in severe obesity. *Am J Clin Nutr*. 1996;64:449S-452S
- Deurenberg P, Andreoli A, Borg P, Kukkonen-Harjula K, de Lorenzo A, van Marken Lichtenbelt WD, Testolin G, Vigano R, Vollaard N. The validity of predicted body fat

percentage from body mass index and from impedance in samples of five European populations. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(11):973-979

DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):500-515

Dittmar M. Reliability and variability of bioimpedance measures in normal adults: effects of age, gender, and body mass. *Am J Phys Anthropol.* 2003;122:361-370

Dittmar M, Reber H. New equations for estimating body cell mass from bioimpedance parallel models in healthy older Germans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011;281(5):1005-1014

Donini LM, Dominguez LJ, Barbagallo M, Savina C, Castellaneta E, Cucinotta D, Fiorito A, Inelmen EM, Sergi G, Enzi G, Cannella C. Senile anorexia in different geriatric settings in Italy. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(9):775-781

Dumont C, Voisin T, Nourhashemi F, Andrieu S, Koning M, Vellas B. Predictive factors for rapid loss on the mini-mental state examination in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2005;9(3):163-167

Durnin JV, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. *Br J Nutr.* 1974;32(1):77-97

Dvorak RM, Poehlman ET. Appendicular skeletal muscle mass, physical activity, and cognitive status patients with Alzheimer's disease. *Neurology.* 1998;51:1386-1390

Dylke ES, Ward LC, Kilbreath SL. Standardized approach to lymphedema screening. *The oncologist.* 2013;2013(18):1242

Elias MF, Goodell AL, Waldstein SR. Obesity, cognitive functioning and dementia: back to the future. *J Alzheimers Dis.* 2012;30 (Suppl 2):S113-S125

Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000;80(2):649-680

Espinosa-Cuevas Mde L, Rivas-Rodríguez L, González-Medina EC, Atilano-Carsi X, Miranda-Alatriste P, Correa-Rotter R. Bioimpedance vector analysis for body composition in Mexican population. *Rev Invest Clin.* 2007;59(1):15-24

Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD. Interventions on Frailty Working Group. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. Review. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):625-634

Fidanza F, Keys A, Anderson JT. Density of body fat in man and other mammals. *J Appl Physiol.* 1953 6(4):252-256

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198

Foster KR. Bioelectrical properties of tissues. In: the biomedical engineering handbook. Bronzino JD (Ed.), CRC press, Boca Raton. 1995:1385-1394

Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance-what does it measure? *Am J Clin Nutr.* 1996;64(3):388S-396S

Franzosi MG. Should we continue to use BMI as a cardiovascular risk factor? *Lancet.* 2006;368:624-625

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-156

Fujimoto WY, Jablonski KA, Bray GA, Kriska A, Barrett-Connor E, Haffner S, Hanson R, Hill JO, Hubbard V, Stamm E, Pi-Sunyer FX. Diabetes Prevention Program Research Group. Body size and shape changes and the risk of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2007;56(6):1680-1685

Gatterer H, Schenk K, Ferrari P, Faulhaber M, Schopp E, Burtscher M. Changes in hydration status of soccer players competing in the 2008 European Championship. *J Sports Med Phys Fitness.* 2011;51(1):89-94

Ghiselli A, Rossi L, Brighenti F, Cairella G, D'amicis A, Leclercq C, Porrini M, Scalfi L. LARN, Livelli di assunzione di riferimento di nutrienti ed energia per la popolazione italiana. IV Revisione. SICS, Soc. It. di Comunicazione Scientifica e Sanitaria. 2014:1-656

Gibson RS. Principles of nutritional assessment. Oxford: Oxford University Press. 1990

Gil Gregorio P, Ramirez Diaz SP, Ribera Casado JM, DEMENU group. Dementia and Nutrition. Intervention study in institutionalized patients with Alzheimerdisease. *J Nutr Health Aging.* 2003;7(5):304-308

Gillette-Guyonnet S, Cortes F, Cante tC, Vella sB, REAL.FR Group. Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: data from the French REAL.FR cohort. *J Nutr Health Aging.* 2005;9(2):69-73

Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, Dartigues JF, de Groot L, Ferry M, Galan P, Hercberg S, Jeandel C, Morris MC, Nourhashemi F, Payette H, Poulain JP, Portet F, Roussel AM, Ritz P, Rolland Y, Vellas B. IANA (International Academy on Nutrition and Aging). *J Nutr Health Aging.* 2007;11:132-152

Goedert M, Spillantini MG. A century of Alzheimer's disease. Review. *Science.* 2006;314(5800):777-781

Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré JC, Escalada J, Santos S, Millán D, Vila N, Ibañez P, Gil MJ, Valentí V, Rotellar F, Ramírez B, Salvador J, Frühbeck G. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(2):286-294

- Gonzalez MC, Barbosa-Silva TG, Bielemann RM, Gallagher D, Heymsfield SB. Phase angle and its determinants in healthy subjects: influence of body composition. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):712-716
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-1060
- Gueresi P, Miglio R, Cevenini E, Gualdi Russo E. Arm measurements as determinants of further survival in centenarians. *Exp Gerontol.* 2014;58C:230-234
- Guerin O, Soto M, Brocker P, Robert P, Benoit M, Vellas B, REAL.FR Group. Nutritional status assessment during Alzheimer's disease: results after one year (the REAL French Study Group). *J Nutr Health Aging.* 2005;9(2):81-84
- Guglielmi G. La diagnostica per immagini dell'osteoporosi. *Radiol Med.* 2003;105:S1
- Guglielmi G, van Kuijk C, Li J, Meta MD, Scillitani A, Lang TF. Influence of anthropometric parameters and bone size on bone mineral density using volumetric quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry at the hip. *Acta Radiol.* 2006;47(6):574-580
- Guida B, Laccetti R, Gerardi C, Trio R, Perrino NR, Strazzullo P, Siani A, Farinaro E, Colantuoni A. Bioelectrical impedance analysis and age-related differences of body composition in the elderly. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2007;17:175-180
- Guida B, Pietrobelli A, Trio R, Laccetti R, Falconi C, Perrino NR, Principato S, Pecoraro P. Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* 2008;18:133-141
- Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Geront.* 1994;2:15-59
- Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, Scherr PA, Wallace RB. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol.* 1994;49(2):85-94
- Gustafson DR. Adiposity and cognitive decline: underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(2):s97-s112
- Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale. *Handbook of Psychiatric Measures.* Washington, DC: American Psychiatric Association. 2000:100-102
- Haas V, Riedl A, Hofmann T, Nischan A, Burghardt R, Boschmann M, Klapp B. Bioimpedance and Bioimpedance Vector Analysis in patients with Anorexia Nervosa. *European Eating Disorders Review.* 2012;40:400-405

Hannan WJ, Cowen SJ, Fearon KC, Plester CE, Falconer JS, Richardson RA. Evaluation of multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. *Clin Sci (Lond)*. 1994;86(4):479-485

Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR, Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Arch Med Res*. 2014;45(7):600-601

Henseler H, Kuznetsova A, Vogt P, Rosenhahn B. Validation of the Kinect device as a new portable imaging system for three-dimensional breast assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(4):483-488

Heo M, Faith MS, Pietrobelli A, Heymsfield SB. Percentage of body fat cutoffs by sex, age, and race-ethnicity in the US adult population from NHANES 1999-2004. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(3):594-602

Heymsfield S, Lohman T, Wang Z, Going S. *Human BodyComposition*. 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics. 2005

Hillman TE, Nunes QM, Hornby ST, Stanga Z, Neal KR, Rowlands BJ, Allison SP, Lobo DN. A practical posture for hand grip dynamometry in the clinical setting. *Clin Nutr*. 2005;24(2):224-228

Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol*. 1969;27(4):531-534

Hooper L, Abdelhamid A, Attreed NJ, Campbell WW, Channell AM, Chassagne P, Culp KR, Fletcher SJ, Fortes MB, Fuller N, Gaspar PM, Gilbert DJ, Heathcote A, Kafri MW, Kajji F, Lindner G, Mack GW, Menten JC, Merlani P, Needham RA, Olde Rikkert MG, Perren A, Powers J, Ranson SC, Ritz P, Rowat AM, Sjöstrand F, Smith AC, Stookey JJ, Stotts NA, Thomas DR, Vivanti A, Wakefield BJ, Waldréus N, Walsh NP, Ward S, Potter JF. Clinical symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD009647

Houtkooper LB, Going SB, Sproul J, Blew RM, Lohman TG. Comparison of methods for assessing body-composition changes over 1 y in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(2):401-406

Ibáñez ME, Mereu E, Buffa R, Gualdi-Russo E, Zaccagni L, Cossu S, Rebato E, Marini E. New specific bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in the Italian-Spanish young adult population. *Am J Hum Biol*. 2015;27(6):871-876

Iribarren C, Darbinian JA, Lo JC, Fireman BH, Go AS. Value of the sagittal abdominal diabetes in coronary heart disease risk assessment: cohort study in a large, multiethnic population. *Am J Epidemiol* 2006;164:1150-1159

Ishiguro N, Kanehisa H, Miyatani M, Masuo Y, Fukunaga T. Applicability of segmental bioelectrical impedance analysis for predicting trunk skeletal muscle volume. *J Appl Physiol*. 2006;100(2):572-578

Izzicupo F, Gainotti S, Galeotti F, Mennitilppolito F, Raschetti R, Vanacore N. Alzheimer: conoscere la malattia per saperla affrontare. Il Pensiero Scientifico Editore. 2009:14-81

Jackson AS, Pollock ML, Gettman LR. Intertester reliability of selected skinfold and circumference measurements and percent fat estimates. Res Q. 1978;49(4):546-551

Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. Am J Epidemiol. 2004;159(4):413-421

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, Hu FB, Hubbard VS, John MJ, Robert FK. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation. 2014;129:102-138

Johansson K, Klernäs P, Weibull A, Mattsson S. A home-based weight lifting program for patients with arm lymphedema following breast cancer treatment: a pilot and feasibility study. Lymphology. 2014;47(2):51-64

Johansson Y, Bachrach-Lindström M, Carstensen J, Ek AC. Malnutrition in a home-living older population: prevalence, incidence and risk factors. A prospective study. J Clin Nurs. 2009;18(9):1354-1364

Jones SH, Thornicroft G, Coffey M, Dunn G. A brief mental health outcome scale-reliability and validity of the Global Assessment of Functioning (GAF). Br J Psychiatry. 1995;166(5):654-659

Kaiser MJ, Bauer JM, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, Thomas DR, Anthony P, Charlton KE, Maggio M, Tsai AC, Grathwohl D, Vellas B, Sieber CC. MNA-International Group. Validation of the Mini Nutritional Assessment short-form (MNA-SF): a practical tool for identification of nutritional status. J Nutr Health Aging. 2009;13(9):782-788

Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, Twisk JW, Swinkels SH, Scheltens P. Effect of a medical food on body mass index and activities of daily living in patients with Alzheimer's disease: secondary analyses from a randomized, controlled trial. J Nutr Health Aging. 2011;15(8):672-676

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. Review. Lancet. 2002;359(9321):1929-1936

Katz-Leurer M, Bracha J. Test-retest reliability of arm volume measurement in women with breast cancer-related lymphoedema. J Lymphoedema. 2012;7(2):8-13

Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. Review. J Am Geriatr Soc. 1983;31(12):721-727

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: a Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA. 1963;185:914-919

Kaufman L, Crooks LE, Margulis AR. Nuclear magnetic resonance imaging in medicine. Tokyo, Japan: Igaku Shoin. 1981

Kaulesar Sukul DMKS, den Hoed PT, Johannes EJ, van Dolder R, Benda E. Direct and indirect methods for the quantification of leg volume: comparison between water displacement volumetry, the disk model method and the frustum sign model method, using the correlation coefficient and the limits of agreement. *J. Biomed. Eng.* 1993;15:477-480

Kelly TL, Wilson KE, Heymsfield SB. Dual energy X-Ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. *PLoS One.* 2009;4(9):e7038

Kim CH, Park JH, Kim H, Chung S, Park SH. Modeling the human body shape in bioimpedance vector measurements. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010;2010:3872-3874

Kim M, Kim H. Accuracy of segmental multi-frequency bioelectrical impedance analysis for assessing whole-body and appendicular fat mass and lean soft tissue mass in frail women aged 75 years and older. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(4):395-400

Kohrt WM. Body composition by DXA: tried and true? Review. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(10):1349-1353

Kozicka I, Kostka T. Handgrip strength, quadriceps muscle power, and optimal shortening velocity roles in maintaining functional abilities in older adults living in a long-term care home: a 1-year follow-up study. *Clin Interv Aging.* 2016;11:739-747

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis-part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-1243

Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard C. ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004b;23(6):1430-1453

Kyle UG, Genton L, Lukaski HC, Dupertuis YM, Slosman DO, Hans D, Pichard C. Comparison of fat-free mass and body fat in Swiss and American adults. *Nutrition.* 2005;21(2):161-169

Kyle UG, Schutz Y, Dupertuis YM, Pichard C. Body composition interpretation. Contributions of the fat-free mass index and the body fat mass index. *Nutrition.* 2003;19(7-8):597-604

L'Abée C, Poorts-Borger PH, Gorter EH, Piccoli A, Stolk RP, Sauer PJ. The bioelectrical impedance vector migration in healthy infants. *Clin Nutr.* 2010;29(2):222-226

Lands LC, Hornby L, Hohenkerk JM, Glorieux FH. Accuracy of measurements of small changes in soft-tissue mass by dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Invest Med.* 1996;19:279-285

- Laskey MA. Dual-energy X-ray absorptiometry and body composition. Review. Nutrition. 1996;12(1):45-51
- Latchford S, Casley-Smith JR. Estimating limb volumes and alterations in peripheral edema from circumferences measured at different intervals. Lymphology. 1997;30(4):161-164
- Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, Corsi AM, Rantanen T, Guralnik JM, Ferrucci L. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. Appl Physiol. 2003;95(5):1851-1860
- Leahy S, O'Neill C, Sohun R, Jakeman P. A comparison of dual energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis to measure total and segmental body composition in healthy young adults. Eur J Appl Physiol. 2012;112(2):589-595
- Lee EB. Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. 2011;1243:15-29
- Lee MK, Le NS, Fang AC, Koh MT. Measurement of body segment parameters using dual energy X-ray absorptiometry and three-dimensional geometry: an application in gait analysis. J Biomech. 2009;42(3):217-222
- Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008;11(5):566-572
- Lee WS. Body Fatness Charts Based on BMI and Waist Circumference. Obesity. 2016;24:245-249
- Lette J. A simple and innovative device to measure arm volume at home for patients with lymphedema after breast cancer. J Clin Oncol. 2006;24(34):5434-5440
- Levine ME, Crimmins EM. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. Obesity (Silver Spring). 2012;20(10):2101-2106
- Lilja M, Oberg T. Volumetric determinations with CAD/CAM in prosthetics and orthotics: Errors of measurement. JRRD. 1995;32(2):141-148
- Ling CH, de Craen AJ, Slagboom PE, Gunn DA, Stokkel MP, Westendorp RG, Maier AB. Accuracy of direct segmental multi-frequency bioimpedance analysis in the assessment of total body and segmental body composition in middle-aged adult population. Clin Nutr. 2011;30(5):610-615
- Lohman TG. Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review. Hum Biol. 1981;53(2):181-225
- Lowes LP, Alfano LN, Yetter BA, Worthen-Chaudhari L, Hinchman W, Savage J, Samona P, Flanigan KM, Mendell JR. Proof of concept of the ability of the kinect to quantify upper extremity function in dystrophinopathy. PLoS Curr. 2014; 5
- Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12(1):15-21

Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-556

Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol.* 1986;60(4):1327-1332

Lukaski HC, Johnson PE, Bolanchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurement of the human body. *Am J Clin Nutr.* 1985;41(4):810-817

Lukaski HC, Scheltinga MRM. Improved sensitivity of the tetrapolar bioelectrical impedance method to assess fluid status and body composition: use of proximal electrode placement. *Age Nutr* 1994;5:123-129

Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, Bettiol H, Barbieri MA. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One.* 2013;8:e60673

Mally K, Dittmar M. Comparison of three segmental multifrequency bioelectrical impedance techniques in healthy adults. *Ann Hum Biol.* 2012;39(6):468-478

Man IO, Markland KL, Morrissey MC. The validity and reliability of the Perometer in evaluating human knee volume. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004;24(6):352-358

Mandava N. Color multiplexed single pattern S.L.I. The graduate school University of Kentucky. 2008

Margutti AV, Monteiro JP, Camelo JS. Reference distribution of the bioelectrical impedance vector in healthy term newborns. *Br J Nutr* 2010;104(10):1508-1513

Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, Manzato E, Sergi G. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging.* 2012;7:585-591

Marini E, Maldonado-Contreras AL, Cabras S, Hidalgo G, Buffa R, Marin A, Floris G, Racugno W, Pericchi LR, Castellanos ME, Gröschl M, Blaser MJ, Domínguez-Bello MG. *Helicobacter pylori* and intestinal parasites are not detrimental to the nutritional status of Amerindians. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(3):534-540

Marini E, Sergi G, Succa V, Saragat B, Sarti S, Coin A, Manzato E, Buffa R. Efficacy of specific bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) for assessing body composition in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2013;17(6):515-521

Martin AD, Spent LF, Drinkwater DT, Clarys JP. Anthropometric estimation of muscle mass in men. *Med Sci Sports Exerc.* 1990;22(5):729-733

Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil.* 1986;67:387-389

Matiegka J. The testing of physical efficiency. *Am. J. Phys. Anthropol.* 1921;4:223-230

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;39:939-944
- McKinnon JG, Wong V, Temple WJ, Galbraith C, Ferry P, Clynch GS, Clynch C. Measurement of limb volume: laser scanning versus volume displacement. *J Surg Oncol*. 2007;96(5):381-388
- Megens AM, Harris SR, Kim-Sing C, McKenzie DC. Measurement of upper extremity volume in women after axillary dissection for breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil*. 2001;82(12):1639-1644
- Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. Review. *Int J Psychiatry Med*. 2006;36(4):401-412
- Mereu E, Buffa R, Lussu P, Marini E. Phase angle, vector length, and body composition. *Am J Clin Nutr*. 2016;104(3):845-847
- Mereu E, Buffa R, Saragat B, Marini E. Relationship between nutritional and psycho-functional status in Alzheimer's disease. *Diet and Nutrition in Dementia and Cognitive Decline*. ACADEMIC PRESS, ISBN/ISSN: 978-0-12-407824-6. 2015:
- Micheli ML, Pagani L, Marella M, Gulisano M, Piccoli A, Angelini F, Burtscher M, Gatterer H. Bioimpedance and Impedance Vector Patterns as Predictors of Male Elite Soccer Players. *International Journal of Sports Physiology and Performance*. 2013
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097
- Montalcini T, Migliaccio V, Yvelise F, Rotundo S, Mazza E, Liberato A, Pujia A. Reference values for handgrip strength in young people of both sexes. *Endocrine*. 2013 43(2):342-345
- Morley JE. Protein-energy malnutrition in older subjects. *Proc Nutr Soc*. 1998;57(4):587-592
- Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med*. 2001;137:231-243
- Morley JE, Miller DK, Perry HM, Patrick P, Guigoz Y, Vellas B. Anorexia of aging, leptin, and the Mini Nutritional Assessment. Review. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. discussion 77. 1999;1:67-76
- Morley JE, Silver AJ. Anorexia in the elderly. Review. *Neurobiol Aging*. 1988;9(1):9-16
- Morris JC. Clinical Dementia Rating: current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-2414
- Nakamura H, Fukushima H, Miwa Y, Shiraki M, Gomi I, Saito M, Mawatari K, Kobayashi H, Kato M, Moriwaki H. A longitudinal study on the nutritional state of elderly women at a nursing home in Japan. *Intern Med*. 2006;45(20):1113-1120

Nescolarde L, Doñate T, Piccoli A, Rosell J. Comparison of segmental with whole-body impedance measurements in peritoneal dialysis patients. *Med Eng Phys.* 2008a;30(7):817-824

Nescolarde L, Rosell-Ferrer J, Doñate T. Relationship between segmental and whole-body phase angle in peritoneal dialysis patients. *Physiol Meas.* 2008b;29(9):49-57

Nescolarde L, Yanguas J, Medina D, Rodas G, Rosell-Ferrer J. Assessment and follow-up of muscle injuries in athletes by bioimpedance: preliminary results. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:1137-1140

NIH. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1996;(64):524S-532S

NIH. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), North American Association for the Study of Obesity. *The Practical Guide: Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults*, Washington, DC. 2000:(No. 00-4084)

Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, Lochs H, Kondrup J. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clinical Nutrition* 2009;28:78-82

Norman K, Smoliner C, Kilbert A, Valentini L, Lochs H, Pirlich M. Disease-related malnutrition but not underweight by BMI is reflected by disturbed electric tissue properties in the bioelectrical impedance vector analysis. *British Journal of Nutrition.* 2008;100:590-595

Norman K, Stobäus N, Gonzalez MC, Schulzke JD, Pirlich M. Hand grip strength: outcome predictor and marker of nutritional status. Review. *Clin Nutr.* 2011;30(2):135-142

Norman K, Stobäus N, Pirlich M, Bosy-Westphal A. Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis-clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clin Nutr.* 2012;31(6):854-861

Norton J, Donaldson N, Dekker L. 3D whole body scanning to determine mass properties of legs. *J Biomech.* 2002;35(1):81-86

Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutrition Today: Nutrition Research.* 2015;50(3):117-128

Ode J, Pivarnik JM, Reeves MJ, Knous JL. Body mass index as a predictor of percent fat in college athletes and nonathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(3):403-409

Ohberg F, Zachrisson A, Holmner-Rocklöv Å. Three-dimensional camera system for measuring arm volume in women with lymphedema following breast cancer treatment. *Lymphat Res Biol.* 2014;12(4):267-274

Ohta M, Midorikawa T, Hikiyama Y, Masuo Y, Sakamoto S, Torii S, Kawakami Y, Fukunaga T, Kanehisa H. Validity of segmental bioelectrical impedance analysis for estimating fat-free mass in children including overweight individuals. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017;42(2):157-165

- Organ LW, Bradham GB, Gore DT, Lozier SL. Segmental bioelectrical impedance analysis: theory and application of a new technique. *J Appl Physiol.* 1994;77:98-122
- Ousset PJ, Nourhashemi F, Reynish E, Vellas B. Nutritional status is associated with disease progression in very mild Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008;22(1):66-71
- Owens S, Gutin B, Ferguson M, Allison J, Karp W, Le NA. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J Pediatr.* 1998;133:41-45
- Pasley JD, O'Connor PJ. High day-to-day reliability in lower leg volume measured by water displacement. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(4):393-398
- Patel RV, Peterson EL, Silverman N, Zarowitz BJ. Estimation of total body and extracellular water in post-coronary artery bypass graft surgical patients using single and multiple frequency bioimpedance. *Crit Care Med.* 1996;24(11):1824-1828
- Pearsall DJ, Reid JG. The study of human body segment parameters in biomechanics. An historical review and current status report. *Review. Sports Med.* 1994;18(2):126-140
- Peiffer JJ, Galvão DA, Gibbs Z, Smith K, Turner D, Foster J, Martins R, Newton RU. Strength and functional characteristics of men and women 65 years and older. *Rejuvenation Res.* 2010;13(1):75-82
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009;8(11):1006-1018
- Perrin M, Guex JJ. Edema and leg volume: methods of assessment. *Angiology.* 2000;51(1):9-12
- Petlund CF. Volumetry of limbs. Boston: CRC Press. 1991;Olszewski, W.I. (Ed.), *Lymph Stasis: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*:444-451
- Piccoli A, Brunani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME, Cavagnini F. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *International Journal of Obesity.* 1998;22:97-104
- Piccoli A, Codognotto M, Di Pascoli L, Boffo G, Caregaro L. Body Mass Index and Agreement Between Bioimpedance and Anthropometry Estimates of Body Compartments in Anorexia Nervosa. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.* 2005;29(3):148-156
- Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, Schena S, Pizzini C, Borgione S, Bertino E, Chiaffoni G, Coppo R, Tatò L. Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. *Nutrition.* 2002;18(5):383-387
- Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, Maggiore Q. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(2):269-270
- Piccoli A, Pastori G, Codognotto M, Paoli A. Equivalence of information from single frequency v. bioimpedance spectroscopy in bodybuilders. *Br J Nutr.* 2007;97:182-192

- Piccoli A, Piazza P, Noventa D, Pillon L, Zaccaria M. A new method for monitoring hydration at high altitude by bioimpedance analysis. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28(12):1517-1522
- Piccoli A, Pittoni G, Facco E, Favaro E, Pillon L. Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. *Crit Care Med* 2000;28(1):132-137
- Piccoli A, Rossi B, Pillon L. Is 50 kHz the optimal frequency in routine estimation of body water by bio-electrical impedance analysis? *Am J Clin Nutr.* 1992;56(6):1069-1070
- Piccoli A, Rossi B, Pillon L. Operational equivalence between segmental and whole-body bioelectrical impedance in renal patients. *Am J Clin Nutr.* 1994a;59:675-676
- Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int.* 1994b;46:534-539
- Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, Moorjani S, Bouchard C, Tremblay A, Nadeau A, Lupien PJ. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol.* 1994;73(7):460-468
- Rankin G, Stokes M. Reliability of assessment tools in rehabilitation: an illustration of appropriate statistical analyses. *Clin Rehabil.* 1998;12(3):187-199
- Rao G, Amarantini D, Berton E, Favier D. Influence of body segments' parameters estimation models on inverse dynamics solutions during gait. *J Biomech.* 2006;39(8):1531-1536
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982;139(9):1136-1139
- Riccio D, Solinas A, Astara G, Mantovani G. Comprehensive geriatric assessment in female elderly patients with Alzheimer disease and other types of dementia. *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44(Suppl 1):343-353
- Romero-Corral A, Lopez-Jimenez F, Sierra-Johnson J, Somers VK. Differentiating between body fat and lean mass-how should we measure obesity? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(6):322-323
- Romero-Corral A, Somers VK, Sierra-Johnson J, Korenfeld Y, Boarin S, Korinek J, Jensen MD, Parati G, Lopez-Jimenez F. Normal weight obesity: a risk factor for cardiometabolic dysregulation and cardiovascular mortality. *Eur Heart J* 2010;31:737-746
- Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". Review. *Am J Clin Nutr.* 1993;58(5):589-591
- Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(6):M366-72

Rubiano F, Nunez C, HeymsWeld SB. A comparison of body composition techniques. *Ann NY Acad Sci.* 2000;904:335-338

Sahathevan R, Brodtmann A, Donnan GA. Dementia, stroke, and vascular risk factors; a review. *Int J Stroke.* 2012;7(1):61-73

Salvà A, Andrieu S, Fernadrez E, Schiffrin EJ, Moulin J, Decarli B, Rojano-I-Luque X, Guigoz Y, Vellas B, and the NutriAlz Group. Health and nutrition promotion program for patient with dementia (NutriAlz): Cluster randomized trial. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(10):822-830

Sanchis-Moysi J, Idoate F, Serrano-Sanchez JA, Dorado C, Calbet JA. Muscle hypertrophy in prepubescent tennis players: a segmentation MRI study. *PLoS One.* 2012;7(3):e33622

Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, Miller AC. Upper-extremity volume measurements in women with lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Phys Ther.* 2002;82(12):1201-1212

Santin L, Ward LC. Agreement Between Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Opto-Electronic Volumetry for Measurement of Forearm Volume. *Lymphat Res Biol.* 2014;3:164-168

Santomauro F, Olimpi N, Baggiani L, Comodo N, Mantero S, Bonaccorsi G. Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Mini Nutritional Assessment in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(3):163-167

Santos-Eggimann B, Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2009;64(6):675-681

Saragat B, Buffa R, Mereu E, De Rui M, Coin A, Sergi G, Marini E. Specific bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in the Italian elderly. *Experimental Gerontology.* 2014;50:52-56

Saragat B, Buffa R, Mereu E, Succa V, Cabras S, Mereu RM, Viale D, Putzu PF, Marini E. Nutritional and psycho-functional status in elderly patients with Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(3):231-236

Savastano S, Belfiore A, Di Somma C, Mauriello C, Rossi A, Pizza G, De Rosa A, Prestieri G, Angrisani L, Colao A. Validity of Bioelectrical Impedance Analysis to Estimate Body Composition Changes After Bariatric Surgery in Premenopausal Morbidly Women. *Obesity Surgery.* 2010;20:332-339

Savastano S, Di Somma C, Belfiore A, Guida B, Orio JF, Rota F, Savanelli MC, Cascella T, Mentone A, Angrisani L, Lombardi G, Colao A. Growth hormone status in morbidly obese subjects and correlation with body composition. *Journal of Endocrinological Investigation.* 2006;29:536-543

Savino F, Grasso G, Cresi F, Oggero R, Silvestro L. Bioelectrical impedance vector distribution in the first year of life. *Nutrition.* 2003;19(6):492-496

Scalfi L, Marra M, Caldara A, Silvestri E, Contaldo F. Changes in Bioimpedance analysis after stable refeeding of undernourished anorexic patients. *International Journal of Obesity*. 1999;23(2):133-137

Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Wang J. Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr*. 1991;54(1):26-29

Sergi G, Perissinotto E, Pisent C, Buja A, Maggi S, Coin A, Grigoletto F, Enzi G. An adequate threshold for body mass index to detect underweight condition in elderly persons: the Italian Longitudinal Study on Aging (ILSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60:866-871

Shafer KJ, Siders WA, Johnson LK, Lukaski HC. Validity of segmental multiple-frequency bioelectrical impedance analysis to estimate body composition of adults across a range of body mass indexes. *Nutrition*. 2009;25(1):25-32

Shah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*. 2012;7(4):e33308

Shahar S, Lee LK, Rajab N, Lim CL, Harun NA, Noh MF, Mian-Then S, Jamal R. Association between vitamin A, vitamin E and apolipoprotein E status with mild cognitive impairment among elderly people in low-cost residential areas. *Nutr Neurosci*. 2013;16(1):6-12

Sheikh RL, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS). Recent evidence and development of shorter version. *Clinical Gerontology* 1986;5:165-173

Shrout PE, Fleiss JL. Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*. 1979;86(2):420-428

Siervo M, Faber P, Gibney ER, Lobley GE, Elia M, Stubbs RJ, Johnstone AM. Use of the cellular model of body composition to describe changes in body water compartments after total fasting, very low calorie diet and low calorie diet in obese men. *Int J Obes*. 2010;34(5):908-918

Sloan AW. Estimation of body fat in young men. *J Appl Physiol*. 1967;23(3):311-315

Smoot B, Paul SM, Aouizerat BE, Elboim C, Levine JD, Abrams G, Hamolsky D, Neuhaus J, Schmidt B, West C, Topp K, Miaskowski C. Side of cancer does not influence limb volumes in women prior to breast cancer surgery. *Lymphat Res Biol*. 2014;12(3):189-193

Smye SW, Sutcliffe J, Pitt E. A comparison of four commercial systems used to measure whole-body electrical impedance. *Physiol Meas*. 1993;14(4):473-478

Soler-Cataluña JJ, Sánchez-Sánchez L, Martínez-García MA, Sánchez PR, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest*. 2005;128(4):2108-2115

Song JH, Lee SW, Kim GA, Kim MJ. Measurement of fluid shift in CAPD patients using segmental bioelectrical impedance analysis. *Perit Dial Int*. 1999;19(4):386-390

Soto ME, Secher M, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Andrieu S, Nourhashemi F, Rolland Y, Vellas B. Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;28(3):647-654

Spaccavento S, Del Prete M, Craca A, Fiore P. Influence of nutritional status on cognitive, functional and neuropsychiatric deficits in Alzheimer's disease. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(3):356-360

Specht MC, Miller CL, Russell TA, Horick N, Skolny MN, O'Toole JA, Jammallo LS, Niemierko A, Sadek BT, Shenouda MN, Finkelstein DM, Smith BL, Taghian AG. Defining a threshold for intervention in breast cancer-related lymphedema: what level of arm volume increase predicts progression? *Breast Cancer Res Treat.* 2013;140(3):485-494

Sperling R, Aisen P, Beckett L, Bennett D, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CRJ, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292

Stanton AW, Badger C, Sitzia J. Non-invasive assessment of the lymphedematous limb. *Lymphology.* 2000;33(3):122-135

Stanton AW, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology.* 1997;30(2):77-97

Steiger P. Standardization of measurements for assessing BMD by DXA. *Calcif Tissue Int.* 1995;57(6):496

Stookey JD. High prevalence of plasma hypertonicity among community-dwelling older adults: results from NHANES III. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(8):1231-1239

Su CY, Lin JH, Chien TH, Cheng KF, Sung YT. Grip strength in different positions of elbow and shoulder. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994;75(7):812-815

Tanabe RF, de Azevedo ZM, Fonseca VM, Peixoto MV, dos Anjos LA, Gaspar-Elsas MI, Moore DC, Ramos EG. Distribution of bioelectrical impedance vector values in multi-ethnic infants and pre-school children. *Clin Nutr.* 2012;31(1):144-148

Taylor R, Jayasinghe UW, Koelmeyer L, Ung O, Boyages J. Reliability and validity of arm volume measurements for assessment of lymphedema. *Phys Ther.* 2006;86(2):205-214

Thibault R, Pichard C. The evaluation of body composition: a useful tool for clinical practice. Review. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(1):6-16

Thomas BJ, Cornish BH, Ward LC, Patterson MA. A comparison of segmental and wrist-to-ankle methodologies of bioimpedance analysis. *Appl Radiat Isot.* 1998;49:447-448

Tierney S, Aslam M, Rennie K, Grace P. Infrared optoelectronic volumetry, the ideal way to measure limb volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 1996;12(4):412-417

Tsai RJ, Dennis LK, Lynch CF, Snetselaar LG, Zamba GK, Scott-Conner C. The risk of developing arm lymphedema among breast cancer survivors: a meta-analysis of treatment factors. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1959-1972

Ulijaszek SJ, Kerr DA. Anthropometric measurement error and the assessment of nutritional status. *Br J Nutr*. 1999;82:167-177

UNPoA/IAGG. A joint Project of the United Nations Program on Ageing and the International Association of Gerontology and Geriatrics. Research Agenda on Ageing for the 21st Century. <http://www.un.org/ageing/documents/AgeingResearchAgenda-6.pdf>. 2007:

Urlando A, Dempster P, Aitkens S. A new air displacement plethysmograph for the measurement of body composition in infants. *Pediatr Res*. 2003;53(3):486-492

Van Stuivenberg-Vrielink C, de Laat F, Meijer R, van Kuijk A. Inter- and intra-observer reproducibility and validity of an indirect volume measurement in transtibial amputees. *Prosthet Orthot Int*. 2010;34(1):20-30

Vellas B, Lauque S, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashémi F, Cantet C, Ousset P, Grandjean H, REAL.FR Group. Impact of nutritional status on the evolution of Alzheimer's disease and on response to acetylcholinesterase inhibitor treatment. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(2):75-80

Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(17-18):409-415

Wang J, Gallagher D, Thornton JC, Yu W, Weil R, Kovac B, Pi-Sunyer FX. Regional body volumes, BMI, waist circumference, and percentage fat in severely obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(11):2688-2698

Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN. Anthropometry in body composition. An overview. *Review. Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:317-326

Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 1992;56(1):19-28

Ward LC, Essex T, Bartlett M, Kilbreath S, Brookes D. Bioimpedance Profiling of the Limbs: Update. *Journal of Physics: Conference 2010;Series 224:1-4*

Ward LC, Heitmann BL, Craig P, Stroud D, Azinge EC, Jebb S, Cornish BH, Swinburn B, O'Dea K, Rowley K, McDermott R, Thomas BJ, Leonard DA. Association between ethnicity, body mass index, and bioelectrical impedance. Implications for the population specificity of prediction equations. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:199-202

Ward LC, Müller MJ. Bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013;67(1):S1

White H, Pieper C, Schmader K. The association of Weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc*. 1998;46:1223-1227

- White HK, McConnell ES, Bales CW, Kuchibhatla M. A 6-month observational study of the relationship between weight loss and behavioral symptoms in institutionalized Alzheimer's disease subjects. *J Am Med Dir Assoc.* 2004;5(2):89-97
- WHO. Consultation report. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894(I-XII): 1-253
- WHO. Controlling the global obesity epidemic. Retrieved from <http://www.who.int/nutrition/topics/obesity/en/index.html>. 2008:
- Wirth R, Smoliner C, Sieber CC, Volkert D. Cognitive function is associated with body composition and nutritional risk of geriatric patients. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(8):706-710
- Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):8-14
- Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Smith MA. Segmental bioelectrical impedance in patients with chronic renal failure. *Clin Nutr.* 1996;15(5):275-279
- Yamada Y, Watanabe Y, Ikenaga M, Yokoyama K, Yoshida T, Morimoto T, Kimura M. Comparison of single- or multifrequency bioelectrical impedance analysis and spectroscopy for assessment of appendicular skeletal muscle in the elderly. *J Appl Physiol (1985).* 2013;115(6):812-818
- Yamauchi J, Hargens A. Effects of dynamic and static handgrip exercises on hand and wrist volume. *Eur J Appl Physiol.* 2008;103(1):41-45
- Yamauchi J, Kurihara T, Yoshikawa M, Taguchi S, Hashimoto T. Specific characterization of regional storage fat in upper and lower limbs of young healthy adults. *SpringerPlus.* 2015;4:402
- Zaccagni L, Barbieri D, Gualdi-Russo E. Body composition and physical activity in Italian university students. *J Transl Med.* 2014;12:120
- Zaccagni L, Onisto N, Gualdi-Russo E. Biological characteristics and ageing in former elite volleyball players. *J Sci Med Sport.* 2009;12(6):667-672