

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

ISTITUTO DI FISIOLOGIA UMANA

Direttore Prof. R. CORAZZA

VALUTAZIONE DELLA
COMPOSIZIONE CORPOREA
NEL PAZIENTE CIRROTICO

Relatore: Chiar.mo Prof.

NINO CARLO BATTISTINI

Tesi di Laurea di:

GIORGIO BEDOGNI

— ANNO ACCADEMICO 1991/1992 —

NOME GIORGIO
COGNOME BEDDOANI
Titolo della Tesi Valutazione nelle compo-
..... sizione corporea nel paziente
..... cirrotico.
.....

PRESIDENTE Prof. R. Corotzo
RELATORE Prof. N. Bonistini
CONTRORELATORE B. Bonati

GIUDIZIO ..Tesi con spunti nettamente originali; condotta con metodo..
.....logia interessante quanto aggiornata ed adeguata...Importanti..
.....e ottimamente discussi i risultati su casistica selezionata..
Nel complesso trattasi di pregevole contributo in ambito
.....clinico-metabolico. La discussione dei risultati, condotta
.....con encomiabile spirito critico, denota uno spessore culturale
.....di sicuro rilievo. Pertanto, si ritiene che questo elaborato
.....sia degno di lode e di stampa.....

Firma

..... [Signature]
..... [Signature]
..... [Signature]

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

ISTITUTO DI FISIOLOGIA UMANA

Direttore Prof. R. CORAZZA

**VALUTAZIONE DELLA
·COMPOSIZIONE CORPOREA
NEL PAZIENTE CIRROTICO**

Relatore: Chiar.mo Prof.

NINO CARLO BATTISTINI

Tesi di Laurea di:

GIORGIO BEDOGNI

— ANNO ACCADEMICO 1991/1992 —

Homo mundus minor
Boezio, *De definitione*, PL 604, 907

Indice

1. Introduzione	2
1.1 Il corpo umano, micro e macrocosmo	2
1.2 Stato nutrizionale e composizione corporea	3
1.3 Breve storia dello studio della composizione corporea	4
1.4 La composizione corporea nella pratica clinica	7
1.5 Tecniche di valutazione della composizione corporea	11
2. Scopo della ricerca	23
3. Materiali e Metodi	25
3.1 Antropoplicometria	25
3.2 Impedenziometria	26
3.3 Ossido di deuterio e sodio bromuro	26
3.4 Analisi statistica	29
4. Risultati e Discussione	30
4.1 Caratteristiche del campione	30
4.2 Pliche	30
4.3 Circonferenze	31
4.4 Aree lipidiche e muscolari del braccio e della coscia	31
4.5 Massa grassa percentuale	32
4.6 Distrettualità della massa grassa	34
4.7 Massa muscolare totale	34
4.8 Distretti idrici	35
5. Conclusioni	40
6. Ringraziamenti	43
7. Elenco delle abbreviazioni usate nel testo	44
8. Bibliografia	46

1. Introduzione

1.1 *Il corpo umano, micro e macrocosmo*

Nella sua Nobel Lecture, W.A. Fowler (1984) afferma: "tutti gli elementi pesanti, dal carbonio all' uranio, sono stati sintetizzati nelle stelle. I nostri corpi consistono per la massima parte di questi elementi pesanti, cosicché é possibile affermare che ciascuno di noi é virtualmente e letteralmente un briciolo di polvere di stelle".

Il concetto, espresso da Fowler, di un *microcosmo* (uomo) che ricalca il macrocosmo (universo) ha radici assai profonde nella storia dell' uomo e riassume una convinzione originata molti secoli prima dell' avvento della scienza moderna.

É concetto tipico della filosofia antica quello secondo cui l' uomo é un insieme di fenomeni che riproducono l' insieme dell' universo ed é interessante osservare, per quanto in tale periodo della storia del pensiero umano questo concetto non potesse non riconoscere una matrice teologica o magico-panteistica, che esso é particolarmente caro ad uno dei cosiddetti *fisici* dell' era presocratica, Democrito di Abdera, più famoso alla comunità scientifica per avere introdotto il concetto di atomo (Von Fritz, 1988).

Questa serie di considerazioni ci porta ad affermare che tra le motivazioni che spinsero l' uomo a studiare se stesso, doveva esservi pure la convinzione che, così facendo, avrebbe conosciuto le sue "origini". E il moderno concetto di corpo umano, per primo enunciato da Claude Bernard, quello di una struttura che ha tratto la propria composizione dal suo ambiente, supporta in pieno questa intuizione, riassunta nella frase di apertura di Boezio (Bernard, 1973).

Coerentemente alle origini di tale intuizione e all' unico mezzo intellettuale allora disponibile, quello speculativo, l' indagine dell' uomo sull' uomo interessò dapprima l' anima, spostandosi in seguito, parallelamente all' acquisizione di criteri parascientifici o scientifici, al corpo, alla sua anatomia e ad alcune delle sue funzioni.

La Chimica fece il suo ingresso nel mondo scientifico all' inizio del XVIII secolo e già nel XIX secolo godeva di una immensa popolarità. Molti degli elementi chimici, poco dopo la loro caratterizzazione, vennero descritti nei fluidi e nei tessuti corporei. Furono scoperti i composti organici e si dimostrò

che il calore corporeo é prodotto dalla combustione degli alimenti; vennero riconosciute e descritte reazioni chimiche di trasformazione, come quella dei grassi in carboidrati, e verso la metà del XIX secolo si diede la dimostrazione sperimentale di come un giovane animale differisse da uno adulto quanto a composizione corporea. Di pari passo con la loro evoluzione, i nuovi metodi di analisi chimica vennero applicati ai fluidi e ai tessuti corporei, e fu possibile dimostrare che la vita dipende da una omeostasi chimica, ovvero da una variazione del *milieu interne* di Bernard entro limiti relativamente ristretti.

1.2 Stato nutrizionale e composizione corporea

Lo stato nutrizionale é definito come la condizione risultante dall' introduzione, dall' assorbimento e dall' utilizzazione dei nutrienti, nonché dall' influenza di particolari stati fisiologici e patologici (WHO, 1976).

La definizione della relazione esistente tra stato nutrizionale e stato di salute risale agli albori della storia della Medicina: Ippocrate ce ne offre più di un esempio nella sua Opera (Grmek, 1985).

Modernamente inteso, lo stato di salute *fisico* é caratterizzato da una variazione relativamente ristretta entro limiti di:

- attività metabolica
- funzione tissutale
- composizione corporea

Valutare lo stato nutrizionale di un paziente significa stabilirne la "posizione" nell' ambito delle tre categorie definenti lo stato di salute e compararne i risultati a quelli della popolazione sana o *di riferimento* (Heymsfield, 1988).

I progressi della Fisiologia da un lato e le conquiste della Tecnica dall' altro, permettono un' investigazione sempre più fine, oggi estesa anche al livello dell' atomo, delle categorie rappresentative dello stato nutrizionale e, più in generale, dello stato di salute. Ai fini clinici, le tecniche di valutazione dello stato nutrizionale possono essere così classificate:

- *Esame clinico* (McLaren, 1988)
- *Valutazione del bilancio protido-energetico* (Burzstein et al., 1989)
- *Esami biochimici* (Heymsfield, 1988)
- *Esami funzionali* (Gibson, 1990)
- *Valutazione della composizione corporea* (Forbes, 1987)

1.3 Breve storia dello studio della composizione corporea

L' "era moderna" dello studio della composizione corporea iniziò con la dimostrazione, fornita dal biochimico tedesco Justus von Liebig, di come molti costituenti del corpo umano ricalcassero quelli presenti negli alimenti, unitamente alla dimostrazione della ricchezza in sodio e povertà in potassio dei fluidi corporei rispetto ai tessuti. Erano gli albori del XIX secolo.

Sulla metà del XIX secolo l' allora giovane studente August von Bezold (1857) scoprì che la crescita dell' animale é caratterizzata da una diminuzione del contenuto in acqua e un aumento di quello in ceneri.

Lawes e Gilbert (1859) documentarono la variazione del grasso corporeo in animali da macello sottoposti a dieta opportuna; incidentalmente essi osservarono che il contenuto in acqua variava in modo inversamente proporzionale a quello in grasso.

Bischoff (1863) analizzò il contenuto in acqua di alcuni cadaveri umani; seguirono studi simili sul feto e sul neonato da parte di Fehling (1877), Camerer e Söldner (1900)

Poi venne la dettagliata analisi del tessuto muscolare offerta da Katz (1896), con risultati quasi sovrapponibili a quelli resi possibili dai moderni metodi chimico-analitici.

Così, sul finire del XIX secolo, la composizione chimica del feto, limitatamente ad acqua, grassi, azoto e principali minerali, era stata definita.

Nel 1906 Adolph Magnus-Levy sancì il principio per cui:

"Il muscolo povero di grasso di un animale sottoposto a digiuno non può essere confrontato direttamente con quello ricco di grasso di un animale ben nutrito. É concesso il confronto di organi solo in termini di massa magra" (citato da Forbes, 1988)

Così nacque il concetto di massa magra e con esso, la *Fisiologia dei distretti corporei*. Nei primi anni trenta Hastings e Eichelberger (1937) rifinirono questo concetto attraverso una vasta serie di analisi dei tessuti corporei.

All' inizio del secolo Voit (1901) e Rubner (1902) definirono una "massa protoplasmica attiva" alla quale possono essere ascritte alcune funzioni fisiologiche dell' organismo e Shaffer utilizzò l' escrezione della creatinina urinaria come indice di massa muscolare (Shaffer e Coleman, 1909).

Per quanto già i primi ricercatori avessero osservato le modificazioni della composizione corporea nel corso del processo di crescita fisiologico, spetta a Moulton (1923) il merito di avere introdotto il concetto di *maturità chimica*, ovvero di uno stadio della vita dell' organismo in cui la composizione di tessuti ed organi raggiunge i valori "adulti" così da potere essere considerata "matura".

La storia dell' anatomia chimica del corpo umano non sarebbe completa se non si citassero gli studi di Iob e Swanson (1938) e quelli di McCance e Widdowson (1964) sui *minerali traccia* nel feto, nel neonato e nell' adulto.

Nel frattempo si andava sviluppando il concetto di *fluido corporeo*. I primi studi presero in esame il distretto plasmatico, determinato attraverso la somministrazione di monossido di carbonio (*review* in Gregerson e Rawson, 1959).

Poi, nel 1915, la messa a punto, da parte di Keith, Rowntree e Gerachy, di una tecnica di determinazione del volume plasmatico attraverso la diluizione di coloranti (Vital Red, Congo Red) suscitò molto interesse, portando tra l' altro allo studio di alcuni stati di patologia: il lavoro più emblematico fu quello sullo shock occorso in soldati feriti durante la Prima Guerra Mondiale.

Proseguendo gli studi sul volume plasmatico, Marriot (1923) definì il concetto di *anidremia* come un' importante caratteristica della diarrea infantile e dimostrò, con altri, l' effetto benefico del ripristino idrico in neonati e ragazzi disidratati. Questo lavoro pionieristico iniziò l' era della *Fisiologia dei fluidi corporei* o, più sinteticamente, *dei distretti idrici*.

La tecnica del *bilancio metabolico*, che implica la misurazione della quantità assunta e perduta di un elemento dall' organismo, la somma algebrica

delle due indicando l' acquisizione o la perdita dell' elemento in questione, é stata usata per qualche tempo negli studi del metabolismo.

Ad esempio, Cathchart (1907) descrisse con essa la perdita di azoto in corso di digiuno e Benjamin (1914) la tendenza all' accumulo di azoto in corso di accrescimento.

Benedict *et al.* (1919) dimostrarono inoltre che anche una modesta diminuzione del *food intake* comportava un bilancio negativo dell' azoto da parte dell' organismo.

Furono comunque ricercatori come James Gamble, Daniel Darrow e Edmund Kerpel-Fronius ad utilizzare la tecnica del bilancio metabolico per dimostrare le *modificazioni dinamiche* dei compartimenti idrici dell' organismo. Studi precedenti avevano dimostrato come il plasma contenga più sodio e meno potassio rispetto ai tessuti e come i pazienti con edema generalizzato accumulino nel sottocutaneo e nel cavo peritoneale un liquido con le caratteristiche di un ultrafiltrato del plasma. Da queste osservazioni, unitamente ad una competenza tecnica specifica, scaturì l' idea che il bilancio del sodio e del potassio potessero essere utilizzati per studiare variazioni dei liquidi extra- ed intra-cellulari rispettivamente. Gli stessi Autori dimostrarono inoltre che gli stati di idrodeplezione o idroritenzione sono inizialmente caratterizzati da variazioni del volume extracellulare, quello intracellulare dimostrando una maggiore stabilità e modificandosi solo in un secondo tempo.

Poco dopo la scoperta del deuterio, George von Hevesy (1934) utilizzò l' isotopo "pesante" dell' idrogeno per stimare l' acqua corporea totale, attraverso il metodo da allora in poi noto come *diluizione isotopica*.

Un decennio più tardi Francis Moore (1946) introduce il concetto di *sodio e potassio totale scambiabile*.

Applicando il principio di Archimede, Albert Behnke (1942) codificò la tecnica della pesata idrostatica, la quale consentì di discriminare tra massa magra e grassa e, conseguentemente, tra sovrappeso e obesità. Keys e Brozek (1953) hanno offerto un' analisi dettagliata della tecnica.

McCance e Widdowson (1951) utilizzarono la diluizione isotopica per calcolare la massa cellulare e la massa grassa nell' uomo. Essi dimostrarono che la rialimentazione di individui denutriti si accompagna ad aumento sia della massa cellulare sia delle riserve energetiche sotto forma di trigliceridi.

Infine, con la scoperta di Rudolph Sievert (1951) di una quantità sufficiente dell' isotopo naturale del potassio (^{40}K) tale da potere essere quantificata attraverso l' utilizzo di appositi strumenti, la radiologia si conquistò un posto di rilievo nell' ambito della valutazione della composizione corporea. Di lì a poco, infatti, l' attivazione neutronica dell' azoto (Cohn, 1981), la tomografia assiale computerizzata e la risonanza nucleare magnetica entrarono nel patrimonio tecnico e culturale del *body compositionist*.

I fondamenti delle tecniche di valutazione della composizione corporea, ora delineate nella loro cronistoria, sono oggetto di discussione nella prossima sezione.

1.4 La composizione corporea nella pratica clinica

La Fisiologia dei distretti è una scienza relativamente nuova. Essa é definita come la branca della Fisiologia che si occupa dello studio dei compartimenti corporei e della loro omeostasi. Poiché lo studio della omeostasi dei distretti corporei richiede la conoscenza delle loro variazioni fisio-chimiche in corso di patologia, fisiologo e patologo dei distretti non possono che rappresentare, come é regola più generale in Fisiologia e in Patologia, la medesima persona. Il *body compositionist* é dunque, in definitiva, un *body pathophysiologist*.

Come si é in precedenza avuto modo di accennare, "padre" ideale della fisiologia dei distretti é ritenuto Adolph Magnus-Levy, autore della pionieristica distinzione, nell' animale, dei tessuti grassi da quelli "non grassi" (Forbes, 1988).

Al modello "bicompartimentale" di Magnus-Levy, poi trasposto all' uomo, fece seguito quello, più denso d' implicazioni clinico-pratiche, tetracompartimentale di Keys e Brozek (1953).

Il progressivo affinamento delle conoscenze sulla fisiologia del nostro organismo da un lato e le continue conquiste della tecnica dall' altro, hanno consentito la definizione di modelli anatomo-funzionali del corpo umano sempre più complessi dall' inizio del secolo ad oggi, i quali hanno a loro volta

perfezionato la conoscenza della fisiologia (e patologia) del nostro organismo, sì che lo "scetticismo" di Beneke ("Nothing is measured with greater error than human body", 1864) oggi non può essere più completamente condiviso.

L' ultimo di tali modelli, noto come *BNL* (Brookhaven National Laboratory) consente, attraverso l' impiego di tre differenti sistemi di attivazione neutronica associati alla valutazione del potassio totale corporeo e all' impiego di acqua triziata, la stima di ben 6 componenti chimiche e 11 elementi del corpo umano, responsabili di più del 96% del peso corporeo (Heymsfield *et al.*, 1991).

Il modello del corpo umano maggiormente suscettibile di applicazione clinica resta peraltro, ancor oggi, quello tetracompartimentale .

Secondo tale modello, il peso corporeo (*BW*, body weight) é rappresentato dalla somma di massa grassa (*FM*, Fat Mass), acqua corporea totale (*TBW*, total body water), massa proteica (*Pro*), massa minerale (*M*) e glicogeno (*Gn*). Le ultime due componenti vengono usualmente considerate facenti parte di un unico distretto (*Gn+M*) e stimate per differenza, per la difficoltà tecnica di valutarle separatamente (Heymsfield *et al.*, 1991). Si osservi peraltro che una quantificazione sufficientemente precisa di *M* può essere ottenuta attraverso l' utilizzo della attivazione neutronica del calcio (Cohn, 1980), mentre non esiste modo di valutare *Gn* direttamente (Heymsfield *et al.*, 1991).

Da quanto si é detto si ha che:

$$BW=FM+TBW+Pro+(Gn+M)$$

Ma poiché la massa magra (*FFM*, Fat Free Mass) é definita dalla somma di *TBW*, *Pro*, *Gn* ed *M*, si ha:

$$BW=FM+FFM$$

ritornandosi in tal modo al modello originario, quello bicompartimentale.

Chimicamente intesa, dunque, la *FFM* assomma il glicogeno, le proteine, i sali minerali e l' acqua totale dell' organismo. La *FM*, che assomma i lipidi corporei è anidra, non contiene potassio ed ha una densità di 0.9 g/ml; la *FFM*

dell' adulto ha un contenuto di potassio pari a 69 mEq/Kg nel maschio (10% in meno nella femmina), è costituita essenzialmente da acqua (72-73%) e la sua densità è pressoché costante (1.099-1.1 g/ml). (La componente proteica ha una densità di 1.34 g/ml, quella minerale di 3 g/ml e quella acquosa di 0.993 g/ml). Il peso corporeo (BW, body weight) rappresenta la somma di FM e FFM (Tabella 1.0).

Tabella 1.0

I distretti corporei massa magra (FFM) e massa magra (FM) scissi nelle loro componenti chimiche costitutive. Valori di densità ricavati con la tecnica della pesata idrostatica. Modificata da Brozek e Keys (1963).

	Peso (g/Kg)	Densità (g/ml a 36° C)
FFM		
Acqua	624	0.9937
Proteine	164	1.34
Minerale osseo	47.7	2.982
Minerale extraosseo	10.5	
Totale	846.2	1.100
FM		
Lipidi	153	0.9007
FM+FFM	999.2	1.064

Accanto al concetto di FM e FFM deve essere introdotto quello, altrettanto importante, di massa cellulare corporea (BCM, Body Cell Mass): essa è quel distretto, funzionalmente inteso, comprendente tutti i tessuti scambianti ossigeno, ricchi di potassio, e ossidanti glucosio (Moore and Boyden, 1963). BCM suole essere considerata la componente metabolicamente attiva della FFM, ma al suo determinismo concorre, sia pure nel suo "piccolo" di attività metabolica, anche il tessuto adiposo.

La TBW assomma i liquidi extra- (ECF, extracellular fluids) ed intracellulari (ICF, intracellular fluids). Gli ECF comprendono il fluido plasmatico, quello interstiziale, quello transcellulare e quello linfatico.

La distrettualità di FM e FFM assume importanza fisiologica e clinica in quanto in grado di influenzare morbidità, mortalità e risposta ai farmaci di un individuo (Heymsfield, 1992).

Durante la vita FM e FFM subiscono continue modificazioni in funzione, principalmente di genoma, sesso, alimentazione ed attività fisica (Figure 1.0 e 1.1).

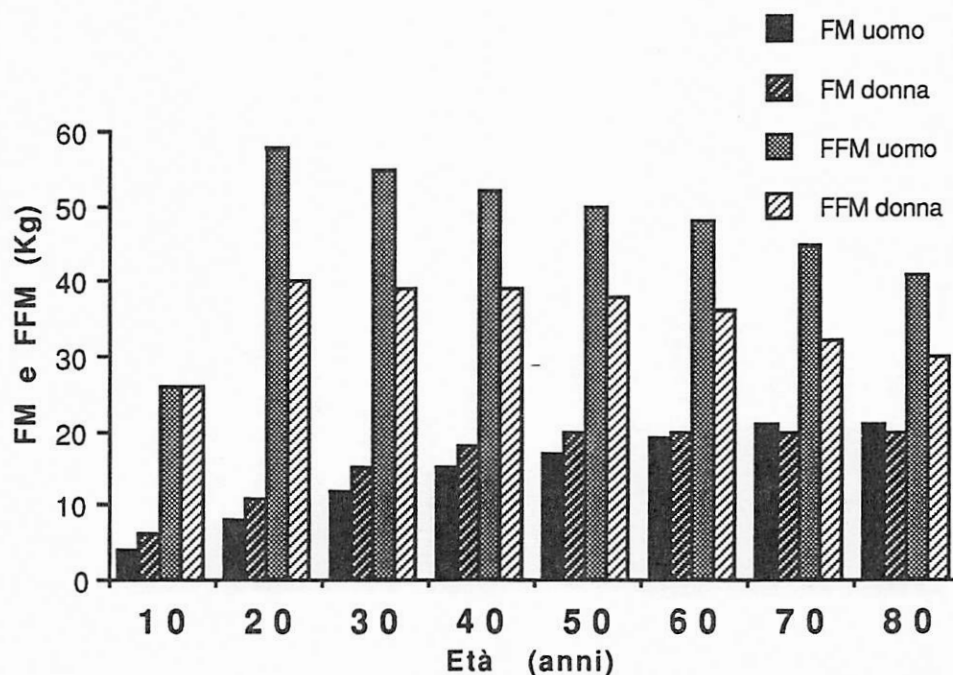


Figura 1.0

Variazioni fisiologiche di massa grassa (FM) e magra (FFM) nel corso dell'età (compilata sulla base dei dati raccolti da Forbes, 1988).

Con l'avanzare dell'età, la FM aumenta e si ridistribuisce tra sottocute e visceri nonché tra differenti siti sottocutanei; la FFM decresce principalmente in termini di massa muscolare scheletrica ed acqua totale, mentre la massa degli organi viscerali subisce minori modificazioni quantitative (Forbes, 1988)

1.5 Tecniche di valutazione della composizione corporea

Esse possono essere classificate in vario modo: in base alla facilità di esecuzione, al grado di accuratezza-precisione e al costo. Il criterio più importante da considerare resta comunque, oltre all' accuratezza-precisione, quello della "non invasività", ovvero del minimo disagio possibile arrecato al paziente.

	+	ΔFM	-
+	Ipernutrizione Obesità Pubertà donna Gravidanza		Androgeni Pubertà uomo Esercizio fisico
ΔFFM		STEADY STATE	
-	Permanenza prolungata a letto Invecchiamento Sindrome di Cushing		Iponutrizione Anoressia nervosa

Figura 1.1

Variazione di massa grassa (FM) e magra (FFM) in corso di differenti stati di fisiologia e patologia. Viene illustrato il concetto di omeostasi dei distretti corporei: Δ FM e Δ FFM rappresentano l' incremento (+) o il decremento (-) della massa grassa e magra rispettivamente. STEADY STATE è la condizione fisiologica; Modificata da Battistini et al., 1991.

Sulla base di quest' ultima considerazione, provvederemo a distinguere le tecniche di valutazione della composizione corporea in invasive e non invasive.

Valutazione dei tessuti molli e dei distretti idrici dell' organismo

Tecniche non invasive

Pesata idrostatica

La leggenda racconta che Archimede, intravista la soluzione del problema propostogli da re Gerone II di Siracusa, cioè la vera composizione metallica di una corona d' oro non purissimo, precipitatosi fuori dalla vasca da bagno, prese a correre per la città, incurante della sua nudità, gridando "Eureka!". Archimede aveva in realtà fatto di più che evitare una truffa a re Gerone: "aveva trovato" la legge fondamentale d' idrostatica che oggi porta il suo nome. L' idea di utilizzare il principio di Archimede come strumento di valutazione della composizione corporea, fu di Albert Behnke (1942).

Il principio di Archimede può essere enunciato in questi termini: conoscendo la densità totale di un sistema e quella delle sue componenti, è possibile risalire alla quantità relativa degli elementi che compongono il sistema.

Tralasciando la dimostrazione matematica di questa equazione, facciamo notare come, con la pesata idrostatica si possa risalire alla densità corporea attraverso la relazione: $BD = Wa - (Wa/Ww)$ dove BD è la densità corporea, Wa il peso del soggetto in aria e Ww quello in acqua.

Tre ulteriori variabili devono però essere tenute in considerazione: 1) l' effetto della temperatura sulla densità dell' acqua 2) l' effetto del volume polmonare residuo (RV, residual volume) e 3) l' effetto dell' aria contenuta nel tratto gastrointestinale. Il contenuto di aria nel tratto gastrointestinale è difficile da determinare e viene usualmente assunto pari a 100 ml. Più importante è stabilire con precisione RV con tecniche quali il lavaggio dell' azoto, la diluizione dell' elio ed altre ancora (Brozek and Henschel, 1961). Il paziente dovrebbe essere a digiuno, soprattutto da cibi o liquidi che favoriscano la produzione di gas nell' intestino, e con la vescica svuotata. Il soggetto, nudo, viene pesato in aria e quindi in acqua. Esso deve trattenere il respiro per un tempo sufficiente perchè l' operatore possa leggere la scala di misurazione. Da ciò risulta evidente l' alto grado di collaborazione richiesto al paziente e l' improponibilità della tecnica nel bambino, nell' anziano e nel paziente pneumopatico.

La pesata idrostatica è lo "standard d' oro" (*gold standard*), sia pure arbitrariamente assunto, con il quale vengono comparate le altre tecniche di valutazione composizione corporea in termini di capacità predittiva della densità corporea. Il suo punto debole quale tecnica di valutazione della composizione corporea risiede nella costanza, da essa assunta, dei contributi percentuali di FFM e FM al determinismo del peso corporeo (Brozek *et al.*, 1963). Per quanto essa sia propriamente una tecnica non invasiva, il potenziale utilizzatore deve considerare il disagio provocato al paziente dall' immersione completa (e in stato di nudità) in acqua.

Antropoplicometria

É la tecnica non invasiva di valutazione della massa grassa distrettuale e totale più diffusa in clinica.

L' antropometria, quella branca dell' antropologia che si occupa dello studio dei caratteri misurabili dell' uomo, venne fondata da Quetelet alla fine del secolo scorso con una serie di studi finalizzati alla definizione delle proporzioni ideali di ciascuno dei segmenti corporei. Diversi Autori continuarono gli studi intrapresi da Quetelet: Richer, che per primo utilizzò il calibro, Oeder che utilizzò la plica ombelicale come indice di adiposità e Matiegka, che sviluppò una serie di equazioni in grado di quantificare massa muscolare, impalcatura scheletrica e lipidi plasmatici di individui di cui fossero noti statura, diametro di alcune circonferenze e spessore di alcune pliche (Shepard, 1991).

Bisogna però attendere la metà del nostro secolo perchè la plicometria divenga una disciplina rigorosa con metodi e strumenti di misura standardizzati e riconosciuti. Le metodiche e gli strumenti (calibro, metro, bilancia, statimetro e plicometro) oggi utilizzati non differiscono comunque sostanzialmente da quelli utilizzati dai pionieri degli studi morfometrici (Battistini e Bedogni, 1992).

La tecnica plicometrica mira alla quantificazione del grasso sottocutaneo e totale e alla definizione della sua distribuzione. É acquisizione recente che la topografia del tessuto adiposo è una variabile in grado di influenzare la morbilità e mortalità più importante della sua quantità assoluta (Van Itallie, 1992).

Il punto di forza ed anche il limite principale della plicometria è rappresentato dall'assunzione che le variazioni del grasso sottocutaneo rispecchino quelle della FM totale. Ma con la misura di più pliche e circonferenze, l'errore di predizione del grasso totale da quello sottocutaneo risulta notevolmente ridotto (Mueller e Martorell, 1992). La plicometria resta comunque una metodica difficile da applicare nel grande obeso (Bray e Gray, 1992) nel paziente anziano (Chumlea e Roche, 1992) e in condizioni di alterata compressibilità del sottocute secondaria a stati di patologia acuta o cronica (ad es. edema, ascite, etc.; Heymsfield, 1992). In conclusione, la plicometria è una tecnica di valutazione della composizione corporea caratterizzata da non invasività, basso costo, portabilità e da un buon grado di affidabilità (Heymsfield, 1992)

Analisi dell' Impedenza Bioelettrica

Le proprietà elettriche dei sistemi biologici sono state oggetto di studio sin dalla scoperta dell'elettricità animale da parte di Luigi Galvani (1737-1798). È solo recentemente però che, grazie ai continui progressi della tecnologia, è stato possibile studiare tali proprietà *in vivo*.

L'analisi dell'impedenza bioelettrica venne concepita come strumento di valutazione del flusso di sangue in vari organi (in particolare la tiroide) ad opera di Hans Nyober, lo stesso Autore che ne preconizzò l'utilizzo come tecnica di valutazione dell'acqua corporea totale (Nyober, 1970).

Analogamente all'impedenza elettrica in un circuito RC in serie attraversato da una corrente alternata, l'impedenza bioelettrica (Z) viene definita come la radice quadrata della somma dei quadrati della resistenza elettrica (R) e reattanza capacitiva (Xc) di un conduttore biologico (Lukaski *et al.*, 1985a):

$$Z = \sqrt{R^2 + X_c^2}$$

È questo il modello bioelettrico più semplice e oggi pressoché unanimemente accettato. Si sottolinea che tale modello non è da intendersi come definitivo ed è anzi già andato incontro a numerose critiche da parte di "puristi" della elettrologia (Battistini *et al.*, in press; figura 1.2).

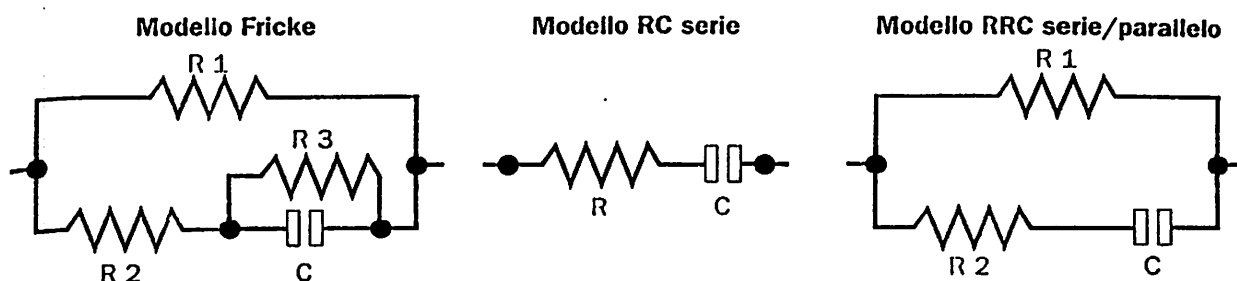


Figura 1.2

Modelli bioelettrici del corpo umano. Da sinistra a destra: il modello di Fricke, il "classico" RC in serie e il recente RRC serie/parallelo.

Ai nostri fini, importa sottolineare che, al di là della veridicità dell'assunzione di una realtà bioelettrica analoga a quella descritta dalle leggi tradizionali della fisica, l'impedenza bioelettrica è, pur con la difficoltà di qualificarne e quantificarne le componenti costitutive, un *tool* insostituibile per la valutazione non invasiva dell'acqua totale corporea (Segal, 1991).

La resistenza bioelettrica esprime la pura opposizione di un conduttore biologico al passaggio di una corrente alternata mentre la reattanza capacitiva esprime la resistenza dello stesso conduttore allo stesso flusso in virtù delle proprietà capacitive di membrane e cellule.

La determinazione dell'impedenza corporea si fonda sulla possibilità che ha l'organismo di condurre una corrente elettrica. I fluidi intra- ed extracellulari ed i tessuti poveri di grasso del nostro organismo sono buoni conduttori, mentre le membrane cellulari si comportano come condensatori. I tessuti ricchi di grasso sono invece, per il loro scarso contenuto in acqua, cattivi conduttori.

In generale, alle basse frequenze (≤ 10 KHz) la corrente elettrica passa attraverso i fluidi extracellulari mentre a frequenze più alte (≥ 100 KHz) essa attraversa tutti i compartimenti dell'organismo.

La conduzione di una corrente elettrica in un conduttore dipende dalla quantità e dalla distribuzione degli ioni presenti. Poiché la FFM, che include pure la matrice proteica del tessuto adiposo, contiene pressoché tutta l'acqua e gli elettroliti corporei, la conduttività della massa magra è molto maggiore di quella della FM.

L'impedenza bioelettrica (o la resistenza bioelettrica soltanto) può essere rilevata per l'intero organismo o solo per determinati segmenti. L'analisi dell'

impedenza o della resistenza bioelettrica "a tutto corpo" (*whole body BIA*) è l'unica di queste due metodiche oggi sufficientemente validata e standardizzata da esserne consentita l'utilizzazione da parte del medico (Baumgarten *et al.*, 1986; Segal *et al.*, 1988).

Si deve peraltro osservare come la determinazione dell'impedenza bioelettrica in particolari popolazioni di pazienti (obesi, anoressici, stati di patologia particolari) non sia ancora del tutto possibile per l'assenza di equazioni specifiche per tali popolazioni sulle quali numerosi studiosi stanno peraltro lavorando (De Lorenzo *et al.*, 1991; Deurenberg *et al.*, 1991, Battistini *et al.* 1992).

Maggiori dettagli sul substrato matematico dell'impedenza bioelettrica e la tecnica impedenziometrica si possono trovare in Battistini *et al.* (1990).

Analisi della Conduttività Elettrica Totale Corporea

La TOBEC (Total Body Electrical Conductivity) viene studiata quale funzione della variazione di un campo elettromagnetico indotta dalle proprietà elettriche del corpo umano (Horswill, 1989).

Il soggetto viene introdotto in un solenoide e le variazioni del campo elettromagnetico ($\nu = 5$ Mhz nel TOBEC SA-2) da esso indotte, funzione principalmente del contenuto elettrolitico della FFM, sono registrate ad intervalli di tempo regolari. L'esecuzione di complesse funzioni matematiche (Trasformate di Fourier) è necessaria per la lettura dei risultati. Questa tecnica, per quanto molto promettente, non è stata ancora sufficientemente validata nell'uomo.

Ecografia (US-scan)

L'impedenza acustica di un tessuto, ovvero la resistenza opposta ad una radiazione sonora (nel nostro caso ultrasonica), varia con le sue caratteristiche chimico-fisiche: è questo il principio su cui si fonda l'ecografia. In base all'intensità degli *echoes* di riflessione della radiazione acustica, questa tecnica consente, sia pur non con la precisione di una tomografia assiale computerizzata o di una risonanza magnetica nucleare, ma con un costo decisamente minore e una non invasività rispetto alla prima, di costruire un'immagine del segmento in esame e di scomporlo nei suoi costituenti anatomici (cute, adipe, muscolo, osso) (Fanelli and Kuczmarski, 1984)

Potassio Totale Corporeo

Il corpo umano contiene una quantità dell' isotopo naturale del potassio (^{40}K , 10 μCi) sufficiente a permetterne la quantificazione con apposite camere di scintillazione. Dal contenuto di ^{40}K , del quale si conosce l' abbondanza relativa (0.012%) , si risale a quello in potassio che, essendo essenzialmente intracellulare e confinato nella FFM, ci consente di calcolare quest' ultima. La necessità di utilizzare total body counters giustifica l' elevato costo della tecnica (Forbes, 1987)

Risonanza nucleare magnetica

Il principio della NMR (Nuclear Magnetic Resonance) è che i protoni di tutte le molecole d' idrogeno dell' organismo, sottoposti ad un campo elettromagnetico con determinate caratteristiche, si orientano in un stessa direzione. Sotto l' influenza di un secondo campo magnetico si realizza un nuovo orientamento spaziale dei protoni di idrogeno, che riprendono la loro posizione iniziale ogni volta che cessa l' azione del secondo campo magnetico. Nella fase di "ritorno" i protoni di idrogeno generano un proprio campo magnetico, comportandosi come tanti piccoli magneti. Di qui il termine "risonanza magnetica".

La tecnica, attraverso la determinazione dell' idrogeno consente di risalire alla TBW ma può pure quantificare i livelli corporei di C, N, Na e Cl. Le potenzialità della NMR nel campo della valutazione della composizione corporea sono elevate ma l' alto costo ne limita l' uso similmente alla tomografia assiale computerizzata.

L' unica controindicazione all' esposizione al campo magnetico pulsante di questi apparecchi è rappresentato dalla presenza di protesi metalliche, pacemakers...etc. (Seidell *et al.*, 1986)

Dosaggio di cataboliti muscolari

La creatininemia e la creatininuria delle 24 h sono ben correlate alla massa muscolare totale (TBMM, total body muscle mass). Un grammo di creatinina plasmatica corrisponde a 0.88-0.98 Kg di muscolatura scheletrica, 1 g di creatinina urinaria delle 24 h a 17.9-20.0 Kg della stessa. Anche la 3-Metil-Istidina urinaria (3MeHis) si è dimostrata un predittore della massa muscolare

scheletrica totale ed è oggi ampiamente utilizzata nella pratica clinica. Entrambi i cataboliti muscolari sono poco correlati con la FFM che non consentono perciò di stimare (Forbes, 1987).

Tecniche invasive

Diluizione isotopica

Essa consente una stima affidabile dei distretti idrici dell' organismo. Si somministra una quantità nota di tracciante *per os* o endovena, si attende un periodo di tempo necessario perchè si realizzi l' equilibrio, si fa una correzione per le eventuali perdite e si calcola il volume di distribuzione del tracciante con l' equazione $V_f = C_i \times V_i / C_f$ dove V_f è il volume finale (=di distribuzione), $C_i \times V_i (=Q_i)$ è la quantità di tracciante somministrata e C_f la concentrazione all' equilibrio (=finale).

La TBW può essere così stimata utilizzando come tracciante ossido di deuterio (D_2O), acqua triziata (THO), urea, alcool e N-acetil-4-aminopirina; più recentemente sono stati utilizzati $H_2^{18}O$ e $D_2^{18}O$. *Gold standards* sono ritenuti l' ossido di deuterio e l' acqua tritiata.

I fluidi intracellulari non possono essere determinati direttamente ma come differenza ($ICF = TBW - ECF$), dove ECF può essere ricavato, ad esempio, dalla diluizione di sodio bromuro (NaBr, *gold standard*).

Il volume plasmatico può essere determinato con la diluizione del Blu di Evans, Albumina marcata con ^{131}I ed il volume eritrocitario con eritrociti marcati con ^{32}P , ^{51}Cr , ^{55}Fe , ^{59}Fe , ^{99m}Tc o con l' assunzione di CO. Opportune costanti di correzione devono essere introdotte per l' acqua serica e, nel caso di un tracciante ionizzabile, per l' equilibrio di Donnan.

La tecnica della diluizione isotopica può essere utilizzata per calcolare il contenuto corporeo di Na, K e Cl utilizzando come traccianti ^{24}Na , ^{22}Na , ^{42}K , ^{43}K , ^{82}Br , Br stabile. Il Bromo è utilizzato per stabilire lo spazio di diluizione del Cl perchè non si conosce un isotopo utile del secondo elemento. Maggiori dettagli sulla tecnica sono reperibili in Forbes (1988) e alla sezione Materiali e Metodi di questa Tesi.

Attivazione neutronica in vivo

Quando l'organismo viene investito da neutroni, molti dei suoi elementi costitutivi divengono radioattivi e possono essere identificati analizzando la caratteristica emissione di radiazioni gamma. È questo il principio su cui si fonda l'applicazione della IVNAA (In Vivo Neutron Activated Analysis) alla valutazione della composizione corporea. Essa può essere applicata a Ca (*vide infra* alla sezione sulla massa ossea), N, Na, Cl e P. La stima dei tessuti molli ottenuta con questa tecnica è precisa ed affidabile. Il problema principale è rappresentato dall'alto costo di implementazione (Cohn, 1980).

Tomografia assiale computerizzata

Per quanto l'elevato costo e l'utilizzo preferenziale in altri campi d'indagine della Medicina ne limitino l'uso come tecnica di valutazione della composizione corporea, la CAT (Computer Aided Tomography) presenta alcune caratteristiche interessanti ai nostri fini. Essa è stata utilizzata per la quantificazione della massa adiposa distrettuale e totale e per la differenziazione delle riserve adipose sottocutanee e viscerali (Enzi *et al.*, 1990).

Assorbiometria fotonica

Dettagli sulla tecnica vengono forniti alla sezione sulla valutazione della massa ossea. Se il total body densitometer viene tarato sui valori di attenuazione di FM e FFM, è possibile avere misure precise e accurate sia regionali che complessive. Il costo dell'apparecchio è però molto elevato e i tempi di scansione sono lunghi (20-60 min) (Heymsfield, 1989).

Valutazione della massa ossea

Con l'eccezione dell'ecografia, tutte le tecniche di valutazione della massa ossea sono invasive.

Radiogrammetria standard

Introdotta da Barnett e Nordin (1960), essa consiste nella misurazione lineare della corticale dell'osso su radiogrammi effettuati in condizioni standardizzate. Per quanto l'informazione fornita da questa tecnica si limiti alla lunghezza dell'osso e alla sua porosità, essa è stata utilizzata con successo

per dimostrare la perdita di minerale osseo età-dipendente nella donna e l'effetto terapeutico degli estrogeni. Il sito più comunemente usato è quello metacarpale. E' semplice e poco costosa (apparecchiatura radiografica tradizionale).

Fotodensitometria radiografica

Si fonda sulla misurazione della densità ottica di radiogrammi ossei standard ed è il metodo quantitativo più antico di valutazione della massa ossea. I migliori risultati sono stati ottenuti a livello delle falangi. La dose di esposizione ($\approx 100 \mu\text{Gy}$) è la stessa della radiogrammetria standard (esposizione effettiva di $10 \mu\text{Sv}$). (Colbert and Batchell, 1981)

Assorbiometria fotonica

E la tecnica di valutazione della massa ossea più utilizzata. Il principio dell'assorbiometria fotonica semplice (SPA, Single Photon Absorpiometry) è che la quantità di minerale osseo presente in un tessuto attraversato da un fascio ben collimato di radiazioni gamma è funzione dell'attenuazione del fascio attraverso il complesso (osso + tessuti molli) riferita a quello del tessuto osseo soltanto. L'esposizione effettiva è di circa $1 \mu\text{Sv}$.

Per ovviare al limite principale della SPA - la necessità di uno spessore costante della regione corporea indagata - è stata sviluppata l'assorbiometria fotonica doppia (DPA, Dual Photon Absorpiometry). La misurazione simultanea dell'assorbimento di radiazioni gamma di due differenti energie consente infatti una stima del tessuto osseo regionale indipendente dallo spessore dei tessuti molli. La dose equivalente effettiva è di pochi μSv . (Mazess *et al.*, 1989).

CAT

Per quanto sia stata utilizzata nella valutazione della massa ossea dell'avambraccio e della colonna vertebrale da alcuni ricercatori (Genant, 1981), la CAT non è da ritenersi una tecnica di scelta di valutazione della massa ossea, in primo luogo per l'alto costo che spesso ne impone l'utilizzo preferenziale per altre indagini.

IVNAA

L' applicazione della IVNAA (In Vivo Neutron Activated Analysis) all' osso si fonda sul fatto che il 99% del calcio dell' organismo è concentrato nello scheletro. La reazione utilizzata nel caso dell' osso è la seguente: $^{48}\text{Ca} (n,\gamma) \text{Ca}^{49}$ dove Ca^{49} ha un' emivita di 8.8 min. La IVNAA può essere parziale o a tutto corpo. La dose effettiva equivalente nel primo caso corrisponde a $\approx 10 \mu\text{Sv}$, superiore a quella ottenibile con la SPA, che è per questo da preferirsi alla prima.

Ecografia

Il pregio principale dell' analisi ultrasonica della massa ossea è dato dalla sua non invasività rispetto a tutte le altre tecniche note. La metodica non è però ancora sufficientemente standardizzata e scevra da errori (Palmer, 1987)

La Tabella 1. 1 offre una sinossi dei vantaggi e svantaggi delle tecniche di valutazione della composizione corporea considerate.

Tabella 1.1

Principali tecniche di valutazione della composizione corporea a confronto

	Vantaggi	Svantaggi
<i>Pesata idrostatica</i>	Precisione e Accuratezza Costo relativamente contenuto Stima diretta FM e FFM	Notevole grado collaborazione paziente Impossibilità di utilizzo in bambino o anziano Difficoltà quantificazione gas intestinali
<i>Plicometria</i>	Costo contenuto Stima diretta quantità e distrettualità FM	Impossibilità di utilizzo in obeso, anziano e stati alterata idratazione sottocute
<i>BIA</i>	Costo contenuto Training minimo operatore Stima diretta TBW	Stati di iperidratazione e deidratazione, diselettrolitemie
<i>TOBEC</i>	Stima diretta FFM	Costo elevato Stati di iperidratazione e deidratazione, turbe dell' equilibrio elettrolitico Ancora insufficiente validazione nell' uomo (segue)

<i>Ecografia</i>	Costo contenuto Stima diretta aree lipidiche e muscolari arti	Grado di risoluzione non comparabile a CAT o NMR
<i>Potassio totale corporeo</i>	Nessun rischio (isotopo naturale) Stima diretta FFM	Costo elevato Problemi interpretazione se Kaliopenia (Obesità/Età geriatrica)
<i>NMR</i>	Costo elevato Stima diretta TBW e TBN, TBNa, TBCI	Grado di risoluzione Non invasività rispetto a CAT
<i>Dosaggio cataboliti muscolari</i>	Costo contenuto	Stima affidabile TBMM ma non FFM
<i>Diluizione isotopica</i>	Stima diretta dei distretti idrici	Esposizione a radiazioni per alcuni traccianti Grado di precisione differente tra i vari traccianti
<i>IVNAA</i>	Precisione elevata Applicabile a differenti elementi (Ca, N, Na, Cl e P)	Costo molto elevato Esposizione a radiazioni
<i>CAT</i>	Valutazione effettiva della distribuzione sottocutanea e viscerale della FM	Costo elevato Esposizione a radiazioni
<i>Radiogrammetria standard</i>	Costo molto contenuto	Esposizione a radiazioni
<i>Assorbiometria fotonica</i>	Costo molto elevato Precisione e Accuratezza elevate sia per l'osso che i tessuti molli	Esposizione a radiazioni Necessità costanza spessore regionale per SPA
<i>CAT applicata all'osso</i>	Complessivamente inesistenti	Costo elevato Altre sono le priorità di utilizzo
<i>IVNAA applicata all'osso (Ca)</i>	Precisione elevata	Costo molto elevato Esposizione a radiazioni
<i>Ecografia ossea</i>	L' unica tecnica non invasiva oggi disponibile per la massa ossea	Precisione scarsa Validazione ancora insufficiente

2. Scopo della ricerca

La cirrosi epatica é stata definita come una malattia cronica caratterizzata da una compromissione dello stato nutrizionale variabile a seconda del grado della epatopatia (Mezey, 1985; Merli *et al.*, 1987).

Dei tre moderni parametri di valutazione dello stato nutrizionale, nominalmente l' attività metabolica, la funzione tissutale e la composizione corporea (Heymsfield, 1988), solo i primi due sono stati sufficientemente studiati nel paziente cirrotico. La composizione corporea del paziente cirrotico, pur valutata da diversi studi, è ancora oggetto di ricerca e discussione sia per la difficoltà intrinseca di alcuni protocolli, sia per l' inadeguatezza di talune procedure sperimentali applicate a pazienti di questo tipo.

I dubbi maggiori sussistono circa la reale situazione dei distretti idrici nel paziente cirrotico, al di là delle "sicurezze" fisiopatologiche che oggi riteniamo di avere. Si deve osservare, in particolare, che l' attenzione dei ricercatori é stata assorbita principalmente dallo studio dei pazienti cirrotici in fase ascitica (Vitale *et al.*, 1985), e che a tutt' oggi non esistono dati certi sulla omeostasi dei fluidi corporei nelle fasi "pre-ascitiche" della malattia.

Dalla consultazione della letteratura emerge, peraltro, che pochi studi sono stati condotti con l' intento di valutare *direttamente* i distretti idrici nel paziente cirrotico (McCollough *et al.*, 1991) ed in alcuni di essi si riscontrano limiti dovuti all' eseguità del campione e alla mancanza di standardizzazione rispetto allo stadio della malattia.

Ancora più criticabili sono gli studi *esclusivamente impedenziometrici* (Guglielmi *et al.*, 1989a, 1989b, 1990) del paziente cirrotico che pretendano di pronunciarsi sul reale stato dei fluidi corporei adducendo a ragione, ad esempio, di un aumento dell' acqua extracellulare un' osservato aumento della componente X_c dell' impedenza, per via della correlazione esistente tra le due variabili nel *soggetto fisiologico*. Questa estrapolazione del dato è già stata autorevolmente ritenuta errata (Lukaski, 1990).

Sulla base di queste considerazioni è sembrato utile procedere ad uno studio *trasversale* della composizione corporea (FM, FFM e distrettualità muscolo-adiposa) del paziente cirrotico, con particolare riferimento ai compartimenti idrici, questi ultimi valutati con le metodiche *gold standard*

deuterio ossido e sodio bromuro e l' impedenziometria in multifrequenza, nell' intento di:

a) verificare la reale situazione dei distretti idrici acqua totale (TBW), extracellulare (ECW) ed intracellulare (ICW) in pazienti cirrotici non ascitici, classificati in classi A e B di Child, rispetto al soggetto fisiologico;

b) effettuare il *cross-testing* della impedenziometria in multifrequenza con il metodo diluitometrico per individuare un possibile predittore clinico dello stato d' idratazione del paziente cirrotico e un suo possibile ruolo diagnostico-terapeutico (ad es. necessità di iniziare una terapia diuretica e valutazione del dosaggio terapeutico minimo necessario per il mantenimento).

3. Materiali e Metodi

Lo studio é stato condotto su ventisei pazienti di sesso maschile affetti da cirrosi epatica in stadio A ($n=14$) e B ($n=12$) secondo la classificazione di Child-Pugh (Pugh et al., 1973) senza ascite; tredici soggetti "normali", sovrapponibili per sesso ed età, sono stati inclusi nello studio come gruppo di controllo.

Il protocollo sperimentale prevedeva anamnesi, esame obiettivo ed esami bioumorali per valutare natura e grado della malattia cirrotica ed escludere altre patologie d'organo o metaboliche. La presenza di ascite veniva esclusa con l'esame ecografico.

Ottenuto il consenso del soggetto, si effettuavano, in questa sequenza, gli esami diluitometrico, impedenziometrico e antropoplicometrico avendo cura che il soggetto fosse a digiuno da almeno 12 ore e che durante il periodo delle analisi, lo stesso osservasse digiuno idrico e alimentare per una durata massima di quattro ore (tempo richiesto per la raccolta dei dati).

3.1 Antropoplicometria

Le variabili antropoplicometriche (Peso, Altezza, Pliche e Circonferenze), rilevate secondo i dettami del Manuale di Riferimento per la Standardizzazione Antropometrica (Battistini e Bedogni, 1992), sono elencate in Tabella 3.1. L'emisoma di riferimento per la misurazione delle circonferenze e delle pliche degli arti era quello non dominante. Sia le circonferenze che le pliche sono state misurate in triplicato ed il valore utilizzato rappresenta la media dei tre valori. Le pliche sono state misurate con plicometro Holtain (Holtain LTD, Crymich UK), le circonferenze con metro inestensibile, peso e altezza con bilancia-statimetro Tanita-digital (Tokio, Japan). I percentili relativi agli indicatori antropoplicometrici sono quelli NCHS (1981) e NHANES I e II (Frisancho, 1981). I dati, una volta raccolti venivano elaborati al calcolatore elettronico, ricavandosene: indici di adiposità-magrezza [Body Mass Index o BMI, Delta Peso e Delta Peso percentuale, Rapporto circonferenza Vita/Fianchi (WHR, Waist Hip Ratio) e rapporto circonferenza Vita/Radice Coscia (WTR, Waist Thigh Ratio)]; artometria distretti superiori ed inferiori [Aree muscolari e lipidiche del braccio (AFA, Arm Fat Area; AMA, Arm Muscle Area) e della coscia (TFA, Thigh Fat Area e

TMA, Thigh muscle area)]; massa grassa (FM) e magra (FFM) secondo le proposte di di Durnin e Womerseley (1974) (Bedogni *et al.*, 1992).

Tabella 3.1

Variabili antropoplicometriche

<i>Circonferenze (cm)</i>	<i>Pliche (mm)</i>
Polso	Tricipitale
Avambraccio	Bicipitale
Braccio	Sottoscapolare
Cintura	Pettorale
Fianco	Sovrailiaca
Radice Coscia	Addominale
Mediana Coscia	Ant. Coscia
	Post. Coscia

3.2 Impedenziometria

L' impedenza bioelettrica (Z) é stata registrata dal lato sinistro del corpo con metodica tetrapolare alle frequenze di 1, 5, 10, 50, 100 Khz, con un' intensità di corrente pari a 800 μ A (Human IM-Scan, Dietosystem, Milano), secondo Lukaski *et al.* (1985a). Due elettrodi (iniettori) sono stati sistemati sulla superficie dorsale della mano e del piede ai metacarpi e metatarsi distali rispettivamente, i rimanenti due (sensori) tra le prominenze distali del radio e dell' ulna e tra il malleolo mediale e laterale della gamba (Figura 3.1).

I dati impedenziometrici (Z1, Z5, Z10, Z50, Z100), unitamente ad alcuni dati antropoplicometrici venivano elaborati dal software dello strumento per fornire TBW, ECW ed ICW. Si sono altresì calcolati tali distretti secondo le recenti proposte di Segal (1991) e Deurenberg (1992).

3.3 Ossido di deuterio (D₂O) e Sodio Bromuro (NaBr)

Il soggetto riceveva *per os* una soluzione composta da 10 grammi di ossido di deuterio (Carlo Erba, cod. 550402) puro allo 0.998%, 1.3 grammi di sodio bromuro (Carlo Erba, cod. 479055) e 28.7 grammi di acqua potabile, per un peso complessivo di 50 grammi.

Per 50 grammi di tale soluzione, la concentrazione plasmatica di NaBr attesa in un adulto é di circa 0.80 mM. La tossicit  del sodio bromuro si manifesta a concentrazioni di 6 mM per assunzione cronica (Wang, 1989). Per lo stesso quantitativo di soluzione, l'ossido di deuterio effettivamente assunto dal soggetto corrisponde *al massimo* allo 0.015% in pi  di quello normalmente presente nell'acqua potabile. Trattandosi di un isotopo stabile dell'idrogeno, esso   privo di effetti tossici (Lukaski and Johnson, 1985b)

Prima della somministrazione e quattro ore dopo si procedeva al prelievo di un campione di sangue eparinato di 5 ml e alla raccolta di un campione di urine di almeno 20 ml. Le urine, congelate a -20°C , venivano poi sublimare e la concentrazione di ossido di deuterio valutata con metodo spettrofometrico ad infrarossi (Perkin Elmer 1600 FT-IR), quelle del primo campione costituendo il *background*. (Lukaski and Johnson, 1985; figura 3.2). Due ml di plasma venivano filtrati attraverso membrana Millipore Ultragel PF (10000 MWL); 100 μl dell'ultrafiltrato venivano poi iniettati su colonna a scambio ionico SAX (Waters IC Pak anionica 4.6×50) con precolonna IC Pak Waters equilibrata a 5 mM NaCl, flusso di eluizione 1.2 ml/min, e rivelatore UV 210 nm (Wang, 1989; figura 3.3). Le concentrazioni di D_2O e NaBr nei relativi liquidi biologici venivano calcolate in base alle aree di picco confrontate con standard a concentrazione nota. Ossido di deuterio e sodio bromuro sono stati misurati, rispettivamente in triplicato e duplicato.

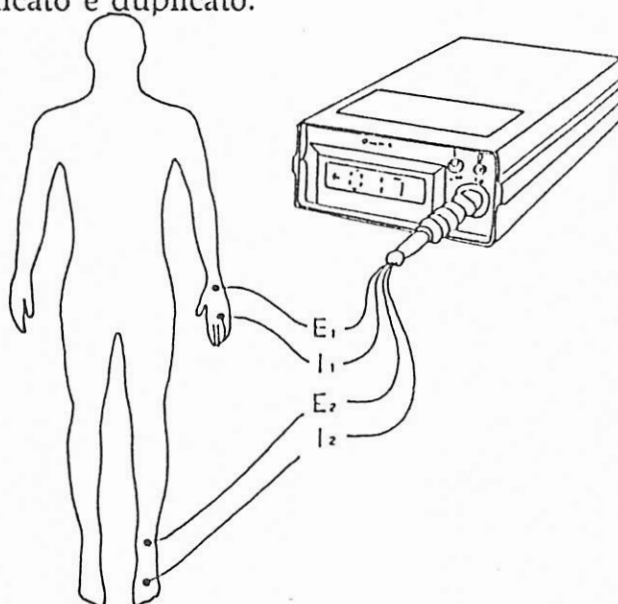


Figura 3.1 Sistemazione degli elettrodi (I=iniettore, E=sensore) per la BIA tetrapolare secondo Lukaski (1985) .

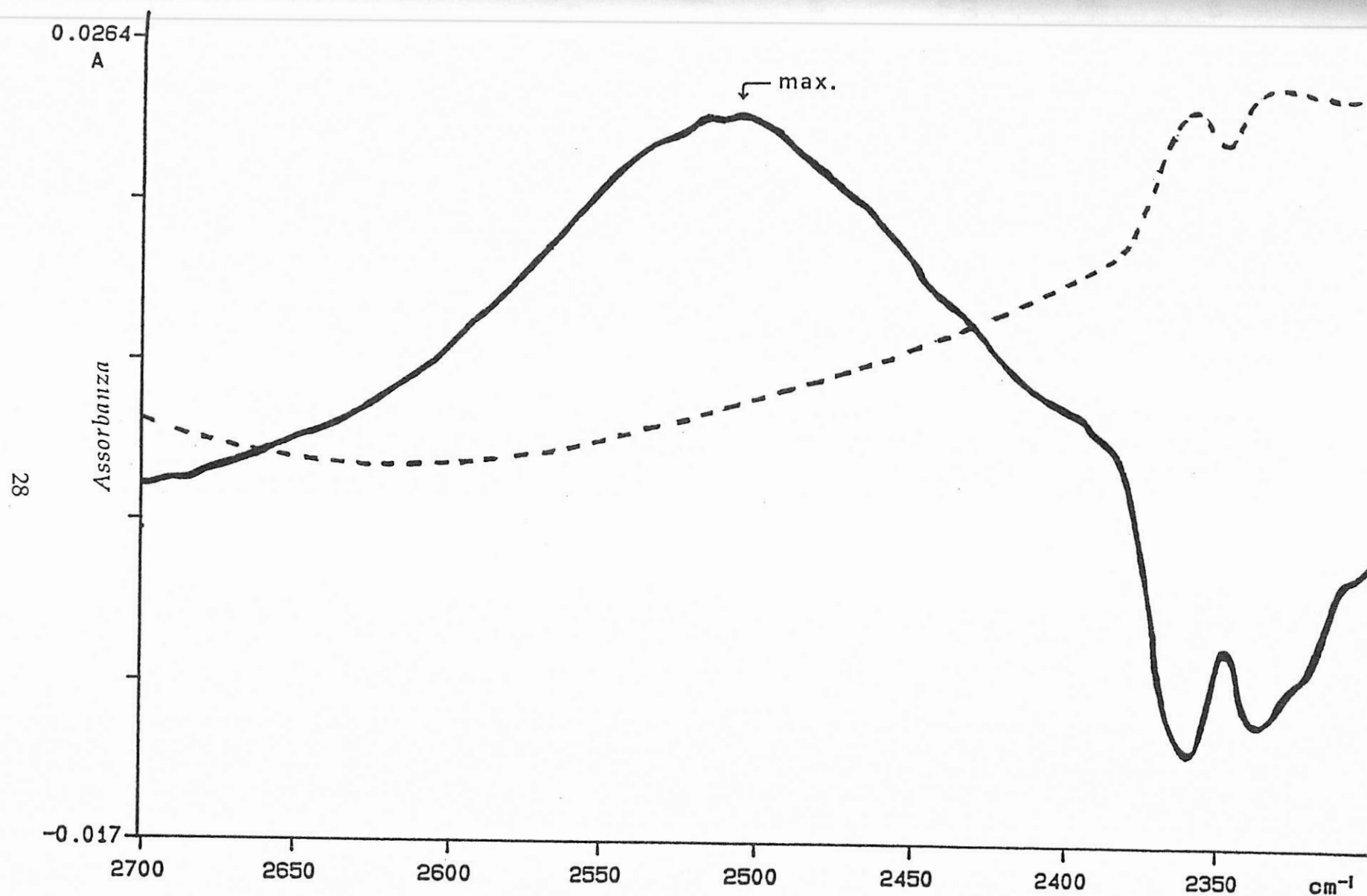


Figura 3.2

Urine sublimates: spettro di assorbimento (FT-IR) del deuterio ossido presente al tempo zero (-----) e a quattro ore (—) dalla sua somministrazione per os.

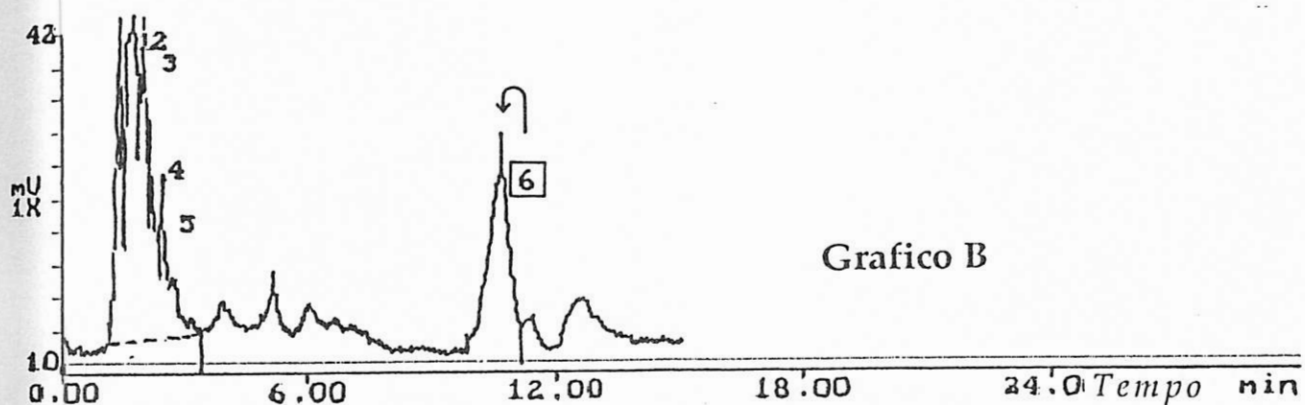
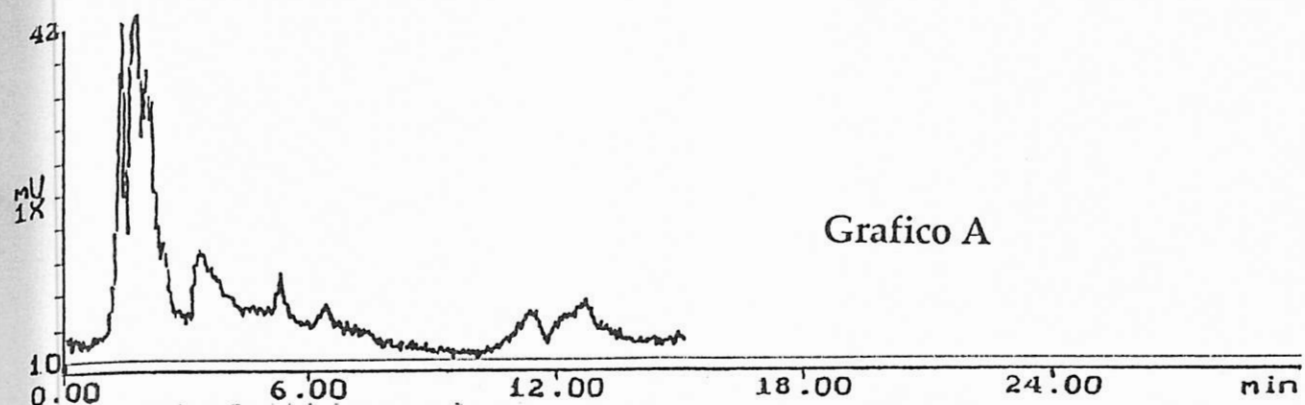


Figura 3.3

Spettro di assorbimento (HPLC) del bromuro presente nel plasma a quattro ore dalla somministrazione per os di sodio bromuro (grafico B: picco n° 6) e relativo background (tempo zero, grafico A)

3.4 Analisi statistica

Media, deviazioni standard, correlazioni, regressioni lineari e ANOVA (Fisher PLSD) sono state calcolate utilizzando il software STATVIEW ® su computer Macintosh.

4. Risultati e discussione

4.1 Caratteristiche del campione

I pazienti (A: Child A e B: Child B) ed i controlli (C) appaiono sovrapponibili per sesso ed età. A e C presentano un leggero sovrappeso, come deducibile dal BMI (Garrow, 1983) (Tabella 4.1).

Tabella 4.1

Caratteristiche del campione (media $\pm$ deviazione standard)

	Child A <i>n</i> =14	Child B <i>n</i> =9	Controllo <i>n</i> =11
Età (anni)	57 $\pm$ 6.9	54.2 $\pm$ 13.3	53.6 $\pm$ 11.2
Peso (Kg)	71.9 $\pm$ 6.4**	66.8 $\pm$ 11.0	79.8 $\pm$ 7.8**
Altezza (cm)	164.1 $\pm$ 5.9	167.1 $\pm$ 7.6	175.5 $\pm$ 9.4*,**
BMI	26.7 $\pm$ 1.4**	23.8 $\pm$ 2.1	26.0 $\pm$ 2.7**

* significativamente differente ($p < .05$) vs A (ANOVA)

** significativamente differente ($p < .05$) vs B (ANOVA)

4.2 Pliche

Le pliche tricipitale (TSF, Triceps SkinFold) e sottoscapolare (SSF, Subscapular SkinFold) si localizzano al 50° percentile in C ed A, mentre si collocano rispettivamente tra il 25° e il 50° e al 25° percentile in B. Si osserva inoltre una differenza statisticamente significativa ($p < .05$) tra lo spessore della SSF nei B (10.5 $\pm$ 2.9) rispetto agli A (15.2 $\pm$ 4.5). Per quanto attiene alle restanti pliche (bicipitale, pettorale, sovrailiaca, addominale, anteriore e posteriore coscia), esse si collocavano in tutti i soggetti al 50° percentile e non presentavano differenze interclasse statisticamente significative (ANOVA).

4.3 Circonferenze

La circonferenza del braccio (AC, Arm Circumference) si colloca al 50° percentile in A ed N e tra il 10° e il 25° percentile in B. Tali differenze sono statisticamente significative (Tabella 4.2). La circonferenza della vita (WC, Waist Circumference) è significativamente minore in B rispetto ad A, quella del fianco non presenta differenze statisticamente significative tra A e B (Tabella 4.2).

Tabella 4.2

Medie e deviazioni standard delle circonferenze (AC: braccio, WC: cintura e HC: fianco) per le varie classi. Riportate le differenze interclasse statisticamente significative.

	<i>Child A</i>	<i>Child B</i>	<i>Controllo</i>
AC (cm)	31.0 ± 2.4	27.6 ± 3.1*	31.3 ± 2.3**
WC (cm)	94.6 ± 4.0	86.1 ± 5.0*	93.8 ± 6.7**
HC (cm)	97.6 ± 3.9	93.7 ± 6.1	99.0 ± 4.8**

* significativamente differente ($p < .05$) vs A (ANOVA)

** significativamente differente ($p < .05$) vs B (ANOVA)

Per quanto attiene alle restanti circonferenze (avambraccio, radice e mediana coscia), esse non presentavano differenze interclasse statisticamente significative (ANOVA).

4.4 Aree lipidiche e muscolari del braccio e della coscia

I percentili delle aree muscolo-adipose e della circonferenza muscolare del braccio sono riportati in Tabella 4.3 per le varie classi. Dal confronto di tali dati emerge la scarsa rappresentazione delle riserve lipidiche e muscolari del braccio nel paziente cirrotico in stadio B di Child rispetto al paziente in stadio A ed al controllo. Tale deplezione appare maggiore sul versante lipidico (AFA al 10° e AMA al 25° percentile). AFA, AMA e AMC sono tutte significativamente meno rappresentate in B rispetto ad A (Tabella 4.4).

Le aree muscolo-adipose della coscia (TFA, area adiposa e TMA, area muscolare) non presentano variazioni interclasse statisticamente significative.

Tabella 4.3

Percentili delle aree muscolo-adipose e della circonferenza muscolare del braccio per le varie classi. (AFA: area adiposa, AMA: area muscolare e AMC: circonferenza muscolare, misurata a metà braccio).

	Child A	Child B	Controllo
AFA	25°-50°	10°	25°-50°
AMA	50°	25°	50°
AMC	50°	25°-50°	50°

Tabella 4.4

Medie e deviazioni standard delle aree muscolo-adipose e della circonferenza muscolare del braccio per le varie classi (AFA: area adiposa, AMA: area muscolare e AMC: circonferenza muscolare, misurata a metà braccio). Riportate le differenze interclasse statisticamente significative.

	Child A	Child B	Controllo
AFA	11.9 ± 4.0	8.3 ± 2.4*	11.2 ± 3.2
AMA	65.3 ± 9.6	53.3 ± 10.9*	67.6 ± 10.2 **
AMC	28.6 ± 2.1	25.7 ± 2.2*	29.1 ± 2.3**

* significativamente differente (p <.05) vs A (ANOVA)

** significativamente differente (p <.05) vs B (ANOVA)

4.5 Massa grassa percentuale (FM%)

La FM percentuale rispetto al peso (massa grassa percentuale o FM%) é stata valutata con metodica plicometrica (Durnin and Womerseley, 1974) ed impedenziometrica (formula della casa costruttrice). Sia la FM% D-W che la FM% BIA si collocavano al 50 ° percentile in N ed A e tra il 25° ed il 50° percentile in B, e l' ANOVA conferiva significatività statistica a tale differenza (Tabella 4.5).

Tabella 4.5

Massa grassa percentuale rispetto al peso (FM%) calcolata con metodo plicometrico (D-W, Durnin-Womenseley) ed impedenziometrico (BIA). Valori espressi come media $\pm$ deviazione standard.

	Child A	Child B	Controllo
FM% D-W	22.1 $\pm$ 3.5	18.4 $\pm$ 4.2*	22.1 $\pm$ 4.1
FM% BIA	26.0 $\pm$ 5.8	20.2 $\pm$ 6.2*	24.5 $\pm$ 3.3

* significativamente differente ($p < .05$) vs A (ANOVA)

** significativamente differente ($p < .05$) vs B (ANOVA)

Si procedeva poi al confronto delle due metodiche utilizzate per la predizione della FM nei pazienti cirrotici in stadio A e B di Child con il test di Bland-Altman (1983; figura 4.1). Con tale test si dimostrava l' *interchangeability* dei due metodi nella predizione della FM in tali pazienti.

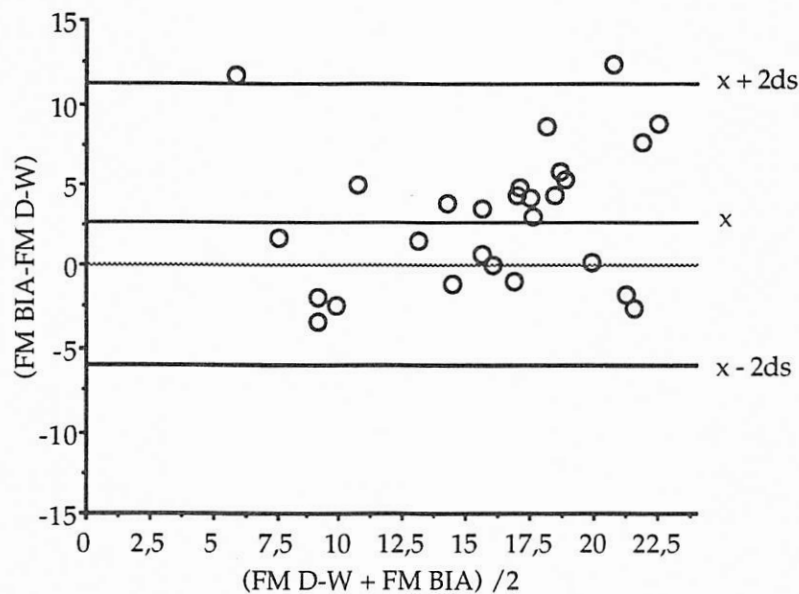


Figura 4.1

Differenza tra FM BIA e FM D-W contro la media dei rispettivi valori (x =media, ds = deviazione standard; $x = 2.94$ Kg; $x + 2ds = 11.11$ Kg; $x - 2ds = -5.32$ Kg)

4.6 Distrettualità della massa grassa

WHR e WTR sono stati utilizzati per definire rispettivamente il grado di UBSO (Upper Body Segment Obesity) e LBSO (Lower Body Segment Obesity) dei soggetti (Van Itallie, 1992). La Tabella 4.6 evidenzia la minore quantità di grasso addomino-viscerale nel B rispetto ad A ed N, come già si poteva supporre in base all' analisi delle singole circonferenze.

Tabella 4.6

Rapporti di circonferenza (WHR: cintura/fianco e WTR: cintura/coscia). Valori espressi come media $\pm$ deviazione standard.

	<i>Child A</i>	<i>Child B</i>	<i>Controllo</i>
WHR	0.97 ± 0.05	$0.92 \pm 0.05^*$	$0.94 \pm 0.07^{**}$
WTR	1.75 ± 0.15	1.63 ± 0.15	1.73 ± 0.16

* significativamente differente ($p < .05$) vs A (ANOVA)

** significativamente differente ($p < .05$) vs B (ANOVA)

4.7 Massa muscolare totale (TBMM, Total Body Muscle Mass)

Il riscontro di un' indice creatinina-altezza (*CHI*, Creatinine Height Index) significativamente più basso in B vs A ed in A vs C, testimonia una riduzione della TBMM forse imputabile alla progressione della malattia (Tabelle 4.7 e 4.8). Tale riduzione é confermata inoltre dall' analisi delle aree muscolari distrettuali di cui sopra.

Tabella 4.7

Intervalli di variazione della creatininuria delle 24 h nelle varie classi a confronto con quelli ideali per età, altezza e peso (Imbembo et al., 1984)

	<i>Child A</i>	<i>Child B</i>	<i>Controllo</i>
Creatininuria (g/24h)	0.78 - 1.24	0.57 - 0.93	0.89 - 1.145
Creatininuria ideale (g/24h)	1.137 - 1.252	1.137 - 1.305	1.094 - 1.322

Tabella 4.8

Variazioni interclasse della creatininuria delle 24 h. Valori espressi come media $\pm$ deviazione standard.

	<i>Child A</i>	<i>Child B</i>	<i>Controllo</i>
Creatininuria (g/24h)	1.01 $\pm$ 0.23	0.75 $\pm$ 0.18*	1.17 $\pm$ 0.28*, **

* significativamente differente ($p < .05$) vs A (ANOVA)

** significativamente differente ($p < .05$) vs B (ANOVA)

4.8 Distretti idrici

In un sottocampione della popolazione (N=8, A=6, B=6) si é proceduto alla valutazione di TBW ed ECW. La valutazione dei distretti idrici aveva tre obbiettivi fondamentali:

1) Confrontare la percentuale di acqua corporea rispetto al peso (TBW%) e la percentuale di acqua extracellulare rispetto a quella totale (ECW/TBW%) rivelate dalla diluizione isotopica con quelle predette dalle formule di Segal (1991), Deurenberg (1992) e del costruttore dello strumento (Dietosystem, Milano). Tali formule utilizzano l' impedenza alle basse frequenze ($Z < 50$ Khz) per il calcolo della ECW e quella alle alte ($Z > 50$ Khz) per il calcolo della TBW. I risultati di tale analisi sono riportati nelle Tabelle 4.9 e 4.10 per le varie classi.

Tabella 4.9

Valori medi e deviazioni standard dell'acqua totale percentuale rispetto al peso (TBW%) determinata con diluizione di D₂O e predetta dalle formule di Segal, Deurenberg e del costruttore dello strumento. Non si riscontrano differenze statisticamente significative tra le varie classi per nessuna delle metodiche.

TBW%	D ₂ O	Segal	Deurenberg	Costruttore
A	56.8 ± 4.5	65.0 ± 3.5	54.5 ± 3.5	62.0 ± 2.4
B	58.4 ± 5.6	63.2 ± 4.6	53.5 ± 4.7	58.4 ± 3.6
N	54.6 ± 3.7	59.4 ± 5.9	52.5 ± 5.2	56.1 ± 2.6

Tabella 4.10

Valori medi e deviazioni standard dell' acqua extracellulare percentuale rispetto a quella totale (ECW/TBW%) determinata con diluizione di NaBr e predetta dalle formule di Segal, Deurenberg e del costruttore dello strumento. Non si riscontrano differenze statisticamente significative tra le varie classi per nessuna delle metodiche.

ECW/TBW%	NaBr	Segal	Deurenberg	Costruttore
A	37.9 ± 4.5	37.9 ± 2.4	43.7 ± 1.5	41.6 ± 3.1
B	42.0 ± 5.4	37.6 ± 3.2	44.1 ± 1.6	40.9 ± 4.4
N	40.2 ± 5.1	40.8 ± 2.1	44.7 ± 1.7	43.1 ± 3.6

2) Il passo successivo consisteva nell' effettuazione di un cross-testing tra la diluizione isotopica e l' impedenziometria in multifrequenza volto a stabilire l' idoneità di quest' ultima alla predizione di TBW ed ECW nel paziente cirrotico. Poiché l' ANOVA (Fisher PLSD) non dimostrava variazioni interclasse dei distretti idrici statisticamente significative tra i pazienti in stadio A e B Child, si procedeva all' inclusione dei pazienti cirrotici in un' unica categoria, con l' intento di aumentare le dimensioni del campione ($n=12$). I risultati del cross-testing (r di Pearson e sua significatività, p) sono riportati nelle Tabelle 4.11 e 4.12 per TBW ed ECW rispettivamente.

Tabella 4.11

Acqua totale corporea valutata con diluizione isotopica vs acqua totale corporea predetta dalle formule di Segal, Deurenberg e del costruttore dello strumento. Risultati dell' analisi di regressione lineare in pazienti cirrotici in stadio A e B di Child.

	<i>Segal</i>	<i>Deurenberg</i>	<i>Costruttore</i>
<i>r</i>	.8	.7	.83
<i>p</i>	.0031	n.s.	.0006

Tabella 4.12

Acqua extracellulare valutata con diluizione isotopica vs acqua extracellulare predetta dalle formule di Segal, Deurenberg e del costruttore dello strumento. Risultati dell' analisi di regressione lineare in pazienti cirrotici in stadio A e B di Child.

	<i>Segal</i>	<i>Deurenberg</i>	<i>Costruttore</i>
<i>r</i>	.75	.73	.76
<i>p</i>	.0013	.0019	.0014

Dal cross-testing delle due metodiche risulta che le equazioni proposte da Segal e dal Costruttore possono essere utilizzate, in prima approssimazione, per la predizione della TBW dei pazienti in stadio A e B di Child; quelle di Deurenberg, Segal e del costruttore, ancora in prima approssimazione, per la predizione della ECW negli stessi pazienti.

3) Nell' intento di costruire una formula predittiva per TBW e per ECW specifica per pazienti in stadio A e B di Child, abbiamo verificato il grado di correlazione esistente tra parametri bioelettrici tradizionali (H^2/Z , $(Altezza)^2/Impedenza$; Lukaski *et al.*, 1985a) e nuovi (SA/Z , superficie corporea/impedenza, Battistini *et al.*, 1992) ed i distretti idrici misurati con il metodo diluitometrico.

L' impedenza, considerata singolarmente, non risulta, a nessuna delle frequenze utilizzate, correlata in modo statisticamente significativo a TBW ed

ECW. Se, invece, si prendono in considerazione le caratteristiche "geometriche" del bioconduttore attraverso i rapporti H^2/Z e SA/Z alle varie frequenze, la predittività del dato impedenziometrico risulta notevolmente aumentata, come dimostrato dalle Tabelle 4.13 e 4.14.

Tabella 4.13

Analisi di regressione lineare, nel paziente cirrotico in stadio A e B di Child, tra TBW determinata con diluizione di ossido di deuterio e indici bioelettrici maggiormente rappresentativi del corpo umano alle alte frequenze .

Parametri Bioelettrici	$H^2/Z50$	$H^2/Z100$	$SA/Z50$	$SA/Z100$
<i>r</i>	.7	.73	.87	.889
<i>p</i>	.016	.01	.006	.001

Tabella 4.14

Analisi di regressione lineare, nel paziente cirrotico in stadio A e B di Child, tra ECW determinata con diluizione di sodio bromuro e indici bioelettrici maggiormente rappresentativi del corpo umano alle basse frequenze.

Parametri Bioelettrici	$H^2/Z5$	$H^2/Z50$	$SA/Z5$	$SA/Z50$
<i>r</i>	.77	.69	.803	.75
<i>p</i>	.041	n.s.	.0017	n.s.

Dall' analisi dei dati sperimentali appare evidente che il miglior predittore di TBW é il rapporto $SA/Z100$ e quello di ECW il rapporto $SA/Z5$. Ciò conferma la nota tendenza di una corrente elettrica di bassa intensità applicata al corpo umano, ad attraversare i compartimenti idrici *in toto* alle alte e quello extracellulare alle basse frequenze.

Sulla base di tale riscontro sperimentale, nell' intento di migliorare la predittività dell' impedenziometria in multifrequenza nel paziente cirrotico senza ascite in stadio A o B di Child, proponiamo la seguente equazione per il calcolo dell' acqua totale corporea (figura 4.2): $TBW (l) = .019 \times$

$(SA/Z100)+14.928$ ($r=.889$; $p=.001$) e la successiva per il calcolo di quella extracellulare (figura 4.3): $ECW (l) = .006 \times (SA/Z5) + 9.396$ ($r=.803$; $p=.0017$)

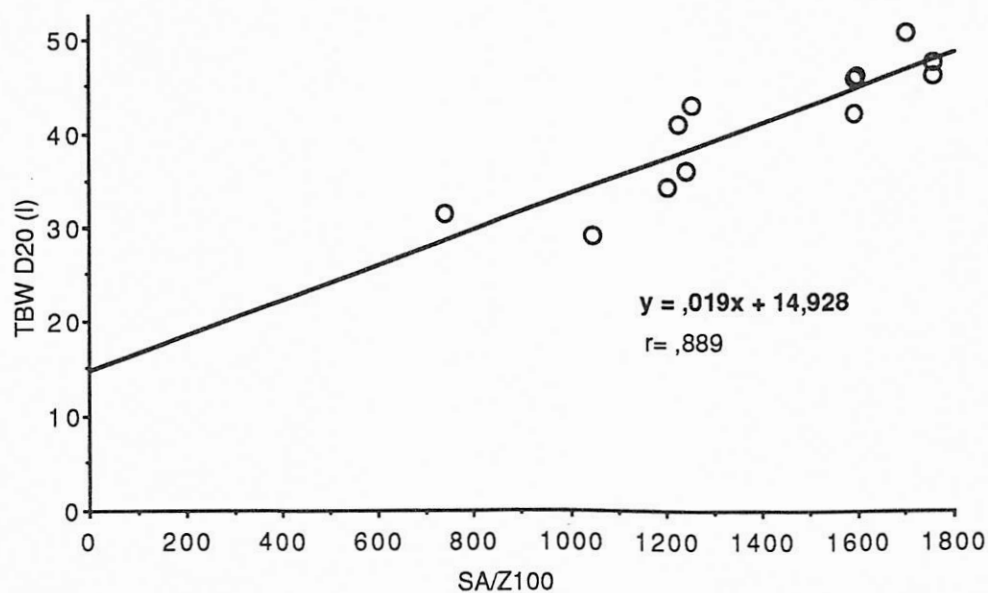


Figura 4.2

Regressione di SA/Z100 vs TBW determinata con diluizione di ossido di deuterio in pazienti cirrotici in stadio A e B di Child.

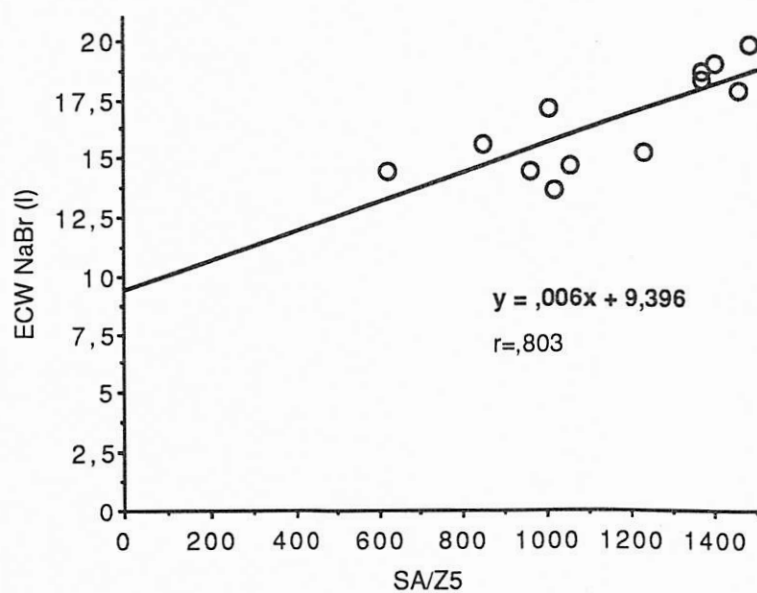


Figura 4.3

Regressione di SA/Z5 vs ECW determinata con diluizione di sodio bromuro in pazienti cirrotici in stadio A e B di Child.

Conclusioni

Scopo del presente studio era la valutazione dello stato nutrizionale, con particolare riferimento alla composizione corporea, in pazienti cirrotici (non ascitici) con diverso grado di epatopatia.

I dati sperimentali hanno evidenziato una rappresentazione significativamente minore del grasso sottocutaneo in corrispondenza dei reperi tricipitale e sottoscapolare nei pazienti in stadio B di Child rispetto a quelli in stadio A. Analogamente, le aree lipidiche del braccio si dimostravano significativamente meno rappresentate (percentili e ANOVA) nel Child B rispetto al Child A (Tabelle 4.3 e 4.4). La massa grassa totale standardizzata rispetto al peso denotava la medesima tendenza (Tabella 4.5). Si deve osservare che le pliche (tricipitale e sottoscapolare) per le quali il nostro studio ha dimostrato una significativa variazione interclasse, sono quelle che la letteratura descrive come i migliori predittori delle variazioni della massa grassa totale in corso di patologia (Van Itallie, 1992). Lo studio rileva inoltre, sulla base dei rapporti di circonferenza, una adiposità addomino-viscerale significativamente minore nel Child B rispetto al Child A (Tabella 4.6), suggerendo, unitamente ai dati di cui sopra, la possibilità di un intaccamento delle riserve energetiche con il progredire dell' epatopatia. Per quanto riguarda le metodiche utili alla quantificazione della massa grassa nel paziente cirrotico, il test di Bland-Altman dimostrava l' *interchangeability* dei metodi plico- ed impedenzio-metrico (Figura 4.1). Ciò comporta la possibilità, nella pratica clinica, di utilizzare l' impedenziometria, con le sue caratteristiche di rapidità e minore training dell' operatore, nella predizione della massa grassa totale in pazienti cirrotici non ascitici in stadio A e B di Child.

Per quanto attiene alla massa magra distrettuale, il raffronto interclasse tra percentili e all' ANOVA ha dimostrato la minore rappresentazione della circonferenza e delle aree muscolari del braccio nel Child B rispetto al Child A (Tabelle 4.3 e 4.4). La stessa tendenza si riscontra per la massa muscolare totale, sulla base dell' indice creatinina-altezza (Imbembo et al., 1984), significativamente minore nel Child B rispetto al Child A (Tabelle 4.7 e 4.8). Tale riscontro, aggiungendosi a quello relativo alla massa grassa totale e

distrettuale, rafforza l' ipotesi di un intaccamento delle riserve protido-energetiche con il progredire dell' epatopatia.

In un sottocampione della popolazione si é proceduto all' indagine quantitativa dei distretti idrici. L' acqua totale corporea, determinata con la diluizione di ossido di deuterio e standardizzata rispetto al peso, non presenta variazioni interclasse statisticamente significative, pur dimostrando di essere maggiore nel Child B rispetto al Child A (Tabella 4.9). Possiamo assumere che una successiva espansione del campione possa conferire significatività statistica a tale tendenza, suggerendo che al progredire dell' epatopatia corrisponda un' espansione di tale distretto pur in assenza di ascite dimostrabile. Il cross-testing della diluizione di ossido di deuterio con l' impedenziometria in multifrequenza ha dimostrato l' attendibilità, in prima approssimazione, delle formule di Segal ($r=.8$, $p=.0031$) e del costruttore ($r=.83$, $p=.006$) per la determinazione dell' acqua totale corporea nel Child A e B e ma non di quella di Deurenberg ($p=n.s.$). Nell' intento di migliorare la predittività dell' impedenziometria in questa popolazione, si é prodotta un' equazione per la determinazione dell' acqua totale corporea alle alte frequenze specifica per il Child A e B, che dimostra il maggior *power* del parametro $SA/Z100$ ($r=.889$, $p=.001$) rispetto a quello $H^2/Z100$ ($r=.73$, $p=.01$).

L' acqua extracellulare, determinata con la diluizione di sodio bromuro e standardizzata rispetto all' acqua totale corporea, non presenta variazioni interclasse statisticamente significative, pur dimostrando di essere maggiore nel Child B rispetto al Child A (Tabella 4.10). Analogamente a quanto assunto per l' acqua corporea totale, una successiva espansione del campione potrebbe conferire significatività statistica a tale tendenza. Il cross-testing della diluizione di sodio bromuro con l' impedenziometria in multifrequenza ha dimostrato l' attendibilità, in prima approssimazione, delle formule di Segal ($r=.75$, $p=.0013$), Deurenberg ($r=.73$, $p=.0019$) e del costruttore ($r=.76$, $p=.0014$) per la determinazione dell' acqua extracellulare nel Child A e B. Nell' intento di migliorare la predittività dell' impedenziometria in questa popolazione, si é prodotta un' equazione per la determinazione alle basse frequenze dell' acqua extracellulare specifica per il Child A e B, che dimostra il maggior *power* del parametro $SA/Z5$ ($r=.803$, $p=.0017$) rispetto a quello $H^2/Z5$ ($r=.77$, $p=.041$).

I nostri dati sperimentali confermano inoltre la nota tendenza dell' impedenza a meglio predire TBW alle alte e ECW alle basse frequenze, sia pure

nell' ambito di un rapporto SA/Z. In particolare, la migliore predittività di SA/Z rispetto a H^2/Z meglio esprimerebbe la geometria del bioconduttore anche nel paziente cirrotico non ascitico in stadio A e B di Child.

In conclusione, il nostro studio sottolinea l' applicabilità delle metodiche non invasive antropoplico- ed impedenzio-metrica per la valutazione della composizione corporea in pazienti affetti da cirrosi epatica in stadio A e B di Child senza ascite dimostrabile. Tali metodiche consentono, con bassi costi e rapidità di esecuzione, di stimare *predittori* affidabili dello stato nutrizionale (pliche, circonferenze, aree muscolo-adipose, indici adiposità-magrezza e rapporti di circonferenza, massa grassa e magra) tra le cui possibili applicazioni cliniche, possiamo sin d' ora immaginare l' utilizzo come *cross-testers* dei parametri bioumorali espressivi dello stato nutrizionale ma influenzati dall' epatopatia. Particolarmente interessante appare inoltre la tendenza, da noi postulabile sulla base dei dati sperimentali, all' aumento di TBW ed ECW con il progredire della malattia, in assenza di ascite dimostrabile. Se confermata, tale evidenza sperimentale potrà essere di ausilio nella comprensione della omeostasi dei distretti idrici nei vari gradi dell' epatopatia con maggiori possibilità di intervento terapeutico e un migliore *follow-up* del paziente cirrotico.

Ringraziamenti

I dati utilizzati per l'elaborazione di questa Tesi sono stati raccolti nel corso di un più ampio studio sullo stato nutrizionale del paziente cirrotico, frutto della collaborazione tra la Cattedra di Fisiologia della Nutrizione (Prof. Nino Carlo Battistini) e la Cattedra di Terapia Medica Sistemica (Prof. Emilio Rocchi) dell'Università di Modena.

I miei ringraziamenti vanno, in particolare a: Dott. Athos Borghi, Assistente presso la Clinica Medica III dell'Università di Modena (Direttore Prof. Ezio Ventura), per l'insostituibile attività tutoriale svolta nei miei confronti e i preziosi consigli; Sig. ra Roberta Rosati, dietista presso la Cattedra di Fisiologia della Nutrizione, alla cui perizia di antropometrista sono state affidate le misure antropometriche dei pazienti; Dott. sa Anna Pagnoni, biologa specializzanda in Scienza dell'Alimentazione e Dott. Franco Farina, biologo, tecnico di laboratorio presso la Clinica Medica III per la valutazione isotopica dei distretti idrici; Dott. Fabio Virgili, biologo, Ricercatore presso l'Unità di Nutrizione Umana dell'Istituto Nazionale della Nutrizione-Roma, per i preziosi suggerimenti, derivanti da una pluriennale esperienza in materia di *body composition*.

Spiegazione delle sigle usate nel testo

- AC* Arm Circumference, Circonferenza del braccio
- AMC* Arm Muscle Circumference, Circonferenza muscolare del braccio
- AFA* Arm Fat Area, Area lipidica del braccio
- AMA* Arm Muscle Area, Area muscolare del braccio
- BCM* Body Cell Mass, massa cellulare corporea
- BIA* Bioelectric Impedance Analysis, Analisi dell'impedenza bioelettrica
- BMI* Body Mass Index, Indice di massa corporea
- BW* Body Weight, Peso Corporeo
- CAT* Computer Aided Tomography, Tomografia assiale computerizzata
- CHI* Creatinine Height Index, Indice Creatinina-Altezza
- D₂O* Deuterio Ossido
- DPA*, Double Photon Absorpiometry, Assorbiometria fotonica doppia
- ECW/TBW%* Acqua extracellulare totale percentuale (rispetto all'acqua totale)
- FAT%* Massa grassa percentuale (rispetto al peso)
- FFM* Fat Free Mass, Massa magra
- Gn* Glicogen, glicogeno
- ECF* ExtraCellular Fluid(s), liquidi extracellulari; sinonimo di ECW
- ECW* ExtraCellular Water(s), liquido/i extracellulare/i; sinonimo di ECF
- FFM%*, Massa magra percentuale (rispetto al peso)
- FM* Fat Mass, Massa grassa
- $H^2/Z \times (\text{Height})^2 / \text{Impedance}$, Rapporto (Altezza)²/Impedenza alla frequenza $\times$ (Hertz)
- $H^2/SA \times (\text{Height})^2 / \text{Surface Area}$, Rapporto (Altezza)²/Superficie corporea alla frequenza $\times$ (Hertz)
- HC* Hip Circumference, Circonferenza del fianco
- ICF* IntraCellular Fluid(s), liquidi intracellulari, sinonimo di ICW
- ICW* IntraCellular Water, Acqua intracellulare, sinonimo di ICF
- IVNAA* In Vivo Neutron Activated Analysis, Attivazione neutronica in vivo
- LBSO* Lower Body Segment Obesity, Obesità del distretto inferiore)
- M* Mineral (Mass), massa minerale
- NaBr* Sodio Bromuro
- NMR* Nuclear Magnetic Resonance, Risonanza Nucleare Magnetica
- Pro* Proteic (Mass), massa proteica
- TBW* Total Body Water, Acqua corporea totale

R Resistenza

SPA Single Photon Absorpiometry, Assorbiometria fotonica semplice

SSF Subscapular SkinFold, Plica sottoscapolare

TBMM Total Body Muscle Mass, Massa muscolare totale

TBx Total Body (Content of) substance X, Contenuto corporeo totale della sostanza X (IUPAC)

TFA Thigh Fat Area, Area lipidica della coscia

TMA Thigh Muscle Area, Area muscolare della coscia

TOBEC Total Body Electrical Conductivity, Conduttività elettrica totale corporea

Xc Reattanza capacitiva o Conduttanza

TBW% Acqua corporea percentuale (rispetto al peso)

TSF Tricipital SkinFold, Plica tricipitale

UBSO Upper Body Segment Obesity, Obesità del distretto superiore

US-SCAN UltraSonographic Scan, Ecografia

WC Waist Circumference, Circonferenza della Vita

WHR Waist Hip Ratio, Rapporto circonferenza Vita/Fianchi

WTR Waist Thigh Ratio, Rapporto circonferenza Vita/Coscia

Z Impedenza bioelettrica

Zx Impedenza bioelettrica alla frequenza x (Hertz)

Bibliografia

Altman D.G. and Bland J.M. (1983) Measurement in medicine: the analysis of method comparison studies. *Statistician*, **32**: 307-317.

Barnett E. and Nordin, B.E.C. (1960) The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clinical Radiology*, **11**: 166-172.

Battistini N., Bedogni G. and Morini P. (1990) Bioelectric impedance in the evaluation of nutritional status. *La Medicina Estetica*, **14** (1-2), 21-26.

Battistini N., Barra P.F.A., Bedogni G., De Lorenzo A. (1991) Valutazione della composizione corporea: metodologie a confronto. In: *La Malnutrizione: ricerca e valutazione clinica*. Ed. De Lorenzo A. et al., Bologna: Editrice Compositori, pp. 45-58.

Battistini N., Brambilla P., Virgili F., Simone P., Bedogni G., Morini P. and Chiumello G. (1992) The prediction of total body water from body impedance in young obese subjects. *International Journal of Obesity* **16**, 207-212.

Battistini N. e Bedogni G. (eds.) (1992) *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp. 1-190.

(Versione italiana dell' Anthropometric Standardization Reference Manual (1988), edito da Lohman G., Roche F. and Martorell R. e pubblicato da Human Kinetics Books, Human Champaign IL)

Battistini N., Bedogni G., Marziani E. e Rosati R. (1992) The four-compartment model and the isotopic evaluation of body districts in paediatric age. *Acta Paediatrica Latina*, in press.

Baumgarten R.N., Cameron Chumlea W., Roche A.F. (1986) Bioelectrical Impedance, phase angle and body composition. *American Journal of Clinical Nutrition*, **44**: 739-746.

Bedogni G., Mari S, Marziani E., Battistini N. e P. Morini (1992). Antropoplicometria assistita da calcolatore elettronico. In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp. 175-181.

Benedict F.G., Miles W.R., Roth P. and Smith H.M. (1919) *Human Vitality and Efficiency under Prolonged Restricted Diet*, Washington: Canergie Institute.

Behnke A. R., Jr., Feen B.G. and Welham W.C. (1942) The specific gravity of healthy man. *Journal of the American Medical Association*, 118: 495-498.

Benjamin E. (1914) Der Eiweissnährschaden des Säuglings. *Zeitschrift für Kinderheilkunde*, 10: 185-302.

Bernard C. (1973) Considerazioni sperimentali comuni agli organismi viventi e ai corpi bruti. In: *Introduzione allo studio della Medicina sperimentale*. Ed. italiana a cura di Ghiretti F. Milano: Feltrinelli, pp.74-77.

Bischoff E. (1863) Einige Gewichts-und Trocken-Bestimmungen der Organe des menschlichen Körpers. *Zeitschrift für Rationelle Medizin*, 20: 75-118.

Bray G.A. e Gray D.S. (1992) Antropometria ed obesità. In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp. 147-152.

Brozek J. and Henschel A. (eds.) (1961) *Techniques for measuring body composition*. Washington: National Academy of Sciences.

Brozek J., Grande F., Anderson T. and Keys A. (1963) Densitometric analysis of body composition: revisions of some quantitative assumptions. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 110: 113-140.

Burzstein S., Elwyn D.H., Askanazi J., Kinney M.K. (1989) *Energy Metabolism, Indirect Calorimetry and Nutrition*. Williams and Wilkins: Baltimore (USA).

Camerer W. and Söldner P. (1900) Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. *Zeitschrift für Biologie*, 39: 173-192.

Cathcart E.P. (1907) Über die Zusammensetzung des Hungerharns. *Biochemische Zeitschrift*, 6: 109-148.

Chumlea W.C. e Roche A.F. (1992) Valutazione dello stato nutrizionale in adulti sani e portatori di handicap. In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp. 131-136.

Cohn S.H. (1980) The present status of in vivo neutron activated analysis in clinical diagnosis and therapy. *Atomic Energy Reviews*, 18: 599-660.

Cohn (1981) *In vivo* Neutron Activation Analysis: state of the art and future prospects. *Medical Physics*, 8: 145-154.

Colbert C. and Batchell R.S. (1981) Radiographic absorpiometry (photodensitometry). In: *Non invasive Measurements of Bone Mass and their clinical application*. Cohn S.H. ed., : CRC Press: Boca Baton, Florida.

De Lorenzo A, Barra P.F.A., Sasso G.F., Battistini N., Deurenberg P. (1991). Body Impedance during dialysis. *European Journal of Clinical Nutrition*, 45: 321-325.

Deurenberg P. and Schouten J.F.M. (1992) Loss of total body water assessed by multifrequency impedance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 46: 247-255.

Durnin J.V.G.A. and Womerseley J. (1974) 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. *British Journal of Nutrition*, 32: 77-97.

Enzi G., Gasparo M., Biondetti P.R., Fiore D. and Semisa M. (1990) Subcutaneous and visceral fat distribution according to sex, age and overweight, evaluated by computed tomography. *American Journal of Clinical Nutrition*, 44: 739-746.

Fanelli M.T., Kuczmarski R.J. (1984) Ultrasound as an approach to assessing body composition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 39: 703-709.

Fehling H. (1877) Beitrage zur Physiologie des placentaren Stoffverkehrs. *Archiv für Gynaecologie*, 11: 523-527.

Forbes G.B. (1987). *Human body composition*. New York: Springer-Verlay.

Forbes G.B. (1988) Body composition: influence of nutrition, disease, growth and aging. In: *Modern Nutrition in Health and disease*, VII edn, Philadelphia: Lea and Febiger , pp 533-555.

Fowler W.A. (1984) The quest for the origin of the elements. *Science*, 226: 922-935.

Frisancho (1981) New norms of upper limbs fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*, 40: 808-819.

Garrow (1983) Indices of adiposity. *Nutrition Abstracts and Reviews*, 53: 697-708.

Genant H.K., Boyd D., Rosenfeld D., Abols Y. and Cann E.C. (1981) Computed Tomography, in *Non invasive measurements of bone mass and their clinical applications*, (Cohn S.H. ed.) CRC Press Florida: Boca Raton

Gibson R.S. (1990) *Principles of Nutritional Assessment*. NY: Oxford University Press.

Gregerson M.I. and Rawson R.A. (1959) Blood volume. *Physiological Reviews*, 39: 307-342

Grmek M.D. (1985) *Le malattie all' alba della civiltà occidentale*. Bologna: Società editrice Il Mulino.

Guglielmi F.W., Panella A., Contento C., Laggada L., Azzarone A., Francavilla A. (1989a) Evaluation of bioelectric parameters in cirrhotics with and without ascites. *Italian Journal of Gastroenterology*, 21:121-125.

Guglielmi F.W., Laggada L., Contento F. *et al.* (1989b) Bioelectrical Impedance (BIA) to monitor the total body water (TBW) in cirrhotic patients without ascites. *Italian Journal of Gastroenterology*, 21:380-386.

Guglielmi F.W., Mastronuzzi T., Laggada L. *et al.* (1990) Bioelectric parameters in patients with liver disease: difference between grade of disease and sexes. *Hepatology*, 12: 979-984.

Hastings A. and Eichelberger L. (1937) The exchange of salt and water between muscle and blood. *Journal of Biological Chemistry*, 117: 73-93.

Heymsfield S.B. and Williams P.J. (1988) Nutritional assessment by clinical and biochemical methods. In: *Modern Nutrition in Health and disease*, VII edn, Philadelphia: Lea and Febiger .

Heymsfield S.B., Heshka S., Keharyias J.J. and Pierson N.R. (1989). Dual photon absorpiometry: comparison of bone mineral and soft tissue mass measurements in vivo with established methods. *American Journal of Clinical Nutrition*, 49: 1283-1289.

Heymsfield S.B., Waki M., Kehayas J., Lichtman S., Dilmanian F.A., Kamen Y., Wang J. and Pierson R., jr. (1991) Chemical and elemental analysis of humans *in vivo* using improved body composition methods. *American Journal of Physiology*, 261 (Endocrinol. Metab. 24): E190-E198

Heymsfield S.B. (1992) Antropometria e stati di patologia acuti e cronici. In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA. pp. 153-158.

Horswill C.A., Geeseman R., Boileau R.A., Williams B.T., Largman D.K. and Massey B.H. (1989) Total Body Electrical Conductivity (TOBEC): relationship to estimates of muscle mass, fat free-weight and lean body mass. *American Journal of Clinical Nutrition*, **49**: 593-598.

Iob V. and Swanson W.W. (1938) Mineral growth. *Growth*. **2**: 252-256.

Imbembo A.L. and Walser M. (1984) Nutritional Assessment. In *Nutritional Management, the John Hopkins Handbook*, Walser M. Imbembo A.L., Margolis S. et al. (eds.) . W.B. Saunders Co., Philadelphia, pp. 9-30.

KatZ J. (1896) Die mineralischen Bestandtheile des Muskelfersches. *Archiv fur die Gessamte Physiologie des Menschen un der Thiere*, **63**: 1-85.

Keith N.M. Rowentree L.G. and Gerachty J.T. (1915) A method for the determination of plasma and blood volume *Archives of Internal Medicine*, **16**: 547-576.

Keys and Brozek (1953) Body fat in adult man. *Physiological Reviews*, **33**: 245-345.

Lawes J.B. and Gilbert J.H. (1859) Experimental inquiry into the composition of some of the animals fed and slaughtered as human food. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, **149**: 493-680.

Lukaski H.C., Johnson P.E., Bolanchuk W.W. and Lykken G.I. (1985a) Assessment of fat-free mass using bioelectrical measurements of the human body. *American Journal of Clinical Nutrition*, **41**: 810-817.

Lukaski H.C. and Johnson P.E. (1985b) A simple inexpensive method of determining total body water using a tracer dose of deuterium oxide and infra-red absorption of biological fluids. *American Journal of Clinical Nutrition*, **41**: 363-370.

Lukaski H.C. (1990) Applications of bioelectrical impedance analysis: a critical review. In: *Advances in vivo body composition studies*. Ed. Yasamura S. et al., New York: Plenum Press, pp. 365-373.

Marriot W. McK. (1923) Anhydremia. *Physiological Reviews*, 3: 275-294.

Mazess, R.B., Sorenson J.A., Hanson J.A. and Collick B.D. (1989) Dual Photon X-ray absorpiometry, in: *Proceedings of the Conference on Osteoporosis and bone mineral measurement*, Bath, April 1988, Ring E.F.J., Evans W.D. and Dixon A.S. eds., Institute of Physical Sciences in Medicine, York.

McCance R.A. and Widdowson E.M. (1951) A method for breaking down the body weight of living persons into terms of extracellular fluid, cell mass and fat, and some applications of it to physiology and medicine. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B*, 138: 115-130.

McCoullogh A.J., Mullen K.D. and Kahlan S.C. (1991) Measurement of total body and extracellular water in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology*, 14: 6, 1102-1106.

McLaren D.S. (1988) Clinical Manifestations of Nutritional Disorders. In: *Modern Nutrition in Health and disease*, VII edn, Philadelphia: Lea and Febiger.

Merli M., Romiti A., Riggio O. and Capocaccia L. (1987) Optimal Nutritional Indexes in Liver Disease. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 11: 130S-134S.

Mezey E. (1985) Nutritional status in liver disease. Assessment, incidence and mechanism of malnutrition. In: *Metabolism and nutrition in liver disease*. Ed. Holm E. and Kaper H., Lancaster: MTP Press limited.

Moore F.D. (1946) Determination of total body water and solids with isotopes. *Science*, 104: 157-160.

Moore F.P., Boyden C.M. (1963) Body cell mass and limits of hydration of the fat-free body: their relation to estimated skeletal weight. *New York American Academy of Science*, 110: 62-71

Moulton C. R. (1923) Age and chemical development in mammals. *Journal of Biological Chemistry*, 57: 79-57.

Mueller W.H. e Martorell R. (1992) Affidabilità e accuratezza delle misurazioni. In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp. 99-102.

NCHS (National Center for Health Statistics) (1981) *Basic data on anthropometric measurements and angular measurements of the hip and knee joints for selected age groups 1-74 years of age, United States*. (Vital and Health Statistics: Series 11, Data from the National Health Survey; n 208) (DHEW publication; no. (PHS) 79-1656, Hyattsville, Maryland.

Nyober J. (1970) *Electrical Plethysmography*, 2nd ed., Springfield, IL: Thomas Publishers.

Palmer S.B. and Langton C.M. (eds.) (1987) *Ultrasonic studies of bone*. Institute of Physics, Bristol.

Pugh R.N.H., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C. and Williams R. (1973) Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *British Journal of Surgery*, 60: 8, 646-649

Rubner M. (1902) *Die Gesetze des Energiebrauchs bei der Ernährung*. Leipzig and Vienna: Deutsch.

Segal K.R., Van Loan M., Fitzgerald P.I., Hodgdon J.A., Van Itallie T.B. (1988) Lean Body Mass estimated by bioelectrical impedance analysis: a four site cross-validation study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48: 16-23.

Segal K.R., Burastero S., Chun A., Coronel P., Pierson R.N., jr, and Wang J. (1991) Estimation of total body water by multiple frequency bioelectrical measurement. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54: 26-29.

Seidell J.C., Bakker C.J.G., van der Kooy K. (1986) Imaging techniques for measuring adipose tissue distribution: a comparison between computed tomography and 1.5 T magnetic resonance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51: 953-957.

Shaffer P.A. and Coleman W. (1909) Protein metabolism in thyroid fever. *Archives of Internal Medicine*, 4: 538-600.

Shepard R.J. (1991) *Body Composition in biological anthropology*. Cambridge: University Press.

Sievert R.M. (1951) Measurements of gamma radiation from the human body, *Archiv Fisik*, 3: 337-346.

Van Itallie T.B. Topografia del grasso corporeo e rischio di malattia (1992) In: Battistini N. e Bedogni G. (eds.): *Manuale di riferimento per la standardizzazione antropometrica*. Milano: EDRA, pp.159-164.

Vitale G.C., Neill G.D., Fenwich M.K., Stewart W.W., Cuschieri A. (1985) Body composition in the cirrhotic patient with ascites: assessment of total body exchangeable sodium and potassium with simultaneous electrolyte determination. *American Journal of Surgery*, 51, 12: 675-681.

Voit E. (1901) Die Bedeutung des Körpfettes für die Eiweisszersetzung des hungernden Tieres. *Zeitschrift für Biologie*, 41: 502-549.

von Bezold A. (1857) Untersuchungen über die vertheilung von Wasser, organischen Materie und unorganischen Verbindungen im Thierreiche. *Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie*, 8: 487-524.

von Fritz K. (1988) L' atomismo e il problema della formazione scientifica dei concetti in *Le origini della scienza in Grecia*. Società editrice Il mulino, Bologna.

von Hevesy G. and Hofer E. (1934) Die Verweilzeit des Wassers im menschlichen Körper, untersucht mit Hilfe von "schwerem" Wasser als Indicator. *Klinische Wochenschrift*, 13: 1524-1526.

Wang W.W. (1989) Measurement of ECW volume by bromide ion chromatography *American Journal of Clinical Nutrition*, 50: 1290-1295.

WHO (World Health Organization) (1976) *Methodology of Nutrition Surveillance*. WHO Technical Report Series No. 593. WHO, Geneva.

Widdowson E.M. and Dickerson J. W. T. (1964) The demand of the fetal and maternal tissues for nutrients, and the bearing of these on the needs of the mother to "eat for two". In J. Dobbing (Ed.), *Maternal Nutrition in Pregnancy-Eating for two ?* New York: Academic Press, pp. 1-17.