

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Medicina e Chirurgia

Dottorato in scienze fisiopatologiche, neuropsicobiologiche e assistenziali del ciclo della vita



**BIOELECTRICAL IMPEDANCE ANALYSIS AND
HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY**

Tesi di Dottorato di:

Dr Camilla Bulfoni

Matr. R. 09520

Relatore:

Chiar.mo Prof. Enrico FERRAZZI

Anno Accademico 2014-2015

SOMMARIO

| | |
|--|-----------|
| 1 LA BIOIMPEDEZIOMETRIA – BIA | 4 |
| 1.1 SVILUPPO E APPLICAZIONI DELLA BIA | 4 |
| 1.2 COSA MISURA LA BIA? | 6 |
| 1.3 DEFINIZIONE E BASI FISICHE DELLA BIA | 7 |
| 1.4 LE TIPOLOGIE DI BIA | 8 |
| 1.4.1 OPZIONI PER LA POSIZIONE DEGLI ELETTRUDI..... | 8 |
| 1.4.2 OPZIONI PER LA FREQUENZA DELLA CORRENTE | 11 |
| 1.5 OPZIONI SULL’INTERPRETAZIONE DELLA MISURA..... | 12 |
| 1.5.1 BIA CONVENZIONALE..... | 12 |
| 1.5.2 BIA VETTORIALE O BIVA..... | 15 |
| 2 IMPEDENZIOMETRIA IN GRAVIDANZA | 23 |
| 2.1 ADATTAMENTO ALLA GRAVIDANZA..... | 23 |
| 2.2 MONITORAGGIO DEI LIQUIDI CORPOREI TRAMITE BIA NELLA GESTANTE | 24 |
| 2.3 VARIAZIONI DEL GRAFO R _{Xc} IN CORSO DI GRAVIDANZA | 26 |
| 3 PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI | 28 |
| 3.1 BODY MASS INDEX | 28 |
| 3.2 PLICHE | 29 |
| 4 DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA | 30 |
| 5 MATERIALI E METODI | 33 |
| 5.1 PROGETTO GRAAL | 33 |
| 5.2 POPOLAZIONE DI STUDIO..... | 33 |
| 5.3 DISEGNO DELLO STUDIO..... | 34 |
| 5.4 PLICOMETRIA..... | 38 |
| 5.5 BIAVEKT..... | 39 |
| 5.6 DIAGNOSI DI DISORDINE IPERTENSIVO | 40 |
| 5.7 ANALISI STATISTICA | 40 |
| 6 SCOPO DELLO STUDIO | 41 |
| 7 RISULTATI | 42 |
| 7.1 CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE..... | 42 |
| 7.2 MODIFICAZIONI DELLA BIA NEI TRE TRIMESTRI..... | 44 |
| 7.3 SUDDIVISIONE DELLA POPOLAZIONE IN DUE GRUPPI | 46 |
| 8 DISCUSSIONE | 52 |
| BIBLIOGRAFIA | 58 |

1 LA BIOIMPEDENZIOMETRIA – BIA

1.1 SVILUPPO E APPLICAZIONI DELLA BIA

La bioimpedenziometria (BIA) ha una storia recente. E' stata descritta per la prima volta da Thomasset solo nel 1963 (1, 2).

Nel 1969 Hoffer fu il primo ad applicare questa metodica con lo scopo di misurare l'acqua corporea totale elaborando un modello che mostrava come l'acqua corporea totale (V) poteva essere stimata dalle misurazioni dell'impedenza dell'intero corpo (Z): $V=pS^2/Z$, dove p è la resistività ed S l'altezza (3) .

Tale metodica della bioimpedenziometria cominciò ad acquisire importanza con i lavori di Nyboer nei primi anni '70 (4).

Negli anni '80 nasce la valutazione della composizione corporea con la BIA convenzionale; negli anni '90 tale tecnica viene modificata dall'introduzione della BIA vettoriale che ne migliora l'accuratezza (5).

La BIA per la valutazione della composizione corporea ha raggiunto l'attuale caratterizzazione di metodo non invasivo, poco costoso, di semplice esecuzione in qualsiasi contesto clinico (dall'ambulatorio alla terapia intensiva), riproducibile e adatto alla routine (6).

Attualmente i campi di applicazione della bioimpedenziometria sono molteplici:

- ✓ Medicina di base: controllo dello stato nutrizionale del soggetto, specialmente nei pazienti obesi o in sovrappeso, identificazione degli stati depletivi della massa cellulare causati da patologia, individuazione delle alterazioni idro-elettrolitiche per la diagnosi precoce dello scompenso cardiaco, verifica del dosaggio dei diuretici (7).
- ✓ Medicina dello sport: controllo dell'idratazione corporea, monitoraggio di eventuali variazioni nella composizione corporea in termini di massa muscolare e massa grassa, individuazione degli stati catabolici causati da un allenamento intenso o da un'inadeguata introduzione proteica con la dieta.

-
- ✓ Ostetricia e ginecologia: monitoraggio delle variazioni ponderali della gestante e della ritenzione idrica.
 - ✓ Nutrizione artificiale: valutazione iniziale dello stato di nutrizione dell'individuo per l'impostazione del programma nutrizionale più adeguato e per il follow-up.
 - ✓ Dietologia: controllo delle variazioni dei compartimenti corporei nei programmi alimentari dedicati, valutazione dello stato di idratazione e della massa cellulare.
 - ✓ Terapia intensiva e rianimazione: impostazione e controllo delle terapie di alimentazione artificiale, prevenzione e controllo delle complicanze per cui sono a rischio i pazienti ricoverati in questi reparti, quali gli squilibri elettrolitici e gli stati catabolici.
 - ✓ Nefrologia e dialisi: individuazione del peso secco ideale di ciascun paziente per personalizzare la seduta di emodialisi, monitoraggio dei liquidi corporei per indagare la necessità di dialisi e valutazione dello stato idrico pre e post dialitico (6).
 - ✓ Oncologia e HIV: individuazione di quei pazienti affetti da riduzione della massa cellulare o con bilancio idrico alterato dalle terapie; l'angolo di fase è indice prognostico di sopravvivenza (8).

1.2 COSA MISURA LA BIA?

Lo scopo della BIA è quello di misurare molti aspetti della composizione corporea (*figura 1*)

- ✓ Massa grassa corporea (Fat Mass, FM)
- ✓ Massa non grassa corporea (Fat Free Mass, FFM) a sua volta suddivisa in:
 - massa corporea extracellulare (ExtraCellular Mass, ECM)
 - massa corporea cellulare (Body Cell Mass, BCM)
- ✓ Acqua corporea totale (Total Body Water, TBW) suddivisa in:
 - Acqua intracellulare (IntraCellular Water, ICW)
 - Acqua extracellulare (ExtraCellular Water, ECW)

Come si può vedere nella *figura 1* i fluidi sono contenuti in maggiore quantità nella massa non grassa, perché gli adipociti sono meno idratati.

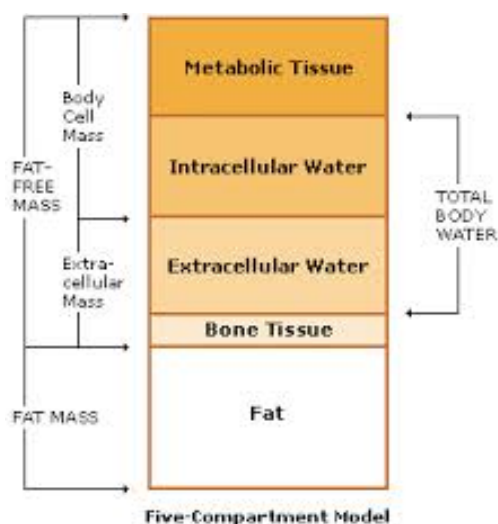


Figura 1 - Relazione tra massa corporea e acqua. TBW: acqua totale corporea; ICW: acqua intracellulare; ECW: acqua extracellulare; FFM: massa magra; BCM: massa cellulare metabolicamente attiva; ECM: massa extracellulare; FM: grasso corporeo.

1.3 DEFINIZIONE E BASI FISICHE DELLA BIA

La bioimpedenziometria è la misura dell'impedenza bioelettrica nei tessuti biologici.

L'IMPEDENZA (Z) è l'opposizione misurabile di un corpo al passaggio della corrente elettrica. E' data dalla somma di due componenti elettriche quantificabili:

- ✓ La RESISTENZA (R) : è la proprietà di un corpo di opporsi al passaggio della corrente elettrica attraverso di esso e risulta inversamente correlata alla conducibilità: più un tessuto è ricco di acqua minore è la sua resistenza e maggiore è la conducibilità; viceversa, se ne è povero, la resistenza è maggiore a fronte di una più scarsa conducibilità.
- ✓ La REATTANZA (X_c): è la capacità di un corpo di comportarsi da condensatore, accumulando le cariche elettriche sulla sua superficie. E' direttamente proporzionale alla quantità di membrane cellulari attive, ovvero alla massa cellulare corporea.

$$\text{IMPEDENZA}^2 (Z) = \text{RESISTENZA}^2 (R) + \text{REATTANZA}^2 (X_c)$$

Le strutture dell'organismo umano oppongono una forza diversa al flusso di corrente che le attraversa a seconda della loro costituzione.

I tessuti si possono comportare da (6,9):

- ✓ NON CONDUTTORI: non si lasciano attraversare dalla corrente (osso)
- ✓ CATTIVI CONDUTTORI: si lasciano attraversare poco dalla corrente (adipe)
- ✓ BUONI CONDUTTORI: si lasciano attraversare bene dalla corrente (tessuti magri, ricchi di acqua)
- ✓ DIELETTRICI: trattengono le cariche (membrane cellulari) Nei sistemi biologici, la conduzione elettrica è legata alla distribuzione dell'acqua e degli ioni nel conduttore. Poiché la massa non grassa corporea (FFM, *fat free mass*) contiene praticamente la gran parte dell'acqua e degli elettroliti del corpo, la conducibilità è maggiore in questa che non nella massa grassa del corpo (FM, *fat mass*) (10).

1.4 LE TIPOLOGIE DI BIA

1.4.1 OPZIONI PER LA POSIZIONE DEGLI ELETTRODI

- BIA DISTALE. E' una tecnica tetrapolare.

E' quella più utilizzata nelle rilevazioni della bioimpedenziometria a corpo intero e pertanto è anche definita standard.

Vengono applicati quattro elettrodi cutanei, simili a quelli utilizzati in elettrocardiografia.

Una coppia di elettrodi è posizionata sul dorso della mano (generalmente è preferito il lato destro), uno sull'articolazione metacarpo-falangea del III dito (elettrodo iniettore), e l'altro sull'articolazione radio-ulnare (elettrodo sensore), e una coppia sul dorso del piede omolaterale, uno sull'articolazione metatarso-falangea del III dito (iniettore), e l'altro sull'articolazione tibio-tarsica (sensore).

Il paziente durante la registrazione impedenziometrica giace supino, non a contatto con elementi metallici; può tenere scoperti solo mano e piede ipsilaterali e deve mantenere gli arti inferiori divaricati di 45° e gli arti superiori abdotti di 30° per evitare contatti cutanei con il tronco.

Gli elettrodi sono connessi ai cavetti dell'analizzatore mediante quattro pinzette che fanno presa sugli elettrodi stessi (11). (*figure 2,3*).

Quando il soggetto è normoidratato, l'impedenza totale è determinata per il 50% dagli arti inferiori, per il 40% dagli arti superiori e per il 10% dal tronco (12).

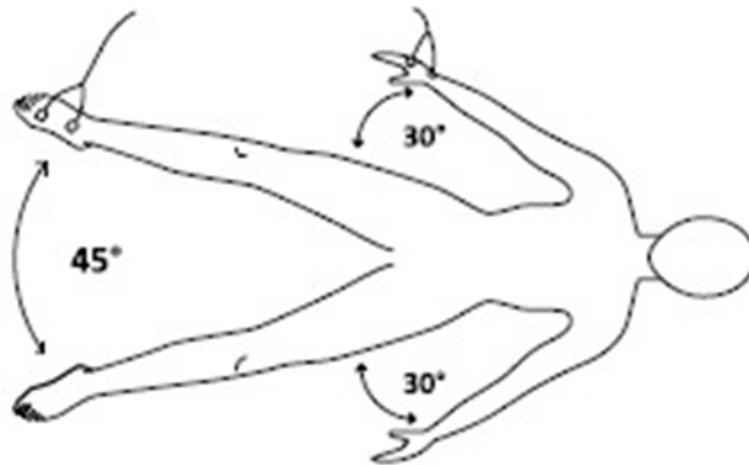


Figura 2 - BIA standard o distale: il paziente giace supino, con arti superiori ed arti inferiori abdotti per evitare contatti con il tronco e alterazione dei risultati.

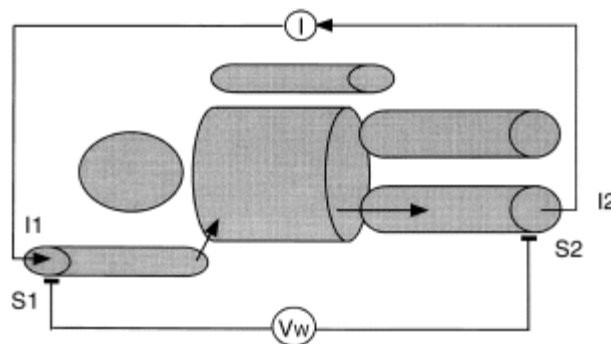


Figura 3 - BIA standard o distale. Iniezione della corrente dalla mano (I1) al piede (I2). Viene misurato il voltaggio tra il polso (S1) e la caviglia (S2).

- BIA PROSSIMALE: metodo proposto da Lukaski e Scheltinga (13) con posizionamento degli elettrodi sensori sulla fossa antecubitale del braccio e nel cavo popliteo. La migliore accuratezza della BIA prossimale rispetto alla BIA distale per la valutazione della composizione corporea non è stata dimostrata (14).
- BIA SEGMENTALE: gli elettrodi vengono collocati alle estremità dell'arto superiore, inferiore e del tronco secondo varie modalità.

La tecnica, non ancora standardizzata, presenta delle difficoltà pratiche ed operative nell'identificazione dei punti di reperi alla radice degli arti e del tronco, soprattutto nei soggetti edematosi od obesi.

A causa del passaggio della corrente attraverso i tessuti a cavallo dei segmenti corporei, questa modalità di rilevazione dell'impedenza mostra scarsa efficacia nella determinazione del grado di espansione dei liquidi corporei (6). (figura 4)

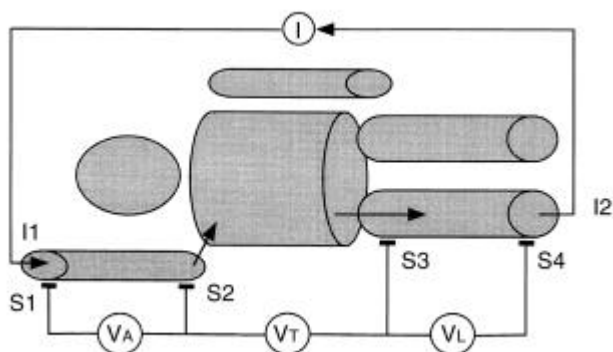


Figura 4 - BIA segmentale: iniezione di corrente dalla mano (I1) al piede (I2) e varie possibili misurazioni del voltaggio: tra S1 e S2 (braccio-VA); tra S2 e S3 (tronco-VT); tra S3 e S4 (gamba-VL).

1.4.2 OPZIONI PER LA FREQUENZA DELLA CORRENTE

- **MONOFREQUENZA:** la frequenza standard è fissata a 50 kHz.

Utilizzando una corrente di frequenza costante, l'impedenza misurata dipende solo dalle proprietà elettriche dei tessuti, in aggiunta all'errore della misurazione, stabile.

E' stata selezionata la frequenza standard al valore di 50 kHz perché questa è dotata di caratteristiche ottimali, dal momento che attraversa la maggior parte delle cellule e genera un vettore di impedenza con angolo di fase massimo nello spettro di frequenze da 5 a 1.000 kHz e un rapporto massimale segnale/rumore.

Generalmente nelle misurazioni effettuate con la metodologia standard si utilizza una corrente con un'intensità di 800 microA, che è al di sotto del limite di percezione umano.

I campi elettrici che essa induce nel corpo sono inferiori ai limiti di suscettibilità elettrica di dispositivi come pacemakers o defibrillatori e non c'è motivo di temere per una possibile interferenza (15).

- **MULTIFREQUENZA:** viene impiegata una corrente a frequenze variabili, sulla base del principio che la corrente a bassa frequenza attraversa solo lo spazio extracellulare, mentre la corrente a frequenza elevata transita liberamente attraverso le cellule, ignorando gli effetti dielettrici dei vari tipi di tessuti .

La resistenza R viene interpretata come R extracellulare dopo la somministrazione di impulsi di corrente alternata a bassa frequenza (1-5 kHz) e come R totale (intra ed extracellulare) dopo iniezione di corrente ad alta frequenza (100-1.000 kHz). Dalla differenza dei due volumi elettrici totale ed extracellulare si ottiene il volume elettrico intracellulare (o resistenza R intracellulare). L'interpretazione dei dati ottenuti mediante una bioimpedenziometria in multifrequenza è complessa perché l'impedenza totale e quella cutanea variano, oltre che con le proprietà elettriche dei tessuti, con la frequenza della corrente iniettata. In aggiunta, può succedere che quando si somministra una corrente ad alta frequenza, la misura dell'impedenza non sia precisa con l'utilizzo di alcuni tipi di dispositivi.

1.5 OPZIONI SULL'INTERPRETAZIONE DELLA MISURA

- BIA CONVENZIONALE
- BIA VETTORIALE O BIVA

1.5.1 BIA CONVENZIONALE

Essa utilizza numerosi software che sfruttano equazioni di regressione che includono statura, peso, età e sesso per calcolare il volume elettrico totale (acqua corporea totale, TBW, in L) dalla componente R (resistenza), e da questo, assumendo un'idratazione costante dei tessuti molli, la massa magra (in Kg).

Per differenza della massa magra dal peso corporeo viene stimata la massa grassa (16). Nella maggior parte delle equazioni di regressione viene ignorata la componente reattanza (Xc) . Nella *Tabella I* sono riportate le equazioni di regressione raccomandate in letteratura per stimare nell'adulto la TBW e la FFM.

TABELLA I - EQUAZIONI PER L'ADULTO RACCOMANDATE IN LETTERATURA (17) PER LA LORO ACCURATEZZA E RIGOROSITÀ DI VALIDAZIONE CONTRO METODI DI RIFERIMENTO

| | |
|---------------|--|
| a. Kushner | $TBW = 0.556 H^2/R + 0.095 Wt + 1.726$ |
| b. Kushner | $TBW = 0.590 H^2/R + 0.065 Wt + 0.040$ |
| c. Lukaski | $TBW = 0.377 H^2/R + 0.140 Wt - 0.080 Et\grave{a} + 2.90 Sesso + 4.65$ |
| d. Lukaski | $FFM = 0.756 H^2/R + 0.110 Wt + 0.107 Xc - 5.463$ |
| e. Gray | $FFM = 0.00108 H^2 - 0.02090 R + 0.23199 Wt - 0.06777 Et\grave{a} + 14.59753, (f)$ $FFM = 0.00132 H^2 - 0.04394 R + 0.30520 Wt - 0.16760 Et\grave{a} + 22.66827, (m)$ |
| f. Heitman | $FFM = 0.279 H^2/R + 0.181 Wt + 0.231 H + 0.064 Sesso Wt - 0.0777 Et\grave{a} - 14.94$ |
| g. Deurenberg | $FFM = 0.34 \cdot 10^4 H^2 (m)/R + 15.34 H - 0.273 Wt - 0.127 Et\grave{a} + 4.56 Sesso - 12.44$ |
| h. Stolarczyk | $FFM = 0.001254 H^2 - 0.04904 R + 0.1555 Wt + 0.1417 Xc - 0.0833 Et\grave{a} + 20.05$ |

TBW= acqua corporea totale, FFM= massa magra, FM= massa grassa, H= statura, Wt= peso corporeo, R= Resistenza, Xc= Reattanza, F= femmina, M= maschi.

a Kushner (18), b Kushner (19), c Lukaski (20), d Lukaski (10), e Gray (21), f Heitman (22), g Deurenberg(23), h Stolarczyk (24).

Parametri stimati dalla BIA convenzionale:

- ✓ TBW (acqua corporea totale): la sua misurazione è ottenuta a partire dal rapporto fra statura (H) al quadrato e R (indice di impedenza, H^2/Z o di resistenza H^2/R) al quale vengono aggiunte altre variabili per aumentare l'accuratezza della regressione (multipla).
TBW = ICW (IntraCellular Water) + ECW (ExtraCellular Water, a sua volta costituita dall'acqua interstiziale e da quella vascolare) .

Il valore normale di TBW è variabile con l'età e il sesso dell'individuo.

La valutazione di un eventuale stato di disidratazione o ritenzione idrica non è effettuata sul valore di TBW, ma sulle proporzioni tra ECW/ICW.

Sono normali valori di ECW tra il 39% e il 45% della TBW.

Si parla di disidratazione se ECW <39% della TBW, mentre se ECW >45% della TBW si è di fronte a ritenzione idrica o a riduzione del comparto cellulare (malnutrizione, cachessia).

La differenza tra le due condizioni è possibile attraverso la valutazione della massa cellulare attiva (BCM) e dell'angolo di fase.

- ✓ FFM (massa magra): si ricava dal valore della TBW.
- ✓ FM (massa grassa): si ricava dalla differenza tra il peso e la FFM.

Valori di normalità sono tra 16-22% negli uomini e 20-25% nelle donne, in base all'età.

Il 12% circa nella donna e il 3% circa nell'uomo costituiscono il tessuto adiposo essenziale (midollo osseo, polmoni, milza, fegato, SNC, intestino); il resto è grasso di deposito. Queste sono le percentuali che corrispondono ai valori minimi compatibili con uno stato di buona salute.

- ✓ BCM (massa cellulare corporea): si ricava dai valori della reattanza misurata attraverso l'algoritmo.

Rappresenta la parte metabolicamente attiva della massa magra, responsabile del metabolismo basale e del consumo dell'ossigeno.

Sulla base di questo valore può essere calcolato dalla BIA anche il metabolismo basale.

Il suo valore è espresso come percentuale rispetto al peso corporeo dell'individuo.

In condizioni fisiologiche il suo valore è tra il 40-50% del peso totale.

✓ ECM (massa extracellulare): rappresenta lo spazio extracellulare.

E' il compartimento strutturale e di sostegno metabolicamente inattivo.

La BIA convenzionale si basa sull'assunzione del corpo come di un conduttore isotropo (vale a dire che presenta le stesse caratteristiche fisiche in tutte le direzioni) con una sezione costante e il suo limite è dato dal fatto che l'attendibilità delle stime è progressivamente ridotta quanto più ci si allontana da uno stato di normale idratazione e di massa muscolare.

Infatti viene ipotizzata un'idratazione costante dei tessuti molli pari al 73%.

Dunque in assenza di alterazioni idro-elettrolitiche le correlazioni tra i vari compartimenti corporei sono costanti ed interdipendenti, tanto da permettere al clinico la valutazione quantitativa dei vari compartimenti corporei.

Tuttavia, in presenza di soggetti con alterazioni idroelettrolitiche (ritenzione idrica, edema, disidratazione lieve o grave) l'errore standard della migliore equazione ad oggi sviluppata è sempre troppo alto per permettere il suo utilizzo in qualsiasi campo clinico.

1.5.2 BIA VETTORIALE O BIVA

Con questa tipologia di bioimpedenziometria le due misure R e X_c , ottenute dalla BIA standard, vengono considerate simultaneamente come componenti del vettore impedenza Z .

Queste grandezze elettriche misurate vengono interpretate per mezzo di un grafico (Grafo RX_c) fornendo in questo modo una valutazione semiquantitativa dell'idratazione tissutale e dello stato nutrizionale di un individuo.

La BIA vettoriale può cogliere le variazioni di idratazione attraverso parametri indipendenti dal peso corporeo (6) e senza alcuna equazione di regressione matematica dei dati, quindi senza assumere in partenza un'idratazione costante.

Per tali motivi questo è, tra i due, il metodo più utile in ambito clinico.

Nel Grafo RX_c è collocata in ordinata la reattanza (X_c) rapportata all'altezza dell'individuo (Ohm/m) e in ascissa il valore della resistenza in rapporto all'altezza (Ohm/m).

Il vettore di impedenza di ciascun individuo è rappresentato dall'unione del punto individuato da $X_c/H - R/H$ con il punto 0 di intersezione degli assi.

E' definito angolo di fase, l'angolo che si forma tra il vettore di impedenza e l'asse delle ascisse. Rappresenta il rapporto tra la resistenza e la reattanza del corpo e si misura in gradi. Se il corpo fosse costituito solo da membrane cellulari, quindi senza fluidi (reattanza massima e resistenza nulla) si otterrebbe un angolo di fase di 90 gradi; se viceversa fosse composto esclusivamente dai fluidi (reattanza nulla) si otterrebbe un angolo di fase di 0 gradi.

Il vettore del singolo individuo così realizzato può dunque essere confrontato con gli intervalli di riferimento della popolazione sana, di forma ellissoidale, espressi in percentili della distribuzione normale (gaussiana) bivariata (grafo probabilistico) (6) (*figura 5*).

- ✓ La prima ellissi è quella nella quale rientra il 50% della popolazione in termini di idratazione e cellularità.
- ✓ La seconda ellissi è quella nella quale rientra il 75% della popolazione.
- ✓ La terza ellissi comprende il 95% della popolazione.

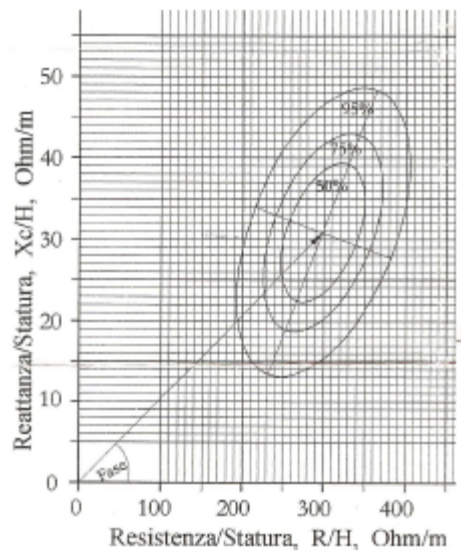


Figura 5 - Il vettore impedenza (Z) è confrontato con una popolazione di riferimento sana dello stesso genere. Le diverse ellissi corrispondono alle deviazioni standard. Fase=angolo di fase.

Tra le componenti R e X_c del vettore di impedenza Z è stata dimostrata una correlazione significativa sia in soggetti sani che patologici, con coefficienti di correlazione simili nei maschi e nelle femmine.

Ciò porta a dire che ad ogni variazione, fisiologica o patologica di R corrisponde una variazione proporzionale di X_c e viceversa.

Inoltre tale correlazione, valida anche per i valori di R e di X_c normalizzati per l'altezza, determina la forma ellissoidale delle distribuzioni di probabilità bivariate (11).

Più il vettore dell'impedenza cade vicino al centro della distribuzione, più è elevata l'accuratezza degli algoritmi utilizzati per calcolare i volumi (TBW) e le masse corporee (BCM, FM, FFM) nella BIA convenzionale.

Ne consegue che tali risultati nella BIA convenzionale diventano sempre più meno attendibili quanto più ci si allontana dal centro della distribuzione.

La distribuzione normale bivariata del vettore impedenza nella popolazione sana, con tre percentili di riferimento e specifica per genere, è nota per la popolazione adulta italiana (726 soggetti, 15-85 anni, BMI 17-31) (25). (figura 6)

Le ellissi individuate nella popolazione di soggetti sani, specifiche per sesso, al 50°, 75° e 95°centile, mostrano che le dimensioni sono maggiori nelle donne, in accordo con la maggiore variabilità della composizione corporea femminile.

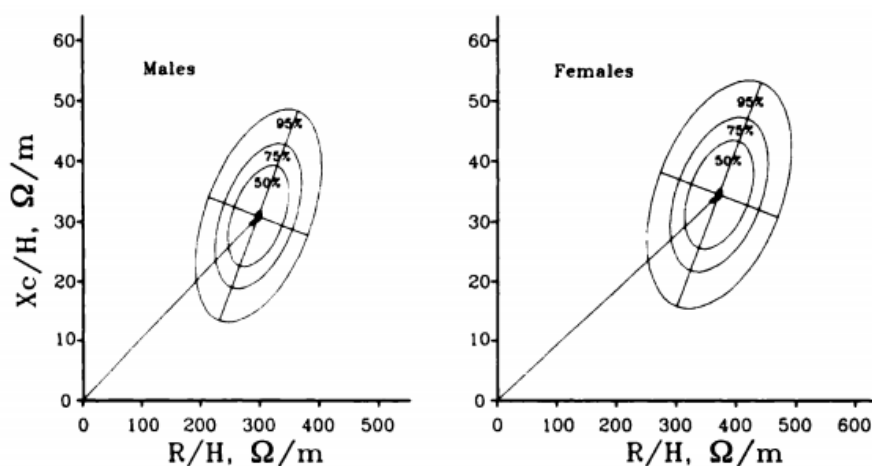


Figura 6 - (25) Le ellissi di tolleranza specifiche per genere sono indicate dagli appropriati percentili, 50%, 75% e 95%. R: resistenza; X_c : reattanza; H: altezza.

Il primo approccio all'ideazione del Grafo RXc per la rappresentazione dei valori di impedenza è stato negli anni '90 da parte di Piccoli et al. (5).

In questo studio erano stati arruolati 217 soggetti adulti caucasici, così rappresentati:

- 86 soggetti di controllo in buona salute (CS)
- 55 pazienti con insufficienza renale cronica da lieve a terminale (CRF), in terapia, con possibile presenza di edema
- 36 pazienti con sindrome nefrosica, con possibile presenza di edema (NS)
- 40 soggetti obesi con un BMI > 31 kg/m²

Per ciascuno di questi 4 gruppi di studio sono stati calcolati i limiti di confidenza del 95% per i vettori medi di impedenza e riportati nel grafo RXc. (figura 7)

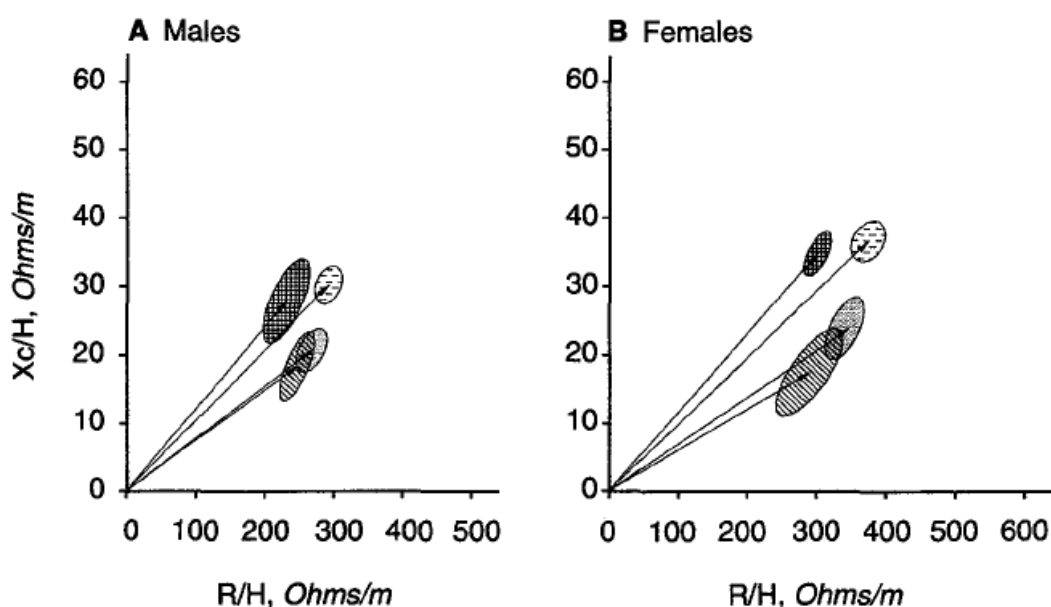


Figura 7 - (5). Grafico RXc medio con ellissi di confidenza al 95% per uomini (A) e donne (B) dei quattro gruppi di studio. I simboli sono: □ CS, soggetti di controllo in buono stato di salute; ▨ CRF, pazienti con insufficienza renale cronica; ▩ NS, pazienti con sindrome nefrosica; ■ soggetti obesi. R è la resistenza, Xc la reattanza, H l'altezza.

Quello che si evince dalla rappresentazione grafica è che, rispetto al gruppo di controllo di soggetti sani, sia nei pazienti obesi che in quelli con patologia renale, il vettore di impedenza ha una minore lunghezza, senza una sovrapposizione di ellissi tra questi due gruppi.

Infatti il vettore medio del gruppo di soggetti obesi ha un angolo di fase significativamente maggiore rispetto a quello dei pazienti con patologia renale.

Le ellissi di confidenza al 95% dei due gruppi di pazienti con disfunzione renale (insufficienza renale vs sindrome nefrosica) si sovrappongono sia nel sesso maschile che in quello femminile.

Ciò significa che la dislocazione vettoriale tra i due gruppi non è significativamente rilevante.

Nello stesso lavoro gli autori si sono poi serviti di dati di bioimpedenziometria ricavati dalla letteratura relativamente a specifiche categorie di pazienti e li hanno messi in confronto con l'intervallo di confidenza al 95% della popolazione sana ottenendo la seguente rappresentazione grafica: (figura 8)

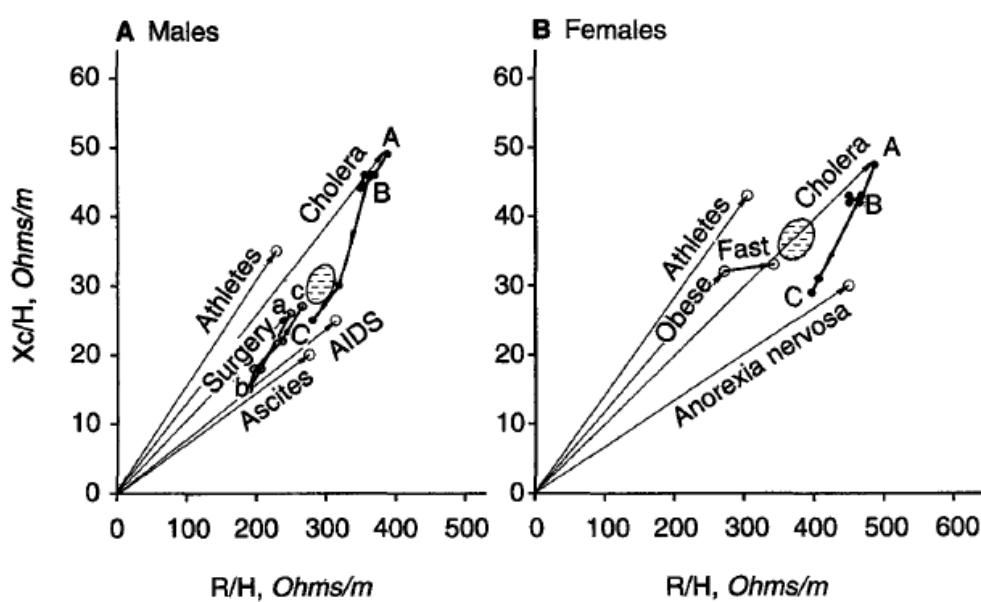


Figura 8 - (5). Grafo RXc con dati presi dalla letteratura e riportati sul grafico, confrontandoli con l'ellisse di confidenza del 95% della popolazione sana, specifiche per genere. I vettori del grafico di sinistra rappresentano: atleti (26), soggetti con colera (27) [ammissione con disidratazione (A), prime 24 ore di reidratazione (B), 10° giorno di idratazione (C)], soggetti sottoposti a chirurgia

(28)[giorno preoperatorio (a), poi le infusioni di fluidi nel primo giorno postoperatorio spostano il vettore (b), e al 7°giorno dopo l'operazione il vettore medio ritorna al valore base (c)], AIDS (29), e ascite (30). I vettori del riquadro di destra sono: atleti (26), soggetti obesi prima e dopo un breve digiuno (31),soggetti con colera (27) e anoressia nervosa (32). R è la resistenza, X_c la reattanza, H l'altezza.

Da questa rappresentazione grafica si deduce che la metodica di analisi vettoriale di bioimpedenza è potenzialmente molto utile per valutare in maniera diretta:

- ✓ l'IDRATAZIONE CORPOREA, che è rappresentata dalla lunghezza del vettore di impedenza: l'allungamento del vettore è associato ad uno stato di disidratazione, l'accorciamento è associato all'iperidratazione (ritenzione idrica) (25);
- ✓ lo STATO NUTRIZIONALE: la valutazione dello stato nutrizionale dell'individuo (massa cellulare, proteine idrofile degli spazi interstiziali) è legata al valore dell'angolo di fase. Più è grande l'angolo di fase (spostamento a sinistra del vettore di impedenza) più è elevata la quantità di massa cellulare; viceversa è indice di un peggior stato nutrizionale la minore inclinazione del vettore di impedenza.

Schema riassuntivo per l'interpretazione del grafo RX_c (11) (*figure 9,10*)

- Le variazioni della lunghezza del vettore di impedenza indicano un'alterazione dello stato di idratazione: l'accorciamento del vettore è indice di un aumento dell'idratazione corporea, mentre l'allungamento del vettore indica una progressiva disidratazione. Data l'inclinazione dell'asse maggiore delle ellissi di tolleranza, dovuta alla correlazione fra R e X_c , l'accumulo di liquidi corporei è associato a vettori più corti e con angolo di fase minore.
- Le variazioni del vettore nella direzione dell'asse minore dell'ellisse (vale a dire le variazioni dell'angolo di fase) indicano alterazioni dello stato nutrizionale del soggetto: obesità per i vettori corti o massa muscolare per i vettori lunghi, se l'angolo di fase aumenta; se l'angolo di fase si riduce si ha cachessia per i vettori corti, anoressia per i vettori lunghi.
- Le variazioni del vettore lungo entrambi gli assi dell'ellisse sono indice sia di un'alterata idratazione corporea che di un'alterata struttura dei tessuti.

- Eventuali variazioni isolate di R o Xc con strumento adeguatamente tarato prima dell'utilizzo, sono indice di errori pratici di misurazione (es ridotta adesività degli elettrodi, contatti tra gli arti e il tronco e creazione di cortocircuiti).

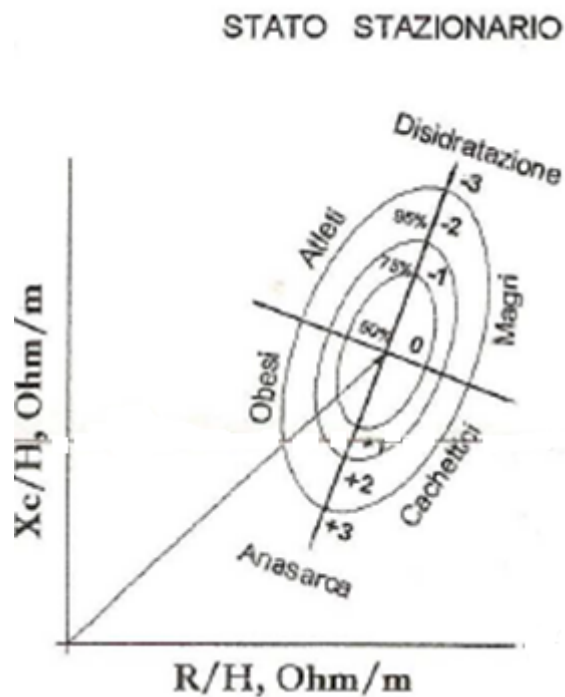


Figura 9 - La figura fornisce un'interpretazione clinica dei dati impedenziometrici.

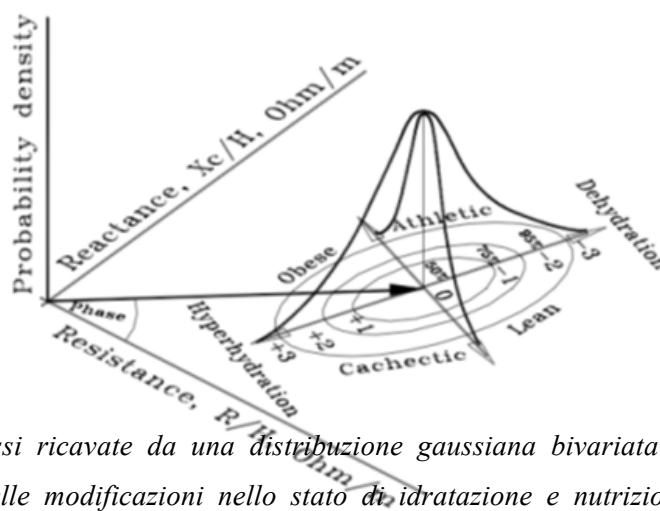


Figura 10 - Ellissi ricavate da una distribuzione gaussiana bivariata del vettore impedenza e visualizzazione delle modificazioni nello stato di idratazione e nutrizionale del soggetto con la migrazione del vettore di impedenza lungo la direzione dei due assi principali dell'ellisse.

Tra i vantaggi del metodo grafico dell'analisi vettoriale della bioimpedenziometria, vi è, oltre a quello di poter fotografare nell'immediato lo stato stazionario di un individuo (relativamente al suo stato di idratazione e nutrizione), quello di poter monitorare in fasi successive eventuali cambiamenti intraindividuali (5), da ricondurre a svariate condizioni: fisiologiche (gravidanza), patologiche (insufficienza renale), assunzione di determinate terapie (diuretica) e poter scegliere, sulla base delle modifiche rilevate, un adeguato approccio clinico-terapeutico (figura 11).

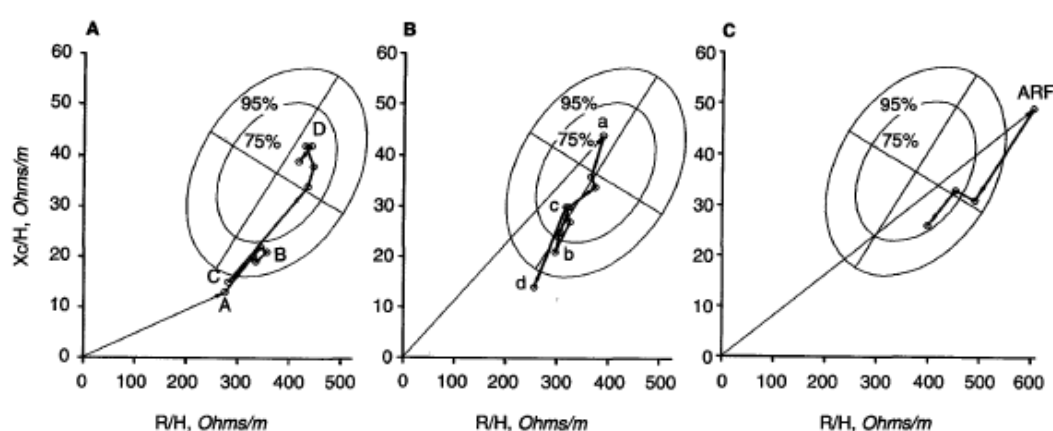


Figura 11 (5)- Grafico RX_c di tre donne. Nel grafico a sinistra il vettore più breve è stato misurato in una donna con sindrome nefrosica ed edema (A), che è andata incontro a remissione della proteinuria (B), con una successiva ricaduta (C) che alla fine ha raggiunto la sua normale composizione corporea dopo una stabile e completa remissione della proteinuria e un completo ripristino dell'attività fisica (D). Nel grafico centrale il vettore è stato misurato in una paziente con una insufficienza renale cronica di grado medio, normale profilo metabolico, composizione corporea e attività fisica (a). L'insufficienza renale progressiva ha causato un accumulo di liquidi (b), prima controllato dai diuretici (c) ma che alla fine ha richiesto l'inizio di una terapia dialitica cronica (d). Nel grafico a destra il vettore più lungo è stato misurato in una paziente con un'insufficienza renale acuta (ARF) causata da una perdita di liquidi. La funzione renale è stata ripristinata dopo una abbondante infusione di liquidi.

2 IMPEDENZIOMETRIA IN GRAVIDANZA

2.1 ADATTAMENTO ALLA GRAVIDANZA

La gravidanza è una delle condizioni durante la quale si verificano dei cambiamenti drastici nella composizione corporea in un breve arco di tempo (36) con lo scopo di adattare l'organismo materno alle richieste del feto in crescita.

Tra i vari adattamenti che la gravidanza comporta sull'organismo materno, è diffusamente accettato che l'incremento ponderale durante la gestazione è necessario per un corretto sviluppo del feto (37).

Tra gli attori protagonisti dell'aumento del peso corporeo per la gestante vi sono: i prodotti del concepimento (il feto, la placenta e il liquido amniotico), il progressivo incremento volumetrico dell'utero e delle mammelle, l'acqua corporea totale (sia l'acqua intracellulare che l'acqua extracellulare), il tessuto adiposo materno. Queste variabili aumentano in quantità diversa tra le donne durante la gravidanza (38).

Più nello specifico l'aumento dell'acqua corporea totale nella donna gravida registra contributi dati principalmente dal feto, dalla placenta, dal liquido amniotico, ma in seconda istanza anche dall'espansione del volume plasmatico, che raggiunge i più alti valori nel secondo trimestre di gravidanza (39).

Infatti questa modificazione apportata dall'apparato cardiovascolare materno è volta a sostenere l'aumentato fabbisogno di ossigeno, nutrienti e l'alterato flusso ematico nel distretto utero-placentare e si accompagna ad un innalzamento dell'output cardiaco.

Se con il progredire della gestazione non ci fosse un cambiamento adattativo del sistema cardiovascolare materno nella direzione delineata nelle righe precedenti, ci sarebbe un aumentato rischio di restrizione della crescita fetale e di uno stato di ipertensione indotto dalla gravidanza (40).

In sintonia con questa valutazione è stato dimostrato che le donne che sviluppano un quadro di pre-eclampsia hanno un quantitativo di acqua corporea totale maggiore rispetto alle donne gravide in buona salute e ciò è particolarmente evidente durante il secondo trimestre di gestazione (41).

Solamente uno studio ha riscontrato una riduzione della quantità di acqua totale nelle gravide che hanno sviluppato disordini ipertensivi (42)

2.2 MONITORAGGIO DEI LIQUIDI CORPOREI TRAMITE BIA NELLA GESTANTE

Lo sviluppo della bioimpedenziometria negli ultimi decenni si è rivelato come l'elemento di svolta per il monitoraggio dei cambiamenti dei liquidi corporei che si verificano durante i tre trimestri di gravidanza.

Prima dell'introduzione di questa tecnica, i metodi classici di valutazione dell'acqua corporea (es. diluizione di isotopi con deuterio od ossigeno-18) erano troppo costosi e complicati nell'esecuzione, invasivi, con una conseguente minor compliance da parte del pubblico a cui erano rivolti.

Sebbene la misurazione degli indici di impedenza bioelettrica sia una valutazione indiretta dell'acqua corporea totale e della quantità di acqua extracellulare, un certo numero di studi (38,43,44) ha dimostrato una forte correlazione tra le stime della composizione dei liquidi corporei ottenute tramite la tecnica di diluizione di isotopi e quelle ottenute tramite gli indici di impedenza bioelettrica.

Questa pari efficacia della tecnica sommata alla sua praticità di esecuzione e alla non invasività ha reso la bioimpedenziometria, e soprattutto l'analisi vettoriale di bioimpedenza, una tecnica di prima scelta per il monitoraggio delle donne durante la gravidanza, sebbene gli studi a disposizione in questo campo sono ancora molto pochi.

Con la bioimpedenziometria tetrapolare è possibile il monitoraggio dell'aumento della TBW.

Infatti gli studi condotti in adulti non obesi ed obesi hanno identificato le variabili della BIA (R , resistenza e X_c , reattanza) come predittori significativi dell'acqua corporea totale e della sua distribuzione (44), dal momento che l'espansione del volume plasmatico influisce direttamente sulla ECW e dunque su TBW.

L'incremento della TBW durante la gravidanza è risultato contribuire all'incremento ponderale della gestante in una percentuale compresa tra il 50 e il 70%.

I cambiamenti registrati relativamente all'aumento del peso corporeo e della TBW in studi cross-section (45- 47) e longitudinali (48, 49) durante le 40 settimane di gravidanza variavano tra 9.2 – 14.3 kg e tra 6.3 – 8.5 L rispettivamente.

Lo studio condotto da Valensise et al. (41) evidenzia come nel corso dei tre trimestri di una gravidanza condotta al termine senza lo sviluppo di alcuna complicanza (gruppo di controllo) si abbia un progressivo incremento di TBW, ECW e ICW in tutti e tre i trimestri (la resistenza e la reattanza diminuiscono in parallelo). Valensise in questo studio riposta nel gruppo di pazienti che hanno sviluppato ipertensione gestazionale una riduzione di TBW. Successivamente altri autori hanno indagato attraverso la bioimpedenziometria la variazione dell'acqua corporea nelle paziente che hanno sviluppato preeclampsia.

Bertlit et al recentemente ha evidenziato un aumento dell'acqua corporea nelle pazienti con preeclampsia. Un totale di 22 preeclampliche sono state analizzate e confrontate con 22 gravide a decorso non complicato. Le pazienti con diagnosi di preeclampsia hanno dimostrato avere contenuto di acqua significativamente maggiore rispetto a quelle sane.

Silva et al nel 2010 analizzando 65 pz con preeclampsia e confrontandole con 51 pazienti sane nel terzo trimestre ha dimostrato valori più alti per il primo gruppo per quanto riguarda la resistenza, TBW e ECW.

Da questi studi si evince come un monitoraggio continuo dei componenti di costituzione corporea mediante l'analisi di bioimpedenziometria possa risultare molto utile per individuare precocemente quelle donne che hanno un'aumento della TBW, che correla fortemente con un inadeguato e infruttuoso adattamento del corpo materno alla gestazione e ad un aumentato rischio di ipertensione gestazionale e di preeclampsia. La causa dello sviluppo di ipertensione a seguito di un'aumento dell'acqua corporea totale va ricondotta allo squilibrio che si crea tra l'aumento del calibro vasale e la mancata redistribuzione dei fluidi corporei. Infatti questo determina l'instaurarsi di un danno all'endotelio vasale e l'innalzamento dei valori della pressione arteriosa (50).

A differenza dei parametri rilevati dall'analisi BIA, l'ematocrito non subisce delle variazioni significative nel corso dei tre trimestri della gravidanza e pertanto non è predittivo del decorso della gravidanza (42).

Nel postparto, quando le modificazioni che sono intervenute nell'organismo materno per sostenere la vitalità fetale non hanno più ragione d'essere, la costituzione corporea della donna subisce nuovamente delle variazioni in senso pre-gravidico.

Così si riducono il peso corporeo e il BMI, la TBW torna a diminuire, R e Xc aumentano e anche l'ematocrito, che è calato durante la gestazione a causa dell'emodiluizione, torna gradualmente ai suoi valori basali (38).

2.3 VARIAZIONI DEL GRAFO RX_c IN CORSO DI GRAVIDANZA

Se l'indagine sulla variazione dei liquidi corporei nei tre trimestri di gravidanza viene condotta con la metodica dell'analisi vettoriale della bioimpedenza emerge che le note variazioni dell'acqua corporea totale si riflettono in una significativa variazione della lunghezza vettoriale e che i singoli vettori situati nel grafico al di fuori del limite considerato di normalità (ellisse dell'intervallo di tolleranza del 75%) sono indicativi di un eccessivo accumulo di fluidi.

Le donne rappresentate da questi vettori sperimentano edema periferico verso il termine della gravidanza (51).

La lunghezza del vettore di impedenza si riduce in maniera significativa soprattutto nel corso del terzo trimestre rispetto ai valori pregravidici (a causa dell'incremento di TBW) e torna ad aumentare nel postparto, riattestandosi sui valori di partenza.

R e Xc sia in valori assoluti che standardizzati per l'altezza diminuiscono in maniera significativa nel terzo trimestre e ritornano ai valori pregravidici nel postparto.

L'angolo di fase nel grafo RX_c non subisce variazioni significative né durante la gestazione né nel postparto (51) (*figura 20*).

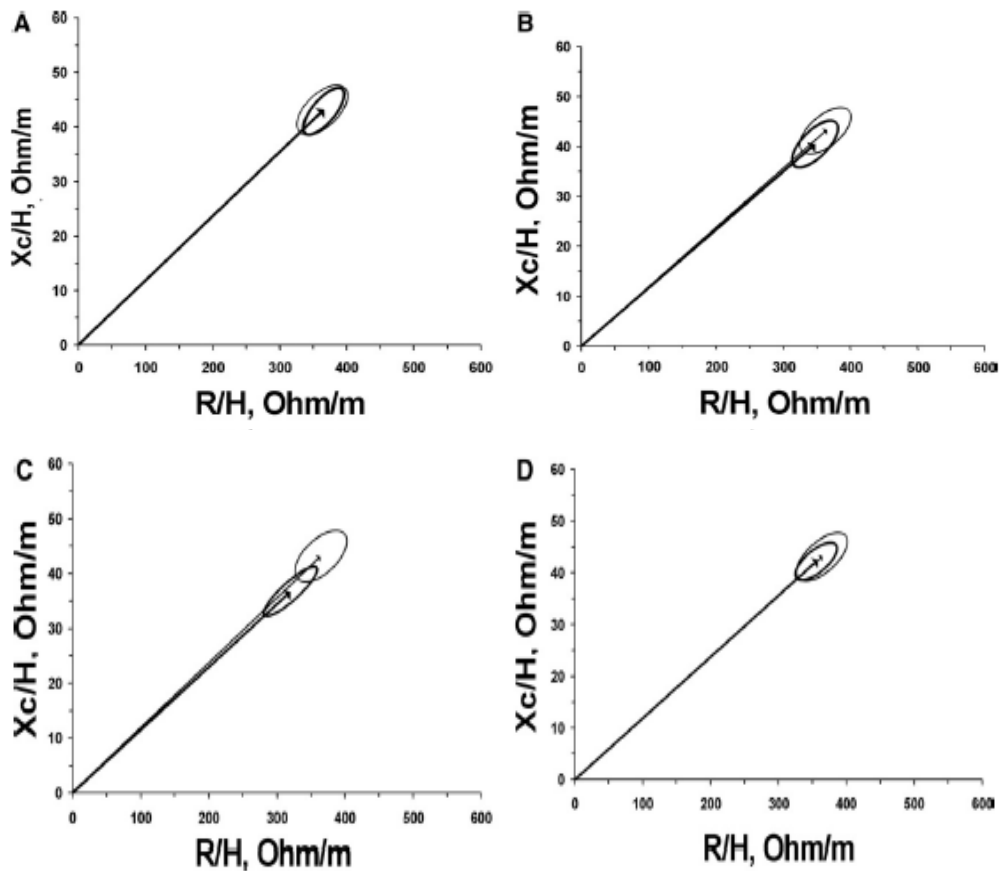


Figura 20 - Studio di Lukaski et al (51). Media dei vettori con intervalli di confidenza al 95% di donne ($n=12$) prima, durante e dopo la gravidanza. I riquadri mostrano lo stato pregravidico (ellisse chiara) comparata con il 1°trimestre (A), 2°trimestre (B), 3°trimestre (C), e postparto (D), ciascuno indicato dall'ellisse scura. Rispetto allo stato pregravidico, i trimestri 2 ($P<0,007$) e 3 ($P<0,0002$) sono significativamente differenti. H, altezza; R, resistenza; X_c , reattanza.

Oltre all'ipertensione gestazionale e alla preeclampsia, legate ad una progressiva riduzione della TBW durante la gravidanza (41) anche un'eccessiva espansione del volume dell'acqua corporea totale può derivare dall'edema e causare ipertensione (52).

3 PARAMETRI AUXOLOGICI MATERNI

La valutazione antropometrica materna inizia con la misurazione del peso e della statura, seguita dal calcolo degli indici pondero-staturali, per effettuare una classificazione obiettiva riguardo uno stato di malnutrizione.

Segue poi la rilevazione delle pliche cutanee.

3.1 BODY MASS INDEX

Il Body Mass Index (BMI) è un dato biometrico espresso come rapporto tra peso (Kg) e altezza al quadrato (m) dell'individuo ed è indicatore dello stato di peso forma.

Questo parametro è l'indice pondero-staturale universalmente utilizzato e accettato nella pratica clinica per individuare gli individui malnutriti, sia in difetto che in eccesso.

La *tabella 4* mostra la classificazione del BMI:

| Classification | BMI(kg/m ²) | |
|---------------------|--------------------------|---------------------------|
| | Principal cut-off points | Additional cut-off points |
| Underweight | <18.50 | <18.50 |
| Severe thinness | <16.00 | <16.00 |
| Moderate thinness | 16.00 - 16.99 | 16.00 - 16.99 |
| Mild thinness | 17.00 - 18.49 | 17.00 - 18.49 |
| Normal range | 18.50 - 24.99 | 18.50 - 22.99 |
| | | 23.00 - 24.99 |
| Overweight | ≥25.00 | ≥25.00 |
| Pre-obese | 25.00 - 29.99 | 25.00 - 27.49 |
| | | 27.50 - 29.99 |
| Obese | ≥30.00 | ≥30.00 |
| Obese class I | 30.00 - 34.99 | 30.00 - 32.49 |
| | | 32.50 - 34.99 |
| Obese class II | 35.00 - 39.99 | 35.00 - 37.49 |
| | | 37.50 - 39.99 |
| Obese class III | ≥40.00 | ≥40.00 |

Tabella 4- Classificazione internazionale dello stato di sottopeso, sovrappeso e obesità negli adulti sulla base del BMI. WHO 2004.

3.2 PLICHE

Rispetto al BMI le pliche cutanee forniscono una misura diretta del grasso corporeo sottocutaneo, che nell'adulto sano costituisce il 70-80% di quello totale.

La rilevazione delle pliche oltre a consentire la valutazione della massa grassa, rende possibile anche la valutazione della topografia del grasso sottocutaneo.

Nel corso della gravidanza avviene una redistribuzione fisiologica del grasso del sottocute e la plicometria acquisisce per questo motivo un ruolo importante per la definizione dello stato nutrizionale materno-fetale.

Attualmente non ci sono dei valori di riferimento per la plicometria in corso di gravidanza a causa dei pochi dati ad oggi disponibili sulle modificazioni delle pliche cutanee; tuttavia i risultati a disposizione relativamente a questo argomento sembrano suggerire che le pliche siano predittori indipendenti dell'accrescimento fetale.

La rilevazione delle pliche in gravidanza può generare degli errori per la stima del grasso sottocutaneo. Infatti si verifica una riduzione dello spessore della plica dell'addome con il progredire della gestazione per la compressione che l'utero gravidico in accrescimento esercita sulla cute dell'addome materno, mentre, al contrario, la ritenzione idrica potrebbe determinare l'aumento delle pliche dell'arto inferiore.

4 DISORDINI IPERTENSIVI IN GRAVIDANZA

Dal punto di vista epidemiologico è stato riportato che nei Paesi ad economia avanzata il 10-20% delle gravidanze è complicato da una qualche forma di ipertensione (87). L'esatta incidenza della preeclampsia non è nota ma si ritiene che possa collocarsi attorno al 5-8% (88). La preeclampsia inoltre rappresenta la base del 15-20% dei casi di mortalità materna (89) e costituisce una delle cause principali di mortalità e morbilità perinatale.

Da non sottovalutare è anche il dato che vede la preeclampsia come un importante fattore di rischio per lo sviluppo a distanza di tempo, da parte della donna, di patologia cardiovascolare; in particolare le donne con preeclampsia ad esordio precoce o ricorrente, sono a rischio significativamente più alto di morte cardiovascolare anche in epoca premenopausale (90).

Si parla di ipertensione in gravidanza quando : la pressione arteriosa sistolica è \geq a 140 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è \geq a 90 mmHg confermate da numerose rilevazioni a distanza di parecchie ore in un ambulatorio o day-hospital o dopo riposo in ospedale. Il tentativo di classificare i disturbi ipertensivi della gravidanza è ormai datato da molti anni. La letteratura che riguarda la classificazione e la diagnosi dei disordini ipertensivi in gravidanza è stata e rimane fonte di confusione per clinici e ricercatori.

La mancanza di consenso sulla terminologia da usare e sul modo di far diagnosi e di identificare i diversi tipi di ipertensione è motivo delle controversie su diversi aspetti di questa patologia (prognosi, gestione clinica, valutazione degli esiti). Le diverse scuole di pensiero hanno tuttavia ormai raggiunto un sostanziale accordo basato sull'evoluzione delle conoscenze fisiopatologiche delle differenti condizioni che si presentano clinicamente. Pertanto i diversi sistemi classificativi delle diverse società scientifiche (Federazione Internazionale Di Ginecologia E Ostetricia, Società Australiana, Americana) presentano poche differenze sostanziali

L'ISSHP (International society of hypertension in pregnancy) classifica l'ipertensione in gravidanza secondo tali categorie (91):

- Ipertensione gestazionale: riscontro di ipertensione dopo la 20° settimana in donne precedentemente normotese e non proteinuriche , generalmente reversibile entro 6-12 settimane dal parto
- Preeclampsia-eclampsia: riscontro di ipertensione e proteinuria e/o alterazioni associate , indicative di danno secondario e fortemente indicative di preeclampsia (trombocitemia, aumento LDH, alterazione della funzionalità epatica e renale, coagulopatia, epigastralgia, cefalea, ipereflessia, disturbi visivi, edema polmonare, ritardo di crescita fetale) dopo la 20° settimana in donne precedentemente normotese e non proteinuriche , generalmente reversibile entro 6-12 settimane dal parto
- Ipertensione cronica (essenziale o secondaria): ipertensione presente prima della gravidanza o comparsa prima della 20° settimana o ipertensione che non si risolve in puerperio
- Preeclampsia sovrapposta ad ipertensione cronica: comparsa “ex novo” di proteinuria dopo la 20a settimana. Anche un improvviso aumento dei valori di pressione, la comparsa di piastrinopenia, l'elevazione delle transaminasi e, nelle donne che presentavano la proteinuria all'inizio della gravidanza, un improvviso aumento della proteinuria, fanno porre il sospetto di preeclampsia sovrainposta . C'è realmente una sola basilare differenza tra la classificazione americana ed australiana: la definizione di preeclampsia, che è più estesa ad una serie di segni clinici nella classificazione australiana, più ristretta al solo riscontro di elevazione della pressione e presenza di proteinuria nella classificazione-americana. L'ISSHP consiglia di aderire ai criteri americani della NHBPEP (National high blood pressure education program) (92), nell'attesa di ulteriori studi in grado di dimostrare che i più ampi criteri Australiani possano a pieno titolo essere adottati come momenti diagnostici.

Classicamente la classificazione della preeclampsia prevede la distinzione in forma lieve e severa (93-94) secondo criteri clinici e laboratoristici. La forma severa si riconosce in presenza di almeno uno dei seguenti segni o sintomi:

-
- Pressione arteriosa sistolica ≥ 160 e/o diastolica ≥ 110 mmHg in due misurazioni successive ad almeno 6 ore di distanza in condizioni di riposo.
 - Proteinuria ≥ 5 g/24 ore, o a 3+ al dipstick in due campioni estemporanei di urine prelevati ad almeno 4 ore di distanza. La proteinuria eseguita con dipstick è utile come screening ma deve essere confermata con l'esame sulle urine delle 24 ore.
 - Oliguria (diuresi < 500 ml/24 ore o < 80 ml/4 ore).
 - Disturbi visivi (scotomi, visione offuscata, cecità mono- o bilaterale transitoria).
 - Alterazioni neurologiche (cefalea intensa e persistente, iperreflessia a clono, segni di lato, parestesie, confusione mentale e disorientamento spazio- Temporale).
 - Edema polmonare, cianosi.
 - Epigastralgia e/o dolore ipocondrio destro.
 - Aumento degli enzimi epatici.
 - Conta piastrinica $< 100.000/mm^3$.
 - Restrizione della crescita fetale

5 MATERIALI E METODI

La valutazione dei parametri dell'analisi vettoriale di bioimpedenza nel gruppo di pazienti che hanno sviluppato disordini ipertensivi e nel gruppo delle pazienti sane sono stati valutati nel contesto del protocollo Graal: *“GRAvidanza e ALimentazione: studio clinico e molecolare degli effetti del profilo nutrizionale in gravidanza sugli elementi della crescita corporea, sul sistema digestivo e sistema immunitario e sugli esiti ostetrici”*.

5.1 PROGETTO GRAAL

- Promotore del progetto GRAAL: Clinica Ostetrica e Ginecologica Ospedale Buzzi, Dipartimento di Scienze Cliniche Università degli Studi di Milano
- Centro coordinatore: Unità Complessa di Ostetricia e Ginecologia, Presidio Ospedaliero Buzzi, ICP, Milano

Il protocollo è stato approvato dal comitato scientifico il 06/06/2011 e dal comitato etico il 01/09/2011. Lo studio è iniziato il 12/06/2012 e terminato 21/12/2014.

5.2 POPOLAZIONE DI STUDIO

Criteri di inclusione:

- Gravide tra 12 e 18 settimane
- Caucasiche

Criteri di esclusione: pazienti con:

- Malattie infiammatorie intestinali
- Malattie autoimmuni
- Celiachia

5.3 DISEGNO DELLO STUDIO

Studio clinico prospettico descrittivo.

Sono state valutate le pazienti afferenti negli ambulatori dell'Ospedale Buzzi tra le 12 e le 18 settimane di gestazione, reclutate secondo volontà dopo una descrizione dello studio e previo consenso informato scritto.

Prima visita a 12 – 18 settimane

All'ingresso nello studio è stato attribuito a ciascuna paziente un codice identificativo. Nel corso del primo incontro con la paziente si è provveduto a compilare un'apposita scheda personale, mantenuta nel corso dei tre trimestri di gestazione, in cui si è provveduto a rilevare:

- Dati demografici: nome e cognome, data di nascita, nazionalità, recapito telefonico, indirizzo, indirizzo e-mail, titolo di studio e professione
- Anamnesi familiare: con particolare riferimento a ipertensione, CHD, ictus < 55 anni, diabete, Ca colon
- Anamnesi materna: valutazione dell'eventuale presenza di ipertensione, diabete, patologie endocrine, infezioni opportunistiche recidivanti
- Abitudine al fumo
- Peso pre gravidico, altezza, BMI
- Anamnesi ostetrica: numero di gravidanze, decorso, epoca e modalità di parto, peso, sesso e salute del neonato
- Anamnesi dell'attuale gravidanza: data dell'ultima mestruazione e data presunta del parto dall'amenorrea; confronto ecografico per la conferma dell'epoca gestazionale, definizione della settimana gestazionale nel corso della prima visita; numero di feti, modalità di insorgenza della gravidanza (spontanea, PMA), presenza di perdite ematiche nel primo trimestre di gestazione

Al termine di questa prima parte anamnestica generale si è proceduto alla rilevazione degli specifici parametri dello studio:

- Epoca gestazionale
- Peso e quantificazione dell'incremento ponderale rispetto al valore pre gravidico
- BMI
- Pressione arteriosa
- Data dell'ultimo emocromo eseguito e determinazione di: globuli bianchi, globuli rossi, emoglobina, ematocrito, volume corpuscolare medio e conta piastrinica
- Data dell'ultimo controllo ecografico e determinazione del CRL in mm
- Distanza sinfisi-fondo in cm
- Consegna dei due questionari compilati dalla paziente nei giorni immediatamente antecedenti all'incontro oppure compilati il giorno stesso:
 - a. Questionario sulle abitudini alimentari e lo stile di vita
 - b. Questionario dei disturbi infiammatori dell'apparato digerente
- Esecuzione di un prelievo ematico previo ottenimento del consenso informato per l'analisi e l'utilizzo dei dati per la determinazione di: emocromo, IgG antibodies e Ag alimentari, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina
- Consegna di un campione di urina per l'esame completo
- Consegna di un campione di feci per la determinazione di fibre, amidi, grassi, calprotectina e ricerca di lieviti, candida e parassiti
- Circonferenza addominale, toracica e del braccio non dominante espresse in cm
- Plicometria del braccio non dominante (bicipite e tricipite), scapolare .Si è successivamente provveduto ad effettuare la somma algebrica dei tre valori ottenuti
- Test BIAVEKT per la valutazione della composizione corporea.

Seconda visita a 28 – 32 settimane

Il gruppo delle pazienti oggetto dello studio è stato sottoposto al secondo controllo longitudinale:

- Rilevazione della data del secondo incontro
- Determinazione dell'epoca gestazionale

-
- Rilevazione del peso corporeo (kg) e dell'incremento ponderale rispetto al peso pre gravidico, BMI
 - Determinazione della pressione arteriosa
 - Valutazione dell'emocromo più recente alla suddetta visita eseguita dalla paziente
 - Valutazione dell'esame ecografico più prossimo alla data della visita e rilevazione del percentile della crescita fetale e del valore AFI
 - Misurazione della distanza sinfisi-fondo (cm)
 - Consegna dei due questionari aggiornati
 - Esecuzione di un prelievo ematico per la determinazione di: emocromo, IgG antibodies, Ag alimentari, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina
 - Consegna del campione urine per l'esame completo
 - Consegna del campione di feci per la determinazione di fibre, amidi, grassi, calprotectina, lieviti, candida e parassiti (eseguito solo nelle prime 30 pazienti reclutate nel progetto)
 - Misurazione della circonferenza toracica, addominale e del braccio non dominante (cm)
 - Plicometria del braccio non dominante: bicipite, tricipite e scapolare e determinazione della somma algebrica dei tre valori
 - Test BIAVEKT

Terza visita a 37-39 settimane

Nel corso della valutazione finale a quest'epoca di gravidanza si è provveduto a rilevare:

- Data dell'incontro e relativa epoca gestazionale
- Peso corporeo e incremento ponderale rispetto al valore pre-gravidico
- Pressione arteriosa
- Presa visione dell'emocromo più recente eseguito dalla paziente
- Valutazione dell'ultima ecografia di crescita eseguita e trascrizione della sua data di esecuzione, posizione della placenta in utero, valore di: AFI, BPD, CC, CA, FL, PI arteria ombelicale e arterie uterine (dx, sx)
- Misurazione della distanza sinfisi-fondo (cm)
- Consegna dei due questionari aggiornati da parte della paziente

-
- Effettuazione del prelievo ematico per valutare: emocromo, IgG antibodies, Ag alimentari, C3, IL-6, BAFF, PAF, adiponectina, omocisteina
 - Consegna del campione di urina da parte della paziente per l'esame completo
 - Consegna del campione di feci per la determinazione di: fibre, amidi, grassi, calprotectina, lieviti, candida e parassiti
 - Misurazione della circonferenza toracica, addominale e del braccio non dominante (cm)
 - Esecuzione della plicometria sul braccio non dominante: bicipite, tricipite, scapolare e somma algebrica dei tre valori
 - Test BIAVEKT

Post-parto

Trascorsa la data prevista del parto, ciascuna paziente è stata contattata per ottenere informazioni relativamente al decorso terminale della gravidanza, al parto e all'outcome fetale. Gli aspetti che sono stati indagati in questa fase comprendono:

- eventuali complicanze insorte durante la gestazione e tipologia delle stesse
- data del parto
- settimana gestazionale al momento del parto
- tipologia del parto (se è stato eseguito il taglio cesareo ne è stato indagato il motivo)
- eventuale induzione e sua indicazione
- peso del neonato
- sesso del neonato
- punteggio Apgar al 1° e al 5° minuto
- eventuali complicanze neonatali (tipologia delle complicanze, giorni di ricovero in TIN)
- ospedale in cui la donna ha partorito

5.4 PLICOMETRIA

In tutte le pazienti è stata eseguita nel corso delle tre visite la plicometria, con la rilevazione della plica bicipitale, tricipitale e sottoscapolare.

Le misurazioni sono state eseguite con il plicometro Holtain LTD, Crymych U.K (*figura 23*).



Figura 23 - Plicometro Holtain LTD

Sedi di rilevazione delle pliche:

- bicipitale: sopra il ventre del bicipite, nel punto medio della lunghezza del braccio
- tricipitale: punto centrale tra il processo acromiale della scapola e il processo cuneiforme prossimale dell'ulna
- sottoscapolare: sotto l'angolo inferiore della scapola

Nella sede di rilevazione l'operatore ha provveduto a sollevare la plica cutaneo-adiposa, inserita quindi nel plicometro. L'apertura delle branche del plicometro è riportata su di un quadrante circolare, ed è stato considerato il valore letto dopo alcuni secondi di pressione sulla plica. Per la rilevazione delle pliche bicipitale e tricipitale è stato chiesto alle pazienti di contrarre il bicipite, per la rilevazione della plica sottoscapolare di piegare il relativo arto superiore dietro alla schiena.

5.5 BIAVEKT

Strumentazione utilizzata:

- Bioelectrical body composition analyzer, QUANTUM II, Akern Srl, Pontassieve (Fi)
- Elettrodi Biatrodes, Akern Srl

Modalità di rilevazione. BIA standard tetrapolare in monofrequenza, con analisi vettoriale degli indici di impedenza e utilizzo del grafo RXc.

La paziente, supina, è stata connessa al dispositivo elettronico tramite 4 elettrodi passivi: due posizionati sulla mano destra e due sul piede destro (ad almeno 5 cm di distanza l'uno dall'altro) (*figura 24*).

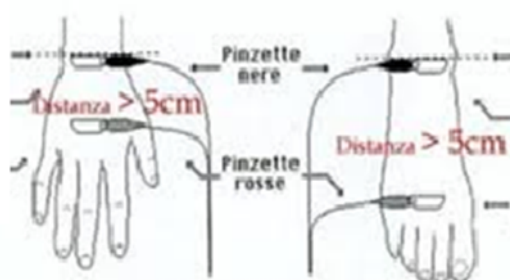


Figura 24 – Modalità di posizionamento degli elettrodi

Sul dispositivo comparivano due valori: la resistenza e la reattanza. In un secondo momento tali valori sono stati rapportati all'altezza della paziente (espressa in metri) e i risultati riportati quindi nel classico grafico RXc.

5.6 DIAGNOSI DI DISORDINE IPERTENSIVO

8 su 126 pazienti hanno sviluppato in gravidanza un disordine ipertensivo definito quando la pressione arteriosa sistolica è \geq a 140 mmHg e la pressione arteriosa diastolica è \geq a 90 mmHg (vedi classificazione sopra).

5.7 ANALISI STATISTICA

I dati raccolti durante le rilevazioni sono stati oggetto di analisi statistica. I risultati sono stati espressi come media \pm deviazione standard e range minimo-massimo e come mediana \pm error standard. I test statistici usati per l'analisi sono il t student e il test di Wilcoxon-Mann-Whitney

La correlazione tra variabili quantitative è stata studiata mediante regressione lineare secondo Pearson, considerata buona con $r > 0,5$ e studiata mediante Systat 10.

Anche i centroidi di bioimpedenza sono stati realizzati mediante Systat 10.

6 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo dello studio è:

- Valutare le modificazioni degli indici della bioimpedenziometria dei tre trimestri di gravidanza
- Comparare gli indici della bioimpedenziometria tra il gruppo delle donne che hanno sviluppato disordini ipertensivi e il gruppo controllo
- Definire il miglior cut off per identificare le donne a maggior rischio di sviluppare disordini ipertensivi

7 RISULTATI

7.1 CARATTERISTICHE GENERALI DELLA POPOLAZIONE

Tra giugno 2012 e dicembre 2014 sono state reclutate 126 donne gravide caucasiche che hanno effettuato il primo incontro.

- 100: casi hanno completato i tre incontri
- 26: non hanno completato tutti e tre gli incontri 7 donne hanno partorito prima del III incontro, 5 hanno sviluppato GDM (inizialmente criterio di esclusione per la partecipazione allo studio), 4 donne sono state ricoverate (1 IUGR, 1 PE a 25 settimane, 2 patologia materna), 4 pazienti sono divenute incottattabili, 4 hanno espresso il desiderio di uscire dallo studio, 1 donna si è trasferita in un'altra città, 1 donna ha avuto un aborto tardivo.

Nella *tabella 5* sono riassunte alcune caratteristiche del campione reclutato:

| | MINIMO | MASSIMO | MEDIA | DEV ST |
|-------------------|--------|---------|--------|--------|
| ETA' | 18 | 44 | 33,55 | 3,95 |
| ALTEZZA | 152 | 182 | 164,42 | 6,58 |
| PESO PREGRAVIDICO | 45 | 106 | 59,02 | 9,39 |
| BMI PREGRAVIDICO | 16,3 | 33,54 | 21,82 | 3,09 |

Tabella 5 – Età, altezza, peso e BMI pregravidico delle donne gravide

Il 71,4% delle pazienti è primigravida, con una gravidanza spontanea nel 97% dei casi.

Il campione di gestanti appartenenti allo studio mostra la seguente classificazione in base al BMI di partenza (*tabella 6*)

| BMI PREGRAVIDICO | PERCENTUALE |
|-----------------------------|--------------------|
| <18,5 | 8,7% |
| 18,5 – 24,9 | 77,8% |
| 25 – 29,9 | 11,9% |
| >= 30 | 1,6% |

Tabella 6 – Classificazione del campione sulla base del BMI pregravidico

La *tabella 7* mostra l'andamento del peso nel corso dei tre incontri a cui si sono sottoposte le pazienti e i rispettivi incrementi ponderali medi.

| | PESO in Kg | | | |
|--------------------|-------------------|----------------|--------------|---------------|
| | MINIMO | MASSIMO | MEDIA | DEV ST |
| 1° INCONTRO | 45,5 | 102 | 61,55 | 9,31 |
| 2° INCONTRO | 48,2 | 102 | 67,68 | 9,53 |
| 3° INCONTRO | 46 | 105 | 71,03 | 10,1 |

Tabella 7 – Variazioni del peso nel corso dei tre incontri.

Le *tabelle 8 e 9* mostrano le altre caratteristiche antropometriche del campione, rispettivamente le modificazioni della somma delle pliche cutanee (bicipitale, tricipitale e sottoscapolare) e della circonferenza addominale registrate nel corso delle tre visite.

| SOMMA PLICHE (bicipite, tricipite, sottoscapolare) | MINIMO | MASSIMO | MEDIA | DEV ST |
|---|---------------|----------------|--------------|---------------|
| I INCONTRO | 17,5 | 76 | 39,76 | 11,09 |
| II INCONTRO | 21,5 | 78 | 44,66 | 11,6 |
| III INCONTRO | 22 | 95 | 45,35 | 12,88 |

Tabella 8 – Pliche cutanee.

| CIRCONFERENZA ADDOMINALE (cm) | MINIMO | MASSIMO | MEDIA | DEV ST |
|-------------------------------|--------|---------|-------|--------|
| I INCONTRO | 64 | 120 | 90,3 | 8,8 |
| II INCONTRO | 81 | 123 | 100,3 | 8,3 |
| III INCONTRO | 81 | 123 | 104,7 | 7,46 |

Tabella 9 – Circonferenza addominale.

7.2 MODIFICAZIONI DELLA BIA NEI TRE TRIMESTRI

Nella *tabella 10* sono riportati i valori di resistenza e reattanza registrati nei tre incontri:

| | <u>Rz</u> | <u>Xc</u> | <u>Rz/h</u> | <u>Xc/h</u> |
|--------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| I INCONTRO | 593,36 ± 71,15 | 60,48 ± 9,14 | 361,33 ± 44,4 | 36,83 ± 5,77 |
| II INCONTRO | 564,16 ± 64,9 | 58,8 ± 8,22 | 343,91 ± 39,19 | 35,88 ± 5,26 |
| III INCONTRO | 522,18 ± 66,74 | 56,74 ± 9 | 318,22 ± 39,58 | 34,51 ± 5,43 |

Tabella 10 – Valori di impedenza bioelettrica

Partendo dai valori della bioimpedenza si è provveduto poi a calcolare per ciascuna paziente durante i tre incontri il valore dell'indice di impedenza h^2/R , in quanto predittore significativo dell'acqua corporea totale (19) e successivamente il valore della TBW, tramite la formula di Kushner (19): $TBW (Kg) = 0.59 h^2/R + 0.065 wt + 0.04$.

La suddetta equazione è stata scelta fra le molte messe a disposizione dalla BIA convenzionale per il fatto che l'inclusione del peso ha una influenza molto leggera (circa 6%)

| | H2/R | TBW |
|-------------------|--------------|--------------|
| 12 – 18 SETTIMANE | 46,36 ± 7,53 | 31,19 ± 4,82 |
| 28 – 32 SETTIMANE | 48,38 ± 6,14 | 32,94 ± 3,99 |
| 37 – 39 SETTIMANE | 52,48 ± 7,70 | 35,58 ± 4,98 |

Tabella 11 – Total body water nei tre trimestri.

Nella *figura 25* I valori di bioimpedenza registrati sono stati riportati nel grafico biagram ideato da Piccoli.

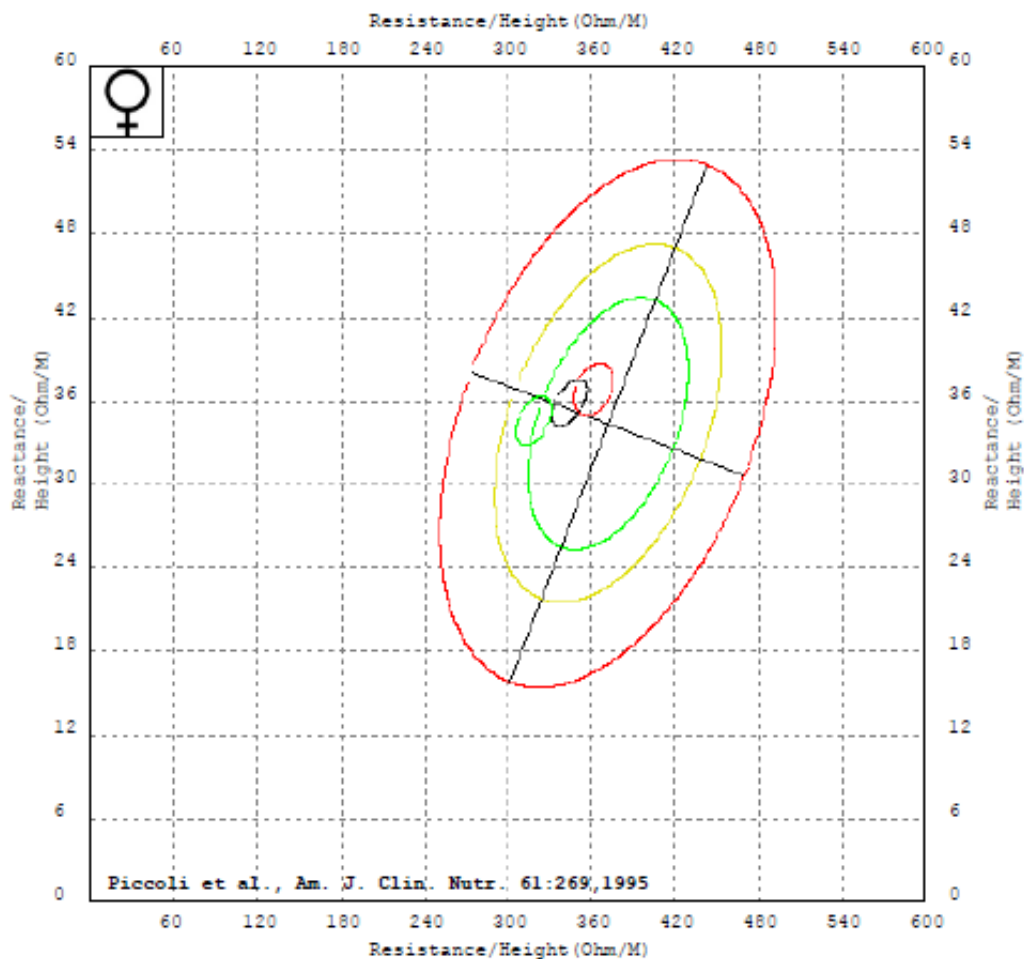


Figura 25 – Rappresentazione dei valori bioimpedenzometrici mediante il grafico R-Xc e raffronto con le ellissi di riferimento della popolazione al 50% (ellisse verde grande), 75% (ellisse gialla) e al 95% (ellisse rossa grande). L'ellisse rossa piccola rappresenta il campione al primo incontro, quella nera rappresenta il campione al secondo incontro e quella verde piccola raffigura i valori bioimpedenziometrici del campione all'incontro finale.

7.3 SUDDIVISIONE DELLA POPOLAZIONE IN DUE GRUPPI

La popolazione è stata suddivisa in due gruppi:

- pazienti che hanno sviluppato disordini ipertensivi HDP :
 - 7 diagnosi di HDP con feto AGA
 - 1 diagnosi di HDP con feto IUGR
 - 118 pazienti che non hanno sviluppato disordini ipertensivi

| | No HDP (n=118) | HDP (N=8) | P value |
|--------------------------------|-------------------|----------------|---------|
| Family history of hypertension | 54.2% (64/118) | 87.5% (7/8) | ns |
| Age. y | 33.3 ±3.8 | 35.6 ±5.3 | ns |
| Nulliparous | 66.9% (79/118) | 87.5% (7/8) | ns |
| Smoking. % | 3.4% (4/118) | 12.5% (1/8) | ns |

Tabella 13 – Caratteristiche delle due popolazioni.

| <i>mean ± DS</i> | HDP (N=8) | No HDP (n=126) | P value |
|---------------------------------|----------------------|---------------------------|------------------|
| BMI (Kg/m²) | | | |
| <i>I trimester</i> | 27.3 ±3.8 | 22.4 ±2.8 | <0.001 |
| <i>II trimester</i> | 31.0 ±2.1 | 24.7 ±2.9 | <0.001 |
| <i>III trimester</i> | 32.7 ±3.1 | 25.8 ±2.9 | <0.001 |
| Total of skinfold (cm) | | | |
| <i>I trimester</i> | 56.2 ±16.8 | 37.3 ±8.4 | 0.015 |
| <i>II trimester</i> | 55.9 ±10.4 | 42.6 ±11.7 | 0.011 |
| <i>III trimester</i> | 64.3 ± 9.3 | 43.5 ±11.7 | 0.001 |
| Waist circumference (cm) | | | |
| <i>I trimester</i> | 100.5 ±9.7 | 88.7 ±7.8 | 0.021 |
| <i>II trimester</i> | 111.4 ±8.1 | 98.1 ±10 | 0.053 |
| <i>III trimester</i> | 116.4 ±7.8 | 103.7±6.8 | 0.009 |

Tabella 14 – Caratteristiche antropometriche delle due popolazioni.

| | | | |
|-----------------------------|-------------------|-------------------|-----------|
| Week at delivery. wk | 37.6 ±4.8 | 39.4 ±1.68 | ns |
| Weight newborn. gr | 3171 ±1000 | 3270 ±456 | ns |
| Apgar 5° minutes | 9.5 ±0.3 | 9.8 ±0.3 | ns |

Tabella 15 – Outcome neonatale delle due popolazioni.

| <i>median ± Std.Error</i> | HDP (n=8) | No HDP (N=118) | P value |
|-----------------------------|----------------------|---------------------------|----------------|
| TBW total body water | | | |
| I trimester | 33.1 ±2.1 | 30.3 ±0.3 | <i>ns</i> |
| II trimester | 37.6 ±1.2 | 32.3 ±0.3 | <i>0.0008</i> |
| III trimester | 42.7 ±1.4 | 34.3 ±0.3 | <i>0.0001</i> |

Tabella 16 – Caratteristiche TBW delle due popolazioni.

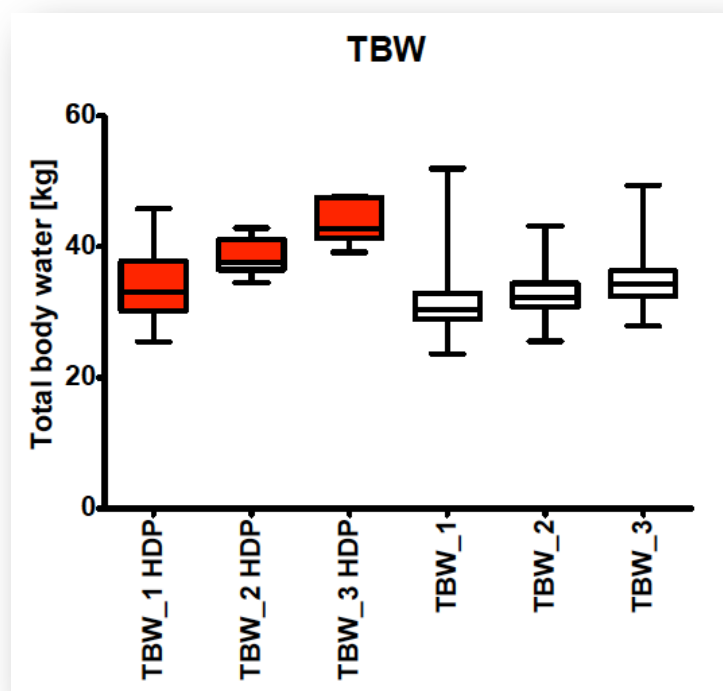


Figura 26 – TBW confronto tra i due gruppi

| <i>median ± Std.Error</i> | HDP (n=8) | No HDP (N=118) | P value |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------|
| FAT (FM) fat mass | | | |
| <i>I trimester</i> | 26.0 ±2.8 | 15.3 ±0.5 | 0.0062 |
| <i>II trimester</i> | 26.7 ±3.0 | 19.6 ±0.6 | 0.0101 |
| <i>III trimester</i> | 26.5 ±3.5 | 21.0 ±0.6 | 0.0348 |
| FFM fat free mass | | | |
| <i>I trimester</i> | 46.5 ± 2.9 | 43.4 ±0.4 | ns |
| <i>II trimester</i> | 53.2 ± 1.8 | 45.9 ±0.4 | 0.0022 |
| <i>III trimester</i> | 58.7 ± 1.9 | 47.8 ±0.5 | 0.0002 |

Tabella 17 – Caratteristiche FFM e FM delle due popolazioni.

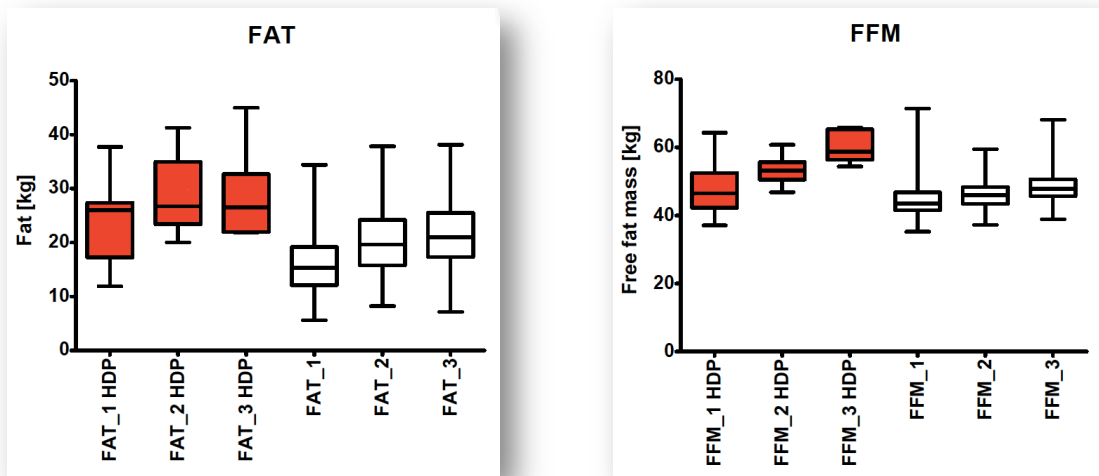


Figura 27 – FAT e FFM confronto tra i due gruppi

| <i>median ± Std.Error</i> | HDP (n=8) | No HDP (N=118) | P value |
|---------------------------|----------------------|---------------------------|----------------|
| BCM body cell mass | | | |
| <i>I trimester</i> | 24.2 ±2.7 | 22.9 ±0.4 | <i>ns</i> |
| <i>II trimester</i> | 29.3 ±0.8 | 24.6 ±0.3 | 0.0011 |
| <i>III trimester</i> | 33.0 ±1.7 | 26.0 ±0.4 | 0.0008 |
| ECW KG | | | |
| <i>I trimester</i> | 15.3 ±1.1 | 14.5 ±0.2 | <i>ns</i> |
| <i>II trimester</i> | 17.8 ±0.6 | 15.2 ±0.2 | 0.0021 |
| <i>III trimester</i> | 21.4 ±0.9 | 16.2 ±0.2 | 0.0002 |

Tabella 18 – Caratteristiche BCM e ECW delle due popolazioni

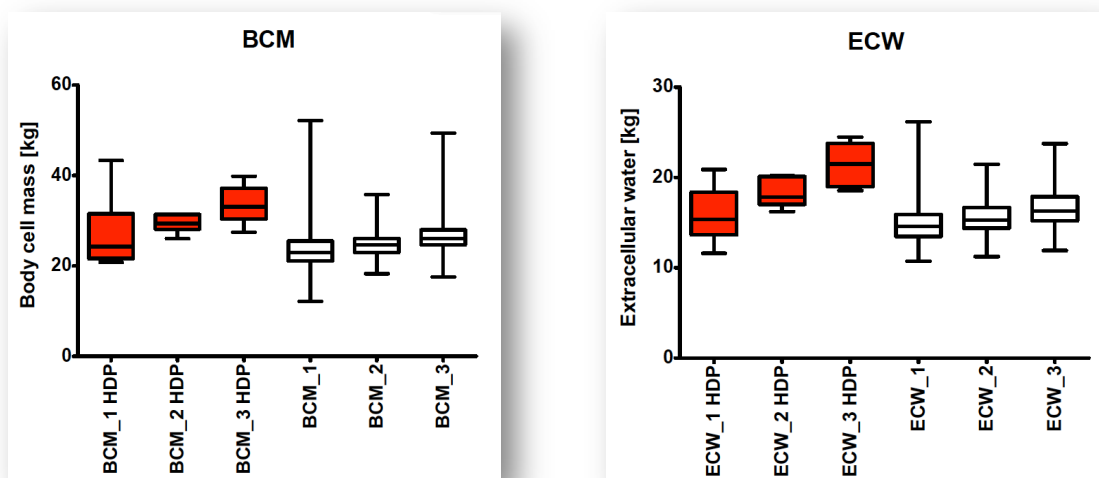


Figura 28 – BCM e ECW confronto tra i due gruppi

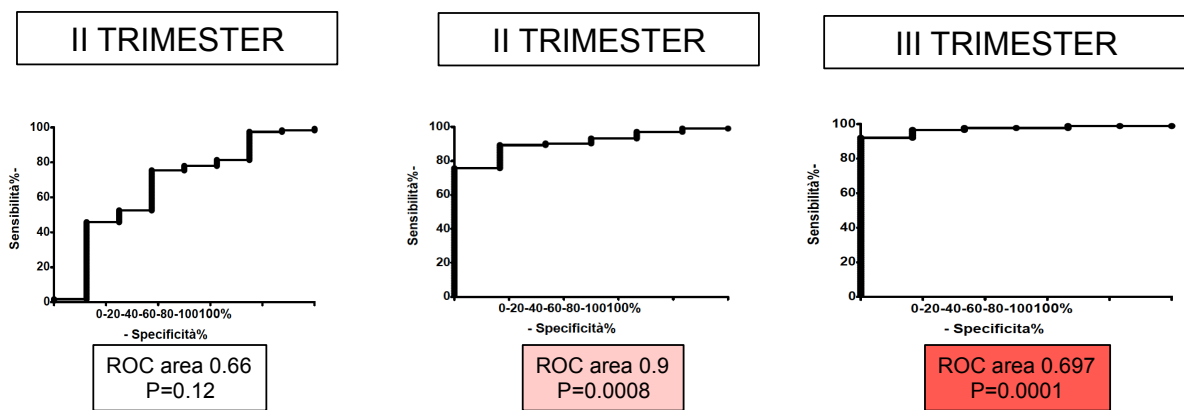


Figura 29 – Curve ROC dei tre trimestri

| | Cut off TBW | Sn | Sp |
|---------------|-------------|------|-----|
| I trimester | 30.5 | 75% | 52% |
| II trimester | 34.4 | 100% | 75% |
| III trimester | 38.97 | 100% | 92% |

Tabella 18 – Sensibilità e specificità del test TBW

8 DISCUSSIONE

Il primo obiettivo di questo studio era quello di valutare l'andamento del vettore di impedenza misurato in una popolazione di donne gravide durante i tre trimestri di gestazione e confrontarlo con l'intervallo di riferimento di una popolazione di donne adulte, sane, di forma ellissoidale, espresso in percentili della distribuzione gaussiana bivariata. Il metodo applicato è stato quello di analisi vettoriale, tramite il Grafo Resistenza-Reattanza (Grafo RXc).

Come emerge dalla *figura 25* si osserva che avviene un progressivo accorciamento del vettore medio di impedenza nel corso delle tre misurazioni effettuate, con una riduzione sia del valore di resistenza (posto in ascissa) che di reattanza (posto in ordinata) seppur in maniera quantitativamente diversa.

I valori di bioimpedenza subiscono una variazione significativa tra la prima visita (quella effettuata tra le 12 e le 18 settimane di gravidanza) e la terza (effettuata tra 37 e 39 settimane); la variazione non risulta invece significativa tra il primo e il secondo incontro (28-32 settimane) e tra il secondo e il terzo incontro, come dimostrato dalla sovrapposizione delle rispettive ellissi.

Tuttavia in tutti e tre i trimestri i valori di bioimpedenza restano nel range di normalità (entro l'ellisse di riferimento al 50%).

E' utile inoltre valutare anche separatamente i due concetti di resistenza e reattanza per capire quale tipo di cambiamento avviene nel corpo delle gestanti.

La resistenza elettrica è inversamente proporzionale all'acqua totale dei tessuti contenuta nel corpo umano, intendendo l'insieme di acqua intracellulare ed extracellulare (interstiziale e vascolare). Certamente la sua quota è maggiore nei tessuti magri, dal momento che le cellule di questi tessuti son ben idratate, sia internamente che nello spazio esterno che le circonda. Invece, per quanto riguarda il tessuto grasso, l'idratazione è quantitativamente inferiore perché gli adipociti sono quasi interamente occupati da gocce di trigliceridi e l'acqua contenuta in essi è poca, mantenendo però una buona idratazione interstiziale trattandosi di tessuto metabolicamente attivo.

La figura 30 mostra come la variazione di resistenza diventi significativa nel passaggio tra 12-18 settimane e 37-39 settimane di gravidanza dal momento che non c'è contatto tra i limiti dei due centroidi (quello del 95° centile al 1° incontro, rosso, e quello del 95° centile al terzo incontro, verde).

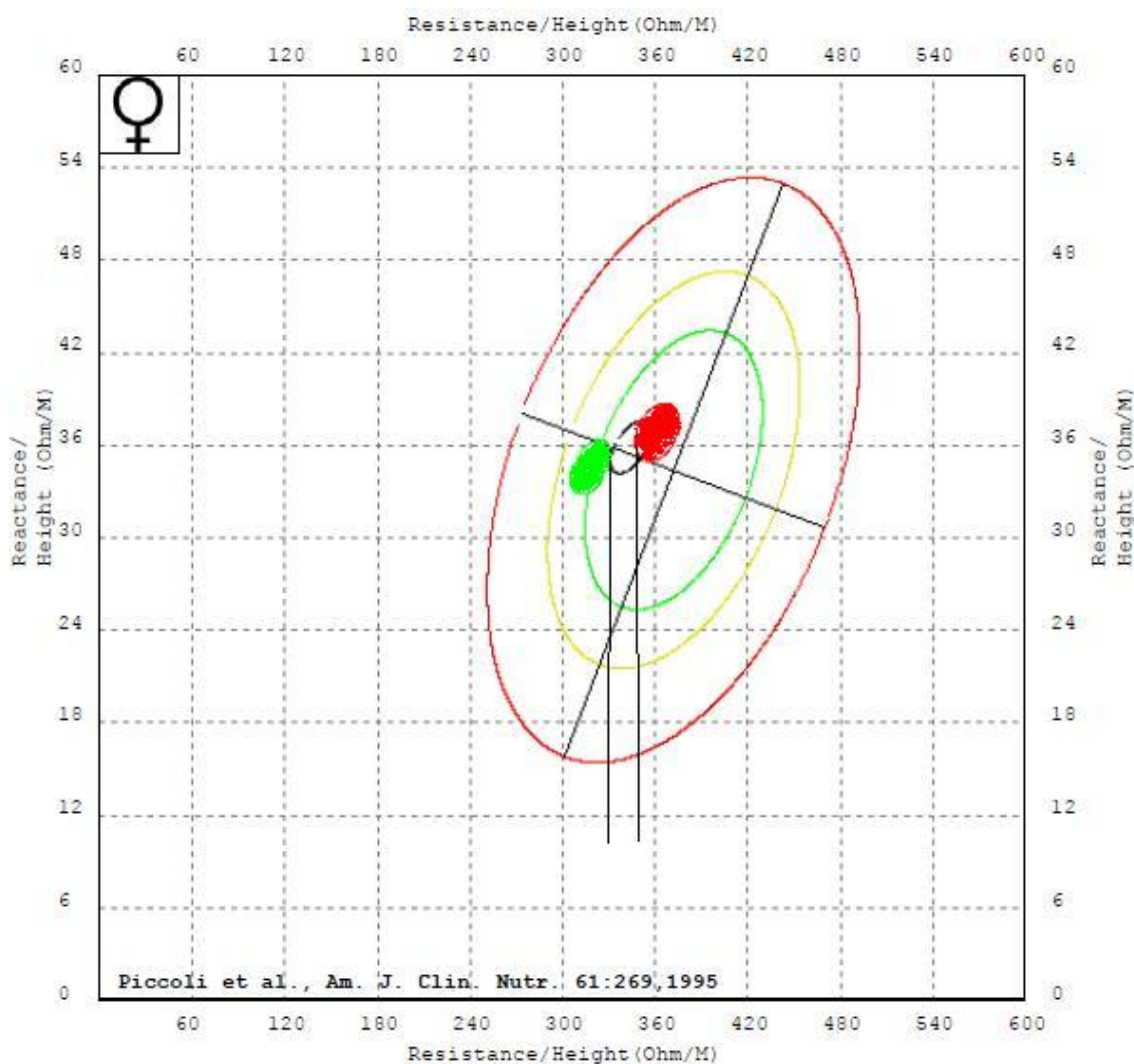


Figura 30 – Significatività della riduzione dell'indice di resistenza tra l'incontro effettuato a 12-18 settimane e quello effettuato tra 37 e 39 settimane.

Ciò cosa significa? Significa che in quest'arco temporale diventa significativamente importante la variazione che la donna subisce in termini di massa e di struttura corporea, con

un aumento delle stesse: per aumento del peso e dunque del BMI, per incremento di massa grassa, per espansione di liquidi.

Va sottolineato che i liquidi rilevati dalla metodica BIA non includono quelli collocati nel terzo spazio (liquido amniotico, fetale e placentare) perché delimitati da un sacco che la corrente applicata non riesce ad attraversare.

La reattanza è invece la forza che si oppone al passaggio della corrente a livello di una struttura dotata di capacità, cioè che si comporta come un condensatore. Nel corpo umano le membrane delle cellule non adipose sono costituite da un sottile doppio strato lipidico (isolante) interposto tra due ambienti ricchi di fluidi e di proteine (conduttori) e ciò costituisce un buon modello di condensatore.

Con l'applicazione di una corrente alternata come quella fornita dal dispositivo del bioelectrical impedance analysis si registra uno sfasamento e un rallentamento della conduzione di corrente quando questa attraversa la membrana delle cellule con un doppio strato fosfolipidico. La reattanza è quindi proporzionale alla densità cellulare dei tessuti privi di grasso. Invece le cellule del tessuto adiposo, essendo delle sfere di trigliceridi, non si comportano da condensatori e non forniscono una reattanza.

La *figura 31* mostra come la diminuzione della reattanza, seppur presente, non è significativamente importante, vale a dire che nel corso dell'intera gestazione le donne si mantengono normoidratate (idratazione al 73%): infatti la retta passante per il polo inferiore del primo centroide (ellisse di confidenza al 95% del campione al primo incontro) interseca il centroide verde del terzo incontro, e allo stesso modo la retta passante per il polo superiore del terzo centroide (ellisse di confidenza al 95% del campione al terzo incontro) interseca il centroide rosso.

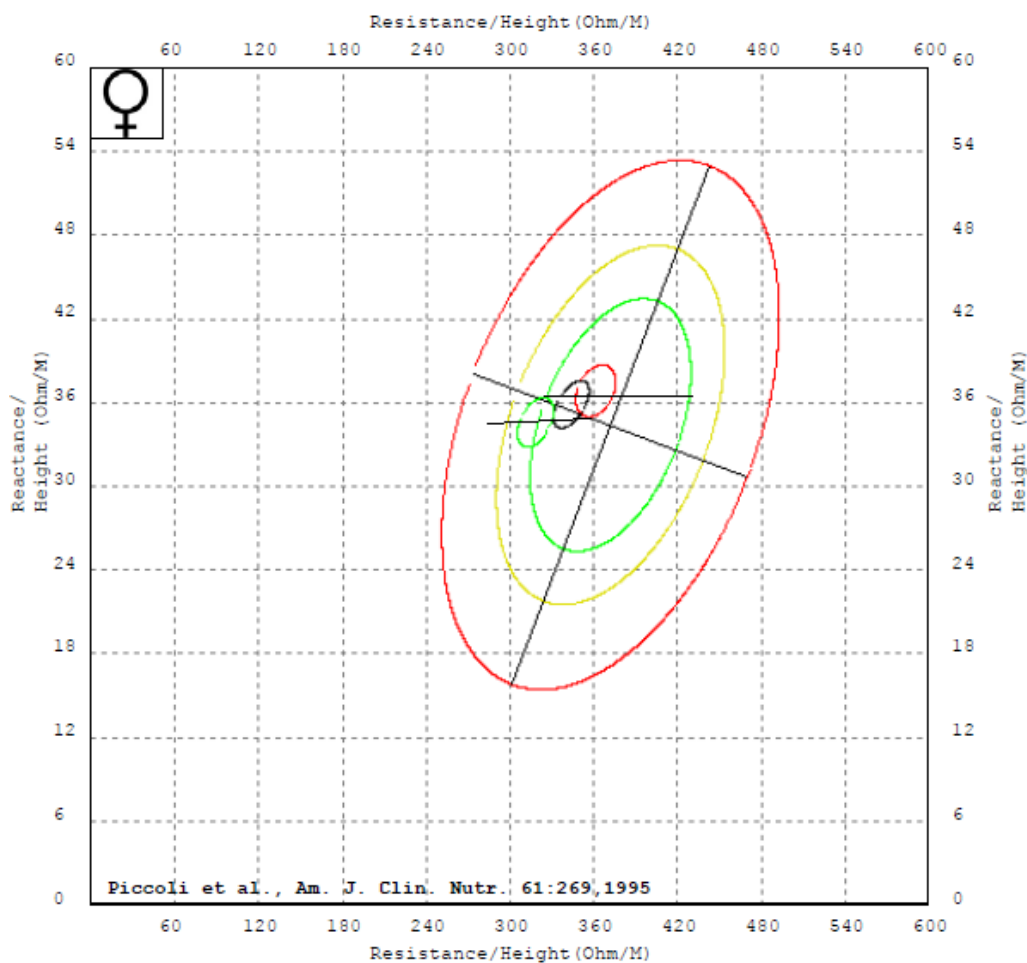


Figura 31 – Riduzione non significativa dell'indice di reattanza tra il primo e il terzo incontro.

Nel complesso la dislocazione vettoriale rilevata è in accordo con quella descritta da Lukaski (51) e anche i valori di resistenza e di reattanza registrati rientrano negli intervalli di riferimento per l'analisi di bioimpedenza durante la gravidanza forniti da Ghezzi et al. (73). Mediante BIA convenzionale si è provveduto ad ottenere una stima della TBW nel corso dei tre incontri, che è possibile ritenere accurata dal momento che le gravide sono risultate essere sempre normoidratate.

Tra le molte equazioni di regressione raccomandate in letteratura per la stima della TBW nell'adulto, è stata scelta la formula di Kushner et al. (19), in quanto l'inclusione del peso ha una influenza bassa (circa sei per cento). La quantificazione della TBW (Kg) è ottenuta a partire dal rapporto fra statura (H) al quadrato e R (indice di impedenza o di resistenza

H²/R). Tale indice è il più importante predittore della TBW identificato, in grado di spiegare il 99% della varianza della TBW (r=0.996). A tale indice vengono aggiunte altre variabili per aumentare l'accuratezza della regressione.

La formula utilizzata per il calcolo del quantitativo di fluidi è dunque la seguente:

$$\text{TBW (Kushner)} = 0.59 \text{ ht}^2/\text{R} + 0.065 \text{ wt} + 0.04.$$

In sintonia con le previsioni effettuate sulla base delle modificazioni presentate dal Grafo RXc nel corso delle tre visite, l'acqua corporea totale è incrementata con il progredire della gestazione: nel periodo compreso tra 12 e 18 settimane di gravidanza le gestanti avevano una media di TBW (kg) pari a $31,19 \pm 4,82$; tra 28 e 32 settimane un quantitativo di fluidi corporei pari a $32,94 \pm 3,99$, per concludere tra 37 e 39 settimane con una TBW media pari a $35,58 \pm 4,98$.

I valori di TBW risultano essere significativamente aumentati solo tra il primo e il terzo incontro.

Tale aumento del peso materno è determinato sia da componenti che hanno un importante peso nelle modificazioni bioimpedenziometriche (espansione plasmatica, idratazione delle pliche che aumentano durante la gestazione soprattutto agli arti) sia da componenti che hanno poca o nulla influenza sulle misure di bioimpedenza: tutto ciò che aumenta a livello toraco-addominale (volume delle ghiandole mammarie, volume uterino) in quanto i valori di bioimpedenza registrati nel soggetto normoidratato sono determinati per il 50% dagli arti inferiori, per il 40% dagli arti superiori e solo per il 10% dal tronco e tutto ciò che è contenuto nel sacco amniotico, non rilevato dalla bioimpedenza.

Confrontando la popolazione di donne che hanno sviluppato disordini ipertensivi con il gruppo controllo si è riscontrato un significativo incremento di TBW. Questo può essere spiegato da un mal adattamento alla gravidanza con sviluppo conseguente di edema come risultato di una anomala ritenzione di liquidi. E' interessante sottolineare come il caso di preeclampsia a sviluppo precoce con feto con restrizione di crescita ha dimostrato avere valori di TBW più bassi (TBW 25,4 Kg) come descritto dal lavoro di Valensise (41).

La sola valutazione anamnestica (età materna 35 anni, parità, BMI >25, storia familiare di ipertensione, fumo) riesce ad identificare 31 pazienti a rischio di sviluppare HDP considerando positivi al test quelli che avevano almeno 3 su 5 fattori di rischio riconosciuti in letteratura. Questo semplice test dimostra una sensibilità del 75% e una specificità del

78% . Analizzando le curve ROC del contenuto di acqua totale nei tre trimestri si è identificato già a partire dal II trimestre un' area sottesa alla curva di 0,9 con una $p=0,0008$ altamente significativa. Identificando una sensibilità del 100% e una sensibilità del 75% , ottima per un test di screening, si è ricavato un cut of di TBW nel II trimestre di 34,4 kg.

La bioimpedenziometria è un metodo veloce, semplice, non invasivo per valutare il contenuto totale di acqua corporea e il contenuto di liquido extracellulare.

Grazie alla valutazione di questi indici bioelettrici è possibile valutare l'adattamento emodinamico materno alla gestazione identificare le pazienti a rischio di insorgenza di patologia della gravidanza con la possibilità monitorarle nel tempo e diagnosticare il più precocemente possibile l'insorgenza della patologia ipertensiva.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Steven B Heymsfield, ZiMian Wang, Marjolein Visser, Dymrna Gallagher, Richard N Pierson Jr. Techniques used in the measurement of body composition: an overview with emphasis on bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64 (suppl): 478S – 484S.
- 2) Thomasset A. Bioelectrical properties of tissue. *Lyon Med* 1963; 22: 1325 – 1352.
- 3) Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J. Appl. Physiol.* 1969; 27: 531 – 534.
- 4) Nyboer J. Workable volume and flow concepts of bio-segments by electrical impedance plethysmography. *TIT J Life Sci* 1972; 2: 1 – 13.
- 5) Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Buccinante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int* 1994; 46: 534 – 539.
- 6) Piccoli A. Utilità, potenzialità e uso improprio dell'analisi di bioimpedenza in emodialisi. *Giornale Italiano di Nefrologia / Anno 17 n.1, 2000; 82 – 93.*
- 7) Cheuk-Man Yu, MD, FRCP; Li Wang, PhD; Elaine Chau, FRCP; Raymond Hon-Wah Chan, FRCP; Shun-Ling Kong, BN; Man-Oi Tang, BM; Jill Christensen, PhD; Robert W. Stadler, PhD; Chu-Pak Lau, MD, FRCP. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure. *Circulation* 2005; 112: 841 – 848.
- 8) Carrie P. Earthman , James R. Matthie , Phyllis M. Reid , Ingeborg T. Harper , Eric Ravussin , Wanda H. Howell. A comparison of bioimpedance methods for detection of body mass cell change in HIV infection. *J Appl Physiol* 2000; 88: 944 – 956.
- 9) Henry C Lukaski. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537 – 556.

-
- 10) Henry C Lukaski, William W. Bolonchuk, Clint B. Hall, William A. Siders. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J. Appl. Physiol.* 1986; 60(4): 1327 – 1332.
 - 11) Ing. Tony Talluri, Akern R&D-Firenze. Sulle metodiche impedenziometriche.
 - 12) Henry C Lukaski. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 397S – 404S.
 - 13) Henry C Lukaski, Scheltinga RM. Improved sensitivity of the tetrapolar bioelectrical impedance method to assess fluid status and body composition: use of proximal electrode placement. *Age Nutr* 1994; 5: 123 – 129.
 - 14) Deurenberg P, Van Malkenhorst E, Schoen T. Distal vs proximal electrode placement in the prediction of total body water and extracellular water from multifrequency bioelectrical impedance. *Am J Hum Biol* 1995; 7: 77 – 83.
 - 15) Kenneth R Foster, Henry C Lukaski. Whole-body impedance – What does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996; 64(suppl): 388S – 396S.
 - 16) Piccoli A. Analisi di bioimpedenza per la clinica 2003; 1: 13 – 17.
 - 17) Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: S436-448.
 - 18) Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 417 – 424.
 - 19) Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr* 1992; 56: 835 – 839.
 - 20) Lukaski HC, Bolonchuck WW. Estimation of body fluid volumes using tetrapolar bioelectrical impedance measurements. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 1163 – 1219.
 - 21) Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 255 – 260.

-
- 22) Heitman BL. Prediction of body water and fat in adult Danes from measurements of electrical impedance. *Int J Obes* 1990; 14: 789 – 802.
- 23) Deurenberg P, Van der Kooy K, Leenen R, Westrate JA, Seidell JC. Sex and age specific prediction formulas for estimating body composition from bioelectrical impedance: a cross-validation study. *Int J Obes* 1991; 15: 17 – 25.
- 24) Stolarczyk LM, Heyward VH, Hicks VL, Baumgartner RN. Predictive accuracy of bioelectrical impedance in estimating body composition of Native American women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 964 – 970.
- 25) Antonio Piccoli, Santi Nigrelli, Adriana Caberlotto, Stefano Bottazzo, Barbara Rossi, Luana Pillon, Quirino Maggiore. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 269 – 270.
- 26) Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, Hall CB. Body composition assessment of athletes using bioelectrical impedance measurements. *J Sports Med Phys Fitness* 1990; 30: 434 – 440.
- 27) McDonald JJ, Chanduvi B, Velarde G, Cama R, Diaz F, Carrillo L, Torre V, Watanabe J, Villareal J, Ramirez-Ramos A, Mantle R, Gilman RH. Bioimpedance monitoring of rehydration in cholera. *Lancet* 1993; 341: 1049 – 1051.
- 28) Meguid MM, Lukaski HC, Tripp MD, Rosenburg JM, Parker FB. Rapid bedside method to assess changes in postoperative fluid status with bioelectrical impedance analysis. *Surgery* 1992; 112: 502 – 508.
- 29) Ott M, Lembcke B, Fisher H, Jager R, Polat H, Geier H, Rech M, Staszewski S, Helm EB, Caspary WF. Early changes of body composition in human immunodeficiency virus-infected patients: tetrapolar impedance analysis indicates significant malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 15 – 19.
- 30) Guglielmi FW, Contento F, Laddaga L, Panella C, Francavilla A. Bioelectrical impedance analysis: experience with male patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991; 13: 892 – 895.

-
- 31) Gray DS. Changes in bioelectrical impedance analysis during fasting. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1184 – 1187.
- 32) Scalfi L, Di Biase G, Sapio C, Coltorti A, Contaldo F. Bioimpedance analysis and resting energy expenditure in undernourished and refeed anorectic patients. *Eur J Clin Nutr* 1993; 47: 61 – 67.
- 33) Piccoli A, Brunani A, Savia G, Pillon L, Favaro E, Berselli ME, Cavagnini F. Discriminating between body fat and fluid changes in the obese adult using bioimpedance vector analysis. *Int J Obesity* 1998; 22: 97 – 104.
- 34) Piccoli A. *Bioimpedenza clinica. Analisi vettoriale e composizione corporea*. Genova, Forum Service Ed 1999.
- 35) Talluri A, Maggia G. Bioimpedance analysis (BIA) in hemodialysis: technical aspects. *Int J Artif Organs* 1995; 18(11): 687 – 692.
- 36) Hytten FE, Thomas AM. Maternal physiological adjustments. In: *Maternal Nutrition and Course of Pregnancy*. National Academy of Science, Washington DC, 1970.
- 37) Hytten FE. Weight gain in pregnancy. In: Hytten F, Chamberlain G, eds. *Clinical physiology in obstetrics*. Oxford: Blackwell Scientific Publishers, 1980: 193 – 223.
- 38) Henry C Lukaski, William A Siders, Emily J Nielsen, Clinton B Hall. Total body water in pregnancy: assessment by using bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1994; 59: 578 – 585.
- 39) Pirani BBK, Campbell DM, MacGillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1973; 80: 884 – 887.
- 40) Rosso P, Donoso E, Braun S, Espinoza R, Fernandez C, Salas SP. Maternal hemodynamic adjustments in idiopathic fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1993; 35: 162 – 165.

-
- 41) Valensise H, Andreoli A, Lello S, Magnani F, Romanini C, De Lorenzo A. Multifrequency bioelectrical analysis in women with a normal and hypertensive pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 780 – 783.
- 42) Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by ^{18}O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. *Pediatr Res* 1990; 27: 98 – 102.
- 43) Kushner RF, Kunigk A, Alspaugh M, Andronis PT, Leitch CA, Schoeller DA. Validation of bioelectrical impedance analysis as a measurement of changes in body composition in obesity. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 219 – 223.
- 44) Segal KR, Kral JG, Wang J, Pierson RN, Van Itallie TB. Estimation of body water distribution by bioelectrical impedance. *Fed Proc* 1987; 46: 1334 (abstr.).
- 45) Hytten FE, Thomson AM, Taggart N. Total body water in normal pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1966;73: 553 – 561.
- 46) Emerson K, Poindexter EL, Kothari M. Changes in total body composition during normal and diabetic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1975; 45: 505 – 511.
- 47) Campbell DM. Dietary restriction in obesity and its effects on neonatal outcome. In: Campbell DM, Gillmer MDG, eds. *Nutrition in pregnancy: proceedings of the tenth Study Group in the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. London: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1982: 243 – 250.
- 48) Forsum E, Sadurskis A, Wager J. Resting metabolic rate and body composition of healthy Swedish women during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 942 – 947.
- 49) Van Loan MD, Lori EK, King JC, Wong WW, Mayclin PL. Fluid changes during pregnancy: use of bioimpedance spectroscopy. *J Appl Physiol* 1995;78:1037–42.
- 50) Bernstein IM, Meyer MC, Osol G, Ward K. Intolerance to volume expansion: a theorized mechanism for the development of preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 306 – 308.

-
- 51) Henry C. Lukaski, Ph. D., Clinton B. Hall, M.S., William A. Siders, Ph.D. Assessment of change in hydration in women during pregnancy and postpartum with bioelectrical impedance vectors. *Nutrition* 2007; 23: 543 – 550.
- 52) Yasuda R, Takeuchi K, Funakoshi T, Maruo T. Bioelectrical impedance analysis in the clinical management of pre-eclamptic women with edema. *J Perinat Med* 2003; 31: 275 – 280.
- 53) Zuccotti, Giovannini. *Manuale di pediatria*. Esculapio 2012.
- 54) Modanlu HD, Dorchester WL, Thorosian A, Freeman RK. Macrosomia-maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 420 – 424.
- 55) Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Goran MI. Morbidity, mortality among very-low-birth weight neonates with intrauterine growth restriction: the Vermont Oxford work. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 198 – 206.
- 56) Soothill PW, Ajayi RA, Campbell S, Ross EM, Candy D, Snijders RM. Relationship between fetal acidemia at cordocentesis and subsequent neurodevelopment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992; 2: 80 – 83.
- 57) Mocanu EV, Greene RA, Byrne BM, Turner MJ. Obstetrics and neonatal outcome of babies weighing more than 4.5 kg: an analysis by parity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 92: 229 – 233.
- 58) Turner MJ, Rasmussen MJ, Turner JE, Boylan PC, MacDonald D, Stronge JM. The influence of birth weight on labor in nulliparas. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 159 – 163.
- 59) Heslehurst N, Simpson H, Ells LJ, et al. The Impact of maternal BMI status on pregnancy outcomes with immediate short-term obstetric resource implications: a meta-analysis. *Obes Rev* 2008; 9: 635 – 683.
- 60) Barker DJP, Gluckman PD, Godfery KM, Harding JE, Owens JA, Robinson JS. Fetal nutrition and cardiovascular disease. *Lancet* 1993; 341: 938 – 941.

-
- 61) Institute of Medicine. Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. 500 Fifth Street, N.W., Lockbox 285, Washington, DC 20055: National Academic Press; 2009.
- 62) Macleod S, Kiely JL. The effects of maternal age and parity on birthweight: a population based study in New York City. *Int J Gynecol Obstet* 1988; 26: 9 – 11.
- 63) Ash S, Fisher C, Truswell AS, Allen JR, Irwing L. Maternal weight gain, smoking and other factors in pregnancy as predictors of infant birth weight in Sydney women. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1989; 29: 212 – 219.
- 64) Nadine Farah, Bernard Stuart, Valerie Donnelly, Mairead M. Kennelly, Michael J. Turner. The influence of maternal body composition on birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 157: 14 – 17.
- 65) Mardones-Santander F, Salazar G, Rosso P, Villarroel L. Maternal body composition near term and birth weight. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 873 – 877.
- 66) Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Hopkinson JM, Brian O, Smith E. Composition of gestational weight gain impacts maternal retention and infant birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 1423 – 1432.
- 67) Abrams B, Selvin S.B. Maternal weight gain pattern and birth weight. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 163 – 169.
- 68) Hickey CA, Cliver SP, McNeal SF, Hoffman HJ, Goldenberg RL. Prenatal of weight gain patterns and birth weight among nonobese black and white women. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 490 – 496.
- 69) Neufeld LM, Hass JD, Grajeda R, Martorell R. Changes in maternal weight from the first to second trimester of pregnancy are associated with fetal growth and infant length at birth. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 646 – 652.
- 70) Abrams B, Laros RK. Prepregnancy weight, weight gain and birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 503 – 509.

-
- 71) Frentzen BH, Dimperio DL, Cruz AC. Maternal weight gain: effect on infant birth weight among overweight and average-weight low income women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1114 – 1117.
- 72) Ratner RE, Hammer LH, Isada NB. Effects of gestational weight gain in morbidly obese women. *Am J Perinat* 1990; 7: 295 – 299.
- 73) Ghezzi F, Franchi M, Balestrieri D, Lischetti B, Mele M.C, Alberico S, Bolis P. Bioelectrical impedance analysis during pregnancy and neonatal birth weight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98: 171 - 176.
- 74) Kammerer U, von Wolff M, Markert UR. Immunology of human endometrium. *Immunobiology* 2004; 209: 569 – 574.
- 75) Medawar PD. Some immunological and endocrinological problems raised by the evolution of viviparity in vertebrates. *Symp Soc Exp Biol* 1953; 7: 320 – 328.
- 76) Govoni M, Castellino G, Giacuzzo S, Capucci R, Trotta F. Il sistema immunitario in gravidanza: modificazioni, adattamenti e risposte patologiche. *Riv It Ost Gin* 2006; 10: 504 – 512.
- 77) Gil Mor, Ingrid Cardenas, Vikki Abrahams and Seth Guller. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1221(1): 80 – 87.
- 78) Hanna J, Goldman-Wohl D, Hamani Y, Avraham I, Greenfield C, Natanson-Yaron S, Prus D, Cohen-Daniel L, Arnon TI, Manaster I, Gazit R, Yutkin V, Benharroch D, Porgador A, Keshet E, Yagel S, Mandelboim O. Decidual NK cells regulate key developmental processes at the human fetal-maternal interface. *Nat Med* 2006; 12: 1065 – 1074.
- 79) Dekel N, et al. Inflammation and implantation. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 17 – 21.
- 80) Alpana Sharma, Abhigyan Satyam, Jai Bhagwan Sharma. Leptin, IL-10 and inflammatory markers (TNF- α , IL-6 and IL-8) in pre-eclamptic, normotensive pregnant and healthy non-pregnant women. *Am J Reprod Immunol* 2007; 58: 21 – 30.

-
- 81) Kelly K. Ferguson, Thomas F. McElrath, Yin-Hsiu Chen, Bhramar Mukherjee, John D. Meeker. Longitudinal profiling of inflammatory cytokines and c-reactive protein during uncomplicated and preterm pregnancy. *Am J Reprod Immunol* 2014; 72: 326 -336.
- 82) Zoltán Derzsya, Zoltán Prohászka, János Rigó Jr, George Füst, Attila Molvarec. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Molecular Immunology* 2010; 47: 1500 – 1506.
- 83) William Martin Hague. Homocysteine and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2003; 17: 459 – 469.
- 84) Shali Mazaki-Tovi MD, Hannah Kanety PhD, Eyal Sivan MD. Adiponectin and human pregnancy. *Current Diabetes Reports* 2005; 5: 278 – 281.
- 85) Piuri G, Soriano J, Speciani MC, Speciani AF. B cell activating factor (BAFF) and platelet activating factor (PAF) could both be markers of non-IgE mediated reactions. *Clinical and Translational allergy* 2013; 3:05.
- 86) Villar J, Cogswell M, Kestler E, Castillo P, Menendez R, Repke J. Effect of fat and free mass deposition during pregnancy on birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1344 – 1352.
- 87) Dekker GA, Sibai BM. Cardiovascular Pathophysiology of Hypertensive Disorders in Pregnancy in medical Therapy in Pregnancy. Appleton & Lange, Stamford (CT), 1998.
- 88) Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ et al. Pregnancy outcomes in healthy nullipara who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 24-28.
- 89) Berg CJ, Chang J, Callaghan WM et al. Pregnancy-related mortality in the USA 1991-1997. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 289-294.
- 90) Funai EF, Friedlander Y, Patiel O et al. Long term mortality after preeclampsia. *Epidemiology* 2005; 16: 206-215.

91) Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, van Assche A, Moutquin J. The classification and diagnosis of Hypertensive Disorders of Pregnancy: Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertension Pregnancy*, 2001; 20 (1): IX-XIV.

92) NHBPEP Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.

93) ACOG practice bulletin, number 33. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 159-167

94) Associazione Italiana Preeclampsia (AIPE). Ed. Linee Guida per il management dell'ipertensione in gravidanza. Cento (FE) Italy: Editeam Gruppo Editoriale 2007.

95) Huppertz B et al. Placental origins of preeclampsia: Challenging the current hypothesis. *Hypertension* 2008; 51: 970-975

alla mia famiglia
