

# Valutazione dello stato nutrizionale

Antonino De Lorenzo, Paola Gualtieri,  
Lorenzo Romano, Laura Di Renzo

Tabella 20.a Esempi di equazioni per la stima della statura negli adulti derivata da misurazioni di altre parti del corpo

Variabile misurata	Citazione	Equazione	Popolazione di derivazione	Note di validazione e/o limitazioni
Statura al ginocchio	Chumlea & Guo (1992)	Uomini Caucasici: Statura = 59.01 + (2.08 Statura ginocchio)  Uomini Afroamericani: Statura = 95.79 + (1.37 Statura ginocchio)  Donne Caucasiche: Statura = 75.0 + (1.91 Statura ginocchio) (0.17 età)  Donne Afroamericane: Statura = 58.72 + (1.96 Statura ginocchio)	488 uomini, 513 Donne 18–80 anni 89% Caucasici; 11% Afroamericani che vivono a casa (National Health Examination Survey) USA	Testato da autori in una popolazione anziana separata. Equazioni per Afroamericani Uomini e Donne derivano da un minor numero di partecipanti
	Ritz (2004)	Statura = 77.08 + (1.87 Statura ginocchio) (0.173 age) + (4.22 sesso)	126 anziani 81.8 8.3 anni ospedalizzati Sei centri in Francia	Moltiplicatore numerico non pubblicato per il sesso
Lunghezza della gamba minore	Han & Lean (1996)	Uomini: Statura = 51.1 + (2.31 Lunghezza della gamba minore) Donne: Statura = 70.2 + (1.84 Lunghezza della gamba minore)	78 uomini, 82 Donne 17–82 anni Glasgow, UK	Validata in una popolazione separata
Ampiezza delle braccia	Brown et al. (2000)	Statura = 20.54 + (0.87 Ampiezza delle braccia) Statura = 40.91 + (0.75 Ampiezza delle braccia) (0.05 età) + (4.04 gender)	26 uomini, 57 Donne 20–61 anni Studenti e dipendenti dell'università per il 95% Caucasici New York, USA	Moltiplicatore numerico per Uomini = 1; Donne = 0

	Mohanty et al. (2001)	Statura = $49.57 + (0.674 \text{ Ampiezza delle braccia})$	505 Donne 20–29 anni studenti universitari Karnataka, India	
	de Lucia et al. (2002)	Uomini: Statura = $56.8 + (0.67 \text{ Ampiezza delle braccia})$ Donne: Statura = $52.1 + (0.68 \text{ Ampiezza delle braccia})$	214 uomini, 215 Donne 18–50 anni adulti Etiopia e Somalia	Lo studio include tre altri gruppi etnici etiopi e la relazione tra Statura e Ampiezza delle braccia varia a seconda dell'etnia e del sesso
	Capderou et al. (2011)	Uomini: Statura = $54.1 + (0.70 \text{ Ampiezza delle braccia})$ (0.08 età) Donne: Statura = $43.1 + (0.75 \text{ Ampiezza delle braccia})$ (0.08 età)	1281 uomini, 1091 Donne 20–90 anni Pazienti afferiti per spirometria 100% Caucasici Parigi, Francia	
Demi-span	Bassey (1986)	Uomini: Statura = $57.8 + (1.40 \text{ demi span})$ Donne: Statura = $60.1 + (1.35 \text{ demi span})$	63 uomini, 62 Donne 20–45 + anni Europei Nottingham, UK	
	Hirani & Aresu (2012)	Uomini: Statura = $73.0 + (1.30 \text{ demi span})$ (0.10 age) Donne: H = $85.7 + (1.12 \text{ demi span})$ (0.15 age) Uomini	1174 uomini, 1295 Donne ≥65 anni che vivono a casa (Health Survey for England) 98% Caucasici Inghilterra, UK	Equazioni derivate da un grande campione, rappresentativo a livello nazionale. La piccola percentuale di partecipanti non-caucasici potrebbe limitare l'applicazione a tutti i gruppi etnici. Recentemente pubblicato, ancora nessun validazione esterna
Lunghezza dell'ulna	Elia (2003)	Uomini < 65 anni: Statura = $79, 2 + (2,6 \text{ lunghezza dell'ulna})$ Uomini ≥65 anni: Statura = $86,3 + 3,15 \text{ lunghezza dell'ulna})$ Donne < 65 anni: Statura = $95,6 + (2,77 \text{ lunghezza dell'ulna})$ Uomini ≥65 anni: Statura = $80,4 + 3,25 \text{ lunghezza dell'ulna})$	117 uomini, 107 Donne < 65 anni 112 uomini, 98 donne ≥65 anni	Dettagli di popolazione derivazione non disponibili. Equazioni ampiamente utilizzate in screening nazionali. Precisione nella popolazione non-caucasica, in particolare nelle donne asiatiche, messa in discussione (Madden et al. 2012)

Tabella 20.b Range di riferimento per l'Indice di Massa Corporea

Sottopeso	BMI <18,5 kg/m <sup>2</sup>
Normopeso	BMI <25 kg/m <sup>2</sup>
Pre-obesità	BMI compreso fra 25 e 29,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesità di primo grado	BMI compreso fra 30-34,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesità di secondo grado	BMI compreso fra 35-39,9 kg/m <sup>2</sup>
Obesità terzo grado	BMI > 40 kg/m <sup>2</sup>

Tabella 20.c Valutazione dello stato nutrizionale secondo la classificazione con BMI e percentuale di massa grassa (FM%)

Diagnosi	Classificazione		
	BMI	FM%	BMI e FM%
Sottopeso	74 (2,3%)	152 (4,7%)	27 (0,83%)
Normo peso	1116 (34,2%)	526 (16,2%)	367 (11,2%)
Sovrappeso	1014 (31,2%)	495 (15,1%)	162 (4,97%)
Obeso	1054 (32,3%)	2085 (64%)	1003 (30,7%)

Tabella 20.d Valori riferimento per l'area adiposa del braccio (AFA)

Percentili									
Età	5	10	15	25	50	75	85	90	95
Maschi									
1.0-1.9	4.5	4.9	5.3	5.9	7.4	8.9	9.6	10.3	11.7
2.0-2.9	4.2	4.8	5.1	5.8	7.3	8.6	9.7	10.6	11.6
3.0-3.9	4.5	5.0	5.4	5.9	7.2	8.8	9.8	10.6	11.8
4.0-4.9	4.1	4.7	5.2	5.7	6.9	8.5	9.3	10.0	11.4
5.0-5.9	4.0	4.5	4.9	5.5	6.7	8.3	9.8	10.9	12.7
6.0-6.9	3.7	4.3	4.6	5.2	6.7	8.6	10.3	11.2	15.2
7.0-7.9	3.8	4.3	4.7	5.4	7.1	9.6	11.6	12.8	15.5
8.0-8.9	4.1	4.8	5.1	5.8	7.6	10.4	12.4	15.6	18.6
9.0-9.9	4.2	4.8	5.4	6.1	8.3	11.8	15.8	18.2	21.7
10.10.9	4.7	5.3	5.7	6.9	9.8	14.7	18.3	21.5	27.0
15.0-15.9	5.6	6.1	6.5	7.3	9.6	14.6	20.2	24.5	31.3

Tabella 20.e Valori riferimento per l'area muscolare del braccio (AMA)

Percentili									
Età	5	10	15	25	50	75	85	90	95
Maschi									
1.0-1.9	9.7	10.4	10.8	11.6	13.0	14.6	15.4	16.3	17.2
2.0-2.9	10.1	10.9	11.3	12.4	13.9	15.6	16.4	16.9	18.4
3.0-3.9	11.2	12.0	12.6	13.5	15.0	16.4	17.4	18.3	19.5
4.0-4.9	12.0	12.9	13.5	14.5	16.2	17.9	18.8	19.8	20.9
5.0-5.9	13.2	14.2	14.7	15.7	17.6	19.5	20.7	21.7	23.2
6.0-6.9	14.4	15.3	15.8	16.8	18.7	21.3	22.9	23.8	25.7
7.0-7.9	15.1	16.2	17.0	18.5	20.6	22.6	24.5	25.2	28.6
8.0-8.9	16.3	17.8	18.5	19.5	21.6	24.0	25.5	26.6	29.0
9.0-9.9	18.2	19.3	20.3	21.7	23.5	26.7	28.7	30.4	32.9
10.10.9	19.6	20.7	21.6	23.0	25.7	29.0	32.2	34.0	37.1
15.0-15.9	31.9	34.9	36.9	40.3	46.3	53.1	56.3	57.7	63.0

Tabella 20.f Percentili della circonferenza muscolare media del braccio (CMMB)

Uomo	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°	Donna	5°	10°	25°	50°	75°	90°	95°
18-24 anni	45,0	47,7	52,7	59,1	66,6	76,6	82,0	18-24 anni	25,3	27,2	30,2	34,0	38,5	44,3	49,4
25-34 anni	46,9	49,6	55,4	62,1	70,6	78,4	84,3	25-34 anni	26,6	28,2	31,4	35,7	41,3	48,0	55,4
35-44 anni	48,4	51,8	57,4	64,9	72,6	80,3	84,8	35-44 anni	27,5	29,4	33,5	37,8	44,2	52,4	58,7
45-54 anni	45,4	49,4	55,8	62,9	71,4	79,1	84,5	45-54 anni	27,8	29,5	33,7	38,5	45,5	53,7	59,6
55-65 anni	44,2	47,8	53,8	61,4	69,1	76,7	81,4	55-65 anni	27,8	30,6	34,7	40,4	47,5	56,3	62,4
65-74 anni	39,7	44,1	50,3	57,3	64,3	70,7	74,5	65-74 anni	27,3	30,1	34,4	40,1	47,3	55,6	62,1

**Tabella 20.g Valori di riferimento (*cut-off*) popolazione specifici per la circonferenza vita per la diagnosi di sindrome metabolica**

Nuovi Criteri IDF		
Popolazione	Uomini	Donne
Europei	≥ 94 cm	≥ 80 cm
Sud-asiatici	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Cinesi	≥ 90 cm	≥ 80 cm
Giapponesi	≥ 85 cm	≥ 90 cm
Criteri NCEP ATP-III correnti		
	> 102 cm	> 88 cm
<i>NCEP 2002; International Diabetes Federation (2005)</i>		

**Tabella 20.h Classificazione dell'obesità e definizione del rischio relativo in base al BMI ed alla circonferenza vita (OMS, 1997)**

Definizione	BMI (Body Mass Index)	Uomini: Donne:	Rischio Relativo Cardiovascolare	
			Circonferenza vita ≤102 cm ≤88 cm	Circonferenza vita ≥102 cm ≥88 cm
Sottopeso	<18.5			
Normopeso	18.5-24.9			aumentato
Preobesità	25.0-29.9		aumentato	alto
Obesità	30.0-34.9	(grado I)	alto	molto alto
	35.0-39.9	(grado II)	molto alto	molto alto
	>40.0	(grado III)	enormemente alto	enormemente alto

**Tabella 20.i Rischio Cardiovascolare e Metabolico in funzione del rapporto vita/fianchi per sesso ed età**

Anagrafica		Rischio Rapporto Vita/Fianchi			
SESSO	ETA'	BASSO	MODERATO	ALTO	Severo ALTO
UOMI- NI	20-29	< 0.83	0.83-0.88	0.89-0.94	>0.94
	30-39	<0.84	0.84-0.91	0.92-0.96	>0.96
	40-49	<0.88	0.88-0.95	0.96-1.00	>1.00
	50-59	<0.90	0.90-0.96	0.97-1.02	>1.02
	60-69	<0.91	0.91-0.98	0.99-1.03	>1.03
DONNE	20-29	<0.71	0.71-0.77	0.78-0.82	>0.82
	30-39	<0.72	0.72-0.78	0.79-0.84	>0.84
	40-49	<0.73	0.73-0.79	0.80-0.87	>0.87
	50-59	<0.74	0.74-0.81	0.82-0.90	>0.88
	60-69	<0.76	0.76-0.83	0.84-0.90	>0.90

**Tabella 20.I Range di riferimento per la determinazione della taglia corporea**

Uomo		Donna	
r	Corporatura	r	Corporatura
>10,39	Esile	>10,89	Esile
10,4-9,59	Media	10,9-9,89	Media
<9,6	Robusta	<9,9	Robusta

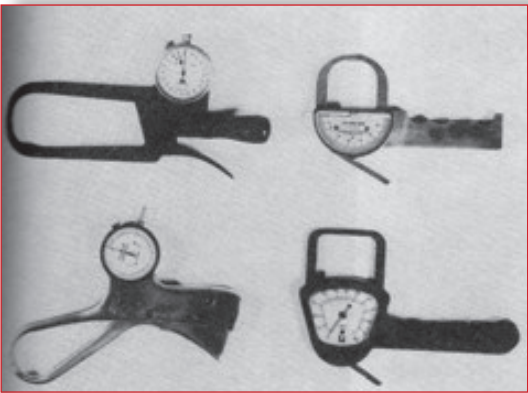


Figura 20.a Calibri per le pliche cutanee (Harpenden, Holtain, Lange, Lafayette)

Tabella 20.m Cut-off di riferimento SPPB

SPPB	Esito
≤ 8	Sarcopenia
0-6	Bassa performance
7-9	Performance intermedia
10-12	Performance elevata

Tabella 20.n Valori di riferimento per il Test del Cammino dei 6 minuti

<b>Soggetti sani con età &lt; 70 anni</b>	
Buona capacità funzionale	400-700 metri
Scarsa capacità funzionale	< 400 metri
<b>Soggetti sani anziani &gt; 70 anni</b>	
Buona capacità funzionale	300-400 metri
Scarsa capacità funzionale	< 300 metri
<b>Bambini 4-14 anni</b>	
Buona capacità funzionale	400-500 metri
Scarsa capacità funzionale	< 400 metri
<b>Cardiopatici</b>	
Buona capacità funzionale	> 400 metri
Sufficiente capacità funzionale	300-400
Scarsa capacità funzionale	< 300 metri
Molto Scarsa capacità funzionale	< 200 metri

Tabella 20.o I vantaggi e gli svantaggi dei metodi invasivi e non

Metodo	misure primarie	vantaggi	svantaggi
BIA / BIS	TBW, extracellulare e spazi fluidi intracellulari	Poco costoso, portatile, semplice, sicuro, rapido	Popolazione specifica, scarsa precisione negli individui e gruppi
DXA	il grasso corporeo totale, la massa magra e grasso regionale, contenuto minerale osseo e densità ossea	Facile da usare, bassa dose radiologica, precisione della misura della massa grassa e magra nei vari distretti corporei	Bias: dimensione del corpo, il sesso, adiposità. Attrezzature costose. Utilizzabile dal medico specialista in scienze dell'alimentazione nell'ambito della radiologia complementare (D.Lgs. 187/2000).
QCT	Specifico densità ossea regionale	Elevata precisione e riproducibilità	Alta esposizione a radiazioni. Attrezzature costose
Tecniche di diluizione	Acqua totale corporea ed acqua extracellulare	Accettabile in tutte le età, radioisotopi facili da somministrare	Imprecise su patologie.  Attrezzature analitiche costose
Pletismografia ad aria	Il volume totale del corpo e il grasso corporeo totale	Precisione relativamente alta	Accuratezza ridotta se usato in stati patologici, attrezzature costose
MRI / MRS	Tessuto totale e regionale adiposo (viscerale, per via sottocutanea e intramuscolare), muscolo scheletrico, gli organi (fegato, cuore, rene, pancreas e milza), contenuto lipidico nel fegato e nei muscoli	Elevata precisione e riproducibilità per tutto il corpo e tessuto adiposo regionale e nel muscolo scheletrico	Costoso

Tabella 17.p Valori del BCMI

	Sotto la norma - malnutrizione	Nella norma	Sopra la norma - muscolarità
UOMINI	< 8	8-11	≥ 12
DONNE	< 7	7-10	≥ 11

Tabella 17.q Fattore di stress in relazione alle patologie

Patologia	Fattore di stress	Patologia	Fattore di stress
Minimo insulto	1.2	Ferita infetta	1.3
Piccola chirurgia	1.2	Grave trauma	1.5
Ferita non infetta	1.2	Sepsi	1.5
Frattura ossea	1.3	Grave ustione	2.0



## Bibliografia essenziale

- Kyle G, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: utilization in clinical practice. *Ursula Clinical Nutrition* 23, 1226–1243, 2004.
- Kyle G, Bosaeus I, De Lorenzo AD et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Ursula. Clinical Nutrition* 23, 1430–1453, 2004.
- Dati Osservatorio Famiglie e Persone: Previsione della Popolazione Italiana nel 2065 Pre-Censimento, 2011.
- Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero (Dati SDO 2014). Ministero della salute, 2015.
- Cesari M et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*; 83(5): 1142-8; May 2006.
- Miljkovic N et al. Aging of Skeletal Muscle Fiber. *Ann Rehabil Med*; 39, 2015.
- Jürschik GP et al. Frailty criteria in the elderly: a pilot study. *Aten Primaria*; Sep 17, 2010.
- Gonzalez-Freire M et al. The Neuromuscular Junction: Aging at the Crossroad between Nerves and Muscle. *Front Aging Neurosci*; 6: 208, 2014.
- Nishimune H, Sanes JR, Carlson SS. A synaptic laminin-calcium channel interaction organizes active zones in motor nerve terminals. *Nature* 432:580–587, 2004 doi:10.1038/nature03112, pmid:15577901.
- Hettwer S, Dahinden P, Kucsera S, Farina C, Ahmed S, Fariello R et al. Elevated levels of a C-terminal agrin fragment identifies a new subset of sarcopenia patients. *Exp Gerontol*. 2013;48:69–75. doi: 10.1016/j.exger.2012.03.002.
- Drey M, Sieber CC, Bauer JM, Uter W, Dahinden P, Fariello RG et al. C-terminal agrin fragment as a potential marker for sarcopenia caused by degeneration of the neuromuscular junction. *Exp Gerontol*. 2013;48:76–80. doi: 10.1016/j.exger.2012.05.021.
- Rizzoli R. Nutrition and Sarcopenia. *J Clin Densitom*. 2015 Oct-Dec;18(4):483-7. doi: 10.1016/j.jocd.2015.04.014. Epub 2015 Jun 6.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D Receptor Expression in Human Muscle Tissue Decreases With Age. *J Bone Miner Res*; 19:265–269, 2004.
- Beaudart et al. Estimation of sarcopenia prevalence using various assessment tools C.
- Lauretani F et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia *J Appl Physiol* (1985). 2003 Nov; 95(5):1851-60.
- Al Snih S et al. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *ging Clin Exp Res*. 2004 Dec; 16(6):481-6.
- Evans et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr*. 2008 Dec;27(6):793-9. doi: 10.1016/j.clnu.2008.06.013. Epub 2008 Aug 21.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*.; 52:72-91, 2002.
- Davis MP, Dreicer R, Walsh D et al. Appetite and cancer-associated anorexia: a review. *J Clin Oncol*; 22:1510-17, 2004.
- Ryall JG, Lynch GS. The potential and the pitfalls of adrenoceptor agonists for the management of skeletal muscle wasting. *Pharmacology & Therapeutics* 120, 219–232, 2008.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin*.; 52:72-9, 2002.
- Manini TM, Visser M, Won-Park S, Patel KV, Strotmeyer ES, Chen H et al. Knee extension strength cutpoints for maintaining mobility. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:451–7. [PubMed:17341251]
- Hasselgren L, Olsson LL, Nyberg L. Is leg muscle strength correlated with functional balance and mobility among inpatients in geriatric rehabilitation? *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 52:e220–5. [PubMed: 21156325]
- Takata Y, Ansai T, Soh I, Awano S, Yoshitake Y, Kimura Y et al. Physical fitness and 6.5-year mortality in an 85-year-old community-dwelling population. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011; 54:28–33. [PubMed: 21592601]
- Xue QL, Beamer BA, Chaves PH, Guralnik JM, Fried LP. Heterogeneity in rate of decline in grip, hip, and knee strength and the risk of all-cause mortality: the women's health and aging study II. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58:2076–84. [PubMed: 21054287]

- Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab*; 89(6):2569–2575, 2004.
- Karelis AD, Faraj M, Bastard JP et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. *J Clin Endocrinol Metab*; 90:4145–50, 2005.
- Bays HE. Adiposopathy is ‘sick fat’ a cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol*; 57:2461–2473, 2011.
- Bluhner M. Adipose tissue dysfunction contributes to obesity related metabolic diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 27:163–177, 2013.
- Mathieu P, Boulanger MC, Despres JP. Ectopic visceral fat: a clinical and molecular perspective on the cardiometabolic risk. *Rev Endocr Metab Disord*; 15:289–98, 2014.
- Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*; 106:15430–15435, 2009.
- Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS et al. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. *Obesity (Silver Spring)*; 18:1510–1515, 2010.
- Perreault L, Bergman BC, Hunerdosse DM et al. Inflexibility in intramuscular triglyceride fractional synthesis distinguishes prediabetes from obesity in humans. *Obesity (Silver Spring)*; 18:1524–1531, 2010.
- Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, Pou KM, Maurovich-Horvat P, Liu CY et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007;116:39–48.] [Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, et al. Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *J Gastroenterol Hepatol*; 23:411–17, 2008.
- Van Herpen NA, Schrauwen-Hinderling VB. Lipid accumulation in non adipose tissue and lipotoxicity. *Physiology & Behavior*; 94: 231–241, 2008.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548–56.
- Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance, *Cell Metab*. 7 (2008) 45–56.
- Rasuoli N, Molavi B, Elbein SC, Kern PA. Ectopic fat accumulation and metabolic syndrome. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 1–10.]. [Unger RH. Minireview: weapons of lean body destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 2003; 144: 5159–5165.]. [F.R. Jornayvaz, G.I. Shulman, Diacylglycerol activation of protein kinase C and hepatic insulin resistance, *Cell Metab*. 15 (2012) 574–584.
- Schapira DV, Clark RA, Wolff PA, Jarrett AR, Kumar NB, Aziz NM. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994;74:632–9.
- Tsujinaka S, Konishi F, Kawamura YJ, Saito M, Tajima N, Tanaka O et al. Visceral obesity predicts surgical outcomes after laparoscopic colectomy for sigmoid colon cancer. *Dis Colon Rectum*; 51:1757–67, 2008.
- Bays H. Central obesity as a clinical marker of adiposopathy; increased visceral adiposity as a surrogate marker for global fat dysfunction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*; 21:345–51, 2014.
- Von Hafe P, Pina F, Pe´rez A, Tavares M, Barros H. Visceral fat accumulation as a risk factor for prostate cancer. *Obes Res*; 12:1930–5, 2004.
- De Lorenzo A, Farina GL, Spataro F, Lukaski H. A Smartphone Application for Personal Assessments of Body Composition and Phenotyping. *Sensors* 2016, 16, 2163; doi:10.3390/s16122163.