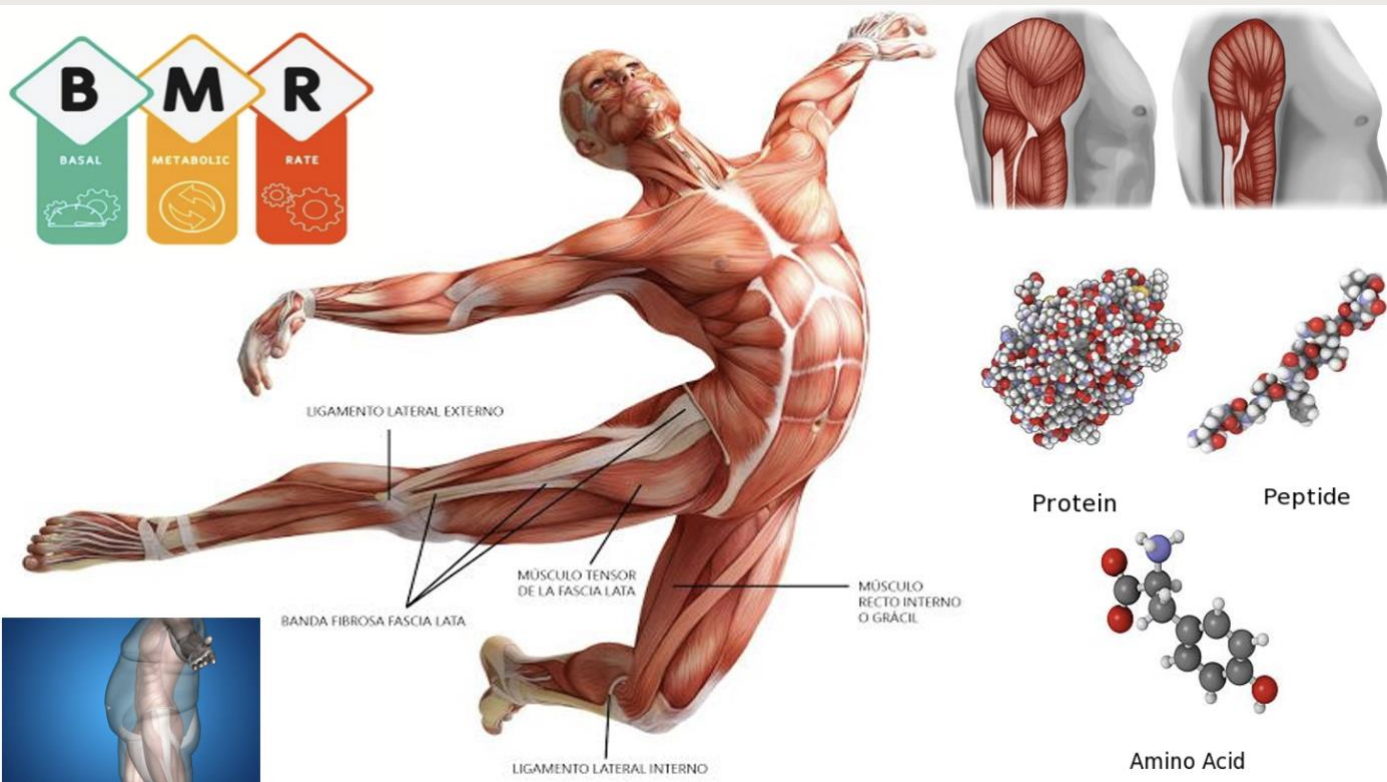


Sarcopènia en pacients amb obesitat severa intervinguts de cirurgia bariàtrica.

Marta Comas Martínez



Aquesta tesi es conforma de treball original.

Els coautors declaren l'acceptació de ser part de la tesi.

Sarcopènia en pacients amb obesitat severa intervinguts de cirurgia bariàtrica.

Marta Comas Martínez

Directores de tesi:

Dra. Andreea Ciudin Mihai

Dra. Anna Vila Martí

Tutora:

Dra. Anna Vila Martí

Programa de doctorat: Cures Integrals i Serveis de Salut

2023

El que coneixem és una gota, el que no coneixem és un oceà

Isaac Newton

Agraïments

A tots i totes els que heu format part d'aquest viatge i m'heu donat suport durant tot el camí. I entre aquests, especialment:

. A l'Andreea Ciudin: culpable d'iniciar un procés de curiositat i de voler créixer més professionalment. Directora i tutora d'aquesta tesi.

. A l'Anna Vila, que em coneix des de que vaig començar la carrera a la UVIC i m'ha acompanyat des de llavors. Directora d'aquesta tesi.

. Als de casa (mare, pare i germà): perquè m'ho heu donat tot, hi sou sempre per donar suport, gràcies per aguantar-me. Sou el meu pilar! En especial a me mare per animar-me sempre i creure en mi.

. A la yaya Victòria, que com a única neta, sempre serè la nineta dels seus ulls i el seu orgull .

. A l'avi Lluís, a qui estic segura que li hauria encantat veure fins on he arribat. Va per tu, avi!

. A la tieta Montse, que sempre ha estat al meu costat.

. A la meva cunyada Maria.

. Als meus companys i amics del servei d'endocrinologia de l'hospital: Àngel, Enza, Vanesa, Mercè, Alejandra, Judit, Olga, Efra, Marc, Diana, Marta S, Fiorella i Alba.

. Al Ramón Vilallonga, qui aporta el punt quirúrgic a la unitat.

. A la Rosa Burgos, per obrir-me les portes a la unitat de nutrició.

. Als companys de la unitat de suport nutricional, en especial al Guille.

. A l'hospital universitari Vall Hebron, que m'ha format com a la professional que sóc avui dia.

. A la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, que m'ha permès seguir creixent en l'àmbit acadèmic.

Moltes gràcies per tot!

ÍNDEX DE CONTINGUTS

ABREVIATURES I SIGLES	12
RESUM	16
ORGANITZACIÓ DE LA MEMÒRIA.....	18
CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ.....	20
1.1. EPIDEMIOLOGIA DE L'OBESITAT	22
1.2. ETIOPATOGENÈIA	24
1.3. PRINCIPALS COMORBIDITATS DE L'OBESITAT	25
1.4. SARCOPENIA	31
1.5. TRACTAMENT DE LA OBESITAT.....	44
1.6. CIRURGIA BARIÀTRICA	47
CAPÍTOL 2. LA RECERCA	54
2.1. HIPÒTESI DE LA RECERCA	56
2.2. OBJECTIUS DE LA RECERCA.....	56
2.3. METODOLOGIA.....	56
CAPÍTOL 3. RESULTATS.....	62
3.1. ARTICLE I: EVALUATION OF RESTING ENERGY EXPENDITURE IN SUBJECTS WITH SEVERE OBESITY AND ITS EVOLUTION AFTER BARIATRIC SURGERY.....	64
3.2. ARTICLE II: THE IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON THE MUSCLE MASS IN PATIENTS WITH OBESITY: 2-YEAR FOLLOW-UP.....	76
3.3. ARTICLE III: PROTEIN SUPPLEMENTATION WITH SHORT PEPTIDES PREVENTS EARLY MUSCLE MASS LOSS AFTER ROUX-EN-Y-GASTRIC BYPASS	88
CAPÍTOL 4. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS	100
4.1. METABOLISME ENERGÈTIC BASAL EN PACIENTS AMB OBESITAT SEVERA INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA.....	102
4.2. EVOLUCIÓ DE LA MASSA MUSCULAR EN PACIENTS AMB OBESITAT INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA.....	105
4.3. SUPLEMENTACIÓ PROTEICA ESPECÍFICA EN PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA	109
4.4. RELLEVANCIA CLÍNICA.....	112
4.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI.....	114
4.6. FUTURES LÍNIES DE RECERCA	114

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Prevalença d'obesitat (índex de massa corporal major de 30kg/m²) en adults d'ambdós sexes en diferents països del món. *(veure pàgina 23)*

Figura 2. Classificació de la SEEDO del sobrepès i obesitat segons el IMC. *(veure pàgina 24)*

Figura 3. Envelliment per edat. *(veure pàgina 33)*

Figura 4. Múscul actiu i múscul inactiu. *(veure pàgina 33)*

Figura 5. Obesitat sarcopènica. *(veure pàgina 34)*

Figura 6. Punts de referència d'angle de fase segons edat i sexe. *(veure pàgina 38)*

Figura 7. Gràfic vectorial BIVA. *(veure pàgina 39)*

Figura 8. Anatomia normal vs gastrectomia vertical (GV). *(veure pàgina 52)*

Figura 9. Anatomia normal vs bypass gàstric en Y-de-Roux (BGYR). *(veure pàgina 54)*

ABREVIATURES I SIGLES

AF: angle de fase

AG: relació androide-ginoide

AGA: Associació Americana de Gastroenterologia

AOS: apnea obstructiva del son

BGYR: bypass gàstric en Y-de-Roux

BIA: anàlisi de bioimpedància

BIVA: anàlisi vectorial d'impedància bioelèctrica

CB: cirurgia bariàtrica

CI: calorimetria indirecta

CK: creatina kinasa

DBP: derivació biliopancreàtica

DEA: despesa energètica per activitat

DER: despesa energètica en repós

DERe: despesa energètica en repòs estimada

DERm: despesa energètica en repòs mesurada

DG: derivació gàstrica

DM: diabetis mellitus

DXA: absorciometria de raig X de doble energia

EHNA: esteatohepatitis no alcohòlica

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery (programa de recuperació intensificada després de la cirurgia)

ES: esteatosi simple

ESPEN: Societat Europea de Nutrició Clínica i Metabòlica

FSH: hormona foliculoestimulant

GH: hormona del creixement

GV: gastrectomia vertical

HDL: lipoproteïna d'alta densitat

HMB: β -hidroximetil β -butirat

HTA: hipertensió arterial

HU: unitats Hounsfield

IAH: índex d'apnees-hipoapnees

IGF-1: factor de creixement similar a la insulina 1

IMC: índex de massa corporal

IMG: índex de massa grassa

IMME: índex de massa muscular esquelètica

LDL: lipoproteïna de baixa densitat

LH: hormona luteinizant

MBR: metabolisme basal en repòs

MCV: malaltia cardiovascular

MG: massa grassa

MLG: massa lliure de greix

MME: massa muscular esquelètica

MSJ: Mifflin St-Jeor

OCDE: Organisation for Economic Cooperation and Development

OM: obesitat mòrbida

OS: obesitat sarcopènica

PaCO₂: pressió arterial O₂

PaO₂: pressió arterial CO₂

PSG: polisomnografia

PTP: pes total perdut

R: resistència

RI: resistència a la insulina

RMN: ressonància magnètica nuclear

RQ: coeficient respiratori

SAOS: síndrome d'apnees obstructives del son

SEEDO: Societat Espanyola de l'Estudi de la Obesitat

SFA: greix subcutani

SFI: índex de greix subcutani

T3: triyodotironina

T4: tiroxina

TC: tomografia computada

TID: termogènesi induïda per la dieta

TSH: hormona estimulant de la tiroides

TTR: transtiretina

US: ultrasons (ecografia)

VFA: massa greix visceral

VFI: índex massa greix visceral

VLCD: very low calory dieta: dieta de molt baixes calories

VLDL: lipoproteïna de molt baixa densitat

Xc: reactància

RESUM

L'obesitat és una malaltia molt prevalent a nivell mundial i que suposa una gran despesa pel sistema sanitari. Cada vegada més es tendeix a arribar als valors extrems d'aquesta malaltia, fent que incrementi la prevalença de les obesitats severes, a part de les manifestacions més lleus d'aquesta malaltia. Fins ara el mètode més efectiu per aconseguir una ràpida pèrdua de pes era la cirurgia bariàtrica (CB), la qual indueix una pèrdua de pes significativa i sostinguda en pacients amb obesitat severa. Tanmateix, a part de reduir significativament el greix corporal, també es pot perdre la massa lliure de greix (MLG). La sarcopènia i més en concret l'obesitat sarcopènica (OS) han esdevingut uns importants protagonistes en els estudis científics dels últims anys, augmentant l'interès en investigar la prevalença, la fisiopatologia, els efectes que causa a nivell de salut i tractaments que es poden utilitzar per reduir-la, no només en edats avançades sinó també en pacients joves.

L'objectiu principal de l'estudi és explorar la prevalença de la sarcopènia en l'evolució dels pacients amb obesitat mòrbida <60 anys que se sotmeten a cirurgia bariàtrica.

Les principals conclusions que s'extreuen d'aquest estudi són:

- Hi ha una pèrdua precoç de massa lliure de greix (MLG) durant els primers mesos després de la CB.
- Els pacients que se sotmeten a CB pateixen una reducció dràstica del seu metabolisme basal després de la intervenció.
- Les fórmules estimatives de requeriments energètics difereixen molt de les mesures que es fan amb calorimetria indirecta en els pacients que viuen amb obesitat, donat que aquestes fórmules en la seva majoria estan validades en població amb normopes.

- La suplementació amb suplementos nutricionals específics evita un important percentatge de la pèrdua de MLG del pes total perdut (PTP) dels pacients que se sotmeten a CB.
- La pandèmia COVID-19 ha pogut influir en el desenvolupament de la recerca a nivell de reclutament i els tempos de seguiment dels pacients.

ORGANITZACIÓ DE LA MEMÒRIA

Aquesta memòria es compon de 7 parts (sis capítols i la bibliografia). A continuació se'n presenten l'estructura i els continguts.

Al primer capítol (Introducció) s'hi presenta el marc teòric dels principals conceptes teòrics de la investigació dividida en: epidemiologia de l'obesitat, etiopatogènia, principals comorbiditats de l'obesitat, sarcopènia, tractament de l'obesitat i cirurgia bariàtrica.

Al segon capítol (La recerca) es contextualitza la recerca, s'exposa la hipòtesi de recerca, es plantegen els objectius de l'estudi i s'explica la metodologia a seguir.

El tercer capítol (Resultats) on es troben els diferents articles que componen aquesta tesi:

- Article I: correspon al primer article de la tesi, publicat a la revista *Obesity Surgery* amb el títol *Evaluation of resting energy expenditure in subjects with severe obesity and its evolution after bariatric surgery*.
- Article II: s'hi troba el segon article d'aquesta tesi, publicat a la revista *Obesity Surgery* amb el títol *The impact of bariatric surgery on the muscle mass in patients with obesity: 2-year follow-up*.
- Article III): recull el tercer i últim article de la investigació, publicat a la revista *Nutrients* amb el títol *Protein supplementation with short peptides prevents early muscle mass loss after roux-en-y-gastric bypass*.

Al quart (Discussió i conclusions) s'hi mostren les principals aportacions d'aquest estudi a la literatura, s'hi discuteixen els resultats, s'hi exposa la rellevància clínica, limitacions i futures línies de recerca.

La darrera part, finalment, recull totes les referències bibliogràfiques utilitzades en la confecció de la memòria.

CAPÍTOL 1. INTRODUCCIÓ

1.1. EPIDEMIOLOGIA DE L'OBESITAT

La prevalença de l'obesitat ha augmentat a tot el món en els últims 50 anys, arribant a nivells pandèmics (Nishida et al. 2005; NICE obesity guidance 2006; York et al. 2004). L'obesitat representa un important problema de salut pública i està associada amb una càrrega econòmica significativa sobre els sistemes de salut dels països desenvolupats, principalment a causa de les comorbiditats associades (diabetis tipus 2, apnea del son...), a més s'ha convertit en el cinquè factor de risc de mortalitat a nivell mundial. S'estima que al voltant de 2,8 milions de morts anuals s'associen a l'obesitat mundialment (Whitlock et al. 2009; Anton-Culver et al. 2010).

La distribució de la prevalença de l'obesitat és molt heterogènia a nivell mundial. Els països que tenen taxes més altes, superiors al 30% són: els Estats Units d'Amèrica, Mèxic i Aràbia Saudita, amb taxes entre el 31 i el 35%. Els països amb taxes entre 20-30% trobem alguns països de la comunitat europea com el Regne Unit (24,8%), Alemanya (23%), Bèlgica (22%), Portugal (22%) i Espanya (26%). Mentre que altres països com Dinamarca, França, Itàlia i Canadà tenen taxes menors al 20% (York et al. 2004).

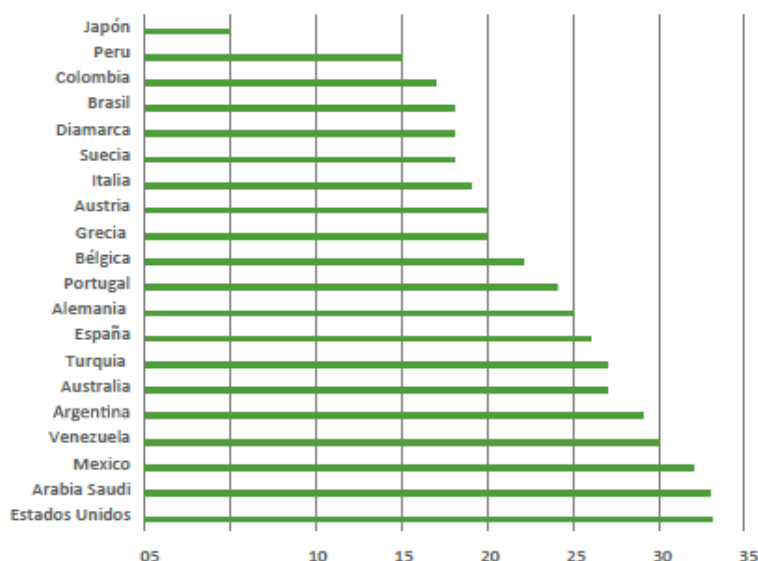


Figura 1. Prevalença d'obesitat (índex de massa corporal major de 30kg/m^2) en adults d'ambdós sexes en diferents països del món. Elaboració pròpia a partir de Organisation for

La prevalença d'obesitat a Espanya ha augmentat a les últimes dècades, però la categoria que més s'ha incrementat és la d'obesitat mòrbida o severa, definida com aquella en la que l'IMC és superior a 40kg/m². La prevalença en adults és del 23 al 28%, i en nens i adolescents, del 13-18% (Gutierrez-Fisacx et al. 2000; Martínez et al. 2004; García-Álvarez 2007).

Els factors de risc que s'han associat a l'obesitat són: edat avançada, nivell educatiu baix, nivell socioeconòmic baix, mala alimentació o alimentació de baixa qualitat nutricional (ultraprocessats, aliments rics en greixos i sucres senzills...), sedentarisme (hores de consum de pantalla...), activitat laboral manual, poques hores de son i temperatura ambiental alta (Sobal et al. 1989; Guh et al. 2009).

A Espanya les dades de mortalitat associada al sobrepès i l'obesitat posen en evidència el greu problema de salut pública que suposa l'excés de pes. De fet, l'obesitat s'ha convertit en la segona causa de mortalitat que es pot prevenir després del tabac. Però amb la reducció del consum de tabac i l'increment ponderal podria convertir-se en la primera causa de mort (Martín-Ramiro et al. 2014).

Cal considerar l'obesitat una malaltia crònica, multifactorial i recurrent, resultat de la interacció entre el genotip i l'ambient de les persones. L'obesitat es defineix per un percentatge de massa grassa superior al 25% en homes i al 33% en dones, quan no és possible fer una mesura de composició corporal s'utilitza l'índex de massa corporal (IMC):

$$\text{IMC} = \text{pes (kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

Segons la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) s'ha classificat de la següent manera:

CLASIFICACIÓN DE LA SEEDO DEL SOBREPESO Y OBESIDAD SEGÚN EL IMC	
Grado de sobrepeso u obesidad	Valores de IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5- 24,9
Sobrepeso grado I	25-26,9
Sobrepeso grado II	27-29,9
Obesidad grado I	30-34,9
Obesidad grado II	35-39,9
Obesidad grado III	40-49,9
Obesidad grado IV	≥50
SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad	
IMC: índice de masa corporal	

Figura 2. *Classificació de la SEEDO del sobrepès i obesitat segons el IMC*

1.2. ETIOPATOGENIA

Cada cop hi ha més estudis que volen dilucidar les principals causes de l'obesitat. Segons el consens de la Societat Espanyola per l'Estudi de l'Obesitat (SEEDO), publicat l'any 2016 (SEEDO 2016), els principals factors etiopatogènics descrits per la comunitat científica que es consideren els responsables de l'obesitat són:

- **Factors genètics**: són els responsables del 20 al 40% de les causes d'obesitat. Hi ha múltiples gens i polimorfismes implicats en els comportaments alimentaris i de metabolisme basal.
- **Canvis en el patró d'alimentació i d'activitat física**: sobreingestes, sedentarisme...
- **Cronodisrupció**: canvis en els horaris biològics, alternacions en els cicles circadians, de son...
- **Programació fetal**: estat nutricional i metabòlic dels progenitors durant el procés de concepció i pre-concepció.
- **Malalties del sistema nerviós central**: afectacions a nivell hipotalàmic que interfereixen en la sacietat i la gana.
- **Patologies endocrines**: hipotiroidisme, síndrome de Cushing, síndrome d'ovari poliquístic...
- **Estrès**: estrès incontrolat, extrem i crònic.
- **Microbiota intestinal**: canvis en les colònies de bacteris intestinals. Un augment en la presència de *Firmicutes* sobre *Bacteroidetes* es correlaciona

amb un augment del pes corporal; un increment de *Bacteroidetes* es correlaciona amb un augment en la pèrdua ponderal.

- **Tractaments farmacològics:** alguns antidiabètics, anticonceptius, antihistamínics, beta-bloquejants, glucocorticoides i anti-psicòtics.
- **Malalties psiquiàtriques:** la depressió, l'esquizofrènia i el trastorn bipolar s'associen a una major prevalença d'obesitat.
- **Disruptors endocrins:** bisfenol A, ftalats, plaguicides, insecticides... poden alterar les funcions hormonals de l'organisme afavorint l'aparició d'obesitat.
- **Estatut socio-econòmic:** en països industrialitzats l'obesitat és més prevalent entre persones de nivell socioeconòmic més baix.
- **Ambient obesogènic:** són el conjunt d'influències que rep una persona del seu entorn, tant familiar com social, i que estimulen l'aparició d'hàbits que afavoreixen l'increment de pes i el desenvolupament d'obesitat.

1.3. PRINCIPALS COMORBIDITATS DE L'OBESITAT

OBESITAT I DIABETIS MELLITUS

S'ha constatat que el 80-95% dels pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (DM2) presenten obesitat (Mafong et al. 2008), i que la resistència a la insulina (RI) és un factor precursor d'ambdues patologies en individus d'alt risc cardiovascular.

Aquesta clara associació entre obesitat i DM2 ha estat demostrada per nombrosos estudis epidemiològics a diferents zones del món (De Pablos-Velasco et al. 2002; Wilson et al. 2002). A més, l'obesitat actua de manera sinèrgica amb altres factors diabetogènics, en particular amb els antecedents familiars de DM2. Hi ha períodes a la vida com la pubertat, l'embaràs o l'envelliment (Kahn et al. 2006) en què la resistència a la insulina augmenta de forma "fisiològica", però la resistència a l'acció de la insulina present a l'obesitat és una entitat amb una transcendència clínica completament diferent. De fet, la possibilitat de patir DM2 augmenta paral·lelament a l'augment d'IMC, concretament a l'augment de greix corporal. Així, el risc de presentar DM2 és 40 vegades més gran per a les persones amb un IMC > 35 kg/m² que per a aquelles amb un IMC < 23 kg/m². Cal remarcar també que quan apareix la DM, el risc

cardiovascular augmenta exponencialment (Grundy et al. 2005).

En les últimes dècades, l'obesitat i la DM2 s'han agrupat en el que les entitats mèdiques han definit com a síndrome metabòlica.

OBESITAT I DISLIPEMIA

Amb freqüència l'obesitat s'associa a un perfil lipídic aterogènic, més prominent en persones que presenten obesitat abdominal: elevació de nivells de triglicèrids, nivells baixos de HDL-c, sent el colesterol total normal o bé elevació de la fracció de LDL-c corresponent a les partícules petites i denses. Els nivells elevats de triglicèrids i els nivells baixos de HDL-c solen estar relacionats amb RI, igual que els nivells elevats de LDL-c i les lipoproteïnes riques en triglicèrids postprandials. Aquesta confluència d'alteracions representen un increment del risc aterogènic; aquesta relació és el mecanisme d'unió més ben establert entre l'obesitat i la MCV (Franssen et al. 2008).

L'aterogènesi en pacients amb obesitat es produeix a més a més per fenòmens oxidatius. En persones que viuen amb obesitat s'ha comprovat que presenten major oxidació de lipoproteïnes, sobretot VLDL-c i LDL-c.

OBESITAT I HIPERTENSIÓ ARTERIAL (HTA)

La prevalença de HTA en individus obesos és del 25 al 40%, més alta que la de la població general; el risc de HTA és 5 vegades més gran. L'augment de pes és el responsable en gran mesura de l'augment de la pressió arterial relacionat amb l'edat. L'obesitat és un factor de risc independent i important de HTA. El risc de HTA va paral·lelament relacionat al grau d'augment de pes corporal.

L'estudi Framingham va demostrar que el 79% de la HTA en homes i el 65% en dones va ser el resultat directe de l'excés de pes. El risc de patir HTA es correlaciona amb el grau d'excés de pes i la distribució, essent fins i tot reversible si es produeix pèrdua ponderal suficient. La pèrdua de pes moderada, considerada com la pèrdua d'un 10% de pes corporal, millora la HTA i en molts pacients, fins i tot la normalitza. La RI i la hiperinsulinèmia, trastorns metabòlics lligats a l'obesitat tenen un paper important en

la HTA induïda per l'obesitat. Els pacients hipertensos obesos solen tenir nivells més elevats d'insulina quan se'ls compara amb subjectes de control normotensos. Les concentracions basals d'insulina estan relacionades amb la pressió arterial en obesos, i el descens d'insulina que produeixen les dietes hipocalòriques i/o l'exercici físic, es relacionen amb el descens de la pressió arterial aconseguit amb aquestes actuacions i no amb el pes corporal. A més de la RI, l'obesitat es relaciona amb la HTA per altres mecanismes diferents com són l'increment de l'activitat del sistema nerviós simpàtic (estimulat per la insulina i la leptina) i per la producció d'angiotensinogen per part del teixit adipós visceral (Kurukulasuriya et al. 2011).

OBESITAT I ESTEATOSIS HEPÀTICA

La malaltia hepàtica per dipòsit de greix no alcohòlic és la patologia hepàtica més prevalent després de l'alcohol i les infeccions víriques, i una de les causes més freqüents de cirrosi (Soto et al. 2006). Aquesta entitat aborda un gran espectre de patologies hepàtiques que podríem resumir segons l'Associació Americana de Gastroenterologia (AGA) en:

1. Esteatosi simple sense dades d'inflamació, conegut com Fetge Gras.
2. Dipòsit de greix acompanyat d'inflamació, conegut com a esteatohepatitis no alcohòlica (EHNA).
3. Fibrosi hepàtica.

Si atenem al terme "esteatohepatitis", aquest fa referència a la presència d'un infiltrat inflamatori de limfòcits i neutròfils, que poden situar-se a nivell lobulillar i/o portal. L'esteatosi hepàtica no alcohòlica és una patologia caracteritzada pel dipòsit de greix a nivell del parènquima hepàtic. Podríem valorar que un fetge està afectat per aquest dipòsit de greix, quan hi ha un augment del pes superior al 5% d'aquest òrgan, sempre que descartem una altra patologia hepàtica (vírica i/o metabòlica) així com un consum d'alcohol superior a 20 grams al dia.

L'obesitat és sens dubte el principal factor associat a aquest dipòsit de greix a nivell

hepàtic, sent sis vegades més freqüent l'EHNA en pacients obesos que en pacients no obesos. Tenint en compte la relació amb l'obesitat podríem fer les següents distribucions de percentatges:

1. Esteatosis simple (ES) en obesos (70%) i en no obesos (35%).
2. L'esteatohepatitis és present en un 30% dels obesos i en un 3% dels no obesos.
3. La fibrosi és present en un 2% dels pacients obesos i en menys del 0,25% dels no obesos.

Un altre factor de risc que podem tenir en compte en els pacients amb fetge gras és la diabetis mellitus, podent estimar que un 75% dels pacients obesos presenten algun nivell de dipòsit gras en el teixit hepàtic. Possiblement el nexa d'unió entre aquesta relació de la diabetis mellitus amb el fetge gras i l'obesitat amb el fetge gras sigui la resistència a la insulina (De Luis et al. 2008; De Luis et al. 2008).

El fibroscan és el mètode diagnòstic per excel·lència.

OBESITAT I SÍNDROME D'APNEES OBSTRUCTIVES DEL SON (SAOS)

El SAOS és el cessament intermitent de la respiració durant el son a causa del tancament de la via aèria faríngia donant lloc a múltiples episodis apneics o hipoapneics. Una apnea obstructiva és una pausa de 10 segons a la respiració associada a un esforç ventilatori continuat. Una hipoapnea obstructiva és una reducció del 50% o més en la suma de moviments toracoabdominals per almenys 10 segons associada a una desaturació de la $PaO_2 > 4\%$. S'accepta un diagnòstic de SAOS quan un pacient té un índex apnees-hipoapnees (IAH: nombre d'apnees i hipoapnees per hora de son) major de 5 i símptomes de somnolència diürna excessiva; el SAOS es considera greu si l'IAH és > 20 . Durant l'apnea, la pressió arterial d' O_2 (PaO_2) disminueix i la pressió arterial de CO_2 ($PaCO_2$) augmenta, cosa que causa un increment en els esforços ventilatoris i finalment el pacient desperta. Aquest efecte es pot acompanyar d'arrítmies, bradicàrdia i bloqueig cardíac (Somers et al. 2008).

Els individus obesos, a causa de la presència de característiques anatòmiques que

col·lapsen la via aèria superior, tenen un risc elevat de SAOS.

El SAOS està habitualment associat amb l'obesitat, però sovint està infradiagnosticat. Aproximadament un 70% dels individus amb SAOS són obesos. La prevalença de SAOS en obesos és del 40%, amb més freqüència en homes (63%) que en dones (22%), però en pacients amb obesitat mòrbida la presència de SAOS és el més habitual: un 33% tenen IAH >15 i un 98% >5. Cada 10 kg d'augment del pes corporal, cada 6 kg/m² d'augment d'IMC o cada 13-15 cm d'augment al perímetre abdominal incrementa el risc de SAOS més de 4 vegades.

L'obesitat i el SAOS estan associades amb nombroses condicions comòrbides que afecten especialment al sistema cardiovascular, com la hipertensió arterial, la insuficiència cardíaca, la hipertensió pulmonar, la cardiopatia isquèmica i la malaltia cerebrovascular (Somers et al. 2008).

Els principals símptomes de la SAOS són: roncs estridents, son desorganitzat, respiració dificultosa, sensació d'ennuegament durant el son, presència d'apnees freqüents i prolongades, sudoració excessiva, nictúria, hipersòmnia diürna (escala d'Epworth), fatiga i cansament diürn, sensació de sequedat de boca al despertar, cefalea matutina o sensació d'atordiment, lapses de memòria o deteriorament intel·lectual, canvis d'humor o de personalitat, dificultat de concentració, disminució de la libido i impotència.

La polisomnografia (PSG) és el procediment diagnòstic d'elecció per al diagnòstic i valoració del tractament. La realització de PSG rutinària a pacients candidats a cirurgia bariàtrica detecta trastorns respiratoris associats al son en el 75-83% dels subjectes.

OBESITAT I DETERIORAMENT COGNITIU

S'ha demostrat que hi ha una clara relació entre la diabetis tipus 2 i la demència (Biessels et al. 2014; Exalto et al. 2012). A més, la DM2 actua com un accelerador del declivi cognitiu (Ciudin et al. 2017) i comparteix amb la malaltia d'Alzheimer vies fisiopatològiques comunes, com la inflamació, l'estrès oxidatiu i la RI (Simó et al. 2017;

Biessels et al. 2015).

La DM2 s'ha associat amb volums més baixos de matèria grisa i interrupció de la matèria blanca (Moran et al. 2019; Reijmer et al. 2013), així com amb un deteriorament de la velocitat perceptiva, l'atenció i la memòria primària (Marseglia et al. 2016).

Els pacients obesos amb síndrome metabòlica sense hiperglucèmia són més propensos a mostrar un deteriorament cognitiu global (Profenno et al. 2010; Feng et al. 2013). Més recentment, s'ha demostrat que el declivi cognitiu fins i tot es produeix a edats més joves, amb una alteració especial de la funció executiva i la velocitat perceptiva relacionada amb la tasca visual-espacial (Tsai et al. 2017; Tsai et al. 2016).

Diversos estudis van mostrar petits volums cerebrals i interrupció de la substància blanca en pacients obesos en comparació amb els seus homòlegs normoponderats (Ho et al. 2010; Yokum et al. 2012; Dekkers et al. 2019).

S'ha trobat una reducció significativa de la funció cognitiva en joves amb obesitat severa. També s'ha observat una reducció significativa de la funció cognitiva en pacients joves amb morbiditat, en comparació amb els seus homòlegs amb pes normal, independentment de la presència de pacients obesos, en comparació amb els seus homòlegs amb pes normal, independentment de la diabetis (Ciudin et al. 2019).

En general, els resultats suggereixen que la RI podria ser un mecanisme subjacent principal del deteriorament cognitiu relacionat amb l'obesitat i anomalies de fixació de la mirada.

OBESITAT I SARCOPENIA

La pèrdua de massa muscular esquelètica és una situació fisiològica que transcorre a mesura que envellim. Es considera que s'adquireix el nivell màxim de massa muscular i de força entre els 30 i 50 anys. A partir d'aquest moment comença a disminuir de forma progressiva. En aquesta situació parlem de sarcopènia primària. La sarcopènia secundària es produeix quan la pèrdua muscular té lloc en un context patològic o

disfuncional com en el cas de l'obesitat, la malnutrició, el càncer, entre altres malalties (Falcon et al. 2017).

1.4. SARCOPENIA

El terme sarcopènia va ser desenvolupat per Irwin Rosenberg el 1989, és una paraula que prové del grec sarx: carn i penia: falta; definit per Evans en els seus estudis sobre composició corporal, i finalment, va ser consolidat com una pèrdua de massa muscular associada a l'edat (Rosenberg 1997).

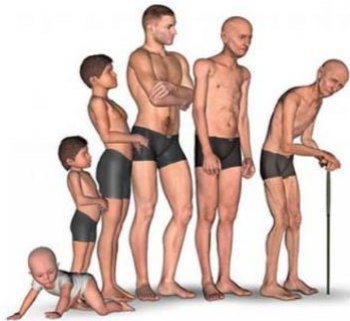


Figura 3. Envelliment per edat. *Col·legi nacional de medicina geriàtrica*

Recentment, i des d'una perspectiva clínica, la sarcopènia es concep com una síndrome complexa, que es caracteritza per la pèrdua de massa muscular esquelètica (MME) i de la seva funció, en conjunció ocasional amb un increment de la massa grassa (MG). Es considera per aquest motiu un factor de risc de discapacitat, deteriorament de la qualitat de vida i augment de la mortalitat.

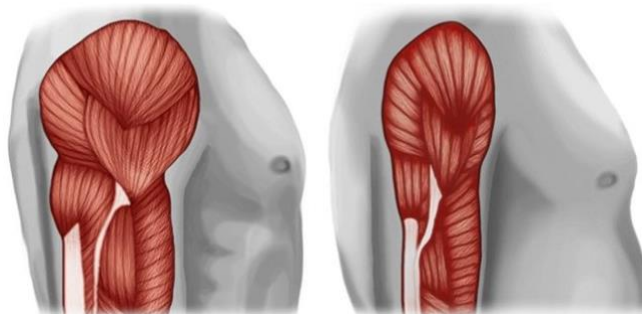


Figura 4. Múscul actiu i múscul inactiu. *Col·legi nacional de medicina geriàtrica*

El concepte d'obesitat sarcopènica (OS), va ser emprat per Heber el 1996, tenint en compte un descens en la massa lliure de greix (MLG) combinat amb un augment a la MG, donant rellevància al fet que ambdós processos poden estar associats de manera no casual.

En l'actualitat no hi ha consens sobre la definició de OS. Per tant, l'aplicació de diferents criteris per identificar OS pot conduir actualment a nivells de prevalença variable substancialment i clínicament inacceptables que poden oscil·lar entre 8 i més del 50% (Johnson Stoklossa et al. 2017). A més, la majoria dels estudis inclouen pacients majors de 65 anys. Avui en dia, pràcticament, es desconeix la prevalença en pacients més joves amb obesitat.

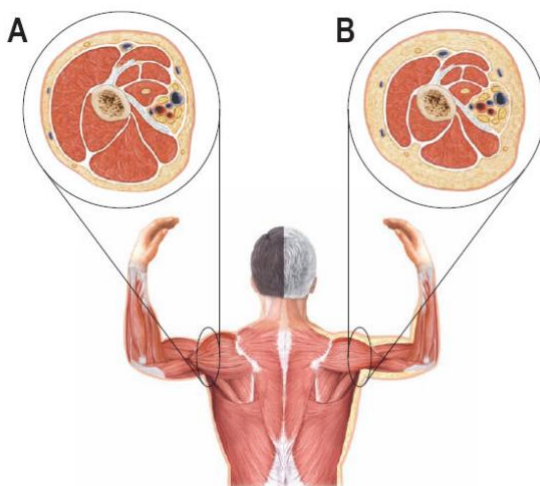


Figura 5. Obesitat sarcopènica. *Benton MJ et al. Sarcopenic obesity: strategies for management, 2011. Illustration by Anne Rains*

L'obesitat es dona com un excés de greix corporal, i encara que generalment es fa servir l'índex de massa corporal (IMC) per a classificar els subjectes en normopès, sobrepès i obesitat, quan s'han utilitzat tècniques de composició corporal s'ha observat que fins a un 29% dels considerats prims són en realitat obesos (els errors de classificació són menors per a IMC elevats). Així doncs, l'OS no es pot considerar només un problema de les obesitats més severes, sinó també de pesos relativament baixos en què la MG és alta en relació amb la MME –fins i tot després d'haver-se

produït una certa pèrdua ponderal-.

Posteriorment s'ha suggerit que la definició d'una MME normal hauria de dependre de la quantitat de MG, perquè el seu excés deteriora la qualitat del múscul (infiltració greixosa i insulinoresistència) i la seva funció (disminució de la força muscular i discapacitat). Així, a similar MME, pitjor funció com més gran sigui la adipositat (Bosy-Westphal et al. 2014).

A la literatura publicada es poden trobar altres termes que es refereixen a la mateixa entitat: sarcobesitat, adipositat sarcopènica o obesitat visceral sarcopènica, entre d'altres.

DIAGNÒSTIC DE LA SARCOPENIA

Hi ha diferents mètodes disponibles per avaluar la composició corporal, com l'anàlisi de bioimpedància (BIA), l'absorciometria de raigs X de doble energia (DXA), la tomografia computada (TC), la ressonància magnètica nuclear (RMN); la DXA encara es considera el mètode de referència en la pràctica clínica i el diagnòstic es fa seguint els criteris de recerca-diagnòstic EWGSOP2 (Cruz-Jentoft et al. 2019). No obstant això, la DXA és costosa, es necessita un espai especial, té limitacions pel que fa a la mida del subjecte (pes per sota de 160 kg) i proporciona només una avaluació quantitativa de la massa del múscul esquelètic. D'altra banda, la BIA és un mètode relativament simple, ràpid i no és costós per a l'avaluació quantitativa de la composició corporal. No obstant això, alguns estudis van suggerir que la BIA sobreestima lleugerament la massa lliure de greix en subjectes obesos, però les dades no són concloents (Koeun Lee et al. 2019). A més, l'ecografia pot proporcionar un mètode inicial útil per avaluar la massa muscular i la qualitat. Hi ha una associació inversa entre la ecogenicitat muscular i la força muscular (Lee et al. 2019). La TC proporciona imatges transversals d'alta resolució del múscul gras i múscul esquelètic, que poden analitzar-se utilitzant un programari automatitzat, obtenint informació qualitativa i quantitativa. El mesurament de la massa muscular a nivell vertebral L3 es correlaciona significativament amb la massa del múscul esquelètic de tot el cos (Lee et al. 2019). No

obstant això, la majoria dels estudis sobre OS utilitzen mètodes quantitius, però molt pocs estan utilitzant DXA com a mètode de referència o comparador. Poc se sap sobre el BIA i els US com a substituïts de DXA en pacients amb obesitat <60 anys. A més, la qualitat muscular (prova d'adherència amb força de la mà i velocitat de marxa funcional) generalment no s'avalua, tot i les implicacions en la morbiditat de l'ecografia i la qualitat de vida.

Al següent apartat s'expliquen amb més detall les diferents tècniques de composició corporal (Holmes et al. 2021).

TÈCNiques D'AVAlUACIÓ DE COMPOSICIÓ CORPORAL

ABSORCIOMETRIA DE RAIGS X DE DOBLE ENERGIA (DXA)

L'absorciometria de raigs X de doble energia (DXA) és considerada actualment la tècnica de referència en l'avaluació de la composició corporal, del qual s'han validat altres mètodes (bioimpedància o TC). El rendiment DXA és precís i té un temps d'adquisició ràpid (Lee et al. 2008). La tècnica de DXA es va desenvolupar originalment per mesurar la densitat mineral òssia. Actualment, un programari més refinat permet mesurar l'absorció del teixit de raigs X i la segmentació de la composició corporal en tres compartiments: massa grassa, massa lliure de greix i os, mitjançant una projecció bidimensional (Lee et al. 2019; Messina et al. 2020). La mesura DXA pot proporcionar diversos paràmetres, com ara l'índex de massa grassa (IMG), la relació androide/gineoide (AG) i els índexs de lipodistròfia (% de greix tronc/cama, proporció de massa greix de tronc/extremitats) (Messina et al. 2020).

Tanmateix, DXA té diversos factors limitants: no proporciona informació sobre la distribució del teixit adipós a nivell abdominal (Kaul et al. 2012); a mesura que augmenta el gruix d'un teixit, perd precisió, sobretot amb gruixos superiors a 4 cm, per la qual cosa no és una tècnica d'elecció en casos d'obesitat extrema (Prado et al. 2014; Ceniccola et al. 2019); no pot avaluar l'estat d'hidratació o la qualitat del teixit (Messina et al. 2020; Prado et al. 2014); es necessita un espai especial per al dispositiu i personal format, i exposa el pacient a la radiació (Messina et al. 2020) (aquesta

exposició és a dosis baixes (1-7 μSv), equivalent a l'1-10% d'una radiografia de tòrax (Lee et al. 2008)).

IMPEDANCIA BIOELÈCTRICA (BIA)

La impedància bioelèctrica, o bioimpedància, és una tècnica que calcula la composició corporal en tres compartiments (teixit magre, teixit gras i líquid de massa extracel·lular) mesurant la resistència a un corrent altern de baixa potència a través del cos. El mètode utilitza equacions específiques que inclouen també l'edat, l'ètnia, el pes i l'alçada del subjecte (Piccoli et al. 1995). S'han validat equacions específiques per a diferents grups ètnics (Kyle et al. 2004).

Hi ha dos mètodes principals d'anàlisi de bioimpedància: convencional (mesurat en kg o %) i vectorial (descriu els teixits segons els resultats elèctrics en brut (Anàlisi vectorial d'impedància bioelèctrica o BIVA)).

L'anàlisi convencional permet una quantificació de massa transformant la informació elèctrica mitjançant equacions predictives que determinen la quantitat de massa lliure de greix i massa de greix en quilograms (Kyle et al. 2004). La principal limitació de la bioimpedància convencional en general, és que les equacions solen assumir una hidratació constant del 73% de la massa lliure de greix (MLG), la qual cosa provoca importants limitacions en la precisió de la mesura en condicions de pacients crítics o quirúrgics, insuficiència cardíaca o renal, entre d'altres (Ceniccola et al. 2019; Thanapholsart et al. 2022).

Aquest mètode es basa en un paràmetre complex derivat de la relació vectorial entre la resistència (que sorgeix dels fluids intracel·lulars i extracel·lulars) i la reactància (que està relacionada amb la capacitat de la membrana cel·lular) (Foster et al. 1996; Marra et al. 2019). La variable BIA bruta de l'angle de fase (l'arc tangent de resistència a la reactància), reflecteix la relació entre els fluids intracel·lulars i extracel·lulars. L'angle de fase ha guanyat importància per la seva forta correlació amb l'estat nutricional i com a valor pronòstic, especialment quan els nivells són inferiors al rang de referència normal (Marra et al. 2019; Fernández-Jiménez et al. 2022). Probablement l'angle de

fase (AF) s’hauria d’incloure en les futures directrius pel seu alt valor pronòstic com a paràmetre en els valors bàsics de risc quirúrgic i mortalitat (Tsaousi et al. 2021; Panagidi et al. 2022) .

Phase angles according to age group and sex¹

Age group	Phase angle		p ²
	Men (n = 832)	Women (n = 1135)	
18–20 y	7.90 ± 0.47 (6.97, 8.75) [17]	7.04 ± 0.85 (5.90, 8.91) [20]	<0.001
20–29 y	8.02 ± 0.75 (6.83, 9.17) [178]	6.98 ± 0.92 (5.64, 8.55) [171]	<0.001
30–39 y	8.01 ± 0.85 (6.64, 9.48) [178]	6.87 ± 0.84 (5.57, 8.36) [242]	<0.001
40–49 y	7.76 ± 0.85 (6.53, 9.00) [121]	6.91 ± 0.85 (5.57, 8.33) [165]	<0.001
50–59 y	7.31 ± 0.89 (6.12, 8.68) [106]	6.55 ± 0.87 (5.48, 7.96) [205]	<0.001
60–69 y	6.96 ± 1.10 (5.40, 8.88) [111]	5.97 ± 0.83 (4.69, 7.48) [180]	<0.001
≥70 y	6.19 ± 0.97 (4.77, 8.01) [121]	5.64 ± 1.02 (4.22, 7.04) [152]	<0.001

¹ All values are $\bar{x} \pm SD$; 5th and 95th percentiles in parentheses. n values in brackets.

² t test.

Figura 6. Punts de referència d’angle de fase segons edat i sexe. *Barbosa-Silva MC Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex, 2005*

L’anàlisi vectorial (BIVA) posa èmfasi en la posició vectorial, normalitzada per l’alçada i representada com a bivariada, permetent una fàcil interpretació mitjançant el gràfic resistència-reatància (R-Xc) ajustat a una població caucàsica sana (Piccoli et al. 1995; Panagidi et al. 2022; De Palo et al. 2000; Piccoli et al. 1994). El vector es mou al llarg de l’eix menor de l’el·lipse segons la

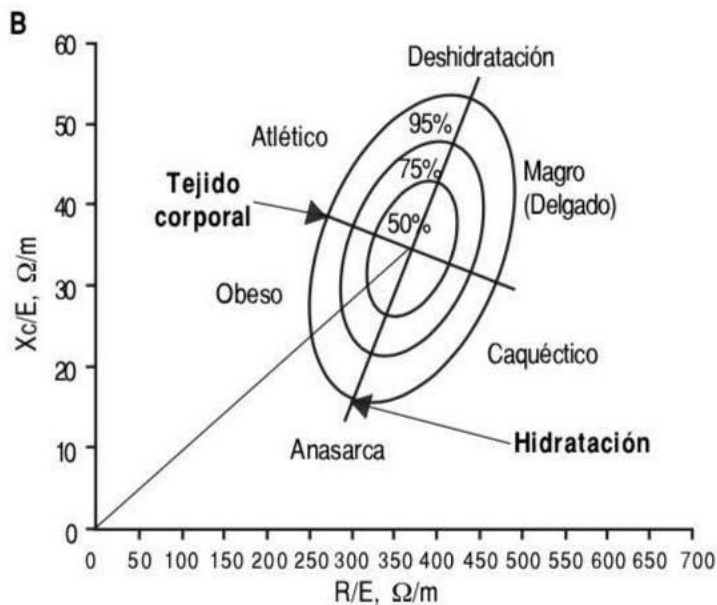


Figura 7. Gràfic vectorial BIVA. *Espinosa-Cuevas MA, Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población Mexicana, 2007*

massa cel·lular i es mou cap al costat dret si la massa cel·lular és menor (Piccoli et al. 1994). Com que el BIVA no s'empra el pes, et permet avaluar la distribució del patró de líquids, resultant útil en situacions clíniques que impliquen edema o contingut d'aigua elevat (Piccoli et al. 1994; Thanapholsart et al. 2022).

Un avantatge important de la BIA és que és barata, senzilla, reproduïble i fàcilment transportable. No obstant això, té diverses limitacions: per obtenir resultats comparables, les mesures s'han de realitzar en condicions similars i amb el mateix dispositiu (Ward 2018), en pacients amb un IMC > 34 kg/m², la massa lliure de greix es pot sobreestimar i la massa grassa subestimar, la qual cosa limita els seus resultats quantitatius en pacients amb obesitat (Ciudin et al. 2020).

El desenvolupament i validació d'equacions més específiques és un dels focus d'estudis futurs per tal d'optimitzar la precisió del BIA (Sheean et al. 2020).

ECOGRAFIA

L'ecografia és una eina no invasiva, senzilla, portàtil, reproduïble i àmpliament disponible, que es pot aplicar per avaluar múscul i teixit adipós (Paris et al. 2017; Casey et al. 2022). És un model de dos compartiments, que també permet avaluar la distribució abdominal de la massa grassa (García-Almeida et al. 2022).

A causa de la seva reproductibilitat, hi ha un interès creixent en els darrers anys sobre la utilitat dels ecògrafs en la pràctica clínica diària per a l'avaluació de la massa muscular. No obstant això, actualment no hi ha un protocol estandarditzat i hi ha una heterogeneïtat important de rendiment pel que fa a la massa muscular utilitzada per a les mesures i manquen punts de tall fiables en diferents poblacions (Prado et al. 2014; Ceniccola et al. 2019). En un intent d'estandarditzar el mètode de l'ecografia, s'han publicat directrius de consens recents per millorar encara més la reproductibilitat i la validesa de l'ecografia del múscul esquelètic (Perkisas et al. 2021).

La majoria dels grups musculars estudiats han mostrat una forta associació amb la massa muscular total mesurada per mètodes de referència com DXA (valor R 0,7-0,9) (Perkisas et al. 2021; Berger et al. 2015). El quàdriceps femoral va ser el grup muscular més avaluat, especialment el recte femoral (Perkisas et al. 2018). El consens SARCUS (Perkisas et al. 2021) inclou recomanacions sobre els paràmetres quantitius obligatoris que l'avaluació de l'ecografia muscular hauria d'incloure: gruix muscular, angle de penació (és l'angle format pels fascicles i l'aponeurosi interna que reflecteix l'orientació de les fibres musculars en relació amb el teixit connectiu/tendó i, per tant, afectarà, a la transmissió de la força als tendons i ossos), longitud del fascicle, intensitat de l'eco i àrea de la secció transversal del múscul. A més, es poden tenir en compte altres mesures, com ara: volum muscular, microcirculació muscular, contracció muscular i rigidesa muscular (Perkisas et al. 2021).

La imatge dels ecògrafs es grava en una escala de grisos, que va de 0=negre a 255=blanc, depenent de l'ecogenicitat de la imatge. El teixit muscular tendeix a ser ecolúcid (fosc), intercalat amb ecos petits, brillants i corbats que representen epi- i perimisi (García-Almeida et al. 2022). L'aparició d'una major hiperecogenicitat i un augment de la blancor indica un augment de la infiltració de greix (García-Almeida et al. 2022; Pillen et al. 2009). En aquest sentit, l'ecografia també és útil per a l'avaluació de diferents compartiments del teixit adipós: teixit subcutani, preperitoneal (TSP) o teixit visceral.

Les principals limitacions de l'ecografia són les inherents a la pròpia tècnica, relacionades amb el dispositiu i l'experiència de l'explorador (Lee et al. 2019).

TOMOGRAFIA COMPUTADA (TC)

La tomografia computeritzada és un mètode multicompartimental que permet una valoració i segmentació quantitativa i qualitativa precisa del teixit adipós (tant subcutani com visceral) i del múscul esquelètic. Actualment, la tomografia computada (TC) i la ressonància magnètica nuclear (RMN) són els mètodes més precisos disponibles per a l'anàlisi de composició corporal (Beaudart et al. 2016; Tolonen et al.

2021).

Els escàners de TC de les noves generacions recullen dades en una tecnologia multislice i adquisició helicoidal. La composició corporal es pot obtenir tant analitzant un tall com reconstruint diversos talls i obtenint dades volumètriques addicionals (Goldman et al. 2008).

La valoració de la composició corporal amb un sol tall, especialment a nivell de les vèrtebres L3, ha mostrat resultats precisos i amb bones correlacions amb la ressonància magnètica de composició corporal sencera (Mitsopoulos et al. 1998; Shen 2004). En l'actualitat, la valoració de composició corporal mitjançant una imatge TC a aquest nivell s'utilitza àmpliament en la investigació clínica, especialment en aquelles patologies en les quals l'avaluació TC forma part del protocol, com alguns tipus de càncer, per exemple. (Carneiro et al. 2016; Anandavadivelan et al. 2016; Baracos et al. 2018; Aduse-Poku et al. 2022; Bates et al. 2022; Franco Valle et al. 2022).

Independentment de la regió, les àrees d'interès es mesuren en cm^2 i en la majoria d'estudis s'ajusten per alçada i s'expressen també en cm^2/m^2 . A més, les imatges es presenten en una pantalla d'ordinador amb valors en escala de grisos, corresponents a unitats Hounsfield (HU). La incorporació de l'HU a l'avaluació de la composició corporal permet diferenciar els tipus de teixits (Aubrey et al. 2014). Els rangs de referència d'aquests teixits poden variar segons l'estudi, però en general, el teixit adipós presenta HU negatiu que oscil·la entre -190 i -30 per al teixit adipós subcutani i intramuscular i -50 a -150 per al teixit visceral, i -29 a 150HU per a la massa muscular esquelètica (Ceniccola et al. 2019; Aubrey et al. 2014; Rollins et al. 2017). A més, l'ús de HU permet avaluar la mioesteatosi, diferenciant la quantitat de greix dins de la massa muscular.

El programari actual i les eines de diagnòstic assistits per ordinador, categoritzats com a manuals i semiautomàtics, faciliten l'anàlisi i redueixen el temps emprat (Van Vugt et al. 2017; Amini et al. 2019) i proporcionen una segmentació completa de composició corporal (Tsai et al. 2016; Aubrey et al. 2014; Amini et al. 2019; Aleixo et al. 2020).

La valoració de la composició corporal mitjançant TC té diverses limitacions, com ara dosis elevades de radiació, dispositius cars que requereixen un lloc especial i personal format que limita la seva indicació a més gran escala en la pràctica clínica diària (Prado et al. 2014; Albano et al. 2020; Ross et al. 2005).

RESONANCIA MAGNÈTICA NUCLEAR (RMN)

Actualment, la ressonància magnètica nuclear és un dels mètodes més precisos per a l'avaluació de la composició corporal. La formació de la imatge depèn de l'aplicació d'un pols de radiofreqüència, que condueix a l'absorció d'energia pels protons d'hidrogen i alliberació d'energia que és detectada per un receptor utilitzat per crear tot el cos o imatges regionals (Ingenbleek et al. 2019). La diferència entre teixits i òrgans està relacionada amb les propietats de ressonància magnètica específiques dels teixits (Prado et al. 2014).

En l'anàlisi de la composició corporal a nivell L3, proporciona informació semblant a la registrada per l'anàlisi TC, però sense emetre radiació. Les principals limitacions, a més de les similars a la tomografia computada, són que requereix molt de temps, requereix aguantar la respiració durant uns segons, limitada per la claustrofòbia i la tolerància al soroll i el cost. A més, pel que fa a la TC, la ressonància magnètica ja que és una tècnica amb indicacions més limitades que la TC en la pràctica clínica diària.

FISIOPATOGÈNIA DE LA SARCOPENIA

Pel que fa a valors analítics sembla ser que la transtiretina (TTR) és un marcador sensible de la salut muscular i demostra els mateixos patrons evolutius d'edat i gènere que la massa magra. Això indica que la TTR podria ser un biomarcador de pèrdua de massa magra (Ingenbleek et al. 2019).

En revisions recents s'estima que la baixa MME pot ser esdevinguda des de l'envelliment (inactivitat, escassa ingesta de proteïnes, alteracions hormonals – disminució de testosterona, GH, IGF-1, insulinoresistència- i reducció de les unitats motores alfa), des de la malaltia crònica (inflamació, estrès oxidatiu, tractaments

mèdics –quimioteràpia- o quirúrgics, factors tumorals, insulínresistència i immobilitat) o a través de l'obesitat –obesitat sarcopènica- (estil de vida, inflamació, estrès oxidatiu, disfunció mitocondrial i factors hormonals similars als que ocorren durant el envelliment) (Bosy-westphal et al. 2014).

També s'ha suposat que l'OS es pot assolir després del tractament quirúrgic de l'obesitat, quan la pèrdua de MME supera proporcionalment la de MG (Prado et al. 2012). Després de cirurgia bariàtrica, i acompanyant pèrdues ponderals abruptes, s'ha descrit una pèrdua de MLG, més acusada en tècniques malabsortives, però no s'han recollit dades expressades en forma d'OS.

Per tant, l'etiopatogènia de l'OS és complexa, amb múltiples factors que es poden interrelacionar: estil de vida –dieta, activitat física, tabaquisme-, canvis endocrins –corticoides, factors de creixement, insulina, catecolamines-, vasculars -funció endotelial- i immunològics -inflamació crònica, espècies reactives d'oxigen-. Una visió única de la direcció de causalitat entre aquests factors i la OS no pot definir-se de manera inequívoca (Walrand et al. 2011).

Actualment, l'OS es concep com un factor de risc, potencialment modificable, per a discapacitat, caigudes, síndrome metabòlica i insulínresistència, reducció de la despesa energètica en repòs (i major risc d'obesitat subseqüent) i mortalitat (Beavers et al. 2013; Lu et al. 2013; Kohara 2014).

PAPER DE LA SARCOPÈNIA EN LES COMORBIDITATS RELACIONADES AMB L'OBESITAT

S'ha plantejat la hipòtesi que la coexistència de sarcopènia i obesitat podria augmentar sinèrgicament els efectes negatius sobre la salut. Tot i que encara tenim moltes incerteses sobre la seva definició, l'etiopatogènia i la prevalença de l'obesitat sarcopènica, diversos estudis recents han relacionat aquesta condició amb un major risc de malalties cardio-metabòliques, apnea obstructiva de la son i deteriorament cognitiu.

- Obesitat sarcopènica i diabetis tipus 2: en estudis recents s'ha vist que la presència d'OS s'associava amb un major risc de diabetis tipus 2 (DM2) (Khadra et al. 2019). El mecanismes d'acció encara no es coneixen de forma clara. S'ha observat que els pacients amb OS tenen major HOMA-IR i HbA1c que els pacients obesos sense sarcopènia (Srikanthan et al. 2010). La prevalença de sarcopènia va ser major en els pacients amb DM2 amb deteriorament cognitiu en comparació amb aquells amb funció cognitiva normal (Srikanthan et al. 2010). En un estudi recent es van relacionar les fluctuacions de glucosa amb la sarcopènia (Nasreddine et al. 2005).
- Obesitat sarcopènica i funció cognitiva: l'obesitat està relacionada amb el deteriorament cognitiu global, fins i tot en edats primerenques, alterant especialment la funció executiva i la velocitat de processament de la informació. Una hipòtesi podria ser que, com que el OS està associat amb una resistència a la insulina significativa, aquest mecanisme podria tenir un paper en les possibles alteracions cognitives observades en aquesta població. En l'actualitat no hi ha dades sobre el paper de la sarcopènia en la funció cognitiva de pacients amb obesitat <60 anys. En un estudi recent, el nostre grup (Ciudin et al. 2019) va trobar una reducció significativa en la funció cognitiva en pacients joves amb obesitat mòrbida (OM), utilitzant la Prova d'Avaluació Cognitiva de Mont-real (MoCA)(Nasreddine et al. 2005).
- Obesitat sarcopènica i apnea obstructiva de la son: l'obesitat té una associació ben establerta amb l'apnea obstructiva de la son (AOS). No obstant això, les investigacions que inclouen avaluacions diverses i objectives de la son i la composició corporal són escasses. Un estudi recent ha demostrat que la OS i no només l'obesitat es va associar amb AOS (Piovezan et al. 2019).

ABORDATGE TERAPÈUTIC DE L'OBESITAT SARCOPÈNICA

Hi ha molts factors que poden influir en la recuperació muscular i per tant, són molts els tractaments que es poden prescriure. Una de les estratègies terapèutiques més reconegudes és una correcta nutrició amb un aport calòric i proteic adequat, la

realització d'activitat física, així com l'administració de determinats aminoàcids específics. No obstant això, el tractament ideal o de consens no està definit per falta d'evidència científica (Bauer et al. 2013).

Els requeriments proteics recomanats són: 0,8-1g/kg pes/dia en adults sans, 1-1,2g/kg pes/dia en edat avançada i >1,2g/kg pes/dia en edat avançada amb patologies agudes o cròniques associades (Deutz et al. 2013). No obstant això, no hi ha dades respecte a obesitats mòrbides o extremes, amb o sense sarcopènia, respecte a la quantitat de proteïnes que s'ha d'administrar als pacients tan abans com després de la cirurgia bariàtrica.

Pel que fa al tipus de proteïna, es recomana el consum de proteïnes d'alt valor biològic com per exemple la leucina (Rooks et al. 2019). D'altra banda, han aparegut alguns estudis que avaluen l'eficàcia de la suplementació amb altres nutrients específics com el beta-hidroxil-butirat (metabòlit de la leucina), la vitamina D, els àcids grassos tipus omega-3 i la creatinina (Bauer et al. 2019). Tot i aquests estudis emergents, encara és poca l'evidència científica envers la suplementació i el tipus de proteïna a prescriure i per tant, calen més estudis en l'àmbit de la nutrició en el tractament de l'obesitat sarcopènica.

Referent a l'exercici físic, les últimes línies d'investigació suggereixen que els exercicis més recomanats per tal de disminuir l'efecte i l'avenç de la sarcopènia són els exercicis de resistència muscular, posteriorment complementats amb la realització d'exercici aeròbic en l'obesitat (Villareal et al. 2017; Trouwborst et al. 2018). En un estudi recent es va observar una millora en el rendiment físic i de qualitat de vida en aquell grup on es realitzava exercici combinat respecte al grup que només realitzava exercici de resistència i el grup que només tenia exercici aeròbic (Villareal et al. 2017). També es van veure augmentats paràmetres de força muscular i massa magra. No obstant això, encara hi ha poques dades sobre l'efecte de l'exercici físic en població amb OS i per tant encara falta realitzar estudis en poblacions joves.

1.5. TRACTAMENT DE LA OBESITAT

El tractament de l'obesitat, s'ha d'enfocar de manera integral amb diferents estratègies (dieta, exercici, modificació d'estils de vida, tractament farmacològic, cirurgia, endoscòpic, etc....) i sense limitar-se a un únic abordatge (SEEDO 2016; Lecube A et al. 2017).

TRACTAMENT DIETÈTIC

El tractament nutricional constitueix la base del tractament de la obesitat, ja sigui com a tractament únic o combinat amb qualsevol altre tractament (SEEDO 2016). Anteriorment es considerava que la obesitat consistia en un desequilibri entre la ingesta i el consum energètic, gràcies als estudis realitzats en els últims anys se sap que la obesitat és una patologia molt més complexa no només centrada en la ingesta de calories i la despesa.

Un dels principals objectius del tractament dietètic és la pèrdua del 5-10% del pes inicial per tal de poder contribuir a la disminució de l'impacte de les complicacions associades a la obesitat. Un altre objectiu important, és preservar la major quantitat de massa magra possible durant la pèrdua ponderal.

De forma esquemàtica, podem diferenciar dos tipus de modificacions dins d'un patró alimentari: modificacions de tipus quantitatiu, reduint les racions i per tant l'aportació energètica, les de tipus qualitatiu, variant la proporció de diferents nutrients, i les mixtes que combinen modificacions quantitatives i qualitatives

El maneig tradicional i l'habitualment recomanat a la majoria de les guies ha estat una dieta hipocalòrica equilibrada. Però existeixen moltes dietes i enfocaments nutricionals (SEEDO 2016; Lecube A et al. 2017; Freedman et al. 2001; Buckland et al. 2008; Gargallo et al. 2012; Gargallo et al. 2012). Dins dels diferents enfocaments podem citar els següents:

- Dietes hipocalòriques equilibrades: 45-55% hidrats de carboni, 15-35% proteïnes, 25-35% greixos i 20-40g de fibra

- Dietes molt baixes en calories (*VLCD: very low calory diet*)
- Dietes baixes o molt baixes en greixos
- Dietes riques en greixos i baixes en hidrats de carboni
- Dietes de baix índex glucèmic
- Dietes hiperproteiques
- Dejú intermitent
- Dieta Mediterrània

Cal esmenar també que hi ha dues maneres de calcular els requeriments energètics dels pacients que viuen amb obesitat. Per una banda tenim els mètodes predictius, que es basen en l'ús d'equacions fàcils d'emprar en la pràctica clínica habitual, es van desenvolupar a principis del segle passat. En tenim diverses: Harris-Benedict; equació de la Organització Mundial de la Salut; Mifflin-St. Jeor, entre d'altres (Schofield WN 1985; Cunningham JJ 2982; Harris JA et al. 1918; Mifflin MD et al. 1990).

D'altra banda, tenim el mètode per excel·lència per mesurar la despesa energètica, de la qual se'n coneixen 2 tipus: calorimetria directa, que consisteix en mesurar la calor que es desprèn d'un individu en una cambra aïllada. I la calorimetria indirecta (CI) que permet calcular la taxa d'oxidació de substrats a partir de la determinació d'intercanvi de gasos, i es pot aconseguir el valor de la despesa energètica en repòs (DER) (Schofield WN 1985; Obregón MJ 2007; Ravussin E et al. 1982).

EXERCICI FÍSIC

L'activitat física realitzada de forma regular i l'exercici físic són 2 components fonamentals per millorar el perfil metabòlic de les persones amb excés de pes. Cal diferenciar el significat de tots dos termes ja que sovint s'utilitzen sense distincions però són conceptes diferents.

L'activitat física és qualsevol moviment corporal produït pels músculs esquelètics i que

genera una despesa energètica afegida a la produïda pel metabolisme basal (Caspersen et al. 1985).

L'exercici físic és l'activitat física voluntària, planificada, estructurada i repetitiva, orientada cap a la millora o el manteniment de la condició física (Caspersen et al. 1985).

L'exercici físic és un component fonamental en el tractament de control del pes, que ha d'anar unit inexcusablement a un pla d'alimentació estructurat (Rubio et al. 2007; Salas-Salvadó et al. 2007; Lecube A et al. 2017) ja que la pràctica de l'exercici de forma aïllada com a tractament de l'obesitat no aconsegueix una pèrdua de pes adequada. Tot i això, quan un exercici físic moderat s'associa a la dieta hipocalòrica, es produeix una pèrdua ponderal més gran. A més, l'exercici permetrà modificar la composició corporal contribuint a una major pèrdua de greix corporal i a un manteniment i augment de la massa muscular, que realitzant exclusivament dieta es podria veure disminuïda.

A més, l'exercici físic té un gran impacte sobre el manteniment de la pèrdua de pes a llarg termini.

Cal remarcar que l'exercici físic haurà de ser prescrit pels professionals experts en l'àmbit i incorporat de forma progressiva en la rutina diària dels pacients que viuen amb obesitat.

TRACTAMENT FARMACOLÒGIC

S'ha demostrat que la combinació del tractament farmacològic amb la modificació d'hàbits, tant a nivell dietètic com d'exercici físic, resulta ser molt eficaç en la pèrdua de pes.

Els actuals coneixements sobre la fisiopatologia de la obesitat han permès el desenvolupament de noves molècules, algunes d'elles ja aprovades i altres en fase d'estudi, que podrien ocupar el buit existent entre les mesures higiènic-dietètiques i el tractament quirúrgic, obrint les portes a un futur amb més opcions de terapèutiques

per a la obesitat (Cignarella et al. 2021).

1.6. CIRURGIA BARIÀTRICA

La cirurgia bariàtrica (CB) és un tractament exitós per a l'obesitat mòrbida i condueix a una millora dràstica en les comorbiditats relacionades amb l'obesitat i la qualitat de vida.

El terme bariàtric està format etimològicament a partir de l'arrel grega *bars* 'pes' i *iatreia* 'tractament', 'curació'. Després de les primeres intervencions, realitzades el 1950, s'aconseguia la malabsorció de macronutrients en seccionar llargs fragments d'intestí prim. La derivació jejú-ileal va ser un dels procediments desenvolupats a aquesta època a Minnesota (EUA). Aquesta tècnica es va abandonar per comportar grans pèrdues de pes així com desnutrició proteicocalòrica.

Si la cirurgia bariàtrica tingués pare, aquest seria sens dubte el Dr. Edward E. Mason (1920 – 2020), de la Universitat d'Iowa (EUA), pioner i precursor de les tècniques de derivació gàstrica. Mason va observar que les dones sotmeses a gastrectomia parcial per malaltia ulcerosa perdien pes inicialment i mantenien aquesta pèrdua després de la intervenció. Aquestes observacions el van portar a idear una nova tècnica quirúrgica per a les pacients obeses: la derivació gàstrica (DG) (Masson 1967). El procediment consistia a crear una petita cambra gàstrica (15-30 cm³) connectada al jejú per un orifici de sortida estret més una derivació gastrointestinal (element malabsortiu), aconseguint així una reducció de la ingesta i certa malabsorció de nutrients. La tècnica va patir modificacions en les següents dècades, en què va passar a adoptar una Configuració a Y de Roux davant el Billroth II originari, per evitar el reflux, i és actualment la tècnica més realitzada a tot el món. A la darrera dècada del segle passat aquestes intervencions es van començar a realitzar per via laparoscòpica (Melissas 2008; Arterburn et al. 2014).

Les tècniques de cirurgia bariàtrica es poden classificar segons siguin de caràcter restrictiu, malabsortiu o mixtes. A continuació s'exposen les característiques principals de cada una.

Tècniques restrictives

Tenen com a objectiu limitar la ingesta d'aliments mitjançant la reducció de la cavitat gàstrica. Aquest tipus de tècniques estàn indicades principalment en pacients menors de 40 anys, amb escassa morbiditat associada, IMC menor de 45 kg/m² i patrons d'obesitat ginoide. És convenient que el pacient entengui les modificacions alimentàries que ha de seguir després de la cirurgia, així com acceptar la possibilitat de conversió a una altra tècnica més complexa en funció dels resultats.

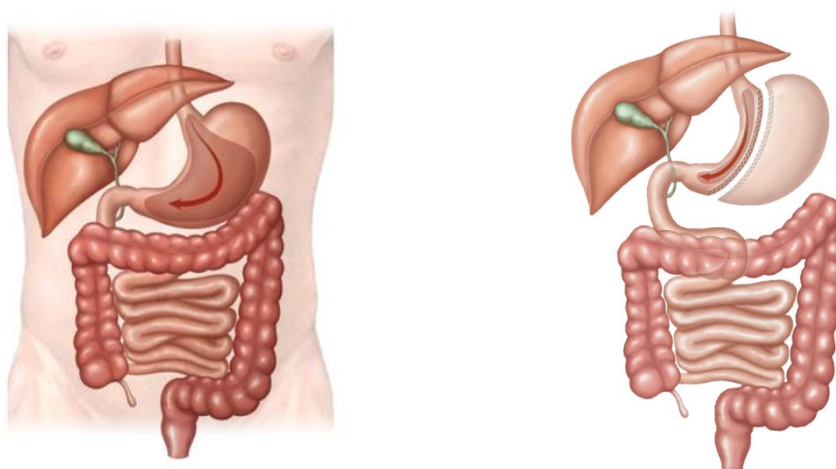


Figura 8. Anatomia normal vs gastrectomia vertical (GV). *Via web: starting over My bariatric surgery 2022*

- Gastrectomia vertical (GV) (sleeve gastrectomy, màniga gàstrica): consisteix a extirpar una gran part del fundus de l'estómac (70-80% del volum, deixant 150-200cm³ de capacitat) per convertir-lo en un tub d'aproximadament 2 cm de diàmetre des del càrdies fins al pílor.

La pèrdua de pes s'aconsegueix per la reducció tan important que es fa al volum de l'estómac, així que es considera una cirurgia restrictiva, encara que també es produeix una alteració en la secreció dels pèptids intestinals actius (ghrelina i leptina), encarregats de regular la sensació de gana.

- La gastrectomia tubular, màniga gàstrica o sleeve gàstric: consisteix a extirpar en forma vertical la porció esquerra de l'estómac i especialment el fundus gàstric (4/5). En aquests pacients queda, per tant, un estómac més petit –al voltant de 150 cm³ de capacitat–, però a més es redueix la gana en disminuir la concentració de ghrelina. És una cirurgia de poc risc i manté la continuïtat del estómac amb la resta de l'intestí, a diferència de la derivació gàstrica. Inicialment Gagner va proposar la realització d'una gastrectomia tubular, com a primer temps quirúrgic als pacients d'alt risc (superobesos amb patologia cardiopulmonar severa) amb l'objectiu de disminuir la mortalitat associada a la cruïlla duodenal en aquest grup de pacients. La realització de la “part gàstrica” de la cruïlla duodenal permetia al pacient reduir de forma significativa el seu pes i amb això les seves comorbiditats i risc quirúrgic. Transcorreguts 12-18 mesos i després de la pèrdua de pes inicial, es realitzava el segon temps de la cruïlla duodenal amb menys risc (Melissas 2008).

No obstant això, s'ha comprovat que en alguns casos, hi ha suficient pèrdua de pes només amb la part de resecció (gastrectomia tubular) i, amb un control adequat, s'aconsegueix mantenir-ne el pes al llarg del temps. Per això aquest procediment s'està utilitzant com una tècnica restrictiva i, si no dona tot el resultat esperat, es complementa amb la derivació gàstrica. Els resultats a llarg termini de la gastrectomia tubular encara estan en avaluació.

Tècniques malabsortives

L'objectiu és limitar l'absorció dels aliments ingerits, de manera que disminueix la quantitat de nutrients que passen a la circulació portal i es produeix l'eliminació fecal de la resta. Això s'aconsegueix mitjançant diferents circuits o derivacions al tub digestiu. La derivació jejú-ileal va ser la primera que es va realitzar (any), i encara que l'eficàcia era bona, els efectes secundaris a llarg termini eren nombrosos i transcendents.

Les complicacions més greus associades a aquest tipus de cirurgia són lesions

hepàtiques, insuficiència renal, trastorns electrolítics i dèficit de micronutrients. Actualment tècniques que impliquin malabsorció d'alt grau no s'han de fer a causa dels greus efectes secundaris associats (Melissas 2008).

Tècniques mixtes

Com el seu nom indica, combinen la reducció gàstrica amb algun tipus de derivació intestinal. D'aquesta manera es busca minimitzar les complicacions associades o els fracassos de cadascuna de les tècniques anteriors i obtenir millors resultats. Són les tècniques més utilitzades actualment.

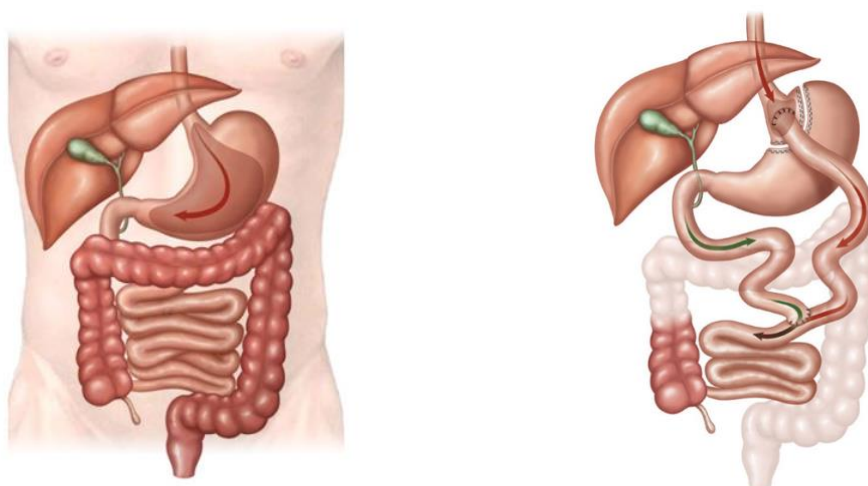


Figura 9. Anatomia normal vs bypass gàstric en Y-de-Roux (BGRY). *Via web: starting over My bariatric surgery 2022*

- Derivació gàstrica (bypass gàstric): associa un mecanisme restrictiu a un cert grau de malabsorció.

Consisteix a crear una petita càmera gàstrica (15-30 cm³ de capacitat), separada de la resta de l'estómac, a la qual es connecta la part distal del jejú, i una jejuno-jejunostomia a 50-150 cm de la unió gastrojejunal (derivació llarga).

L'anomenada derivació gàstrica distal (amb nansa comuna de 50-100 cm) afegeix un component malabsortiu que el situa a cavall entre les derivacions biliopancreàtiques (DBP) i la pròpia DG. És una tècnica indicada en el tractament quirúrgic de l'obesitat

mòrbida utilitzant la derivació curta fins a IMC de 45-50 unitats i la llarga al superobès. A partir d'IMC 55-60 unitats cal utilitzar una derivació distal o una DBP. En la majoria dels casos s'aconsegueix una disminució del 60-70% de l'excés de pes. La DG minimitza els vòmits a llarg termini, el risc de fistulització gastrogàstrica i la tendència dels pacients a menjar dolços. A més, per disminució als nivells de ghrelina els pacients mantenen una sacietat precoç, i gràcies a l'efecte de buidament tardà més de la meitat se senten menys atrets pels dolços. A llarg termini es tolera una dieta pràcticament normal, encara que amb racions més petites, sent la intolerància alimentària esporàdica i especialment a la carn (vedella) i la lactosa. L'abordatge laparoscòpic a les mans expertes redueix l'estada hospitalària a 2-3 dies, la taxa de reintervencions és menor del 3%, i les complicacions, escasses (principalment, fugides o obstruccions intestinals). Les principals causes de mortalitat postoperatòria són el tromboembolisme pulmonar, que afecta el 0,5-2% dels pacients intervinguts, i la dehiscència de sutura (0,5-1,5% en cirurgia oberta, 2-5% a la laparoscòpica). Les infeccions majors de la ferida quirúrgica succeeixen al 1-3% dels casos, podent aparèixer complicacions menors de tipus seroma o infecció lleu fins al 40% dels casos. Actualment no s'aconsella la colecistectomia profilàctica en aquesta intervenció ja que s'associa a un temps operatori més gran i a una estada hospitalària més perllongada (Melissas 2008).

MECANISMES RELACIONATS AMB LA PÈRDUA DE PES DESPRÉS DE LA CIRURGIA BARIÀTRICA

Les tècniques purament restrictives produeixen sacietat precoç, nàusees i, fins i tot, vòmits en cas d'excedir la capacitat gàstrica. La distensió esofàgica activa nervis aferents, estimulats per mecanoreceptors i neuropèptids com la substància P, inhibint la ingesta. Així mateix, la distensió del càrdies augmenta l'activitat de les àrees involucrades en la regulació de la gana.

Després de la realització d'una derivació gàstrica, l'absència del fre pilòric permet l'arribada ràpida d'aliments mal digerits (per absència d'àcid clorhídric, pepsina i els moviments gàstrics) a l'intestí prim, causant sacietat per efecte del quim i

mecanoreceptors. Així mateix, es produeixen canvis en els nivells dels pèptids intestinals (disminució de ghrelina i leptina, augment de pèptid YY i GLP-1), afavorint la disminució de la ingesta i la pèrdua de pes (Aylwin 2005). Curiosament, als pacients sotmesos a DBP s'ha constatat un descens en els nivells de ghrelina (Adami et al. 2004), mentre que l'augment de GLP-1 és més gran que en aquells en què es va realitzar DG. Això justaria la major millora en el control glucèmic en els pacients amb antecedents de DBP.

CIRURGIA BARIÀTRICA I SARCOPÈNIA

En l'actualitat, hi ha pocs estudis que avaluïn el paper de CB en OS. Alguns estudis van mostrar un efecte perjudicial de l'obesitat sarcopènica preoperatòria en els resultats de la cirurgia bariàtrica: major risc de fuga gàstrica després de la gastrectomia vertical (Gaillard et al. 2018) i un impacte negatiu de l'estructura muscular. Hi ha dades molt escasses sobre el paper de CB en l'evolució dels pacients amb OS en termes de pèrdua de pes i evolució de comorbiditats. Un estudi recent amb 69 pacients amb obesitat mòrbida que es van sotmetre a CB va mostrar taxes de remissió similars de les principals comorbiditats (DM2, AOS) en pacients amb i sense OS (Mastino et al. 2016). No obstant això, les dades sobre la massa muscular es van estimar utilitzant equacions matemàtiques, que podrien no proporcionar unes dades adequades. Vauris et al (2015) van identificar 2 fenotips de pacients després de la cirurgia bariàtrica: "recanvi muscular" i "pèrdua muscular". Els pacients amb menor pèrdua muscular van mostrar una millora més gran en la glucèmia als 3 mesos després de la cirurgia. Aquesta troballa dona suport un cop més a la interrelació entre la massa muscular i el perfil metabòlic. La pèrdua de massa de múscul esquelètic podria disminuir la despesa energètica i la taxa metabòlica basal i, per tant, podria tenir un paper en la pèrdua de pes i la recuperació després de la taxa de remissió i recaiguda de CB i DM2. El grup d'investigació en obesitat de l'Hospital Vall Hebron ha publicat prèviament un estudi sobre la utilitat d'una prova genètica altament sensible per predir la pèrdua de pes i la remissió de DM2 després de CB (Ciudin et al. 2019), que inclou diversos gens, alguns d'ells relacionats amb la despesa d'energia. Curiosament, en aquest estudi, els gens

que van explicar la pèrdua de pes després de CB van ser diferents dels que van explicar la remissió de DM2 després de CB. En aquest estudi anterior no es tenia en compte el paper de l'impacte de la massa muscular en la despesa d'energia i l'evolució de DM 2 i les interaccions amb els gens específics.

Avui en dia, no hi ha estudis fiables que avaluïn l'impacte de l'OS a la pèrdua de pes i l'evolució de les comorbiditats (DM2, deteriorament cognitiu i AOS) en pacients amb obesitat <60 anys després de la CB.

CAPÍTOL 2. LA RECERCA

2.1. HIPÒTESI DE LA RECERCA

La presència de sarcopènia en pacients amb obesitat mòrbida <60 anys tindria un paper important en les comorbiditats associades amb l'obesitat i la seva evolució després de la cirurgia bariàtrica (CB).

2.2. OBJECTIUS DE LA RECERCA

L'objectiu principal de l'estudi és explorar la prevalença de la sarcopènia en l'evolució dels pacients amb obesitat mòrbida <60 anys que se sotmeten a cirurgia bariàtrica.

Objectius específics:

1. Avaluar l'evolució de la massa muscular després de la cirurgia bariàtrica (BGYR).
2. Avaluar la relació entre la massa muscular, la pèrdua de pes i la seva evolució.
3. Avaluar si la utilització de fórmules nutricionals hidrolitzades i la realització d'exercici físic combinat permeten un millor manteniment de la massa muscular o millores en els paràmetres proteics relacionats amb el múscul.

2.3 METODOLOGIA

Estudi prospectiu: estudi de casos i controls que inclou 50 pacients amb obesitat mòrbida amb sarcopènia i 50 amb obesitat mòrbida sense sarcopènia.

Durada: 2 anys des de l'acompliment CB (BGYR). Els pacients seran avaluats a l'inici de l'estudi, 12 i 24 mesos després de la realització de la CB, com s'explica a continuació.

Criteris d'inclusió: a) subjectes amb obesitat mòrbida ($IMC > 35 \text{ kg} / \text{m}^2$ amb comorbiditats o $IMC > 40 \text{ kg} / \text{m}^2$); b) edat entre 18-60 anys; c) formulari de consentiment informat signat; d) complir criteris per a candidats a BGYR, e) tenir al menys una comorbiditat (DM2 i / o AOS).

Criteris d'exclusió: subjectes que no es poden sotmetre a DXA, BIA o US; b) presència d'altres condicions que poden afectar la massa muscular segons els criteris de l'investigador (per exemple: immobilització, miopaties, endocrinopatia com la malaltia de Cushing, etc.); c) patologia concomitant greu (cardiovascular, cerebrovascular, pulmonar, renal o neoplàsica) que pot limitar la participació en l'estudi segons els criteris de l'investigador; d) l'ús de medicaments que poden afectar la massa muscular (p. ex., corticosteroides, etc.); e) DM tipus 1 o DM tipus LADA; f) abús actiu de drogues o alcohol; g) malalties psiquiàtriques no controlades o trastorns alimentaris; h) pes > 160 kg (el límit per a la fiabilitat de DXA); i) qualsevol contraindicació per a cirurgia bariàtrica d'acord amb la Unitat d'Obesitat Mòrbida; j) realització d'una altra tècnica de cirurgia bariàtrica que no sigui BGYR; k) impossibilitat de realitzar les visites de seguiment durant al menys 2 anys després de la CB (per exemple: pacients d'una altra àrea geogràfica, etc.); l) contraindicació o falta de voluntat per participar en qualsevol dels procediments de l'estudi

Càlcul de la mida de la mostra: El càlcul de la mida de la mostra és difícil a causa de la manca de dades fiables sobre la prevalença de OS en pacients <60 anys d'edat, així com a la falta de dades sobre l'impacte de la OS en les comorbiditats relacionades amb l'obesitat en aquesta població. Planejo aquest estudi prospectiu com una comparació en l'evolució després de CB de pacients amb o sense OS pre CB, aparellat per gènere, edat i pre CB IMC, on el pacient serà el seu propi control durant els 12 i 24m. A més, inclouré només pacients que s'han de sotmetre a BGYR per obtenir una mostra més homogènia. A partir d'aquest disseny, considero que la mida de la mostra és suficient per al propòsit de l'estudi

L'estudi es dividirà en 3 tasques, que es realitzaran en paral·lel, d'acord amb els objectius del projecte:

Tasca 1: Avaluar l'evolució de la massa muscular després de la cirurgia bariàtrica (BGR)

Mètodes: Tots els pacients se sotmetran a l'inici, 12 i 24 mesos després de CB:

- Historial mèdic complet.
- Examen físic.
- Avaluació de la qualitat de vida (Qüestionari de salut EQ-5D validat en espanyol).
- Avaluació de la composició corporal DXA (DXA General Electric -ge Healthcare- model Prodigy Advance, programari encore versió 12.30).
- Prova d'agafada manual (model JAMAR).
- Prova de caminada de 6 minuts.
- BIA (Bodystat QuadScan 4000).
- US. al 50% de la longitud de la cuixa de l'extremitat dominant (ecografia ESAOTE).
- Tomografia axial computeritzada: interpretació d'imatges utilitzant un programari específic a nivell de la tercera vèrtebra lumbar.
- Anàlisi bioquímic, incloent paràmetres de massa muscular: TTR, proteïnes, CK, mioglobina.
- Qüestionari de qualitat de vida EQ-5D.
- Qüestionari específic per cirurgia bariàtrica B.A.R.O.S.

Variables:

- Mesures antropomètriques pes (kg), altura (m), IMC (kg / m^2), circumferència de cintura i coll (cm).
- Composició corporal avaluada per DXA: massa grassa (Kg), massa lliure de greix (Kg), massa de múscul esquelètic apendicular (Kg), índex de massa del múscul esquelètic apendicular (kg / m^2).
- Avaluació de la força de l'agafada amb un dinamòmetre manual (kg).
- Avaluació de la funció física amb la prova de caminada de 6 minuts (distància, velocitat)(m/s).

- Composició corporal avaluada per BIA (massa grassa (Kg), massa magra lliure de greix (kg), índex de massa grassa (Kg / m²), índex de massa lliure de greix (kg / m²), resistència (Ω), angle de fase (°).
- Paràmetres d'US: mesuraments realitzats en mode B amb transductor lineal de 8MHz, a el 50% de la longitud de la cuixa: àrea de secció transversal del recte femoral (RFCSA) mm² (una mitjana de tres mesuraments consecutives dins el 10%) ; angle del fascicle (°).
- Àrea de massa muscular esquelètica o MME (cm²), índex de massa muscular esquelètica o IMME (cm² / m²), àrea de massa de greix visceral (VFA) (cm²), greix subcutani (SFA) (cm²), índex de massa de greix visceral (VFI) (cm² / m²), greix subcutani (SFI) (cm² / m²), Unitats Hounsfield (UH).
- Paràmetres analítics.
- Score EQ-5D i B.A.R.O.S.

Tasca 2: Avaluar la relació entre la massa muscular, la pèrdua de pes i la seva evolució.

Mètodes: Tots els pacients se sotmetran a l'ínci, 12 i 24 mesos després de CB:

- Mesures antropomètriques pes (kg), altura (m), IMC (kg / m²), circumferència de cintura i coll (cm).
- Composició corporal avaluada per BIA (massa grassa (Kg), massa magra lliure de greix (kg), índex de massa grassa (Kg / m²), índex de massa lliure de greix (kg / m²), resistència (Ω), angle de fase (°).

Variables:

- Variables de composició corporal.
- Pes corporal previ, pes corporal posterior (kg).
- Pes total perdut (kg, %).
- Qualitat de la composició corporal.

Tasca 3: Avaluar si la utilització de fórmules nutricionals hidrolitzades i la realització d'exercici físic combinat permeten un millor manteniment de la massa muscular o millores en els paràmetres proteics relacionats amb el múscul.

Mètodes: Tots els pacients se sotmetran a l'inici, 12 i 24 mesos després de la CB:

- Extracció de mostres de sang per a l'anàlisi bioquímica utilitzant el laboratori clínic central del nostre hospital (Vall Hebron).
- Recollida de mostres salivals per a la determinació de cortisol lliure (Salivette®).
- Composició corporal avaluada per BIA (massa grassa (Kg), massa magra lliure de greix (kg), índex de massa grassa (Kg / m²), índex de massa lliure de greix (kg / m²), resistència (Ω), angle de fase (°).

Variables:

- Anàlisi bioquímica com a part de el protocol d'avaluació dins de la Unitat d'Obesitat Mòrbida, que inclou: glucosa, insulina, HOMA-IR (model homeostàtic per avaluar la resistència a la insulina), HBA1c, perfil lipídic, funció renal i hepàtica, TSH, T4 lliure, T3 lliure, cortisol salival, FSH, LH, testosterona.
- Variables de composició corporal.

Aspectes legals i ètics

Els estudis es duran a terme de conformitat amb les normes de bona pràctica clínica, de conformitat amb els principis de la Declaració de Hèlsinki i la legislació espanyola. El projecte va ser aprovat pel CEIC de l'Hospital de la Vall d'Hebron. Les dades personals del pacient que apareixen a la base de dades de l'estudi es tractaran d'acord amb totes les disposicions legals i les normatives vigents, prenent les mesures adequades per protegir-los i evitar l'accés a tercers no autoritzats. Se li proporcionarà el pacient un document de consentiment informat i un full d'informació amb els motius de l'estudi i els procediments en què se li proposa participar. La documentació generada es conservarà després de la seva finalització, per un període mínim de 25 anys.

Anàlisi estadístic

Per avaluar les diferències entre els grups, s'utilitzarà la prova de Chi-quadrat per a variables qualitatives i ANOVA seguida de proves post-hoc DMS per a variables quantitatives. Per a les correlacions es realitzarà la prova de correlació de Spearman i l'anàlisi de regressió. Significació acceptada a nivell de $p < 0,05$. La correcció de Bonferroni es farà servir per a comparacions múltiples. Regressió logística per predir les corbes ROC i la prova de Chi-quadrat per a la comparació de l'àrea ROC. Les anàlisis estadístiques es realitzaran amb el paquet estadístic SPSS 24.0.

CAPÍTOL 3. RESULTATS

3.1. ARTICLE I: EVALUATION OF RESTING ENERGY EXPENDITURE IN SUBJECTS WITH SEVERE OBESITY AND ITS EVOLUTION AFTER BARIATRIC SURGERY

Un dels principals determinants de la pèrdua de pes és la despesa energètica en repòs (DER). Tanmateix, les dades sobre DER són escasses en pacients amb obesitat severa ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$). La majoria dels estudis han utilitzat equacions per estimar la DER i no han emprat la calorimetria indirecta (CI) (considerat mètode de referència). A més, no hi ha dades fiables sobre l'impacte de la cirurgia bariàtrica (CB) en la DER.

Objectius: (a) Avaluar la DER en pacients amb obesitat severa; (b) comparar la DER mesurada per CI (DER_m) amb la calculada per equació de Mifflin St-Jeor (DER_e); (c) avaluar l'impacte de la CB en la DER i la relació amb l'evolució post-CB.

Material i mètodes: Estudi observacional d'un sol centre que inclou pacients consecutius amb obesitat severa reclutats entre gener de 2010 i desembre 2015, candidats a CB. DER_m es va determinar al inici del procés, 1 i 12 mesos després de la CB per CI, utilitzant un V_{màx.} del monitor metabòlic.

Fidilio, E., Comas, M., Giribés, M. et al. Evaluation of Resting Energy Expenditure in Subjects with Severe Obesity and Its Evolution After Bariatric Surgery. *OBES SURG* 31, 4347–4355 (2021). <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05578-5>



Evaluation of Resting Energy Expenditure in Subjects with Severe Obesity and Its Evolution After Bariatric Surgery

Enzamaría Fidilio^{1,2} & Marta Comas^{2,3} & Miguel Giribés² & Guillermo Cárdenas² & Ramón Vilallonga^{1,4} & Fiorella Palma² & Rosa Burgos Peláez^{1,2} & Rafael Simó^{1,2,5,6} & Andreea Ciudin^{1,2,5}

Received: 10 May 2021 / Revised: 28 June 2021 / Accepted: 30 June 2021 / Published online: 3 August 2021 #
The Author(s) 2021

Abstract

Purpose One major determinant of weight loss is resting energy expenditure (REE). However, data regarding REE is scarce in patients with severe obesity (SO)—BMI > 50 kg/m². Most studies used equation in order to estimate REE and not indirect calorimetry (IC) (gold standard). Additionally, there is no reliable data on the impact of bariatric surgery (BS) on REE.

Objectives (a) To evaluate the REE in patients with SO; (b) to compare REE measured by IC (mREE) to that calculated by Mifflin St-Jeor equation (eREE); (c) to evaluate the impact of BS on REE and the relationship with evolution post-BS.

Material and Methods Single-center observational study including consecutive patients with SO between January 2010 and December 2015, candidates for BS. mREE was determined at baseline, and 1 and 12 months post-BS by IC, using a Vmax metabolic monitor.

Results Thirty-nine patients were included: mean age 46.5 ± 11.77 years, 64.1% women. Preoperative mREE was 2320.38 ± 750.81 kcal/day. One month post-BS, the mREE significantly decreased (1537.6 ± 117.46 kcal/day, p = 0.023) and remained unchanged at 12 months (1526.00 ± 123.35 kcal/day; p = 0.682). Reduction in mREE after the BS was a predictor of reaching successful weight loss (nadir) and weight regain (5 years follow-up) (AUCROC of 0.841 (95% CI [0.655–0.909], p = 0.032) and AUCROC of 0.855 (95% CI [0.639–0.901]), p = 0.027, respectively). eREE was not valid to identify these changes.

Conclusion In patients with SO, a significant reduction of mREE occurs 1 month post-BS, unchanged at 12 months, representing the major conditioning of successful weight loss and maintenance post-BS.

Keywords Bariatric surgery . Severe obesity . Resting energy expenditure

Key Points

- Bariatric surgery impacts energy expenditure of patients with severe obesity.
- Significant reduction in energy expenditure occurs at least 1 month after bariatric surgery.
- The reduction in resting energy expenditure is a good predictor of weight regain.

* Rafael Simó
rafael.simo@vhir.org

* Andreea Ciudin
aciudin@vhebron.net

¹ Vall d'Hebron Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona (VHIR-UAB), Barcelona, Spain

² Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall Hebron, Pg Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

³ Universitat de Vic (UVic)- Human Nutrition and Dietetics, Vic, Spain

⁴ Bariatric and Metabolic Surgery Department, Hospital Universitari Vall Hebron, Barcelona, Spain

⁵ CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Instituto de Salud Carlos III, Barcelona, Spain

⁶ Diabetes Research and Metabolism Unit, Institut de Recerca Hospital Universitari Vall d'Hebron (VHIR), Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

Introduction

The physiology of weight gain and weight loss is complex, multifactorial, and by far to be completely elucidated. A recent systematic review identified 124 determinants of weight loss maintenance. Of those, reducing energy intake, increasing energy expenditure, and monitoring behaviors showed the strongest level of evidence [1]. One of the major determinants is the balance between energy intake and energy expenditure. Weight variations are associated with variations in total energy expenditure (TEE) [2]. TEE is influenced by factors such as age, gender, weight, body composition, diet, and physical activity [3]. TEE is defined as the amount of heat energy used by the human body for daily physiological functions and is divided into 3 main components: (a) resting energy expenditure (REE)—accounting for around 70% of TEE; (b) diet-induced thermogenesis (DIT); and (c) activity energy expenditure (AEE) [4].

Historically, several methods have been developed for assessing TEE. However, each approach has its advantages and disadvantages. If the purpose is to assess free-living TEE, doubly labelled water (DLW) is recommended. DLW provides information on TEE for a 4-20-day period, likely to reflect the normal energy requirement of individuals. DLW is proven to be safe and useful in all age groups and in several clinical settings. On the other hand, it is highly expensive, and proper equipment and specialized expertise are required to analyze isotope concentration in body fluids by mass spectrometry [5].

Direct calorimetry measures total heat loss from the body while the participant is isolated in a thermally controlled chamber. Although very accurate, it is unpractical for measuring TEE in a free-living population context. On the other hand, indirect calorimetry measures CO₂ production and VO₂ consumed in a controlled environment (closed-circuit) to calculate the amount of energy expended. It should be noted that if performed in a resting state, IC will allow the measurement of REE, which is not provided by other techniques. For this reason, IC is considered the gold standard for REE measure [4]. Additionally, the technique for REE measure is time-saving and requires minimal training, making it feasible and practical for study populations. Furthermore, in order to assess exercise metabolism, open-circuit portable indirect calorimetry techniques are more suitable. More recently, heart rate monitoring portable devices may be useful for assessment of physical activity rather than TEE. Finally, questionnaires of activity recall and motion sensors, such as pedometers and accelerometers, may have a role in evaluating interventions aimed at increasing physical activity; instead, its use to quantify REE is very limited [5].

Some data in the literature suggested that REE is increased in patients with morbid obesity [6]. Reliable data on REE in these cases is necessary to personalize calorie intake in order

to assure a safe and effective weight loss and, more importantly, weight maintenance after successful weight loss. Nevertheless, REE is calculated in the daily clinical practice by means of estimation equations. Although widely used in clinical settings, it should be noted that these equations were validated based on data from healthy normoweighted subjects. These estimations are not always accurate for REE in subjects with overweight or obesity [7]. Actual published evidence is reflecting great disparities between predicted and measured energy expenditure values in patients with obesity [8-10]. Additionally, at present, there is no reliable data regarding their accuracy in estimating REE in patients with severe obesity (SO).

Bariatric surgery (BS) has proven to be an effective treatment for obesity resulting in sustainable and substantial weight loss and improvement of related comorbidities [11]. Furthermore, BS was proven to be safe and effective in patients with SO at short-medium follow-up, representing the preferred treatment for obesity in these patients [12]. Some authors suggested that BS can modify the REE and have proposed that the greater long-term success of BS as a treatment for obesity could be partially explained by the effects of BS on REE [13]. Nevertheless, others have found no influence of REE on outcomes after BS, rather a compensatory adaptive thermogenesis mechanism that occurs in response to a decreased energy intake [14]. Whether the changes in REE after BS act as determinants of weight loss maintenance is still under investigation. One possible mechanism comes from evidence in rodents. In obese mice, bariatric surgery seems to increase brown adipose tissue activity postoperatively resulting in increased energy consumption and decreased respiratory exchange frequency. These effects deteriorated when mice experienced weight regain 8 weeks after surgery [15]. In humans, evidence supporting a “browning” of adipose tissue after BS is increasing. However, evidence in the literature is contradictory [16].

It should be noted that around 20-25% of patients that undergo BS do not achieve successful weight loss [17], or, more importantly, about 30-35% fail to maintain weight loss [18], experiencing significant weight regain starting from 3 years after the BS [19]. Additionally, weight loss is often less significant than would be expected for a given degree of caloric restriction or BS technique [20]. While it is clear that individuals differ in the susceptibility to weight loss (and their subsequent ability to sustain this lower body weight), robust predictors of response to a weight loss intervention remain unclear. Data regarding REE is very scarce in patients with SO, and practically there is no reliable data on the impact of BS on REE in this population [21].

On these bases, the aims of the present study were as follows: (a) to evaluate the REE in patients with SO by means of the gold standard method (IC); (b) to compare the values of the REE measured by IC (mREE) to the estimated value

calculated by equation (eREE); (c) to evaluate the impact of BS on the REE and the relationship with the evolution post-BS (in terms of weight loss, weight regain, and resolution of comorbidities).

Material and Methods

A single-center observational study including consecutive patients with SO and BMI >50 kg/m² attended the Morbid Obesity Unit of a third-level university hospital (Vall d'Hebron University Hospital) that had performed IC between January 2010 and December 2015. The study was approved by the Ethics Committee of our site and conducted following the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines and the statements of the Declaration of Helsinki. The patients signed the informed consent form prior to inclusion in the study.

All the patients underwent a complete medical history, anthropometric evaluation, and IC at baseline, 1 month, and 12 months after the BS.

Inclusion criteria: (a) signed informed consent; (b) age between 18 and 60 years (the limits for BS at our site); (c) BMI >50kg/m²; (d) eligible for BS according to the standard of care protocol at our site.

Exclusion criteria: (a) eating disorders; (b) endocrine disease or treatment with potential influence on the REE (egg: systemic corticosteroids, untreated hyper/hypothyroidism); (c) severe illness that can influence the outcomes; (d) unable to perform the follow-up visits post BS at our site; (e) other surgery than sleeve gastrectomy (SG) or Roux-en-Y gastric bypass (RYGB); (f) second-step BS or revision surgery.

Procedures and variables collected for the study:

Clinical and Anthropometric Variables

Collected at Baseline Age, gender, weight (kg), height (m), BMI (kg/m²), excess of body weight (EBW) (kg), presence of comorbidities related to obesity. Excess body weight (EBW) was defined as follows: actual weight – ideal body weight (IBW) based on BMI 25 kg/m².

Collected During Follow-up 1 Month, 12 Months, and 5 Years After the BS Weight (kg), BMI (kg/m²), percentage of excess of weight loss (%EWL), total weight loss (TWL), percentage of total weight loss (%TWL), and evolution of related comorbidities. Weight and BMI nadir were considered the minimum values reached after the BS; %EWL, TWL, and %TWL were calculated following standardized outcome reporting guidelines [22]. The post-BS weight regain was defined as a 10% regain of the minimal weight after BS, as previously described [23].

Energy Expenditure Determination (REE) Variables

Collected at baseline, 1 month, and 12 months after the BS:

Estimated Equations (eREE) Although the Harris-Benedict Equation (HBE) [24] is widely used in clinical practice, it appears to be less accurate when compared to the Mifflin-St Jeor equation (MSJ) in patients with obesity [13]. In this study, we used the Mifflin-St Jeor Equation (MSJ) [25]: $9.99 * \text{weight (kg)} + 6.25 * \text{height (cm)} - 4.92 * \text{age} + 166 * \text{sex (M = 1; F = 0)} - 161$.

Indirect Calorimetry (mREE) IC was performed in supine position, on a neutral environment, and after resting for at least 20 min, using a Vmax 29 (Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA) portable metabolic monitor, available at our site. After the resting period, 15-20 min of calorimetric data was collected. The first 5 min of data was excluded in all cases. The equipment was calibrated prior to each measurement. The patients were instructed to avoid stimulating drinks, cigarette smoking, and exercise 24 h prior to and to be fasting at least 8 h prior to the performance of IC. Oxygen consumption (VO₂), carbon dioxide production (VCO₂), respiratory quotient (RQ), and resting energy expenditure (mREE) are generated in the final report.

Statistical Analyses

IBM SPSS statistical software version 24 was used. Continuous variables are expressed as means ± standard deviation (SD) for normal distributed variables and median ± interquartile range (IQR) for non-normal distributed variables. Categorical variables are expressed with percentages. For differences between groups in continuous variables, Student's t test or U-Mann-Whitney test was used while χ^2 was used for categorical variables. For differences between 3 and more time points, repeated-measures ANOVA was used; if differences were found, a post hoc pairwise comparison was performed. Differences in weight loss rates at nadir and weight regain rates 5 years after surgery with predetermined definitions were explored using descriptive statistics. Correlation analysis was used to explore the associations between demographics (i.e., age, gender, and preoperative BMI), type of surgery (SG vs RYGB), presence of comorbidities, REE variables, and weight loss at nadir and weight regain 5 years after surgery according to the different definitions. Akaike Information Criterion (AIC)-based backward selection was used to remove insignificant terms from an initial model containing all the candidate predictors. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 39 patients with SO and BMI >50 kg/m² were included in the study as detailed in Figure 1. The baseline clinical and demographical characteristics of the patients are shown in Table 1. Measured REE was 2320.38 ± 750.81 kcal/day and significantly different to MSJ equation estimation (1994.44 ± 463.41 kcal/day, *p*= 0.035). Additionally, mREE directly correlated with initial weight; initial BMI and EW (0.792, 0.451, and 0.795 respectively *p* < 0.0001) indirectly correlated with age (-0.769, *p* < 0.0001). We found no difference in mREE between patients with or without associated comorbidities, including when stratified for number of comorbidities. As expected, mREE was significantly different among men and women. Measured REE was higher in men compared to that in women (2761.0±122.0 kcal/day vs. 1964.0 ±622.0 kcal/day, *p*<0.001).

One of the variables reported in the IC is the RQ (ratio of the amount of carbon dioxide produced to the amount of oxygen consumed), used to calculate rates of carbohydrate versus fat used to support energy metabolism. In this regard, when a molecule of glucose is metabolized, the RQ has a value of 1.0. Similarly, when one molecule of fat (tripalmitin) is completely metabolized, the RQ is 0.71 [26]. In our cohort, RQ-baseline was 0.81±0.1, suggesting a fat oxidation-prone metabolism. In this regard, we found a negative statistical significant correlation with initial

weight, initial BMI, and EW (*r* = -0.390, *p*= 0.01; *r* = -0.313, *p*= 0.05 and -0.423, *p*= 0.007, respectively)

Evolution After BS

As reflected by Figure 1, 31 patients underwent BS and at least 5 years of follow-up: 22.6% underwent RYGB and 77.4% underwent SG. As per protocol, the SG is the recommended technique in almost all of the patients with SO. The data at 5 years follow-up is shown in Table 2. Patients achieved the minimum weight after the BS (nadir) after a mean follow-up of 17.1 ± 4.8 months after the BS: weight 80.2±20.5 kg, BMI 33.2±10.5 kg/m². At this point, 87.01% (27/31) of the patients achieved >20%TWL and 80.6% (25/31) met a >50%EWL, regardless of the age, gender, or type of surgery.

At 5-year follow-up, weight was 94.37±24.67 kg and BMI 37.04±6.02 kg/m², significantly increased from nadir (*p*<0.001), representing a significant weight regain in 32.25% (10/31) of the patients.

Changes in REE After BS

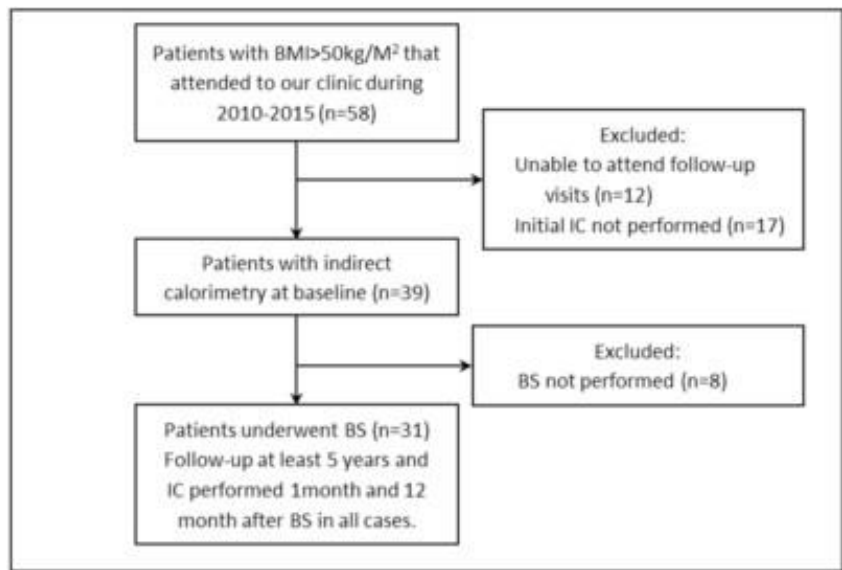
We found a significant reduction in mREE at least 1 month after the BS, achieving levels comparable to those of the Spanish population with normal weight [35], despite presenting BMI in morbid obesity range (BMI-1m after BS 45.67 ±3.80kg/m²). The mREE-12m remained significantly

Table 1 Baseline characteristics of patients with severe obesity

Demographics	n = 39	
Gender, females, % (n)	64.10 (25)	
Age (years), mean (SD)	46.5 ± 11.7	
Initial weight (kg), mean (SD)	149.3 ± 30.36	
BMI (kg/m ²), mean (SD)	56.2 ± 5.6	
EW (kg), Mean (SD)	83.1 ± 22.3	
Obesity-associated comorbidities		
Type 2 diabetes, % (n)	30.8 (12)	
Hypertension, % (n)	38.5 (15)	
Dyslipidemia, % (n)	17.9 (7)	
OSA, % (n)	Absent	20.5 (8)
	Mild	15.4 (6)
	Moderate	5.1 (2)
	Severe	59 (23)
Number of obesity-related comorbidities, % (n)	None	10.3 (4)
	1	17.9 (7)
	2	35.9 (14)
	3	20.5 (8)
	4	15.3 (6)

BMI body mass index, EW excess of weight, NAFLD non-alcoholic fatty liver disease, OSA obstructive sleep apnea

Fig. 1 Flowchart of the inclusion of the patients in the study. BMI, body mass index; BS, bariatric surgery; IC, indirect calorimetry; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SG, sleeve gastrectomy



BMI, Body mass index; BS, bariatric surgery; IC, indirect calorimetry; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SG, sleeve gastrectomy.

unchanged after the initial significant “drop-down” 1m after BS, while BMI-12m continued to significantly reduce ($36.13 \pm 6.06 \text{ kg/m}^2$, $p < 0.0001$). Figure 2 and Table 3 show the evolution of the IC parameters after the BS. We found no statistical significant differences among techniques in REE at any time point.

An inverse correlation was found between initial EW and mREE-1m and mREE-12m ($r = -0.714$, $p = 0.047$ and $r = -0.681$, $p = 0.014$, respectively). However, mREE-1m and mREE-12m did not correlate with any other weight-related variables (i.e., initial weight, 1m-weight, 1m-EW, nadir weight, nadir EW). An indirect correlation was observed

Table 2 Follow-up subgroup characteristics

N=31	Baseline	1-year FU	Nadir	5-years FU
Age (years)	50.44 ± 7.52			
Sex, females, % (n)	67.7 (21)			
Type of surgery, % (n)	SG 77.4 (24) RYGB 22.6 (7)			
Weight (kg)	135.98 ± 20.11 ^a	92.08 ± 23.22 ^a	88.35 ± 24.12 ^a	94.37 ± 24.67 ^a
BMI (kg/m ²)	53.66 ± 3.35 ^a	36.13 ± 6.06 ^a	34.60 ± 6.29 ^a	37.04 ± 6.02 ^a
EW (kg)	72.51 ± 11.98 ^a	27.61 ± 18.54 ^a	24.89 ± 18.54 ^a	30.91 ± 18.36 ^a
Comorbidities				
Type 2 diabetes, % (n)	45.2 (14)	6.4 (2)	6.4 (2)	19.3 (6)
Hypertension, % (n)	38.7 (12)	12.9 (4)	12.9 (4)	12.9 (4)
Dyslipidemia, % (n)	25.8 (8)	6.4 (2)	6.4 (2)	12.9 (4)
OSA, % (n)	Absent 45.2 (14) Mild 12.9 (4) Moderate 32.2 (10) Severe 12.9 (4)	61.3 (19) 32.2 (10) 6.4 (2) 0 (0)	61.3 (19) 32.2 (10) 6.4 (2) 0 (0)	51.6 (16) 22.5 (7) 12.9 (4) 6.4 (2)
Weight loss				
Percent of total weight loss (%TWL)		32.34 ± 12.06 ^a	35.13 ± 12.58 ^a	30.74 ± 12.49 ^a
%TWL > 20, % (n)		83.87 (26)	87.01 (27)	74.1 (23)
Percent excess weight loss (%EWL)		60.44 ± 20.76 ^a	65.67 ± 21.78 ^a	57.32 ± 21.58 ^a
%EWL > 50, % (n)		64.5 (20)	80.6 (25)	67.7 (21)

BMI body mass index, EW excess of weight, FU follow-up, OSA obstructive sleep apnea, RYGB Roux-en-Y gastric bypass, SG sleeve gastrectomy. Continuous variables expressed in mean ± SD.^a Repeated-measures ANOVA, $p < 0.001$

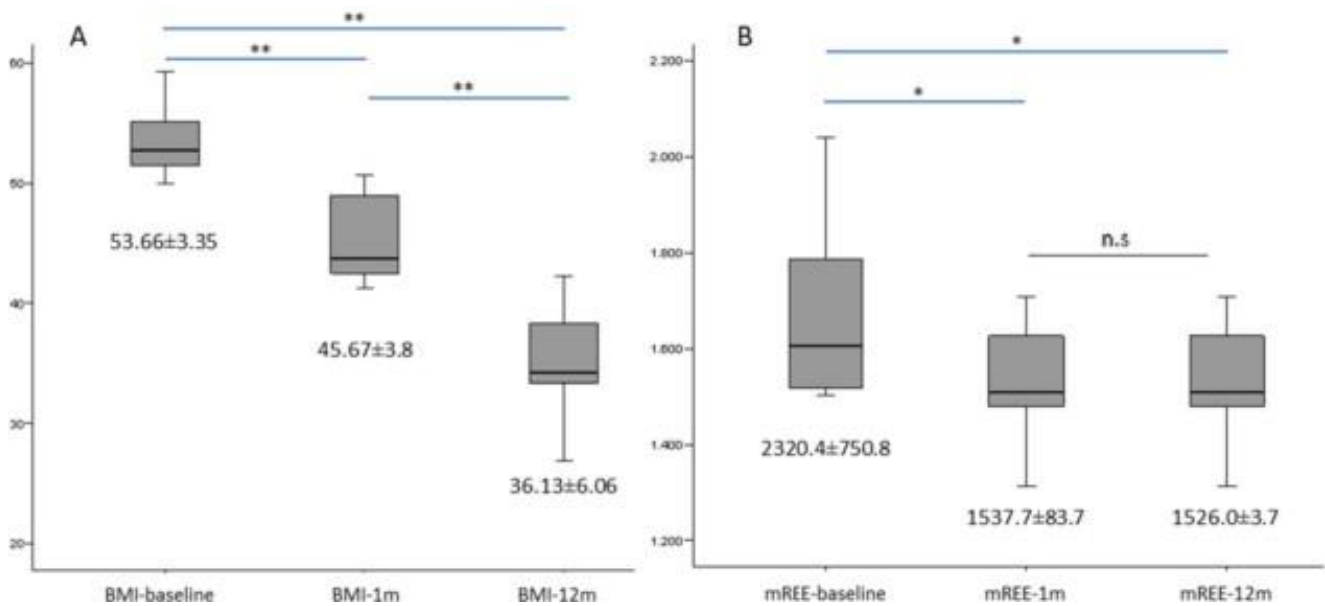


Figure 2 Changes in measured resting energy expenditure and body mass index before and after bariatric surgery. BMI, body mass index; mREE, measured resting energy expenditure; 1m, 1 month after bariatric surgery; 12m, 12 months after bariatric surgery. Repeated-

measures ANOVA for: A BMI and B mREE before and after BS, $p < 0.001$. Results after Bonferroni correction are indicated if significant differences were found. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

between mREE-1m and mREE-12m and RQ-1m and RQ-12m, respectively, but not with mREE and RQ at baseline.

Although we found a significant difference between gender at mREE-baseline, these differences were no longer significant after BS, while MSJ showed differences between gender in all three time points, as reflected by Table 4.

We found no significant pre-BS predictors of reduction in mREE at 1m and 12m follow-up, among age, gender, BS technique, and obesity-related comorbidities. These parameters neither were predictors of significant weight regain at 5 years follow-up. Interestingly, the reduction of mREE at 12 months (calculated as mREE-baseline - mREE-12m) was a significant predictor of the following: (A) poor nadir weight loss after BS (%EWL < 50%) and (B) weight regain at 5 years follow-up (AUCROC of 0.841 (95% CI [0.655-0.909]), $p = 0.032$) and AUCROC of 0.855 (95% CI [0.639-0.901]), $p = 0.027$, respectively) (Figure 3).

Discussion

In the present study, we showed for the first time that an early and significant reduction in the REE (evaluated by means of IC-gold standard method) occurs in patients with SO that undergo bariatric surgery, up to levels comparable to those of the normoweighted Spanish population [27], despite the fact that 1 month after BS, their BMI is still in morbid obesity range. Furthermore, in our study, we showed that the reduction in REE at 12 months after the BS was a good predictor of a “good” or “poor” response to BS (“good” defined as %EWL nadir > 50%) with a AUCROC of 0.841 (95% CI [0.655-0.909], $p = 0.032$) as well as for weight regain after 5 years of follow-up with an AUCROC of 0.855 (95% CI [0.639-0.901], $p = 0.027$). In other words, the greater the reduction in REE 1 year after BS, the less %EWL at nadir and the greater the weight regain after 5 years.

Table 3 Changes in energy metabolism

N=31	Baseline	1 month after BS	12 months after BS	p value †
mREE (kcal/day)	2320.4 ± 750.8 ^a	1537.7 ± 83.7 ^{a,b}	1526.0 ± 3.7 ^b	0.006
MSJ (kcal/day)	1994.4 ± 463.4 ^a	1789.1 ± 307.5 ^a	1551.1 ± 349.8 ^a	0.001
RQ (V_{CO_2}/V_{O_2})	0.81 ± 0.13	0.79 ± 0.08	0.81 ± 0.07	n.s.

mREE measured resting energy expenditure, MSJ Mifflin St-Jeor equation, RQ respiratory quotient, V_{O_2} oxygen consumption (ml/min^{-1}), V_{CO_2} carbon dioxide production (ml/min^{-1}). Continuous variables expressed in mean ± SD

†Repeated-measures ANOVA

^a Bonferroni correction $p < 0.005$

^b Bonferroni correction $p = n.s.$

Table 4 Differences among gender in mREE and MSJ across three time points

N=31		REE-baseline	REE-1m	REE-12m
mREE (kcal/day)	Female	1769.36 ±245.81 ^a	1529.45±100.74	1526.0±95.55 ^b
	Male	2561.0±449.40 ^a	1555.73±40.40 ^b	1548±72.32
MSJ (kcal/day)	Female	1778.36±97.92 ^a	1604.73±97.62 ^a	1393.91±107.31 ^{a,b}
	Male	2469.80 ±245.79 ^a	2194.80±177.32 ^{a,b}	1896.80±461.10a
RQ	Female	0.92±0.19 ^a	0.81±0.02	0.81±0.09
	Male	0.78±0.01 ^a	0.79±0.10	0.80±0.01

^a Significant difference between women and men p <0.05^b Significant difference between gender and mREE or MSJ p<0.05

As explained in the “Introduction,” at present there is no reliable data on basal REE in patients with SO. We found in the literature only one study [28] that used IC, to compare our results at baseline and showed similar results (mean REE 2262 ± 122 kcal/day in patients with BMI 56kg/m²). Most of the studies published so far in patients with obesity and most of the few studies that were reported on SO used an estimated value of REE by means of equations [20]. These equations were validated and calculated based on standard adults with normal weight [9]. They might not be adequate for patients with obesity, and in particular with SO, and at present this represents an important gap in the personalized management of these patients. A recent external validation of REE predictive equations reported that the accuracy of the formulas decreases going from normal weight to class 3 obesity [29]. Having a real characterization of the REE in this population is necessary in order to personalize the diet (in particular calorie intake) and to assure a safe and effective weight loss and,

more importantly, weight maintenance after successful weight loss, although compliance was shown to be limited in the case of long-lasting calorie-restriction intake [30].

In order to shed light on this gap, in our study, we compared the values of the REE estimated by the standard recommended equations and the gold standard method, the indirect calorimetry. We found that at baseline the MSJ equation significantly underestimated the REE when compared to the gold standard (IC) (1994.44 ± 463.41 vs 2320.4 ± 750.8, p=0.031). In exchange, after the BS, we found that the MSJ overestimated REE in males (2194.80±177.32 kcal/day vs 1555.73±40.40kcal/day, p<0.001), while in females showed no significant difference when compared to the REE measured by IC. Additionally, although we found a significant difference between gender at mREE-baseline, these differences were no longer significant after BS, while MSJ showed differences between gender in all three time points (baseline, 1m, and 12m). This is an interesting finding and highlights the

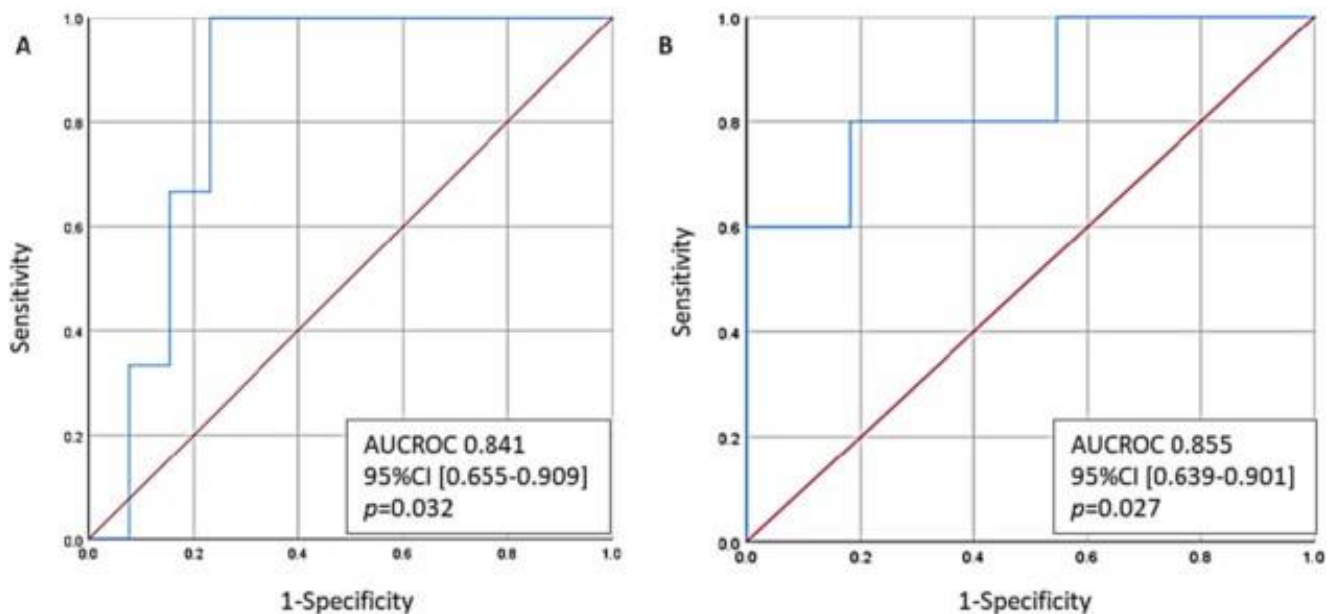


Figure 3 The predictive capacity of the reduction in mREE at 12 months from baseline for: A EWL<50% at nadir and B weight regain after 5 years follow-up

limitations of these equations that do not take into the account all the particularities of the patients with morbid obesity and in particular with SO. The MSJ estimates the REE by including the gender into the formula, but this formula was calculated using data from standard adults with normal weight and probably normal body composition [25]. A possible explanation of this overestimation of eREE in males after the BS is that the formula of the equation does not include data on the changes that occur in body composition, in particular muscle mass loss after the BS [31]. A significant reduction in muscle mass after the BS might explain the differences between the overestimated REE by equations and the real REE measured by IC.

Additionally, in our study, we found a significant reduction in mREE very early after the BS and 1 month and remained unchanged after 12 months, at similar levels with normoweighted Spanish population. Mean mREE-1m: 1537.67 ± 83.67 kcal/day, similar to the mREE of 1589 ± 312 kcal/day found by De la Cruz et al. in healthy individuals with normal weight in Spain [27]. Furthermore, the change in mREE from baseline to 12 months was a significant predictor of successful weight loss after BS and weight regain after 5 years follow-up (AUCROC of 0.841 (95%CI [0.655-0.909], $p=0.032$) and AUCROC of 0.855 (95% CI [0.639-0.901]), respectively), $p=0.027$, respectively). No other factor included in the analysis showed a significant predictive value of evolution after BS (age, gender, BS technique, obesity-related comorbidities). Moreover, we found no differences in REE between the two types of surgery performed at any time points. However, it should be noted that the study design was not powered to find these differences.

Additionally, an indirect correlation was observed between mREE-1m and mREE-12m and between RQ-1m and RQ-12m, but not with mREE and RQ at baseline. This finding suggests a metabolic adaptation after BS or a state of altered energy balance in the time points after surgery that can offer a partial explanation of the role of these changes in weight loss and weight regain after the BS. Metabolic adaptation (MA) is defined as the residual eREE after adjusting for changes in body composition and age [13]. Although a negative energy balance, whether due to a decrease in caloric intake or an increase in energy consumption, would result in weight loss, it has been proposed that the weight loss activates compensatory mechanisms that condition the decrease observed in REE after surgery [32]. Previous data in the literature suggested that a greater than predicted drop in mREE after an intervention induces a metabolic adaptation, independently of the fat-free mass [33]. These data, and data from our study, indicate that maybe significant changes in muscle mass that occur after BS can play a crucial role in the evolution of REE and evolution after the BS in terms of weight loss and maintenance.

Our study has several limitations: (A) REE alone was measured, rather than total energy expenditure, which includes

DIT and AEE. Although REE accounts for around 70% of total energy expenditure under normal circumstances, the changes in REE associated with weight loss parallel those in total energy expenditure [34]. (B) Lack of body composition evaluation and (C) evaluation of dietary intake.

Concluding Remarks The validated equations used widely in the clinical practice are not reliable for the REE estimation in patients with SO. We showed for the first time that in patients with SO, a significant reduction of the REE occurs at 1 month after the BS, remains unchanged at 12 months, and is the major conditioning of successful weight loss and maintenance after the BS. Further studies are needed in order to shed light on these data, and to explore the underlying mechanisms.

Declarations

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

Ethical Approval All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed Consent Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Varkevisser RDM, van Stralen MM, Kroeze W, et al. Determinants of weight loss maintenance: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2019;20:171-211.
2. Geisler C, Braun W, Pourhassan M, et al. Gender-specific associations in age-related changes in resting energy expenditure (REE) and MRI measured body composition in healthy Caucasians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71:941-6.
3. Haugen HA, Chan L-N, Li F. Indirect calorimetry: a practical guide for clinicians. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2007;22:377-88.
4. Compher C, Frankenfield D, Keim N, et al. Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2006;106:881-903.

5. Ainslie P, Reilly T, Westerterp K. Estimating human energy expenditure: a review of techniques with particular reference to doubly labelled water. *Sports Med Auckl NZ*. 2003;33:683-98.
6. Frankenfield D, Roth-Yousey L, Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc*. 2005;105:775-89.
7. Carrasco F et al. Energy expenditure and body composition in severe and morbid obese women after gastric bypass. *Rev Med Chil*. 2008;136:570-7.
8. Mika Horie L, González MC, Raslan M, et al. Resting energy expenditure in white and non-white severely obese women. *Nutr Hosp*. 2009;24:676-81.
9. Madden AM, Mulrooney HM, Shah S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2016;29:458-76.
10. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Study. *JAMA Surg*. 2018;153:427-34.
11. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The science of obesity management: an Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39:79-132.
12. Schwartz A, Doucet E. Relative changes in resting energy expenditure during weight loss: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2010;11:531-47.
13. Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Curr Obes Rep*. 2016;5:413-23.
14. Anker MS, von Haehling S, Anker SD. Bariatric surgery or intensive medical therapy for diabetes after 5 years. *N Engl J Med*. 2017;376:1996-7.
15. Chen Y, Yang J, Nie X, et al. Effects of bariatric surgery on change of brown adipocyte tissue and energy metabolism in obese mice. *Obes Surg*. 2018;28:820-30.
16. Adami GF, Carbone F, Montecucco F, et al. Adipose tissue composition in obesity and after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2019;29:3030-8.
17. Livhits M, Mercado C, Yermilov I, et al. Preoperative predictors of weight loss following bariatric surgery: systematic review. *Obes Surg*. 2012;22:70-89.
18. Karmali S, Brar B, Shi X, et al. Weight recidivism post-bariatric surgery: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23:1922-33.
19. Heymsfield SB, Harp JB, Reitman ML, et al. Why do obese patients not lose more weight when treated with low-calorie diets? A mechanistic perspective. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:346-54.
20. Kee A-L, Isenring E, Hickman I, et al. Resting energy expenditure of morbidly obese patients using indirect calorimetry: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012;13:753-65.
21. Flancbaum L, Choban PS, Bradley LR, et al. Changes in measured resting energy expenditure after Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity. *Surgery*. 1997;122:943-9.
22. Brethauer SA et al. Standardized outcomes reporting in metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2015;25:587-606.
23. Ciudin A, Fidilio E, Ortiz A, et al. Genetic testing to predict weight loss and diabetes remission and long-term sustainability after bariatric surgery: a pilot study. *J Clin Med*. 2019;8
24. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1918;4:370-3.
25. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr*. 1990;51:241-7.
26. Schoeller, D. A., Cook, C. M. & Raman, A. Energy expenditure: indirect calorimetry. in *Encyclopedia of Human Nutrition* 170-176 (Elsevier, 2013). doi:<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375083-9.00092-1>.
27. de la Cruz Marcos, S. PROPUESTA DE UNA NUEVA FÓRMULA DE ESTIMACIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO EN. *Nutr. Hosp*. 2346-2352 (2015) doi:<https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9680>.
28. Pereira JA, Lazarin MACT, Pareja JC, et al. Insulin resistance in nondiabetic morbidly obese patients: effect of bariatric surgery. *Obes Res*. 2003;11:1495-501.
29. Bedogni G, Bertoli S, Leone A, et al. External validation of equations to estimate resting energy expenditure in 14952 adults with overweight and obesity and 1948 adults with normal weight from Italy. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2019;38:457-64.
30. Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest*. 2021;131
31. Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, et al. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: a randomized control trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37:1154-62.
32. MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2015;16(Suppl 1):45-54.
33. Schwartz A, Kuk JL, Lamothe G, et al. Greater than predicted decrease in resting energy expenditure and weight loss: results from a systematic review. *Obes Silver Spring Md*. 2012;20:2307-10.
34. Heshka S, Yang MU, Wang J, et al. Weight loss and change in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:981-6.

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.2. ARTICLE II: THE IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON THE MUSCLE MASS IN PATIENTS WITH OBESITY: 2-YEAR FOLLOW-UP

La cirurgia bariàtrica (CB) indueix una pèrdua de pes significativa i sostinguda en pacients amb obesitat severa. Tanmateix, a part de reduir significativament el greix corporal, també es pot perdre la massa lliure de greix (MLG). Actualment, hi ha poques dades i força controvertides a la literatura sobre l'impacte de la CB en la MLG. En els darrers anys, la bioimpedància (BIA) ha sorgit com una prova fiable per avaluar la composició corporal i resulta fàcil d'utilitzar en la pràctica clínica diària.

Objectiu: avaluar l'impacte de la CB en la MLG, avaluat mitjançant BIA.

Material i mètodes: es tracta d'un estudi observacional prospectiu que inclou pacients reclutats de forma consecutiva a la consulta amb obesitat severa i que es van sotmetre a CB entre febrer de 2018 i febrer de 2019 al nostre centre. Al inici (previ a CB), 1, 6, 12 i 24 mesos després de la CB, tots els pacients es van sotmetre a un registre d'història clínica completa, avaluació física i antropomètrica i avaluació de la composició corporal mitjançant BIA (utilitzant Bodystat QuadScan4000®).

Martínez, M.C., Meli, E.F., Candia, F.P. et al. The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up. *OBES SURG* 32, 625–633 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05815-x>



The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up

Marta Comas Martínez^{1,2} · Enzamaría Fidilio Meli¹ · Fiorella Palmas Candia¹ · Francesca Filippi³ · Ramon Vilallonga⁴ · Efrain Cordero¹ · Irene Hernández¹ · Alba Zabalegui Eguinoa¹ · Rosa Burgos¹ · Anna Vila² · Rafael Simó^{1,4,5} · Andreea Ciudin^{1,4,5}

Received: 9 September 2021 / Revised: 11 November 2021 / Accepted: 14 November 2021 / Published online: 30 November 2021 © The Author(s) 2021

Abstract

Purpose Bariatric surgery (BS) induces a significant and sustained weight loss in patients with severe obesity (SO). Nevertheless, apart from significantly reducing body fat, fat-free mass (FFM) might also be lost. At present, there is little and controversial data in the literature regarding the impact of BS on FFM. In recent years, bioimpedance (BIA) has emerged as a reliable test to assess body composition easily to use in the daily clinical practice. On the bases, the aim of the present study is to evaluate the impact of BS on the FFM, evaluated by means of BIA.

Material and Methods This is a prospective, observational study, including consecutive patients with SO that underwent BS between February 2018 and February 2019 at our center. At baseline, 1, 6, 12, and 24 months after the BS, all the patients underwent complete medical history, physical and anthropometric evaluation, and body composition assessment by means of BIA (using Bodystat QuadScan4000®).

Results Eighty-five patients with SO were recruited, 72.9% females, aged 45.54 ± 9.98 years, pre-BS BMI 43.87 ± 6.52 kg/m². FFM significantly decreased continuously after BS at all timepoints. The loss of FFM 24 months post-BS accounted for approximately $21.71 \pm 13.9\%$ of the total weight loss, and was independent of BS technique or protein metabolism. Pre-BS HOMA-IR and FFM were independent predictors of FFM at 24 months.

Conclusions Significant and early loss of FFM in patients with SO that undergo BS was seen, not related to protein metabolism parameters or the BS technique used, suggesting an independent mechanism.

Keywords Morbid obesity · Fat-free mass, Bariatric surgery · Sarcopenic obesity

Key Points • Significant muscle loss occurs starting early after bariatric surgery.

- The muscle loss is independent on the bariatric surgery technique.
- The muscle mass is related to resting energy expenditure

* Rafael Simó
rafael.simo@vhir.org

* Andreea Ciudin
aciudin@vhebron.net

¹ Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Pg Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain

² Research Group M3O, Methodology, Methods, Models and Outcomes of Health and Social Sciences, Faculty

Introduction

The prevalence of obesity has increased worldwide over the last 50 years, reaching pandemic levels, in particular severe obesity (SO). Obesity represents a significant public health

of Health Sciences and Welfare, University of Vic - Central University of Catalonia, Barcelona, Spain

³ Clinical Pharmacology Department, University Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

⁴ Endocrine, Metabolic and Bariatric Unit, General Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, Spain

challenge, and it is associated with a significant economic burden on the health systems of developed countries, mainly due to the associated comorbidities, in particular type 2 diabetes (DM2) [1-3]. Additionally, the loss of muscle mass and/or function, also known as sarcopenia, was related to metabolic disorders, like DM2, aging, and poor quality of life. [4, 5]. Sarcopenic obesity (OS) is the combination of low muscle mass and strength with increased fat mass, and it has been associated with adverse health outcomes [6]. A recent meta-analysis found that the presence of OS was associated with a higher risk (OR 1.38, 95% CI [1.27-1.50]) of DM2 than with each condition separately (obesity or sarcopenia) [7]. The complete underlying mechanism is still unclear, but it seems that there is a bi-directional relationship, having as main factors chronic inflammation and insulin resistance (IR).

Physiologically, the maximum level of skeletal muscle mass and strength is reached between 30 and 50 years of age, and starting from this point, the muscle mass is decreasing as part of the aging process [8]. Nevertheless, several conditions can alter the physiological evolution of the muscle mass at earlier ages, such as associated obesity, rapid weight loss after diet, and physical inactivity.

The use of rapid weight-loss diets, such as very-low-calorie diet (VLCD), has been shown to have a significant weight loss effect and a significant impact on muscle mass reduction. The impact on muscle mass has been seen to be greater than the impact on fat mass [9].

Different methods are available to assess muscle mass and body composition such as bioimpedance analysis (BIA), dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). DXA is still considered the *gold standard* method in clinical practice and investigation—and used the diagnosis criteria EWGSOP2 for sarcopenia [10]. However, DXA is expensive, needs particular space, has subject-related limitations (maximum weight 160 kg), and provides only quantitative skeletal muscle mass evaluation. On the other hand, BIA is a relatively simple, quick, and non-expensive method for assessing body composition [11-13] and provides data on the muscle quantity and estimated quality.

Bariatric surgery (BS) is at present the most successful treatment for SO, in terms of significant and sustainable weight loss, leading to an important improvement in obesity-related comorbidities and quality of life [14]. At present, there is little and controversial data regarding the relationship between bariatric surgery and skeletal muscle mass. Furthermore, the data and the methods that were used in the different studies are heterogeneous (some used muscle mass estimation based on mathematical equations, while others use more direct methods) [15, 16].

On these bases, the aims of the present study were (a) to evaluate the impact of BS on FFM in patients with MO and (b) to explore biomarkers for FFM evolution after the BS.

Material and Methods

We performed a prospective, observational study, including patients with SO, consecutively attended at the Morbid Obesity Unit of our centre, that underwent BS between February 2018 and February 2019. The present study, part of the PREDIBAR trial (NCT 03784508), was approved by the local Ethics Committee (PR(AG)320/2018) and carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. All the patients signed the informed consent form before the inclusion in the study.

Inclusion criteria are as follows: (a) age between 18 and 60 years, (b) SO fulfilling criteria for BS according to our protocol (BMI > 40 kg/m² regardless of the comorbidities or BMI > 35 kg/m² with at least 1 comorbidity related to obesity), (c) previous accomplishment of the preoperative protocol for BS at our site, (d) written informed consent form.

Exclusion criteria are as follows: (a) patients undergoing evaluation for a second-step surgery; (b) unable to perform the post-BS follow-up at our site at least during 2 years; (c) subjects unable perform BIA (e.g. limb amputation, unwilling, and unable to fast for more than 8 hours); (d) presence of other conditions that can affect the muscle mass as per investigator criteria (e.g. immobilization, myopathies, and endocrinopathy such as Cushing disease); (e) severe concomitant pathology (cardiovascular, cerebrovascular, pulmonary, renal, or neoplastic) that can limit the participation in the study as per investigator criteria; (f) the use of drugs that can affect the muscle mass (e.g. corticosteroids); (g) active abuse of drugs or alcohol; (h) uncontrolled psychiatric illness or eating disorders.

All patients underwent baseline, at 1, 6, 12, and 24 months after the BS performance: complete medical history, physical, anthropometric, as per preoperative protocol for BS at our site. Additionally, biochemical analysis was performed including HbA1c, insulin levels, homeostatic model assessment for insulin resistance (HOMA-IR), and sensitive parameters from protein metabolism (transthyretin).

- HOMA-IR was calculated using the formula: $[\text{Fasting glucose (mmol/L)} * \text{fasting insulin (}\mu\text{UI/mL)}] / 22.5$
- BMI was calculated by the formula: $\text{weight (kg)} / \text{height (m}^2\text{)}$
- %Excess of weight loss (%EWL) was calculated by the formula: $(W \text{ (kg) initial} - W \text{ (kg) final}) / (W \text{ (kg) initial} - W \text{ (kg) ideal}) * 100$

- %Total weight loss (%TWL) was calculated by the formula: $(W \text{ (kg) initial} - W \text{ (kg) final}) / (W \text{ (kg) initial}) * 100$

Body muscle mass was evaluated by means of BIA [17]. The BIA device used in our study was Bodystat QuadScan4000®, a multi-frequency device. The measurement is performed by placing two electrodes on the wrist and hand and two electrodes on the foot and ankle on the same side of the body. BIA can be carried out both in the outpatient clinic and in the hospitalization floors since these devices can be transported easily [18]. The patients included in the study were asked to fulfil the standardized conditions to perform a BIA: avoid physical exercise the previous 8 h; fasting 6-8 h before the measurement, including water; have previously removed the hair from the limbs and all metal objects that may interfere with the measurement; if the patient wears a prosthesis or implant, the measurement is made on the opposite side [19].

The variables that were collected from the BIA evaluation were fat mass (FM) (kg), fat-free mass (FFM) (kg), fat-free mass index (FFMI) (kg/m^2), and phase angle (PA) ($^\circ$). The PA is considered an indicator of cellular integrity; it allows the interpretation of the capacity of the muscle cell to transmit the electrical stimulus produced by the BIA apparatus. Low PA values have been correlated with a worse prognosis and higher comorbidities [17] [20].

Statistical Analysis BM SPSS statistical software version 24 was used. Continuous variables are expressed as means \pm standard deviation (SD) for normal distributed variables and median \pm interquartile range (IQR) for non-normal distributed variables. Categorical variables are expressed with percentages. For differences between groups in continuous variables ANOVA, Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test was used while χ^2 was used for categorical variables. Spearman correlation and regression logistics analysis were used to explore the relation between different variables. A *p*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 90 consecutive patients with SO undergoing preoperative evaluation for BS at our site were recruited. Eighty-five patients underwent BS and had at least 24 months of follow-up at our site and were included in the study. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

Patients with DM2 were treated with diet (100%), metformin (90%), aGLP-1 (62.4%), iSGLT-2 (13.2%), iDPP4 (45.1%), and insulin (2.3%). For the calculation of HOMA-IR, the patients treated with insulin were excluded. The

Table 1 The baseline characteristics of the patients included in the study

<i>N</i>	85
Gender (females %)	62 (72.9%)
Age (years) mean \pm SD	45.54 \pm 3.38
Pre-BS BMI (kg/m^2) mean \pm SD	43.87 \pm 6.52
Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) (%)	48 (57%)
Sleeve gastrectomy (SG) (%)	36 (43%)
HbA1c (% DCCT) mean \pm SD	5.89 \pm 0.96
HOMA-IR mean \pm SD	6.13 \pm 4.26
Type 2 diabetes (%)	40 (47%)
Arterial hypertension (%)	37 (43.5%)
Hypercholesterolemia (%)	22 (25.9%)
Sleep apnea (%)	50 (58.8%)

BMI, body mass index; *BS*, bariatric surgery; *HOMA-IR*, homeostatic model assessment for insulin resistance; *HbA1c (% DCCT)*, glycated haemoglobin (% Diabetes Control and Complications Trial)

evolution of weight, body composition evaluated by BIA and biochemical analysis after BS, is shown in Table 2. All the patients presented remission of DM2, according to ADA guidelines [21] after the BS and was maintained at 24 months.

The FFM significantly decreased 1 month after the BS and continued to drop at 24 months. It should be noted that starting from 1 month until the end of the follow-up, FFM loss represented $> 20\%$ of the TWL (Table 2). FM also significantly decreased starting from 1 until 12 months after the BS. Between months 12 and 24 after the BS, FM stabilized and presented a slight tendency to increase, although without reaching statistical significance, as reflected by Fig. 1.

Additionally, basal metabolism rate (BMR), measured by BIA, significantly decreased 1 month after the BS compared to baseline and continued to decrease during the follow-up (Table 2). A positive correlation was found between FFM and the BMR at all timepoints, respectively. By contrast, FM showed no relation with the BMR as reflected by Fig. 2.

Regarding the two BS techniques that were used in the study (RYGB and SG), as expected, RYGB was associated with greater global EWL and TWL than SG. No significant differences were seen between the two techniques in terms of body composition and biochemical analysis (HOMA-IR and transthyretin), except for the PA that was significantly lower after the RYGB, as reflected by Table 2. We found significantly lower levels of PA after the BS in all patients, when compared to data in the literature from subjects with normal weight, of similar age and gender [22] (Table 3).

A multiple regression analysis, including variables as age, HbA1c levels, baseline FFM, baseline FM, baseline transthyretin, and HOMA-IR, was performed. We found that HOMA-IR and baseline FFM were the only independent

Table 2 Evolution after bariatric surgery

Parameters	Baseline			1 month after BS			6 months after BS			12 months after BS			24 months after BS		
	Global	RYGB	SG	Global	RYGB	SG	Global	RYGB	SG	Global	RYGB	SG	Global	RYGB	SG
Fat-free mass (kg)‡	66.47 ± 14.49	65.68 ± 4.09	66.61 ± 15.46	62.03 ± 12.84 ^a	62.12 ± 11.96	61.91 ± 14.11	58.94 ± 11.89 ^{a,b}	59.12 ± 11.18	58.68 ± 12.99	56.87 ± 12.60 ^{a,b,c}	56.37 ± 2.02	57.53 ± 13.53	55.48 ± 13.97 ^{a,b,c,e}	54.34 ± 15.04	55.66 ± 12.91
Fat mass (kg)‡	54.97 ± 15.86	52.84 ± 11.32	57.21 ± 19.92	46.42 ± 13.89 ^a	44.64 ± 11.42	48.79 ± 16.52	28.60 ± 12.68 ^{a,b}	26.27 ± 10.31	31.89 ± 14.97	23.68 ± 11.99 ^{a,b,c}	21.44 ± 9.77	26.64 ± 14.06	25.43 ± 8.89 ^{a,b,c}	24.39 ± 7.83	27.78 ± 0.23
Phase angle (°)‡	6.79 ± 0.86	6.79 ± 0.91	6.96 ± 0.74	6.26 ± 0.86 ^a	6.08 ± 0.84	6.57 ± 0.82 ^b	5.54 ± 0.78 ^{a,b}	5.39 ± 0.87	5.76 ± 0.59 ^b	5.68 ± 1.10 ^a	5.438 ± 1.04 ^h	5.86 ± 0.68 ^h	5.78 ± 0.96 ^d	5.63 ± 0.96	6.00 ± 0.94 ^h
Basal metabolism rate (kcal)‡	1960.51 ± 378.49	1928.49 ± 366.01	1984.25 ± 402.88	1838.84 ± 361.50 ^a	1838.4 ± 309.61	1799.6 ± 425.15	1777.33 ± 303.71 ^a	1767.83 ± 282.93	1790.74 ± 334.79	1726.68 ± 318.84 ^{a,b,c}	1707.05 ± 302.09	1752.61 ± 343.61	1722.86 ± 349.15 ^{a,b,c}	1712.05 ± 75.20	1727.06 ± 323.26
Fat-free mass loss from TWL (%)‡	NA	NA	NA	30.88 ± 20.74	29.56 ± 18.95	32.64 ± 23.06	26.46 ± 8.76 ^b	26.37 ± 10.06	26.58 ± 6.79	19.47 ± 12.63 ^{b,c}	19.98 ± 10.30	20.09 ± 15.19	21.71 ± 13.90 ^{e,f}	23.20 ± 9.96	20.94 ± 17.60
BMI (kg/m ²)‡	43.82 ± 6.35	42.47 ± 5.06 ^h	45.85 ± 7.78 ^h	38.43 ± 8.48 ^a	37.71 ± 4.84	40.45 ± 9.69	31.81 ± 5.92 ^{a,b}	30.38 ± 4.43 ^h	33.81 ± 7.14 ^h	29.47 ± 6.16 ^{a,b,c}	27.89 ± 4.42 ^h	31.57 ± 7.48 ^h	28.14 ± 8.51 ^{a,b}	25.75 ± 9.16 ^h	31.59 ± 6.26 ^h
%EWL‡	NA	NA	NA	24.25 ± 14.86	26.85 ± 11.58	20.78 ± 17.94	65.61 ± 22.03 ^b	69.59 ± 21.79 ^b	60.15 ± 21.48 ^h	79.80 ± 24.30 ^{b,c}	82.07 ± 25.14	75.31 ± 26.49	78.67 ± 26.98 ^{b,c,d}	82.29 ± 24.04 ^h	73.77 ± 30.59
%TWL‡	NA	NA	NA	10.15 ± 4.95	10.86 ± 3.46	9.20 ± 6.37	27.30 ± 6.34 ^b	28.46 ± 5.89 ^h	25.7 ± 6.66 ^h	33.84 ± 7.43 ^{b,c}	33.84 ± 7.46	31.58 ± 7.88	33.50 ± 9.57 ^{b,c,d}	34.39 ± 8.50 ^h	32.30 ± 11.01
HbA1c (% DCCT)	5.97 ± 1.10	6.01 ± 1.17	5.72 ± 0.53	5.69 ± 0.89 ^a	5.78 ± 1.09	5.57 ± 0.52	5.26 ± 0.47 ^{a,b}	5.26 ± 0.51	5.26 ± 0.43	5.32 ± 0.47 ^{a,b}	5.29 ± 0.48	5.32 ± 0.45	5.42 ± 0.64 ^{a,b}	5.40 ± 0.69	5.44 ± 0.57
HOMA-IR	6.31 ± 4.00	5.63 ± 3.34	6.85 ± 5.28	1.43 ± 0.48 ^a	1.45 ± 0.43	2.25 ± 0.92	1.68 ± 1.31 ^{a,b}	1.31 ± 0.64 ^h	2.13 ± 1.71 ^h	1.59 ± 1.15 ^{a,c}	1.16 ± 0.53 ^g	2.32 ± 1.83 ^g	1.69 ± 1.34 ^{a,d}	1.45 ± 1.34	1.92 ± 1.33
Transthyretin (mg/dl) (20-40)	23.65 ± 4.60	23.32 ± 4.92	23.97 ± 4.44	18.89 ± 4.58 ^a	18.89 ± 4.58 ^h	20.63 ± 3.13 ^h	19.86 ± 3.86 ^a	18.54 ± 4.13 ^g	21.36 ± 2.93 ^g	22.56 ± 3.64 ^{a,b,c}	21.59 ± 3.86	23.63 ± 3.12	25.24 ± 4.66 ^{a,b,c,d}	24.24 ± 5.07	26.47 ± 3.89
Albumin (g/dl) (3.5-5.2)	4.14 ± 0.51	4.20 ± 0.21	4.16 ± 0.26	4.22 ± 0.30	4.19 ± 0.22	4.25 ± 0.38	4.08 ± 0.28 ^b	4.06 ± 0.26	4.10 ± 0.29	4.06 ± 0.46	4.03 ± 0.60	4.09 ± 0.24	5.22 ± 5.99	6.07 ± 8.01	4.17 ± 0.28
FFMI (kg/m ²)‡	23.79 ± 3.2	23.19 ± 2.74	24.61 ± 3.64	22.30 ± 2.85 ^a	21.83 ± 2.39	22.93 ± 3.31	21.30 ± 2.63 ^{a,b}	20.88 ± 2.22	21.90 ± 3.05	20.75 ± 2.98 ^{a,b,c}	20.12 ± 2.55	21.57 ± 3.33	20.20 ± 3.33 ^{a,b,c,d}	19.54 ± 2.71	21.04 ± 3.87

BS, bariatric surgery; BMI, body mass index; EWL, excess of weight loss; TWL, total weight loss; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; HbA1c, glycated haemoglobin; FFMI, fat-free mass index

^aSignificantly different with respect to baseline at $p < 0.001$

^bSignificantly different with respect to 1 month at $p < 0.001$

^cSignificantly different with respect to 6 months at $p < 0.001$

^dSignificantly different with respect to 12 months at $p < 0.001$

^eSignificantly different with respect to 12 months at $p < 0.05$

^fSignificantly different with respect to 1 month at $p < 0.05$

^gSignificantly different between bariatric surgery techniques at $p < 0.001$

^hSignificantly different between bariatric surgery techniques at $p < 0.05$

‡Repeated measures ANOVA, $p < 0.05$

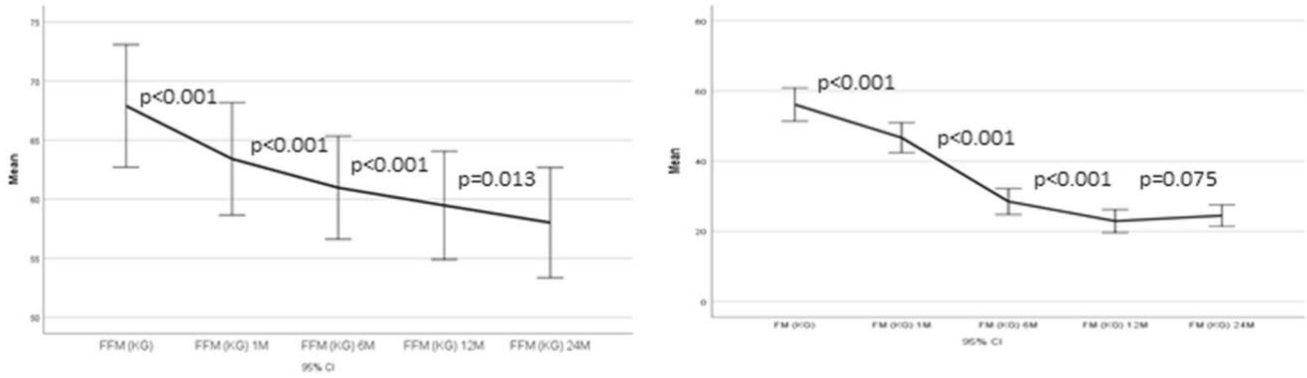


Fig. 1 Evolution of the FFM and FM during 24-month follow-up. FFM fat-free mass, FM fat mass, M months—reviewer 2

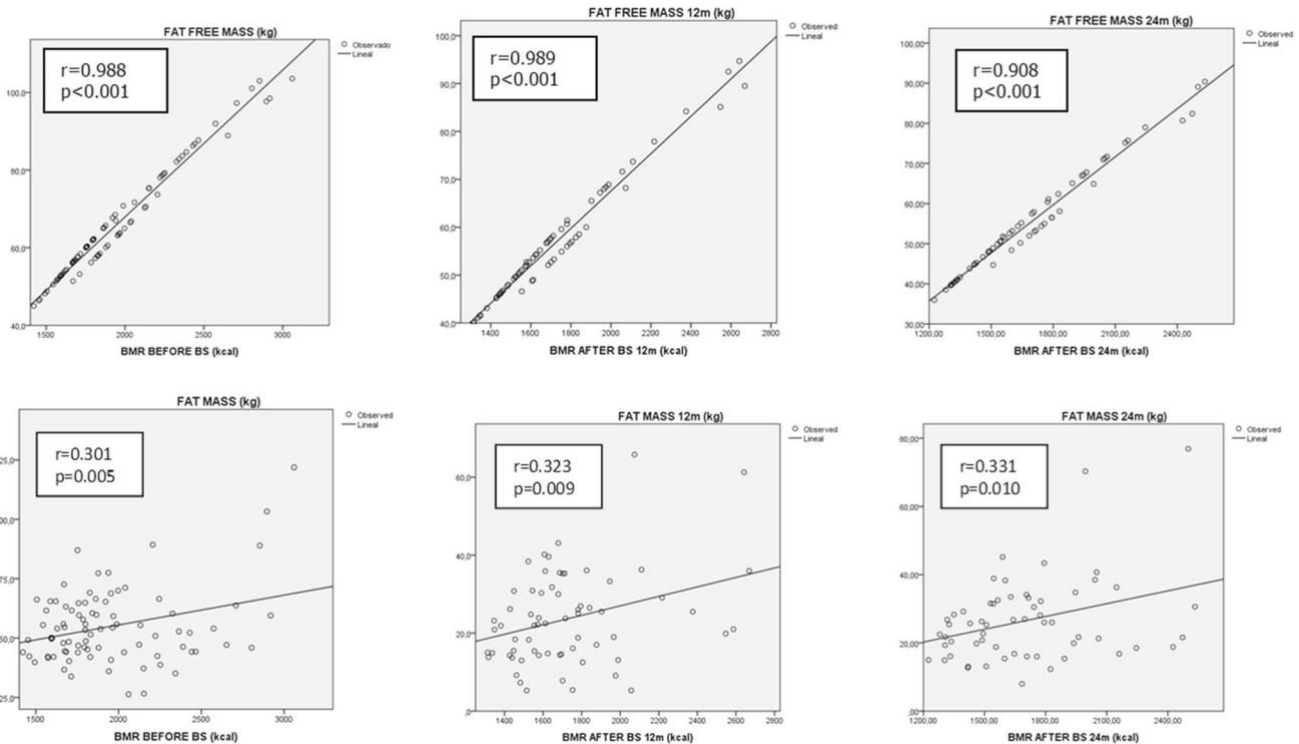


Fig. 2 Correlation between basal metabolism rate and body composition. BMR basal metabolism rate, BS bariatric surgery

predictors of FFM at 24 months after the BS as reflected by Table 4.

Discussion

We showed in the present study that BS induces a significant and early loss of FFM after the BS, independent of protein metabolism, without significant differences between the BS techniques (RYGB and SG). In our study, BMI stabilized after 12 months post-BS. In exchange, body composition showed different profiles between 12 and 24 months: FFM

continued to significantly drop while FM presented a tendency to increase, confirming the actual data in the literature [23-25] regarding the lack of precision of BMI to properly monitor the evolution after the BS.

Recently, our group showed that BS induces a significant reduction in basal metabolism rate starting 1 month after the BS in patients with extreme obesity that was associated with weight regain at 5-year follow-up [26]. It should be noted that in the study performed by Fidilio et al. [26], the BMR was measured by means of indirect calorimetry in patients with extreme obesity (BMI > 50 kg/m²) and study of body composition was not performed. In the present study, we

Table 3 The BS impact on the Phase angle levels in all patients

	Baseline	1 month	6 month	12 months	24 months	Normal values [22]	<i>p</i> ‡
Females							
18–20 years	7.86 ± 1.06	6.46 ± 0.3 ^a	6.25 ± 0.59 ^{a,b}	6.15 ± 0.6 ^{a,b,c}	6.13 ± 0.38 ^{a,b,c,d}	7.04 ± 0.85	0.001
21–29 years	7.4 ± 0.74	6.14 ± 0.85 ^a	5.80 ± 0.55 ^{a,b}	5.9 ± 0.76 ^{a,b,c}	5.68 ± 0.53 ^{a,b,c,d}	6.98 ± 0.92	0.0021
30–39 years	6.6 ± 0.59	5.96 ± 0.76 ^a	5.39 ± 0.66 ^{a,b}	5.15 ± 0.77 ^{a,b,c}	5.07 ± 0.80 ^{a,b,c,d}	6.91 ± 0.85	< 0.001
40–49 years	6.12 ± 0.9	5.7 ± 0.12 ^a	4.89 ± 0.85 ^{a,b}	4.85 ± 1.04 ^{a,b,c}	5.07 ± 0.16 ^{a,b,c,d}	6.87 ± 0.84	< 0.001
Males							
18–20 years	NA	NA	NA	NA	NA	7.9 ± 0.47	NA
21–29 years	7.7 ± 0.3	7.3 ± 1.12 ^a	7.05 ± 0.3 ^{a,b}	7.15 ± 0.4 ^{a,b,c}	6.35 ± 0.91 ^{a,b,c,d}	8.02 ± 0.75	< 0.001
30–39 years	7 ± 0.56	6.7 ± 0.01 ^a	6.45 ± 1.47 ^{a,b}	6.25 ± 0.75 ^{a,b,c}	6.14 ± 0.54 ^{a,b,c,d}	8.01 ± 0.85	< 0.001
40–49 years	6.75 ± 0.79	6.85 ± 0.46 ^a	5.63 ± 0.68 ^{a,b}	5.58 ± 0.61 ^{a,b,c}	5.73 ± 0.70 ^{a,b,c,d}	7.76 ± 0.85	< 0.001

^aSignificantly different respect to baseline at $p < 0.001$; ^bsignificantly different with respect to 1 month at $p < 0.001$; ^csignificantly different with respect to 6 months at $p < 0.001$; ^dsignificantly different with respect to 12 months at $p < 0.001$; ‡repeated measures ANOVA, $p < 0.05$

Table 4 Independent parameters related to the FFM at 24 months after the BS

Model	Unstandardized coefficients		Standardized coefficients	<i>t</i>	Sig.	95.0% confidence interval for B		Collinearity statistics	
	<i>B</i>	Std. error				Lower bound	Upper bound	Tolerance	VIF
			Beta						
1 (constant)	− 8.750	8.300		− 1.054	.300	− 25.725	8.225		
Age	.009	.076	.006	.116	.908	− .147	.164	.884	1.131
FFM (kg)	.843	.047	.933	17.966	.000	.747	.939	.813	1.230
Transthyretin before	− .024	.145	− .008	− .162	.872	− .320	.273	.812	1.231
HOMA-IR	.409	.192	.102	2.132	.042	.017	.802	.966	1.036
HbA1c levels	.800	.610	.065	1.313	.200	− .447	2.048	.891	1.122
FM (kg)	.041	.056	.040	.722	.476	− .075	.729	.729	1.371

^aDependent variable FFM (kg) 24 months

FFM fat-free mass, FM fat mass, M months

found also a significant and early reduction in BMR starting 1 month after the BS, although measured by BIA that was significantly correlated with FFM at all timepoints and showed no relation with the FM. These findings suggest the role of FFM in the weight homeostasis and metabolism and point out to the importance of centring the attention on the FFM and a more personalized approach of patients with obesity that are proposed for weight loss interventions. Nevertheless, at present, there is no data in large cohorts of patients on the role of the FFM in the evolution after weight loss interventions, since body composition is not usually taken into consideration in the daily clinical practice. This fact represents an important gap in the management of the patients with obesity that urgently needs to be filled.

Additionally, there is very scarce data regarding the impact of BS on the FFM evolution. Vaurs et al. [16] identified two phenotypes of FFM evolution after BS and defined as “muscle spare” = FFM < 15% of TWL and “muscle loss”

= FFM > 15% of TWL. In our study, we found reduction in FFT > 20% of TWL at all timepoints, reaching 25% after 24 months, independently of the BS technique (RYGB or SG) which according to present published data is considered significant muscle loss.

Besides FFM and FM parameters that are usually evaluated in body composition studies, recently, a new parameter has emerged as a more sensitive biomarker of muscle mass, in particular quality: the phase angle (PA) [27]. PA makes possible to interpret the muscle cell’s capacity to transmit the electrical current produced by the BIA device according to the cell’s quality. PA is an attractive index, because it is independent of body weight and was associated with poor health outcomes, quality of life, and mortality [28]. It should be noted that at present, there is very few data in the literature regarding PA normal cut-offs. Most of the studies were performed including patients in a critical state in the intensive care units or with cancer, showing levels around

4–5° [28, 29]. In a study of 1967 healthy subjects from the USA, the PA of age-matched individuals was $6.96^\circ \pm 1.10^\circ$ for males and $5.97^\circ \pm 0.83^\circ$ for females [30]. A larger study published by Bosy-Westphal et al. [22], including data from 210,000 healthy German individuals, proposed the cut-off for PA of $6.01^\circ \pm 0.75^\circ$ for males and $5.59^\circ \pm 0.72^\circ$ for females, with tenth percentile values of 5.14 and 4.79, respectively. A value below this cut-off is considered sarcopenia and low muscle mass and also quality. It should be noted that none of these studies included patients with obesity or overweight.

At present, there is no data regarding the PA in subjects with obesity and/or the impact of BS on the muscle quality evaluated by this parameter. As reflected by Table 3 from the results, in our study, we found PA levels at baseline comparable to those reported in the German study [22], although slightly lower. Nevertheless, our study was not designed to evaluate sarcopenia pre-BS and we cannot make any hypothesis on the pre-BS FFM status of our patients. Actually, at present, this point represents another important gap in the management of the patients with obesity, since there is no reliable data regarding the prevalence of sarcopenia in these subjects, especially the younger ones that are usually candidates for BS. Application of different criteria to identify sarcopenia associated to obesity may therefore currently lead to substantially and clinically unacceptable variable prevalence levels (ranged from 8 to over 50%) due the heterogeneity in the methods that were used [6]. In order to fill this gap further, large case control studies are needed in order to dispose of reliable data. In exchange, the PA was significantly lower after the BS at all timepoints compared to baseline and significantly below the normal cut-off for both females and males proposed by Bosy-Westphal et al. [22], suggesting sarcopenia. Furthermore, PA was significantly lower in the patients that underwent BYGR, despite similar FFM with SG, suggesting that RYBG might have a greater impact on the muscle quality after the BS.

As reflected by the logistic regression analysis, the important loss of FFM after the BS was independent of the age, gender, protein metabolism, or BS techniques. The only parameters associated with the FFM at 24 months after the BS in our study were pre-BS FFM and pre-BS HOMA-IR, suggesting that pre-BS conditions have an important influence on the evolution after the BS. Previous data in the literature showed that insulin resistance (IR) has an indirect relationship with the muscle mass in humans [31]. From a mechanistic point of view, interestingly, in murine models, Ostler et al. [32] demonstrated that IR, in a context of leptin signalling impairment and inflammation (that are also present in humans with obesity), induces a significant decrease in muscle size and quality. Additionally, another study in murine models performed by Wang et al. [33] showed that IR causes muscle protein degradation. Furthermore, in

the same study, treatment with rosiglitazone (a drug that decreases IR) induced only a partial recovery of the muscle mass and the authors hypothesized that maybe because it did not interfere with protein synthesis.

These previous data in murine models explain our findings in the present study. Pre-BS IR might have altered the muscle mass quantity and quality and the impact of significant rapid metabolic and body weight changes induced by the BS have led to a significant and continued muscle mass loss. Furthermore, as seen in the murine model [33], the muscle mass was not recovered after the normalization of the IR. We observed the same evolution in our study, where the FFM continued to drop out at 24 months even if the HOMA-IR normalized after the first month and remained within normal limits for Spanish population [34] during the follow-up. Our findings suggest that the mechanisms of significant muscle mass loss after BS seem independent on the BS techniques or protein metabolism parameters, like transthyretin, but are far from being elucidated. This is the first study that shows a significant FFM loss after BS maintained after 24 months, having independent predictors pre-BS FFM and IR. The main limitations of our study are the lack of a control group of subjects with normal weight and the sample size. Nevertheless, the patients represented their own control and the study was aimed to evaluate the evolution during follow-up. For this reason, we consider that the main limitations had no significant impact on the results.

These findings point to the urgent need to take into consideration changing the actual clinical guidelines for the management of patients with obesity, especially those that are candidate for BS, by incorporating body composition studies (both quantitative and qualitative) in the routinary preoperative and follow-up evaluations. BIA is a rapid, reliable, repeatable, and non-expensive test that can be easily implemented in the daily clinical practice, as part of the evaluation of patients with obesity. This action will allow to implement more personalized approach, and design-specific physical exercises, diet, and pharmacological therapy aimed at improving the pre-BS muscle mass and insulin resistance.

Conclusions

There is a significant and early loss of FFM in patients with SO who undergo BS, which is not related to the parameters of protein metabolism or the surgical technique used, suggesting the existence of an independent mechanism.

Author Contribution Conceptualization, A.C.; methodology, A.C., M.C., A.V.; software, M.C., E.F.; validation, A.C. and R.S.; formal analysis, M.C., E.F., A.C.; investigation, M.C., E.F., F.P., F.F., R.V., E.C., I.H., R.B., A.Z., A.V.; resources, A.C., R.B., R.V.; data curation, M.C., E.F., A.C.; writing—original draft preparation, M.C.;

writing—review and editing, A.C., R.S.; visualization, A.C., R.S., A.C.; supervision, A.C.; project administration, A.C.; funding acquisition: A.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding Open Access Funding provided by Universitat Autònoma de Barcelona. This study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, PI20/01806). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Declarations

Conflict of Interest The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Stensel D. Obesity and diabetes. *Exerc Physiol Spec Popul.* 2008;13(2):21-49.
2. McFarlane SI. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep Med Disord Int J.* 2018;2(3):52-8.
3. Kahn BB, Flier JS. On diabetes: insulin resistance Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4):473-81.
4. Son JW, Lee SS, Kim SR, Yoo SJ, Cha BY, Son HY, et al. Low muscle mass and risk of type 2 diabetes in middle-aged and older adults: findings from the KoGES. *Diabetologia.* 2017;60(5):865-72.
5. Janssen I, Ross R. Linking age-related changes in skeletal muscle mass and composition with metabolism and disease. *J Nutr Heal Aging.* 2005;9(6):408-19.
6. Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with class II/III obesity using different diagnostic criteria. *J Nutr Metab.* 2017;2017.
7. Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El MD, El GM. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes.* 2019;10(5):311-23.
8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31.
9. Sivakumar J, Chong L, Ward S, Sutherland TR, Read M, Hii MW. Body composition changes following a very-low-calorie pre-operative diet in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2020;30(1):119-26.
10. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michiel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Maurits Vandewoude MZ. Sarcopenia: consenso europeo sobre su definición y diagnóstico. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-23.
11. Pateyjohns IR, Brinkworth GD, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM. Comparison of three bioelectrical impedance methods with DXA in overweight and obese men. *Obesity.* 2006;14(11):2064-70.
12. Ruiz De Eguilaz MH, Martínez De Morentín B, Pérez-Diez S, Navas-Carretero S, Martínez JA. Estudio comparativo de medidas de composición corporal por absorciometría dual de rayos X, bioimpedancia y pliegues cutáneos en mujeres. *An la Real Acad Nac Farm.* 2010;76(2):209-22.
13. Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. *Korean J Radiol.* 2019;20(2):205-17.
14. Sjöström L et al. for the SOSS. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. 2007.
15. Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes Surg.* 2016;26(10):2355-62.
16. Vauris C, Diméglio C, Charras L, Anduze Y, Chalret du Rieu M, Ritz P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes Metab [Internet]* 2015;41(5):416-421. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.04.003>
17. García Almeida JM, García García C, Bellido Castañeda V, Bellido GD. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: función y composición corporal. *Nutr Hosp.* 2018;35(3):1-14.
18. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226-43.
19. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430-53.
20. da Silva BR, Gonzalez MC, Cereda E, Prado CM. Exploring the potential role of phase angle as a marker of oxidative stress: a narrative review. *Nutrition [Internet].* 2022;93:111493. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111493>
21. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, Gerstein HC, Nauck MA, Oh WK, et al. Consensus report: definition and interpretation of remission in type 2 diabetes. 2021;1-7.
22. Anja BW, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(4):309-16.
23. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes.* 2008;32:S56-9.
24. Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes [Internet]* 2010;34(5):791-799. Available from: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>
25. Segal-Lieberman G, Segal P, Dicker D. Revisiting the role of bmi in the guidelines for bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2016;39(August):S268-73.
26. Fidilio E, Comas M, Giribés M, Cárdenas G, Vilallonga R, Palma F, et al. Evaluation of resting energy expenditure in subjects with severe obesity and its evolution after bariatric surgery. *Obes Surg.* 2021.
27. Thibault R, Makhlof AM, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1445-53.

28. Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1530-4.
29. Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-9.
30. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(1):49-52.
31. Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2898-903.
32. Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, et al. Effects of insulin resistance on skeletal muscle growth and exercise capacity in type 2 diabetic mouse models. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2014;306(6):592-605.
33. Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 2006;147(9):4160-8.
34. Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(Cvd).

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

3.3. ARTICLE III: PROTEIN SUPPLEMENTATION WITH SHORT PEPTIDES PREVENTS EARLY MUSCLE MASS LOSS AFTER ROUX-EN-Y-GASTRIC BYPASS

S'ha observat una reducció significativa de la massa lliure de greix (MLG) després de la cirurgia bariàtrica (CB), i es recomana una ingesta adequada de proteïnes per a la conservació de la MLG. Les actuals guies de tractament nutricional després de la CB recomanen compostos de proteïnes complexes. No obstant això, el bypass gàstric de en-Y-Roux (BGYR) té un impacte negatiu en la digestió de proteïnes complexes, donant lloc a una malabsorció de proteïnes. Actualment, no hi ha dades sobre l'impacte de la suplementació primerenca amb fórmules peptídiques o enriquides amb β -hidroximetil β -butirat (HMB) en l'evolució de la MLG després de la CB.

Objectiu: L'objectiu d'aquest estudi és avaluar l'efecte dels productes nutricionals basats en fórmules de proteïnes complexes, enriquides amb HBM o peptídiques sobre la MLG de pacients sotmesos a BGYR.

Material i mètodes: es tracta d'un estudi d'intervenció prospectiu, que inclou tres grups de pacients (segons el tipus de producte proteic) candidats a CB, reclutats entre desembre de 2021 i abril 2022, emparellats per edat, gènere i IMC. Tots els pacients es van sotmetre a avaluacions inicials i es van revalorar un mes després de la CB, incloent: antecedents mèdics, avaluació física i antropomètrica, bioimpedància, i anàlisi bioquímica.

Comas Martínez, M.; Fidilio Meli, E.; Palmas Candia, F.; Cordero, E.; Hernández, I.; Vilallonga, R.; Burgos, R.; Vila, A.; Simó, R.; Ciudin, A. Protein Supplementation with Short Peptides Prevents Early Muscle Mass Loss after Roux-en-Y-Gastric Bypass. *Nutrients* 2022, 14, 5095. <https://doi.org/10.3390/nu14235095>

Article

Protein Supplementation with Short Peptides Prevents Early Muscle Mass Loss after Roux-en-Y-Gastric Bypass

Marta Comas Martínez^{1,2} , Enzamaria Fidilio Meli¹, Fiorella Palmas Candia¹, Efrain Cordero¹, Irene Hernández¹, Ramon Vilallonga^{3,*} , Rosa Burgos¹, Anna Vila² , Rafael Simó^{1,4}  and Andreea Ciudin^{1,4,*} 

¹ Endocrinology and Nutrition Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain

² Research Group M30, Methodology, Methods, Models and Outcomes of Health and Social Sciences, Faculty of Health Sciences and Welfare, University of Vic-Central University of Catalonia, 08500 Vic, Spain

³ Endocrine, Metabolic and Bariatric Unit, General Surgery Department, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, 08035 Barcelona, Spain

⁴ Centro de Investigación Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), 28222 Madrid, Spain

* Correspondence: ramon.vilallonga@vallhebron.cat (R.V.); andreea.ciudin@vallhebron.cat (A.C.)

Abstract: Introduction: A significant reduction in fat-free mass (FFM) following bariatric surgery (BS) has been reported, and adequate protein intake is recommended for FFM preservation. Current guidelines of nutritional management after BS recommend complex protein (CP) compounds. However, Roux-en-Y-gastric bypass (RYGB) has a negative impact on CP digestion, leading to protein malabsorption. At present, there is no data regarding the impact of early supplementation with short peptide-based (SPB) or hydroxy methylbutyrate (HMB)-enriched formulas on the evolution of the FFM after the BS. Aim: The aim of this study is to evaluate the effect of nutritional products based on CP, HMB-enriched, or SPB formulas on the FFM of patients that undergo RYGB. Material and methods: This is a prospective interventional study, including three groups of patients (according to the type of protein product) as candidates for BS, recruited between December 2021 and April 2022, matched by age, gender, and BMI. All patients underwent evaluations at baseline and one month post-BS, including: medical history, physical and anthropometric evaluation, bioimpedance, and biochemical analysis. Results: A total of 60 patients were recruited: 63% women, mean age 43.13 ± 9.4 years, and BMI 43.57 ± 4.1 kg/m². The % of FFM loss from total weight loss (TWL) was significantly lower in the SPB group than CP and HMB groups despite the major %TWL in this group (40.60 ± 17.27 in CP, 34.57 ± 13.15 in HMB, and 19.14 ± 9.38 in SPB, $p < 0.001$). TWL% was 9.98 ± 1.82 vs. 9.83 ± 2.71 vs. 13.56 ± 4.30 , $p < 0.001$, respectively. Conclusion: In our study, the SPB supplementation prevented almost 50% FFM lost from the TWL than the CP- or HMB-enriched compounds at one month post-BS. These results are significant in the setting of muscle mass preservation after the BS, and have the potential to change the current guidelines for the management of nutritional supplementation after BS.

Keywords: protein; nutrition supplementation; fat-free mass; bariatric surgery; short peptides; complex protein; HMB-enriched formulas



Citation: Comas Martínez, M.; Fidilio Meli, E.; Palmas Candia, F.; Cordero, E.; Hernández, I.; Vilallonga, R.; Burgos, R.; Vila, A.; Simó, R.; Ciudin, A. Protein Supplementation with Short Peptides Prevents Early Muscle Mass Loss after Roux-en-Y-Gastric Bypass. *Nutrients* **2022**, *14*, 5095. <https://doi.org/10.3390/nu14235095>

Academic Editors: Kyle D. Flack and Shanon L. Casperson

Received: 11 November 2022

Accepted: 26 November 2022

Published: 1 December 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Nutrients **2022**, *14*, 5095. <https://doi.org/10.3390/nu14235095>

1. Introduction

Bariatric surgery (BS) is currently the most successful treatment for severe obesity in terms of significant and sustainable weight loss, leading to substantial improvement in obesity comorbidities and quality of life [1]. However, several complications have been reported, some of which are related to malabsorption [2]. In this regard, Varus et al. [3] and Maimoun et al. [4] showed that a significant reduction in fat-free mass (FFM) occurs after

<https://www.mdpi.com/journal/nutrients>

the BS. Additionally, our group has recently showed that an early and significant loss of FFM occurs as early as 1 month after the BS and continues after 24 months, regardless of the BS technique (Roux-en-Y-gastric bypass (RYGB) or sleeve gastrectomy (SG)). This finding is even more important in the context of the recently described sarcopenic obesity [5], (low muscle mass and obesity) and has been related to metabolic complications, such as type 2 diabetes, sleep apnea, and unfavorable outcomes after the BS [6-8].

Current guidelines recommend daily physical exercise and adequate protein intake for muscle mass preservation [9-11]. However, emerging evidence suggests that there is a decrease in protein absorption after BS (in both RYGB and SG) due to particular changes in the anatomy and function of the gastrointestinal tract, as well as due to reductions in the volume of meals [12-14]. Existing guidelines of nutritional management after BS recommend supplementation with 60-80 g of protein per day or 1-1.5 g/kg of ideal body weight per day [15-17], starting from the first 48 h, especially during the first month after the BS.

Usually, the dietary proteins are complex, and 50% are absorbed in the duodenum and the rest through the small intestine. The RYGB malabsorptive component is based mainly on the duodenal exclusion. Additionally, the gastric acid pH and pepsinogen synthesis (determinants for the digestion of complex proteins) are significantly decreased after both RYGB and SG [12-14]. Furthermore, in many cases, the patients limit the ingestion of meat (the main source of proteins), especially in the first months after the BS [18]. All these factors can have a negative impact on the digestion and absorption of complex protein products after the BS, and consequently on the muscle mass.

It should be noted that the supplemental products recommended after the BS are based on complex proteins. Furthermore, in the daily clinical practice it is quite common that the high quantity of proteins recommended is not well-tolerated, and the patients are not compliant.

At present, different nutritional products with different types of presentations of proteins are available: complex proteins, caseinate-based proteins, whey-based proteins, peptide-based formulas, essential amino acids, and leucine precursors such as β -hydroxymethyl β -butyrate (HMB), among others [19].

Nevertheless, as far as we know, there is no reliable data regarding the impact of the early supplementation with these nutritional products on the evolution of the muscle mass after the BS.

Based on the above, we performed the present study aimed at prospectively evaluating the impact of different nutritional products based on complex proteins, enrichment with HBM, or short peptides-based compounds on the muscle mass of patients who underwent RYGB. Our hypothesis was that using nutritional products enriched with HBM or short peptides-based compounds will help to better preserve the muscle mass after the BS.

2. Materials and Methods

This was a prospective interventional study, including 60 patients with severe obesity as candidates for BS, recruited between December 2020 and April 2021. Patients were divided into 3 groups according to the protein supplementation products that were prescribed (see below) and matched by age, gender, and BMI prior to BS. The study was approved by the local Ethics Committee PR(AG)690/2020 and was carried out following the Declaration of Helsinki. All the patients signed the informed consent form before inclusion in the study. To obtain a more homogeneous sample, only patients who were candidates for RYGB were selected.

Inclusion criteria: (a) Age between 18 and 60 years, (b) BS criteria as per the protocol (BMI > 40 kg/m² regardless of comorbidities, or BMI > 35 kg/m² with at least one obesity-related comorbidity), (c) completion of the preoperative protocol for BS at our site, and (d) signed a written informed consent form.

Exclusion criteria: (a) Patients undergoing evaluation for second-stage surgery, (b) unable to perform post-BS follow-up at our center, (c) unable to perform BIA (e.g., limb

amputation, unwillingness, and unable to fast for more than 8 h), (d) presence of other conditions that may affect muscle mass according to investigators' criteria (e.g., immobilization, myopathies, and endocrinopathy such as Cushing's disease), (e) severe concomitant pathology (cardiovascular, cerebrovascular, pulmonary, renal, or neoplastic) which may limit study participation according to the investigators' criteria, (f) use of drugs that can affect muscle mass (e.g., corticosteroids), (g) active drug or alcohol abuse, (h) uncontrolled psychiatric illnesses or eating disorders, and (i) type 2 or type 1 diabetes.

At baseline and at one month after the BS, all patients underwent the following: complete medical history, physical and anthropometric evaluation, bioelectrical impedance analysis (BIA), and biochemical analysis comprising sensitive parameters of protein metabolism (transthyretin), as per the preoperative BS protocol at our site.

1. BMI was calculated using the formula: weight (kg)/height² (m²) [20].
2. % Total weight loss (% TWL) was calculated using the formula: (Initial W (kg) – Final W (kg))/(Initial W (kg)) × 100.
3. FFM to TWL was calculated using the formula: (Initial FFM (kg) – Final FFM (kg))/(Initial W (kg) – Final W (kg)) × 100 [2,3].

According to our site's postoperative protocol, patients received an exclusively liquid diet with nutritional supplements (both shake and protein powder) during the first two weeks, with a total of 80-90 g of protein per day or 1.5-2 g/kg ideal body weight/day. If there was good tolerance, in the next 15 days, a progression to crushed texture was started combined with the nutritional supplements. A month after the intervention, a progression to an easy-to-chew and easy-to-digest diet combined with the support of protein powder was recommended. Depending on the patient's tolerance, in the following months, more complex food was introduced until a complete balanced diet was acquired. During this process, the patients continued taking protein powder supplementation to achieve protein requirements.

The nutritional products used in the study are reflected in Table 1.

1. Control product: specific nutritional product for patients who underwent surgery and required hypocaloric diets (calorie restriction).
2. Product enriched with HMB (β -hydroxymethyl β -butyrate).
3. Peptide-based formula.

Table 1. Nutritional composition of the products used.

Nutrients	Control Product (50 g with 200 mL of Water)	Short Peptide Product (200 mL)	Product with HMB (220 mL)
Energy (kcal)	210	300	330
Protein (g)	15	13.5	20
Carbohydrates (g)	27.4	36.8	37
Fat (g)	4.5	11	11
HMB (g)	-	-	1.5
Carnitine (mg)	15	30	40
Choline (mg)	-	136	154
Taurine (mg)	15	30	-
Arginine (g)	15	-	-
Fiber (g)	-	-	-
Sodium (mg)	200	338	330
Potassium (mg)	620	400	594
Chlorine (mg)	320	300	139
Calcium (mg)	333	200	499
Phosphorus (mg)	168	200	260
Magnesium (mg)	52.5	60	55
Iron (mg)	4.2	4	4.6

Table 1. Cont.

Nutrients	Control Product (50 g with 200 mL of Water)	Short Peptide Product (200 mL)	Product with HMB (220 mL)
Manganese (mg)	0.67	1	0.99
Copper (mcg)	450	480	539
Zinc (mg)	3.2	3.6	3.9
Iodine (mcg)	70	30	48
Selenium (mcg)	18.5	19	20
Chrome (mcg)	27.5	16	19
Molybdenum (mcg)	28	36	33
Fluorine (mg)	0.3	-	-
Vitamin A (mcg)	305	300	264
Vitamin D (mcg)	1.8	2	13
Vitamin E (mg)	5	3.8	5.5
Vitamin C (mg)	27	36	35
Vitamin K (mcg)	25	14	33
Folic acid (mcg)	105	60	77
Vitamin B1 (mg)	0.5	0.42	0.57
Vitamin B2 (mg)	0.6	0.60	0.70
Vitamin B6 (mg)	0.6	0.60	0.66
Vitamin B12 (mcg)	0.5	1	1.4
Niacin (mg)	5.5	6	6.6
Pantothenic acid (mg)	2.3	2	2.4
Biotin (mcg)	15.8	11	1.3
Lactose (g)	5	-	-
Fructose (g)	4.1	-	-

The compliance was evaluated using a specific questionnaire designed for this study (see Supplementary Material). In addition, physical exercise was prescribed according to the current guidelines [17,21,22].

The surgical technique used was performed by the same team, formed by three trained bariatric surgeons, as the standard Roux-en-Y-gastric bypass (RYGB) [23], and had the following characteristics: food loop length: 150-180 cm, biliopancreatic loop length: 120 cm, gastric pouch: 30 m³.

Body muscle mass was assessed by multi-frequency bioelectrical impedance analysis (BIA) [24]. The BIA device used was the Bodystat QuadScan4000[®]. For the body composition measurement, the surface electrodes must be placed on the right side of the body. The electrodes are placed on the metacarpal line and the metatarsal line of the hand and foot on the same side of the body. The measurement can be performed in the outpatient clinic and hospitalization areas since this device is portable [25]. The patients included in the study were asked to meet the standardized conditions to perform the BIA: avoid physical exercise for the previous 8 h, fast for 6-8 h before the measurement, including water, remove all metal objects that may interfere with the measure, and if the patient wears a prosthesis or implant, the measurement was performed on the opposite side [26].

The variables collected from the BIA evaluation were fat mass (FM) (kg), fat-free mass (FFM) (kg), fat-free mass index (FFMI) (kg/m²), body cell mass (BCM) (kg), resistance (R) (Ω), reactance (Xc) (Ω), impedance (Z) (Ω), and phase angle (PA) ($^{\circ}$). PAs are considered an indicator of cell integrity, and this allows the interpretation of the capacity of the cell to transmit the electrical stimulus produced by the BIA device.

Statistical Analysis

IBM SPSS version 25 software was used. Continuous variables are expressed as means \pm standard deviation (SD) for normally distributed variables and median \pm interquartile range (IQR) for non-normally distributed variables. Categorical variables are expressed as percentages. ANOVA and Student's t-test were used for differences between

groups of variables. Spearman's correlation and logistic regression analyses were used to assess the relationship between different variables. A p-value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

A total of 80 patients were recruited. All the patients underwent preoperative evaluation for BS at our center as well as a Roux-en-Y-gastric bypass. Only patients that presented a compliance with the nutritional products of $\geq 75\%$ were evaluated after one month. A total of 20 patients were excluded due to this reason (data shown in Supplementary Material).

The baseline characteristics of the patients are shown in Table 2.

Table 2. The baseline characteristics of the patients included in the study.

n	60
Gender (women %)	38 (63%)
Age (years) mean \pm SD	43.13 \pm 9.4
BMI before BS (kg/m ²) mean \pm SD	43.57 \pm 4.11

BMI: body mass index, SD: standard deviation.

Regarding the impact of the different nutritional products on the FFM and body composition parameters after one month post-BS, the data are shown in Table 3.

Table 3. Body composition evolution before and 1 month after bariatric surgery according to nutritional products.

Parameters	Control Product		Product with HMB		Short Peptides Product	
	Baseline	1 Month after BS	Baseline	1 Month after BS	Baseline	1 Month after BS
Fat mass (FM) (kg)	50.80 \pm 7.33	43.66 \pm 7.53	50.97 \pm 10.28	44.08 \pm 10.48	58.25 \pm 6.83	45.12 \pm 7.46
Fat-free mass (FFM) (kg)	69.76 \pm 10.10	64.89 \pm 9.28 ^b	58.20 \pm 12.72	54.27 \pm 11.73 ^b	62.81 \pm 11.54	59.28 \pm 10.31
Body cell mass (BCM) (kg)	44.98 \pm 5.44	40.33 \pm 4.96 ^b	38.96 \pm 7.61	35.22 \pm 6.58 ^b	41.81 \pm 7.03	37.15 \pm 5.74
BMI (kg/m ²)	42.51 \pm 3.56	38.28 \pm 3.23	43.45 \pm 4.37	39.19 \pm 4.25	44.77 \pm 4.47	38.62 \pm 3.43
FFMI (kg/m ²)	24.43 \pm 1.76	22.76 \pm 1.66 ^a	22.93 \pm 2.37	21.38 \pm 2.29	23.08 \pm 3.15	21.78 \pm 2.71 ^a
Resistance (R) (50 kHz) (Ω)	402.60 \pm 37.10	457.2 \pm 51.19	409.40 \pm 45.49	454.7 \pm 52.38	424.30 \pm 70.56	452.20 \pm 71.11
Reactance (Xc) (50 kHz) (Ω)	49.50 \pm 8.66	52.32 \pm 7.90 ^a	44.80 \pm 7.16	48.93 \pm 13.10	48.00 \pm 6.13	46.94 \pm 5.49 ^a
Impedance (Z) (50 kHz) (Ω)	405.70 \pm 37.62	460.2 \pm 51.68	410.80 \pm 45.48	457.4 \pm 53.02	427.00 \pm 70.53	454.90 \pm 70.91
Phase angle (PA) ($^{\circ}$)	7.03 \pm 0.99	6.54 \pm 0.75	6.29 \pm 0.96	6.10 \pm 1.25 ^b	6.55 \pm 0.96	6.01 \pm 0.99 ^a
CK (UI/l)	126.90 \pm 35.04	92.20 \pm 55.18	127.90 \pm 71.15	88.90 \pm 63.78	131.60 \pm 97.42	76.70 \pm 59.74 ^a
Protein (g/dL)	7.10 \pm 0.46	6.66 \pm 2.39	7.25 \pm 0.33	7.15 \pm 0.51	7.10 \pm 0.49	7.04 \pm 0.57
Albumin (g/dL)	4.21 \pm 0.030	4.02 \pm 1.47	4.18 \pm 0.30	4.35 \pm 0.39	4.22 \pm 0.29	4.25 \pm 0.31
Transthyretin (mg/dL)	24.47 \pm 3.90	16.39 \pm 11.39	25.42 \pm 5.47	21.86 \pm 5.16 ^b	24.26 \pm 2.34	18.59 \pm 3.75 ^a

BS, bariatric surgery; FFMI, fat-free mass index; CK, creatine kinase; BMI, body mass index. ^a Significantly different between the control product and the short peptides product at p < 0.05. ^b Significantly different between the control product and the product with HMB at p < 0.05.

FFM loss from the TWL was significantly lower with the product containing short peptides in comparison with the other two products as shown in Table 4 ($p < 0.05$).

Table 4. Comparison between different nutritional products.

Parameters	Control Product	Product with HMB	Short Peptides Product
FFM from TWL (%)	40.60 ± 17.27 ^a	34.57 ± 13.15 ^c	19.14 ± 9.38 ^{a,c}
TWL (%)	9.98 ± 1.82 ^a	9.83 ± 2.71 ^c	13.56 ± 4.30 ^{a,c}
FFM loss (kg)	4.87 ± 2.39	3.93 ± 2.32	3.53 ± 2.81

FFM, fat-free mass; TWL, total weight loss; HMB, β -hydroxymethyl β -butyrate. ^a Significantly different with respect to the control product and the short peptides product at $p < 0.05$. ^c Significantly different with respect to the short peptides product and the product with HMB at $p < 0.05$.

The organoleptic evaluation of the nutritional products is displayed in Table 5. We observed a general good acceptance of the supplementation, but the product with the best score in all organoleptic components was the control product.

Table 5. Organoleptic evaluation of the protein supplements used in the study.

Organoleptic Values	Good Acceptance		
	Control Product 30% (24)	Product with HMB 35% (28)	Short Peptides Product 35% (28)
Flavor/taste	91.7% (22)	64.3% (18)	71.4% (20)
Smell	91.7% (22)	78.6% (22)	71.4% (20)
Color	91.7% (22)	85.7% (24)	85.7% (24)
Tolerance	83.3% (20)	71.4% (20)	71.4% (20)

Side effects were registered in 27% of the patients, and the most common were nausea (10%) and vomiting (8%). Of the patients, 32% commented that they wanted a greater variety of flavors, 13% reported that they tasted too sweet, and 12% explained that they found the texture too thick.

4. Discussion

As far as we know, this is the first prospective study showing that supplementation with short peptides after the BS prevents significant muscle mass loss, in comparison with complex proteins and HMB-enriched formulas. These findings are important in the actual context when evidence is accumulating that BS has a negative and early impact on muscle mass [2,3], and protein supplementation is almost the exclusive source during the first month [15–17]. In this regard, our group has recently shown that the pre-BS muscle mass was an independent determinant of muscle loss after the BS [2]. This finding is relevant because sarcopenic obesity is related to unfavorable outcomes after the BS [6–8].

The specific changes induced by the BS, and in particular RYGB, have a negative impact on the digestion and absorption of complex proteins. Despite the evidence, at present there is no specific recommendation regarding the protein products that should be used after the BS. The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) guidelines for BS recommend a standard intake of protein and carbohydrates, using an iso-osmolar drink 2–3 h before surgery to avoid loss of protein and muscle mass. Postoperative nutrition is not more specific: they recommend protein intake between 60 and 120 g per day without specifying the type or format of the protein [27]. Additionally, the European Society for Clinical Nutrition (ESPEN) nutritional guidelines recommend 60 g of protein/day after BS to minimize the loss of fat-free mass, but without specifying the type of protein that should be used [28].

Proteins can be differentiated by their absorption and digestion: fast (made of whey) or slow (made of caseinate). Some studies concluded that whey-based protein helps to preserve muscle mass [29,30]. Gilmartin et al. [31] showed that specific essential amino acids intake, especially leucine, improves muscle mass, together with whey protein and exercise. Furthermore, recent data indicated that β -hydroxymethyl β -butyrate (HMB), a precursor or metabolite of leucine, has anabolic effects on protein metabolism [32,33], and suggested that it could be a valid option for optimal protein supplementation. The recommended amount of HMB (3 g/day) is difficult to obtain through a regular diet, and therefore, external supplementation is necessary. However, these studies were performed in an elderly population, and at present there is no data on patients undergoing BS.

In our study, we compared the impact of complex protein intake (classical supplementation), HMB-enriched products, and short peptides protein on the muscle mass at one month after the RYGB. It should be noted that only data from those patients that had a compliance of >75% with the nutritional protein supplementation product were analyzed. No statistical differences were seen between the complex protein and the HMB-enriched product regarding the percentage of FFM lost from TWL, suggesting that despite the HMB enrichment, this product still contains a complex protein, whose absorption and metabolism can be negatively impacted by the RYGB. In contrast, patients who received the product containing short peptides lost almost 50% less of FFM in comparison with the other two groups. In the case of a nutritional product based on hydrolyzed protein, the processes of digestion and absorption do not require the complex enzymatic degradation, and duodenum and can be easily absorbed from the jejunum [34,35]. Some experimental evidence has shown that intestinal adaptation can occur after RYGB, thus resulting in an improvement of the digestion/absorption of complex proteins [36]. In addition, a study in humans (n = 9) did not show any significant alteration in protein digestion three months after RYGB [37]. However, data in humans are limited, and it seems unlikely that intestinal adaptation occurs as early as one month after the BS.

Additionally, since the recommended amount of protein intake is high compared to a standard diet, the compliance of the patients should be carefully evaluated in daily clinical practice. The gastrointestinal tolerance of protein supplementation is a major concern. Recent data showed that peptide products are better-tolerated than complex protein [38], while other studies showed no differences in this regard [39]. In our study, 25% of the patients had a lower compliance, but no differences were seen between the three products in terms of tolerability and acceptance.

The main limitations of our study might be the use of bioimpedance as a method of evaluating the body composition and the short period of follow-up. Nevertheless, despite the errors that were described regarding the use of bioimpedance, they are not significant if this method is used for the follow-up of the same patient, as is the case of our study. Additionally, we chose to evaluate the evolution of the muscle mass as soon as one month after the BS because this timepoint is when most of the muscle mass is lost, and an early adequate nutritional intervention will help prevent the muscle mass loss.

5. Conclusions

We have provided the first evidence that that hydrolyzed protein supplementation lost almost 50% less FFM from the TWL than complex protein or HMB-enriched compounds one month after BS. This finding is crucial because the preservation of the muscle mass as early as in the first weeks after the BS is an independent determinant of muscle mass evolution after the BS and overall morbimortality [2]. In this regard, our results could change the current guidelines for the management of nutritional supplementation after the BS. However, further studies aimed at confirming our results, as well as to explore the underlying mechanisms, are needed.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14235095/s1>.

Author Contributions: Conceptualization, M.C.M. and A.C.; methodology, A.C., M.C.M. and R.V.; software, E.F.M. and F.P.C.; validation, A.C. and R.V.; formal analysis, M.C.M., E.F.M. and A.C.; investigation, M.C.M., E.F.M., F.P.C., E.C., I.H., R.B., A.V. and R.S.; resources, A.C. and R.V.; data curation, M.C.M., E.F.M. and A.C.; writing—original draft preparation, M.C.M.; writing—review and editing, A.C. and R.V.; visualization, A.C., R.V. and R.S.; supervision, A.C. and R.V.; project administration, A.C.; funding acquisition: A.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by grants from the Instituto de Salud Carlos III (Fondo de Investigación Sanitaria, PI20/01086). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Institutional Review Board Statement: The present study was approved by the local Ethics Committee PR(AG)690/2020 and was carried out following the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: All the patients signed the informed consent form before inclusion in the study.

Data Availability Statement: Data are available upon direct request to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no competing interest.

References

- Sjöström, L.; Narbro, K.; Sjöström, C.D.; Karason, K.; Larsson, B.; Wedel, H.; Lystig, T.; Sullivan, M.; Bouchard, C.; Carlsson, B.; et al. for the SOSS. Effects of Bariatric Surgery on Mortality in Swedish Obese Subjects. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 741-752. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Martínez, M.C.; Meli, E.F.; Candia, F.P.; Filippi, F.; Vilallonga, R.; Cordero, E.; Hernández, I.; Eguinoa, A.Z.; Burgos, R.; Vila, A.; et al. The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up. *Obes. Surg.* **2022**, *32*, 625-633. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Vaurs, C.; Diméglio, C.; Charras, L.; Anduze, Y.; du Rieu, M.C.; Ritz, P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* **2015**, *41*, 416-421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Maimoun, L.; Lefebvre, P.; Aouinti, S.; Picot, M.-C.; Mariano-Goulart, D.; Nocca, D. Acute and longer-term body composition changes after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2019**, *15*, 1965-1973. [[CrossRef](#)]
- Ciudin, A.; Simó-Servat, A.; Palmas, F.; Barahona, M.J. Sarcopenic obesity: A new challenge in the clinical practice. *Endocrinol. Diabetes Nutrición* **2020**, *67*, 672-681. [[CrossRef](#)]
- Khadra, D.; Itani, L.; Tannir, H.; Kreidieh, D.; El Masri, D.; El Ghoch, M. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *World J. Diabetes* **2019**, *10*, 311-323. [[CrossRef](#)]
- Srikanthan, P.; Hevener, A.L.; Karlamangla, A.S. Sarcopenia Exacerbates Obesity-Associated Insulin Resistance and Dysglycemia: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS ONE* **2010**, *5*, e10805. [[CrossRef](#)]
- Piovezan, R.D.; Hirotsu, C.; Moizinho, R.; de Sá Souza, H.; D'Almeida, V.; Tufik, S.; Poyares, D. Associations between sleep conditions and body composition states: Results of the EPISONO study. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* **2019**, *10*, 962-973. [[CrossRef](#)]
- Donini, L.M.; Busetto, L.; Bischoff, S.C.; Cederholm, T.; Ballesteros-Pomar, M.D.; Batsis, J.A.; Bauer, J.M.; Boirie, Y.; Cruz-Jentoft, A.J.; Dicker, D.; et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes. Facts* **2022**, *15*, 321-335. [[CrossRef](#)]
- Cruz-Jentoft, A.J.; Bahat, G.; Bauer, J.; Boirie, Y.; Bruyère, O.; Cederholm, T.; Cooper, C.; Landi, F.; Rolland, Y.; Sayer, A.A.; et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2019**, *48*, 16-31. [[CrossRef](#)]
- Dent, E.; Morley, J.E.; Cruz-Jentoft, A.J.; Arai, H.; Kritchevsky, S.B.; Guralnik, J.; Bauer, J.M.; Pahor, M.; Clark, B.C.; Cesari, M.; et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J. Nutr. Health Aging* **2018**, *22*, 1148-1161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ponsky, T.A.; Brody, F.; Pucci, E. Alterations in Gastrointestinal Physiology after Roux-En-Y Gastric Bypass. *J. Am. Coll. Surg.* **2005**, *201*, 125-131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Quercia, I.; Dutia, R.; Kotler, D.P.; Belsley, S.; Laferrère, B. Gastrointestinal changes after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* **2014**, *40*, 87-94. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Katsanos, C.S.; Madura, J.A.; Roust, L.R. Essential amino acid ingestion as an efficient nutritional strategy for the preservation of muscle mass following gastric bypass surgery. *Nutrition* **2016**, *32*, 9-13. [[CrossRef](#)]
- Mechanick, J.I.; Apovian, C.; Brethauer, S.; Garvey, W.T.; Joffe, A.M.; Kim, J.; Kushner, R.F.; Lindquist, R.; Pessah-Pollack, R.; Seger, J.; et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing

- bariatric procedures—2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2020**, *16*, 175-247. [[CrossRef](#)]
16. O’Kane, M.; Parretti, H.M.; Hughes, C.A.; Sharma, M.; Woodcock, S.; Pumplamp, T.; Blakemore, A.I.; Clare, K.; MacMillan, I.; Joyce, J.; et al. Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery. *Clin. Obes.* **2016**, *6*, 210-224. [[CrossRef](#)]
 17. Sherf-Dagan, S.; Goldenshluger, A.; Globus, I.; Schweiger, C.; Kessler, Y.; Sandbank, G.K.; Ben-Porat, T.; Sinai, T. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* **2017**, *8*, 382-394. [[CrossRef](#)]
 18. Nicoletti, C.F.; Oliveira, B.; Barbin, R.; Marchini, J.S.; Junior, W.S.; Nonino, C.B. Red meat intolerance in patients submitted to gastric bypass: A 4-year follow-up study. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **2015**, *11*, 842-846. [[CrossRef](#)]
 19. Del Olmo, D. Productos dietéticos para usos nutricionales específicos. *Tratado Nutr. Tomo 4 Nutr. Clín.* **2010**, *5*, 254-279.
 20. Eknoyan, G. Adolphe Quetelet (1796-1874)—The average man and indices of obesity. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2008**, *23*, 47-51. [[CrossRef](#)]
 21. Villareal, D.T.; Aguirre, L.; Gurney, A.B.; Waters, D.L.; Sinacore, D.R.; Colombo, E.; Armamento-Villareal, R.; Qualls, C. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N. Engl. J. Med.* **2017**, *376*, 1943-1955. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 22. Trouwborst, I.; Verreijen, A.; Memelink, R.; Massanet, P.; Boirie, Y.; Weijs, P.; Tieland, M. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients* **2018**, *10*, 605. [[CrossRef](#)]
 23. Welbourn, R.; Hollyman, M.; Kinsman, R.; Dixon, J.; Liem, R.; Ottosson, J.; Ramos, A.; Våge, V.; Al-Sabah, S.; Brown, W.; et al. Bariatric Surgery Worldwide: Baseline Demographic Description and One-Year Outcomes from the Fourth IFSO Global Registry Report. *Obes. Surg.* **2019**, *29*, 782-795. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 24. García Almeida, J.M.; García García, C.; Bellido Castañeda, V.; Bellido Guerrero, D. Nuevo enfoque de la nutrición. Valoración del estado nutricional del paciente: Función y composición corporal. *Nutr. Hosp.* **2018**, *35*, 1-14. [[CrossRef](#)]
 25. Kyle, U.G.; Bosaeus, I.; De Lorenzo, A.D.; Deurenberg, P.; Elia, M.; Gómez, J.M.; Heitmann, B.L.; Kent-Smith, L.; Melchior, J.C.; Pirlich, M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—Part I: Review of principles and methods. *Clin. Nutr.* **2004**, *23*, 1226-1243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 26. Kyle, U.G.; Bosaeus, I.; De Lorenzo, A.D.; Deurenberg, P.; Elia, M.; Gómez, J.M.; Heitmann, B.L.; Kent-Smith, L.; Melchior, J.-C.; Pirlich, M.; et al. Bioelectrical impedance analysis—Part II: Utilization in clinical practice. *Clin. Nutr.* **2004**, *23*, 1430-1453. [[CrossRef](#)]
 27. Thorell, A.; MacCormick, A.D.; Awad, S.; Reynolds, N.; Roulin, D.; Demartines, N.; Vignaud, M.; Alvarez, A.; Singh, P.M.; Lobo, D. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* **2016**, *40*, 2065-2083. [[CrossRef](#)]
 28. Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* **2017**, *36*, 623-650. [[CrossRef](#)]
 29. Walrand, S.; Guillet, C.; Boirie, Y. Nutrition, Protein Turnover and Muscle Mass. *Sarcopenia* **2012**, *147*, 59-73.
 30. Pennings, B.; Boirie, Y.; Senden, J.M.; Gijsen, A.P.; Kuipers, H.; van Loon, L.J. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *93*, 997-1005. [[CrossRef](#)]
 31. Gilmartin, S.; O’Brien, N.; Giblin, L. Whey for sarcopenia; can whey peptides, hydrolysates or proteins play a beneficial role? *Foods* **2020**, *9*, 750. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 32. Holeček, M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* **2017**, *8*, 529-541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 33. Landi, F.; Calvani, R.; Picca, A.; Marzetti, E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: From biological plausibility to clinical evidence. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* **2019**, *22*, 37-43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 34. Schneeman, B.O. Gastrointestinal physiology and functions. *Br. J. Nutr.* **2002**, *88*, S159-S163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
 35. Gray, G.M.; Cooper, H.L. Protein Digestion and Absorption. *Gastroenterology* **1971**, *61*, 535-544. [[CrossRef](#)]
 36. Tessier, R.; Ribeiro-Parenti, L.; Bruneau, O.; Khodorova, N.V.; Cavin, J.-B.; Bado, A.; Azzout-Marniche, D.; Calvez, J.; Le Gall, M.; Gaudichon, C. Effect of different bariatric surgeries on dietary protein bioavailability in rats. *Am. J. Physiol. Liver Physiol.* **2019**, *317*, G592-G601. [[CrossRef](#)]
 37. Bojsen-Møller, K.N.; Jacobsen, S.H.; Dirksen, C.; Jørgensen, N.B.; Reitelsheder, S.; Jensen, J.-E.B.; Kristiansen, V.B.; Holst, J.J.; van Hall, G.; Madsbad, S. Accelerated protein digestion and amino acid absorption after Roux-en-Y gastric bypass. *Am. J. Clin. Nutr.* **2015**, *102*, 600-607. [[CrossRef](#)]
 38. Liu, M.-Y.; Tang, H.-C.; Hu, S.-H.; Chang, S.-J. Peptide-based enteral formula improves tolerance and clinical outcomes in abdominal surgery patients relative to a whole protein enteral formula. *World J. Gastrointest. Surg.* **2016**, *8*, 700-705. [[CrossRef](#)]
 39. De Brito-Ashurst, I.; Klebach, M.; Tsompanaki, E.; Kaul, S.; van Horssen, P.; Hofman, Z. Gastrointestinal Tolerance and Protein Absorption Markers with a New Peptide Enteral Formula Compared to a Standard Intact Protein Enteral Formula in Critically Ill Patients. *Nutrients* **2021**, *13*, 2362. [[CrossRef](#)]

CAPÍTOL 4. DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS

4.1. METABOLISME ENERGÈTIC BASAL EN PACIENTS AMB OBESITAT SEVERA INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA

Amb l'estudi del primer article, s'ha demostrat per primera vegada que hi ha una reducció precoç i significativa de la despesa energètica en repòs (DER)(avaluat mitjançant la calorimetria indirecta (CI), que es considera el mètode de referència) en pacients amb OS que se sotmeten a cirurgia bariàtrica, fins a nivells comparables als de la població espanyola amb pes normal (De la Cruz Marcos 2015), malgrat que 1 mes després de la CB, el seu IMC encara es troba en el rang d'obesitat mòrbida. A més, en el nostre estudi, vam demostrar que la reducció de DER als 12 mesos després de la CB era un bon predictor de "bona resposta" o "pobre resposta" a CB ("bona" definit com a % EPP (excés de pes perdut) nadir>50%) amb una AUCROC de 0,841 (IC del 95% [0,655-0,909], p=0,032), així com per a la recuperació de pes després de 5 anys de seguiment amb una AUCROC de 0,855 (IC del 95% [0,639-0,901], p= 0,027), és a dir, com més gran sigui la reducció de DER 1 any després de CB, menys % EPP al nadir i major serà la recuperació de pes després de 5 anys. Actualment no hi ha dades fiables sobre DER basal en pacients amb OS. Hem trobat a la literatura només un estudi (Pereira et al. 2003) que va utilitzar CI, per comparar els nostres resultats inicials i van mostrar resultats similars (mitjana DER 2262± 122 kcal/dia en pacients amb IMC 56kg/m²). La majoria d'estudis publicats fins ara en pacients amb obesitat i la majoria dels pocs estudis que es van centrar en OS utilitzaven una estimació del DER mitjançant equacions (Kee et al. 2012). Aquestes equacions es van validar i calcular basant-se en adults estàndard amb pes normal (Madden et al. 2016). Sovint no són adequades per pacients amb l'obesitat, i en particular amb OS, actualment això representa un buit important en la gestió personalitzada d'aquests pacients. Una validació externa recent de les equacions de predicció de DER va informar que la precisió de les fórmules disminueix passant del pes normal a l'obesitat de classe 3 (Bedogni et al. 2019).

Tenir una caracterització real del DER en aquesta població és necessari per personalitzar el tractament dietètic (concretament la ingesta calòrica) i així poder assegurar una pèrdua de pes segura i eficaç i, el que és més important, el

manteniment d'aquesta pèrdua de pes al llarg del temps i evitar el reguany ponderal, encara que es va demostrar que el compliment era limitat en el cas d'una ingesta restrictiva de llarga durada (Chao et al. 2021). Per tal d'aclarir aquesta diferència, en el nostre estudi, vam comparar els valors del DER estimats per les fórmules estàndard recomanades i el mètode de referència per excel·lència, la calorimetria indirecta. Vam trobar que a l'inici de l'estudi l'equació MSJ (Mifflin-St. Jeor) (Mifflin et al. 1990) subestima significativament el DER en comparació amb la CI ($1994,44 \pm 463,41$ vs $2320,4 \pm 750,8$, $p=0,031$).

En canvi, després de la CB, vam trobar que el MSJ DER sobreestimat en el cas dels homes ($2194,80 \pm 177,32$ kcal/dia vs. $1555,73 \pm 40,40$ kcal/dia, $p < 0,001$), mentre que en les dones no es va mostrar cap diferència significativa en comparació amb la mesura DER per CI. A més, encara que hem trobat una diferència significativa entre el gènere en la línia de base de DER mesurat (DER_m), aquestes diferències ja no eren significatives després de la CB, mentre que MSJ mostrava diferències entre gènere en els tres moments temporals (línia de base, 1m i 12m). Aquesta és una troballa interessant i destaca limitacions d'aquestes equacions que no tenen en compte totes les particularitats dels pacients amb obesitat mòrbida i en particular amb OS.

La fórmula de MSJ estima el DER incloent el gènere a la fórmula, però aquesta fórmula es va calcular utilitzant dades d'adults amb pes normal i probablement amb una composició corporal normal (Mifflin et al. 1990). Una possible explicació aquesta sobreestimació de DER estimat (DER_e) en homes després de la CB és que la fórmula de l'equació no inclou dades sobre els canvis que es produeixen en la composició corporal, en particular la pèrdua de massa muscular després de la CB (Coutinho et al. 2018). Una reducció significativa de la massa muscular després la CB podria explicar les diferències entre els DER sobreestimat per equacions i mesura DER real per CI.

A més, en el nostre estudi, hem trobat una reducció significativa en DER_m precoç a 1 mes després de la CB i es va manté sense canvis després de 12 mesos, a nivells similars amb població espanyola normo ponderada. La mitjana de mREE-1m: $1537,67 \pm 83,67$ kcal/dia, similar al DER_m de 1589 ± 312 kcal/dia trobat per De la Cruz et al. (2017) en

individus sans amb pes normal a Espanya. A més, el canvi en DERm des de la línia de base fins als 12 mesos va ser un predictor significatiu de pèrdua de pes amb èxit després de CB i de reguany de pes després de 5 anys de seguiment (AUCROC de 0,841 (IC del 95% [0,655-0,909]), $p=0,032$) i AUCROC de 0,855 (IC del 95% [0,639-0,901]), respectivament), $p= 0,027$, respectivament). Cap altre factor inclòs en l'anàlisi va mostrar un valor predictiu significatiu de l'evolució després de CB (edat, gènere, tècnica de CB, comorbiditats relacionades amb l'obesitat). A més, no hem trobat diferències DER entre els dos tipus de cirurgia realitzada en qualsevol moment en el temps. Tanmateix, cal tenir en compte que el disseny de l'estudi no va ser fet poder trobar aquestes diferències.

A més, es va observar una correlació indirecta entre DERm -1m i DERm -12m i entre en coeficient respiratori (RQ): RQ-1m i RQ-12 m, però no amb DERm i RQ a la línia de base. Aquesta troballa suggereix una adaptació metabòlica després de la CB o un estat d'alteració en el balanç energètic en els punts de temps posteriors a la cirurgia que pot oferir a explicació parcial del paper d'aquests canvis en la pèrdua de pes i la recuperació posterior de pes després de la CB. L'adaptació metabòlica es defineix com el DERE residual després d'ajustar els canvis en composició corporal i edat (Müller et al. 2016). Tot i que un balanç energètic negatiu, ja sigui per una disminució de la ingesta calòrica o per un augment del consum energètic, comportaria una pèrdua de pes, s'ha proposat que la pèrdua de pes activa mecanismes compensatoris que condicionen la disminució observada en DER després de la cirurgia (MacLean et al. 2015). Dades anteriors de la literatura van suggerir que una caiguda de DERm més gran que la prevista després d'una intervenció induïx una adaptació metabòlica, independentment de la massa lliure de greix (Schwartz et al. 2012). Aquestes dades, i les dades del nostre estudi, indiquen que potser els canvis significatius en la massa muscular que es produeixen després de la CB poden tenir un paper fonamental en l'evolució del DER i l'evolució després de la CB en termes de pèrdua de pes i manteniment.

El nostre estudi té diverses limitacions: (A) es va mesurar només DER, en lloc de la

despesa energètica total, que inclou la termogènesi induïda per la dieta (TID) i la despesa energètica per activitat (DEA). Tot i que la REE representa al voltant del 70% de la despesa energètica total en circumstàncies normals, els canvis de DER associats a la pèrdua de pes són paral·lels als de la despesa energètica total (Heshka et al. 1990). (B) Falta d'avaluació de la composició corporal i (C) avaluació de la ingesta dietètica.

Les equacions validades utilitzades àmpliament a la pràctica clínica no són fiables per a l'estimació de DER en pacients amb OS. Vam demostrar per primera vegada en pacients amb OS, que es produeix una reducció significativa important del DER un mes després de la CB, que es manté sense canvis als 12 mesos i és el condicionant principal de la pèrdua i el manteniment de pes amb èxit després de la CB. Es necessiten més estudis per tal d'aclarir aquestes dades i explorar els mecanismes subjacents.

4.2. EVOLUCIÓ DE LA MASSA MUSCULAR EN PACIENTS AMB OBESITAT INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA

En l'estudi de la composició corporal hem demostrat que la CB induïx una pèrdua significativa i precoç de MLG després de la intervenció, independentment del metabolisme de les proteïnes i sense diferències significatives entre les tècniques quirúrgiques (BGYR i GV). En el nostre estudi, l'IMC es va estabilitzar després de 12 mesos després de la CB. En canvi, la composició corporal mostrava diferents perfils entre els 12 i els 24 mesos: la MLG va continuar baixant significativament mentre que la MG presentava una tendència a augmentar, confirmant les dades reals de la literatura (Rothman 2008; Okorodudu et al. 2010; Segal-Lieberman et al. 2016) sobre la falta de precisió de l'IMC per controlar adequadament l'evolució després de la CB.

Recentment, els estudis realitzats pel Grup de Recerca en obesitat de l'hospital Vall Hebron van demostrar que la CB induïx una reducció significativa de la taxa de metabolisme basal a partir del primer mes després de la CB en pacients amb obesitat extrema que es va associar amb la recuperació de pes als 5 anys de seguiment (Fidilio et al. 2021). Cal destacar que en l'estudi realitzat per Fidilio et al. (2021), el metabolisme basal en repòs (MBR) es va mesurar mitjançant calorimetria indirecta en pacients amb obesitat extrema ($IMC > 50 \text{ kg/m}^2$) i no es va realitzar l'estudi de la

composició corporal. En el present estudi, també hem trobat una reducció significativa i precoç de la MBR a partir d'un mes després de la CB, tot i que mesurada per BIA, que es va correlacionar significativament amb la MLG en tots els moments i no mostrava cap relació amb la MG. Aquestes troballes suggereixen el paper de la MLG en l'homeòstasi i el metabolisme del pes i assenyalen la importància de centrar l'atenció en la MLG i un enfoc més personalitzat dels pacients amb obesitat que es proposen per a les intervencions de pèrdua de pes. No obstant això, actualment, no hi ha dades en grans cohorts de pacients sobre el paper de la MLG en l'evolució després de les intervencions de pèrdua de pes, ja que la composició corporal no es sol tenir en compte en la pràctica clínica diària. Aquest fet representa un buit important en la gestió dels pacients amb obesitat que cal cobrir amb urgència.

A més, hi ha molt escasses dades sobre l'impacte de la CB en l'evolució de la MLG. Vaurs et al. (2015) van identificar dos fenotips d'evolució de la MLG després de la CB i es van definir com a "recanvi muscular" = $MLG < 15\%$ de pes total perdut (PTP) i "pèrdua muscular" = $MLG > 15\%$ de PTP. En el nostre estudi, vam trobar una reducció de la $MLG > 20\%$ de PTP en tots els moments, arribant al 25% després de 24 mesos, independentment de la tècnica CB (BGYR o GV) que segons les dades publicades actuals es considera una pèrdua muscular significativa.

A més dels paràmetres MLG i MG que s'avaluen habitualment en estudis de composició corporal, recentment, ha sorgit un nou paràmetre com a biomarcador més sensible de la massa muscular, en particular la qualitat: l'angle de fase (AF) (Thibault et al. 2016). L'AF permet interpretar la capacitat de la cèl·lula muscular per transmetre el corrent elèctric produït pel dispositiu BIA segons la qualitat de la cèl·lula. L'AF és un índex atractiu, perquè és independent del pes corporal i es va associar amb resultats deficients en salut, qualitat de vida i mortalitat (Alves et al. 2016). Cal assenyalar que actualment, hi ha molt poques dades a la literatura sobre els punts de tall normalitzats de AF. La majoria dels estudis es van realitzar incloent pacients en estat crític a les unitats de cures intensives o amb càncer, mostrant nivells al voltant dels $4-5^\circ$ (Alves et al. 2016; Norman et al. 2010). En un estudi de 1967 amb subjectes sans dels EUA, l'AF

dels individus d'edat igualada era de $6,96^{\circ} \pm 1,10^{\circ}$ per als homes i de $5,97^{\circ} \pm 0,83^{\circ}$ per a les dones (Barbosa-Silva et al. 2005). Un estudi més gran publicat per Bosy-Westphal et al. (2006), incloent dades de 210.000 individus alemanys sans, van proposar el punt de tall per a AF de $6,01^{\circ} \pm 0,75^{\circ}$ pels homes i $5,59^{\circ} \pm 0,72^{\circ}$ per les dones, amb valors del desè percentil de 5,14 i 4,79, respectivament. Un valor per sota d'aquest tall es considera sarcopènia i massa muscular escassa i també de baixa qualitat. Cal tenir en compte que cap d'aquests estudis va incloure pacients amb obesitat o sobrepès.

Actualment, no hi ha dades sobre l'AF en subjectes amb obesitat i/o l'impacte de la CB en la qualitat muscular avaluada per aquest paràmetre. Tal com es reflecteix a l'article en el capítol 4, taula 3 dels resultats, al nostre estudi, vam trobar nivells de AF en la línia de base comparables als reportats a l'estudi alemany (Bosy-Westphal et al. 2006), tot i que lleugerament inferiors. No obstant això, el nostre estudi no va ser dissenyat per avaluar la sarcopènia prèvia a CB i no podem fer cap hipòtesi sobre l'estat de la MLG prèvia a CB dels nostres pacients. De fet, actualment, aquest punt representa un altre buit important en el maneig dels pacients amb obesitat, ja que no hi ha dades fiables sobre la prevalença de la sarcopènia en aquests subjectes, especialment els més joves que solen ser candidats a CB. Per tant, l'aplicació de diferents criteris per identificar la sarcopènia associada a l'obesitat pot conduir actualment a nivells de prevalença variables substancialment i clínicament inacceptables (oscil·lant entre el 8 i el 50%) a causa de l'heterogeneïtat dels mètodes utilitzats (Johnson Stoklossa et al. 2017). Per tal d'omplir encara més aquest buit, es necessiten grans estudis de casos i controls per disposar de dades fiables. En canvi, el AF va ser significativament més baix després de la CB en tots els moments en comparació amb la línia de base i significativament per sota del tall normal tant per a dones com per a homes proposat per Bosy-Westphal et al. (2006), cosa que suggereix sarcopènia. A més, l'AF va ser significativament menor en els pacients que es van sotmetre BGYR, malgrat una MLG similar amb GV, cosa que suggereix que BGYR podria tenir un impacte més gran en la qualitat muscular després de la CB.

Tal com reflecteix l'anàlisi de regressió logística, la pèrdua important de MLG després de la CB va ser independent de l'edat, el gènere, el metabolisme de les proteïnes o les tècniques quirúrgiques. Els únics paràmetres associats a la MLG als 24 mesos després de la CB en el nostre estudi eren la MLG prèvia a CB i el HOMA-IR previ a CB, cosa que suggereix que les condicions prèvies a CB tenen una influència important en l'evolució després de la intervenció. Dades anteriors de la literatura van demostrar que la resistència a la insulina (RI) té una relació indirecta amb la massa muscular en humans (Srikanthan et al. 2011). Des d'un punt de vista mecanicista, curiosament, en models murins, Ostler et al. (2014) van demostrar que la RI, en un context de deteriorament i inflamació de la senyalització de la leptina (que també estan presents en humans amb obesitat), induïx una disminució significativa en la mida i la qualitat muscular. A més, un altre estudi en models murins realitzat per Wang et al. (2006) van demostrar que la RI provoca la degradació de la proteïna muscular. A més, en el mateix estudi, el tractament amb rosiglitazona (un fàrmac que disminueix la RI) només va induir una recuperació parcial de la massa muscular i els autors van plantejar la hipòtesi que potser era perquè no interferia amb la síntesi de proteïnes.

Aquestes dades anteriors en models murins expliquen les nostres troballes en el present estudi. La RI prèvia a CB podria haver alterat la quantitat i la qualitat de la massa muscular i l'impacte de canvis significatius i ràpids de pes metabòlics i corporals induïts per la CB han provocat una pèrdua de massa muscular significativa i continuada. A més, com es veu en el model murí (Wang et al. 2006), la massa muscular no es va recuperar després de la normalització de la RI. Vam observar la mateixa evolució en el nostre estudi, on la MLG va continuar baixant als 24 mesos tot i que l'HOMA-IR es va normalitzar després del primer mes i es va mantenir dins dels límits normals per a la població espanyola (Gayoso-Diz et al. 2013) durant el seguiment. Les nostres troballes suggereixen que els mecanismes de pèrdua de massa muscular significativa després de la CB semblen independents de les tècniques de CB o dels paràmetres del metabolisme de les proteïnes, com la transtiretina, però estan lluny de ser dilucidats. Aquest és el primer estudi que mostra una pèrdua significativa de MLG després de CB mantinguda després de 24 mesos, amb predictors

independents previs a CB MLG i RI. Les principals limitacions del nostre estudi són la manca d'un grup control de subjectes amb pes normal i la mida de la mostra. No obstant això, els pacients representaven el seu propi control i l'estudi tenia com a objectiu avaluar l'evolució durant el seguiment. Per aquest motiu, considerem que les principals limitacions no van tenir un impacte significatiu en els resultats.

Aquestes troballes apunten a la necessitat urgent de tenir en compte el canvi de les directrius clíniques reals per al maneig dels pacients amb obesitat, especialment aquells que són candidats a CB, mitjançant la incorporació d'estudis de composició corporal (tant quantitativus com qualitativus) en la rutina preoperatòria i de seguiment. Avaluacions. La BIA és una prova ràpida, fiable, repetible i no costosa que es pot implementar fàcilment en la pràctica clínica diària, com a part de l'avaluació de pacients amb obesitat. Aquesta acció permetrà implementar un enfocament més personalitzat, i dissenyar exercicis físics específics, dietètics i teràpia farmacològica orientats a millorar la massa muscular prèvia a la CB i la resistència a la insulina.

Per concloure podem dir que hi ha una pèrdua important i precoç de MLG en pacients amb OS que se sotmeten a CB, que no està relacionada amb els paràmetres del metabolisme proteic ni amb la tècnica quirúrgica utilitzada, fet que suggereix l'existència d'un mecanisme independent.

4.3. SUPLEMENTACIÓ PROTEICA ESPECÍFICA EN PACIENTS INTERVINGUTS DE CIRURGIA BARIÀTRICA

Pel que sabem, aquest és el primer estudi prospectiu que demostra que la suplementació amb pèptids curts després de la CB evita una pèrdua important de massa muscular, en comparació amb les proteïnes complexes i les fórmules enriquides amb β -hidroximetil β -butirat (HMB). Aquestes troballes són importants en el context real quan s'acumulen proves que la CB té un impacte negatiu i precoç en la massa muscular (Comas Martínez et al. 2022; Vauris et al. 2015), i la suplementació de proteïnes és gairebé la font exclusiva durant el primer mes (Mechanick et al. 2020; O'Kane et al. 2016; Sherf-Dagan et al. 2017). En aquest sentit, el nostre grup ha demostrat recentment que la massa muscular prèvia a CB era un determinant

independent de la pèrdua muscular després de la CB (Comas Martínez et al. 2022). Aquesta troballa és rellevant perquè l'obesitat sarcopènica està relacionada amb resultats desfavorables després de la CB (Khadra et al. 2019; Srikanthan et al. 2010; Piovezan et al. 2019).

Els canvis específics induïts per la CB, i en particular el BGYR, tenen un impacte negatiu en la digestió i l'absorció de proteïnes complexes. Malgrat l'evidència, actualment no hi ha cap recomanació específica sobre els productes proteics que s'han d'utilitzar després de la CB. Les directrius de recuperació millorada després de la cirurgia (ERAS) per a CB recomanen una ingesta estàndard de proteïnes i hidrats de carboni, utilitzant una beguda iso-osmolar 2-3h abans de la cirurgia per evitar la pèrdua de proteïnes i massa muscular. La nutrició postoperatòria no és més específica: recomanen la ingesta de proteïnes entre 60 i 120g al dia sense especificar el tipus o format de la proteïna (Thorell et al. 2016). A més, les directrius nutricionals de la Societat Europea de Nutrició Clínica (ESPEN) recomanen 60g de proteïna/dia després de la CB per minimitzar la pèrdua de massa lliure de greix, però sense especificar el tipus de proteïna que s'ha d'utilitzar (Weimann et al. 2017).

Les proteïnes es poden diferenciar per la seva absorció i digestió: ràpides (a base de sèrum) o lentes (a base de caseïnat). Alguns estudis van concloure que la proteïna basada en sèrum ajuda a preservar la massa muscular (Walrand et al. 2012; Pennings et al. 2011). Gilmartin et al. (2020) va demostrar que la ingesta específica d'aminoàcids essencials, especialment la leucina, millora la massa muscular, juntament amb la proteïna del sèrum de llet i l'exercici. A més, dades recents van indicar que el β -hidroximetil β -butirat (HMB), un precursor o metabòlit de la leucina, té efectes anabòlics sobre el metabolisme de les proteïnes (Holeček et al. 2017; Landi et al. 2019) i van suggerir que podria ser una opció vàlida per a una suplementació òptima de proteïnes. La quantitat recomanada de HMB (3 g/dia) és difícil d'obtenir amb una dieta regular i, per tant, és necessària una suplementació externa. Tanmateix, aquests estudis es van realitzar en una població d'edat avançada, i actualment no hi ha dades sobre pacients sotmesos a CB.

En el nostre estudi, vam comparar l'impacte de la ingesta de proteïnes complexes (suplementació clàssica), productes enriquits amb HMB i proteïnes hidrolitzades o peptídiques sobre la massa muscular un mes després del BGYR. Cal destacar que només es van analitzar les dades d'aquells pacients que tenien un compliment > 75% amb el producte de suplementació proteica nutricional. No es van observar diferències estadístiques entre la proteïna complexa i el producte enriquit amb HMB pel que fa al percentatge de MLG perdut de PTP, cosa que suggereix que malgrat l'enriquiment amb HMB, aquest producte encara conté una proteïna complexa, l'absorció i el metabolisme de la qual es poden veure afectats negativament pel BGYR. En canvi, els pacients que van rebre el producte que contenia proteïna hidrolitzada o peptídica van perdre gairebé un 50% menys de MLG en comparació amb els altres dos grups. En el cas d'un producte nutritiu basat en proteïnes hidrolitzades, els processos de digestió i absorció no requereixen la complexa degradació enzimàtica, i al duodè es poden absorbir fàcilment des del jejú (Schneeman 2022; Gray et al. 1971). Algunes evidències experimentals han demostrat que l'adaptació intestinal es pot produir després del BGYR, donant lloc a una millora de la digestió/absorció de proteïnes complexes (Tessier et al. 2019). A més, un estudi en humans (n = 9) no va mostrar cap alteració significativa en la digestió de proteïnes tres mesos després de BGYR (Bojsen-Møller et al. 2015). Tanmateix, les dades en humans són limitades i sembla poc probable que l'adaptació intestinal es produeixi tan aviat com un mes després de la CB.

A més, com que la quantitat recomanada d'ingesta de proteïnes és alta en comparació amb una dieta estàndard, s'hauria d'avaluar acuradament el compliment dels pacients en la pràctica clínica diària. La tolerància gastrointestinal a la suplementació de proteïnes és una preocupació important.

Dades recents van demostrar que els productes peptídics es toleren millor que les proteïnes complexes (Liu et al. 2016), mentre que altres estudis no van mostrar diferències en aquest sentit (De Brito-Ashurst et al. 2021). En el nostre estudi, el 25% dels pacients van tenir un menor compliment, però no es van observar diferències entre els tres productes en termes de tolerabilitat i acceptació.

Les principals limitacions del nostre estudi podrien ser l'ús de la bioimpedància com a mètode d'avaluació de la composició corporal i el curt període de seguiment. No obstant això, malgrat els errors que es van descriure respecte a l'ús de la bioimpedància, no són significatius si aquest mètode s'utilitza per al seguiment d'un mateix pacient, com és el cas del nostre estudi.

A més, hem optat per avaluar l'evolució de la massa muscular tan aviat com un mes després de la CB perquè aquest moment és quan es perd la major part de la massa muscular, i una intervenció nutricional adequada precoç ajudarà a prevenir la pèrdua de massa muscular.

Com a conclusió, hem proporcionat la primera evidència que la suplementació de proteïnes hidrolitzades va perdre gairebé un 50% menys de MLG de la PTP que la proteïna complexa o els compostos enriquits amb HMB un mes després de la CB. Aquesta troballa és crucial perquè la preservació de la massa muscular tan aviat com en les primeres setmanes després de la CB és un determinant independent de l'evolució de la massa muscular després de la CB i la morbimortalitat general (Comas Martínez et al. 2022). En aquest sentit, els nostres resultats podrien canviar les directrius actuals per a la gestió de la suplementació nutricional després de la CB. No obstant això, calen estudis addicionals per confirmar els nostres resultats, així com per explorar els mecanismes subjacents.

4.4. RELLEVANCIA CLÍNICA

Tenint en compte l'augment de la prevalença de l'obesitat en totes les franges d'edat, i amb més incís en persones joves, en els propers anys es pot esperar un increment de la necessitat de realitzar procediments quirúrgics.

Tal com s'ha esmentat anteriorment la sarcopènia significa pèrdua de massa muscular i la seva funció. Quan aquesta pèrdua de funció o de massa muscular s'associa a una massa grassa conservada o fins i tot augmentada, ens trobem davant la situació denominada obesitat sarcopènica. Fins ara, la majoria dels estudis sobre sarcopènia i obesitat sarcopènica s'han centrat en la població de majors de 65 anys. Per tant,

resulta necessari que es realitzin més estudis per conèixer la prevalença i l'impacte de la sarcopènia en l'evolució dels pacients que es van a sotmetre a cirurgia bariàtrica (en general <65 anys). La sarcopènia en pacients amb obesitat és un factor pronòstic negatiu i pot portar a una situació de fragilitat, limitació funcional i augment de la morbimortalitat (major risc de diabetis tipus 2, apnea de son i alteracions de memòria). No obstant això, en la pràctica clínica diària no és habitual posar atenció a la massa muscular en persones joves amb obesitat i menys encara a la importància de mantenir la massa muscular al pacient obès quan es proposa una intervenció per perdre pes.

A més, cal tenir en compte que els pacients que se sotmeten a cirurgia bariàtrica representen una població de risc per a la pèrdua de massa muscular, no només pels constants cicles de pèrdua de pes-reguany de pes que han pogut afavorir una composició corporal anòmala, sinó també per la pèrdua aguda i ràpida de pes en el postoperatori.

Es confirma la hipòtesi de l'estudi que la presència de sarcopènia és un factor de risc que afavoreix la mala evolució en termes de pèrdua ponderal i comorbiditats associades a l'obesitat després de la cirurgia, aquestes dades reforcen la importància de la necessitat de preservar la massa muscular durant tot el procés, tant en la valoració inicial dels candidats a cirurgia com en el seguiment postoperatori, posant l'accent no només en els consells nutricionals i aportació proteica, sinó també en un programa d'exercici físic ajustat a la capacitat funcional de cada pacient. Aquests resultats no només són d'interès pels metges que tracten habitualment pacients amb obesitat i metges d'atenció primària, permetent oferir al pacient un abordatge personalitzat, sinó també per a la població general. És molt important conscienciar a les persones amb obesitat potencials candidates a tractament quirúrgic i també als seus familiars i el seu entorn sobre la importància de la salut de la massa muscular. Per exemple: fer exercici físic, no només amb l'objectiu "clàssic" de "consumir calories" sinó per assegurar una òptima evolució, això permetria optimitzar millor els recursos sanitaris i dissenyar estratègies combinades efectives per al maneig de l'obesitat.

Aquests resultats poden canviar l'estratègia en el maneig del pacient amb obesitat mòrbida, en termes d'implementar una medicina personalitzada que en resultarà una optimització de la despesa sanitària.

4.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

La principal limitació que m'he trobat per poder realitzar el projecte és la realització de les tècniques de composició corporal. Donat que moltes de les tècniques són costoses i complexes de realitzar, no es poden realitzar en un gran número de pacients i per tant la mostra d'estudi no és elevada.

Cal tenir present que en algunes de les proves que es realitzen en el estudi no estan establerts els punts de tall de referència a nivell de població espanyola, de manera que s'han de realitzar més estudis a nivell de població per aconseguir aquests punts de referència, sobretot en tècniques com són la ecografia muscular, el TC...

Finalment cal mencionar que part del reclutament de pacients es va dur a terme durant la pandèmia COVID-19, per aquest motiu es va haver d'acotar la n de pacients, i en alguns moments es va haver d'aplaçar la realització de proves, segons les condicions sanitàries del moment, no obstant es va poder realitzar l'estudi oferint la màxima seguretat sanitària als pacients.

4.6. FUTURES LÍNIES DE RECERCA

En futures línies de recerca seria important poder establir la connexió entre el mètode que fins el moment s'ha considerat de referència, la DXA, respecte les altres proves de composició corporal realitzades a la mostra de pacients d'estudi: TC, ecografia muscular i BIA; per així poder obtenir punts de tall poblacionals de referència.

Una altra línia interessant seria establir els biomarcadors de sarcopènia, de metabolisme proteic i de resposta d'evolució de la musculatura en tractaments de pèrdua de pes.

Es realitzarà una ampliació de l'estudi actual de pacients per a poder complementar l'estudi dels diferents productes nutricionals dels quals disposem per disminuir les

pèrdues de massa muscular esquelètica induïdes en els tractaments de pèrdua ponderal. També s'analitzarà i complementarà l'estudi de la qualitat de l'alimentació dels pacients i de les seves conductes emocionals envers els àpats abans i després del tractament establert per a la pèrdua ponderal. Així com valorar l'acceptació de la seva figura corporal tant abans com després de tractaments de pèrdua de pes, incloent tractaments de cirurgia bariàtrica, per tal d'analitzar l'impacte en l'estat emocional i psicològic dels pacients.

D'altra banda, ja s'ha començat a desenvolupar un software informàtic per a la interpretació de resultats de proves de TC combinat amb l'anàlisi de metabolisme basal per tal de poder proporcionar tractaments altament personalitzats als pacients segons la seva composició corporal i el seu consum metabòlic.

CAPÍTOL 5. REFERÈNCIES

Adami GF et al. Changes in serum ghrelin concentrations following biliopancreatic diversion for obesity. *Obes Res.* 2004; 12: 684-7.

Aduse-Poku L, Gopireddy DR, Hernandez M, Lall C, Divaker J, Falzarano SM, et al. Intraindividual Reliability of Opportunistic Computed Tomography–Assessed Adiposity and Skeletal Muscle Among Breast Cancer Patients. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2022 Nov 1;6(6). Available from: <https://academic.oup.com/jncics/article/doi/10.1093/jncics/pkac068/675937>

1

Albano D, Messina C, Vitale J, Sconfienza LM. Imaging of sarcopenia: old evidence and new insights. *Eur Radiol.* 2020;30(4):2199–208.

Aleixo GFP, Shachar SS, Nyrop KA, Muss HB, Malpica L, Williams GR. Myosteatosi and prognosis in cancer: Systematic review and meta-analysis. Vol. 145, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.

Alves FD, Souza GC, Clausell N, Biolo A. Prognostic role of phase angle in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1530-4.

Amini B, Boyle SP, Boutin RD, Lenchik L. Approaches to Assessment of Muscle Mass and Myosteatosi on Computed Tomography: A Systematic Review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019 Sep 15;74(10):1671-1678. doi: 10.1093/gerona/glz034. PMID: 30726878; PMCID: PMC7357454.

Anandavadivelan P, Brismar TB, Nilsson M, Johar AM, Martin L. Sarcopenic obesity: A probable risk factor for dose limiting toxicity during neo-adjuvant chemotherapy in oesophageal cancer patients. *Clinical Nutrition* [Internet].

Anton-Culver H, Beeson WL, Berrington de Gonzalez A, Cerhan JR, Clipp SL, English DR, Flint AJ, Folsom AR, Freedman DM, Freeman LB, Giles G, Hakansson N, Hannan L, Hartge P, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Linet MS, Lee IM, MacInnis RJ, Moore SC, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Tobias GS, Thun MJ, Weiderpass E, Willcox BJ, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A. Body-mass index and mortality among 1.46 million White adults. *N Engl J Med*. 2010 Dec 2;363(23):2211-9

Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014;349:g3961.

Aubrey J, Esfandiari N, Baracos VE, Buteau FA, Frenette J, Putman CT, et al. Measurement of skeletal muscle radiation attenuation and basis of its biological variation. Vol. 210, *Acta Physiologica*. 2014. p. 489–97.

Aylwin S. Gastrointestinal surgery and gut hormones. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2005; 12: 89-98.

Baracos VE, Arribas L. Sarcopenic obesity: Hidden muscle wasting and its impact for survival and complications of cancer therapy. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement 2):ii1–9.

Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):49-52.

Bates DDB, Pickhardt PJ. CT-Derived Body Composition Assessment as a Prognostic Tool in Oncologic Patients: From Opportunistic Research to Artificial Intelligence-Based Clinical Implementation. Vol. 219, AJR. American journal of roentgenology. NLM (Medline); 2022. p. 671–80.

Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. J Am Med Dir Assoc. 2013;14(8):542-559

Bauer JM, Cruz-Jentoft AJ, Fielding RA, Kanis JA, Reginster JY, Bruyère O, et al. Is There Enough Evidence for Osteosarcopenic Obesity as a Distinct Entity ? A Critical Literature Review. Calcif Tissue Int. 2019;105:109-124. doi: 10.1007/s00223-019-00561-w.

Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. BMC Geriatr. 2016;16(1):1–10.

Beavers KM, Hsu FC, Houston DK, Beavers DP, Harris TB, Hue TF, Kim LJ, Koster A, Penninx BW, Simonsick EM, Strotmeyer ES, Kritchevsky SB, Nicklas BJ; Health ABC Study. The role of metabolic syndrome, adiposity, and inflammation in physical performance in the Health ABC Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2013; 68: 617-23.

Bedogni G, Bertoli S, Leone A, et al. External validation of equations to estimate resting energy expenditure in 14952 adults with overweight and obesity and 1948 adults with normal weight from Italy. Clin Nutr Edinb Scotl. 2019;38:457-64.

Benton MJ, Whyte MD, Dyal BW. Sarcopenic obesity: strategies for management. *Am J Nurs.* 2011 Dec;111(12):38-44; quiz 45-6. doi: 10.1097/01.NAJ.0000408184.21770.98. PMID: 22082499.

Berger J, Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Henriquez S, Leiva L, et al. Rectus femoris (RF) ultrasound for the assessment of muscle mass in older people. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015 Jul 1;61(1):33–8.

Biessels, G.J.; Reagan, L.P. Hippocampal insulin resistance and cognitive dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015, 16, 660–671. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26462756> (accessed on 1 October 2019).

Biessels, G.J.; Strachan, M.W.J.; Visseren, F.L.J.; Kappelle, L.J.; Whitmer, R.A. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: Towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, 2, 246–255. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24622755> (accessed on 1 October 2019). [CrossRef]

Bojsen-Møller, K.N.; Jacobsen, S.H.; Dirksen, C.; Jørgensen, N.B.; Reitelshøder, S.; Jensen, J.-E.B.; Kristiansen, V.B.; Holst, J.J.; van Hall, G.; Madsbad, S. Accelerated protein digestion and amino acid absorption after Roux-en-Y gastric bypass. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015, 102, 600-607. [CrossRef]

Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dörhöfer RP, Later W, Wiese S, Müller MJ. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. *J Parenter Enter Nutr.* 2006;30(4):309-16.

Bosy-Westphal A, Müller MJ. Identification of skeletal muscle mass depletion across age and BMI groups in health and disease—there is need for a unified definition.

Int J Obes (Lond). 2014 Sep 1. doi:10.1038/ijo.2014.161. [Epub ahead of print]
Review. PubMed PMID: 25174451.

Buckland G, Bach A, Serra-Majem L. Obesity and the Mediterranean diet: a systematic review of observational and intervention studies. *Obes Rev.*2008; 9: 582-93.

Carneiro IP, Mazurak VC, Prado CM. Clinical Implications of Sarcopenic Obesity in Cancer. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2016;18(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11912-016-0546-5>

Casey P, Alasmar M, McLaughlin J, Ang Y, McPhee J, Heire P, et al. The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.* John Wiley and Sons Inc; 2022.

Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep* 1985;100(2):126–31.

Ceniccola GD, Castro MG, Piovacari SMF, Horie LM, Corrêa FG, Barrere APN, et al. Current technologies in body composition assessment: advantages and disadvantages. Vol. 62, *Nutrition.* Elsevier Inc.; 2019. p. 25–31.

Chao AM, Quigley KM, Wadden TA. Dietary interventions for obesity: clinical and mechanistic findings. *J Clin Invest.* 2021;131

Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy for obesity: an Update. *Pharmacol Res.* 2021;169:105649.

Ciudin A, Fidilio E, Ortiz A, et al. Genetic Testing to Predict Weight Loss and Diabetes Remission and Long-Term Sustainability after Bariatric Surgery: A Pilot Study. *J Clin Med*. 2019;8(7)

Ciudin A, Ortiz AM, Fidilio E, Romero D, Sánchez M, Comas M, Gonzalez O, Vilallonga R, Simó-Servat O, Hernández C, Simó R. Retinal Microperimetry: A Useful Tool for Detecting Insulin Resistance-Related Cognitive Impairment in Morbid Obesity. *J Clin Med*. 2019 Dec 11;8(12):2181. doi: 10.3390/jcm8122181. PMID: 31835729; PMCID: PMC6947364.

Ciudin A, Simó-Servat A, Palmas F, Barahona MJ. Sarcopenic obesity: a new challenge in the clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020 Dec 1;67(10):672–81.

Ciudin, A.; Espinosa, A.; Simó-Servat, O.; Ruiz, A.; Alegret, M.; Hernández, C.; Boada, M.; Simo, R. Type 2 diabetes is an independent risk factor for dementia conversion in patients with mild cognitive impairment. *J. Diabetes Complicat*. 2017, 31, 1272–1274. [CrossRef] [PubMed]

Coutinho SR, With E, Rehfeld JF, et al. The impact of rate of weight loss on body composition and compensatory mechanisms during weight reduction: a randomized control trial. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2018;37:1154-62.

Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019;48:16-31.

Cunningham JJ. An individualization of dietary requirements for energy in adults. *J Am Diet Assoc* 1982; 80(4): 335-8.

De Brito-Ashurst, I.; Klebach, M.; Tsompanaki, E.; Kaul, S.; van Horssen, P.; Hofman, Z. Gastrointestinal Tolerance and Protein Absorption Markers with a New Peptide Enteral Formula Compared to a Standard Intact Protein Enteral Formula in Critically Ill Patients. *Nutrients* 2021, 13, 2362. [CrossRef]

De la Cruz Marcos, S. Propuesta de una nueva fórmula de estimación del gasto energético EN. *Nutr. Hosp.* 2346-2352 (2015) doi:<https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9680>.

De Luis DA, Aller R, Izaola O, Conde R, González M, González JM. Effect of a hypocaloric diet in transaminases in nonalcoholic fatty liver disease and obese patients, relation with insulin resistance. *Diab Res and Clin Pract* 2008;79:74-78.

De Luis DA, Aller R, Izaola O, González Sagrado M, Conde R, Bellido D. Influence of insulin resistance and adipocytokines on elevated serum alanine aminotransferase in obese patients. *Arch of Medical Research* 2008;39:110-114.

De Pablos-Velasco PL, Martínez-Martín FJ, Rodríguez- P.rez F. Prevalence of obesity in a Canarian community. Association with type 2 diabetes mellitus: the Guía Study. *Eur J Clin Nutr.* 2002; 56: 557-60. PMID: 12032657

De Palo T, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L, et al. Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. *Nutrition.* 2000 Jun 1;16(6):417–24.

Dekkers, I.A.; Jansen, P.R.; Lamb, H.J. Obesity, brain volume, and white matter microstructure at MRI: A cross-sectional UK biobank study. *Radiology* 2019, 292, 270. [CrossRef] [PubMed]

Deutz NE, Pereira SL, Hays NP, Oliver JS, Edens NK, Evans CM et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr.* 2013;32:704-12. doi: 10.1016/j.clnu.2013.02.011

Espinosa-Cuevas, María de los Ángeles, Rivas-Rodríguez Lucía, González-Medina Enna Cristal, Atilano-Carsi Ximena, Miranda-Alatraste Paola, Correa-Rotter Ricardo. Vectores de impedancia bioeléctrica para la composición corporal en población mexicana. *Rev. invest. clín.* [online]. 2007, vol.59, n.1, pp.15-24.

Exalto, L.G.; Whitmer, R.A.; Kappelle, L.J.; Biessels, G.J. An update on type 2 diabetes, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* 2012, 47, 858–864. [CrossRef]

Falcon LJ, Harris-Love MO. Sarcopenia and the new ICD-10-CM code: screening, staging, and diagnosis consideration. *Fed Pract.* 2017;34(7):24-32.

Feng, L.; Chong, M.S.; Lim, W.S.; Lee, T.S.; Collinson, S.L.; Yap, P.; Ng, T.P. Metabolic syndrome and amnesic mild cognitive impairment: Singapore Longitudinal Ageing Study-2 findings. *J. Alzheimer's Dis.* 2013, 34, 649–657. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23246920> (accessed on 1 October 2019). [CrossRef]

Fernández-Jiménez R, Dalla-Rovere L, García-Olivares M, Abuín-Fernández J, Sánchez-Torralvo FJ, Doulatram-Gamgaram VK, et al. Phase Angle and Handgrip Strength as a Predictor of Disease-Related Malnutrition in Admitted Patients: 12-Month Mortality. *Nutrients* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 Oct 27];14(9):1851. Available from: </pmc/articles/PMC9105999/>

- Fidilio E, Comas M, Giribés M, Cárdenas G, Vilallonga R, Palma F, et al. Evaluation of resting energy expenditure in subjects with severe obesity and its evolution after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2021
- Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1996 Sep 1 [cited 2022 Nov 13];64(3):388S-396S. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/64/3/388S/4651608>
- Franco Valle K, Lubner MG, Pickhardt PJ. Computed Tomography Assessment of Sarcopenic Myosteatosis for Predicting Overall Survival in Colorectal Carcinoma: Systematic Review. *J Comput Assist Tomogr* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Nov 14];46(2):157–62. Available from: https://journals.lww.com/jcat/Fulltext/2022/03000/Computed_Tomography_Assessment_of_Sarcopenic.1.aspx
- Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Sep;37(3):623-33, viii. PMID: 18775355.
- Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res* 2001;9(Suppl 1):1S-40S
- Gaillard M, Tranchart H, Maitre S, Perlemuter G, Lainas P, Dagher I. Preoperative Detection of Sarcopenic Obesity Helps to Predict the Occurrence of Gastric Leak After Sleeve Gastrectomy. *Obes Surg*. 2018;28:2379-2385.
- García-Almeida JM, García-García C, Vegas-Aguilar IM, Ballesteros Pomar MD, Cornejo-Pareja IM, Fernández Medina B, et al. Nutritional ultrasound®: Conceptualisation, technical considerations and standardisation.

Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2022.

García-Álvarez A, Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Castell C, Foz M, Uauy R, et al. Obesity and overweight trends in Catalonia, Spain (1992-2003): gender and socio-economic determinants. *Public Health Nutr.* 2007;10:1368-78.

Gargallo M, Basulto J, Breton I, Quiles J, Formiguera X, Salas-Salvadó J; Grupo de Consenso FESNADSEEDO. FESNAD-SEEDO consensus summary: evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults. *Endocrinol Nutr.* 2012;59:429-437.

Gargallo M, Breton I, Basulto J, Quiles J, Formiguera X, Salas J. FESNAD-SEEDO Consensus Group. Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults (FESNAD SEEDO Consensus Document). The role of diet in obesity treatment. (III/III). *Nutr Hosp.* 2012;27:833-864

Gayoso-Diz P, Otero-González A, Rodríguez-Alvarez MX, Gude F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2013;13(Cvd).

Gilmartin, S.; O'Brien, N.; Giblin, L. Whey for sarcopenia; can whey peptides, hydrolysates or proteins play a beneficial role? *Foods* 2020, 9, 750. [CrossRef] [PubMed]

Goldman LW. Principles of CT: Multislice CT*. *J Nucl Med Technol* [Internet]. 2008 [cited 2022 Nov 13];36:57–68. Available from: http://www.snm.org/ce_online

Gray, G.M.; Cooper, H.L. Protein Digestion and Absorption. *Gastroenterology* 1971, 61, 535-544. [CrossRef]

Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735-52. PMID: 16157765

Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2009;9:88.

Gutiérrez-Fisacx JL, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987-1997. *International Journal of Obesity* 2000; 24: 1677-1682.

Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918 Dec; 4(12): 370-3

Heshka S, Yang MU, Wang J, et al. Weight loss and change in resting metabolic rate. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:981-6.

Ho, A.J.; Raji, C.A.; Becker, J.T.; Lopez, O.L.; Kuller, L.H.; Hua, X.; Lee, S.; Hibar, D.; Dinov, I.D.; Stein, J.L.; et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol. Aging* 2010, 31, 1326–1339. [CrossRef]

Holeček, M. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation and skeletal muscle in healthy and muscle-wasting conditions. *J. Cachex-Sarcopenia Muscle* 2017, 8, 529-541. [CrossRef] [PubMed]

Holmes CJ, Racette SB. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology. Vol. 13, *Nutrients*. MDPI; 2021.

Ingenbleek, Y. Plasma Transthyretin as A Biomarker of Sarcopenia in Elderly Subjects. *Nutrients* 2019;11.

Johnson Stoklossa CA, Sharma AM, Forhan M, Siervo M, Padwal RS, Prado CM. Prevalence of Sarcopenic Obesity in Adults with Class II/III Obesity Using Different Diagnostic Criteria. Moreira P, ed. *J Nutr Metab*. 2017;2017:7307618

Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 2006; 444: 840-5. PMID: 17167471 .

Kaul S, Rothney MP, Peters DM, Wacker WK, Davis CE, Shapiro MD, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry for quantification of visceral fat. *Obesity*. 2012;20(6):1313–8.

Kee A-L, Isenring E, Hickman I, et al. Resting energy expenditure of morbidly obese patients using indirect calorimetry: a systematic review. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2012;13:753-65.

Khadra D, Itani L, Tannir H, Kreidieh D, El Masri D, El Ghoch M. Association between sarcopenic obesity and higher risk of type 2 diabetes in adults: A systematic review and meta-analysis. *World J Diabetes*. 2019;10:311-323.

Koeun Lee et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean Journal of Radiology* 2019;20(2):205-217

Kohara K. Sarcopenic obesity in aging population: current status and future directions for research. *Endocrine*. 2014; 45: 15-25.

Kurukulasuriya LR, Stas S, Lastra G, Manrique C, Sowers JR. Hypertension in obesity. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):903-17. PMID: 21855699.

Kyle UG, Bosaeus I, de Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clinical Nutrition* [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2022 Nov 12];23(5):1226–43. Available from: <http://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261561404000937/fulltext>

Landi, F.; Calvani, R.; Picca, A.; Marzetti, E. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and sarcopenia: From biological plausibility to clinical evidence. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2019, 22, 37-43. [CrossRef] [PubMed]

Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al. Prevention, diagnosis, and treatment of obesity. 2016 position statement of the Spanish Society for the Study of Obesity. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017 Mar;64 Suppl 1:15-22

Lee K, Shin Y, Huh J, et al. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J Radiol*. 2019;20(2):205 -217.

Lee K, Shin Y, Huh J, Sung YS, Lee IS, Yoon KH, et al. Recent issues on body composition imaging for sarcopenia evaluation. Vol. 20, *Korean Journal of Radiology*. Korean Radiological Society; 2019. p. 205–17.

Lee SY, Gallagher D. Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Nov 13];11(5):566–72. Available from:https://www.researchgate.net/publication/23154393_Lee_SY_Gallagher_D_Assessment_methods_in_human_body_composition_Curr_Opin_Clin_Nutr_Metab_Care_11_566-572

Liu, M.-Y.; Tang, H.-C.; Hu, S.-H.; Chang, S.-J. Peptide-based enteral formula improves tolerance and clinical outcomes in abdominal surgery patients relative to a whole protein enteral formula. *World J. Gastrointest. Surg.* 2016, 8, 700-705. [CrossRef]

Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract.* 2013; 7: e301-7.

MacLean PS, Higgins JA, Giles ED, et al. The role for adipose tissue in weight regain after weight loss. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2015;16(Suppl 1):45-54.

Madden AM, Mulrooney HM, Shah S. Estimation of energy expenditure using prediction equations in overweight and obese adults: a systematic review. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* 2016;29:458-76.

Mafong D, Henry R. Exenatide as a treatment for diabetes and obesity: implications for cardiovascular risk reduction. *Curr Atheroscler Rep.* 2008; 10: 55-60. PMID: 18366986.

Marra M, Sammarco R, de Lorenzo A, Iellamo F, Siervo M, Pietrobelli A, et al. Assessment of body composition in health and disease using bioelectrical impedance analysis (bia) and dual energy x-ray absorptiometry (dxa): A

critical overview. Vol. 2019, Contrast Media and Molecular Imaging. Hindawi Limited; 2019.

Marseglia, A.; Fratiglioni, L.; Laukka, E.J.; Santoni, G.; Pedersen, N.L.; Bäckman, L.; Xu, W. Early cognitive deficits in type 2 diabetes: A population-based study. *J. Alzheimer's Dis.* 2016, 53, 1069-1078. [CrossRef]

Martínez JA, Moreno B, Martínez-González MA. Prevalence of obesity in Spain. *Obesity Reviews* 2004; 5: 171-172.

Martínez, M.C.; Meli, E.F.; Candia, F.P.; Filippi, F.; Vilallonga, R.; Cordero, E.; Hernández, I.; Eguinoa, A.Z.; Burgos, R.; Vila, A.; et al. The Impact of Bariatric Surgery on the Muscle Mass in Patients with Obesity: 2-Year Follow-up. *Obes. Surg.* 2022, 32, 625-633. [CrossRef] [PubMed]

Martín-Ramiro JJ, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. Mortality attributable to excess weight in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jun 16;142(12):526-30.

Masson EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967; 47 (6): 1345-51.

Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes Surg.* 2016; 26(10):2355-62.

Mechanick, J.I.; Apovian, C.; Brethauer, S.; Garvey, W.T.; Joffe, A.M.; Kim, J.; Kushner, R.F.; Lindquist, R.; Pessah-Pollack, R.; Seger, J.; et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American

College of Endocrinology. *Surg. Obes. Relat. Dis.* 2020, 16, 175-247.
[CrossRef]

Melissas J. IFSO guidelines for safety, quality, and excellence in bariatric surgery. *Obes Surg.* 2008; 18: 497-500.

Messina et al. Body composition with DXA: from basics to new tools DXA: technical aspects. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/qims.2020.03.02>

Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, et al. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:241-7.

Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R. Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol.* 1998;85(1):115–22.

Moran, C.; Beare, R.; Phan, T.; Srikanth, V. Brain, imaging in type 2 diabetes. In *Type 2 Diabetes and Dementia*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2019; Volume 92, pp. 823–830. [CrossRef]

Müller MJ, Enderle J, Bosy-Westphal A. Changes in energy expenditure with weight gain and weight loss in humans. *Curr Obes Rep.* 2016;5:413-23

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;

- NICE. Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Nishida C, Mucavele P. Monitoring the rapidly emerging public health problem of overweight and obesity: the WHO Global Database on body mass index. *SCN News* 2005;29:5–12.
- Norman K, Stobäus N, Zocher D, Bosy-Westphal A, Szramek A, Scheufele R, et al. Cutoff percentiles of bioelectrical phase angle predict functionality, quality of life, and mortality in patients with cancer. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(3):612-9.
- Obregón MJ. Obesidad, termogènesis y hormonas tiroideas. *Rev Esp Obes* 2007;5 (1): 27-38
- O’Kane, M.; Parretti, H.M.; Hughes, C.A.; Sharma, M.; Woodcock, S.; Puplampu, T.; Blakemore, A.I.; Clare, K.; MacMillan, I.; Joyce, J.; et al. Guidelines for the follow-up of patients undergoing bariatric surgery. *Clin. Obes.* 2016, 6, 210-224. [CrossRef]
- Ogama N, Sakurai T, Kawashima S, Tanikawa T, Tokuda H, Satake S, et al. Association of Glucose Fluctuations with Sarcopenia in Older Adults with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med.* 2019;8.
- Okorodudu DO, Jumean MF, Montori VM, Romero-Corral A, Somers VK, Erwin PJ, et al. Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes [Internet]* 2010;34(5):791-799. Available from: <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.5>

- Ostler JE, Maurya SK, Dials J, Roof SR, Devor ST, Ziolo MT, et al. Effects of insulin resistance on skeletal muscle growth and exercise capacity in type 2 diabetic mouse models. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2014;306(6):592-605.
- Panagidi M, Papazoglou AS, Moysidis D v., Vlachopoulou E, Papadakis M, Kouidi E, et al. Prognostic value of combined preoperative phase angle and handgrip strength in cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2022 Dec 1;17(1).
- Paris MT, Lafleur B, Dubin JA, Mourtzakis M. Development of a bedside viable ultrasound protocol to quantify appendicular lean tissue mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Oct 1;8(5):713–26.
- Pennings, B.; Boirie, Y.; Senden, J.M.; Gijsen, A.P.; Kuipers, H.; van Loon, L.J. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011, 93, 997-1005.
[CrossRef]
- Pereira JA, Lazarin MACT, Pareja JC, et al. Insulin resistance in nondiabetic morbidly obese patients: effect of bariatric surgery. *Obes Res.* 2003;11:1495-501.
- Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, Bauer J, Beaudart C, Beckwée D, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *European Geriatric Medicine.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021.
- Perkisas S, Bastijns S, Sanchez-Rodriguez D, Piotrowicz K, de Cock AM. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update: reply to the letter to the editor: SARCUS working group on behalf of the Sarcopenia Special Interest Group of the European Geriatric Medicine

Society. Vol. 12, European Geriatric Medicine. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 427–8.

Perkisas S, Baudry S, Bauer J, Beckwée D, de Cock AM, Hobbelen H, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2022 Nov 14];9(6):739–57. Available from: <https://research.rug.nl/en/publications/application-of-ultrasound-for-muscle-assessment-in-sarcopenia-tow>

Piccoli A, Nigrelli S, Caberlotto A, Bottazzo S, Rossi B, Pillon L, et al. Bivariate normal values of the bioelectrical impedance vector in adult and elderly populations. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1995 Feb 1 [cited 2022 Nov 13];61(2):269–70. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article/61/2/269/4651254>

Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46(2):534–9.

Pillen S, van Dijk JP, Weijers G, Raijmann W, de Korte CL, Zwarts MJ. Quantitative gray-scale analysis in skeletal muscle ultrasound: A comparison study of two ultrasound devices. *Muscle Nerve*. 2009 Jun;39(6):781–6.

Piovezan RD, Hirotsu C, Moizinho R, et al. Associations between sleep conditions and body composition states: results of the EPISONO study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(5):962–973. doi:10.1002/jcsm.12445

Prado CM, Wells JC, Smith SR, Stephan BC, Siervo M. Sarcopenic obesity: A Critical appraisal of the current evidence. *Clin Nutr*. 2012; 31: 583-601.

Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2014 Nov 11;38(8):940–53.

Profenno, L.A.; Porsteinsson, A.P.; Faraone, S.V. Meta-analysis of Alzheimer’s disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry* 2010, 67, 505–512. [CrossRef]

Ravussin E, Burnand B, Schutz Y, Jéquier E. Twenty-four hours energy expenditure and resting metabolic rate in obese, moderately obese, and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1982 Mar;35(3): 566-73.

Reijmer, Y.D.; Brundel, M.; de Bresser, J.; Kappelle, L.J.; Leemans, A.; Biessels, G.J. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes: A diffusion tensor imaging study. *Diabetes Care* 2013, 36, 137–144. [CrossRef] [PubMed]

Rollins KE, Javanmard-Emamghissi H, Awwad A, Macdonald IA, Fearon KCH, Lobo DN. Body composition measurement using computed tomography: Does the phase of the scan matter? *Nutrition*. 2017 Sep 1;41:37–44.

Rooks D, Roubenoff R. Development of Pharmacotherapies for the Treatment of Sarcopenia. *J Frailty Aging* 2019;8:120-130. doi: 10.14283/jfa.2019.11.

Rosenberg IH. Sarcopenia origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Supl):990S-991S

Ross R, Janssen I. Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Human Body Composition* [Internet]. 2005 [cited 2022 Nov 13]; Available from:

<https://www.humankineticslibrary.com/encyclopedia-chapter?docid=b-9781492596950&tocid=b-9781492596950-chapter7>

Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes.* 2008;32:S56-9.

Rubio MA, Salas-Salvadó J, Montserrat Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 5(3):7-48.

Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B y Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)* 2007;128(5):184-96.

Schneeman, B.O. Gastrointestinal physiology and functions. *Br. J. Nutr.* 2002, 88, S159-S163. [CrossRef] [PubMed]

Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985; 39 Suppl 1:5-41.

Schwartz A, Kuk JL, Lamothe G, et al. Greater than predicted decrease in resting energy expenditure and weight loss: results from a systematic review. *Obes Silver Spring Md.* 2012;20:2307-10.

SEEDO. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016.

Segal-Lieberman G, Segal P, Dicker D. Revisiting the role of bmi in the guidelines for bariatric surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(August):S268-73.

Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2020 Jan 1;44(1):12–43.

Shen W. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *J Appl Physiol* [Internet]. 2004;97(6):2333–8. Available from: <http://jap.physiology.org/cgi/doi/10.1152/jappphysiol.00744.2004>

Sherf-Dagan, S.; Goldenshluger, A.; Globus, I.; Schweiger, C.; Kessler, Y.; Sandbank, G.K.; Ben-Porat, T.; Sinai, T. Nutritional Recommendations for Adult Bariatric Surgery Patients: Clinical Practice. *Adv. Nutr. Int. Rev. J.* 2017, 8, 382-394. [CrossRef]

Simó, R.; Ciudin, A.; Simó-Servat, O.; Hernández, C. Cognitive impairment and dementia: A new emerging complication of type 2 diabetes—The diabetologist's perspective. *Acta Diabetol.* 2017. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28210868> (accessed on 1 October 2019).

Sobal J, Stunkard AJ. Socioeconomic status and obesity: a review of the literature. *Psychol Bull* 1989;105(2);260-275.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart

Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:686-717.

Soto A, Bellido D, Buño M, Martínez Olmos M, de Luis D, Vidal O. Nonalcoholic fatty Liver disease: a new component of the metabolic syndrome?. *Obesity and metabolism* 2006;2:2:1-7.

Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia Exacerbates Obesity-Associated Insulin Resistance and Dysglycemia: Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS One*. 2010;5:e10805 .

Srikanthan P, Karlamangla AS. Relative muscle mass is inversely associated with insulin resistance and prediabetes. Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(9):2898-903.

Tessier, R.; Ribeiro-Parenti, L.; Bruneau, O.; Khodorova, N.V.; Cavin, J.-B.; Bado, A.; Azzout-Marniche, D.; Calvez, J.; Le Gall, M.; Gaudichon, C. Effect of different bariatric surgeries on dietary protein bioavailability in rats. *Am. J. Physiol. Liver Physiol*. 2019, 317, G592-G601. [CrossRef]

Thanapholsart J, Khan E, Lee GA. A Current Review of the Uses of Bioelectrical Impedance Analysis and Bioelectrical Impedance Vector Analysis in Acute and Chronic Heart Failure Patients: An Under-valued Resource? *Biol Res Nurs* [Internet]. 2022 Nov 7;109980042211328. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10998004221132838>

Thibault R, Makhoul AM, Mulliez A, Cristina Gonzalez M, Kekstas G, Kozjek NR, et al. Fat-free mass at admission predicts 28-day mortality in intensive care unit patients: the international prospective observational study Phase Angle Project. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1445-53.

Thorell, A.; MacCormick, A.D.; Awad, S.; Reynolds, N.; Roulin, D.; Demartines, N.; Vignaud, M.; Alvarez, A.; Singh, P.M.; Lobo, D. Guidelines for Perioperative Care in Bariatric Surgery: Enhanced Recovery after Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J. Surg.* 2016, 40, 2065-2083. [CrossRef]

Tolonen A, Pakarinen T, Sassi A, Kyttä J, Cancino W, Rinta-Kiikka I, et al. Methodology, clinical applications, and future directions of body composition analysis using computed tomography (CT) images: A review. Vol. 145, *European Journal of Radiology.* Elsevier Ireland Ltd; 2021.

Trouwborst I, Verreijen A, Memelink R, Massanet P, Boirie Y, Weijs P et al. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients* 2018;12;10. doi: 10.3390/nu10050605.

Tsai, C.L.; Chen, F.C.; Pan, C.Y.; Tseng, Y.T. The neurocognitive performance of visuospatial attention in children with obesity. *Front. Psychol.* 2016, 7, 1033. [CrossRef]

Tsai, C.L.; Huang, T.H.; Tsai, M.C. Neurocognitive performances of visuospatial attention and the correlations with metabolic and inflammatory biomarkers in adults with obesity. *Exp. Physiol.* 2017, 102, 1683–1699. [CrossRef]

Tsaousi G, Panagidi M, Papakostas P, Grosomanidis V, Stavrou G, Kotzampassi K. Phase Angle and Handgrip Strength as Complements to Body Composition Analysis

for Refining Prognostic Accuracy in Cardiac Surgical Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021 Aug 1;35(8):2424–31.

van Vugt JLA, Levolger S, Gharbharan A, Koek M, Niessen WJ, Burger JWA, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017 Apr 1;8(2):285–97.

Vaurs C, Diméglio C, Charras L, Anduze Y, Chalret du Rieu M, Ritz P. Determinants of changes in muscle mass after bariatric surgery. *Diabetes Metab.* 2015;41:416-21

Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E, et al. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med.* 2017;376:1943-1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338.

Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin in Geriatric Med.* 2011; 27: 365-85.

Walrand, S.; Guillet, C.; Boirie, Y. Nutrition, Protein Turnover and Muscle Mass. *Sarcopenia* 2012, 147, 59-73.

Wang X, Hu Z, Hu J, Du J, Mitch WE. Insulin resistance accelerates muscle protein degradation: activation of the ubiquitin-proteasome pathway by defects in muscle cell signaling. *Endocrinology.* 2006;147(9):4160-8.

Ward LC. Bioelectrical impedance analysis for body composition assessment: reflections on accuracy, clinical utility, and standardisation. *European Journal of Clinical Nutrition* 2018 73:2 [Internet]. 2018 Oct 8 [cited 2022 Nov

13];73(2):194–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41430-018-0335-3>

Weimann, A.; Braga, M.; Carli, F.; Higashiguchi, T.; Hübner, M.; Klek, S.; Laviano, A.; Ljungqvist, O.; Lobo, D.N.; Martindale, R.; et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. *Clin. Nutr.* 2017, 36, 623-650. [CrossRef]

Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-96.

Wilson PW, D’Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002; 162: 1867-72. PMID: 12196085

Yokum, S.; Ng, J.; Stice, E. Relation of regional gray and white matter volumes to current BMI and future increases in BMI: A prospective MRI study. *Int. J. Obes.* 2012, 6, 656–664. [CrossRef] [PubMed]

York DA, Rossner S, Caterson I, Chen CM, James WP, Kumanyika S, et al. Prevention Conference VII: Obesity, a worldwide epidemic related to heart disease and stroke: Group I: worldwide demographics of obesity. *Circulation.* 2004;110:e463-70.

