

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

TESIS DOCTORAL

LA ECOGRAFÍA: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA EL ESTUDIO DE LA OBESIDAD SARCOPÉNICA

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

Andreu Simó Servat

DIRECTORA

Dra. María José Barahona Constanzo

TUTOR

Dr. Rafael Simó Canonge



UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Programa de Doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Barcelona, 2023

AGRADECIMIENTOS

A mi directora de tesis, la **Dra. María José Barahona**, por toda la ayuda y las facilidades recibidas, así como por guiarme con elegancia a lo largo de este trabajo. También por ofrecerme la oportunidad de introducirme en el mundo de la investigación en este campo tan apasionante en nuestro hospital y acomodarme. *Gràcies per crear un ambient de treball tan saludable al nostre servei.*

A mi tutor de tesis, el **Dr. Rafael Simó**, por todo lo que representa en el mundo de la Medicina y en mi vida. Darle las gracias por su apoyo incondicional, y empaparme día a día de su sabiduría, ingenio, inteligencia y experiencia. Darle las gracias por estimular y fomentar la investigación en mí, así como, enseñarme valores humanos y profesionales desde que nació. *Un exemple bestial de la cultura del treball i l'esforç, ha de ser un model per tots nosaltres. Moltes gràcies per ser el meu pare. T'estimo.*

A las dietistas **Montserrat Ibarra** y **Mireia Librán**, y al **Dr. Ernesto Guevara**, por su valiosa ayuda en el desarrollo y consecución de esta tesis, reclutando pacientes y facilitando el día a día de manera extraordinaria. Han logrado que nos entendamos a la perfección como equipo y a gestionar lo más difícil de la forma más fácil.

A mis tutores de residencia, la **Dra. Nuria Vilarrasa** y **Dr. Manuel Pérez**, por todas las enseñanzas a lo largo de mi formación como residente y siempre confiar en mí.

Al **Dr. Jordi Reverter**, por todo lo aprendido en el uso de ecografía tiroidea que me ha permitido trasladarlo a la ecografía muscular, por ser un profesional con una calidad humana incalculable.

A mi madre, **Mercè**, y mi hermana también endocrinóloga **Dra. Olga Simó**, por vuestro amor y cariño, aguantarme desde pequeño y haberos preocupado siempre por mí. *Sempre ens tindrem pel que calgui. Us estimo.*

A mi otra familia, **Valentina** y **Joan**, por toda su ayuda, por tratarme como uno más, y por cuidar tanto de mis niñas. *Us estimo.*

A mi mujer, también médico neuróloga, **Sarah**, por estar a mi lado sin excepción y cuidar apasionadamente de nuestras hijas, **Júlia** y **Aina**. *Sense tu i sense les petites no seria res. Us estimo.*

Y, por último, gracias a todos los pacientes que han colaborado en los estudios realizados en la presente tesis doctoral, sois la pieza fundamental para que la ciencia avance.

ABREVIATURAS

ALM *Appendicular lean mass*

BIA Análisis de Bioimpedancia eléctrica

CB Cirugía bariátrica

DC Densidad corporal

DEXA Absorciometría de Rayos X de energía dual

EASO Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad

ESPEN Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo

EWGSOP *European Working Group on Sarcopenia in Older People*

FNIH Fundación para los Institutos Nacionales de Salud

GM Grosor del músculo

GS Grasa subcutánea

IMC Índice de masa corporal

IWGS Grupo de Trabajo Internacional sobre Sarcopenia

MG Masa grasa

MLG Masa libre de grasa

MM Masa magra

OS Obesidad Sarcopénica

RM Resonancia magnética

SF *Subcutaneous fat* (grasa subcutánea)

SMI Índice de masa muscular esquelética

SRI Índice de Riesgo de Sarcopenia

TC Tomografía computarizada

TMT *Thigh muscle thickness* (grosor del músculo)

US Ultrasonidos

ÍNDICE

RESUMEN	9
SUMMARY	11
1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.1. SARCOPENIA.....	18
1.1.1. Definición.....	19
1.1.2. Diagnóstico.....	20
1.2. OBESIDAD SARCOPÉNICA.....	24
1.2.1. Definición y concepto.....	24
1.2.2. Patogenia.....	25
1.2.3. Cribado.....	27
1.2.4. Diagnóstico.....	28
1.3. ECOGRAFÍA MÚSCULOESQUELÉTICA.....	32
1.3.1. Transductor.....	34
1.3.2. Compartimento anterior.....	35
1.4. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	42
2. HIPÓTESIS.....	45
3. OBJETIVOS.....	47
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	49
4.1. PRIMER ARTÍCULO.....	49
4.2. SEGUNDO ARTÍCULO.....	60
4.3. TERCER ARTÍCULO.....	68
5. RESUMEN GLOBAL RESULTADOS.....	81
6. RESUMEN GLOBAL DISCUSIÓN.....	85
7. CONCLUSIONES.....	91
8. LÍNIAS DE FUTURO.....	93
9. BIBLIOGRAFÍA.....	95

RESUMEN

La ecografía es una herramienta inocua que mediante ultrasonidos (US) nos permite medir y estudiar morfológicamente el músculo.

La obesidad sarcopénica (OS) es la combinación de baja masa muscular y fuerza con aumento de la masa grasa, y se ha asociado con mayor discapacidad y morbilidad. Todavía no existe un consenso claro sobre su definición y métodos diagnósticos. Por tanto, existe un creciente interés para desarrollar y validar técnicas de imagen accesibles que nos ayuden a la detección de esta entidad y su seguimiento.

En esta tesis se demuestra que la ecografía puede ser un método válido y complementario a las técnicas que tenemos actualmente, como el análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA), para el cribado o el diagnóstico de la OS en pacientes candidatos a cirugía bariátrica (CB) y ancianos con diabetes y obesidad. Asimismo, se analizan los cambios que tienen lugar en la masa muscular y grasa antes y después de la intervención. Por otro lado, también se identifica la existencia de la relación entre el grosor muscular medido por ecografía y los cuestionarios de calidad de vida en pacientes intervenidos de CB, así como con los test de capacidad física en pacientes frágiles y de edad avanzada con obesidad y diabetes.

En definitiva, se han establecido las bases para trasladar a la práctica clínica el uso de la ecografía musculoesquelética para establecer el cribado diagnóstico e incluso el seguimiento de la OS. Dado que se trata de una técnica accesible en la consulta médica, de bajo coste y segura, se vislumbra como un método ideal para la identificación precoz de la OS, una entidad que actualmente está cobrando una gran importancia dada su trascendencia clínica.

SUMMARY

Ultrasound is a harmless tool that, using ultrasound waves (US), allows us to measure and morphologically study the muscle.

Sarcopenic obesity (SO) is the combination of low muscle mass and strength with an increase in fat mass, and it has been associated with higher disability and morbidity/mortality. There is still no clear consensus on its definition and diagnostic methods. Therefore, there is a growing interest in developing and validating accessible imaging techniques to help us in the detection of this condition and its monitoring.

This thesis demonstrates that ultrasound can be a valid and complementary method to the techniques we currently have, such as electrical bioimpedance analysis (BIA), for screening or diagnosing SO in candidates for bariatric surgery (CB) and elderly individuals with diabetes and obesity. Additionally, it analyses the changes that occur in muscle and fat mass before and after the intervention. On the other hand, it also identifies a relationship between muscle thickness measured by US and quality of life questionnaires in CB patients, as well as with the physical capacity test in frail elderly patients with obesity and diabetes.

In conclusion, the groundwork has been established to translate the use of musculoskeletal ultrasound into clinical practice for diagnostic screening and even monitoring of SO. Since it is an accessible, low-cost, and safe technique in medical practice, it appears to be an ideal method for early identification of SO, a condition that is currently gaining significant clinical importance.

1.INTRODUCCIÓN

La ultrasonografía musculoesquelética se ha convertido en un método de diagnóstico por la imagen muy utilizada en medicina deportiva, trastornos articulares y reumatología. Con el rápido desarrollo y sofisticación de esta modalidad, se ha obtenido información esencial para una mejor comprensión de la evaluación fisiopatológica de muchos trastornos. Esto, a su vez, ha ayudado tanto a tomar decisiones cruciales con respecto a la indicación y tipo de intervención en el campo de la cirugía o como realizar el seguimiento para valorar los efectos de distintas terapias médicas. Además, es de suma importancia su disponibilidad inmediata, la asequibilidad, la velocidad y la precisión diagnóstica. Dadas sus múltiples ventajas el empleo de la ecografía debe también trasladarse en el ámbito asistencial como método diagnóstico de la sarcopenia y en pacientes con obesidad, una entidad que está aumentando, especialmente en adultos mayores de 65 años. De hecho, la entidad definida como obesidad sarcopénica (OS) se clasifica como un síndrome de alto riesgo observado predominantemente en población de edad avanzada y que está en riesgo de complicaciones sinérgicas debido tanto a la sarcopenia como a la obesidad ¹.

La OS se sabe que está asociada a varios tipos de comorbilidades, como son las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y la diabetes. El valor umbral recomendado actualmente para un índice de masa corporal (IMC) perjudicial puede sugerir que simplemente no tener obesidad ni sarcopenia puede estar correlacionado con la salud y la longevidad. Mientras tanto, el IMC en sí no estima con precisión la masa grasa (MG) y la masa magra (MM) en el cuerpo humano. Hasta la fecha, se han sugerido cuatro índices antropométricos: el IMC, la relación cintura-cadera, la relación cintura-altura y la

circunferencia de la cintura, todos ellos similares en relación con los factores de riesgo cardiovascular. Sin embargo, ha habido poco enfoque en los índices de composición corporal, como el índice de masa muscular esquelética (SMI). Los estudios defienden que es esencial un enfoque específico por edad y etnia para una definición única de valores umbral para la composición corporal, y que debe normalizarse en función de la altura, y considerar el SMI en combinación con el índice de masa grasa ².

Para llevar a cabo un adecuado análisis de la composición corporal será necesario delimitar la composición del cuerpo humano en función de sus diferentes componentes, fraccionamiento del que resultarán distintos modelos de composición corporal o modelos compartimentales. Así, Behnke ³ propone un modelo de análisis de la composición corporal basado en la aplicación del principio de Arquímedes, en el cual el peso corporal está representado por 2 componentes fundamentales, la MG y la masa libre de grasa (MLG).

La MG total representa en el organismo un componente esencial de reserva energética. Supone un componente susceptible de presentar variaciones en el sujeto de acuerdo con su edad, sexo y etnia. La MG está compuesta en un 83% por tejido graso, del cual el 50% se halla ubicado subcutáneamente. Se considera que la MG total no contiene proteínas, aunque en realidad éstas representan el 3% de la MG, y tampoco agua, aunque su grado de hidratación media en el adulto es del 13%, cifra que puede incrementarse en situaciones de obesidad. La materia grasa de reserva en nuestro organismo se halla principalmente a dos niveles. A nivel subcutáneo representando entre el 27-50% del total de las reservas de grasa en el organismo y a nivel visceral ⁴.

La MLG está compuesta por minerales, proteínas, glucógeno y agua corporal total intracelular y extracelular, siendo su grado de hidratación medio

del 73%. El agua ubicada en el interior de las células representa el compartimento acuoso más importante. Supone el 30-40% del peso corporal y entre el 50-70% del volumen de agua corporal total. La MLG es mayor en hombres y aumenta progresivamente con la edad hasta los 20 años, disminuyendo posteriormente en el adulto. El contenido de grasa, por el contrario, aumenta con la edad y es mayor en las mujeres. Una vez alcanzada la adolescencia las mujeres adquieren mayor cantidad de grasa corporal que los hombres y esta diferencia se mantiene en el adulto, de forma que la mujer tiene aproximadamente un 20-25% de grasa mientras que en el hombre este componente sólo supone un 15% o incluso menos. El ejercicio físico también condiciona la composición corporal. Los atletas tienen mayor cantidad de MLG y agua y menor cantidad de grasa ⁵.

De esta manera, músculo, grasa y hueso son los tres principales componentes de interés en la composición corporal. El proceso de envejecimiento y la obesidad implican cambios proporcionales en estos componentes debido en parte a la disminución de los niveles de esteroides anabólicos y hormonas sexuales. La MLG tiene diversas funciones fisiológicas esenciales en los seres humanos y su mantenimiento es importante para mantener el cuerpo saludable. Por lo tanto, la reducción de la MLG afecta la fuerza muscular y la capacidad funcional, aumentando las posibilidades de morbilidad y mortalidad. Dado que una gran proporción de la MLG ($\cong 74\%$) se encuentra en las extremidades, la masa magra apendicular "*appendicular lean mass*" (ALM) es una medida representativa de la MLG, por lo que la ecografía muscular de las extremidades puede ser de gran ayuda para su estudio. Además, el ALM se utiliza para identificar la sarcopenia como analizaremos más adelante. Por otro lado, la MG aumenta a partir de los 70 años, de manera similar en ambos sexos, convirtiéndose en uno de los principales factores de

riesgo de enfermedades crónicas, discapacidad y mortalidad. En este sentido, los cambios en ALM y MG durante la senescencia y en la obesidad tienen un gran impacto en su salud, calidad de vida y función física.

Para monitorizar la variabilidad de la composición corporal, se requieren métodos simples y de bajo coste. Se han propuesto varias ecuaciones para predecir la composición corporal utilizando medidas antropométricas con el objetivo de cuantificar la MG y la MLG. Sin embargo, estos modelos tienen limitaciones en cuanto a la estimación de la densidad corporal (DC) y la composición corporal. El modelo bicompartimental tradicional asume que existe una relación lineal entre la grasa subcutánea, la grasa total y la DC. Sin embargo, la correlación entre la grasa corporal total y subcutánea disminuye con la edad. Este hecho tal vez se deba a: 1) la redistribución de la MG desde las extremidades hacia el área visceral y 2) a la infiltración de grasa en la MLG. Así, hay una sobreestimación de la DC y, en consecuencia, se subestima la MG⁶, error que con la ecografía se puede evitar.

El efecto positivo del aumento de la MM se atribuye a factores relacionados con el estilo de vida como el ejercicio y la dieta, la suficiencia estrogénica, influencias genéticas o una combinación de estos factores. En la obesidad, a pesar de que se caracteriza por un aumento predominante de la MG, existe también un aumento de la MM que puede justificar, en parte, el efecto beneficioso de ésta sobre la densidad mineral ósea. En el paciente anciano, o en aquéllos con obesidad y enfermedades severas asociadas, está cobrando especial interés la OS. Aunque hay diferentes definiciones de OS y sus criterios diagnósticos y puntos de corte no están universalmente establecidas^[7,8], este síndrome se caracteriza por la combinación de baja masa muscular y fuerza con aumento de MG^[9,10,11]. En el último consenso de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) y la Asociación

Europea para el Estudio de la Obesidad (EASO), la OS se definió como la coexistencia de exceso de adiposidad y disfunción de la masa muscular ^[12,13].

El músculo se puede definir como un órgano secretor que libera péptidos anabólicos y catabólicos (mioquinas), producidos por las propias fibras musculares. Por lo que, además de las funciones relacionadas con el movimiento, generación de energía y mantenimiento postural, tiene una función metabólica e incluso endocrina, desempeñando un papel importante en los efectos beneficiosos del ejercicio físico sobre la salud y como mecanismo de regulación en la fisiopatología de diversas enfermedades, como la obesidad, la sarcopenia y la diabetes mellitus. En ellas, puede haber ausencia de contracción muscular y en consecuencia atrofia tanto en el tamaño como en la función del músculo, disminuyendo no solo el grosor de las fibras, sino también la densidad capilar y la actividad metabólica muscular ¹⁴. La pérdida de masa y función muscular no es exclusiva de los ancianos y suele ir acompañada de una ganancia relativa o absoluta de grasa corporal. Por lo tanto, la sarcopenia puede surgir en individuos con obesidad a cualquier edad, y no solo puede afectar significativamente los resultados de salud, sino también influir en la evolución después de la cirugía bariátrica (CB) ^[7,11]. Por todo ello, existe un interés creciente en disponer de técnicas de imagen accesibles para detectar y monitorizar la OS. Además, como ya se ha mencionado el estudio de la composición corporal tiene varias ventajas sobre la mera evaluación del IMC en sujetos con obesidad ¹². Aunque alguna evidencia sugiere que la ecografía musculoesquelética podría ser útil para cuantificar la composición corporal y, en particular, la MLG en adultos sanos, hay escasa información sobre este tema en pacientes con obesidad. La CB además de constituir el tratamiento más efectivo para pacientes con obesidad mórbida también puede promover mejoría

de la sarcopenia ¹⁵. Por último, cabe destacar que la ESPEN y la EASO consideran y reconocen la OS como prioridad para clínicos e investigadores ¹⁶.

El objetivo principal de esta tesis doctoral es valorar la utilidad de la ecografía muscular en el estudio y el diagnóstico de la composición corporal en la población con OS, con objeto de establecer una alternativa válida y/o complementaria a los métodos de imagen actualmente presentes.

1.1. SARCOPENIA

Actualmente, 50 millones de personas en todo el mundo tienen sarcopenia ¹⁷. En un sentido amplio, la sarcopenia es una pérdida significativa de la masa y función muscular ¹⁸. En estudios de imagen, la sarcopenia se manifiesta más comúnmente como atrofia muscular generalizada e infiltración grasa. Sin embargo, para la salud de los pacientes y de la población, la sarcopenia es mucho más que la atrofia del músculo. La importancia clínica de la sarcopenia es evidente, especialmente en el contexto del envejecimiento, del cáncer o de la obesidad donde su asociación con mayor morbilidad y mortalidad está bien establecida ^[19,20,21,22,23]. Además, la población mundial de personas >60 años se prevé que se duplique para 2050, por lo que el impacto de los trastornos musculoesqueléticos en la salud de la población será sustancial ^[24,25]. Junto con la osteoporosis y la artrosis, la sarcopenia será un determinante tan importante de salud en el que todos los profesionales de salud deberán contribuir a su diagnóstico certero y oportuno. Al mismo tiempo, las actuales tendencias en el diagnóstico médico y en las técnicas de la imagen prometen cambiar la atención al paciente. En medicina, el estándar actual de actuación sobre un paciente está siendo reemplazado por la llamada medicina de precisión, basada en las características individuales del paciente (fenotipos y

genotipos)²⁶. En las técnicas de la imagen, el estándar actual para hacer los diagnósticos cualitativos, a menudo subjetivos, serán cada vez más reemplazados por el uso de enfoques diagnósticos estandarizados^[27,28]. Estas tendencias ayudarán a determinar el fenotipo de OS dentro de la sarcopenia y como atender y realizar el seguimiento posterior al paciente. En este sentido, cabe mencionar que los tres artículos publicados están enfocados al estudio por imagen con ultrasonidos (US) de la OS con el objetivo final de mejorar la precisión y la accesibilidad en su diagnóstico.

1.1.1. Definición

El término “sarcopenia”, descrito por primera vez en 1989 por Irwin Rosenberg²⁹, proviene de los términos griegos “sarx” (que podría traducirse como “carne”) y “penia” (que vendría a significar “cualidad de pobre”). El vocablo, por tanto, vendría a significar “cualidad de pobre en carne” (o en músculo, en este caso). Sin embargo, lejos de la traducción literal que engloba un concepto más amplio, lo que Rosenberg pretendía describir como “sarcopenia” no era otra cosa que la pérdida de masa muscular (y, por tanto; fuerza) que se encontraba estrechamente relacionada con la edad.

La definición actual más aceptada es la propuesta por parte de la *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP)³⁰, recientemente revisada³¹. Según esta, la sarcopenia es “un trastorno del músculo esquelético progresivo y generalizado que se asocia con un aumento del riesgo de efectos adversos, tales como discapacidad física, caídas, fracturas y muerte”. En base a esta definición, se requeriría para su diagnóstico de la presencia de una fuerza muscular disminuida y, posteriormente, de una disminución de la cantidad o calidad de la masa muscular (Tabla 1). Cuando la pérdida de función o masa muscular se asocia a la preservación o incluso al aumento de la MG, la condición se conoce como OS³². En este contexto, la

ecografía muscular podría aportar información tanto de la cantidad como de la calidad de la MG y de la MLG.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de sarcopenia.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS SARCOPENIA EWGSOP (2019)³³
1: Disminución de la fuerza muscular
2: Disminución de la calidad o cantidad muscular
3: Disminución del rendimiento físico
<u>Definiciones:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Probable sarcopenia: cumple el criterio 1. • Confirmación del diagnóstico: cumple el criterio 1 + 2. • Sarcopenia severa: cumple criterios 1 + 2 + 3.

La clasificación que haría referencia a la severidad (Tabla 2) viene determinada por: masa, fuerza y función muscular ³³.

Tabla 2. Clasificación de la severidad de sarcopenia.

Estadio	Masa muscular	Fuerza Muscular	Función
<i>Pre-sarcopenia</i>	↓	Normal	Normal
<i>Sarcopenia</i>	↓	↓	Normal
<i>Sarcopenia Severa</i>	↓	↓	↓
<i>Dinapenia</i>	Normal	↓	↓

1.1.2. Diagnóstico

Dado que la sarcopenia comprende tanto la pérdida de masa muscular como su función, los métodos diagnósticos los podemos diferenciar en cuantitativos y cualitativos o funcionales. El primer paso diagnóstico consiste en identificar aquellos pacientes con riesgo de sarcopenia utilizando cuestionarios,

como el SARC-F; empleado en el tercer artículo de la tesis ³³. Posteriormente, para su confirmación se debe valorar la cantidad y la calidad de la masa muscular mediante técnicas de imagen y el análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA). Si a ello se suma un IMC mayor a 30 kg/m² obtenemos el diagnóstico de OS. Dentro de las técnicas de imagen, se emplean la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). Estos, son considerados como los métodos “*gold standard*” o de referencia (Tabla 3). Sin embargo, el acceso a ellos debido entre otros factores a su elevado coste, la escasez de equipos en determinadas zonas (o su elevada demanda para otros usos) o la radiación (especialmente en el caso de la TC), limitan su uso para el estudio de la sarcopenia en la práctica clínica.

La DEXA es una técnica precisa siendo además de menor coste, no obstante, también es una fuente de radiación y, al igual que el TC y la RM carece de dispositivos portátiles que permitirían una mayor accesibilidad. La BIA, en cambio, además del bajo coste no irradia y existen aparatos portátiles, pero no se encuentra disponible con frecuencia en la mayoría de los centros. No olvidemos, además, que sus resultados pueden ser fácilmente alterados por retención hídrica o alteraciones del estado de salud en general ^[34,35] y que se ha demostrado que sobrestima ligeramente la MM en sujetos obesos ^[36,37,38,39]. La ecografía, no aparece entre las técnicas disponibles para la medición de la masa muscular en los documentos de consenso. Se trata de una técnica de imagen ampliamente disponible en la actualidad, de bajo coste, rápida, inocua, portátil, accesible a pie de cama, y de manejo sencillo, por lo que a priori podría presentar muchas ventajas a la hora de valorar la masa muscular. De hecho, la ecografía lleva mucho tiempo siendo ampliamente usada en multitud de patologías musculoesqueléticas y no presenta a priori ningún motivo que haga pensar que no pueda ser de utilidad en el diagnóstico de la sarcopenia.

Tabla 3. Características de los métodos de valoración de la MLG y la MG ³³.

TÉCNICA	VENTAJAS	LIMITACIONES
DXA	<ul style="list-style-type: none"> • Rápida • No invasiva • Mínima radiación • Alta precisión • Medida simultánea de la masa grasa y la ósea 	<ul style="list-style-type: none"> • No portátil • Coste Moderado • Limitado acceso • Dependiente de la hidratación del paciente • No distingue los tipos de grasa y de tejido magro • Diferentes softwares que dificultan la comparación
TC	<ul style="list-style-type: none"> • Objetiva y cuantifica la infiltración del tejido adiposo • Alta resolución (precisión) • Diferencia tipos de grasa y tejido magro 	<ul style="list-style-type: none"> • No portátil • Alto coste • Limitado acceso • Irradiación • Software manual que precisa personal entrenado
RM	<ul style="list-style-type: none"> • No irradia • Objetiva y cuantifica la infiltración del tejido adiposo • Alta resolución (precisión) • Diferencia tipos de grasa y tejido magro 	<ul style="list-style-type: none"> • No portátil • Alto coste • Limitado acceso • Larga duración de la prueba
US	<ul style="list-style-type: none"> • Fácil transporte y manejo • Bajo coste • No irradia • Imagen a tiempo real • Informa de inflamación, fibrosis e infiltración del tejido adiposo 	<ul style="list-style-type: none"> • Examinador dependiente • Depende del tipo de ecógrafo empleado

DXA; absorciometría de Rayos X de energía dual, TC: tomografía computadorizada, RM: resonancia magnética nuclear, US: ultrasonidos.

En los adultos mayores, se ha demostrado que una fuerza de agarre más débil y una velocidad de marcha más lenta se asocian con resultados adversos para la salud, incluido un aumento mortalidad ⁴⁰. Por ello, en la Tabla 4, diseñada

por diferentes grupos de trabajo e instituciones reconocidas, se establecen puntos de corte para estandarizar el diagnóstico de sarcopenia mediante la masa muscular medida por ALM y la función muscular medida por velocidad de la marcha y fuerza de agarre [41,42,43,44].

Tabla 4. Diagnóstico de sarcopenia usando DEXA y test funcionales ⁴⁵.

Definición	Sexo	Massa muscular	Función muscular
EWGSOP Sarcopenia moderada	Mujer	ALM/ht ² <5.67 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 20 kg
	Varón	ALM/ht ² <7.23 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 30 kg
EWGSOP Sarcopenia severa	Mujer	ALM/ht ² <5.67 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 30 kg
	Varón	ALM/ht ² <7.23 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 20 kg
IWGS Sarcopenia	Mujer	ALM/ht ² <5.67 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 1 m/s
	Varón	ALM/ht ² <7.23 kg/m ²	Velocidad de la marcha < 1 m/s
FNIH Sarcopenia	Mujer	ALM/IMC <0.512	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 16 kg
	Varón	ALM/IMC <0.789	Velocidad de la marcha < 0.8 m/s o fuerza de agarre < 26 kg

ALM, *appendicular lean mass*; IMC, índice de masa corporal; EWGSOP, *European Working Group on Sarcopenia in Older Person*; FNIH, *Foundation for the National Institutes of Health Sarcopenia Project*; IWGS, *International Working Group on Sarcopenia*

1.2. OBESIDAD SARCOPENICA

1.2.1. Definición y concepto

La OS es una condición clínica y funcional caracterizada por la coexistencia de exceso de MG y sarcopenia, pero su definición específica aún no está del todo consensuada ¹¹. Sin embargo, tal como se ha comentado en el apartado anterior la sarcopenia sí que está bien definida ¹⁴. Por lo general, este proceso está relacionado con la edad con una pérdida de 1 a 2% de masa muscular por año después de los 50 años. El desequilibrio de la relación masa muscular/grasa no es exclusivo de los ancianos. Los pacientes con obesidad, independientemente de la edad, pueden tener alteraciones de esta proporción afectando significativamente en su salud, así como, influir en la evolución posterior a una CB; como se analiza en el segundo artículo. En 1996, la OS se definió por primera vez por *Heber y col.* usando BIA, y posteriormente fue perfeccionada mediante una ecuación desarrollada por Janssen et al. para evaluar el músculo ⁴⁶, empleada en el primer y segundo artículo de esta tesis. Es un concepto relativamente novedoso, cada vez más importante ya que existe evidencia de que empeora el riesgo cardiovascular y aumenta la mortalidad en comparación con sarcopenia u obesidad sola, siendo necesaria una definición más precisa para establecer un diagnóstico estandarizado y su manejo ⁴⁷. De hecho, en la última revisión sistemática ¹¹, los parámetros de grasa y músculo unificados como único criterio para la definición de OS se emplearon en solo 6 de 75 estudios seleccionados. Además, los parámetros unificados diferían en los respectivos estudios. Asimismo, es necesario diferenciar entre la masa muscular esquelética absoluta y la relativa, ya que la elevada grasa corporal en obesidad conlleva a una reducción relativa de la masa muscular esquelética. Esto significa que sujetos con obesidad tendrán una menor masa muscular esquelética relativa que además puede ir acompañada de menor fuerza

muscular, a pesar de tener mayor masa muscular esquelética absoluta en comparación con los sujetos no obesos [48,49,50]. Por otro lado, los métodos comúnmente utilizados en la investigación y la práctica clínica proporcionan una evaluación de la MM o MLG en su conjunto, incluyendo otros órganos no musculares como intestino, hígado, riñón y fluidos corporales que también se incluyen en la MLG y pueden reducir la precisión. Esto nos lleva a pensar que se deberían considerar áreas musculares que podrían predecir de manera más precisa los resultados clínicos en esta entidad o en contexto de enfermedades específicas [51,52], dando lugar también a otro concepto: “la sarcopenia regional”.

En la OS la calidad del músculo esquelético puede verse profundamente alterada, particularmente en términos de depósito de grasa ectópica o infiltración grasa del tejido muscular (miosteatosi), que puede ser muy prevalente en presencia de exceso de grasa corporal. De hecho, la miosteatosi se correlaciona negativamente con la masa y la fuerza del músculo esquelético y acelera trastornos metabólicos sistémicos, incluida la resistencia a la insulina y la diabetes, por lo que tiene relevancia pronóstica [53,54,55]. Las discrepancias en la masa muscular y la función también pueden deberse, al menos en parte, a las limitaciones metodológicas actuales en la evaluación precisa de la masa muscular esquelética ¹¹. Es importante destacar que la función muscular está asociada con el deterioro global funcional, la reducción de la calidad de vida y una supervivencia más corta [56,57].

1.2.2. Patogenia

La patogenia de la OS es multifactorial, existiendo interacción entre el envejecimiento, un estilo de vida sedentario, hábitos alimentarios poco saludables y resistencia a la insulina, inflamación y estrés oxidativo, lo que resulta en una disminución cuantitativa y cualitativa de la MM y un aumento de la MG. Asimismo, se ha descrito que las mioquinas, incluyendo miostatina e

irisina, desempeñan un papel destacado en su patogenia ⁵⁸. La sarcopenia puede hacer disminuir el gasto energético y la tasa de metabolismo basal y, por tanto, facilitar la ganancia de peso. Por otro lado, dado que el músculo esquelético es la principal diana de la insulina, la sarcopenia puede dar lugar a un componente de resistencia a la insulina. Como se ha comentado, la OS no es únicamente una condición geriátrica o limitada a adultos mayores. Varios factores de riesgo pueden acelerar la aparición de sarcopenia en individuos con obesidad tales como el estrés oxidativo muscular, la inflamación y la propia resistencia a la insulina. Por lo tanto, la OS puede observarse en individuos de mediana edad e incluso en más jóvenes con obesidad. En 28 de los 75 estudios seleccionados de la revisión reciente ya comentada anteriormente ¹¹, la edad media de la población estudiada estaba por debajo de 65 años. En un estudio realizado por *Poggiogalle et al.* ⁵⁹ con una muestra de 727 participantes con obesidad (141 varones, 586 mujeres; edad media: $45,6 \pm 13,5$ y $45,8 \pm 13,6$ años; IMC medio: $37,6 \pm 6$ y $37,8 \pm 5,8$ kg/m², respectivamente), la prevalencia de OS (sarcopenia definida como $ALM/Weight$ 2 DE por debajo de la media específica por sexo para adultos jóvenes) fue del 34,8 % en los hombres y del 50,1 % en las mujeres. Similares fueron los resultados obtenidos por *El Ghoch et al.* ⁶⁰ en una muestra de 147 individuos con obesidad, donde el 63,3% cumplía con este criterio.

Por último, se ha propuesto que la OS, y en particular su componente de sarcopenia se diferencie entre afección primaria o secundaria, definiéndose la sarcopenia primaria como la relacionada con la edad, al sedentarismo o al efecto directo de la inflamación asociada al tejido adiposo sobre la masa muscular, es decir, cuando no existe otra causa que lo provoque más que el propio envejecimiento. Cuando la pérdida ocurre en contexto de una situación patológica o disfuncional como el cáncer, la malnutrición o la obesidad, entre

otros, entonces hablamos de una sarcopenia secundaria ³³. Cabe destacar que futuras investigaciones también deben apuntar a diferenciar las potenciales formas de OS según el fenotipo, sobre todo porque las estrategias de tratamiento para abordar los mecanismos subyacentes pueden ser distintas.

1.2.3. Cribado

Las herramientas de detección deben tener la máxima sensibilidad y a la vez ser prácticas, asequibles y rápidas para todas las personas en riesgo. También deben ser de fácil manejo para los profesionales de la salud con diferentes niveles de experiencia y cómodas de aplicar en una variedad de entornos clínicos (por ejemplo, clínicas ambulatorias, hospitales, asilos de ancianos). Hay que tener en cuenta la dificultad en identificar rangos de referencia específicos según raza o etnia, debido a la falta de información y heterogeneidad de etnias en los diferentes estudios ¹³.

En la fase de cribado del proceso de diagnóstico, el uso del IMC se considera totalmente aceptable para definir obesidad, tanto por su amplia utilización en la práctica clínica habitual como para permitir la implementación del procedimiento de selección de los pacientes; siempre reconociendo las importantes limitaciones del IMC en la determinación de la distribución de la grasa y la composición corporal ^[61,62,63].

Se ha propuesto que todas las personas con obesidad y sobrepeso mayores de 70 años deben considerarse en riesgo de desarrollar OS, debido al riesgo adicional de desarrollar sarcopenia relacionada con la edad. En la práctica, se propone que esta población debe ser examinada regularmente mediante pruebas funcionales musculares ⁵². Cabe recordar también el riesgo adicional que suponen algunas enfermedades crónicas bien conocidas por aumentar el riesgo de pérdida de masa y función muscular, así como eventos

catabólicos o trastornos nutricionales que pueden causar pérdida de masa muscular ^[64,65]. Asimismo, enfermedades prevalentes con repercusión sistémica que pueden afectar el peso corporal a través de la retención hídrica (por ejemplo., insuficiencia cardíaca, hepática y renal, cáncer) también deben considerarse y evaluarse cuidadosamente para evitar errores de cribado.

Actualmente, lo más aceptado y empleado es el desarrollo de cuestionarios validados para establecer el riesgo de sarcopenia en individuos con obesidad. Por ejemplo, el SARC-F ^[66, 67] incluye cinco componentes: fuerza, asistencia para caminar, levantarse de una silla, subir escaleras e historial de caídas, y puede utilizarse en la fase de cribado para adultos mayores, ya que actualmente no ha sido validado en categorías de edad más jóvenes. Los estudios han sugerido que la sensibilidad de SARC-F puede mejorarse agregando la circunferencia de la pantorrilla ⁶⁸. No obstante, actualmente se dispone de datos muy limitados disponibles sobre el uso de la circunferencia de la pantorrilla en OS, principalmente reflejando la necesidad de estandarizar el procedimiento ⁶⁹ y las limitaciones generales al uso de la antropometría en personas con obesidad ⁷⁰. Por todo ello, como se plantea en el tercer artículo de la tesis, creemos que el uso de la ecografía musculoesquelética del cuádriceps en esta fase de cribado, junto a la BIA y al dinamómetro, puede ser crucial en la detección de la OS en adultos mayores de 70 años.

1.2.4. Diagnóstico

Para el proceso diagnóstico inicialmente se debe evaluar la función muscular ya que es un componente fundamental, siendo la fuerza muscular el parámetro funcional de elección para el diagnóstico, aunque los datos disponibles no muestran, por el momento, una clara superioridad de una prueba funcional específica. Este es un tema importante para futuras investigaciones, ya que los valores de referencia se han generado comúnmente en base a

estudios con una gran heterogeneidad de la población (edad, etnia, sexo). Grupos de expertos apoyan el uso de la fuerza de agarre del dinamómetro, como se comenta en apartados anteriores, e incluso la fuerza extensora de la rodilla, siendo el cuádriceps el músculo de referencia; como en los tres artículos de la tesis.

La obesidad debe definirse como un aumento del % de MG del peso corporal total. Aunque, un aumento en la MG visceral también debería considerarse para la evaluación del riesgo clínico general. Sin embargo, hay que ser conscientes de las limitaciones de esta opción, por ejemplo, en caso de aumento significativo en el agua corporal. En segundo lugar, el EWGSOP sugiere dos métodos para evaluar la masa muscular en la práctica clínica: la DEXA y la BIA. La DEXA, como ya se ha comentado en la introducción, es difícil de usar e implementar en la rutina, debido a su elevado coste y sus requisitos profesionales especializados. En cambio, la BIA es relativamente simple, rápida y no invasiva, pero es menos precisa para estimar la MLG en sujetos con obesidad ⁹. En cambio, como se detalla en los artículos de la presente tesis, la ecografía muscular es una herramienta de diagnóstico accesible, barata, portátil, fiable y válida para evaluar el grosor muscular y predecir la masa muscular total y/o regional ⁷¹. A pesar de ello, existe una evidencia limitada y una falta de criterios diagnósticos claros. Por ello, iniciar una investigación en este campo para establecer unas bases clínicas robustas es de suma importancia ⁷².

Se considera que la ALM/Weight es el parámetro más adecuado cuando DEXA está disponible; y también puede representar una opción válida mediante la BIA. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la masa muscular esquelética se deriva de ecuaciones cuando se usa BIA (desarrolladas a partir de DEXA), como en el primer y segundo artículo de la presente tesis. Además, el uso de

BIA en individuos con IMC > 34 kg/m² puede conducir a una infraestimación de MG y una sobreestimación de MLG. La propuesta de identificar la sarcopenia en OS como una reducción relativa de masa muscular ajustada al peso corporal se basa en la observación de que una reducción relativa de la masa muscular en presencia de una masa corporal total y MG elevadas puede tener un impacto clínico y funcional incluso en ausencia de una reducción absoluta de la masa muscular. En la revisión sistemática que sirvió de base ¹¹, el mismo número de artículos usaba ALM/Weight o ALM/altura² como un parámetro para definir sarcopenia en OS. Sin embargo, se reconoce que la medición directa precisa de la masa muscular esquelética podría mejorar su valor predictivo, de aquí que la US podría ser una herramienta de gran utilidad ^[73,74].

En el último consenso ¹³ se enfatiza que la TC se emplea cada vez más en la investigación clínica para medir áreas del músculo esquelético, que han sido validadas en estudios clínicos en distintas enfermedades. De hecho, se recomienda el músculo de la tercera vértebra lumbar como punto de referencia a partir del TC abdominal, basado en su fuerte asociación con la masa muscular de todo el cuerpo. Sin embargo, el uso de la TC únicamente para el diagnóstico de rutina de la sarcopenia es posiblemente difícil de implementar, debido a los costes y a la irradiación. Por lo tanto, el uso de esta herramienta únicamente se podría emplear a modo oportunista.

La antropometría, incluida la circunferencia de la pantorrilla y circunferencia del músculo del brazo medio, teóricamente puede desempeñar un papel importante en la evaluación de la composición corporal en la práctica clínica al permitir una estimación simple y rápida de la masa muscular esquelética. Sin embargo, generalmente es menos sensible que los métodos de composición corporal descritos anteriormente. Además, al igual que otras técnicas, solo permite incluir músculos seleccionados y se ve afectada por el

exceso de grasa subcutánea o acumulación de líquido como la que se observa comúnmente en la obesidad ⁷⁵. Por lo tanto, el uso de la antropometría no puede ser recomendado de forma rutinaria en personas con obesidad y debe limitarse a la circunferencia de la pantorrilla y sólo en ausencia de edema.

1.3. ECOGRAFIA MUSCULOESQUELÉTICA

En líneas generales, la ecografía permite el estudio de cualquier estructura situada entre la piel y el hueso, que dependiendo de lo profunda que se encuentre emplearemos una sonda con una frecuencia menor o mayor. Las mediciones de US se realizan con un equipo ecográfico en el formato musculoesquelético modo B (modo de brillo o en escala de grises) empleando un transductor lineal multifrecuencia (4-11 Hz), con uso adecuado de gel de contacto y presión mínima para evitar una compresión excesiva del músculo. Así lo hemos realizado en los artículos presentados, tal y cómo se recoge en el apartado de métodos de cada uno de ellos. Cabe recordar que, a mayor frecuencia, menor penetración a los tejidos y mayor resolución. Asimismo, hay que puntualizar que el equipo es esencialmente el mismo que se utiliza en otras áreas de la especialidad de Endocrinología y Nutrición, como el tiroides. De hecho, esto ha facilitado el desarrollo de esta tesis.

El examen ecográfico del complejo muscular cuádriceps se realiza con el paciente en decúbito supino sobre la mesa de examen. Un examen de US estándar del músculo cuádriceps debe ser sistemático, incluido el examen de los vientres individuales desde sus inserciones proximales hasta distales. El sujeto se coloca en decúbito supino y estático, completamente relajado, con ambas rodillas extendidas. El transductor se coloca perpendicular al eje longitudinal del cuádriceps femoral para tomar imágenes ecográficas transversales del muslo, a dos tercios de la distancia entre la espina ilíaca anterosuperior y el polo superior de la rótula en el plano sagital. Las mediciones del grosor del tejido pueden ser la grasa subcutánea (GS) y el grosor del músculo (GM), tal y como se realiza en los artículos de la presente tesis. El tejido subcutáneo (capa hipocogénica separada por tabiques lineales hiperecogénicos), se puede medir desde la epidermis (capa lineal muy

hiperecogénica) hasta el borde inferior de la fascia superficial en la parte anterior del muslo. El GM del muslo en las imágenes axiales se muestra como áreas ecolúcidas (oscuras) intercaladas con ecos pequeños, brillantes y curvos. Las líneas hiperecogénicas intramusculares finas representan el epimisio y el perimisio, y las más gruesas, los tabiques y la fascia de revestimiento ¹⁴. El GM se mide desde la parte superior del borde del recto femoral (cuyo tendón central se identifica como un área de tejido fibroso engrosado hiperecogénico) al vasto intermedio inferior, tomando como referencia el hueso femoral (típicamente hiperecogénico con sombra acústica posterior: línea brillante más profunda que se visualiza en el corte axial que representa la corona del fémur ^[76,77,78,79,80] (Figura 1). La sarcopenia afecta principalmente a los miembros inferiores, por lo que parece una buena estrategia seleccionar específicamente el recto femoral para evaluarla ⁸¹, de acuerdo con las recomendaciones del *European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group* y la literatura previa ⁸².

Como se describe en el apartado de métodos de las tres publicaciones presentadas, otras estrategias a tener en cuenta serían: realizar un conjunto de tres medidas consecutivas y calcular un valor promedio, así como, para evitar la variabilidad interindividual que las mediciones sean realizadas por el mismo profesional. Los datos se pueden informar en centímetros (cm) como media +/- desviación estándar.

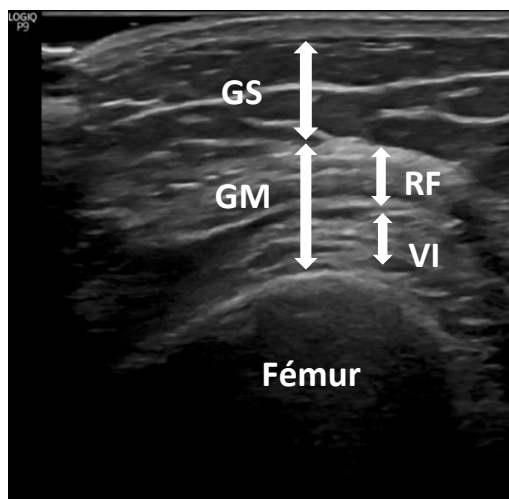


Figura 1. *Imagen ecográfica: tejido subcutáneo y grosor muscular del muslo derecho.*

GS: grasa subcutánea; GM: grosor muscular; VI: vasto intermedio; RF: recto femoral.

1.3.1. Transductor ⁸³

El transductor es un elemento esencial del equipo de US, responsable de la generación de un haz de ultrasonidos y la detección de ecos de retorno. Influye mucho en la resolución espacial, la penetración y la relación señal/ruido. De hecho, en los últimos años, la investigación en tecnología de transductores se ha centrado en el desarrollo de cristales piezoeléctricos con impedancias acústicas más bajas y mayores coeficientes de acoplamiento electromecánico, así como en mejorar las características de las capas de respaldo absorbente y las capas de adaptación de impedancia de cuarto de onda. En la actualidad, se utilizan conjuntos de transductores formados por elementos compuestos de polímeros cerámicos de forma y grosor variables y tecnología multicapa, lo que conduce a una configuración más precisa de los pulsos de US en términos de frecuencia, amplitud, fase y longitud. Estos refinamientos llevaron al uso de pulsos muy cortos y un mayor ancho de banda.

Aparte de los avances en la tecnología de pulsos de emisión, los transductores de banda ancha utilizan un espectro de distribución de frecuencias (es decir, 12–5 MHz) en lugar de una única frecuencia fundamental (es decir, 10 MHz): los componentes de alta frecuencia tienden a aumentar la intensidad al máximo en la zona focal, pero provocan una rápida disminución de la intensidad con la profundidad, mientras que los componentes de baja frecuencia amplían la profundidad de penetración. En la generación de imágenes de frecuencia múltiple, el ancho de banda amplio disponible se subdivide en varios pasos de frecuencia para la transmisión y recepción de ondas de sonido: estos transductores permiten seleccionar el rango de frecuencia óptimo en un plano de exploración determinado como si fueran dos o más transductores independientes, cada uno con una frecuencia central. Otros sistemas usan el ancho de banda total del transductor para el pulso transmitido y luego ajustan el ancho de banda del receptor a frecuencias más bajas a medida que se muestrean profundidades más profundas. Estos sistemas brindan mayor flexibilidad al examen de US, lo que permite que el mismo transductor cambie los parámetros de adquisición de imágenes durante el escaneo en función de la información clínica deseada. En las imágenes musculoesqueléticas, esto es particularmente importante cuando el estudio se enfoca tanto en tejidos superficiales (es decir, planos de tejido subcutáneo) como profundos (es decir, capas de tejido muscular) en el mismo estudio y área del cuerpo a explorar.

1.3.2. Compartimento anterior del muslo ⁸³

El compartimento anterior del muslo incluye el músculo sartorio y el cuádriceps femoral. Los músculos adicionales en esta área son la terminación distal del tensor de la fascia lata y las iliopsoas. El músculo cuádriceps femoral es un músculo grande y poderoso que ocupa casi todo el compartimiento (Figura

2a,b). Está compuesto por cuatro vientres musculares: el recto femoral, el vasto interno, el externo y el vasto intermedio (Figura 2 y Figura 3).

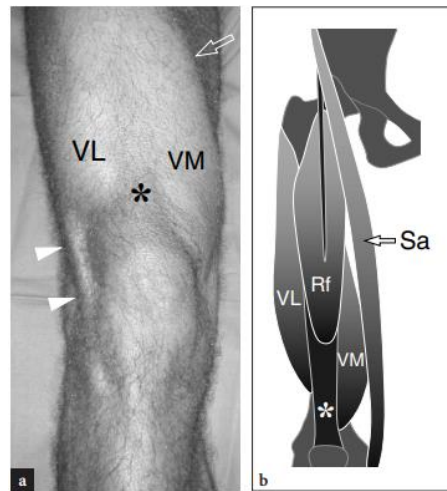


Figura 2 (a,b).

a) Fotografía de la cara anterior de la distal parte del muslo que muestra los principales puntos de referencia de la superficie cuando el modelo extiende la rodilla contra resistencia. La mayor parte del vasto medial (VM) y lateral (VL) son prominentes en la piel y separados por un surco que refleja la posición del tendón del cuádriceps (asterisco) que se inserta en la rótula. Hay que tener en cuenta que el vasto medial se extiende más distalmente que el vasto lateral. En su cara medial, la prominencia del VM está reforzada por el borde medial del sartorio (flecha). Distalmente, se observa la banda iliotibial (puntas de flecha) que aparece como una banda vertical tensada por la contracción VL.

b) Dibujo esquemático de una vista coronal a través el muslo mostrando los músculos del compartimento anterior, incluyendo el vasto medial (VM), el vasto lateral (VL) y el recto femoral (Rf) convergiendo hacia el cuádriceps tendón (asterisco) y el sartorio (Sa). El vasto intermedio profundo no es visible desde la vista de superficie.

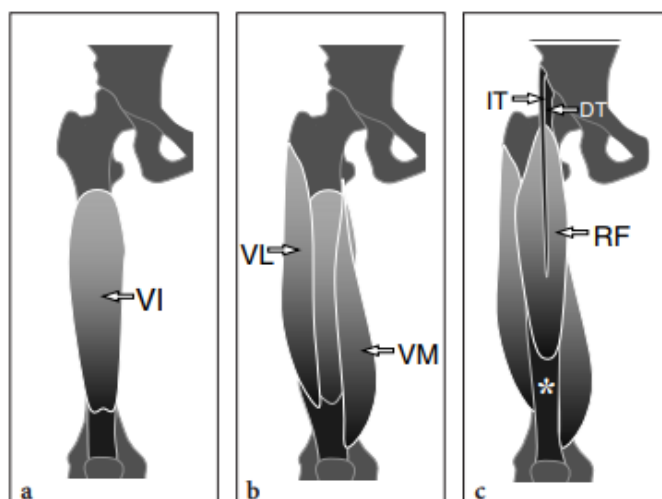


Figura 3. Músculo cuádriceps normal. Dibujos esquemáticos de una vista coronal a través de la parte anterior del muslo que muestra los vientres musculares que forman los cuádriceps de profundo (a) a superficial (c).

- a) El vasto intermedio (VI) es el músculo más profundo.
- b) A cada lado, el VI está parcialmente cubierto por el vasto lateral (VL) y el vasto medial más distal (VM).
- c) El recto femoral (RF) se localiza más superficialmente. Surge de un tendón directo (DT) y otro indirecto (IT) desde la parte anterior espina ilíaca inferior y se inserta en un tendón largo y plano (asterisco) que forma la capa superficial del tendón del cuádriceps.

El músculo recto femoral se origina en tres tendones separados (directo, indirecto y reflejo) de la espina ilíaca anteroinferior. Se coloca superficialmente justo debajo de la fascia crural anterior y su unión miotendinosa distal se ubica entre el tercio medio y distal del muslo. Sus fibras musculares se insertan en un tendón distal largo y plano que forma la capa superficial del tendón del cuádriceps y se inserta en el polo superior de la rótula. Tiene una estructura interna compleja que influye en el tipo y la ubicación de sus lágrimas. Inicialmente, este músculo se ha descrito como un músculo pennado que surge de un tendón proximal y se inserta en un tendón distal. Sin embargo, más recientemente, se ha revelado una arquitectura interna más compleja basada

en estudios cadavéricos e imágenes de RM y US. Estos estudios demostraron que el recto femoral tiene una estructura de músculo dentro de músculo formada por un pequeño vientre interno contenido en uno externo grande. El músculo exterior surge de una aponeurosis superficial plana orientada coronalmente que se deriva del tendón directo proximal. Las fibras musculares que se originan en la cara inferior de esta aponeurosis viajan profunda y distalmente para alcanzar la superficie anterior de la aponeurosis distal profunda que continúa en el tendón del cuádriceps. El músculo interno se origina en la aponeurosis central, una delgada banda fibrosa de orientación sagital que se deriva del tendón indirecto y se localiza dentro de los dos tercios craneales del vientre muscular. Las fibras musculares de la superficie lateral y medial de la aponeurosis central discurren distalmente para insertarse en la aponeurosis distal profunda, junto con las fibras musculares externas. Por lo tanto, el aspecto general del recto femoral es el de un pequeño músculo bipenniforme interior rodeado por completo por un gran músculo unipenniforme (Figura 4).

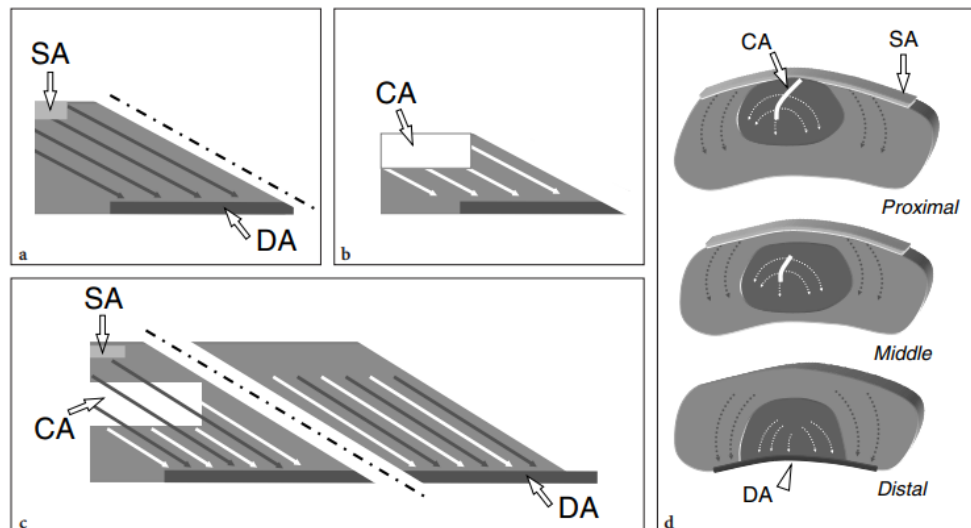


Figura 4. Esquema de la anatomía del músculo recto femoral.

a, b) Dibujos esquemáticos de a) vistas parasagital y b) medio sagital a través del recto femoral que ilustran la orientación de las fibras musculares en el músculo externo

(a) e interno (b). Observar la posición de la aponeurosis superficial (SA), central (CA) y distal (DA) en relación con la orientación de las fibras musculares.

c) Dibujo esquemático de una vista sagital media del recto femoral que muestra la distribución de sus fibras en el músculo proximal (izquierda) y distal (derecha). La orientación de las fibras que derivan del músculo externo se indica con flechas grises, mientras que las fibras que pertenecen al músculo interno se indican con flechas blancas.

d) Dibujos esquemáticos de vistas transversales a través del recto femoral revelan la disposición de las aponeurosis y las fibras musculares en los tercios proximal, medio y distal del músculo.

El músculo vasto medial y vasto lateral están situados respectivamente en los lados medial y lateral del recto femoral (Figura 3). Ambos tienen su origen en la cara posterior del fémur (línea áspera) y se insertan distalmente en la capa media del tendón del cuádriceps. El tendón proximal del vasto lateral se encuentra en estrecha relación con el tendón distal del glúteo menor y se pueden ver algunas fibras que se mezclan entre estos tendones. Con respecto al recto femoral, algunas de las fibras distales del vasto interno y externo se extienden desde la línea media para insertarse en el retináculo rotuliano y alcanzar, para el vasto externo, la fascia lata (Figura 3).

El vasto intermedio es el más profundo de los cuatro vientres musculares y está situado en la línea media, profundo al recto femoral y superficial a la diáfisis femoral anterior, entre el vasto medial y el vasto lateral (Figura 3). Surge más distalmente que el vasto lateral y se inserta en la capa profunda del tendón del cuádriceps. La acción principal de los músculos cuádriceps es la extensión de la pierna sobre el muslo. También contribuye a la extensión del muslo sobre la pelvis. Además, el recto femoral es un flexor del muslo.

El sartorio, el músculo más largo del cuerpo surge de la espina ilíaca anterosuperior, cruza el músculo cuádriceps oblicuamente, de craneal a caudal y de lateral a medial, bajando a lo largo de la cara anteromedial del muslo para alcanzar el área del pie *anserinus* e insertar en la tibia (Figura 2).

El vasto intermedio se encuentra profundo al recto femoral: para obtener su visualización completa, puede ser necesario profundizar la zona focal y un desplazamiento hacia abajo de la frecuencia del transductor en los muslos gruesos de atletas o en pacientes obesos. La identificación del perfil curvilíneo brillante de la corteza femoral en el campo de visión de las imágenes de US demuestra que el escaneo se está obteniendo correctamente. Considerando el recto femoral como primer punto de referencia anatómico, se aprecian los vastos medial y lateral barriendo medial y lateralmente el transductor en el plano transversal. El músculo sartorio aparece como un músculo alargado y plano situado superficialmente al complejo del cuádriceps (Figura 4d). Para reconocerlo y diferenciarlo de los vientres adyacentes del cuádriceps femoral, la exploración debe comenzar a nivel de la espina ilíaca anterosuperior. La parte media de este músculo se coloca cerca de la arteria femoral superficial. En general, dado el ancho considerable que ocupan los músculos anteriores del muslo, los sistemas de campo de visión extendido son particularmente efectivos para representarlos en una sola imagen panorámica (Figura 5).

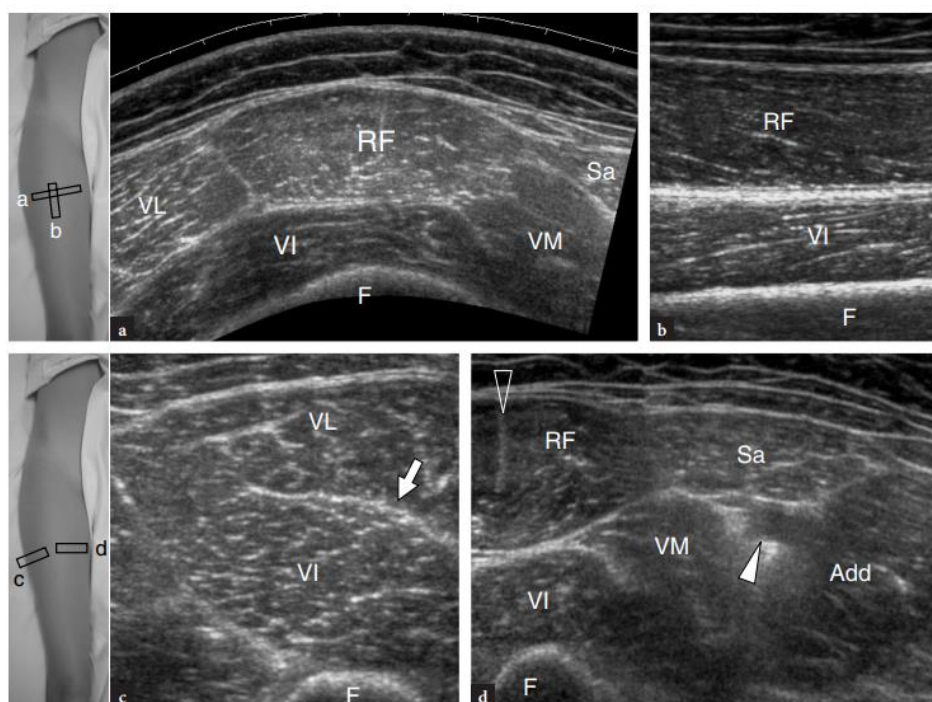


Figura 5. *Músculo cuádriceps femoral. Las fotografías a la izquierda de la figura indican el posicionamiento de la sonda.*

a) Imagen de US transversal de campo de visión ampliado de 12–5 MHz sobre la parte media del muslo demuestra la relación entre los cuatro músculos del cuádriceps femoral, que incluyen el recto femoral (RF), el vasto lateral (VL), vasto medial (VM), vasto intermedio (VI) y músculo sartorio (SA).

b) Imagen de US sagital de 12–5 MHz del músculo cuádriceps femoral obtenido en la parte anterior media del muslo muestra el recto femoral (RF) sobre el vasto intermedio (VI).

c) Imagen de ecografía transversal de 12–5 MHz sobre la cara lateral del músculo cuádriceps que muestra el vasto lateral superficial (VL) fusionándose con el vasto intermedio profundo (VI). Tenga en cuenta que la fascia entre los dos músculos solo es visible medialmente (flecha).

d) Imagen de US de 12–5 MHz con campo de visión extendido transversal sobre la cara medial del cuádriceps demuestra las relaciones entre el vasto medial (VM), el vasto intermedio (VI), el recto femoral (RF), el sartorio (Sa), los músculos aductores (Add) y los vasos femorales superficiales (punta de flecha blanca). Observe la aponeurosis central (punta de flecha abierta) como un punto de referencia del recto femoral F, eje femoral.

1.4. REVISIÓN DE LA LITERATURA

Se realizó una búsqueda bibliográfica online en la base de datos médica PUBMED el 1 de agosto de 2022 sin establecer límites de fecha de publicación. Las consultas realizadas fueron: Obesity MESH AND Sarcopenia MESH AND ULTRASONOGRAPHY and Muscular Ultrasonography MESH AND Sarcopenic Obesity MESH. Se tuvieron en cuenta artículos originales, metaanálisis, revisiones sistemáticas y revisiones narrativas. De un total de 238 artículos únicamente 16 trataban en algún apartado sobre el empleo de la ecografía en la valoración de la OS con una metodología con evidencia científica (Tabla 5). Se excluyeron los estudios que emplearon la ecografía para otras cuestiones como, por ejemplo, en la valoración del riesgo vascular mediante ecografía carotídea. También se excluyeron las revisiones bibliográficas y protocolos de estudio que no presentasen resultados analizables.

Tabla 5. Revisión bibliográfica.

<i>Obesity MESH AND Sarcopenia MESH AND ULTRASONOGRAPHY (221)</i>
<i>Khanal P, Williams AG, He L, Stebbings GK, Onambele-Pearson GL, Thomis M, Degens H, Morse CI. Sarcopenia, Obesity, and Sarcopenic Obesity: Relationship with Skeletal Muscle Phenotypes and Single Nucleotide Polymorphisms. J Clin Med. 2021; 10(21):4933.</i>
<i>Andreoli A, Garaci F, Cafarelli FP, Guglielmi G. Body composition in clinical practice. Eur J Radiol. 2016 Aug; 85(8):1461-8.</i>
<i>Holmes CJ, Racette SB. The Utility of Body Composition Assessment in Nutrition and Clinical Practice: An Overview of Current Methodology. Nutrients. 2021; 13(8):2493.</i>
<i>Deniz O, Cruz-Jentoft A, Sengul Aycicek G, Unsal P, Esme M, Ucar Y, Buruk S, Sendur A, Yavuz BB, Cankurtaran M, Halil M. Role of Ultrasonography in Estimating Muscle Mass in Sarcopenic Obesity. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(8):1398-1406.</i>
<i>Seabolt LA, Welch EB, Silver HJ. Imaging methods for analyzing body composition in human obesity and cardiometabolic disease. Ann N Y Acad Sci. 2015; 1353:41-59.</i>

<i>Kara M, Ata AM, Kaymak B, Özçakar L. Ultrasonography in Sarcopenic Obesity: "Good Looking" But Wrong Buttoning of the First Button. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020;44(7):1171-1172.</i>
<i>Hemke R, Buckless C, Torriani M. Quantitative Imaging of Body Composition. Semin Musculoskelet Radiol. 2020;24(4):375-385.</i>
<i>Ponti F, De Cinque A, Fazio N, Napoli A, Guglielmi G, Bazzocchi A. Ultrasound imaging, a stethoscope for body composition assessment. Quant Imaging Med Surg. 2020; 10(8):1699-1722.</i>
<i>Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, Seo JA, Kim SG, Kim NH, Baik SH, Choi DS, Choi KM. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). Diabetes Care. 2010; 33(7):1497-9. Epub 2010 Apr 22. Erratum in: Diabetes Care. 2010 Oct;33(10):2294.</i>
<i>Sneed NM, Morrison SA. Body Composition Methods in Adults with Type 2 Diabetes or at Risk for T2D: a Clinical Review. Curr Diab Rep. 2021; 21(5):14.</i>
<i>Voican CS, Lebrun A, Maitre S, Lainas P, Lamouri K, Njike-Nakseu M, Gaillard M, Tranchart H, Balian A, Dagher I, Perlemuter G, Naveau S. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. PLoS One. 2018; 13(5): e0197248.</i>
<i>Kawai H, Kera T, Hirayama R, Hirano H, Fujiwara Y, Ihara K, Kojima M, Obuchi S. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: classification using latent class analysis. Aging Clin Exp Res. 2018;30(4):283-291.</i>
<i>Zhang X, Xie X, Dou Q, Liu C, Zhang W, Yang Y, Deng R, Cheng ASK. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality among adults over a broad range of different settings: an updated meta-analysis. BMC Geriatr. 2019;19(1):183.</i>
<i>Kiefer LS, Fabian J, Rospleszcz S, Lorbeer R, Machann J, Kraus MS, Fischer M, Roemer F, Rathmann W, Meisinger C, Heier M, Nikolaou K, Peters A, Storz C, Schlett CL, Bamberg F. Population-based cohort imaging: skeletal muscle mass by magnetic resonance imaging in correlation to bioelectrical-impedance analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):976-986.</i>
<i>Powell M, Lara J, Mocciaro G, Prado CM, Battezzati A, Leone A, Tagliabue A, de Amicis R, Vignati L, Bertoli S, Siervo M. Association between ratio indexes of body composition phenotypes and metabolic risk in Italian adults. Clin Obes. 2016;6(6):365-375</i>

MUSCULAR ULTRASONOGRAPHY MESH AND Sarcopenic Obesity MESH (17)
<i>Giuliani HK, Shea NW, Gerstner GR, Mota JA, Blackburn JT, Ryan ED. The Influence of Age and Obesity-Altered Muscle Tissue Composition on Muscular Dimensional Changes: Impact on Strength and Function. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020; 75(12):2286-2294.</i>

Cabe añadir dos referencias de mucho valor conceptual, la segunda posterior a la fecha mencionada anteriormente, a las que nos referimos en varias ocasiones en el desarrollo de la presente tesis:

1. La revisión sistemática de Donini L et al., publicada en el Clinical Nutrition de 2020: "Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review" donde se revisan todos los artículos que han analizado posibles puntos de corte mediante diferentes técnicas hasta la fecha.
2. El documento de consenso de la ESPEN y de la EASO de 2021 publicado en Obesity Facts: "Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement".

2. HIPÓTESIS

La ecografía muscular es una herramienta útil para complementar la BIA con el fin de obtener un mejor cribado para el diagnóstico de OS.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- ✓ Validar el uso de la ecografía musculoesquelética para determinar el diagnóstico de la OS, utilizando la BIA como método de referencia.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- ✓ Establecer puntos de corte del grosor del músculo cuádriceps medidos con ecografía musculoesquelética como método de cribado de sarcopenia en pacientes candidatos a CB y pacientes de edad avanzada frágiles con diabetes.
- ✓ Evaluar los cambios en masa muscular/masa grasa en una muestra de pacientes sometidos a CB, mediante ecografía musculoesquelética y BIA.
- ✓ Analizar la relación entre el grosor muscular medido mediante ecografía musculoesquelética y la calidad de vida en los pacientes tratados con CB.
- ✓ Determinar si existe relación entre el grosor muscular del cuádriceps medido mediante ecografía musculoesquelética y los test de capacidad física en pacientes de edad avanzada con diabetes. De manera que se establece como complementan los US a la BIA y al dinamómetro para el cribaje diagnóstico de sarcopenia en esta población.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

5.1. PRIMER ARTICULO

Título: **Usefulness of Muscle Ultrasound to Study Sarcopenic Obesity: A Pilot Case-Control Study**

Autores: **Andreu Simó-Servat**, Montse Ibarra, Mireia Libran, Silvia Rodríguez, Verónica Perea, Carmen Quirós, Aida Orois, Noelia Pérez, Rafael Simó y María-José Barahona

Revista: Journal of Clinical Medicine

IE (2021) = 4.064 (Q2)





Fecha de publicación: 19 de mayo de 2022

Referencia: J. Clin. Med. 2022, 11, 2886.

Doi: 10.3390/jcm11102886

Article

Usefulness of Muscle Ultrasound to Study Sarcopenic Obesity: A Pilot Case-Control Study

Andreu Simó-Servat ^{1,2,*}, Montse Ibarra ¹, Mireia Libran ¹, Silvia Rodríguez ¹, Verónica Perea ¹ ,
Carmen Quirós ¹ , Aida Orois ¹, Noelia Pérez ³, Rafael Simó ⁴  and Maria-José Barahona ^{1,*} 

- ¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Plaça del Doctor Robert, 5, 08221 Terrassa, Spain; mibarra@mutuaterrassa.cat (M.I.); mlibran@mutuaterrassa.cat (M.L.); sirodriguez@mutuaterrassa.cat (S.R.); vperea@mutuaterrassa.cat (V.P.); cquiros@mutuaterrassa.cat (C.Q.); aorois@mutuaterrassa.cat (A.O.)
² Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain
³ Department of General Surgery, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain; 35667npr@gmail.com
⁴ Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Research Institute and CIBERDEM (ISCIII), Autonomous University of Barcelona, 08193 Bellaterra, Spain; rafael.simo@vhir.org
* Correspondence: andreusimoservat@gmail.com (A.S.-S.); mjbahona@mutuaterrassa.es (M.-J.B.)



Citation: Simó-Servat, A.; Ibarra, M.; Libran, M.; Rodríguez, S.; Perea, V.; Quirós, C.; Orois, A.; Pérez, N.; Simó, R.; Barahona, M.-J. Usefulness of Muscle Ultrasound to Study Sarcopenic Obesity: A Pilot Case-Control Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2886. <https://doi.org/10.3390/jcm11102886>

Academic Editor: Roberta Lupoli

Received: 31 March 2022

Accepted: 18 May 2022

Published: 19 May 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/>).

Abstract: Background and objectives: Sarcopenic obesity (SO) is an emerging problem, especially in candidates for bariatric surgery (BS). We hypothesized that musculoskeletal ultrasound (MUS), a simple and accessible method, could be a reliable index of SO. Materials and Methods: A cross-sectional pilot study including 122 subjects (90 cases and 32 controls, 73% female, mean age: 51.2 years) who underwent BS was conducted at University Hospital Mútua Terrassa. The lean mass (LM) was calculated by bioelectrical impedance analysis (BIA) and the thigh muscle thickness (TMT) by MUS. To identify the subjects with SO by BIA, we used skeletal muscle index (SMI). The validity of MUS was determined using the ROC curve. Results: The mean BMI in the obesity group was 44.22 kg/m². We observed a correlation between the LM and SMI assessed by BIA and the TMT assessed by MUS ($R = 0.46$, $p < 0.001$). This correlation was maintained at significant levels in the SO group ($n = 40$): $R = 0.79$; $p = 0.003$). The TMT assessed by MUS was able to predict SMI using BIA (AUC 0.77; 95% CI: 0.68242 to 0.84281). The optimal cut-off point for maximum efficiency was 1.57 cm in TMT (sensitivity = 75.6% and specificity = 71.1%). Conclusions: The TMT of the quadriceps assessed by US is a useful tool for identifying subjects with SO. Larger studies to validate this simple low-cost screening strategy are warranted.

Keywords: sarcopenic obesity; fat mass; lean mass; ultrasound

1. Introduction

Although there are different definitions of sarcopenic obesity (SO) and its diagnostic criteria and cut-offs are not universally established, this entity can cause metabolic disorders and physical disability [1,2] and is characterized by the combination of low muscle mass and strength with increased fat mass (FM) [3–5]. In the latest consensus by the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) and the European Association for the Study of Obesity (EASO), SO was defined as the coexistence of excess adiposity and low muscle/mass function [6,7].

Loss of muscle mass and function is not exclusive of the elderly and is commonly accompanied by relative or absolute body fat gain. Therefore, sarcopenia may arise in individuals with obesity at any age, and it can not only significantly affect health outcomes, but also influence the evolution after bariatric surgery (BS) [1,7]. There is emerging evidence indicating that SO may be associated with an increased risk of global mortality and cardiovascular risk factors compared to sarcopenia or obesity alone [8,9]. In fact, ESPEN

and EASO have recently recognized SO as a priority for clinical research [10,11]. Therefore, there is a growing interest in having accessible imaging techniques to detect and monitor SO. Furthermore, the study of body composition has several advantages over the mere assessment of BMI in obese subjects [3].

In order to assess muscle mass loss, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and bioelectrical impedance analysis (BIA) can be used. DXA, along with CT and MRI, which are considered the gold standard, is difficult to implement in routine clinical practice due to its increased cost and demand for specialized professionals. Moreover, DXA needs space and has subject-related limitations (maximum weight 160 kg). By contrast, BIA is a relatively simple, quick, non-invasive and non-expensive method for assessing body composition, but has been shown to slightly overestimate fat-free mass in obese subjects [1,12–14]. Although some evidence suggests that musculoskeletal ultrasound (MUS) could be useful for quantifying body composition, and in particular lean mass (LM) in healthy adults, there is no information on this issue in patients with obesity [15]. MUS is a rapid, inexpensive, non-invasive diagnostic tool, without radiation, that can be performed in every clinical setting: community and hospital [16,17].

We hypothesized that MUS would allow a reliable assessment of sarcopenia in obese patients and could be used as a cost-effective alternative to the conventionally used skeletal muscle mass index (SMI) measured by BIA or DXA [18], as a screening proof. In addition, MUS could detect site-specific muscle loss that may appear in early stages of sarcopenia [19,20]. On this basis, the aim of this pilot study was to compare the thigh muscle thickness (TMT) measurement obtained by MUS with that obtained by using BIA as a conventional method. This approach will permit us to gain new insights on the potential usefulness of MUS as a tool for assessing SMI and, therefore, for identifying SO in the obese population and deciding which patients need gold standard techniques to determine sarcopenia.

2. Materials and Methods

This is a pilot cross-sectional case-control (3:1) study carried out in our hospital. Subjects were recruited from hospital attendees between March 2019 and April 2021. Cases were candidates for BS (BMI > 35 kg/m² with comorbidities or BMI > 40 kg/m²) and controls were healthy population with normal weight (BMI < 25 kg/m²) matched by age. The study accomplishes the STROBE guidelines for case-control studies [21]. Exclusion criteria were age over 65 years, pregnant women, patients with clinical or personal characteristics that make monitoring difficult (i.e., drug or alcohol addiction, severe psychological or psychiatric disorders) and patients with a history of trauma injury, spine injury, or any process that could affect the motor function of limbs. The hospital ethics committee approved all the procedures carried out in the study and all subjects signed the informed consent. BIA and MUS were performed on the same day.

2.1. BIA

The skeletal muscle mass (SM) was measured using BIA. This method measures the body composition according to the differences in electric impedance among biological tissues using Janssen's equation: $SM (kg) = [(height - 2 (cm)/BIA \text{ resistance (ohms)} \times 0.401) + (gender (men = 1, women = 0) \times 3.825) + (age (years) \times -0.071)] + 0.5102$. We used the SMI of Baumgartner to identify sarcopenia in our obese population, which was calculated using $SMI = SM \text{ kg}/height^2$. As previously reported [1,22], those obese subjects from the lowest tertile of SMI were considered sarcopenic.

The BodyStat® 1500 MDD model was used: a dual-frequency device (5 and 50 kHz), which offers information on the resistance expressed in ohms (Ω), as well as the percentage of FM, LM, bone mass, water content, and basal metabolic rate. The accuracy of this model is impedance: 2–3 Ω , resistance (50 kHz): $\pm 2 \Omega$, reactance (50 kHz): $\pm 1 \Omega$, and phase angle (50 kHz): $\pm 0.2^\circ$. It uses disposable adhesive electrodes of the same brand,

placed on the right hand and foot, passing the current through the trunk between the two extremities. The subjects lay supine with arms separate from the body, and legs not touching each other, the same position as the ultrasound (US) technique we described below. An excitation current of 500 a at 50 kHz was applied to the distal electrodes, and the voltage was detected by proximal electrodes.

2.2. Ultrasonic Technique

Ultrasound measurements were made with a sonographic US Logiq P9 (GE Healthcare) equipment muscle-skeleton B-model using a linear multifrequent transducer (4–11 Hz), with adequate use of contact gel and minimal pressure to avoid excessive compression of the muscle. Participants were positioned supine, completely relaxed, with both knees extended. The transducer was positioned perpendicular to the longitudinal axis of the quadriceps femoris to take transverse US images on the right leg, two-thirds of the distance between the anterior-superior iliac spine and the superior pole of the patella in the sagittal plane. The two tissue thickness measurements were (a) subcutaneous fat (SF): subcutaneous tissue—from the skin to the inferior border of the superficial fascia on the anterior thigh—and (b) thigh muscle thickness (TMT)—from the superior border of the rectus femoris to the inferior vastus intermedius—taking the femoral bone as a reference [23–27] (Figure 1). Sarcopenia mainly affects lower limbs, so the rectus femoris was specifically selected to evaluate it [28], and its US evaluation was carried out according to the recommendations of the European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group and in accordance with the previous literature [29]. A set of three consecutive measurements was performed and the average value was reported as the TMT or SF. Data were reported in centimetres (cm) as means \pm standard deviation. To avoid interindividual variability, all measurements were performed by the same physician who has 2 years of experience. To assess intraobserver reliability, we evaluated intraclass correlation coefficients (CVs) using 3 images taken on 3 separate days on 30 participants and the results of CVs were 0.93 for TMT and 0.87 for SF.

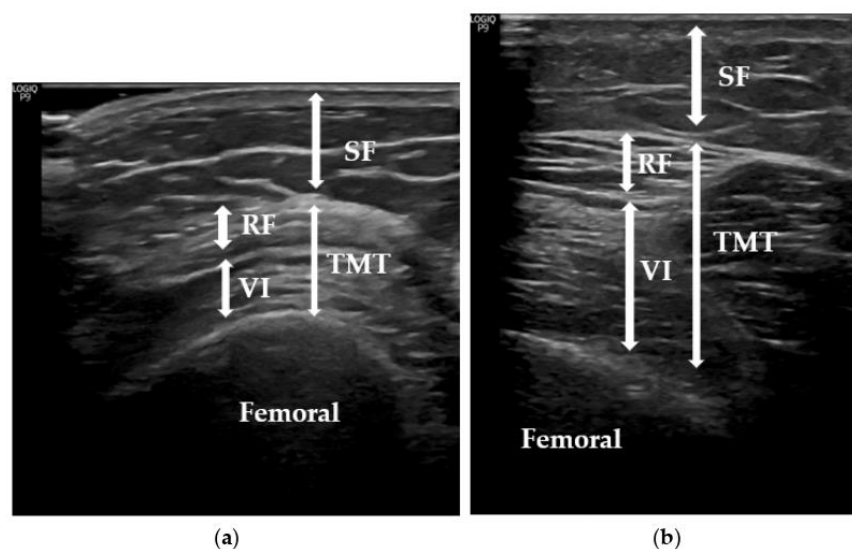


Figure 1. Measurement of subcutaneous tissue and thigh muscles using US. SF: subcutaneous fat; TMT: thigh muscle thickness; VI: vastus intermedius; RF: rectus femoris. (a) Representative image of a participant control of our sample; (b) representative image of a participant case (candidate for BS) of our sample.

2.3. Statistical Analysis

All continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation unless specified otherwise. Differences between groups were evaluated using a parametric test (chi-squared for categorical variables and *t*-test for continuous variables). The Pearson's correlation test was used to compare BIA and US muscle and fat tissue measurements.

The lowest tertile of SMI defined SO from the whole cohort and 9.5 kg/m^2 set in our sample. The areas under the curve (AUC) in the receiver operating characteristic (ROC) curve were calculated to examine the relationship between TMT and SO as defined by BIA. Moreover, a cut-off value to identify SO using TMT was obtained. Youden's index was often used in conjunction with ROC analysis. The index was defined for all points of a ROC curve, and the maximum value of the index may be used as a criterion for selecting the optimum cut-off point when a diagnostic test gives a numeric rather than a dichotomous result. Statistical analysis was performed using STATA version 14 (College Station, TX, USA) and $p < 0.05$ was considered significant.

3. Results

The baseline data of the participants are shown in Table 1. A total of 122 subjects were included (cases: 90; controls: 32): 89 female participants and a mean age of 51.2 ± 9.75 years. BMI in the obesity group was $44.22 \pm 5 \text{ kg/m}^2$ and $24.54 \pm 3.60 \text{ kg/m}^2$ in the control group. The muscle and fat tissue measurements using BIA and US are shown in Table 1. TMT measurements were $1.96 \text{ cm} \pm 0.76 \text{ cm}$ in the obese group and $1.27 \text{ cm} \pm 0.35 \text{ cm}$ in the control group. The ratio between the mean of TMT and SF was 1.57 in the control group and 1.38 in the cases. Therefore, the proportion of TMT in relation to SF was significantly lower in subjects with obesity ($p < 0.001$).

Table 1. Basal characteristics of participants and muscle and fat tissues measurements using BIA and US.

	Total	BS-Group	C-Group	<i>p</i> Value
Number of participants	122	90	32	-
Age (years)	51.2 ± 9.75	52.02 ± 9.40	49 ± 10.53	-
Female	89 (73%)	64 (71%)	25 (78%)	-
BMI (kg/m^2)	39.05 ± 9.86	44.22 ± 5	24.54 ± 3.60	<0.001
BIA				
Lean mass (%)	61.15 ± 16.03	65.44 ± 15.36	49.36 ± 11.33	<0.001
Fat mass (%)	40.43 ± 11.70	45.61 ± 7.28	26.53 ± 9.88	<0.001
SMI (kg/height^2)	10.84 ± 2.35	11.58 ± 2.14	8.81 ± 1.63	<0.001
US				
TMT (cm)	1.77 ± 0.74	1.96 ± 0.76	1.27 ± 0.35	<0.001
SF (cm)	1.25 ± 0.72	1.42 ± 0.74	0.81 ± 0.39	<0.001

Values are expressed as mean \pm standard deviation and n (%). BIA: Bioelectrical impedance analysis; US: ultrasound; SMI: skeletal muscle mass index; TMT: thigh muscle thickness, SF: subcutaneous.

A significant correlation was observed between muscle measurement values using BIA (LM and SMI) and TMT measured by MUS ($R = 0.46$, $p < 0.0001$ and $R = 0.47$, $p < 0.0001$, respectively) (Figure 2a,b). FM assessed by BIA and SF assessed by US was significantly related ($R = 0.5$, $p < 0.0001$) (Figure 2c). We detected 40 patients in the lower tertile of SMI (defined as SO), all of them female. In this group, there was also a statistically significant correlation between MUS and LM ($R = 0.79$, $p = 0.003$). All the correlations are summarized in Table 2.

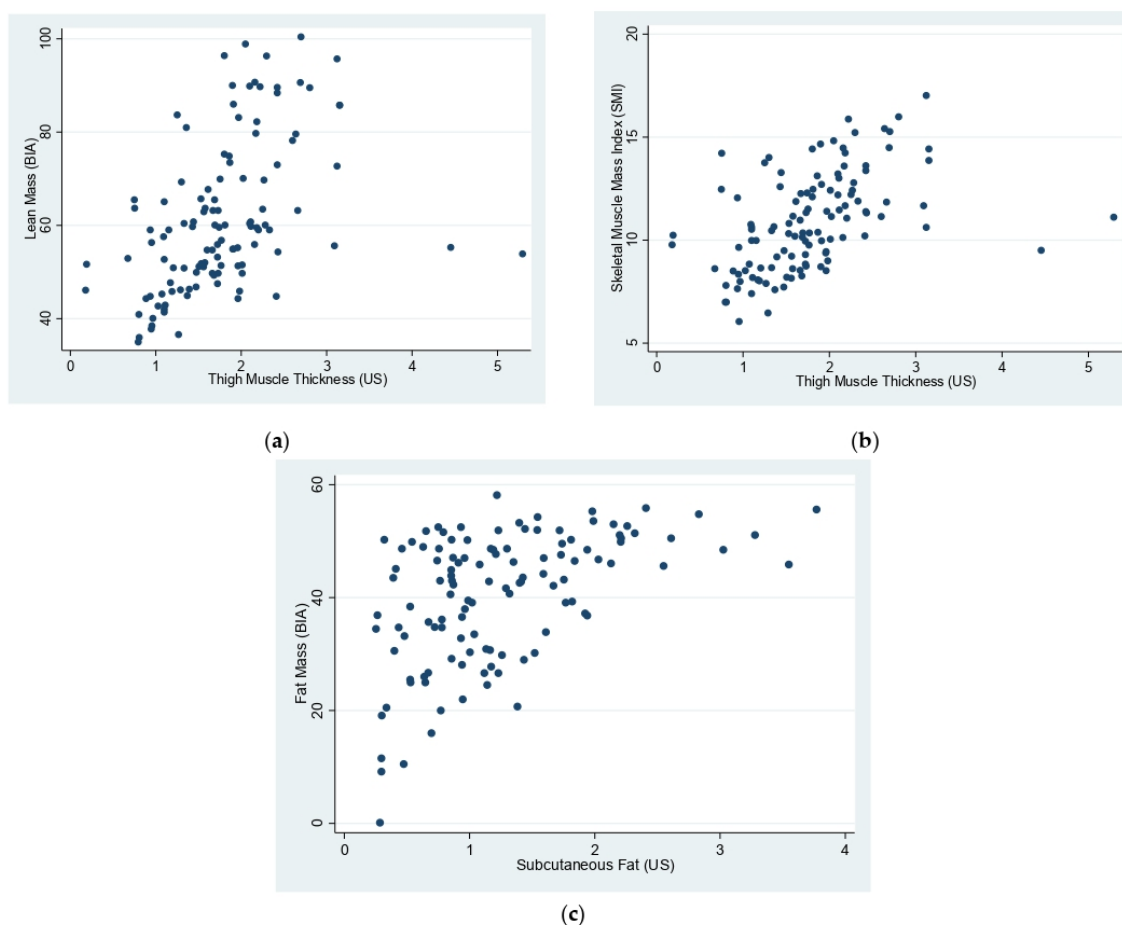


Figure 2. (a) A significant correlation was observed between lean mass (LM) by bioelectrical impedance analysis (BIA) and thigh muscle thickness (TMT) by ultrasound (US); (b) a significant correlation was observed between skeletal muscle mass index (SMI) assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) and thigh muscle thickness (TMT) assessed by ultrasound; (c) a significant correlation was observed between fat mass (FM) assessed by bioelectrical impedance analysis (BIA) and subcutaneous fat (SF) assessed by ultrasound (US).

Table 2. Relationship between LM (BIA), TMT (US), and SMI (BIA).

Correlations	R	p
LM (BIA) vs. TMT (US)	0.46	<0.0001
LM (BIA) vs. TMT (US) (Sarcopenic group)	0.79	0.0033
SMI (SM kg/ height ² m ²) vs. TMT (US)	0.47	<0.0001
FM (BIA) vs. SF (US)	0.5	<0.0001

LM: lean mass; BIA: Bioelectrical impedance analysis; TMT: thigh muscle thickness; US: ultrasound; SMI: skeletal muscle mass index; FM: fat mass, SF: subcutaneous.

To examine the capacity of MUS to predict SMI using BIA, we performed ROC analysis and the AUC was 0.77 (95% CI: 0.68242 to 0.84281). Using the Youden index, which gives equal weight to false positive and false negative values, the optimal cut-off point

for maximum efficiency was 1.57 cm in TMT assessed by MUS (sensitivity = 75.6% and specificity = 71.1%; positive predictive value = 84.3% and negative predictive value = 58.7%). According to the ROC results, a cut-off value of 1 cm in TMT showed a sensitivity of 92.3%, and specificity of 23.7% [Figure 3]. This means that patients with obesity with a TMT less than 1 cm in the MUS have more than a 90% probability of having SO.

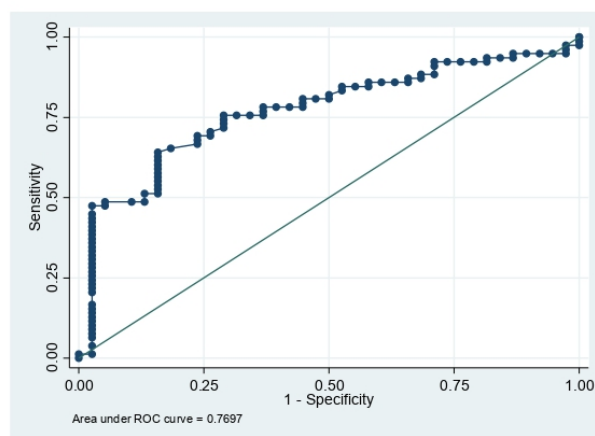


Figure 3. To assess the capacity of muscle ultrasound (MUS) to predict skeletal muscle index (SMI) using bioelectrical impedance analysis (BIA), we performed ROC analysis and the AUC was 0.77.

4. Discussion

The current study provides the first evidence that TMT measured by using MUS is significantly related to LM and SMI measured using BIA, a standardized method used for measuring muscle mass. Notably, this relationship persisted in the SO group. We also found a significant correlation between FM measured by BIA and SF measured by US ($R = 0.5$, $p < 0.0001$). In addition, we could establish a cut-off value of <1.57 cm for TMT assessed by MUS to diagnose SO in our population (sensitivity = 75.6% and specificity = 71.1%). Moreover, we observed that a TMT less than 1 cm was able to predict SO in 92.3% of cases, thus suggesting that MUS is a reliable method for screening SO in the obese population. It is a promising result for a screening test but, of course, further studies are required not only using BIA as comparison but also more accurate methods.

The latest consensus by ESPEN and EASO defends that the diagnosis of SO will be performed in two steps by sequentially assessing (a) functional parameters (strength) and (b) body composition by DXA, BIA, or CT [7]. Our results point to US as a new, simple, and useful tool to be incorporated in the study of body composition. Most of the previous studies on US measurements of skeletal muscles in lower extremities have mainly been addressed to explore the relation between muscle strength and muscle thickness [30,31]. Minetto et al. [28] suggested that MUS provides a practical and accurate tool for identifying individuals with low muscle mass. These authors assessed the relationship between the thickness of the rectus femoral muscle measured using US and the appendicular muscle mass measured using whole-body DEXA.

The use of different definitions, thresholds, indexes, and methods to determine SM and FM have generated an extreme variability in the assessment of the prevalence of SO. Therefore, it clearly appears that there is an urgency to establish a standardized definition of this condition which will facilitate the study of its pathophysiology and medical consequences. Indeed, we know that weight gain in obese people is mainly caused by an increase in FM; however, a contemporary reduction in SM is often observed. No universally accepted validated cut-offs for SMI are currently available [7], and even the use of those proposed by the European Working Group on Sarcopenia in Older People

(EWGSOP) in obese people may be misleading. For this reason, we considered in the present study that the sarcopenic group would be the tertile of our population with the lowest SMI.

The prevalence of sarcopenia and SO increases with age, and it is higher in the population undergoing BS [1,4,32–34]. It should be noted that obese people candidates for BS have tried multiple diets on many occasions. Caloric restriction in the context of obesity treatment is an effective strategy to achieve quick and significant weight loss; however, it causes a reduction in both FM and LM. Repeated cycles of losing-regaining weight combined with age-related changes in body composition can lead to the development of SO. Approximately 25–31% of the short-term weight loss obtained through low-calorie diets can be attributed to a loss in muscle mass [35]. Consequently, having a rapid screening test for sarcopenia in this population seems reasonable. From the therapeutic point of view, the identification of SO means that, apart from reducing body fat, strategies aimed at increasing muscle mass and strength are required [7].

Limitations of MRI, CT, or DXA are common when evaluating muscle mass in obesity. Most of these limitations rely on weight per se or on the difference in body composition compared to non-obese subjects and, hence, methodology is important in dealing with them. In addition, although we were aware of the patient's weight before the visit, obese patients may feel stigmatized in a routine clinical encounter if the methodology commonly used is changed due to excess weight. This needs to be addressed to avoid stigmatization, with a clear need to make these diagnostic procedures more accessible to people with obesity [9].

The advantages of using MUS as a screening method for detecting SO are based on it being a rapid, non-expensive, non-invasive, and harmless method. In addition, it is portable, thus allowing image acquisition in every clinical setting by a doctor: community and hospital. In addition, it requires minimal training [36]. It could be argued that a portable BIA can also offer these advantages and it could be even more accurate and reproducible. However, MUS complements BIA in better phenotyping of patients with obesity, providing the concept of regional sarcopenia by a specific muscle group and is not affected by the factors like extreme BMI or hypervolemia [37]. In fact, a patient could have BIA results without sarcopenia but present sarcopenia in a specific muscle group, being that the quadriceps are a very important muscle for a person's autonomy. Specifically, it has been demonstrated in several studies that MUS measurement of the thickness of quadriceps femoris is highly reproducible in sarcopenic patients [38,39]. Moreover, it correlates with isometric maximum voluntary contraction force, probably due to the higher spatial resolution of this large muscle [12]. Furthermore, the same probe can be used for thyroid US, hence facilitating its use in the endocrinology units. Finally, the role of MUS in monitoring the effect of different treatments for obesity remains to be elucidated but could open a new clinical research area in the field of personalized medicine [40].

The disadvantages of US are principally the lack of standardization and its high dependence on the expertise and skills of the operator [41]. The interpretation of muscle-fat interfaces is limited due to similar acoustic impedance of muscle and fat tissues. Another drawback of the US technique is that the operator could cause measurement errors by applying the transducer to the skin with excessive pressure because this may compress the muscle [42].

The present study has several limitations. First, the MUS images were only taken at three random sites on the anterior thigh. As a result, this may not be representative of either the whole thigh muscle or the lean-body mass. However, a good correlation with both LM and SMI assessed by BIA was observed. Multiple site measurements should be examined and counterbalanced with the actual time consumed to see whether they could provide a better representation of whole-body sarcopenia. Second, we did not have data on muscle function. However, given that the quadriceps is an important muscle for mobility measurement, quadriceps thickness provides a useful surrogate of force [43–45]. Thirdly, all measurements were performed by the same physician, and this precluded the

test reproducibility. Finally, this is a pilot study and, therefore, larger studies are needed to confirm our results, mainly because a significant error with respect to gold standard measurements could be present.

5. Conclusions

In conclusion, this pilot study suggests that morphological characteristics based on US measures of the quadriceps muscle can be used for the screening and initial evaluation of SO in candidates for BS. Larger studies to validate this simple low-cost screening strategy are warranted.

Author Contributions: Conceptualization, A.S.-S.; Data curation, A.S.-S.; Formal analysis, A.S.-S. and V.P.; Investigation, A.S.-S.; Methodology, A.S.-S., M.I., M.L., S.R. and V.P.; Project administration, A.S.-S., V.P. and M.-J.B.; Resources, A.S.-S. and N.P.; Supervision, A.S.-S., C.Q., A.O., R.S. and M.-J.B.; Validation, A.S.-S.; Visualization, A.S.-S.; Writing—original draft, A.S.-S., R.S. and M.-J.B.; Writing—review & editing, A.S.-S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by a grant from “Fundació Docència i Recerca MútuaTerrassa” (Exp.P12/2018).

Institutional Review Board Statement: 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. All procedures were reviewed and approved by the ethics committee (EO1938) of University Hospital MútuaTerrassa (Spain).

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

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors wish to express their gratitude to Patricia Vigués for language editing and proofreading of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

SO	sarcopenic obesity
BS	bariatric surgery
CT	computed tomography
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry
MUS	musculoskeletal ultrasound
SMI	skeletal muscle mass index
SM	skeletal muscle mass
SF	subcutaneous fat
FM	fat mass
BMI	body mass index
MRI	magnetic resonance imaging
BIA	bioelectrical impedance analysis
LM	lean mass
TMT	thigh muscle thickness
US	ultrasound

References

1. Choi, K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Endocrinol. Metab.* **2013**, *28*, 86–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Polyzos, S.A.; Margioris, A.N. Sarcopenic obesity. *Hormones* **2018**, *17*, 321–331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Mastino, D.; Robert, M.; Betry, C.; Laville, M.; Gouillat, C.; Disse, E. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes. Surg.* **2016**, *26*, 2355–2362. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Lee, K.; Shin, Y.; Huh, J.; Sung, Y.S.; Lee, I.S.; Yoon, K.H.; Kim, K.W. Recent Issues on Body Composition Imaging for Sarcopenia Evaluation. *Korean J. Radiol.* **2019**, *20*, 205–217. [[CrossRef](#)]

5. Donini, L.M.; Busetto, L.; Bauer, J.M.; Bischoff, S.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Cruz-Jentoft, A.J.; Dicker, D.; Frühbeck, G.; Giustina, A.; et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 2368–2388. [\[CrossRef\]](#)
6. 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. [\[CrossRef\]](#)
7. 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**, *23*, 1–15.
8. Hong, S.H.; Choi, K.M. Sarcopenic Obesity, Insulin Resistance, and Their Implications in Cardiovascular and Metabolic Consequences. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *13*, 494. [\[CrossRef\]](#)
9. Kenngott, H.G.; Nickel, F.; Wise, P.A.; Wagner, F.; Billeter, A.T.; Nattenmüller, J.; Nabers, D.; Maier-Hein, K.; Kauczor, H.U.; Fischer, L.; et al. Weight Loss and Changes in Adipose Tissue and Skeletal Muscle Volume after Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-en-Y Gastric Bypass: A Prospective Study with 12-Month Follow-Up. *Obes. Surg.* **2019**, *29*, 4018–4028. [\[CrossRef\]](#)
10. Barazzoni, R.; Bischoff, S.; Boirie, Y.; Busetto, L.; Cederholm, T.; Dicker, D.; Toplak, H.; Van Gossum, A.; Yumuk, V.; Vettor, R. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obes. Facts* **2018**, *11*, 294–305. [\[CrossRef\]](#)
11. Ballesteros-Pomar, M.D.; González-Arnáiz, E.; Pintor-de-la Maza, B.; Barajas-Galindo, D.; Ariadel-Cobo, D.; González-Roza, L.; Cano-Rodríguez, I. Bioelectrical impedance analysis as an alternative to dual-energy x-ray absorptiometry in the assessment of fat mass and appendicular lean mass in patients with obesity. *Nutrition* **2022**, *93*, 111442. [\[CrossRef\]](#)
12. Rustani, K.; Kundisova, L.; Capecci, P.L.; Nante, N.; Bicchi, M. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2019**, *83*, 151–154. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
13. 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Jensen, B.; Braun, W.; Geisler, C.; Both, M.; Klückmann, K.; Müller, M.J.; Bosy-Westphal, A. Limitations of Fat-Free Mass for the Assessment of Muscle Mass in Obesity. *Obes. Facts* **2019**, *12*, 307–315. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
15. Sizoo, D.; de Heide, L.J.; Emous, M.; van Zutphen, T.; Navis, G.; van Beek, A.P. Measuring Muscle Mass and Strength in Obesity: A Review of Various Methods. *Obes. Surg.* **2021**, *31*, 384–393. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Wilson, D.V.; Moorey, H.; Stringer, H.; Sahbudin, I.; Filer, A.; Lord, J.M.; Sapey, E. Bilateral Anterior Thigh Thickness: A New Diagnostic Tool for the Identification of Low Muscle Mass? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2019**, *20*, 1247–1253. [\[CrossRef\]](#)
17. Ticinesi, A.; Narici, M.V.; Lauretani, F.; Nouvenne, A.; Colizzi, E.; Mantovani, M.; Corsonello, A.; Landi, F.; Meschi, T.; Maggio, M. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: An operative protocol. *Aging Clin. Exp. Res.* **2018**, *30*, 1437–1443. [\[CrossRef\]](#)
18. Ido, A.; Nakayama, Y.; Ishii, K.; Iemitsu, M.; Sato, K.; Fujimoto, M.; Kurihara, T.; Hamaoka, T.; Satoh-Asahara, N.; Sanada, K. Ultrasound-Derived Abdominal Muscle Thickness Better Detects Metabolic Syndrome Risk in Obese Patients than Skeletal Muscle Index Measured by Dual-Energy X-ray Absorptiometry. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0143858. [\[CrossRef\]](#)
19. Thiebaud, R.S.; Loenneke, J.P.; Abe, T.; Fahs, C.A.; Rossow, L.M.; Kim, D.; Beck, T.W.; Bembien, D.A.; Larson, R.D.; Bembien, M.G. Appendicular lean mass and site-specific muscle loss in the extremities correlate with dynamic strength. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* **2017**, *37*, 328–331. [\[CrossRef\]](#)
20. Abe, T.; Ogawa, M.; Loenneke, J.P.; Thiebaud, R.S.; Loftin, M.; Mitsukawa, N. Relationship between site-specific loss of thigh muscle and gait performance in women: The HIREGASAKI study. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2012**, *55*, e21–e25. [\[CrossRef\]](#)
21. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *370*, 1453–1457. [\[CrossRef\]](#)
22. Abe, T.; Loenneke, J.P.; Thiebaud, R.S.; Fukunaga, T. Age-related site-specific muscle wasting of upper and lower extremities and trunk in Japanese men and women. *Age* **2014**, *36*, 813–821. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Hida, T.; Ando, K.; Kobayashi, K.; Ito, K.; Tsushima, M.; Kobayakawa, T.; Morozumi, M.; Tanaka, S.; Machino, M.; Ota, K.; et al. Ultrasound measurement of thigh muscle thickness for assessment of sarcopenia. *Nagoya J. Med. Sci.* **2018**, *80*, 519–527.
24. Kawai, H.; Kera, T.; Hirayama, R.; Hirano, H.; Fujiwara, Y.; Ihara, K.; Kojima, M.; Obuchi, S. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: Classification using latent class analysis. *Aging Clin. Exp. Res.* **2018**, *30*, 283–291. [\[CrossRef\]](#)
25. Pineau, J.C.; Guihard-Costa, A.M.; Bocquet, M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement. A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann. Nutr. Metab.* **2007**, *51*, 421–427. [\[CrossRef\]](#)
26. Souza, V.A.; Oliveira, D.; Cupolilo, E.N.; Miranda, C.S.; Colugnati, F.A.B.; Mansur, H.N.; Fernandes, N.M.D.S.; Bastos, M.G. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: Facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics* **2018**, *73*, e392. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
27. Welch, D.; Ndanyo, L.S.; Brown, S.; Agyapong-Badu, S.; Warner, M.; Stokes, M.; Samuel, D. Thigh muscle and subcutaneous tissue thickness measured using ultrasound imaging in older females living in extended care: A preliminary study. *Aging Clin. Exp. Res.* **2018**, *30*, 463–469. [\[CrossRef\]](#)

28. Minetto, M.A.; Caresio, C.; Menapace, T.; Hajdarevic, A.; Marchini, A.; Molinari, F.; Maffiuletti, N.A. Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. *PM&R* **2016**, *8*, 453–462.
29. Deniz, O.; Cruz-Jentoft, A.; Sengul Aycicek, G.; Unsal, P.; Esme, M.; Ucar, Y.; Burkuk, S.; Sendur, A.; Yavuz, B.B.; Cankurtaran, M.; et al. Role of Ultrasonography in Estimating Muscle Mass in Sarcopenic Obesity. *J. Parenter Enteral. Nutr.* **2020**, *44*, 1398–1406. [\[CrossRef\]](#)
30. Radaelli, R.; Bottaro, M.; Wilhelm, E.N.; Wagner, D.R.; Pinto, R.S. Time course of strength and echo intensity recovery after resistance exercise in women. *J. Strength Cond. Res.* **2012**, *26*, 2577–2584. [\[CrossRef\]](#)
31. Watanabe, Y.; Yamada, Y.; Fukumoto, Y.; Ishihara, T.; Yokoyama, K.; Yoshida, T.; Miyake, M.; Yamagata, E.; Kimura, M. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clin. Interv. Aging* **2013**, *8*, 993–998. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
32. Johnson Stoklossa, C.A.; Sharma, A.M.; Forhan, M.; Siervo, M.; Padwal, R.S.; Prado, C.M. Prevalence of sarcopenic obesity in adults with class II/III obesity using different diagnostic criteria. *J. Nutr. Metabol.* **2017**, *2017*, 7307618. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Voican, C.S.; Lebrun, A.; Maitre, S.; Lainas, P.; Lamouri, K.; Njike-Nakseu, M.; Gaillard, M.; Tranchart, H.; Balian, A.; Dagher, I.; et al. Predictive score of sarcopenia occurrence one year after bariatric surgery in severely obese patients. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0197248. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Xiao, J.; Cain, A.; Purcell, S.A.; Ormsbee, M.J.; Contreras, R.J.; Kim, J.S.; Thornberry, R.; Springs, D.; Gonzalez, M.C.; Prado, C.M. Sarcopenic obesity and health outcomes in patients seeking weight loss treatment. *Clin. Nutr.* **2018**, *23*, 79–83. [\[CrossRef\]](#)
35. Beavers, K.M.; Lyles, M.F.; Davis, C.C.; Wang, X.; Beavers, D.P.; Nicklas, B.J. Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women? *Am. J. Clin. Nutr.* **2011**, *94*, 767–774. [\[CrossRef\]](#)
36. Mueller, N.; Murthy, S.; Tainter, C.R.; Lee, J.; Riddell, K.; Fintelmann, F.J.; Grabitz, S.D.; Timm, F.P.; Levi, B.; Kurth, T.; et al. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients as well as Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. *Ann. Surg.* **2016**, *264*, 1116–1124. [\[CrossRef\]](#)
37. Sengul Aycicek, G.; Ozsurekci, C.; Caliskan, H.; Kizilarslanoglu, M.C.; Tuna Dogrul, R.; Balci, C.; Unsal, P.; Esme, M.; Yavuz, B.B.; Cankurtaran, M.; et al. Ultrasonography versus bioelectrical impedance analysis: Which predicts muscle strength better? *Acta Clin. Belg.* **2021**, *76*, 204–208. [\[CrossRef\]](#)
38. Miyatani, M.; Kanehisa, H.; Kuno, S.; Nishijima, T.; Fukunaga, T. Validity of ultrasonograph muscle thickness measurements for estimating muscle volume of knee extensors in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2002**, *86*, 203–208. [\[CrossRef\]](#)
39. Sanada, K.; Kearns, C.F.; Midorikawa, T.; Abe, T. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2006**, *96*, 24–31. [\[CrossRef\]](#)
40. López-Gómez, J.J.; Benito-Sendín Plaar, K.; Izaola-Jauregui, O.; Primo-Martín, D.; Gómez-Hoyos, E.; Torres-Torres, B.; De Luis-Román, D.A. Muscular Ultrasonography in Morphofunctional Assessment of Patients with Oncological Pathology at Risk of Malnutrition. *Nutrients* **2022**, *14*, 1573. [\[CrossRef\]](#)
41. Giraudo, C.; Cavaliere, A.; Lupi, A.; Guglielmi, G.; Quaia, E. Established paths and new avenues: A review of the main radiological techniques for investigating sarcopenia. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2020**, *10*, 1602–1613. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Tosato, M.; Marzetti, E.; Cesari, M.; Saveria, G.; Miller, R.R.; Bernabei, R.; Landi, F.; Calvani, R. Measurement of muscle mass in sarcopenia: From imaging to biochemical markers. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**, *29*, 19–27. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Ikai, M.; Fukunaga, T. The size and strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int. Z. Angew. Physiol.* **1968**, *26*, 26–32. [\[PubMed\]](#)
44. Young, A.; Stokes, M.; Crowe, M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young woman. *Eur. J. Clin. Investig.* **1984**, *14*, 282–287. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
45. Ochi, M.; Tabara, Y.; Kido, T.; Uetani, E.; Ochi, N.; Igase, M.; Miki, T.; Kohara, K. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr. Gerontol. Int.* **2010**, *10*, 233–243. [\[CrossRef\]](#)

5.2. SEGUNDO ARTICULO

Título: **Usefulness of Ultrasound in Assessing the Impact of Bariatric Surgery on Body Composition: a Pilot Study**

Autores: **Andreu Simó-Servat**, Montse Ibarra, Mireia Libran, Carmen Quirós, Noelia Puértolas, Núria Alonso, Verónica Perea, Rafael Simó y María-José Barahona.

Revista: Obesity Surgery

IF (2021) = 3,479 (Q2)

Fecha de publicación: 15 de febrero de 2022

Referencia: Obes Surg. 2023 Apr;33(4):1211-1217.

Doi: 10.1007/s11695-023-06510-9



Usefulness of Ultrasound in Assessing the Impact of Bariatric Surgery on Body Composition: a Pilot Study

A. Simó-Servat^{1,2} · M. Ibarra¹ · M. Libran¹ · C. Quirós¹ · N. Puértolas³ · N. Alonso¹ · V. Perea¹ · R. Simó⁴ · MJ. Barahona¹

Received: 14 December 2022 / Revised: 8 February 2023 / Accepted: 15 February 2023
© The Author(s) 2023

Abstract

Background Bariatric surgery (BS) has a significant impact on body composition. The purpose of the study is to evaluate the usefulness of musculoskeletal ultrasound (MUS) to bioelectrical impedance (BIA) in the follow-up of patients undergoing BS in terms of body composition and quality of life (QoL).

Methods This is a prospective pilot study including 32 subjects (75% female, mean age: 49.15 ± 1.9 years) who underwent BS. Fat mass (FM), lean mass (LM), and skeletal muscle index (SMI) were calculated by BIA. MUS measured subcutaneous fat (SF) and thigh muscle thickness (TMT) of the quadriceps. QoL was assessed by the Moorehead-Ardelt questionnaire. All these measurements were performed 1 month prior to BS and at 12-month follow-up.

Results The mean BMI decreased by $6.63 \pm 1.25 \text{ kg/m}^2$ ($p=0.001$). We observed significant reductions in FM ($p=0.001$) and SF ($p=0.007$) and in LM ($p=0.001$) but not in SMI and TMT. We found a correlation between the FM and SF (pre-surgical, $r=0.42$, $p=0.01$; post-surgical, $r=0.52$, $p=0.003$) and between SMI and TMT (pre-surgical, $r=0.35$, $p=0.04$; post-surgical, $r=0.38$, $p=0.03$). QoL test showed significant improvement ($p=0.001$). In addition, a correlation between the QoL questionnaire and TMT post-surgery ($r=0.91$, $p=0.019$) was observed. However, we did not find any statistically significant correlation between QoL assessment and SMI or LM.

Conclusions Our results suggest that MUS can be complementary to BIA for the evaluation and the follow-up of body composition after BS. TMT of quadriceps can provide relevant information about regional sarcopenia and has a significant correlation with QoL.

Keywords Musculoskeletal ultrasound · Bariatric surgery · Sarcopenic obesity

Introduction

Bariatric surgery (BS) can achieve sustained significant weight loss providing major health benefits by reducing fat mass (FM) as it is an important determinant of co-morbidity [1, 2]. However, after BS, a decrease in muscle mass also occurs. This loss of muscle mass has been associated with lower psychological health and quality of life (QoL) and higher prevalence of type 2 diabetes, hypertension, and all-cause mortality [3, 4]. Accordingly, preservation of muscle mass during weight loss after BS is clinically relevant [5]. A recent study showed that after gastric sleeve surgery, patients lost an average of 10% lean mass (LM) in the first month and 17% loss after 1 year. However, the change in weight and the subsequent change in the BMI do not reflect the changes in FM and LM, the two main compartments of body composition [6]. Among the many relevant techniques

Key Points

- Musculoskeletal ultrasound (MUS) can be complementary to bioelectrical impedance (BIA) for the evaluation of body composition and regional sarcopenia in patients with obesity pre- and post-bariatric surgery (BS).
- MUS has a good correlation with BIA for subcutaneous fat (SF) and thigh muscle thickness (TMT) of quadriceps, pre- and post-BS.
- There is a correlation between QoL questionnaire and TMT post-BS, but not between QoL assessment and skeletal muscle index or lean mass.

✉ A. Simó-Servat
andreusimoservat@gmail.com

✉ MJ. Barahona

Extended author information available on the last page of the article

for measuring muscle mass, muscle ultrasonography (MUS) is an emerging tool in clinical practice. MUS is a simple, real-time, noninvasive, radiation-free, low-cost, and easily transportable, as well as valid and reliable, method to estimate muscle mass. There are clinical trials exploring MUS assessment for the diagnosis of sarcopenia [7, 8], but there is a lack of research on the role of MUS in diagnosing sarcopenic obesity (SO) and in evaluating the changes in LM after BS [9]. MUS would allow an accessible and useful assessment of sarcopenia in patients with obesity after BS and could be used as an alternative or complementary method to the conventionally used skeletal muscle mass index (SMI) measured by BIA or DEXA [10]. Moreover, MUS can detect regional sarcopenia of a specific group of muscles as the quadriceps. This muscle group is essential to carry out basic functions for the autonomy of an individual since it is essential for walking [11] and consequently for QoL. On this basis, thigh muscle thickness (TMT) and subcutaneous fat (SF) measurements obtained by ultrasound (US) of quadriceps are new, easily accessible parameters that we can introduce in clinical practice to improve the study of body composition of our patients. In fact, morphological characteristics based on US measures of the quadriceps muscle could be used for the screening and initial evaluation of SO in candidates for BS and, especially, in their follow-up. This approach will allow us to gain new insights into the potential usefulness of MUS [12].

The aim of this longitudinal pilot study is to examine whether MUS has an added value to BIA in terms of monitoring the changes of body composition and QoL after BS.

Material and Methods

We performed a prospective observational pilot study carried out in our hospital. Subjects were recruited from the outpatient Obesity Unit between February 2019 and November 2020. Subjects were candidates for BS when their BMI was higher than 35 kg/m² with comorbidities or BMI > 40 kg/m². The study follows the STROBE guidelines for prospective studies [13]. Exclusion criteria were age ≥ 65 years, pregnancy, and patients with clinical or personal characteristics that make monitoring difficult: drug or alcohol addiction, severe psychological, or psychiatric disorders. BIA and MUS tests as well as Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire were conducted during the same visit. All these assessments were carried out 1 month before surgery and at 12-month follow-up. The Hospital's Ethics Committee approved all the procedures carried out in the study, and all subjects signed the informed consent before their inclusion in the study.

The skeletal muscle mass (SM) was measured using BIA. This method measures the body composition according to

the differences in electric impedance among biological tissues using Janssen's equation: $SM (kg) = [(height - 2 (cm)/BIA resistance (ohms) \times 0.401) + (gender (men = 1, women = 0) \times 3.825) + (age (years) \times -0.071)] + 0.5102$. We used the SMI of Baumgartner to identify sarcopenia in people with obesity, which was calculated using $SMI = SM / kg/height^2$ [14]. The BodyStat® 1500 MDD model was used as previously described [12].

US measurements were made with a sonographic US Logiq P9 (GE Healthcare) equipment muscle-skeleton B-model using a linear multifrequency transducer (4–11 Hz) with adequate use of contact gel and minimal pressure to avoid excessive compression of the muscle. Patient positioning was done in accordance with what is reported in the literature [12, 15–19] (Fig. 1). Sarcopenia mainly affects lower limbs, so the rectus femoris plus vastus intermedius were specifically selected to evaluate it [20], and its US evaluation was carried out according to the recommendations of the European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group and in accordance with the previous literature [19]. A set of three consecutive measurements was performed, and the average value was reported as the TMT or SF. Data were reported in centimeters (cm) as means ± standard deviation. To avoid interindividual variability, the same physician (endocrinologist A. S-S) with 4 years of experience performed all measurements. To assess intra-observer reliability, we evaluated intraclass correlation coefficients (CVs) using 3 images taken on 3 separate days on 30 participants, and the results of CVs were 0.93 for TMT and 0.87 for SF.

Statistical analysis

STATA statistical software version 14 (College Station, TX) was used. Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) unless specified otherwise. Categorical variables are expressed with percentages. *T*-test was used to assess the differences between groups in continuous variables, Fisher test was used for categorical variables, and the Pearson's correlation test was used to explore the relation between different variables. All analyses were 2-tailed, with *p* < 0.05 considered statistically significant.

Results

The baseline data of the participants are shown in Table 1. A total of 32 subjects were included: 24 female participants (75%), mean age of 49.15 ± 1.9 years. The mean baseline BMI was of 43.79 ± 4.95 kg/m² and decreased 6.63 ± 1.25 kg/m² (*p*=0.001).

The anthropometric parameters (FM and LM) assessed by BIA and the measurements performed using US (SF and TMT) are displayed in Table 2. We found significant

Fig. 1 Measurement of subcutaneous tissue and thigh muscles using US. SF, subcutaneous fat; TMT, thigh muscle thickness; VI, vastus intermedius; RF, rectus femoris. **A** Representative image of participant (Id 17) before BS. **B** Representative image of participant (Id 17) after BS

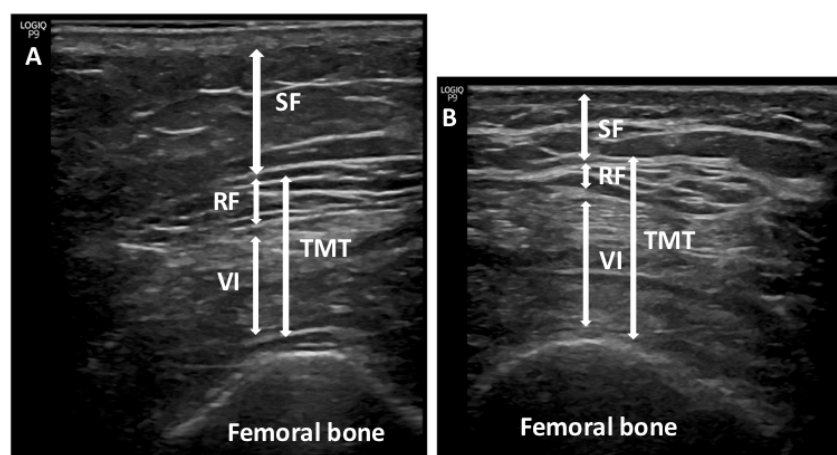


Table 1 The baseline characteristics of the patients

Total sample size	32
Female	24 (75%)
Age (years) mean \pm SD	49.15 \pm 1.9
BMI (kg/m ²) mean \pm SD	43.79 \pm 4.95
Gastric bypass Roux-en-Y (%)	26 (81.25)
Sleeve gastrectomy (%)	6 (18.74)
Diabetes Mellitus II (%)	10 (31.25)
Hypertension (%)	19 (59.4)
Dyslipidemia (%)	11 (34.4)

*BMI body mass index

Table 2 Anthropometric parameters by BIA and US measurements pre- and post-BS

	Pre-surgery (mean \pm SD)	Post-surgery (mean \pm SD)	<i>p</i> *
LM (kg)	66.05 \pm 2.42	62.29 \pm 2.42	0.001
FM (%)	45.19 \pm 1.34	37.92 \pm 1.81	0.001
SMI (kg/m ²)	10.19 \pm 0.39	9.85 \pm 0.39	0.057
TMT (cm)	1.74 \pm 0.09	1.79 \pm 0.1	0.635
SF (cm)	1.26 \pm 0.1	1.06 \pm 0.09	0.007

SMI, skeletal muscle mass index; LM, lean mass; FM, fat mass; SF, subcutaneous fat; TMT, thigh muscle thickness

**p* < 0.05 considered statistically significant

reductions in FM (45.19 \pm 1.34 vs 37.92 \pm 1.81, *p*=0.001) and SF (1.27 \pm 0.11 vs 1.03 \pm 0.09, *p*=0.007). A significant reduction in LM (66.05 \pm 2.42 vs 62.29 \pm 2.42, *p*=0.001) was also observed, but not in SMI (*p*=0.057) and TMT (*p*=0.635). In fact, in 12 subjects, the TMT improved despite detecting a decrease in the LM. Specifically, the mean TMT of these 12 subjects increased (1.28 \pm 0.13 vs 2 \pm 0.16,

p=0.0005). In Fig. 2, we can see the improvement of the TMT in a particular patient.

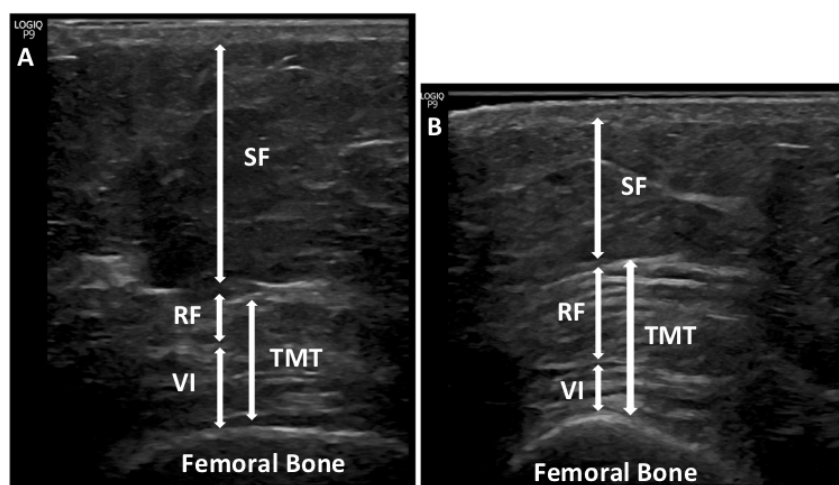
We found a positive correlation between the FM and SF (pre-surgical, *r*=0.42, *p*=0.01; post-surgical, *r*=0.52, *p*=0.003) and between SMI and TMT (pre-surgical, *r*=0.35, *p*=0.04; post-surgical, *r*=0.38, *p*=0.03) (Fig. 3). A significant improvement in the Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire score (0.52 \pm 0.27 vs 1.66 \pm 0.17, *p*=0.001) was observed, and this increasing punctuation was better in the 12 subjects where the TMT rises (1.21 \pm 0.21 vs 1.09 \pm 0.31). Notably, we found a strong correlation between TMT assessed post-BS and the QoL test (*r*=0.91, *p*=0.0192) (Fig. 3). However, we did not find any statistically significant correlation between the QoL questionnaire and SMI or LM.

Discussion

In the present study, changes in body composition were evaluated with BIA and MUS in patients undergoing BS at baseline and after 12-month follow-up. The results showed a loss of FM, LM, and SF but not of SMI and TMT. FM had the greatest relative and absolute change. In particular, the significantly higher change in FM and SF compared with LM and TMT before BS and after 12 months confirm a significant change in body composition that was already found in other studies [21]. We demonstrate a good correlation between pre- and post-surgery using US and BIA for assessing body composition. These good correlations have been observed between FM and SF, as well as between the SMI calculated by BIA and the TMT, thus supporting the usefulness of US to assess the follow-up of these patients.

In addition, US revealed that 12 patients had a significant improvement in TMT after surgery but not in LM and SMI. These 12 patients have a lower mean age (44 years)

Fig. 2 Measurement of subcutaneous tissue and thigh muscles using US. SF, subcutaneous fat; TMT, thigh muscle thickness; VI, vastus intermedius; RF, rectus femoris. **A** Representative image of participant (Id 25) before BS. **B** Representative image of participant (Id 25) after BS



than the other 20 patients (52 years), with no differences regarding sex. They did not present a different LM and FM at baseline or greater weight reduction compared to the rest of the patients. So, this improvement in TMT could be due to increased physical activity after BS. Since MUS measures the muscle mass of the quadriceps, it provides relevant information about the specific group of muscles that the patient works out. By contrast, BIA does not show the same level of accuracy. Therefore, the patient could improve the QoL even if the total LM does not show improvement by BIA, since the improvement of the quadriceps can allow patient autonomy. In fact, we found a strong positive correlation between the QoL test and TMT post-BS. In addition, the improvement of QoL questionnaire punctuation (1.21 ± 0.21) in the 12 patients in whom TMT enhanced after BS was higher than in those patients (1.09 ± 0.31) without TMT increase. These findings suggest that MUS could be useful and complementary in determining regional sarcopenia, which directly affects their quality of life, opening another field of study about regional sarcopenia in determinate groups of muscles.

This prospective pilot study revealed that the changes in body composition produced by BS are also significant with US and that they correlate with BIA. The use of MUS to determine changes in body composition in SO population, and specifically in the candidates to for BS provides more insight into a correct evaluation of body composition after the intervention. Currently, in most centers, no body composition study is performed in a systematic or protocolized manner, probably due to a lack of resources. DEXA, CT, and MRI are methods that are not only difficult to access and expensive, but also have radioactive effects. In contrast, MUS is an increasingly accessible tool in the consultation that could guide us on body composition as a screening for SO. Since US can provide regional information

of a muscle group, it could be a complementary technique to both the BIA and the dynamometer that provide functional information. Overall, our results point to further exploring the usefulness of US in this field and establishing cut-off points as a diagnostic method for regional sarcopenia.

The main limitation of our study is the small sample size and the lack of a control group of subjects with normal weight. Nevertheless, the study was aimed to evaluate the evolution after surgery and the patients represented their own control [22]. The disadvantages of US are principally the lack of standardization and its high dependence on the expertise and skills of the operator [23]. The interpretation of muscle-fat interfaces is limited due to similar acoustic impedance of muscle and fat tissues. Another drawback of the US technique is that the operator could cause measurement errors by applying the transducer to the skin with excessive pressure as this may compress the muscle [24]. In addition, we did not have data on muscle function. However, given that the quadriceps is an important muscle for mobility measurement, quadriceps thickness provides a useful surrogate of force [25–27]. The same physician performed all measurements, and this precluded the test reproducibility. Finally, this is a pilot study, and, therefore, larger studies are needed to confirm our results.

Conclusions

Our results suggest that MUS can be complementary to BIA for the evaluation and the follow-up of body composition in patients operated on for BS. TMT of quadriceps rather than LM is strongly correlated with QoL, and, therefore, MUS is an easy, noninvasive, low-cost tool that provides relevant information about quadriceps sarcopenia, which is closely related to QoL.

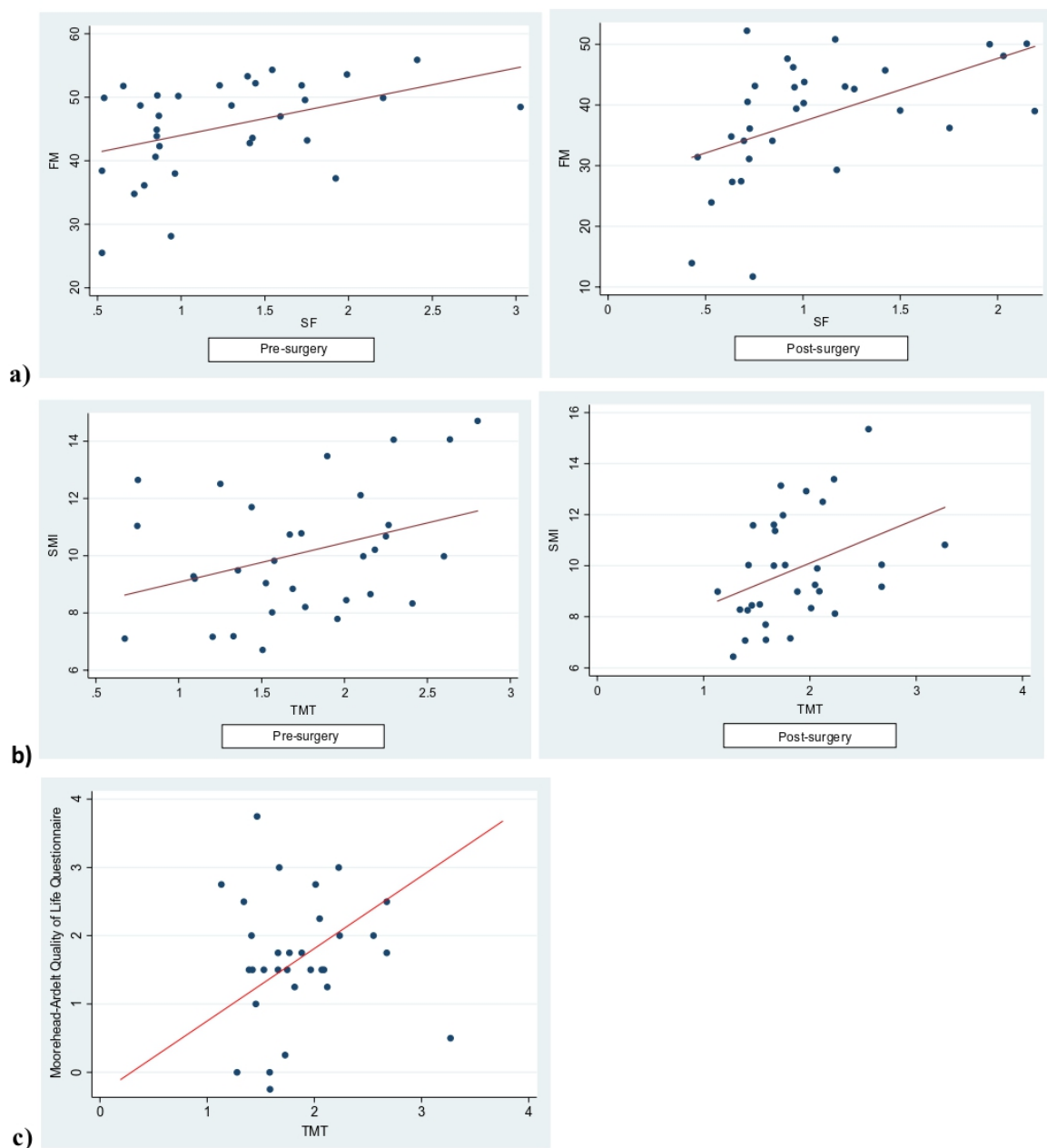


Fig. 3 **a** A significant correlation was observed between fat mass (FM) by bioelectrical impedance analysis (BIA) and thigh muscle thickness (TMT) by ultrasound (US) (pre-surgical, $r=0.42, p=0.01$; post-surgical, $r=0.52, p=0.003$). **b** A significant correlation was observed between skeletal muscle mass index (SMI) assessed by

BIA and TMT assessed by US (pre-surgical, $r=0.35, p=0.04$; post-surgical, $r=0.38, p=0.03$). **c** A significant correlation was observed between the Moorehead-Ardelt Quality of Life Questionnaire and TMT assessed by US post-surgery ($r=0.91, p=0.0192$).

Acknowledgements The authors wish to express their gratitude to Patricia Vigués for language editing and proofreading of the manuscript.

Funding This work was supported by a grant from “Fundació Docència i Recerca of our Hospital” (Exp.P12/2018).

Declarations

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. All procedures were reviewed and approved by the ethics committee (EO1938) of our Hospital.

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

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

- Benaiges D, Goday A, Pedro-Botet J, et al. Bariatric surgery: to whom and when? *Minerva Endocrinol.* 2015;40:119–28.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724–37.
- Cho Y, Shin SY, Shin MJ. Sarcopenic obesity is associated with lower indicators of psychological health and quality of life in Koreans. *Nutr Res.* 2015;35:384–92.
- Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016;16:155–66.
- Dionne S, Loek E, Marloes, Tim van Zutphen N, et al. Measuring muscle mass and strength in obesity: a Review of Various Methods. *Obes Surg.* 2021;31:384–93.
- Maïmoun L, Lefebvre P, Aouinti S, et al. Acute and long-term body composition changes after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg.* 2019;15:1974–6.
- Pineau JC, Guihard-Costa AM, Bocquet M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann Nutr Metab.* 2007;51:421–7.
- Ticinesi A, Narici MV, Lauretani F, et al. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:1437–43.
- Deniz O, Cruz-Jentoft A, Sengul Aycicek G, et al. Role of Ultrasonography in Estimating Muscle Mass in Sarcopenic Obesity. *J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44:1398–406.
- Ido A, Nakayama Y, Ishii K, et al. Ultrasound-derived abdominal muscle thickness better detects metabolic syndrome risk in obese patients than skeletal muscle index measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *PLoS One.* 2015;10:e0143858.
- Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med.* 2021;12:45–59.
- Simó-Servat A, Ibarra M, Libran M, et al. Usefulness of muscle ultrasound to study sarcopenic obesity: a pilot case-control study. *J Clin Med.* 2022;11:2886.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. STROBE Initiative The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453–7.
- Mastino D, Robert M, Betry C, et al. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes Surg.* 2016;26:2355–62.
- Hida T, Ando K, Kobayashi K, et al. Ultrasound measurement of thigh muscle thickness for assessment of sarcopenia. *Nagoya J Med Sci.* 2018;80:519–27.
- Kawai H, Kera T, Hirayama R, et al. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: classification using latent class analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:283–91.
- Wilson DV, Moorey H, Stringer H, et al. Bilateral anterior thigh thickness: a new diagnostic tool for the identification of low muscle mass? *J Am Med Dir Assoc.* 2019;20:1247–53.
- Souza VA, Oliveira D, Cupolilo EN, et al. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics.* 2018;73:e392.
- Welch D, Ndanyo LS, Brown S, et al. Thigh muscle and subcutaneous tissue thickness measured using ultrasound imaging in older females living in extended care: a preliminary study. *Aging Clin Exp Res.* 2018;30:463–9.
- Minetto MA, Caresio C, Menapace T, et al. Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. *PM&R.* 2016;8:453–62.
- Kennigott HG, Nickel F, Wise PA, et al. Weight loss and changes in adipose tissue and skeletal muscle volume after laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study with 12-month follow-up. *Obes Surg.* 2019;29:4018–28.
- Martínez MC, Meli EF, Candia FP, et al. the impact of bariatric surgery on the muscle mass in patients with obesity: 2-year follow-up. *Obes Surg.* 2021;32:625–33.
- Giraud C, Cavaliere A, Lupi A, et al. Established paths and new avenues: a review of the main radiological techniques for investigating sarcopenia. *Quantitative Imaging in Med Surg.* 2020;10:1602–13.
- Tosato M, Marzetti E, Cesari M, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29:19–27.
- Ikai M, Fukunaga T. The size and strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int Z Angew Physiol.* 1968;26:26–32.
- Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young woman. *Eur J Clin Invest.* 1984;14:282–7.
- Ochi M, Tabara Y, Kido T, et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int.* 2010;10:233–43.

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

Authors and Affiliations

A. Simó-Servat^{1,2}  · M. Ibarra¹ · M. Libran¹ · C. Quirós¹ · N. Puértolas³ · N. Alonso¹ · V. Perea¹ · R. Simó⁴ · MJ. Barahona¹

¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Plaça del Doctor Robert, 5, 08221 Terrassa, Barcelona, Spain

² Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, Bellaterra, Barcelona, Spain

³ Department of General Surgery, Hospital Universitari MútuaTerrassa, Terrassa, Barcelona, Spain

⁴ Diabetes and Metabolism Research Unit, Vall d'Hebron Research Institute and CIBERDEM (ISCIII), Autonomous University of Barcelona, Terrassa, Barcelona, Spain

5.3. TERCER ARTICULO

Título: **Role of Muscle Ultrasound for the Study of Frailty in Elderly Patients with Diabetes: A Pilot Study**

Autores: **Andreu Simó-Servat**, Ernesto Guevara, Verónica Perea, Núria Alonso, Carmen Quirós, Carlos Puig-Jové y María-José Barahona

Revista: Biology

IE (2021) = 5.168 (Q1)

Fecha de publicación: 19 de juny de 2023

Referencia: Biology 2023, 12, 884.

Doi: 10.3390/biology12060884

Article

Role of Muscle Ultrasound for the Study of Frailty in Elderly Patients with Diabetes: A Pilot Study

Andreu Simó-Servat ^{1,2,*}, Ernesto Guevara ³, Verónica Perea ¹, Núria Alonso ¹, Carmen Quirós ¹, Carlos Puig-Jové ¹ and María-José Barahona ^{1,*}

¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain

² Department of Medicine, Autonomous University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain

³ Department of Geriatrics, Hospital Universitari Mútua Terrassa, 08221 Terrassa, Spain

* Correspondence: andreusimoservat@gmail.com (A.S.-S.); mjbarahona@mutuaterrassa.es (M.-J.B.)

Simple Summary: It is well known that diabetes and sarcopenia are risk factors for developing frailty. The latest consensus on the management of older people with diabetes recommends routine frailty screening in check-up consultations for these patients. Therefore, there is a need to find more precise imaging techniques to determine sarcopenia and to distinguish site-specific sarcopenia—in this particular case, the quadriceps—which allows deambulation. Ultrasound technology is a low-cost, fast, and accessible technique in consultations to study body composition in patients with frailty. In this study, our aim was to validate muscle ultrasounds to complement physical fragility diagnoses using specific tests, such as the SARC-F, bioelectrical impedance analysis (BIA), and dynamometer. In fact, we demonstrated that muscle ultrasounds correlated with the BIA and could, therefore, be a useful tool for identifying regional sarcopenia of the quadriceps in elderly patients with diabetes. As this was a pilot study, larger studies to validate this simple and affordable screening method are necessary.

Abstract: Background: Sarcopenia and diabetes contribute to the development of frailty. Therefore, accessible methods, such as muscle ultrasounds (MUSs), to screen for sarcopenia should be implemented in clinical practice. Methods: We conducted a cross-sectional pilot study including 47 patients with diabetes (mean age: 77.72 ± 5.08 years, mean weight: $75.8 \text{ kg} \pm 15.89 \text{ kg}$, and body mass index: $31.19 \pm 6.65 \text{ kg/m}^2$) categorized as frail by the FRAIL Scale or Clinical Frailty Scale and confirmed by Fried's Frailty Phenotype or Rockwood's 36-item Frailty Index. We used the SARC-F questionnaire to identify sarcopenia. The Short Physical Performance Battery (SPPB) and the Timed Up and Go (TUG) tests were used to assess physical performance and the risk of falls, respectively. In addition, other variables were measured: fat-free mass (FFM) and Sarcopenia Risk Index (SRI) with the bioimpedance analysis (BIA); thigh muscle thickness (TMT) of the quadriceps with MUS; and hand-grip strength with dynamometry. Results: We observed correlations between the SARC-F and FFM ($R = -0.4$; $p < 0.002$) and hand-grip strength ($R = -0.5$; $p < 0.0002$), as well as between the TMT and FFM of the right leg ($R = 0.4$; $p < 0.02$) and the SRI ($R = 0.6$; $p < 0.0001$). We could predict sarcopenia using a logistic regression model with a ROC curve (AUC = 0.78) including FFM, handgrip strength, and TMT. The optimal cut-off point for maximum efficiency was 1.58 cm for TMT (sensitivity = 71.4% and specificity = 51.5%). However, we did not observe differences in the TMT among groups of greater/less frailty based on the SARC-F, SPPB, and TUG ($p > 0.05$). Conclusions: MUSs, which correlated with the BIA ($R = 0.4$; $p < 0.02$), complemented the diagnosis, identifying regional sarcopenia of the quadriceps in frail patients with diabetes and improving the ROC curve to AUC = 0.78. In addition, a TMT cut-off point for the diagnosis of sarcopenia of 1.58 cm was obtained. Larger studies to validate the MUS technique as a screening strategy are warranted.

Keywords: musculoskeletal ultrasound; diabetes; sarcopenia; frailty; body composition; bioelectrical impedance analysis



Citation: Simó-Servat, A.; Guevara, E.; Perea, V.; Alonso, N.; Quirós, C.; Puig-Jové, C.; Barahona, M.-J. Role of Muscle Ultrasound for the Study of Frailty in Elderly Patients with Diabetes: A Pilot Study. *Biology* **2023**, *12*, 884. <https://doi.org/10.3390/biology12060884>

Academic Editors: Rachel A. Oldershaw and Anne McArdle

Received: 3 April 2023

Revised: 29 May 2023

Accepted: 15 June 2023

Published: 19 June 2023



Copyright: © 2023 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/>).

1. Introduction

Frailty is defined as age-related deterioration in physiological reserves across various organ systems, which increases the risk for injuries and fractures due to falls, acute illness, hospitalization, and mortality [1–5]. An important phenotype of frailty is sarcopenia, one of the most important geriatric syndromes. Sarcopenia is described by the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2) [6] as the loss of muscle function and muscle mass, which can be worse in patients with diabetes and obesity. A new meta-analysis [7] showed the presence of sarcopenia to be associated with an increased risk (odds ratio [OR]: 1.38 [95% confidence interval [95%CI]: 1.27–1.50]) of type 2 diabetes (T2DM). The exact underlying mechanism is still not fully understood, but there seems to be a bidirectional relationship involved, with chronic inflammation and insulin resistance emerging as key factors [8]. Therefore, assessing sarcopenia in the aging diabetic population is important for predicting the risk of morbidity and mortality [9]. The primary objective for older patients is to enhance their quality of life, making early detection of frailty and sarcopenia crucial aspects. Moreover, there is a high prevalence of sarcopenia among patients with diabetes, ranging from 7% to 29.3% [10]. The considerable variation in sarcopenia prevalence can be attributed to various factors, such as the diagnostic criteria employed and the diverse methods used for quantitative evaluation [11].

Ultrasounds (USs) are emerging as a promising alternative tool to assess sarcopenia through the measurement of thigh muscle thickness (TMT) due to their safety, noninvasiveness, low cost, and real-time characteristics [12]. Computed tomography (CT), magnetic resonance (MR), and dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) are not applicable in everyday clinical practice since they are expensive and often uncomfortable for patients [13]. The bioimpedance analysis (BIA) is a preferred alternative but implies a certain degree of inaccuracy in clinical practice because it depends on hydration status. Indeed, in the most recent systematic review aimed at defining sarcopenic obesity, 21 out of 75 studies employed the BIA for this specific objective [14]. In this scenario, innovative tools such as skeletal muscle ultrasounds (MUSs) for screening and diagnosing sarcopenia could be standardized, as they are proved to be an accurate imaging technique to implement into clinical practice for diagnosis and follow-up in the specific elderly population with diabetes. Furthermore, in the context of endocrinology departments, the use of US technology offers clear advantages since the same probe employed for thyroid USs can be utilized for screening for sarcopenia. Additionally, the BIA and dynamometers are readily accessible in clinics. Therefore, employing these three techniques enables a more accurate characterization of patients, offering significant morphological details regarding important muscle groups, such as the quadriceps [15]. These methods can provide valuable information concerning functionality. For instance, a previous study demonstrated a link between the thickness of the quadricep femoris and the isometric maximum voluntary contraction force [16]. In fact, the majority of previous investigations of MUSs in the lower extremities have primarily focused on exploring the relationship between muscle strength and muscle thickness [17]. Minetto et al. [18] proposed that an MUS could serve as a practical tool for identifying individuals with low muscle mass. They examined the association between the thickness of the rectus femoris muscle using a US and the appendicular muscle mass measured using whole-body DEXA. However, the cut-off points of MUS parameters for diagnosing sarcopenia have not been established [19]. Thus, in the present paper, we aim to investigate the validity and the role of MUSs of quadriceps for their importance in deambulation, establishing a cut-off for TMT to predict sarcopenia and exploring how they complement the BIA and dynamometer analyses with the ROC curve. To better define the results obtained, we specifically conduct the study on an elderly population with diabetes. Moreover, we try to show the associations between MUSs and frailty physical tests.

2. Materials and Methods

This was a pilot cross-sectional study including 47 elderly patients with diabetes carried out in our hospital. Subjects were recruited in endocrinology consultations between March 2022 and

January 2023. The study followed the STROBE guidelines for cross-sectional studies [20]. The exclusion criteria included individuals below the age of 70; patients with certain characteristics (such as drug or alcohol addiction and severe psychological or psychiatric disorders) that implied difficulty in monitoring; and patients with a history of traumatic injury, spinal injury, or any condition that could impact limb motor function. Patients were classified as frail according to screening scales (FRAIL Scale or Clinical Frailty Scale) and confirmed with a diagnosis of physical frailty (assessed with Fried's Frailty Phenotype) or frailty due to accumulation of deficits (assessed with Rockwood's 36-item Frailty Index). In this way, the inclusion criteria were age over 70 years, diabetes, and frailty demonstrated in geriatric tests. The hospital ethics committee approved all the procedures carried out in the study, and all subjects signed the informed consent.

2.1. Evaluation of Sarcopenia

Sarcopenia diagnostic methods can be differentiated into qualitative or quantitative since it is defined as loss of mass and muscle function. Following the EWGSOP2 consensus (Figure 1), the first step for the diagnosis of sarcopenia risk was the use of the SARC-F questionnaire, where a score of four or higher indicated probable sarcopenia [8]. The questionnaire consisted of five questions to determine the ability to perform routine activities (Figure 2a). Secondly, we used hand-grip strength with a dynamometer to evaluate muscle strength. To evaluate body composition, we measured total body fat-free mass (FFM) and right leg FFM with the BIA, as well as the TMT of the right quadriceps with an MUS. We also used the Sarcopenia Risk Index (SRI) calculated with the BIA, which measured the appendicular muscle mass to assess the risk of sarcopenia in people over 65 years. Subsequently, the Short Physical Performance Battery (SPPB) (physical performance test) and the Timed Up and Go (TUG) (risk of falls test) (Figure 2b,c) tests were carried out to evaluate physical state.

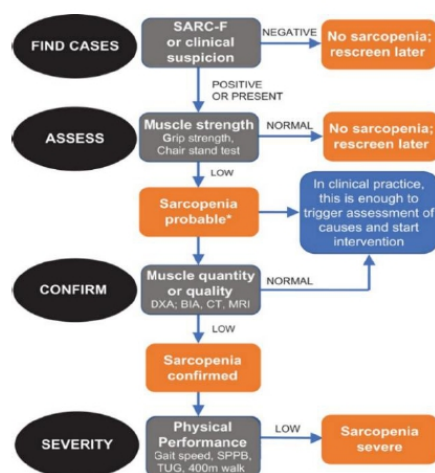


Figure 1. Sarcopenia: EWGSOP2 algorithm. Modified from Cruz-Jentoft A.J. et al. [21]. DXA: dual-energy X-ray absorptiometry; BIA: bioimpedance analysis; CT: computed tomography; MRI: resonance; SPPB: Short Portable Performance Battery; TUG: Timed Up and Go.

SARC-F screen for sarcopenia

Component	Question	Scoring
Strength	How much difficulty do you have in lifting and carrying 10 pounds?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Assistance in walking	How much difficulty do you have walking across a room?	None = 0 Some = 1 A lot, use aids, or unable = 2
Rise from a chair	How much difficulty do you have transferring from a chair or bed?	None = 0 Some = 1 A lot or unable without help = 2
Climb stairs	How much difficulty do you have climbing a flight of 10 stairs?	None = 0 Some = 1 A lot or unable = 2
Falls	How many times have you fallen in the past year?	None = 0 1–3 falls = 1 4 or more falls = 2

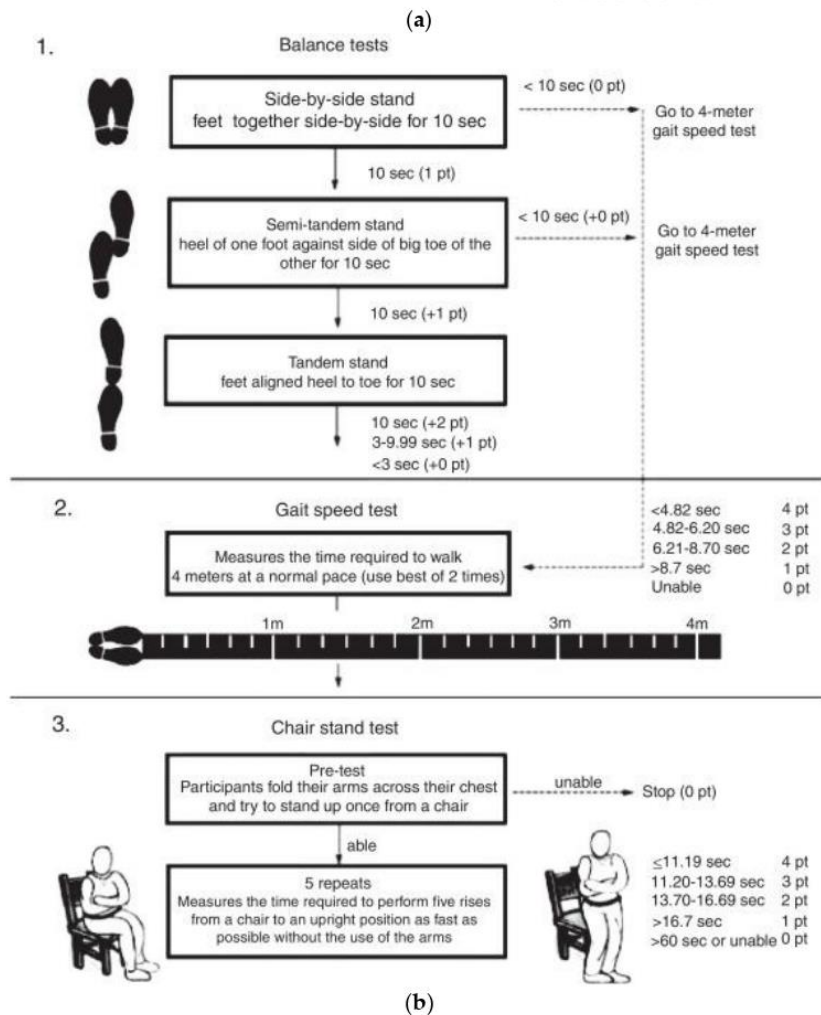


Figure 2. Cont.

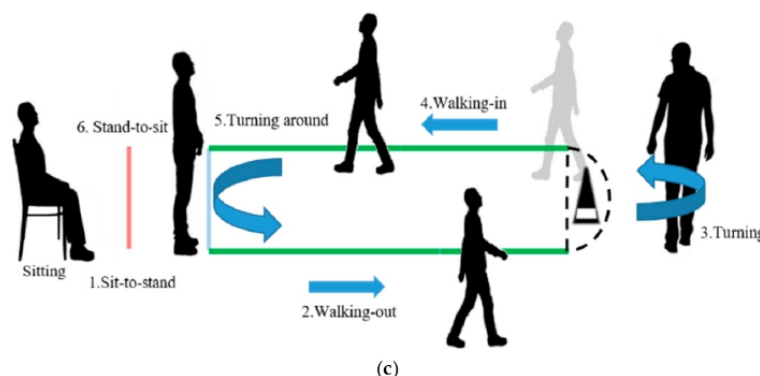


Figure 2. (a) SARC-F questionnaire [22]; (b) SPPB test [23]; (c) Timed Up and Go [24].

2.2. BIA

The FFM and SRI (range: 0 to 20; more risk when closer to 0) were measured using the BIA. A standing-position 8-electrode MF-BIA segmental body composition analyzer (MC-780MA; TANITA, Tokyo, Japan) was used, as in previous literature [25].

2.3. Dynamometer

Strength was measured using a Jamar Plus Digital Hand Dynamometer (Performance Health, Nottinghamshire, UK) while the patient was sitting in the anatomical position in a chair with back support and fixed arm rests with forearm flexed 90° without touching the body. The patient was asked to squeeze the Jamar as long and as tightly as possible, alternating between the right and left hands. We recorded three measurements for each hand, with a 10–20 s pause between each repetition to avoid the effects of muscle fatigue. The result was the highest value in kilograms.

2.4. Ultrasonic Technique

Since sarcopenia mainly affects the lower extremities, we used a US with the patient lying on a stretcher, relaxed, and looking up in accordance with the previous literature [26–29]. We evaluated TMT, performing minimal pressure to avoid excessive compression of the muscle and with the appropriate contact gel, adding the distance of the rectus femoris and vastus intermedius [30] (Figure 3). US measurements, according to the recommendations of the European Union Geriatric Medicine Society Sarcopenia Special Interest Group [28], were made with a sonographic US Logiq P9 (GE Healthcare) muscle-skeleton B-model instrument using a linear multifrequency transducer (4–11 Hz). The average value of a set of three consecutive measurements was calculated to assess the TMT. The data were reported in centimeters (cm) as mean values \pm standard deviation. The same physician (endocrinologist A.S.-S.) performed all measurements, as previously described [31].

2.5. Statistical Analysis

Categorical variables were defined with percentages and continuous variables as means \pm standard deviation (SD) unless specified otherwise. On one hand, to assess the differences between groups we used a T-test for continuous variables. On the other hand, Pearson's correlation test was employed to investigate the relationships between variables. The areas under the curve (AUCs) in the receiver operating characteristic (ROC) curve were calculated to examine the relationships among FFM, hand-grip strength, TMT, and sarcopenia as defined by the SARC-F. We utilized the Youden index to determine the cutoff value for identifying sarcopenia using TMT. The Youden index assigned equal importance to false positive and false negative results. All analyses were conducted with a two-tailed

approach, considering $p < 0.05$ as the threshold for statistical significance [31]. We used STATA statistical software version 14 (College Station, TX, USA).

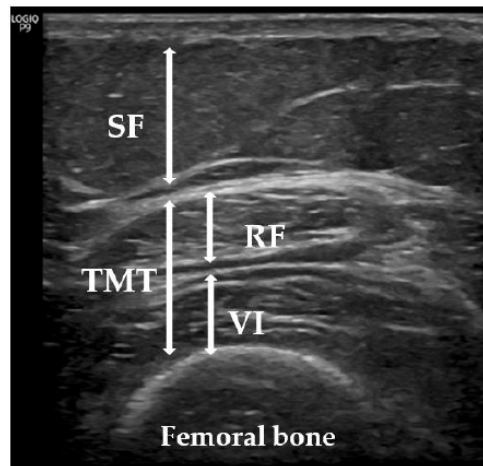


Figure 3. Measurement of subcutaneous tissue and thigh muscles using US. Representative image of the quadriceps from a participant in our sample. SF: subcutaneous fat; TMT: thigh muscle thickness; VI: vastus intermedius; RF: rectus femoris.

3. Results

A total of 47 subjects with insulin-treated diabetes were included, with 32 female participants (68%) and a mean age of 77.72 ± 5.08 years. The duration of diabetes was 28.81 ± 13.67 years, with a mean HbA1c of $8.22 \pm 1.81\%$. The mean BMI was $31.19 \pm 6.65 \text{ kg/m}^2$. Measurements observed using the BIA, MUSs, and dynamometer are shown in Table 1.

Table 1. Measurements with BIA, MUSs, and dynamometer.

	Mean \pm SD
FFM * total body (%)	60.41 ± 20.19
FFM right leg (%)	7.92 ± 1.25
SRI *	7.94 ± 1.04
TMT right quadriceps (cm)	1.55 ± 0.4
Dynamometer (kg) **	14.84 ± 5.02 (female) and 25.03 ± 6.42 (male)

* FFM: fat-free mass; SRI: Sarcopenia Risk Index; TMT: thigh muscle thickness. ** Considered sarcopenic by dynamometer: 16 kg (female) and 27 kg (male).

To support and add value to the screening of sarcopenia with the SARC-F questionnaire, a significant inverse correlation was observed between muscle measurement values using FFM and test punctuations ($R = -0.5$, $p < 0.002$) and between hand-grip strength and test punctuations ($R = -0.5$, $p < 0.0002$). On the other hand, to validate MUS technology as a reliable method, significant correlations were observed between the TMT of the right quadriceps and the FFM of the right leg ($R = 0.4$, $p < 0.02$) and the SRI ($R = -0.6$, $p < 0.0001$), both calculated using the BIA. (Figure 4a–d).

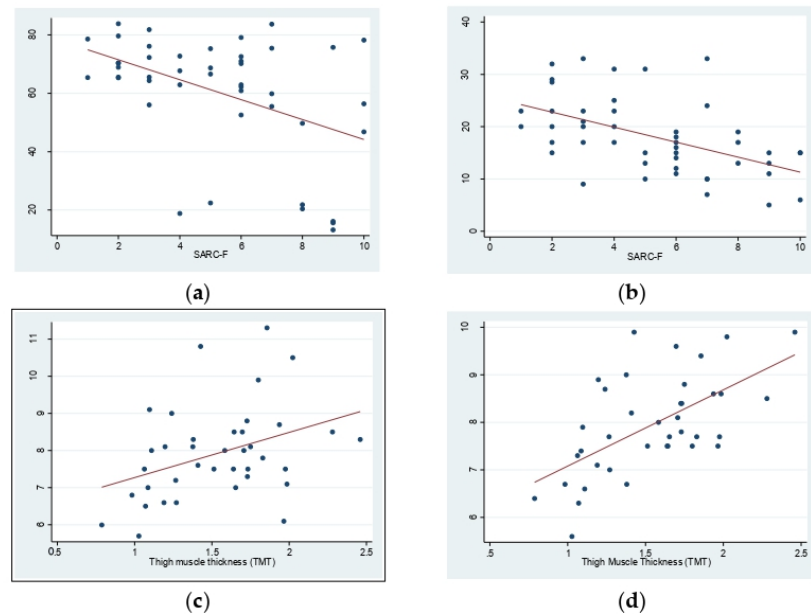


Figure 4. (a) A significant inverse correlation was observed between fat-free mass (FFM) from the bioimpedance analysis (BIA) and the SARC-F questionnaire. (b) A significant inverse correlation was observed between dynamometer hand-grip strength and the SARC-F questionnaire. (c) A significant direct correlation was observed between fat-free mass (FFM) of the right leg and thigh muscle thickness (TMT) assessed by ultrasound. (d) A significant inverse correlation was observed between the Sarcopenia Risk Index (SRI) and thigh muscle thickness (TMT) assessed by ultrasound.

However, we did not find statistically significant differences ($p > 0.05$) when analyzing TMT among patients considered sarcopenic using the SARC-F, SPPB, and TUG questionnaires; rather, we found a trend toward significance, correlation, and the mean (Table 2).

Table 2. Comparison of means among frailty groups in the three tests carried out.

	SARC-F < 4	SARC-F > 3 **	SPPB * < 7 **	SPPB > 6	TUG < 20	TUG * > 19 **
n	15	32	33	14	20	18
Mean \pm SD (cm)	1.59 \pm 0.36	1.54 \pm 0.42	1.49 \pm 0.40	1.57 \pm 0.40	1.54 \pm 0.39	1.45 \pm 0.23
p		0.2	0.09			0.6
R		0.2	−0.25			0.1

* SPPB: Short Physical Performance Battery; TUG: Timed Up and Go. ** Frailty group: >3 in SARC-F, <7 in SPPB, and >19 in TUG.

To examine the capacity of each method to predict sarcopenia using the SARC-F, we performed a ROC analysis, and the AUCs were as follows: for BIA, it was 0.64 (95% CI: 0.47845 to 0.80266), while it was 0.74 (95% CI: 0.58628 to 0.89857) for the dynamometer and 0.56 (95% CI: 0.40832 to 0.70498) for the MUS. Then, we performed a logistic regression model with the three methods, and we assessed the model performance with a ROC curve (AUC = 0.78) (Figure 5a–d). According to the ROC results and using the Youden index, the optimal cut-off point for maximum efficiency was 1.58 cm in TMT, as assessed with MUS (sensitivity = 71.4% and specificity = 51.5%; positive predictive value = 38.5% and negative predictive value = 81%). Likewise, the patients of the study with a TMT less than 0.98 cm had a 100% probability of sarcopenia (sensitivity = 100% and specificity = 6.06%).

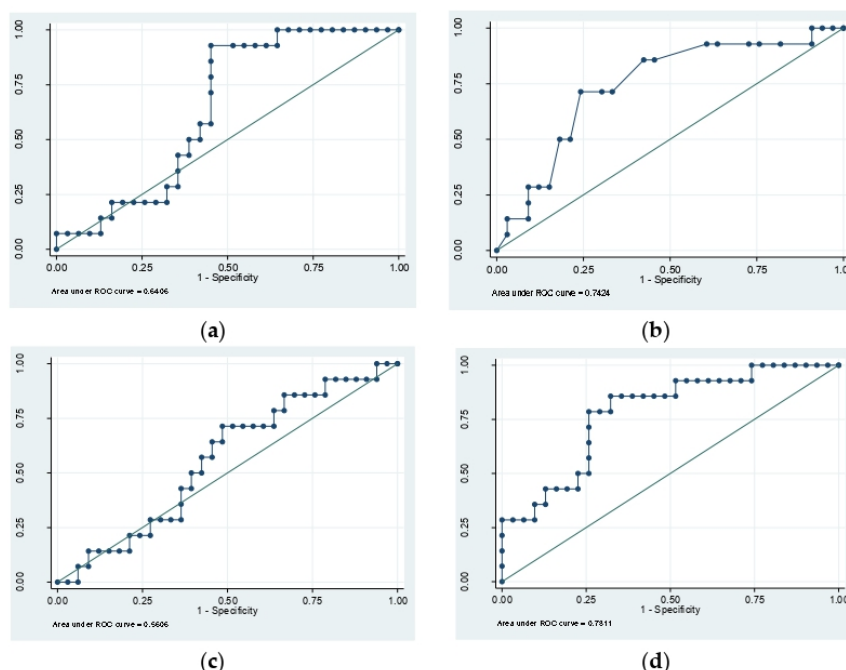


Figure 5. (a) To assess the capacity of the bioimpedance analysis (BIA) to predict sarcopenia using the SARC-F questionnaire, we performed a ROC analysis (AUC = 0.64). (b) To assess the capacity of the dynamometer to predict sarcopenia using the SARC-F questionnaire, we performed a ROC analysis (AUC = 0.74). (c) To assess the capacity of muscle ultrasounds (MUSs) to predict sarcopenia using the SARC-F questionnaire, we performed a ROC analysis (AUC = 0.56). (d) Performance of the logistic regression model with the three methods using the ROC curve (AUC = 0.78).

4. Discussion

There is growing awareness of the significance of sarcopenia in individuals with T2DM, both from clinical and research perspectives. The reason is the impact that sarcopenia can have on the quality of life of elderly individuals with T2DM, where frailty and sarcopenia are emerging as a category of complications [32]. Moreover, diabetes is closely linked to losses in muscle mass, strength, and functionality, which ultimately contribute to the development of sarcopenia, frailty, and disability. The current study provides evidence that MUSs are significantly related to the BIA, a standardized method to analyze body composition in patients with diabetes and sarcopenia or in patients at risk for it [33]. We found a significant correlation between the FFM of the right leg measured using the BIA and the TMT of the right quadriceps measured with an MUS ($R = 0.4$, $p < 0.02$). In addition, we observed a significant inverse correlation between MUSs and the SRI (lower results meaning more risk) measured with the BIA ($R = -0.6$, $p < 0.0001$).

On the other hand, we demonstrated inverse correlations between the SARC-F questionnaire (a score lower than four meaning healthy) and total FFM ($R = -0.5$, $p < 0.002$) and hand-grip strength ($R = -0.5$, $p < 0.0002$). These results support the EWGSOP2 consensus document that recommends these methods for identifying and diagnosing sarcopenia [8,21], as we used them in our sample. In this scenario, we established a cut-off value of <1.58 cm for TMT assessed with MUS to diagnose sarcopenia in our population (sensitivity = 71.4% and specificity = 51.5%). Moreover, we observed that a TMT less than 0.98 cm was able to predict sarcopenia in 100% of the cases, thus suggesting that MUS technology is a reliable method for screening for regional sarcopenia in the elderly population with diabetes. It is a promising result for a screening test but, of course, further studies are required, not only to compare using the BIA.

Nevertheless, methods such as DEXA, CT, and MR are challenging to access and are expensive, not to mention the known radiation risks associated with some of them. Additionally, in many healthcare centers, body composition studies are not routinely performed or standardized, likely due to resource limitations. In contrast, MUS technology is an increasingly accessible tool in clinical settings, which can serve as a screening method for sarcopenia and provide valuable information on body composition. MUS technology is rapid, cost-effective, noninvasive, and safe, making it a favorable alternative [34]. Specifically, MUS technology can provide us with regional information about a muscle group, and it can be a complementary technique to both the BIA and the dynamometer. Therefore, our results point to further exploration of the usefulness of US technology and establishing cut-off points as a diagnostic method for regional sarcopenia, as detailed above. Furthermore, based on a regression logistic model with the three methods, we found better results in the ROC analysis ($AUC = 0.78$) than exclusively with the BIA ($AUC = 0.64$) or dynamometry ($AUC = 0.74$), demonstrating better screening using MUS technology. These findings are probably better due to quadriceps' site-specific sarcopenia measurements, which could be missed with the other tests. It is known that the BIA can be affected by factors such as BMI or hypervolemia [13]; in fact, our sample was composed of a majority of patients with obesity ($BMI = 31.19 \pm 6.65 \text{ kg/m}^2$). Furthermore, the BIA cannot be used in patients with pacemakers due to the risk of deprogramming, which does not happen when using US technology. Regarding dynamometry, it should be noted that hand-grip strength measured using dynamometry is clearly not related to the strength of the lower extremities.

In addition, to open new fields of research, US technology allows us to analyze muscle quality through echogenicity. We suggest using MUS assessment of lower-limb muscle thickness as an auxiliary criterion for evaluating dynapenia (muscle strength loss despite having normal skeletal muscle volume) [35]. In fact, a patient could have BIA results without sarcopenia but may present regional sarcopenia or dynapenia in the quadriceps, which is a very important muscle for a person's autonomy and mobility. It is known that quadriceps' thickness plus echogenicity provides a useful surrogate of force [36,37].

The main limitation of our study was the small sample size, as it was a pilot study. This is probably the reason why we did not reach a significant correlation or significant differences among groups of frailty in the physical frailty tests performed (the SARC-F, SPPB, and TUG) and the TMT. Although the results tended toward significance and correlation, we feel compelled to perform larger studies to validate MUS usage. Moreover, the drawbacks of US technology primarily include the absence of standardized protocols and its heavy reliance on the proficiency and capabilities of the operator [38]. Secondly, the interpretation of muscle-fat interfaces was restricted because these tissues have similar acoustic impedance, making it challenging to differentiate between them accurately using US technology. Another limitation of the MUS is the potential for measurement errors caused by the operator applying excessive pressure with the transducer on the skin, which can compress the muscle and lead to inaccuracies [25,39]. Thirdly, the lack of different physicians conducting the measurements prevented test reproducibility. We only took the TMT of the anterior compartment of the quadriceps; muscle area or pennation angle are probably important but may implicate time-consuming consultations, and our objective was to achieve efficiency in clinical practice. On the other hand, the echogenicity of muscle needs a software not implemented and validated yet for diagnosis. Finally, larger studies are needed to confirm our results, mainly because a significant error regarding gold standard measurements could be present.

To conclude, the role of MUS measurements of TMT to identify regional sarcopenia in elderly patients with diabetes was reliable and complemented both the methods established in clinical practice and frailty tests.

5. Conclusions

A major cause of frailty is sarcopenia [40], and its prevalence is 25.6% in people with T2DM [33]. From another point of view, diabetes is associated with an accelerated aging process that promotes frailty, and this is linked to an increased risk of sarcopenia [40,41]. In

this scenario, it is imperative to increase the ability of physicians to recognize the presence of sarcopenia in T2DM patients, particularly in older patients. In fact, in people with diabetes, sarcopenia is emerging as a third category of complications in addition to the traditional micro- and macrovascular diseases, leading to considerable disability [42]. The TMT of the muscle can be utilized to confirm the existence of muscle mass depletion and exhibits correlations with DEXA, CT, and MR measurements [43]. As discussed, the identification of site-specific muscle loss through US, known as “regional” or “site-specific” sarcopenia, should be incorporated in sarcopenia assessment. Given that sarcopenia can manifest in a site-specific manner with greater muscle loss observed in the lower limbs compared to the upper limbs, evaluating the anterior compartment of the thigh can be considered an appropriate anatomical region for muscle ultrasounds. Therefore, this study allowed progress in the investigation to establish the validity of muscle ultrasounds for this field.

In this study, we demonstrated that muscle ultrasounds correlated with bioelectrical impedance and complemented it as a useful tool for identifying regional sarcopenia of the quadriceps in elderly patients with diabetes. Moreover, it probably improved the diagnosis of physical frailty through specific tests and questionnaires. However, it is still a pilot study and, therefore, larger studies to validate this simple, low-cost screening strategy are needed to confirm our results.

Author Contributions: Conceptualization, A.S.-S. and M.-J.B.; methodology, A.S.-S.; software, A.S.-S.; validation, A.S.-S. and E.G.; formal analysis, all authors; investigation, A.S.-S.; resources, all authors; data curation, all authors; writing—original draft preparation, A.S.-S.; writing—review and editing, all authors; visualization, all authors; supervision, all authors; project administration, A.S.-S. and M.-J.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: 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. All procedures were reviewed and approved by the ethics committee (P/22-046/) of our hospital.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Acknowledgments: The authors wish to express their gratitude to Patricia Vigués for language editing and proofreading of the manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Jokar, T.O.; Rhee, P.M.; Zangbar, B.; Kulvatunyou, N.; Khalil, M.; O’keeffe, T.; Tang, A.L.; Friese, R.S.; Gries, L.M.; Joseph, B. Redefining the Association Between Old Age and Poor Outcomes after Trauma: The Impact of the Frailty Syndrome. *J. Am. Coll. Surg.* **2015**, *221*, S83–S84. [\[CrossRef\]](#)
2. Ensrud, K.E.; Ewing, S.K.; Cawthon, P.M.; Fink, H.A.; Taylor, B.; Cauley, J.A.; Dam, T.-T.; Marshall, L.M.; Orwoll, E.; Cummings, S.R.; et al. A Comparison of Frailty Indexes for the Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Mortality in Older Men. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2009**, *57*, 492–498. [\[CrossRef\]](#)
3. Zaslavsky, O.; Zelber-Sagi, S.; Gray, S.L.; LaCroix, A.Z.; Brunner, R.L.; Wallace, R.B.; O’Sullivan, M.J.; Cochrane, B.; Woods, N.F. Comparison of Frailty Phenotypes for Prediction of Mortality, Incident Falls, and Hip Fracture in Older Women. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2016**, *64*, 1858–1862. [\[CrossRef\]](#)
4. Martín-Sánchez, F.J.; Rodríguez-Adrada, E.; Mueller, C.; Vidán, M.T.; Christ, M.; Peacock, W.F.; Rizzi, M.A.; Alquezar, A.; Piñera, P.; Aragones, P.L.; et al. The Effect of Frailty on 30-day Mortality Risk in Older Patients With Acute Heart Failure Attended in the Emergency Department. *Acad. Emerg. Med.* **2017**, *24*, 298–307. [\[CrossRef\]](#)
5. Sirois, M.-J.; Griffith, L.; Perry, J.; Daoust, R.; Veillette, N.; Lee, J.; Pelletier, M.; Wilding, L.; Émond, M. Measuring Frailty Can Help Emergency Departments Identify Independent Seniors at Risk of Functional Decline After Minor Injuries. *J. Gerontol. Ser. A* **2015**, *72*, 68–74. [\[CrossRef\]](#)

6. Ozturk, Y.; Koca, M.; Burkuk, S.; Unsal, P.; Dikmeer, A.; Oytun, M.G.; Bas, A.O.; Kahyaoglu, Z.; Deniz, O.; Coteli, S.; et al. The role of muscle ultrasound to predict sarcopenia. *Nutrition* **2022**, *101*, 111692. [\[CrossRef\]](#)
7. 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. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
8. Ciudin, A.; Simó-Servat, A.; Palmas, F.; Barahona, M.J. Sarcopenic obesity: A new challenge in the clinical practice. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **2020**, *67*, 672–681. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
9. Benton, E.; Liteplo, A.S.; Shokoohi, H.; Loesche, M.A.; Yacoub, S.; Thatphet, P.; Wongtangman, T.; Liu, S.W. A pilot study examining the use of ultrasound to measure sarcopenia, frailty and fall in older patients. *Am. J. Emerg. Med.* **2021**, *46*, 310–316. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
10. Sanz-Cánovas, J.; López-Sampalo, A.; Cobos-Palacios, L.; Ricci, M.; Hernández-Negrín, H.; Mancebo-Sevilla, J.J.; Álvarez-Recio, E.; López-Carmona, M.D.; Pérez-Belmonte, L.M.; Gómez-Huelgas, R.; et al. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Elderly Patients with Frailty and/or Sarcopenia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8677. [\[CrossRef\]](#)
11. Wang, J.-C.; Wu, W.-T.; Chang, K.-V.; Chen, L.-R.; Chi, S.-Y.; Kara, M.; Özçakar, L. Ultrasound Imaging for the Diagnosis and Evaluation of Sarcopenia: An Umbrella Review. *Life* **2021**, *12*, 9. [\[CrossRef\]](#)
12. Ticinesi, A.; Meschi, T.; Narici, M.V.; Lauretani, F.; Maggio, M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2017**, *18*, 290–300. [\[CrossRef\]](#)
13. Donini, L.M.; Busetto, L.; Bauer, J.M.; Bischoff, S.; Boirie, Y.; Cederholm, T.; Cruz-Jentoft, A.J.; Dicker, D.; Frühbeck, G.; Giustina, A.; et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin. Nutr.* **2020**, *39*, 2368–2388. [\[CrossRef\]](#)
14. Sengul Ayicek, G.; Ozsurekci, C.; Caliskan, H.; Kizilarlanoglu, M.C.; Tuna Dogrul, R.; Balci, C.; Unsal, P.; Esme, M.; Yavuz, B.B.; Cankurtaran, M.; et al. Ultrasonography versus bioelectrical impedance analysis: Which predicts muscle strength better? *Acta Clin. Belg.* **2021**, *76*, 204–208. [\[CrossRef\]](#)
15. Rustani, K.; Kundisova, L.; Capecchi, P.L.; Nante, N.; Bicchi, M. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch. Gerontol. Geriatr.* **2019**, *83*, 151–154. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Radaelli, R.; Bottaro, M.; Wilhelm, E.N.; Wagner, D.R.; Pinto, R.S. Time Course of Strength and Echo Intensity Recovery After Resistance Exercise in Women. *J. Strength Cond. Res.* **2012**, *26*, 2577–2584. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Watanabe, Y.; Yamada, Y.; Fukumoto, Y.; Yokoyama, K.; Yoshida, T.; Miyake, M.; Yamagata, E.; Kimura, M.; Ishihara, T. Echo intensity obtained from ultrasonography images reflecting muscle strength in elderly men. *Clin. Interv. Aging* **2013**, *8*, 993–998. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
18. Minetto, M.A.; Caresio, C.; Menapace, T.; Hajdarevic, A.; Marchini, A.; Molinari, F.; Maffiuletti, N.A. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. *PM&R* **2016**, *8*, 453–462.
19. Fu, H.; Wang, L.; Zhang, W.; Lu, J.; Yang, M. Diagnostic test accuracy of ultrasound for sarcopenia diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *J. Cachex Sarcopenia Muscle* **2022**, *14*, 57–70. [\[CrossRef\]](#)
20. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *Lancet* **2007**, *335*, 806–808.
21. 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. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing* **2019**, *48*, 16–31. [\[CrossRef\]](#)
22. Malmstrom, K.M.; Morley, J.E. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2013**, *14*, 531–532. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
23. Riskowski, J.; Hagedorn, T.; Dufour, A.; Hannan, M. Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: The Framingham Foot Study. *J. Biomech.* **2012**, *45*, 1796–1802. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
24. Hsieh, C.-Y.; Huang, H.-Y.; Liu, K.-C.; Chen, K.-H.; Hsu, S.J.-P.; Chan, C.-T. Subtask Segmentation of Timed Up and Go Test for Mobility Assessment of Perioperative Total Knee Arthroplasty. *Sensors* **2020**, *20*, 6302. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
25. Ballesteros-Pomar, M.D.; González-Arnáiz, E.; Maza, B.P.-D.; Barajas-Galindo, D.; Ariadel-Cobo, D.; González-Roza, L.; Cano-Rodríguez, I. Bioelectrical impedance analysis as an alternative to dual-energy x-ray absorptiometry in the assessment of fat mass and appendicular lean mass in patients with obesity. *Nutrition* **2021**, *93*, 111442. [\[CrossRef\]](#)
26. Hida, T.; Ando, K.; Kobayashi, K.; Ito, K.; Tsushima, M.; Kobayakawa, T.; Morozumi, M.; Tanaka, S.; Machino, M.; Ota, K.; et al. Ultrasound measurement of thigh muscle thickness for assessment of sarcopenia. *Nagoya J. Med. Sci.* **2018**, *80*, 519–527.
27. Kawai, H.; Kera, T.; Hirayama, R.; Hirano, H.; Fujiwara, Y.; Ihara, K.; Kojima, M.; Obuchi, S. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: Classification using latent class analysis. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**, *30*, 283–291. [\[CrossRef\]](#)
28. Wilson, D.V.; Moorey, H.; Stringer, H.; Sahbudin, I.; Filer, A.; Lord, J.M.; Sapey, E. Bilateral Anterior Thigh Thickness: A New Diagnostic Tool for the Identification of Low Muscle Mass? *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2019**, *20*, 1247–1253. [\[CrossRef\]](#)
29. de Souza, V.A.; Oliveira, D.; Cupolilo, E.N.; Miranda, C.S.; Colugnati, F.A.B.; Mansur, H.N.; Fernandes, N.M.D.S.; Bastos, M.G. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: Facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics* **2018**, *73*, e392. [\[CrossRef\]](#)

30. Welch, D.; Ndanyo, L.S.; Brown, S.; Agyapong-Badu, S.; Warner, M.; Stokes, M.; Samuel, D. Thigh muscle and subcutaneous tissue thickness measured using ultrasound imaging in older females living in extended care: A preliminary study. *Aging Clin. Exp. Res.* **2018**, *30*, 463–469. [\[CrossRef\]](#)
31. Simó-Servat, A.; Ibarra, M.; Libran, M.; Rodríguez, S.; Perea, V.; Quirós, C.; Orois, A.; Pérez, N.; Simó, R.; Barahona, M.-J. Usefulness of Muscle Ultrasound to Study Sarcopenic Obesity: A Pilot Case-Control Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2886. [\[CrossRef\]](#)
32. Sinclair, A.J.; Abdelhafiz, A.H.; Rodríguez-Mañas, L. Frailty and sarcopenia—Newly emerging and high impact complications of diabetes. *J. Diabetes Its Complicat.* **2017**, *31*, 1465–1473. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. Sbrignadello, S.; Göbl, C.; Tura, A. Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Body Composition in Sarcopenia and Type 2 Diabetes. *Nutrients* **2022**, *14*, 1864. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Mueller, N.; Murthy, S.; Tainter, C.; Lee, J.; Riddell, K.; Fintelmann, F.J.; Grabitz, S.D.; Timm, F.P.; Levi, B.; Kurth, T.; et al. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients as well as Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. *Ann. Surg.* **2016**, *264*, 1116–1124. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
35. Chang, K.-V.; Wu, W.-T.; Huang, K.-C.; Jan, W.H.; Han, D.-S. Limb muscle quality and quantity in elderly adults with dynapenia but not sarcopenia: An ultrasound imaging study. *Exp. Gerontol.* **2018**, *108*, 54–61. [\[CrossRef\]](#)
36. Ikai, M.; Fukunaga, T. The size and strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int. Z. Angew. Physiol.* **1968**, *26*, 26–32.
37. Young, A.; Stokes, M.; Crowe, M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young woman. *Eur. J. Clin. Investig.* **1984**, *14*, 282–287. [\[CrossRef\]](#)
38. Miyatani, M.; Kanehisa, H.; Kuno, S.; Nishijima, T.; Fukunaga, T. Validity of ultrasonograph muscle thickness measurements for estimating muscle volume of knee extensors in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2002**, *86*, 203–208. [\[CrossRef\]](#)
39. Sanada, K.; Kearns, C.F.; Midorikawa, T.; Abe, T. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2005**, *96*, 24–31. [\[CrossRef\]](#)
40. Morley, J.E.; Malmstrom, T.K.; Rodríguez-Mañas, L.; Sinclair, A.J. Frailty, Sarcopenia and Diabetes. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2014**, *15*, 853–859. [\[CrossRef\]](#)
41. Oguz, A.; Sahin, M.; Tuzun, D.; Kurutas, E.B.; Ulgen, C.; Bozkus, O.; Gul, K. Irisin Is a Predictor of Sarcopenic Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *Medicine* **2021**, *100*, e26529. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
42. Park, S.W.; Goodpaster, B.H.; Strotmeyer, E.S.; Kuller, L.H.; Broudeau, R.; Kammerer, C.; de Rekeneire, N.; Harris, T.B.; Schwartz, A.V.; Tylavsky, F.A.; et al. Health, Aging, and Body Composition Study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: The health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* **2007**, *30*, 1507–1512. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
43. Mirón Mombiola, R.; Vucetic, J.; Rossi, F.; Tagliafico, A.S. Ultrasound biomarkers for sarcopenia: ¿what can we tell so far? *Semin. Musculoskelet. Radiol.* **2020**, *24*, 181–193. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5. RESUMEN GLOBAL RESULTADOS

Los resultados de la presente tesis doctoral representan a poblaciones distintas en cada artículo, a pesar de sus analogías, pero con objetivos comunes. Primero hemos realizado un análisis de los resultados pragmático para cada tipo de población de cada artículo y posteriormente referimos la puesta en común de todos ellos.

En el primer artículo, es un estudio piloto caso-control (2:1) donde se incluyeron un total de 122 participantes. Se midieron el grosor del músculo del cuádriceps (TMT) y la grasa subcutánea (SF) utilizando US. Los resultados mostraron que el TMT en el grupo de obesidad fue significativamente mayor que en el grupo de control. Además, se encontró una correlación significativa entre las mediciones del músculo utilizando BIA (SMI y MM) y el TMT medido por ecografía ($p=0.0001$). También se identificaron 40 pacientes con obesidad en el tercil inferior del SMI, lo que indica sarcopenia según los criterios de base establecidos para nuestra población. En ellos persistía la correlación positiva entre TMT y MM ($r=0.79$, $p=0.003$). Según el análisis de curva ROC ($AUC=0.77$), se determinó que un valor de corte de 1.57 cm del TMT tenía una sensibilidad del 75.6% y una especificidad del 71.1% para predecir sarcopenia. Se concluye, que la ecografía se correlaciona con la BIA para definir distintos parámetros de la composición corporal e incluso nos permite establecer puntos de corte para identificar sarcopenia como método de cribaje en pacientes candidatos a CB.

El segundo artículo, es un piloto que analiza el impacto de la CB en la composición corporal. Se incluyeron 32 participantes y se realizaron mediciones de MG y MM mediante BIA, y del SF y TMT del músculo cuádriceps derecho mediante ecografía antes y después de la cirugía. Los resultados mostraron reducciones significativas en MG ($p=0.001$) y SF ($p=0.007$) un año después de

la cirugía. También se observó una reducción significativa en MM ($p=0.001$), pero no en el SMI ni en el TMT. Cabe destacar que hubo un aumento significativo del TMT en 12 sujetos (1.28 ± 0.13 cm. a 2 ± 0.16 cm., $p=0.0005$), a pesar de detectar una disminución global en la MM. Además, se encontró una correlación positiva y significativa pre- y postcirugía entre MG y SF, así como entre SMI y TMT. El estudio también mostró una mejora significativa ($p=0.001$) en la puntuación del cuestionario de calidad de vida, y dicha mejoría fue más importante en los 12 pacientes donde el TMT aumentó. Además, se objetivó una fuerte correlación entre el TMT evaluado después de la cirugía y la puntuación del cuestionario calidad de vida ($r=0.91$, $p=0.01$). Se concluye, que la ecografía es una herramienta válida para el seguimiento de la composición corporal post CB y es útil para medir la sarcopenia específica del cuádriceps que, a su vez se relaciona con la calidad de vida del paciente.

El tercer artículo, es un estudio piloto transversal que evaluó el papel de la ecografía muscular en 47 pacientes ancianos con fragilidad, diabetes y obesidad asociada en su mayoría (IMC: 31.19 ± 6.65 kg/m²). Se emplearon cuestionarios de capacidad física y se realizaron mediciones de varias variables utilizando otro modelo de BIA respecto a los artículos anteriores, US y dinamómetro. Se encontró una correlación inversa significativa entre el puntaje del cuestionario SARC-F con la MLG medida por BIA ($p=0.002$) y la fuerza de agarre manual medida con dinamometría ($p=0.0002$). Además, se encontraron correlaciones significativas entre el TMT del cuádriceps y la MLG de la pierna derecha ($p=0.02$) y con el Índice de Riesgo de Sarcopenia (SRI) ($p=0.0001$), ambos parámetros medidos por BIA. Sin embargo, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas en el TMT entre los pacientes considerados sarcopénicos según los cuestionarios SARC-F, SPPB y TUG. Posteriormente, se realizó análisis con curva ROC que mostró la mejor área

bajo la curva ($AUC = 0.78$) como cribado combinando todos los métodos: BIA, dinamometría y US. Finalmente, se determinó que un valor de corte de 1.58 cm en TMT tenía una sensibilidad del 71.4% y una especificidad del 51.5% para predecir sarcopenia. Este estudio confirma la validez de la ecografía para definir sarcopenia y su complementariedad con otras técnicas para mejorar el cribaje de dicha entidad, e incluso permitir establecer puntos de corte mediante el grosor muscular del cuádriceps para el cribado diagnóstico.

Del primer estudio destaca la correlación entre las mediciones de BIA y el US a nivel del cuádriceps para identificar OS en pacientes candidatos a CB y, además, se establece un punto de corte mediante ecografía para identificar la presencia de sarcopenia en esta población. El segundo estudio, también establece la correlación entre BIA y US tanto pre- como post- CB. Además, al ser prospectivo, nos muestra cómo la US puede ser útil para monitorizar el impacto de la CB en la composición corporal y la calidad de vida. El tercer estudio, valida de nuevo la correlación entre US y la BIA. A diferencia de los otros dos emplea otro tipo de BIA que puede determinar zonas corporales específicas; como la extremidad inferior derecha. Asimismo, como en el primer artículo se determinan puntos de corte con ecografía para definir sarcopenia, en otro tipo de población de edad avanzada. Además, se objetiva un aumento de la sensibilidad para diagnosticar sarcopenia usando la combinación de: BIA, dinamómetro y US.

En conclusión, la ecografía muscular se presenta como una herramienta prometedora en el cribado, diagnóstico y seguimiento de la OS. Sin embargo, es importante tener en cuenta que son tres estudios piloto y pueden requerir una validación adicional en estudios más amplios y controlados.

6. RESUMEN GLOBAL DISCUSIÓN

Los trabajos incluidos en esta tesis tienen como objetivo genérico validar la ecografía muscular como herramienta complementaria para el diagnóstico de OS, así como establecer qué ventajas nos puede aportar frente a las otras técnicas que actualmente se utilizan. Al ser una tesis diseñada por compendio de artículos, cada uno de ellos, además del objetivo principal común, responde a los objetivos secundarios establecidos, a partir de muestras de población distintas. De esta manera, el primer y tercer artículo determinan puntos de corte mediante ecografía muscular para identificar sarcopenia en un grupo de población con obesidad candidata a CB y otro grupo de población anciana frágil, con diabetes y obesidad. Por otro lado, en el segundo artículo se pretende responder a otras cuestiones, como los cambios en la composición corporal que ocurren después de CB y la utilidad de la ecografía para su determinación. Por último, el tercer artículo intenta establecer la relación entre la ecografía muscular y las pruebas de fragilidad estandarizados en geriatría. Los resultados obtenidos en cada uno de los artículos se discutirán a continuación de forma conjunta y por separado, pero globalmente confirman la utilidad del US para un abordaje más detallado y profundo de la OS y, por consiguiente, es posible que en un futuro próximo ésta sea una herramienta útil para lograr una mejor caracterización de esta entidad en las distintas poblaciones, como es el caso de los sujetos con obesidad y diabetes, donde la sarcopenia ya se podría catalogar como una complicación de estas patologías. De forma global, nuestros resultados demuestran que la ecografía a nivel del cuádriceps se correlaciona con la BIA, es válida para el cribado de sarcopenia y puede desempeñar un papel fundamental para estudio de la sarcopenia regional.

Actualmente, en la mayoría de los centros no se realiza un estudio de composición corporal de forma sistemática o protocolizada, probablemente por falta de recursos. DEXA, TC y RMN son métodos de difícil acceso y costosos, aparte de los efectos radiactivos conocidos de las dos primeras. Dado que la ecografía puede proporcionarnos información regional de un grupo muscular es complementaria a la BIA para el estudio de composición corporal y al dinamómetro que solamente nos proporciona información funcional. Hay ensayos clínicos que investigan la evaluación de la ecografía muscular para el diagnóstico de sarcopenia ^[84,85], pero falta investigación sobre su papel en el diagnóstico de la OS y para evaluar los cambios en la MM y la MG después de la CB ⁸⁶. En este sentido, resulta esencial establecer puntos de corte mediante la ecografía como método diagnóstico de sarcopenia regional, tal y como se detalla en el primer y tercer artículos de la presente tesis.

La disminución de la masa muscular no ocurre a la vez en todas las regiones anatómicas, sino que es precoz y más exacerbada en extremidades inferiores que en superiores, lo que se conoce como sarcopenia regional o “sarcopenia locus-específica”. Por ello, el recto femoral del cuádriceps se ha propuesto como marcador precoz de sarcopenia ⁸⁷. Concretamente, el grupo muscular del cuádriceps es esencial para llevar a cabo funciones básicas para la autonomía de un individuo, ya que es fundamental para la marcha ⁸⁸ y, en consecuencia, para la calidad de vida. Asimismo, dado que el cuádriceps es un músculo importante para la medición de la movilidad, el grosor de dicho músculo es un parámetro útil de determinación de la fuerza ^[89,90,91]. Partiendo de esta base, las medidas del GM y la GS obtenidas por ecografía del cuádriceps son nuevos parámetros fácilmente accesibles que podemos introducir en la práctica clínica para mejorar el estudio de la composición corporal de nuestros pacientes. En definitiva, las características morfológicas basadas en medidas ecográficas del

músculo cuádriceps podrían utilizarse para el cribado y evaluación inicial de OS en candidatos a CB, como se propone en el primer artículo, y especialmente en su seguimiento, como en el segundo artículo, así como en el cribado de sarcopenia en los pacientes ancianos frágiles con diabetes (tercer artículo).

Las ventajas de utilizar la ecografía muscular como método de cribado para la detección de OS se han ido comentando a lo largo de toda la tesis. Dichas ventajas, se basan en que es un método rápido, económico, no invasivo e inocuo. Además, es portátil, lo que permite la adquisición de imágenes tanto en centros ambulatorios como hospitalarios y requiere un entrenamiento mínimo ⁹². Cabe destacar, que la misma sonda puede utilizarse para ecografía de tiroides, facilitando así su uso en las unidades de endocrinología. Se podría argumentar que una BIA portátil también puede ofrecer estas ventajas y podría ser aún más precisa y reproducible. Sin embargo, la ecografía complementa a BIA en un mejor fenotipado brindando el concepto, ya comentado, de sarcopenia regional para un grupo muscular específico, sin verse afectado por factores como el IMC extremo o la hipovolemia ⁹³. De hecho, se puede detectar sarcopenia en un grupo muscular específico, y en cambio, no detectarse sarcopenia mediante BIA. En varios estudios se ha demostrado que la medición mediante ecografía del grosor recto femoral del cuádriceps es altamente reproducible en pacientes con sarcopenia ^[94,95]. Por último, queda por dilucidar el papel de la ecografía muscular en la monitorización del efecto de diferentes tratamientos para la obesidad, abriendo la puerta a una nueva área de investigación clínica en el campo de la medicina personalizada ⁹⁶.

Las desventajas de la ecografía son principalmente la falta de estandarización y su alta dependencia de la experiencia y habilidades del operador ⁹⁷. La interpretación de las interfaces músculo-grasa es limitada debido a la impedancia acústica similar de los tejidos muscular y adiposo. Otro

inconveniente de la técnica es que el operador podría causar errores de medición al aplicar el transductor a la piel con una presión excesiva porque esto puede comprimir el músculo ⁹⁸.

Se ha demostrado una relación inversa entre la ecogenicidad y la fuerza muscular, siendo también útil para evaluar cambios en la calidad muscular. En este sentido, se ha demostrado que un aumento de la ecogenicidad muscular, cambio fácil de reconocer por el profesional, se relaciona con la presencia de grasa intramuscular en biopsias de pacientes ⁹⁹. Esto se produce por una alteración de la arquitectura muscular normal debido al aumento de contenido de grasa, fibrosis, pérdida de músculo sano e inflamación, lo que conlleva un aumento de los reflejos tisulares del sonido ¹⁴. Estos hallazgos abren una nueva línea de investigación tal como ya se sugiere en el tercer artículo de esta tesis.

Los tres artículos científicos presentados en esta tesis intentan responder a las distintas cuestiones sugeridas ante la hipótesis presentada. A continuación, se resume y se analiza cómo se responde a cada uno de los objetivos establecidos para cada uno de los artículos.

En el primer estudio transversal caso-control, en primer lugar, se valida el objetivo principal de la tesis estableciendo una correlación significativa entre el TMT del muslo medido mediante ecografía y la MM y el SMI medidos mediante BIA. Además, establece un punto de corte de <1.57 cm del TMT del cuádriceps para diagnosticar OS, respondiendo al primero de los objetivos secundarios planteado.

En el segundo estudio prospectivo se da respuesta al segundo objetivo secundario de la tesis. Tras la CB se observaron reducciones significativas en la MG y MM determinadas mediante BIA y de la SF determinada mediante US respectivamente. Sin embargo, no se encontraron cambios significativos en el

SMI (BIA) ni en el TMT (US) del cuádriceps. De hecho, se objetivó que en 12 sujetos el TMT aumentó a pesar de la disminución en la MM. Además, también valida el objetivo principal de las tesis mediante el hallazgo de una correlación significativa entre el SMI y el TMT, tanto antes como después de la cirugía. Finalmente, es importante destacar que observamos una correlación significativa entre TMT y los cuestionarios de calidad de vida: cuanto mayor grosor muscular del cuádriceps mejor calidad de vida; dando así respuesta al tercer objetivo secundario de la tesis.

En el tercer estudio realizado juntamente con el equipo de geriatría, se evaluó el papel de la ecografía muscular como herramienta complementaria en la evaluación de sarcopenia en pacientes frágiles ancianos con diabetes dando respuesta al cuarto objetivo secundario de la tesis. Además, validamos el primer objetivo de la tesis al observar una correlación significativa entre las mediciones del músculo utilizando la BIA y el TMT del cuádriceps mediante ecografía. En este caso, dicha correlación se determinó de manera más precisa que en los dos primeros artículos, ya que se empleó un modelo de BIA que permite diferenciar zonas corporales, pudiendo correlacionar exclusivamente la ALM de la pierna derecha con el TMT. Sin embargo, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas entre el TMT de los pacientes considerados sarcopénicos con los tests utilizados de fragilidad; probablemente por ser un estudio piloto con una muestra insuficiente. Por otro lado, como en el primer artículo, se establece un punto de corte de $<1,58$ cm para el diagnóstico de sarcopenia en otro tipo de población, respondiendo también al primer objetivo secundario. Finalmente, demuestra que, en combinación con la BIA y la dinamometría, con la ecografía se obtiene una mejor AUC que con cada método por separado dando respuesta también al último objetivo secundario. Cabe añadir, que en este estudio también se establece correlación significativa entre

el cuestionario SARC-F y la BIA y la dinamometría, validando dicho cuestionario para el cribado de sarcopenia, aportando más consistencia científica a todos los resultados del estudio y de la tesis en general.

Aunque los estudios son piloto y tienen limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra y la falta de estándares definidos para la OS, todos ellos resaltan la importancia de la ecografía muscular como una herramienta de diagnóstico accesible, no invasiva y de bajo coste. Sin embargo, se requieren estudios más amplios para validar y establecer protocolos estandarizados en esta área. La estandarización de las mediciones y la formación adecuada de los profesionales son aspectos importantes a tener en cuenta para garantizar la precisión y la reproducibilidad de los resultados.

En resumen, la ecografía muscular del cuádriceps es un método útil en el cribado de sarcopenia en los sujetos obesos y en el seguimiento post-CB, así como para la evaluación de sarcopenia en pacientes frágiles ancianos con diabetes. La información que nos proporciona complementa la aportada por la BIA con lo que se vislumbra como una herramienta de gran utilidad en el estudio de la sarcopenia regional.

7. CONCLUSIONES

A continuación, se presentan las principales conclusiones de la presente tesis doctoral:

1. Existe una correlación significativa entre la MM medida por BIA tanto de cuerpo entero como de la extremidad inferior derecha y el TMT mediante US del cuádriceps. Dicha correlación, refuerza la validez del US como herramienta eficaz para el estudio de composición corporal.
2. Se establecen puntos de corte para el diagnóstico de OS mediante el GM del cuádriceps medido por ecografía, en dos grupos de población: pacientes menores de 65 años candidatos a CB (1,57 cm.) y pacientes mayores de 70 años frágiles con diabetes y obesidad (1,58 cm.).
3. La medición mediante US del espesor de las cuatro cabezas del músculo cuádriceps femoral es altamente reproducible en pacientes sarcopénicos y no sarcopénicos, y se correlaciona con la fuerza máxima de contracción isométrica voluntaria.
4. La US del cuádriceps es una herramienta útil para monitorizar los cambios en la composición corporal que ocurren en los pacientes con OS después de la CB. Además, aporta más elementos que la BIA para una correcta evaluación de la composición corporal tras la intervención, como es el concepto de la sarcopenia regional.
5. Se establece una correlación significativa entre el GM del cuádriceps medido por US y los test de calidad vida post CB ($r=0.91$, $p=0.01$). Este hallazgo abre una nueva aplicación de la US en el seguimiento de estos pacientes.
6. Se demuestra una mejoría del área bajo la curva ($AUC=0.78$) con la combinación de BIA, dinamómetro y ecografía muscular que si se emplea cada uno de ellos por separado.

8. LÍNIAS DE FUTURO

Los resultados obtenidos en los trabajos que forman parte de esta tesis dan pie a un amplio abanico de posibles líneas de investigación. A continuación, se destacan algunas de estas líneas en las que trabajaremos en un futuro próximo:

1. Precisión y valoración de la calidad muscular mediante ecografía. Se deben potenciar los US como método de detección no sólo de cambios estructurales cuantitativos sino cualitativos en la estructura muscular. Esta estrategia permitirá detectar cambios precoces y ayudar a predecir el pronóstico de la enfermedad. Además, puesto que este método de imagen también permite el estudio dinámico muscular, podría ser útil el análisis durante la relajación y la contracción, con el fin de estudiar las diferencias que se puedan producir entre pacientes con y sin sarcopenia. Si primero se afecta la calidad muscular y luego la cantidad, la contracción posiblemente también se vea afectada antes de que se produzca la sarcopenia, pudiendo ser un marcador precoz de ésta.
2. Protocolizar/estandarizar el método de medición del cuádriceps y establecer puntos de corte para todos los tipos de población, categorizando diferentes fenotipos específicos y creando tablas de población donde poder clasificar a cada paciente con variables como: sexo, etnia, edad y patología de base.
3. Impacto de los diferentes tratamientos para la obesidad y la diabetes (nutrición, ejercicio y fármacos) en la US del cuádriceps. Los resultados de esta línea de investigación ayudarán a seleccionar de forma personalizada la mejor estrategia terapéutica.

9. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol*. **2018**; 14:513-537.
 - ² Axelrod CL, Dantas WS, Kirwan JP. Sarcopenic obesity: emerging mechanisms and therapeutic potential. *Metabolism*. **2023**; 146:155639.
 - ³ Behnke JR, Feen BG, Welham WC. The specific gravity of healthy men. *JAMA*. **1942**; 495-498.
 - ⁴ Pereira-Lancha LO, Coelho DF, Campos-Ferraz PL, Lancha Jr. AH Body fat regulation: is it a result of a simple energy balance or a high fat intake? *J Am Coll Nutr*. **2010**; 343-351.
 - ⁵ González Jiménez E. Composición Corporal: estudio y utilidad clínica. *Endocrinol Nutr*. **2013**; 60:69-75.
 - ⁶ Rossini-Venturi AC, Veras L, Abdalla PP, Santos APD, Tasinafo-Junior MF, Silva LSLD et al. Multicompartment body composition análisis in older adults: cross-sectional study. *BMC Geriatr*. **2023**; 9, 23:87.
 - ⁷ Choi KM. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Endocrinol Metab*. **2013**; 28: 86-9.
 - ⁸ Polyzos SA, Margioris AN. Sarcopenic obesity. *Hormones*, **2018**; 17:321-331.
 - ⁹ Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes Surg*. **2016**; 26:2355-62.
 - ¹⁰ 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**; 20:205-217.
 - ¹¹ Donini L, Busetto L, Bauer JM, Bischoff S., Boirie Y, Cederholm T et al. Critical appraisal of definitions and diagnostic criteria for sarcopenic obesity based on a systematic review. *Clin Nutr*. **2020**; 39: 2368-2388.
 - ¹² Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T et al. Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, **2019**; 48:16-31.
 - ¹³ Donini LM, Busetto L, Bischoff SC, Cederholm T, Ballesteros-Pomar MD, Batsis JA et al. Definition and Diagnostic Criteria for Sarcopenic Obesity: ESPEN and EASO Consensus Statement. *Obes Facts* **2022**; 23:1-15.

-
- ¹⁴ García JM, Bellido D, Botella F. Valoración Morfofuncional de la Desnutrición Relacionada con la Enfermedad. 1a ed. España: Panamericana; **2022**.
- ¹⁵ Crispim Carvalho NN, Martins VJB, Filho JM, de Arruda Neta ADCP, Pimenta FCF, de Brito Alves JL. Effects of preoperative sarcopenia-related parameters on the musculoskeletal and metabolic outcomes after bariatric surgery: a one-year longitudinal study in females. *Sci Rep*. **2023**; 17::13373.
- ¹⁶ Barazzoni R, Bischoff S, Boirie Y, Busetto L, Cederholm T, Dicker D et al. Sarcopenic obesity: Time to meet the challenge. *Obes Facts*. **2018**; 11:294-305.
- ¹⁷ Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**; 39:412–423.
- ¹⁸ Boutin RD, Yao L, Canter RJ, Lenchik L. Sarcopenia: current concepts and imaging implications. *AJR Am J Roentgenol* **2015**; 205: W255–W266.
- ¹⁹ Marty E, Liu Y, Samuel A, Or O, Lane J. A review of sarcopenia: enhancing awareness of an increasingly prevalent disease. *Bone* **2017**; 105:276–286.
- ²⁰ Ethgen O, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O, Reginster JY. The future prevalence of sarcopenia in Europe: a claim for public health action. *Calcif Tissue Int* **2017**; 100:229–234.
- ²¹ Pamoukdjian F, Bouillet T, Lévy V, Soussan M, Zelek L, Paillaud E. Prevalence and predictive value of pre-therapeutic sarcopenia in cancer patients: a systematic review. *Clin Nutr* **2017**; S0261-5614:30249-2.
- ²² Beaudart C, Zaaria M, Pasleau F, Reginster JY, Bruyère O. Health outcomes of sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* **2017**; 12: e0169548.
- ²³ Rier HN, Jager A, Sleijfer S, Maier AB, Levin MD. The prevalence and prognostic value of low muscle mass in cancer patients: a review of the literature. *Oncologist* **2016**; 0066.
- ²⁴ Bruyère O, Beudart C, Locquet M, et al. Sarcopenia as a public health problem. *Eur Geriatr Med* **2016**; 7:272–275.
- ²⁵ Dawson A, Dennison E. Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas* **2016**; 93:13–17.

-
- ²⁶ Giardino A, Gupta S, Olson E, et al. Role of imaging in the era of precision medicine. *Acad Radiol* **2017**; 24:639–649.
- ²⁷ Rosenkrantz AB, Mendiratta-Lala M, Bartholmai BJ, et al. Clinical utility of quantitative imaging. *Acad Radiol* **2015**; 22:33–49.
- ²⁸ Murray TÉ, Williams D, Lee MJ. Osteoporosis, obesity, and sarcopenia on abdominal CT: a review of epidemiology, diagnostic criteria, and management strategies for the reporting radiologist. *Abdom Radiol (NY)* **2017**; 42:2376–2786.
- ²⁹ Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* [Internet]. **1989**;50:1231–3.
- ³⁰ Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. **2010**; 39:412–23.
- ³¹ 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**; 48:16–31.
- ³² Prado CMM, Heymsfield SB. Lean Tissue Imaging. *J Parenter Enter Nutr*. **2014**; 38: 940–53.
- ³³ Ciudin A, Simó-Servat A, Palmas F, Barahona MJ. Sarcopenic obesity: a new challenge in the clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. **2020**; 67:672–681. English, Spanish.
- ³⁴ Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. **2017**; 29:19–27.
- ³⁵ Morley JE, Abbatecola AM, Argiles JM, Baracos V, Bauer J, Bhasin S, et al. Sarcopenia with Limited Mobility: An International Consensus. *J Am Med Dir Assoc*. **2011**; 12:403–9.
- ³⁶ Choi K.M. Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Endocrinol. Metab*. **2013**; 28:86–89.
- ³⁷ Rustani, K., Kundisova, L., Capecchi, P.L., Nante, N., Bicchi, M. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch. Gerontol. Geriatr*. **2019**; 83:151–154.
- ³⁸ Martínez, M.C., Meli, E.F., Candia, F.P., Filippi, F., Vilallonga, R., Cordero, E., 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.

-
- ³⁹ Jensen, B., Braun, W., Geisler, C., Both, M., Klückmann, K., Müller, M.J. et al. Limitations of Fat-Free Mass for the Assessment of Muscle Mass in Obesity. *Obes. Facts* **2019**; 12:307–315.
- ⁴⁰ Hsu B, Merom D, Blyth FM, et al. Total physical activity, exercise intensity, and walking speed as predictors of all-cause and causespecific mortality over 7 years in older men: the Concord Health and Aging in Men Project. *J Am Med Dir Assoc* **2018**; 19:216–222.
- ⁴¹ Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* **2010**; 39:412–423.
- ⁴² Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al; International Working Group on Sarcopenia. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. *J Am Med Dir Assoc*. **2011**; 12:249–256.
- ⁴³ McLean RR, Shardell MD, Alley DE, et al. Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal association with incident mobility impairment and mortality: the foundation for the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2014**; 69:576–583.
- ⁴⁴ Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **2014**; 69:547–558.
- ⁴⁵ Lenchik L, Boutin RD. Sarcopenia: Beyond Muscle Atrophy and into the New Frontiers of Opportunistic Imaging, Precision Medicine, and Machine Learning. *Semin Musculoskelet Radiol*. **2018**; 22:307-322.
- ⁴⁶ Mastino D, Robert M, Betry C, Laville M, Gouillat C, Disse E. Bariatric surgery outcomes in sarcopenic obesity. *Obes Surg*. **2016**; 26: 2355-62.
- ⁴⁷ Kyung Mook Choi Sarcopenia and sarcopenic obesity. *Korean J Intern Med* **2016**; 31:1054-1060.
- ⁴⁸ Tomlinson DJ, Erskine RM, Morse CI, Winwood K, Onambélé-Pearson G. The impact of obesity on skeletal muscle strength and structure through adolescence to old age. *Biogerontology*. **2016**; 17:467–83.

-
- ⁴⁹ Villareal DT, Banks M, Siener C, Sinacore DR, Klein S. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res.* **2004**; 12:913–20.
- ⁵⁰ Walowski CO, Braun W, Maisch MJ, Jensen B, Peine S, Norman K, et al. Reference Values for Skeletal Muscle Mass – Current Concepts and Methodological Considerations. *Nutrients.* **2020**; 12:755.
- ⁵¹ Donald AJ, Greig CA, Baracos V. The advantages and limitations of cross-sectional body composition analysis. *Curr Opin Support Palliat Care.* **2011**; 5:342–9.
- ⁵² Prado CM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* **2014**; 38:940–53.
- ⁵³ Correa-de-Araujo R, Addison O, Miljkovic I, Goodpaster BH, Bergman BC, Clark RV, et al. Myosteatosis in the context of skeletal muscle function deficit: an interdisciplinary workshop at the National Institute on Aging. *Front Physiol.* **2020**; 11:963.
- ⁵⁴ Tardif N, Salles J, Guillet C, Tordjman J, Reggio S, Landrier JF, et al. Muscle ectopic fat de position contributes to anabolic resistance in obese sarcopenic old rats through eIF2 α activation. *Aging Cell.* **2014**; 13:1001–11.
- ⁵⁵ Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: a cross talk between age associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* **2017**; 35:200–21.
- ⁵⁶ Batsis JA, Mackenzie TA, Lopez-Jimenez F, Bartels SJ. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and functional impairments in older adults: National Health and Nutrition Examination Surveys 1999–2004. *Nutr Res.* **2015**; 35:1031–9.
- ⁵⁷ Cheung CL, Lee GK, Au PC, Li GH, Chan M, Li HL, et al. Systematic review and meta-analysis of lean mass and mortality: rationale and study description. *Osteoporos Sarcopenia.* **2021**; 7: S3–12.
- ⁵⁸ Stergios A., Polyzos & Andrew N. Sarcopenic obesity. *Hormones* 2018; 17:321–331.
- ⁵⁹ Poggiogalle E, Lubrano C, Sergi G, Coin A, Gnessi L, Mariani S, et al. Sarcopenic obesity and metabolic syndrome in adult Caucasian subjects. *J Nutr Health Aging* **2016**; 20: 958e63.

-
- ⁶⁰ El Ghoch M, Rossi AP, Calugi S, Rubele S, Soave F, Zamboni M, et al. Physical performance measures in screening for reduced lean body mass in adult females with obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. **2018**; 28:917–21.
- ⁶¹ hah NR, Braverman ER. Measuring adiposity in patients: the utility of body mass index (BMI), percent body fat, and leptin. *PLoS One*. **2012**; 7:e33308.
- ⁶² Batsis JA, Mackenzie TA, Bartels SJ, Sahakyan KR, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Diagnostic accuracy of body mass index to identify obesity in older adults: NHANES 1999-2004. *Int J Obes*. **2016**; 40:761–7.
- ⁶³ Müller MJ, Braun W, Enderle J, Bosy-Westphal A. Beyond BMI: Conceptual Issues Related to Overweight and Obese Patients. *Obes Facts*. **2016**; 9:193–205.
- ⁶⁴ Dhillon RJ, Hasni S. Pathogenesis and Management of Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. **2017**; 33:17–26.
- ⁶⁵ Cruz-Jentoft AJ, Kiesswetter E, Drey M, Sieber CC. Nutrition, frailty, and sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. **2017**; 29:43–8.
- ⁶⁶ Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. **2013**; 14:531–2.
- ⁶⁷ Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: a suitable community screening tool for sarcopenia? *J Am Med Dir Assoc*. **2014**; 15:630–4.
- ⁶⁸ Yang M, Hu X, Xie L, Zhang L, Zhou J, Lin J, et al. Screening Sarcopenia in Community-Dwelling Older Adults: SARC-F vs SARC-F Combined with Calf Circumference (SARC-CalF). *J Am Med Dir Assoc*. **2018**; 19: 277.
- ⁶⁹ Kawakami R, Miyachi M, Sawada SS, Torii S, Midorikawa T, Tanisawa K, et al. Cut-offs for calf circumference as a screening tool for low muscle mass: WASEDA'S Health Study. *Geriatr Gerontol Int*. **2020**; 20:943– 50.
- ⁷⁰ Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999–2006. *Am J Clin Nutr*. **2021**; 113:1679–87.
- ⁷¹ Ido A, Nakayama Y, Ishii K, Iemitsu M, Sato K, Fujimoto M, et al. Ultrasound-Derived Abdominal Muscle Thickness Better Detects Metabolic Syndrome Risk in Obese

-
- Patients and Skeletal Muscle Index Measured by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry. *PLoS ONE*, 2015;10:e0143858.
- ⁷² Wilson D, Moorey H, Stringer H, Sahbudin I, Filer A, Lord J et al. Bilateral Anterior Thigh Thickness: A New Diagnostic Tool for the Identification of Low Muscle Mass? *J Am Med Dir Assoc*. **2019**; 20:1247-1253.
- ⁷³ Becroft L, Ooi G, Forsyth A, King S, Tierney A. Validity of multi-frequency bioelectric impedance methods to measure body composition in obese patients: a systematic review. *Int J Obes*. **2019**; 43:1497–507.
- ⁷⁴ Chen LK, Lee WJ, Peng LN, Liu LK, Arai H, Akishita M; Asian Working Group for Sarcopenia. Recent advances in sarcopenia research in Asia: update from the Asian working group for sarcopenia. *JAMDA* **2016**; 17:767.
- ⁷⁵ Vasileiou AM, Bull R, Kitou D, Alexiadou K, Garvie NJ, Coppack SW. Oedema in obesity; role of structural lymphatic abnormalities. *Int J Obes*. **2011**; 35:1247–50.
- ⁷⁶ Hida, T., Ando, K., Kobayashi, K., Ito, K., Tsushima, M., Kobayakawa, T., et al et al. Ultrasound measurement of thigh muscle thickness for assessment of sarcopenia. *Nagoya J. Med. Sci*. **2018**; 80:519–527.
- ⁷⁷ Kawai, H., Kera, T., Hirayama, R., Hirano, H., Fujiwara, Y., Ihara, K., et al. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: Classification using latent class analysis. *Aging Clin. Exp. Res*. **2018**; 30:283–291.
- ⁷⁸ Pineau JC, Guihard-Costa AM, Bocquet M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement. A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann. Nutr. Metab*. **2007**; 51:421–427.
- ⁷⁹ Souza VA., Oliveira D., Cupolilo EN, Miranda CS., Colugnati FAB., Mansur, HN, et al.. Rectus femoris muscle mass evaluation by ultrasound: Facilitating sarcopenia diagnosis in pre-dialysis chronic kidney disease stages. *Clinics* **2018**; 73:e392.
- ⁸⁰ Welch D, Ndanyo LS, Brown S, Agyapong-Badu S, Warner M.; Stokes M. et al . Thigh muscle and subcutaneous tissue thickness measured using ultrasound imaging in older

-
- females living in extended care: A preliminary study. *Aging Clin. Exp. Res.* **2018**; 30:463–469.
- ⁸¹ Minetto MA., Caresio C., Menapace T., Hajdareviv A., Marchini A., Molinari F. et al. Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. *PM&R* **2016**; 8:453–462.
- ⁸² Deniz O., Cruz-Jentoft A, Sengul Aycicek G, Unsal P, Esme M, Ucar Y, et al. Role of Ultrasonography in Estimating Muscle Mass in Sarcopenic Obesity. *J. Parenter Enteral Nutr.* **2020**; 44:1398–1406.
- ⁸³ Bianchi S, Martinoli C. Medical Radiology. Diagnostic Imaging. Ultrasound of the musculoskeletal system. Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2007**.
- ⁸⁴ Pineau JC, Guihard-Costa AM, Bocquet M. Validation of ultrasound techniques applied to body fat measurement. A comparison between ultrasound techniques, air displacement plethysmography and bioelectrical impedance vs. dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann Nutr Metab.* **2007**; 51:421-7.
- ⁸⁵ Ticinesi A, Narici MV, Lauretani F, Nouvenne A, Colizzi E, Mantovani M et al. Assessing sarcopenia with vastus lateralis muscle ultrasound: an operative protocol. *Aging Clin Exp Res.* **2018**; 30:1437-1443.
- ⁸⁶ Deniz O, Cruz-Jentoft A, Sengul Aycicek G, Unsal P, Esme M, Ucar Y et al. Role of Ultrasonography in Estimating Muscle Mass in Sarcopenic Obesity. *J Parenter Enteral Nutr.* **2020**; 44:1398-1406.
- ⁸⁷ Ticinesi A, Meschi T, Narici M V., Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc.* **2017**; 18:290–300.
- ⁸⁸ 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. *Eur Geriatr Med.* **2021**; 12:45-59.
- ⁸⁹ Ikai M, Fukunaga T. The size and strength per unit cross-sectional area of human muscle by means of ultrasonic measurement. *Int Z Angew Physiol.* **1968**; 26:26-32.
- ⁹⁰ Young A, Stokes M, Crowe M. The size and strength of the quadriceps muscles of old and young woman. *Eur J Clin Invest.* **1984**; 14:282-287.

-
- ⁹¹ Ochi M, Tabara Y, Kido T, Uetani E, Ochi N, Igase M et al. Quadriceps sarcopenia and visceral obesity are risk factors for postural instability in the middle-aged to elderly population. *Geriatr Gerontol Int.* **2010**; 10:233-43.
- ⁹² Mueller N, Murthy S, Tainter C.R, Lee J, Riddell K, Fintelman FJ, et al. Can Sarcopenia Quantified by Ultrasound of the Rectus Femoris Muscle Predict Adverse Outcome of Surgical Intensive Care Unit Patients as well as Frailty? A Prospective, Observational Cohort Study. *Ann. Surg.* **2016**; 264:1116–1124.
- ⁹³ Sengul Aycicek G, Ozsurekci C, Caliskan H, Kizilarslanoglu MC, Tuna Dogrul R, Balci C, et al. Ultrasonography versus bioelectrical impedance analysis: Which predicts muscle strength better? *Acta Clin. Belg.* **2021**; 76:204–208.
- ⁹⁴ Miyatani M, Kanehisa H, Kuno S, Nishijima T, Fukunaga T. Validity of ultrasonograph muscle thickness measurements for estimating muscle volume of knee extensors in humans. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2002**; 86:203–208.
- ⁹⁵ Sanada K, Kearns CF, Midorikawa T, Abe T. Prediction and validation of total and regional skeletal muscle mass by ultrasound in Japanese adults. *Eur. J. Appl. Physiol.* **2006**; 96:24–31.
- ⁹⁶ López-Gómez JJ, Benito-Sendín Plaar K, Izaola-Jauregui O, Primo-Martín D, Gómez-Hoyos E, Torres-Torres B, et al. Muscular Ultrasonography in Morphofunctional Assessment of Patients with Oncological Pathology at Risk of Malnutrition. *Nutrients* **2022**; 14:1573.
- ⁹⁷ Giraudo C, Cavaliere A, Lupi A, Guglielmi G, Quaia E. Established paths and new avenues: A review of the main radiological techniques for investigating sarcopenia. *Quant. Imaging Med. Surg.* **2020**; 10:1602–1613.
- ⁹⁸ Tosato M, Marzetti, E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: From imaging to biochemical markers. *Aging Clin. Exp. Res.* **2017**; 29:19–27.
- ⁹⁹ Harris-Love MO, Avila NA, Adams B, Zhou J, Seamon B, Ismail C, et al. The Comparative Associations of Ultrasound and Computed Tomography Estimates of Muscle Quality with Physical Performance and Metabolic Parameters in Older Men. *J Clin Med.* **2018**; 7.