



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Sueño y ritmos circadianos en la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica

Cristina Barnadas Solé

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

**Sueño y ritmos circadianos en la pérdida de peso en  
pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía  
bariátrica**

**Cristina Barnadas Solé**

Barcelona, 2021





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Programa de Doctorat en Alimentació i Nutrició

**Sueño y ritmos circadianos en la pérdida de peso en  
pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía  
bariátrica**

Memoria presentada por Cristina Barnadas Solé para optar al título de  
Doctora por la Universidad de Barcelona

**Dra. Maria Izquierdo Pulido**

*Directora y Tutora*

**Dra. Mª Fernanda Zerón Rugerio**

*Directora*

**Cristina Barnadas Solé**

Barcelona, 2021



**“El sueño es la cadena de oro que une la salud y  
nuestros cuerpos”**

***Thomas Dekker***  
(Londres, 1572 - 1632)  
*Escritor y dramaturgo*









## ABREVIATURAS

DE	Desviación estándar
EWL	Exceso de peso perdido
GLM	Modelo lineal general
HUSC	Hospital Universitari Sagrat Cor
IMC	Índice de masa corporal
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
IV	Variabilidad intradiaria
L10	Promedio de las 10 horas de temperatura periférica mínima
L5	Promedio de las 5 horas de mínima actividad
M10	Promedio de las 10 horas de máxima actividad
M5	Promedio de las 5 horas de temperatura periférica máxima
MEQ	Cuestionario de matutinidad-vespertinidad de Horne y Östberg
MESOR	Valor medio ajustado al ritmo
MET	Equivalentes metabólicos de trabajo
NREM	Movimientos oculares no rápidos
NSQ	Núcleo supraquiasmático
OMS	Organización Mundial de la Salud
P1	Potencia del primer armónico del espectro
P2	Potencia del segundo armónico del espectro
PV	Porcentaje de varianza
RA	Amplitud relativa
SADI-S	Bypass duodeno-ileal de anastomosis única con gastrectomía vertical
SECO	Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
TSH	Hormona estimulante de la tiroides



## TABLA DE CONTENIDOS

<b>PRESENTACIÓN</b> .....	17
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	21
1. Obesidad.....	21
1.1. Cirugía bariátrica .....	23
1.1.1. Gastrectomía vertical laparoscópica .....	25
2. Cronobiología.....	27
2.1. Funcionamiento del sistema circadiano.....	27
2.2. Sincronizadores del sistema circadiano.....	27
2.2.1. <i>Horario de las comidas</i> .....	30
2.2.2. <i>Horarios de ejercicio físico</i> .....	32
2.3. Herramientas para evaluar el sistema circadiano: significado y aplicación	33
2.3.1. <i>Cronotipo</i> .....	33
2.3.2. <i>Ritmo circadiano de temperatura corporal</i> .....	34
2.3.3. <i>Ritmo circadiano de actividad motora</i> .....	36
3. Sueño.....	37
3.1. Regulación del sueño: homeostática y circadiana .....	38
3.2. Asociación entre las alteraciones del sueño y la obesidad.....	38
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	43
2.1. Hipótesis de trabajo .....	43
2.2. Objetivos generales .....	44
2.3. Objetivos específicos.....	44
<b>III. METODOLOGÍA</b> .....	47
3.1. Diseño del estudio .....	47
3.2. Población de estudio .....	47
3.3. Aspectos éticos.....	48
3.4. Protocolo del estudio .....	48
3.5. Métodos.....	50
3.5.1. Evaluación de las variables antropométricas .....	50
3.5.2. Evaluación de las variables dietéticas.....	51
3.5.3. Evaluación de las variables circadianas.....	51
3.5.3.1. Variables relacionadas con el sueño .....	51
3.5.3.2. Cronotipo .....	52
3.5.3.3. Ritmo circadiano de temperatura periférica y de actividad motora	52
3.5.4. Evaluación de las variables bioquímicas.....	53
3.5.5. Evaluación de la actividad física .....	53

3.6. Análisis de datos.....	53
3.6.1. Análisis del ritmo circadiano de temperatura y de actividad.....	53
<b>IV. RESULTADOS .....</b>	<b>59</b>
4.1. Publicación 1.....	59
4.2. Publicación 2.....	93
<b>V. DISCUSIÓN GENERAL .....</b>	<b>131</b>
<b>VI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>141</b>
REFERENCIAS .....	145
ANEXOS.....	165
A. Comunicaciones en congresos .....	165

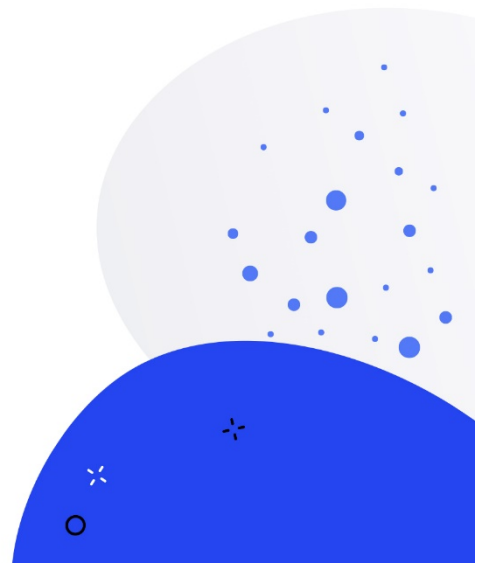
## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura I.1.</b> Gastrectomía vertical laparoscópica.....	26
<b>Figura I.2.</b> La luz como sincronizador del sistema circadiano.....	28
<b>Figura I.3.</b> Representación del ritmo circadiano de temperatura periférica de un adulto normopeso.....	35
<b>Figura I.4.</b> Representación del ritmo circadiano de actividad motora de un adulto normopeso.....	37
<b>Figura I.5.</b> Alteraciones debidas a la privación del sueño que conducen a obesidad y al síndrome metabólico.....	39
<b>Figura III.6.</b> Dispositivo de pulsera KronoWise.....	52
<b>Figura III.7.</b> Representación de las variables circadianas que se calculan a partir del ajuste de los datos a una función sinusoidal.....	54





# Presentación







## **PRESENTACIÓN**

La obesidad es uno de los mayores desafíos de salud pública. Actualmente, existe un mayor número de personas en el mundo con exceso de peso que con bajo peso. Hasta hace no muchos años se relacionaba el aumento de peso con un desequilibrio entre la ingesta dietética y el gasto energético. Esta aproximación era muy simplista y actualmente se conoce el carácter multifactorial de la obesidad. El tratamiento de la obesidad es complejo y con frecuencia se fracasa en el tratamiento, especialmente en aquellos pacientes que presentan una obesidad grave. En los últimos años, la cirugía bariátrica se ha consolidado como el tratamiento más adecuado para este grado de obesidad, puesto que consigue una pérdida de peso notable y una mejora sustancial de las comorbilidades con un riesgo muy reducido de complicaciones. A pesar de ello, un 30% de los pacientes intervenidos presenta resultados desalentadores, y se desconocen las razones por las cuales este porcentaje de personas no pierden el peso esperado tras la intervención.

El estilo de vida moderno, con mayor exposición a luz artificial en horas nocturnas y un considerable aumento de la posibilidad de estar horas despiertos, puede generar una alteración de los ritmos circadianos de nuestro organismo, denominado desfase circadiano. Esta alteración se presenta como uno de los nuevos protagonistas en la etiología de la obesidad, relacionando los patrones de sueño y los horarios de comidas con el aumento del peso corporal y también dificultando la pérdida de peso. En el presente trabajo se aborda el impacto del sueño, en especial el papel de los horarios de sueño y su duración, en la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave después de la cirugía bariátrica. Asimismo, nos ha interesado investigar el efecto que tiene la pérdida de peso en los ritmos circadianos de temperatura y actividad de estos pacientes. Los resultados obtenidos en este estudio aportan nuevas estrategias que pueden contribuir en el éxito de la intervención bariátrica y, sobre todo, en la calidad de vida de los pacientes.





# Introducción





## I. INTRODUCCIÓN

### 1. Obesidad

En los últimos 50 años, la prevalencia de la obesidad ha incrementado drásticamente, alcanzado niveles pandémicos y representando una inmensa carga económica (1). Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la obesidad casi se ha triplicado desde 1975 (2). En esta línea, los datos de la OMS indican que el 39% de las personas adultas del mundo sufren sobrepeso y el 13% obesidad. En España las cifras no son mucho más alentadoras, dado que las últimas cifras aportadas por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, indican una prevalencia de obesidad del 17,4% (hombres: 18,2% y mujeres: 16,7%) (3). Además, se calcula que para el año 2030, en nuestro país, el 36% de los hombres y el 21% de las mujeres serán obesos (4).

Una explicación superficial de la obesidad sería que se genera debido a un desajuste del balance energético, es decir, que se ingiere más energía de la que se gasta (5). Sin embargo, la evidencia científica apunta que la obesidad es más compleja que esta ecuación, y se deben incluir factores ambientales, genéticos, socioculturales y psicológicos dado que pueden influir en la alimentación y en el peso corporal del individuo. Tampoco se pueden obviar factores como enfermedades o desequilibrios fisiopatológicos y el consumo de ciertos fármacos (6–8). A ello se debe sumar el estilo de vida, que en nuestra sociedad suele estar caracterizado por el sedentarismo y por patrones alimentarios que se alejan cada vez más de lo que se considera una dieta saludable, como la dieta Mediterránea. Recientemente, se han adicionado a la lista otros factores de riesgo en la etiopatogenia de la obesidad, como son el sueño y otras variables circadianas de las cuáles se hablará más adelante (8). Por tanto, es evidente la naturaleza multifactorial de la obesidad.

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa en el organismo (>25% en hombres y >33% en mujeres), que es perjudicial para la salud (8). Si bien existen detractores, su determinación se realiza mediante el índice de masa corporal (IMC), considerando que una persona presenta obesidad cuando su IMC es igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> (1,8). En esta línea, la Sociedad Española de

Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas (SECO) y la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (9) clasifican la obesidad en cinco grados que se indican en la **Tabla 1** (9,10).

**Tabla 1.** Clasificación según el grado de obesidad<sup>1</sup>

Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	Clasificación
30 – 34,9	Obesidad moderada (Grado I)
35 – 39,9	Obesidad severa (Grado II)
40 – 49,9	Obesidad mórbida (Grado III)
50 – 59,9	Obesidad extrema (Grado IV)
>60	Super-super obesidad (Grado V)

<sup>1</sup> Criterios establecidos por la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas y la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (9,10).

También existe otra clasificación que es la que establece la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO), en la que se incluye la nomenclatura de **obesidad grave** a los pacientes con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> y a aquellos con formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m<sup>2</sup>) con comorbilidades severas asociadas como son la diabetes mellitus tipo 2, la hipertensión arterial, las dislipemias, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la artropatía, los trastornos psiquiátricos y del sueño, entre muchas otras (8).

Otro parámetro para evaluar la obesidad es el perímetro de la cintura, ya que al estimar la grasa visceral, es también una variable relevante para su diagnóstico en la práctica clínica. Así, los valores  $\geq$  a 102 cm de circunferencia de cintura en varones y  $\geq$  a 88 cm en mujeres es considerado como un marcador de obesidad en población general (8).

Es importante destacar que la obesidad es una enfermedad crónica (8,11), que aumenta el riesgo de sufrir otras enfermedades como son la diabetes mellitus tipo

2, la hipertensión arterial, las dislipemias, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, la artropatía, los trastornos psiquiátricos y del sueño, entre muchas otras (5,8,12). En este sentido, una revisión sistemática apuntó que cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento en el valor del IMC se asociaba con un aumento del 30% en la mortalidad global, del 40% por mortalidad cardiovascular y entre el 60 y el 120% por diabetes mellitus tipo 2 (13). Este mismo estudio reflejó que la supervivencia media de una persona se reducía entre 2 y 4 años cuando los valores de IMC oscilaban entre 30-35 kg/m<sup>2</sup>, y para valores entre 40-45 kg/m<sup>2</sup>, la reducción de la supervivencia era de 8 a 10 años, comparable a los efectos de fumar tabaco (13). Del mismo modo, otro estudio puso de manifiesto resultados similares con un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas, cada 15kg extra de peso corporal aumentaba el riesgo de mortalidad prematura aproximadamente un 30% (14).

### **1.1. Cirugía bariátrica**

El tratamiento de la obesidad debería estar enfocado al establecimiento de hábitos saludables. El tratamiento dietético junto a modificaciones del estilo de vida, ejercicio físico y terapia conductual, así como el tratamiento coadyuvante con fármacos (indicados en pacientes con obesidad moderada), consiguen pérdidas de alrededor del 10% del exceso de sobrepeso a medio plazo, que sin duda contribuyen a mejorar algunas de las comorbilidades asociadas a la obesidad en todos sus grados (15–17). No obstante, en el caso de pacientes que responden insuficientemente al tratamiento antes descrito y que no son candidatos a un tratamiento más invasivo, están indicadas otras técnicas endoscópicas para el tratamiento de la obesidad, como el balón intragástrico (18). Sin embargo, estos tratamientos en general tienen resultados poco efectivos en sujetos con obesidad grave, pues prácticamente la totalidad de los pacientes recuperan parte o todo el peso perdido en un plazo inferior a 5 años (19).

Actualmente, la cirugía bariátrica representa el tratamiento más adecuado para la obesidad grave, ya que con ella se consigue una mejora significativa de las comorbilidades y de la supervivencia del paciente, así como un incremento de la calidad de vida (16,20). Por ello, se considera que la cirugía bariátrica continúa



siendo el tratamiento más eficaz para la obesidad grave (16,17). Un individuo con obesidad es candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC es  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o bien, cuando el IMC es  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con coexistencia de alguna de las comorbilidades asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal. Simultáneamente con estas condiciones mínimas, la SEEDO y la SECO han establecido que los pacientes deben reunir una serie de requisitos adicionales que garanticen el éxito de la cirugía a largo plazo, entre los cuales destacan (16):

- Tener entre 18-60 años de edad.
- Obesidad grave establecida al menos desde hace 5 años.
- Fracazos continuados a tratamientos conservadores debidamente supervisados.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la obesidad grave.
- Estabilidad psicológica, es decir la ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores (esquizofrenia, psicosis), funcionamiento intelectual inferior al normal, trastornos del comportamiento alimentario o de abuso de alcohol o drogas.

De igual modo, el candidato debe tener capacidad para:

- Comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Entender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Comprometerse a la adhesión de las normas de seguimiento tras la cirugía.

Finalmente las mujeres en edad fértil deben evitar la gestación al menos durante el primer año postcirugía y todos los candidatos deben dar su consentimiento firmado después de haber recibido toda la información necesaria (oral y escrita).

Debido a la complejidad del paciente con obesidad grave, la cirugía bariátrica precisa ser abordada de forma integral con un enfoque multidisciplinar (21,22). Para ello, se requiere una preparación específica de un equipo en el que trabajen en estrecha colaboración cirujanos, endocrinólogos, nutricionistas, enfermeras y psicólogos, entre otros, para que el paciente sea sometido a una intervención

quirúrgica con la máxima seguridad posible (23). Este abordaje global será clave para el buen resultado de la cirugía, ya que resulta imprescindible que se lleven a cabo numerosos cambios del estilo de vida, entre ellos dietéticos, de ejercicio y conductuales, para que no se produzca re-ganancia de peso o recidiva de las comorbilidades a largo plazo (16,24). Cabe destacar que existe una heterogeneidad sustancial en las trayectorias de pérdida de peso después de la cirugía bariátrica (25,26), no todos los pacientes alcanzan la pérdida deseada, y hasta un 30% de los pacientes muestran una pérdida de peso no exitosa, o incluso una re-ganancia de peso gradual junto con el regreso de las comorbilidades asociadas (25).

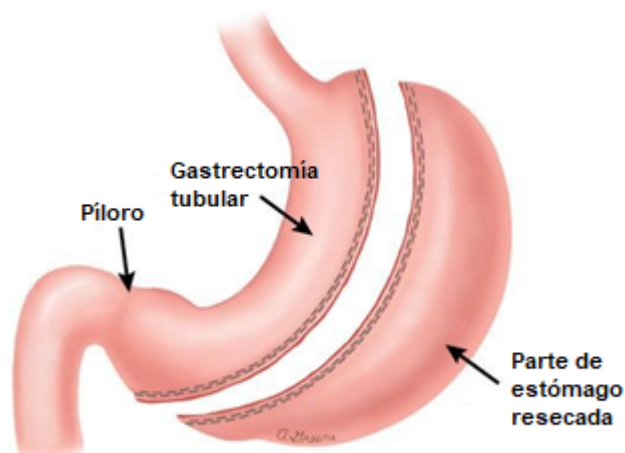
Actualmente, existen diferentes técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad grave que actúan reduciendo el tamaño del estómago (restrictivas), como la *gastrectomía vertical laparoscópica*, y/o provocando un cierto grado de malabsorción de nutrientes (mixtas o malabsortivas) como el *bypass gástrico*, el *cruce duodenal* o el *bypass duodeno-ileal de anastomosis única con gastrectomía vertical (SADI-S)* (16).

La elección concreta de la técnica dependerá del objetivo del tratamiento (pérdida de peso y/o control de enfermedades asociadas), de la valoración individualizada del riesgo cardiovascular, de la patología digestiva o esofagogástrica asociada, del perfil del paciente y de sus preferencias, y de la experiencia del equipo quirúrgico (12). Entre los diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, el segundo más realizado a nivel mundial (32,6% del total en 2018) es la **gastrectomía vertical laparoscópica**, debido a que consigue una disminución considerable del exceso de peso corporal y disminuye las comorbilidades asociadas a la obesidad, mejorando notablemente la calidad de vida, sin producir las deficiencias metabólicas que aparecen en otras técnicas, como el *bypass gástrico* (27).

### **1.1.1. Gastrectomía vertical laparoscópica**

En sus orígenes, la gastrectomía vertical laparoscópica (**Figura 1**) se describió como un primer paso para otras cirugías bariátricas (28), pero actualmente se reconoce como técnica única (29) y es uno de los procedimientos estándares para

tratar la obesidad grave (30). En muchos casos, la gastrectomía vertical laparoscópica es la primera opción de tratamiento en pacientes obesos con trastornos metabólicos (31,32), ya que es una técnica quirúrgica simple y reproducible, con un riesgo de morbimortalidad muy bajo, y todo ello asociado a buenos resultados en cuanto a pérdida de peso y corrección de las comorbilidades (19).



**Figura 1.** Gastrectomía vertical laparoscópica (33).

Tal y como se muestra en la **Figura 1**, la gastrectomía vertical laparoscópica preserva la anatomía del aparato digestivo y no precisa anastomosis digestivas (32). El fundamento de esta técnica es la restricción significativa en la capacidad gástrica (entre 60 y 100 ml), lo que provoca una disminución de la ingesta de alimentos (34). Al mismo tiempo, esta disminución de la capacidad gástrica comporta la reducción de los niveles de grelina, una hormona orexigénica, producida principalmente en el fundus gástrico el cual es resecado (35).

Aunque la eficacia de la gastrectomía vertical laparoscópica sobre la pérdida de peso y la remisión de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus tipo 2 ha sido demostrada a corto plazo, se requieren más estudios longitudinales que evalúen la eficacia de este tratamiento quirúrgico sobre la pérdida de peso a largo plazo (36). Múltiples factores parecen estar involucrados en la variabilidad de la pérdida de peso después de la gastrectomía vertical laparoscópica. En este sentido, se ha observado que el ejercicio físico y algunos aspectos cronobiológicos como la

vespertina (37), los patrones de sueño (38), los horarios de luz (39) y los horarios de las comidas (40) podrían ser determinantes en la evolución de la pérdida de peso a largo plazo (41).

## **2. Cronobiología**

La cronobiología deriva de tres términos griegos: kronos de “tiempo”, bios de “vida” y logos de “conocimiento”. Es una ciencia que estudia los ritmos y los procesos de sincronización que se producen en las personas en sus diferentes niveles de organización (42). El organismo muestra una serie de variaciones periódicas en relación con su entorno. La periodicidad de esas variaciones ambientales regulares influye en la repetición cíclica de los parámetros fisiológicos, bioquímicos y etológicos debido a que presentan ritmos en su expresión y están regulados por el sistema circadiano (43).

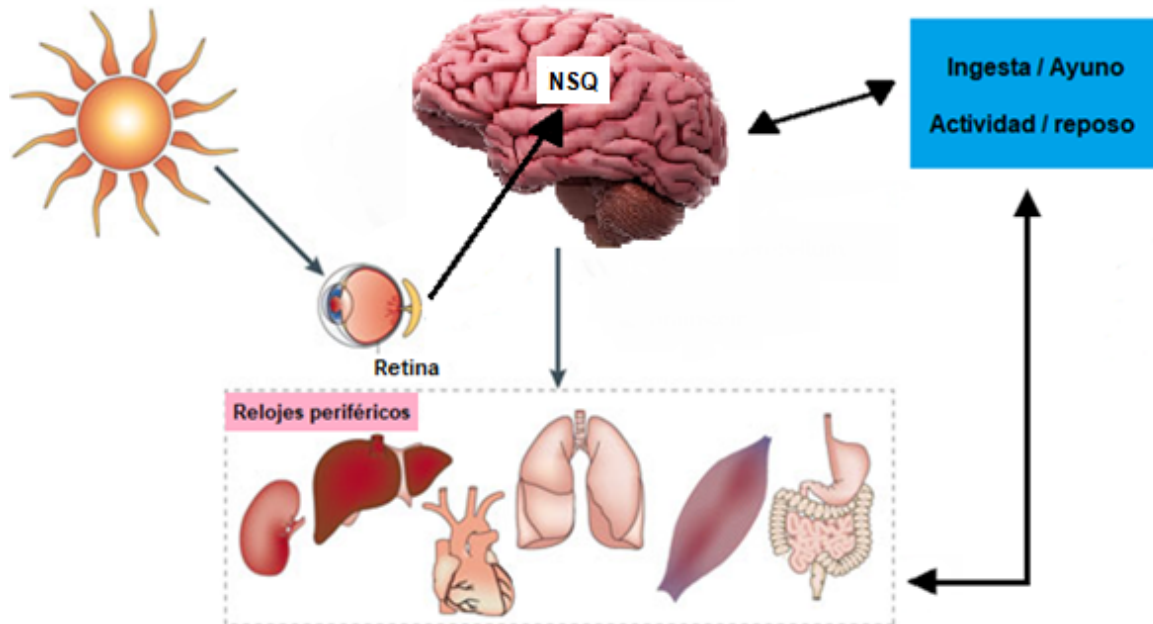
### **2.1. Funcionamiento del sistema circadiano**

El sistema circadiano está compuesto por una red de estructuras jerárquicamente organizadas responsables de la generación de ritmos de aproximadamente 24 h (conocidos como *ritmos circadianos*) y de su sincronización con el entorno (58). El sistema circadiano está compuesto por un reloj central, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo, que organiza la actividad de los relojes periféricos presentes en prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo humano, incluyendo el corazón, el pulmón, el hígado, el páncreas, el intestino y el tejido adiposo, entre otros (44,46–49). La sincronía entre los relojes periféricos y el reloj central, así como entre los mismos relojes periféricos, es fundamental para mantener la homeostasis del organismo y, por tanto, un estado saludable (50).

### **2.2. Sincronizadores del sistema circadiano**

El sistema circadiano depende de los ciclos de luz-oscuridad para adaptarse al día de 24h y también a los ritmos estacionales. Como se muestra en la **Figura 2**, la luz es captada en la retina por tres tipos de fotorreceptores: conos, bastones y células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles (51). Los conos y los bastones son los principales responsables de la visión que forma la imagen,

mientras que las células ganglionares de la retina desempeñan un papel importante en la fotorrecepción no formadora de imágenes y son capaces de sincronizar al sistema circadiano con los ciclos de luz-oscuridad a través de la producción de la melanopsina (52,53).



**Figura 2.** La luz como sincronizador del sistema circadiano. El reloj central localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo coordina a los relojes periféricos a través de las señales de luz-oscuridad que recibe del sol.

Adaptado de Madrid (54).

Las longitudes de onda azules (de ~ 480 nm), presentes principalmente en la luz solar, estimulan la producción de melanopsina en las células ganglionares de la retina, mientras que las longitudes de onda rojas (>600 nm) tienen un efecto mínimo (55). De esta manera, cuando nos exponemos a la luz del sol, las células ganglionares transmiten la información proveniente de la luz al reloj central a través del tracto retinohipotalámico, y le indican que es de día (55). En ausencia de luz, el NSQ envía información a la glándula pineal que se encarga de sintetizar y secretar una hormona: la melatonina (N-acetyl-5-methoxy triptamina) (56–58).

La función fisiológica principal de la melatonina, cuya secreción se ajusta a la duración de la noche, es transmitir información sobre la hora del día y la duración del periodo nocturno a las estructuras corporales (59,60). Por ello, esta hormona

juega un papel principal en la regulación circadiana del sueño (61), ya que inhibe la velocidad de activación de las neuronas del NSQ creando un estado favorable al sueño y coincide con una disminución de la temperatura corporal central (62). En consecuencia, esto convierte a la melatonina en un sincronizador interno que acompaña adecuadamente la fisiología del organismo a las demandas diarias y estacionales (63). A lo largo del sueño también se producen cambios sistémicos en la actividad de las ondas cerebrales junto con una disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria y de la presión arterial; todos estos cambios fisiológicos disminuyen el gasto energético (64,65). La organización circadiana de otras funciones fisiológicas como el sistema inmunitario, el estrés oxidativo, y la regulación del sistema endocrino también dependen de los niveles de melatonina (66,67). De igual manera, existen otras hormonas que son liberadas por la hipófisis y presentan un ritmo circadiano, y en consecuencia, sus niveles oscilan de forma rítmica a lo largo de las 24 horas. Entre ellas se encuentra el cortisol, que muestra valores mínimos durante la noche, y la TSH (hormona estimulante de la tiroides) y la prolactina que muestran niveles nocturnos elevados (68). No menos destacable es que los niveles basales de insulina también muestran fluctuaciones circadianas, mostrándose disminuidos por la noche (69).

Desde el establecimiento de la luz eléctrica, la exposición a la iluminación nocturna ha desdibujado los límites del día y la noche, lo que dificulta la sincronización de los procesos biológicos (39). La exposición a la luz artificial en horas inadecuadas (por ejemplo durante la noche) desencadena un desfase circadiano. Esto es debido a que la luz suprime la secreción de melatonina y aumenta la latencia de inicio del sueño y el estado de alerta (70), lo cual ha sido relacionado con alteraciones metabólicas (71,72), trastornos del sueño (73), así como también del estado de ánimo (39,74). Una clara muestra de este fenómeno es el trabajo por turnos, que es un ejemplo extremo de desfase circadiano en el cual los ritmos circadianos se encuentran totalmente desincronizados de la luz solar. Es por este motivo que los trabajadores por turnos tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad, entre otras enfermedades, independientemente de la ingesta calórica que realicen (75).

Semejantes a la luz eléctrica, existen otros marcadores o sincronizadores del sistema circadiano (llamados *zeitgebers*), como el horario de las comidas y el ejercicio programado (76). Los sincronizadores son señales de tiempo que tienen la capacidad de restablecer el reloj circadiano interno y sincronizarlo con la hora externa. Así, los ciclos ingesta/ayuno (77) y actividad/reposo (78) influyen principalmente a otros relojes que se encuentran en otros órganos de nuestro cuerpo, que como se ha señalado, se denominan relojes periféricos.

### **2.2.1. Horario de las comidas**

Un horario regular de comidas también ayuda a mantener el orden temporal interno del organismo (79,80). Fisiológicamente, una de las principales señales de apetito es el horario de las comidas (81). La mayoría de las personas desayunan, comen y cenan, y realizan un par de tentempiés entre las comidas principales (82). Lo asombroso del sistema circadiano es que este patrón se ha observado incluso en humanos completamente aislados del exterior, a quienes se les permitía comer cuánto y cuándo deseaban (83).

La ritmicidad y la actividad de las vías metabólicas se atribuyen principalmente a la expresión coordinada de los relojes periféricos en diferentes órganos y tejidos metabólicos. La irregularidad en la hora de la comida puede alterar esta sincronía y, como consecuencia, también puede modificar el ritmo circadiano de diversas hormonas involucradas en el metabolismo, tales como insulina, glucagón, adiponectina, leptina y grelina e influir en la ingesta y el gasto de energía (84). Dichas alteraciones están vinculadas con enfermedades metabólicas como la obesidad o la diabetes mellitus tipo 2 (85,86).

Existe evidencia de que el consumo de alimentos durante la noche, independientemente de la cantidad ingerida de alimentos, juega un papel importante en la composición corporal (87,88). Se ha señalado que cenar tarde (menos de 2h antes de dormir) se relaciona con una menor tolerancia a la glucosa debida a una menor sensibilidad a la insulina causada por la concurrencia entre el periodo postprandial y la secreción de melatonina (89). Es necesario mencionar que durante la noche, la melatonina se une a los receptores de melatonina 1b del

páncreas inhibiendo la secreción de insulina estimulada por la glucosa. Esto podría explicar porque cenar tarde y muy cerca de la hora de dormir está asociado al aumento de peso (90). Además, las ingestas nocturnas se suelen relacionar con alimentos de alto contenido graso (84), una mayor ingesta de grasas saturadas y un aumento del consumo de azúcares simples (91).

En el caso concreto de los trabajadores por turnos, datos experimentales han mostrado que comer durante la noche y ayunar durante el día se asocia con la disminución de las concentraciones plasmáticas de leptina (hormona anorexigénica) (92). Adicionalmente, la inversión del ciclo de alimentación/ayuno, sin cambios en la ingesta calórica total, provoca un incremento de peso corporal debido a que el gasto de energía tanto en reposo (tasa metabólica en reposo) como después de comer (efecto térmico de los alimentos) es menos eficiente durante la noche (93).

Respecto a la pérdida de peso, se ha demostrado que la hora de la comida también es un factor clave, independientemente de la ingesta calórica diaria (91,94). Pues no solo qué se come sino también cuándo se come es decisivo para la pérdida ponderal (95). Por un lado, una elevada ingesta de energía durante el desayuno y menor ingesta energética en la cena se ha relacionado con una pérdida de peso significativamente mayor que si la ingesta es a la inversa, es decir, menor durante el desayuno y mayor durante la cena (96). Por otro lado, la hora de la comida del mediodía se ha propuesto como predictor de la pérdida de peso, tanto en personas con sobrepeso y obesidad moderada como en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica (40). En este sentido, se ha demostrado que comer tarde (después de las 15:00h) se relaciona con una menor tolerancia a la glucosa, una menor sensibilidad a la insulina (97,98) y con un cociente respiratorio menor (97), lo que indica una menor utilización de los hidratos de carbono y también un menor gasto de energía en reposo (98). Igualmente, se ha evidenciado que un retraso de la ingesta de energía a mediodía provoca una alteración del patrón circadiano con un retraso del ritmo de temperatura periférica (ver apartado 2.3.2) y también se ha relacionado con la alteración en la secreción de cortisol (97,99). Toda esta evidencia podría explicar, en parte, por qué el retraso de los horarios de las



comidas se asocia con la obesidad y con una menor pérdida de peso corporal (100,101).

### **2.2.2. Horarios de ejercicio físico**

Las recomendaciones actuales para la adquisición de hábitos de vida saludables incluyen pautas o directrices sobre el nivel, la frecuencia, la duración y la intensidad de la actividad física, pero no se suelen dar orientaciones sobre el horario más adecuado para su realización (102). Es destacable mencionar que el ejercicio físico influye en la actividad del sistema nervioso autónomo, que está involucrado en la circulación sanguínea, en el sistema endocrino, en el metabolismo y en la termorregulación, y funciona bajo el control del sistema circadiano (103). Por ende, el papel del ejercicio como sincronizador también está respaldado por la investigación experimental.

Los estudios realizados hasta la fecha indican que la hora del día en que se realiza el ejercicio físico actúa como sincronizador para el sistema circadiano similar al de la luz (104). Así, la realización de ejercicio matutino indicaría al organismo que es de día, ya que está activo. Además, la actividad matutina mejora el descanso nocturno debido a que aumenta la actividad del sistema nervioso parasimpático e incrementa la duración del sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM) durante la noche, lo que comporta una mejora de la calidad del sueño nocturno (105). Curiosamente, el ejercicio físico en condiciones de luz brillante, y no con luz tenue, sincroniza tanto el ciclo de sueño-vigilia como el ritmo circadiano de la melatonina, y se considera que el ejercicio físico restablece el ritmo circadiano de la melatonina indirectamente mediante la estimulación de la actividad simpática, lo que mejora las entradas de luz al marcapasos circadiano (106). De igual forma, se sabe que el ejercicio a lo largo de la mañana o de la tarde-noche afecta de manera diferente a la temperatura corporal nocturna (107).

En contraste, el ejercicio físico durante la noche podría provocar un desfase circadiano (108) debido a que deteriora la estructura del sueño al aumentar la excitación, reducir el tiempo de relajación e incrementar la frecuencia cardíaca. Se ha señalado que el ejercicio nocturno puede retrasar el ritmo circadiano

aproximadamente una hora (107). Así, la prescripción personalizada de la hora en la que se debe hacer ejercicio podría colaborar a prevenir el desfase circadiano (108).

## **2.3. Herramientas para evaluar el sistema circadiano: significado y aplicación**

### **2.3.1. Cronotipo**

El cronotipo es un atributo de los seres humanos que refleja su fase circadiana individual. De esta forma, los individuos se pueden clasificar según la preferencia circadiana, es decir, si tienen una tendencia comportamental matutina o vespertina (109). El cronotipo de las personas está influido por factores genéticos, de género, de edad y ambientales (110). El cronotipo matutino se refiere a la persona cuyas funciones cognitivas son máximas por la mañana. El individuo matutino se irá a dormir pronto y no tendrá problemas para madrugar. En el lado opuesto, se encuentra el individuo vespertino que se caracteriza por mostrar el máximo rendimiento por la tarde-noche. El cronotipo intermedio se encuentra en el punto medio entre el matutino y el vespertino. Sin embargo, independientemente del cronotipo, en general, todas las personas duermen las mismas horas, 7-8 horas, simplemente se acuestan antes o después en función del mismo (111). Cabe señalar que el cronotipo está directamente relacionado con los ritmos circadianos de melatonina, de tal forma que los matutinos tienen el ritmo circadiano de melatonina avanzado 2-3 horas y los vespertinos 2-3 horas retrasado, ambos, respecto al cronotipo intermedio (112,113). En la práctica, una forma de evaluar el cronotipo es mediante cuestionarios, como por el ejemplo el cuestionario de Matutinidad y Vespertinidad de Horne y Östberg (114).

Numerosos estudios muestran la asociación entre obesidad y el cronotipo vespertino (115,116). La vespertinidad se asocia con una menor adherencia a la dieta Mediterránea, con el retraso en el horario de las comidas, con una mayor ingesta de calorías durante la cena, con porciones de ingesta mayores, con un menor consumo de frutas y verduras, con una mayor preferencia por alimentos y bebidas azucaradas y con un mayor consumo de alcohol (117–124). Parece ser que la omisión frecuente del desayuno que se observa en los sujetos de cronotipo

vespertino podría afectar a la concentración de insulina postprandial y, posiblemente, desequilibrar la homeostasis de la glucosa a largo plazo (125). De igual modo, la evidencia sugiere que la vespertinidad, comer durante la noche y dormir pocas horas, contribuyen a la desregulación metabólica, reducen la sensibilidad a la insulina (126,127) y disminuyen el colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad) (128). En contraste, un cambio en la tendencia comportamental hacia una conducta más matutina se ha relacionado con una menor prevalencia de síndrome metabólico en sujetos vespertinos (129).

Finalmente señalar que el cronotipo vespertino se asocia con una menor pérdida de peso en los tratamientos de pérdida de peso y se ha relacionado un menor éxito en el mantenimiento de pérdidas de peso a largo plazo (84), incluso después de un tratamiento como es la cirugía bariátrica (37). Esta inferior pérdida de peso se relacionó principalmente con hábitos dietéticos poco saludables y con el retraso en la hora de las comidas en individuos de cronotipo vespertino (84).

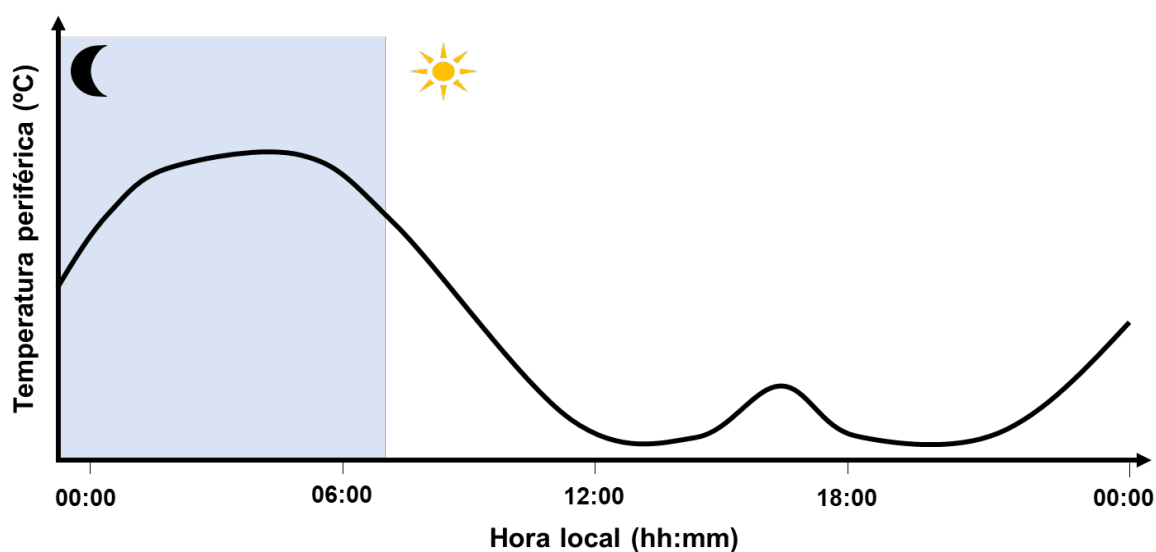
### ***2.3.2. Ritmo circadiano de temperatura corporal***

Desde el punto de vista de la termorregulación, los órganos y tejidos son heterogéneos. El intercambio de calor entre las zonas internas y externas del organismo actúa de formas opuestas (130,131). La primera respuesta, la transferencia de calor al ambiente, ocurre cuando el flujo sanguíneo a través de los órganos internos aumenta (vasodilatación cutánea) y se dirige a la periferia. La segunda respuesta, el cese abrupto de la pérdida de calor, ocurre cuando el flujo sanguíneo cutáneo disminuye a casi cero (vasoconstricción cutánea) (132).

La medición de la temperatura periférica de la muñeca (referida de aquí en adelante como “temperatura periférica”) se considera de gran utilidad para evaluar la función del sistema circadiano en la práctica clínica (133,134). Es destacable comentar que la termorregulación tiene un papel importante en la organización del sueño, pues el aumento de la temperatura periférica se asocia con la relajación, favoreciendo el inicio del sueño (135). De hecho, ligeros aumentos en los valores medios de temperatura que pueden parecer insignificantes ( $0,4^{\circ}\text{C}$ ), se ha demostrado que suprimen los despertares nocturnos y trasladan el sueño a etapas

más profundas (136). Cabe añadir que el ritmo circadiano de temperatura periférica coincide con el ciclo sueño/vigilia y con el ritmo de secreción de melatonina. La temperatura periférica alcanza sus valores más altos por la noche (cuando está oscuro) al mismo tiempo que la melatonina alcanza su punto máximo y estamos dormidos. Temprano en la mañana se prepara al cuerpo para la vigilia, donde la temperatura periférica alcanza valores mínimos y la melatonina prácticamente no se secreta (137). Aunque los niveles de melatonina son adecuados como marcadores de fase circadiana individual, evaluarlos a nivel grupal resulta muy caro y requiere condiciones específicas que los hace inviables en muchos casos, por lo tanto nosotros usamos como alternativa la evaluación de la temperatura para este fin (138,139).

Como se representa en la **Figura 3**, el patrón circadiano de la temperatura periférica de un adulto normopeso se caracteriza por tener unos valores más elevados en las horas cercanas al sueño, un estado estable en forma de meseta durante la noche y un descenso pronunciado al despertar, manteniéndose más baja durante el día (140). Análogamente, a mediodía existe un segundo pico de temperatura que coincide con las horas asociadas a la siesta y con el periodo postprandial (131).



**Figura 3.** Representación del ritmo circadiano de temperatura periférica de un adulto normopeso. Adaptado de Zerón-Ruggerio (141).

La obesidad está relacionada con alteraciones del ritmo circadiano de la temperatura periférica (141,142). Se ha observado que los individuos con obesidad presentan un patrón circadiano menos robusto y más fragmentado, en comparación con sujetos con normopeso (141). Asimismo, la obesidad también se ha asociado con la ausencia del pico de temperatura de media tarde, el cual se ha establecido como un marcador de desfase circadiano (141,143). En este sentido, Corbalán-Tutau y colaboradores (143) demostraron que la ausencia de este pico de temperatura de media tarde estaba asociado con un aumento de los niveles de leptina y una disminución en la secreción de adiponectina, sugiriendo que la obesidad por sí sola podría jugar un papel en la regulación del ritmo circadiano de temperatura (143,144).

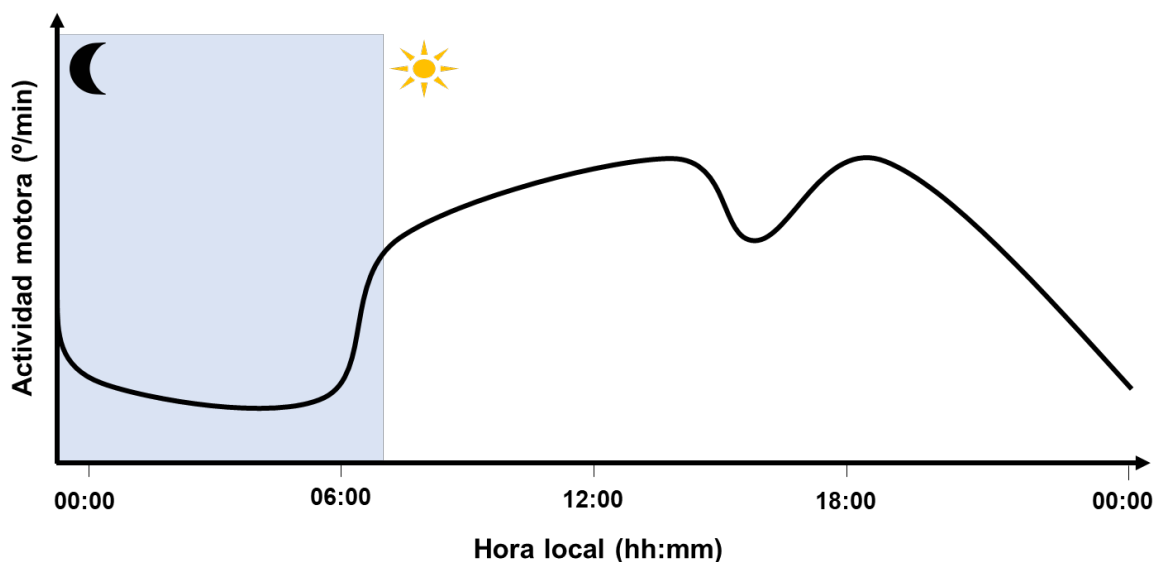
Es interesante señalar que la pérdida de peso corporal se ha relacionado con un patrón circadiano de temperatura periférica más robusto y estable, acompañado por un pico de temperatura más pronunciado a media tarde (100,143). Esto podría estar relacionado con la recuperación de la capacidad de disipar el calor a través de la vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos, que se encuentra disminuido en personas con obesidad (143). De igual manera, la reducción de peso se relaciona con una mejor calidad del sueño, lo que podría sugerir que la regulación del sueño y los cambios concomitantes en la temperatura corporal podrían estar asociados (136,145).

### **2.3.3. Ritmo circadiano de actividad motora**

La medición de la actividad motora o actimetría se considera de utilidad en la práctica clínica al ser un método simple y no invasivo que permite evaluar indirectamente el ritmo circadiano de sueño/vigilia (146,147). De esta forma, el patrón circadiano del ritmo de actividad motora de un adulto normopeso se caracteriza por presentar valores bajos durante la noche (sueño), valores más elevados durante el día (vigilia) y una reducción de la actividad en las horas asociadas a la siesta, si es que se produce (148) (**Figura 4**).

Es interesante resaltar que las personas con un mayor IMC, presentan una mayor actividad nocturna y una menor actividad diurna relacionada con una peor

calidad del sueño nocturno y un aumento de la somnolencia diurna (149). Además, el ritmo circadiano de actividad motora podría ser un marcador de la efectividad de la pérdida de peso, de tal forma que la disminución del IMC conduce a mayor actividad diurna, probablemente debido a los efectos de la pérdida de peso en el aumento de la fuerza y la capacidad aeróbica y menor actividad nocturna (150).



**Figura 4.** Representación del ritmo circadiano de actividad motora de un adulto normopeso. Adaptado de Bandin (151).

### 3. Sueño

El sueño es un estado neuroconductual recurrente y reversible de desconexión perceptiva relativa y falta de respuesta al entorno (152). Se ha calculado que una persona adulta saludable duerme, de promedio, 8 horas diarias, presentando 16 horas de vigilia (152). Un sueño adecuado es imprescindible para tener un buen estado de salud (64). Se ha señalado que un patrón de sueño saludable debe seguir un ciclo de sueño/vigilia, adaptado a las necesidades individuales, y a las demandas sociales y ambientales (152). Cabe indicar que el sueño y la vigilia son estados endógenos que son necesarios debido a que provocan cambios en la organización del cerebro y optimizan la fisiología y el comportamiento (153). El sueño se puede caracterizar a nivel conductual, fisiológico, celular y genético. Procesos homeostáticos y circadianos regulan la propensión al sueño o a la vigilia (154).

### **3.1. Regulación del sueño: homeostática y circadiana**

La regulación del sueño está dirigida por un proceso homeostático que interactúa con un proceso circadiano (155). Por un lado, el proceso homeostático está basado en la sensación de cansancio que incrementa o disminuye en función del tiempo que hace que no se ha dormido (68,156). Por otro lado, el sueño también está regulado por el sistema circadiano, que mediante la melatonina, le indica a los relojes periféricos que es de noche y por tanto favorece la relajación y el inicio del sueño. Coordinados, estos dos procesos determinan el sueño y las variables relacionadas, como la somnolencia y el estado de alerta. Se ha señalado que los dos procesos pueden funcionar de forma independiente y que impulsan el ritmo diario del ciclo de sueño/vigilia (157).

### **3.2. Asociación entre las alteraciones del sueño y la obesidad**

Las alteraciones del sueño influyen en el bienestar emocional, en la función cognitiva y en el rendimiento (158). La falta de sueño además perturba la mayoría de las funciones del organismo, como cardiovasculares, cognitivas, inmunológicas, metabólicas y endocrinas (219). Como evidencia de estas alteraciones metabólicas y endocrinas, los datos obtenidos hasta la fecha sugieren que la restricción del sueño (dormir menos de 6h/día) puede contribuir en el aumento de la prevalencia de obesidad y al síndrome metabólico en el mundo desarrollado (116,161,162). En sentido contrario, demasiadas horas de sueño también aumentan el riesgo de obesidad, si bien en este caso la evidencia científica no es tan contundente (229).

Una reducción del sueño se ha relacionado con el aumento de la ingesta de energía, como se muestra en la **Figura 5** (165). Las hormonas encargadas del equilibrio energético y la regulación del apetito, leptina y grelina, se ven alteradas tras reducir las horas de sueño (166). Dicha asociación podría ayudar a explicar los cambios que se producen en las sensaciones de hambre y saciedad tras dormir poco. Del mismo modo, dormir poco también se asocia con hábitos dietéticos pocos saludables (165) debido a que existen regiones cerebrales que se activan en respuesta a alimentos grasos y azucarados después de dormir poco (respuesta hedónica) (12).

La falta de sueño también promueve la ingesta energética en tiempos biológicos internos en que la fisiología metabólica no está preparada para recibirla y en que existe una disminución del gasto energético (14). De hecho, la reducción de las horas del sueño está relacionada con una mayor ingesta de energía por la noche (171). De igual forma, dormir pocas horas está relacionado con la disminución del ejercicio físico y la reducción de la actividad física intensa, por lo tanto, también se relaciona con un menor gasto energético (172) y la privación del sueño ha sido relacionada con un desfase circadiano crónico de los niveles de cortisol, mostrándolos inusualmente elevados por la noche (173). Es interesante destacar que también se ha observado que una reducción de la fase de sueño profundo sin modificar la duración de sueño total parece alterar la sensibilidad a la insulina (174) y que una corta duración del sueño conlleva resistencia a la insulina y peor tolerancia a la glucosa durante el día (175).

#### **ALTERACIONES HORMONALES**

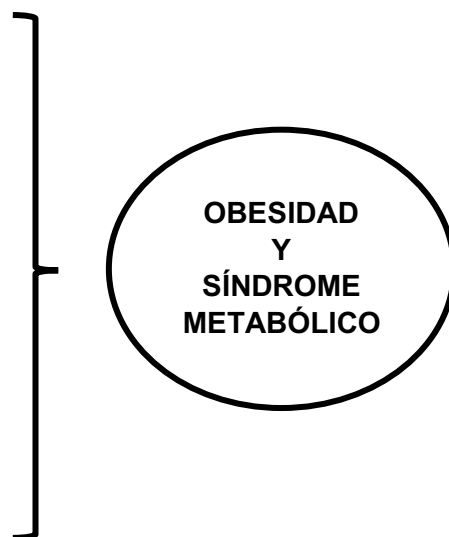
- Reducción leptina
- Aumento grelina
- Aumento cortisol nocturno

#### **ALTERACIONES METABÓLICAS**

- Aumento resistencia a la insulina
- Reducción tolerancia a la glucosa
- Reducción gasto energético

#### **ALTERACIONES SENSITIVAS**

- Aumento apetito
- Aumento cansancio



**Figura 5.** Alteraciones debidas a la privación del sueño que conducen a obesidad y al síndrome metabólico. Adaptada de Garaulet M et al. (176).

Una peor calidad de sueño también se ha asociado a la obesidad (177). Se ha señalado, por una parte, que un sueño intermitente, en oposición a un sueño continuo, se relaciona con un aumento del IMC (178) y, por otra, que no descansar correctamente se asocia con la incapacidad de control de la ingesta de alimentos ricos en grasas y energía (160). Por ende, los cambios en el comportamiento



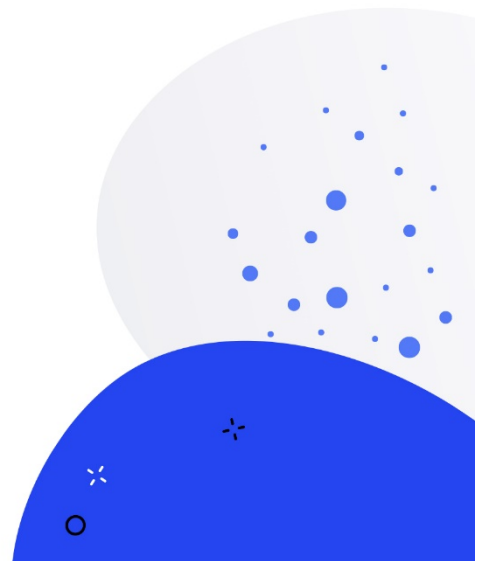
alimentario podrían estar motivados, en parte, por noches en las que no se ha dormido correctamente.

En relación a la pérdida de peso, se ha observado que dormir 8 horas diarias se asocia con una mayor pérdida de peso en el tratamiento de la obesidad (228). A su vez, Blumfield y sus colaboradores sugieren que una mejora de la calidad del sueño podría favorecer la pérdida de peso (181). Como se ha señalado anteriormente, una mayor duración y calidad del sueño reducen la sensación de hambre y disminuyen la falta de control hacia el consumo de alimentos poco saludables, aspectos que favorecen la pérdida de peso (158). Cabe destacar que la tendencia vespertina de comportamiento, los cambios en los valores de grelina y alteraciones del comportamiento alimentario relacionadas con la reducción del sueño también podrían influir en la pérdida de peso (182). Según estos aspectos comentados, se podría concluir que el éxito en el tratamiento y mantenimiento de la pérdida de peso a largo plazo podría estar relacionado con dormir las horas adecuadas y una mejor calidad del sueño (183). Finalmente, un estudio reciente indica que la regularidad en la hora de acostarse se asocia con el mantenimiento de la pérdida de peso y una composición corporal más saludable después de un tratamiento de pérdida de peso (184).

Los estudios dedicados a conocer la influencia del sueño en la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica son muy escasos. A destacar el realizado en trabajadores por turnos con obesidad grave, que fueron sometidos a cirugía bariátrica. En este estudio se concluyó que la reducción en la duración del sueño, la potencial alteración de la fisiología del sueño, el desequilibrio hormonal, el mayor desorden alimentario y la menor calidad de la ingesta de alimentos influyeron de forma negativa en la evolución ponderal de este tipo de pacientes (185). Por consiguiente, es interesante llevar a cabo estudios que exploren el impacto del sueño, tanto su calidad, como su estructura y duración, en la pérdida de peso tras un tratamiento tan invasivo como es el de la cirugía bariátrica (186).



# Hipótesis y Objetivos





## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Aunque existe clara evidencia de los beneficios de la cirugía tanto en mejora de comorbilidades como en la pérdida de peso a corto plazo, los resultados de la reducción de peso a largo plazo varían ampliamente y una proporción considerable de sujetos presenta una pérdida de peso relativamente pobre al año de la cirugía. Todo ello sugiere que otros factores del estilo de vida podrían afectar el éxito del tratamiento, aún después de la cirugía bariátrica. En este sentido, investigaciones recientes apuntan que variables circadianas como el cronotipo, la duración y calidad de sueño y la hora en la que se come podrían jugar un papel importante en la pérdida de peso después de la cirugía bariátrica. Sin embargo, se desconoce el impacto que pueden tener los horarios de sueño y su duración sobre la evolución de la pérdida de peso. Asimismo, dada la relación entre la salud del sistema circadiano y la obesidad, es interesante estudiar el papel que puede tener la pérdida de peso en la mejora del patrón circadiano de temperatura periférica y de actividad motora, sobre todo después de una pérdida de peso tan significativa, como sucede después de la cirugía bariátrica.

### **2.1. Hipótesis de trabajo**

Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, para llevar a cabo nuestra investigación se plantearon las siguientes hipótesis:

1. Una reducción de las horas de sueño y/o un retraso en los horarios de sueño, lo que significará estar despierto más horas durante la noche, se asociará con una menor pérdida de peso en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica.
2. La pérdida de peso reflejará patrones circadianos de temperatura periférica y actividad motora más saludables (más robustos y estables), en pacientes con obesidad grave sometidos a una cirugía bariátrica.

## **2.2. Objetivos generales**

Una vez establecidas las hipótesis de trabajo se plantearon los siguientes objetivos generales:

1. Estudiar el impacto de los horarios y la duración del sueño sobre la pérdida de peso en los pacientes con obesidad grave sometidos a gastrectomía vertical laparoscópica.
2. Examinar la influencia de la pérdida de peso en los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora en pacientes con obesidad grave sometidos a gastrectomía vertical laparoscópica.

## **2.3. Objetivos específicos**

Tomando en consideración nuestros objetivos generales se establecieron los siguientes objetivos específicos:

1. Estudiar los horarios y la duración del sueño de los pacientes con obesidad grave antes y un año después de la gastrectomía vertical laparoscópica e investigar su asociación con el porcentaje de exceso de pérdida de peso un año después de la cirugía.
2. Evaluar el vínculo entre los horarios de sueño y la ingesta dietética y su influencia sobre el porcentaje de exceso de pérdida de peso en pacientes con obesidad grave un año después de la gastrectomía vertical laparoscópica.
3. Estudiar los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora en los pacientes con obesidad grave antes y nueve meses después de la gastrectomía vertical laparoscópica.
4. Investigar el impacto de la pérdida de peso en los ritmos circadianos de temperatura periférica y actividad motora en pacientes con obesidad grave nueve meses después de la cirugía.



# Metodología





### **III. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Diseño del estudio**

Para la consecución de los objetivos propuestos se diseñó un estudio longitudinal prospectivo en el cual se incluyeron pacientes con obesidad grave sometidos a una gastrectomía vertical laparoscópica.

#### **3.2. Población de estudio**

El reclutamiento de los voluntarios tuvo lugar en el Hospital Universitari Sagrat Cor (HUSC) de Barcelona, entre los años 2016-2017. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: tener más de 18 años de edad, que se operaran de cirugía bariátrica por primera vez, un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> con comorbilidades asociadas, una obesidad grave con evolución  $\geq 5$  años, fracaso de programas de adelgazamiento previos, no alcohólicos, no drogodependientes y sin enfermedades psiquiátricas graves.

Antes de la intervención, todos los participantes asistieron a sesiones grupales e individuales, que incluyeron asesoramiento nutricional de acuerdo con las guías vigentes para pacientes sometidos a cirugía bariátrica (187). Quince días antes de la cirugía los participantes siguieron una dieta semilíquida preoperatoria específica con uno o dos suplementos nutricionales. La información detallada sobre la técnica de gastrectomía vertical laparoscópica realizada en el HUSC se encuentra en la Declaración aportada por la SECO y la SEEDO en el 2015 (12).

Tras la cirugía, los participantes tuvieron que cumplir con diferentes fases de alimentación: durante el primer mes, los participantes tomaron una dieta líquida con dos suplementos nutricionales, en el segundo y tercer mes, se introdujeron alimentos en puré y un suplemento nutricional, y finalmente, se introdujo una dieta sólida desde el cuarto mes en adelante (16).



### **3.3. Aspectos éticos**

El protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUSC y cumple con las directrices señaladas por las buenas prácticas clínicas en investigación y con la Declaración de Helsinki y las revisiones sucesivas (188). Antes de ser incluidos en el estudio, todos los voluntarios dieron su consentimiento informado por escrito y, en cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999, los datos fueron codificados numéricamente con la finalidad de mantener la anonimidad de los participantes.

### **3.4. Protocolo del estudio**

La recolección de datos se llevó a cabo antes de la intervención quirúrgica y durante el primer año de seguimiento después de la cirugía. En concreto, y para la consecución de los objetivos propuestos, el estudio longitudinal consistió en dos sub-estudios, que se describen a continuación:

**Estudio A.** Con el objeto de analizar el impacto de la duración y de los horarios de sueño y de comidas sobre la pérdida de peso se siguieron 252 pacientes con obesidad grave durante un año tras la cirugía bariátrica. A todos los participantes se les evaluaron las siguientes variables: antropométricas, dietéticas (ingesta dietética y hora de las comidas), circadianas (sueño y cronotipo), bioquímicas y actividad física, en el pre-operatorio y en el post-operatorio, como se indica en la **Tabla 2.**

**Tabla 2.** Protocolo para la recogida de datos del estudio A

Variables	Preoperatorio	Postoperatorio				
		Primer mes	Tercer mes	Sexto mes	Noveno mes	Doceavo mes
<b>Antropométricas</b>	X	X	X	X	X	X
<b>Dietéticas</b>						
▪ Ingesta dietética	X				X	X
▪ Horarios de comidas	X				X	X
<b>Circadianas</b>						
▪ Sueño	X	X	X	X	X	X
▪ Cronotipo	X					
<b>Parámetros bioquímicos</b>	X				X	X
<b>Nivel de actividad física</b>	X				X	X

**Estudio B.** Con el objeto de investigar la asociación entre la pérdida de peso y los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica se siguieron 41 pacientes con obesidad grave tras nueve meses de la cirugía bariátrica. A todos los participantes se les evaluaron las siguientes variables: antropométricas, dietéticas (ingesta dietética y hora de las comidas), circadianas (sueño, cronotipo, ritmos de temperatura periférica y de actividad motora), bioquímicas y actividad física, en el pre-operatorio y en el post-operatorio, como se indica en la **Tabla 3**.

**Tabla 3.** Protocolo para la recogida de datos del estudio B

Variables	Preoperatorio	Postoperatorio			
		Primer mes	Tercer mes	Sexto mes	Noveno mes
<b>Antropométricas</b>	X	X	X	X	X
<b>Dietéticas</b>					
▪ Ingesta dietética	X				X
▪ Horarios de comidas	X				X
<b>Circadianas</b>					
▪ Sueño	X	X	X	X	X
▪ Cronotipo	X				
▪ Ritmo de temperatura periférica					
▪ Ritmo de actividad motora					
<b>Parámetros bioquímicos</b>	X				X
<b>Nivel de actividad física</b>	X				X

### 3.5. Métodos

#### 3.5.1. Evaluación de las variables antropométricas

Los participantes fueron pesados con ropa ligera (sin zapatos) en una báscula SECA 703 (Seca, Hamburgo, Alemania) según el diseño del protocolo (**Tablas 2 y 3**). La altura fue determinada utilizando un estadiómetro de pared fijo SECA 217 (Seca, Hamburgo, Alemania) lo más cercano 0,1 cm. A partir de estas variables se calculó el IMC como el peso (en kg) dividido por la altura (en m<sup>2</sup>). Además, se calculó el porcentaje de exceso de peso perdido después de la cirugía en base a un peso corporal de referencia (peso ideal) de un IMC de 25 kg/m<sup>2</sup>. Así, el porcentaje de exceso de peso perdido (%EWL, por sus siglas en inglés), se calculó de la siguiente manera:

$$\%EWL = \frac{(\text{Peso inicial} - \text{Peso postoperatorio})}{\text{Peso inicial} - \text{Peso ideal}} * 100$$

Con base al %EWL, la evolución de la pérdida de peso tras la cirugía se clasificó como “buena” si el %EWL era >50 en el nadir (definido como el peso más bajo registrado durante el proceso) y “pobre” cuando el %EWL era <50 en el nadir (189).

A todos los participantes también, según protocolo (**Tablas 2 y 3**), se les midió la circunferencia de la cintura al nivel del ombligo y la circunferencia de la cadera, en el punto más ancho entre los trocánteres. Los dos valores fueron medidos con una cinta métrica estándar flexible e inelástica lo más cercano 0,1 cm.

### **3.5.2. Evaluación de las variables dietéticas**

La ingesta dietética se evaluó a todos los participantes según protocolo (**Tablas 2 y 3**). Los participantes rellenaron un registro dietético de 3 días (incluido un día no laborable). Para ello, una nutricionista enseñó a los participantes a registrar el tipo de comida, el tamaño de la porción, el lugar de la comida (es decir, en casa o restaurante), y la hora en la que se consumió cada alimento o bebida. Posteriormente, la ingesta diaria de energía y nutrientes se calculó utilizando el PCN Pro 1.0 (190,191).

### **3.5.3. Evaluación de las variables circadianas**

#### **3.5.3.1. Variables relacionadas con el sueño**

La hora de dormir y despertar se estimó mediante la preguntas: “Durante los días de entre semana/fines de semana: ¿a qué hora suele acostarse?”; “Durante los días de entre semana/fines de semana: ¿a qué hora se despierta normalmente?”, según el protocolo indicado en las **Tablas 2 y 3**. A partir de estos datos se evaluó la duración del sueño entre semana y fines de semana. Para ello se calculó la diferencia entre la hora de acostarse y la de despertar.

A los voluntarios que formaron parte del Estudio B (**Tabla 3**) se les preguntó sobre el hábito de la siesta a través de las siguientes cuestiones: “¿Suele hacer siestas durante la semana?”; “¿Suele hacer siestas durante el fin de semana?” y “¿Cuál es la duración de las siestas?”.

### 3.5.3.2. Cronotipo

Esta variable se evaluó mediante el Cuestionario de matutinidad-vespertinidad (MEQ) de Horne y Östberg antes de la cirugía bariátrica como se muestra en el protocolo de las **Tablas 2 y 3**. El MEQ es una forma de caracterizar a los sujetos basándose en diferencias individuales de los patrones de sueño/vigilia y en el momento del día en que la persona reporta tener un mejor desempeño. Las puntuaciones oscilan entre 16 y 86 puntos, donde las puntuaciones más bajas indican la vespertinidad y las más altas indican matutinidad (192).

### 3.5.3.3. Ritmo circadiano de temperatura periférica y de actividad motora

Para los participantes del estudio B (**Tabla 3**), se realizó la evaluación del ritmo circadiano de temperatura y se realizó mediante el dispositivo de pulsera Kronowise V3 (Kronohealth, SL, Universidad de Murcia, Murcia, España) que fue colocado en la mano no dominante del participante durante 7 días (**Figura 6**). Este dispositivo permite recoger cada minuto la temperatura periférica mediante un sensor de temperatura (Thermochron iButton, DS1921H, Maxim, San José CA, EE.UU) y la actividad motora mediante un acelerómetro (G Acceleration Data Logger, UA-004-64, Onset Computer y Bourne, MA, EE. UU.). La actividad se calculó como grados de cambio en los ejes X, Y y Z (143).



**Figura 6.** Dispositivo de pulsera KronoWise (Kronohealth, SL, Universidad de Murcia, Murcia, España).

Para minimizar la influencia de las temperaturas ambientales en la temperatura periférica, los datos se registraron entre octubre y mayo, donde las temperaturas ambientales oscilan entre 8°C y 20°C. Posteriormente, la información almacenada en ambos sensores fue transferida a través de un adaptador proporcionado por los fabricantes a un ordenador personal mediante el software Kronowizard (Kronohealth, SL, Universidad de Murcia, Murcia, España).

#### **3.5.4. Evaluación de las variables bioquímicas**

Todos los participantes se sometieron antes de la cirugía y en las visitas pautadas del post-operatorio (**Tablas 2 y 3**) a una extracción de sangre venosa después de un ayuno nocturno en el Servicio de Extracciones del Laboratorio de Bioquímica y Análisis Clínicos del HUSC, donde fueron analizadas. Las variables bioquímicas fueron: glucosa, colesterol total, colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad), colesterol HDL, triglicéridos, hemoglobina glicosilada, péptido C y leptina.

#### **3.5.5. Evaluación de la actividad física**

La evaluación de la actividad física se llevó a cabo mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ) (193) siguiendo el protocolo de toma de muestras (**Tablas 2 y 3**). Este cuestionario evalúa la actividad física durante los últimos siete días y la puntuación total refleja la intensidad y el tiempo de actividad expresado como equivalentes metabólicos de trabajo (MET) en minutos por semana. Dependiendo de la cantidad de METs, el nivel de actividad física se clasificó como:

- Nivel de actividad físico bajo: METs <600
- Nivel de actividad física moderado: METs 600 – 3000
- Nivel de actividad física vigoroso: METs > 3000.

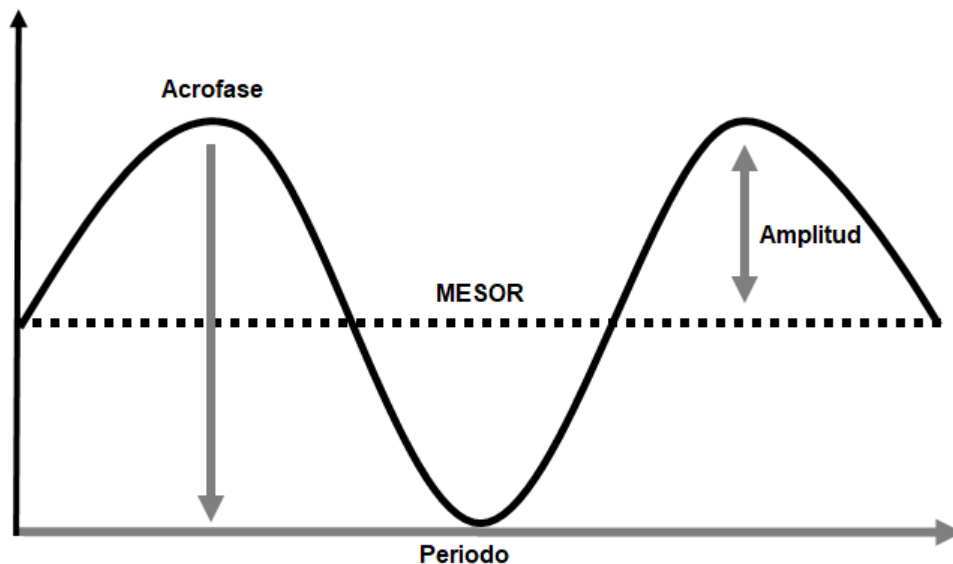
### **3.6. Análisis de datos**

#### **3.6.1. Análisis del ritmo circadiano de temperatura y de actividad**

Los datos de temperatura periférica y de actividad motora se analizaron mediante “El Temps” (v293) (A. Díez, Universidad de Barcelona, [www.el-temps.com](http://www.el-temps.com)), que es un paquete integrado para análisis cronobiológicos. En primer

lugar, los datos se ajustaron a una curva sinusoidal de 24 horas, donde se calcularon las siguientes variables (**Figura 7**):

- MESOR: Promedio de todos los valores obtenidos en un periodo de 24h.
- Amplitud: Diferencia entre el valor máximo (o mínimo) y el MESOR.
- Acrofase: tiempo (hora local) en el que la variable alcanza el valor máximo del ritmo.



**Figura 7.** Representación de las variables circadianas que se calculan a partir del ajuste de los datos a una función sinusoidal (142).

Asimismo se realizó un análisis no paramétrico (143) para calcular las siguientes variables:

- Porcentaje de varianza (PV): Cuantifica el porcentaje de varianza explicada por el ritmo de 24h y puede usarse como un indicador de la estabilidad del ritmo circadiano. Sus valores oscilan del 0 al 100, donde cuanto mayor es el valor, mayor será la estabilidad del ritmo.
- Variabilidad intradiaria (IV): Cuantifica la fragmentación del ritmo circadiano. Una alta variabilidad intradiaria indica transiciones múltiples entre periodos de descanso y actividad. Sus valores oscilan entre 0 y 2, donde los valores cercanos a 2 indican mayor fragmentación o ruido gaussiano.
- Rayleigh test: Proporciona un vector  $r$  con su origen en el centro de un círculo de radio 1. El vector  $r$  (entre 0 y 1) es proporcional al grado de homogeneidad

de fase durante el periodo analizado y puede considerarse una medida de la estabilidad de fase del ritmo durante los días sucesivos.

- Amplitud relativa (RA): La diferencia entre el valor máximo (M) y el mínimo (M), dividido por la suma de M y L.

Además, se calculó el promedio de las 5h de temperatura periférica máxima (M5) y el promedio de las 10h de temperatura periférica mínima (L10) y, en el caso de la actividad motora, se calculó el promedio de las 10h de máxima actividad (M10) y el promedio de las 5h de mínima actividad (L5) (143).

Finalmente, se realizó un análisis de Fourier para los ritmos de temperatura y de actividad motora, obteniendo el contenido de fase y potencia de los dos primeros armónicos de los espectros (P1 y P2 respectivamente). En este caso, cuanto mayor es el contenido de potencia de cada armónico, mayor será su relevancia para definir el patrón diario.

### **3.7. Análisis estadístico**

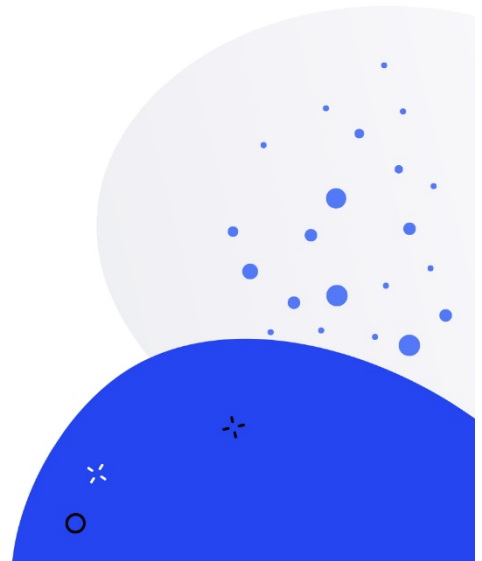
La distribución normal de todas las variables se confirmó mediante histogramas y gráficas Q-Q. Las características descriptivas se expresan como media y desviación estándar (media  $\pm$  DE) para las variables continuas y porcentajes para los datos categóricos. Las asociaciones entre variables dependientes e independientes se estudiaron utilizando correlaciones parciales, modelos de regresión lineal general (GLM) y modelos de regresión lineal y no lineal ("restricted cubic spline"). Todos los análisis ajustados por covariables. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software informático estadístico SPSS, versión 25.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, EE. UU.) y la significancia estadística se consideró cuando  $p < 0,05$ .







# Resultados





## IV. RESULTADOS

### 4.1. Publicación 1

#### **“Late bedtime associates with lower weight loss in patients with severe obesity after sleeve gastrectomy”**

Cristina Barnadas-Solé, María Fernanda Zerón-Ruggerio, Álvaro Hernández, Javier Foncillas-Corvinos, Trinitat Cambras y Maria Izquierdo-Pulido.

Enviado en Octubre, 2019 al International Journal of Obesity (en revisión; última revisión Diciembre, 2020) (Identificador: 2019IJO01381RRRR)

---

#### **Resumen**

La cirugía bariátrica es un tratamiento efectivo para la obesidad grave que genera una pérdida de peso sostenida, una mejor calidad de vida y la remisión de diversas comorbilidades relacionadas con la obesidad. Entre los diferentes procedimientos de cirugía bariátrica, el segundo más realizado, a nivel mundial, es la gastrectomía vertical laparoscópica. La mayoría de pacientes experimentan resultados de pérdida de peso posquirúrgicos exitosos después de un año de cirugía. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes muestran una pérdida de peso insuficiente, o incluso una recuperación de peso gradual junto con el regreso de las comorbilidades médicas asociadas. Múltiples factores parecen estar involucrados en la variabilidad de la pérdida de peso y de los resultados a largo plazo después de la cirugía bariátrica.

En esta línea, investigaciones previas realizadas por nuestro grupo de investigación demostraron que variables circadianas como la hora de comer y el cronotipo, estaban relacionadas con la evolución de la pérdida de peso tras seis años de la cirugía bariátrica. En concreto, se observó que comer después de las 15:00 y la vespertinidad estaban asociados con una menor pérdida de peso después de la intervención quirúrgica. En relación al sueño y su impacto sobre la pérdida de peso tras la cirugía bariátrica, un estudio mostró que la mala calidad del sueño también puede influir negativamente en la pérdida de peso. Sin embargo, hasta donde

sabemos, aún no se ha estudiado el impacto de los horarios de sueño y su duración sobre la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica.

El **objetivo** de este trabajo ha sido evaluar si variables del sueño como la hora de acostarse, la hora de despertarse y la duración del sueño, se asocian con la evolución de la pérdida de peso tras la gastrectomía vertical laparoscópica en una cohorte de pacientes con obesidad grave. Así, se estudiaron 252 pacientes con obesidad grave (75,7% mujeres; edad [media  $\pm$  DE] 47,7  $\pm$  10,8 años; IMC 44,2  $\pm$  5,9 kg/m<sup>2</sup>) que cumplían los criterios de inclusión de cirugía bariátrica. En estos participantes se evaluaron variables antropométricas, dietéticas (ingesta dietética y hora de las comidas), circadianas (sueño y cronotipo), parámetros bioquímicos y nivel actividad física. Los datos se recogieron antes y después de un año de la cirugía.

Los resultados mostraron que un año después la cirugía, por cada hora que se acostaban más tarde los pacientes perdían menos peso (-2,23% EWL [IC 95%: -3,37; -0,70;  $p = 0,005$ ]), mientras que ni la hora de despertar, ni la duración del sueño se asociaron con el %EWL. Tras demostrar la relación entre la hora de irse a dormir y la pérdida de peso, los participantes se clasificaron en dos grupos según el umbral de la hora de inicio de sueño (antes de las 24:00h, “los que se acostaban pronto”, o después de las 24:00h, “los que se acostaban tarde”). Las diferencias en la pérdida de peso, en la ingesta dietética (energía y nutrientes), en la hora de las comidas y en el nivel de actividad física fueron estudiadas entre los dos grupos. Así, se comprobó que los pacientes que se iban a dormir tarde perdían menos peso (-5,64% de EWL [IC 95%: -10,11; -1,17];  $p = 0,014$ ) en comparación con los que se iban a dormir temprano. Además, los que se acostaban tarde mostraron una mayor ingesta energética entre las 21:00 y la hora de irse a dormir (un 18,1% en comparación con un 9,4% de los que se iban a dormir pronto) [95% CI: 4,87; 12,46];  $p < 0,001$ ).

La principal conclusión del estudio es que acostarse tarde se asocia con una menor pérdida de peso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica tras un año de

seguimiento. Además, los sujetos que se iban a dormir tarde consumían más calorías entre las 21:00h y la hora de acostarse. Los resultados de este trabajo refuerzan la importancia de conocer los horarios de irse a dormir en pacientes que van a ser sometidos a cirugía bariátrica, dado que unos horarios tempranos así como una correcta distribución de la ingesta energética podría aumentar el éxito del proceso quirúrgico. Por tanto, hábitos como acostarse temprano y/o cenar temprano serían relevantes como parte de los cambios en el estilo de vida que un paciente debería adoptar después de la cirugía.

**Late bedtime associates with lower weight loss in patients with severe obesity after sleeve gastrectomy.**

Cristina Barnadas-Solé<sup>1,2#</sup>, Maria Fernanda Zerón-Rugiero<sup>3,4#</sup>, Álvaro Hernández<sup>5,6</sup>, Javier Foncillas-Corvinos<sup>1,2</sup>, Trinitat Cambras<sup>7</sup>, Maria Izquierdo-Pulido<sup>3,4,6\*</sup>.

<sup>1</sup>Clínica Sagrada Família, Barcelona, Spain; <sup>2</sup>Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona, Spain. <sup>3</sup>Department of Nutrition, Food Science and Gastronomy, School of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>4</sup>INSA-UB, Nutrition and Food Safety Research Institute, Barcelona, Spain. <sup>5</sup>August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain. <sup>6</sup>Consortio CIBER, M.P. Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. <sup>7</sup>Department of Biochemistry and Physiology, School of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona, Barcelona, Spain. #both authors contributed equally \*Corresponding author.

**Corresponding autor:** Dr. Maria Izquierdo-Pulido. Campus de l'Alimentació. Recinte Torribera. Av. Prat de la Riba, 171 – Edifici Verdaguer, Santa Coloma de Gramenet, Barcelona, 08921, Spain. E-mail: maria\_izquierdo@ub.edu; Phone number: (+34) 934037293.

**Conflict of interest statement:** The authors declare no conflicts of interest.

**Author contributions:** CB and MIP designed the study; CB and JFC acquired the data; CB, MFZR, AH and MIP analysed the data; CB, MFZR and MIP wrote the first draft; MFZR, AH, TC and MIP revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Running title:** Bedtime and weight loss after sleeve gastrectomy.

**Acknowledgements:** MFZR was supported by a scholarship from the 'Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología' CONACYT from Mexico. AH was supported by a Sara Borrell post-doctoral contract (CD17/00122) granted by the Instituto de Salud Carlos III (Spain).

## **Abstract**

### **Background**

Previous research has shown that sleep can play a role in obesity and weight loss. However, the association of sleep with weight loss in patients with severe obesity after bariatric surgery remains unexplored. We aimed to evaluate the role of sleep in weight loss evolution in a cohort of patients who underwent sleeve gastrectomy.

### **Methods**

A cohort of 252 patients with severe obesity (75.7% women; age [mean±SD] 47.7±10.8 years; BMI 44.2±5.9 kg/m<sup>2</sup>) was followed for one year after surgery. Anthropometric, biochemical, physical activity, sleep variables (bedtime, wakeup time and sleep duration) and dietary intake were collected pre- and post-surgery (1 year). Linear and non-linear regression models were used to examine the associations between sleep variables and weight loss. Participants were grouped into 'early' and 'late' sleepers according to a bedtime threshold (before or after 24:00h) and the differences in weight loss, physical activity, meal timing, and dietary intake between groups were studied.

### **Results**

1-hour increments in bedtime were linearly associated with 2.23% less weight loss (95%CI: -3.37; -0.70; p=0.005) one year after the sleeve gastrectomy. Late sleepers lost less weight (-5.64% of EWL [95%CI: -10.11; -1.17]; p=0.014) when compared to early sleepers and showed a higher energy intake after 21:00h (8.66% kcal from total energy intake [95% CI: 4.87; 12.46]; p<0.001).

### **Conclusions**

Late bedtime is associated with less success of weight loss after one year of sleeve gastrectomy. Late sleepers consumed more calories closer to bedtime. Our results highlight the relevance of considering recommendations on bedtime and meal timing for patients after bariatric surgery.

**Keywords:** bariatric surgery, obesity, sleep, bedtime, weight loss evolution.



## **Introduction**

Obesity is one of the most important public health problems worldwide (1). Bariatric surgery for severe obesity is an effective treatment that results in sustained weight loss, a better quality of life, and the remission of many obesity-related conditions (2). Among the different bariatric surgery procedures, the second most performed procedure worldwide (32.6% of the total in 2018) is laparoscopic sleeve gastrectomy, a restrictive surgery in which 80% of the body of the stomach is resected (3).

However, there is substantial heterogeneity in weight loss trajectories after bariatric surgery (4,5). In this regard, most individuals experience successful post-surgical weight loss outcomes, commonly defined as  $\geq 50\%$  of excess weight loss (%EWL) after one year of surgery. However, up to 30% of the patients show an unsuccessful weight loss, or even have a gradual weight regain along with the return of associated medical comorbidities (4).

Multiple factors seem to be involved in the variability of weight loss and long-term outcomes after bariatric surgery and many of them are still unknown (5,6). Among them, post-operative dietary, chronobiological, and behavioural modifications are essential (7). In this context, previous research done by our group showed that the timing of food intake and the chronotype are related to weight loss effectiveness after bariatric surgery (having lunch late and presenting an evening chronotype were associated with less weight loss) (8,9). Additionally, poor sleep quality negatively modulated immediate and sustained weight loss following bariatric surgery (10). Nevertheless, there is currently no evidence that sleep timing can be associated with weight loss in patients with severe obesity submitted to any bariatric surgery procedure. Thus, the aim of our study was to evaluate whether sleep variables such as bedtime, wakeup time and sleep duration, were associated with weight loss evolution following laparoscopic sleeve gastrectomy in a cohort of patients with severe obesity.

## **Materials and methods**

### ***Participants***

This prospective longitudinal study included patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy at the Hospital Universitari Sagrat Cor (HUSC) of Barcelona (Spain) from 2016 to 2017. From all the participants, anthropometric measures, sleep variables, dietary intake, physical activity and biochemical parameters were collected pre-surgery and post-surgery. Eligibility criteria were: age  $\geq 18$  years, first-time bariatric surgery, a BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with two or more health risk factors (high blood pressure or diabetes) and morbid obesity evolution of  $\geq 5$  years, with failure of previous programs of weight loss, non-alcoholic, non-drug-dependent and without serious psychiatric illness. Based on these criteria, a total of 308 individuals were eligible, all of whom provided written informed consent and agreed to participate. The diagram of participants flow is shown in **Figure S1**.

Detailed information about the laparoscopic sleeve gastrectomy technique performed at HUSC is described elsewhere (11). Participants were visited 1, 3, 6, 9 and 12 months after surgery. All participants attended both group and individual sessions, which included nutritional counselling according to the current guidelines for bariatric patients (12). Participants were taught to comply with different phases of feeding: i) participants took a liquid diet with nutritional supplements in the first month, ii) pureed food and supplements were introduced in the second and third months, and iii) a solid regular diet was introduced in the fourth or fifth month (11).

### ***Ethical statement***

The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the Declaration of Human Studies of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the HUSC (2015/47-NUT-HSC) and by the Ethics Committee of the University of Barcelona (IRB00003099). Written informed consent was obtained from all study participants. Patient data were coded to maintain anonymity.

## **Measurements**

### **Anthropometric measurements**

Pre-surgery and on each study visit (1st, 3rd, 6th, 9th and 12th after the surgery), participants were weighed wearing light clothes (without shoes) to the nearest 0.1 kg (SECA 703 scale, Seca, Hamburg, Germany). Height was determined using a fixed wall stadiometer (SECA 217, Seca, Hamburg, Germany) to the nearest 0.1 cm, in standing position. Body mass index (BMI) was calculated as weight (kg) divided by height (m<sup>2</sup>). Waist circumference, at the level of the umbilicus, and hip circumference, at the widest point between trochanters were measured with a standard flexible and inelastic measuring tape to the nearest 0.1cm. Excess body weight was calculated based on a reference body weight (ideal weight) of a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>. Postoperative weight loss was expressed as a percentage of excess weight loss (%EWL) following the formula: %EWL  $[100 \times [(Initial\ weight) - (Post-operative\ weight)] / [(Initial\ weight) - (Ideal\ weight)]]$ .

### **Weight loss classification criteria**

The weight loss evolution after surgery was classified as follows: Patients with EWL>50% at nadir and throughout subsequent follow-up were considered as good weight-loss-responders while patients with EWL<50% at nadir weight and up to the end of follow-up were considered as poor weight-loss-responders (13).

### **Sleep variables**

Participants self-reported habitual bedtime (question: 'during the week: At what time do you usually go to bed?') and wakeup time (question: 'during the week: At what time do you usually wake up?') before and one year after surgery. Sleep duration was calculated as the difference between bedtime and wakeup time.

### **Dietary intake and meal timing**

Dietary intake was assessed on each study visit through a 3-days dietary record (including a non-working day). Participants were taught by a nutritionist to record the type of food, the portion size, the location of the meal (i.e. home, or restaurant), and the time in which it was consumed. Daily intakes of energy and nutrients were

calculated using PCN Pro 1.0 (14,15). Eating duration was calculated in hours as the length between the first and the last caloric event (16).

### ***Daily time windows***

Based on the reported bedtime and wakeup time, and following Xiao et al (17), the dietary intake during the waking period was divided into three daily time windows: “morning window” (food intake from wakeup to 14:30h), “afternoon-evening window” (food intake from 14:30h to 21:00h) and “late-night window” (food intake from 21:00h to bedtime). These daily time windows were defined using the wakeup time and median splits of lunch (14:30h) and dinner (21:00h) timing as reference points.

### ***Physical Activity***

We assessed physical activity during the last seven days by a validated International Physical Activity Questionnaire (18), administered before and one year after surgery. A total activity score that reflects intensity and time is calculated as Metabolic Equivalents of Task (METs) per minutes/week. Physical activity levels were classified as follows: “low” (METs <600 METs), “moderate” (METs 600 – 3000), and “vigorous” (METs >3000).

### ***Chronotype***

Participants completed the 19-item Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) before and one year after surgery. MEQ is a way of characterizing individuals based on individual differences of wake/sleep patterns and the time of the day when people report to perform best. The scores range from 16 to 86 points, where lower scores indicate eveningness and higher scores indicate morningness (19).

### ***Biochemical analyses***

Fasting venous blood samples were collected before and after one year of surgery, kept and analysed in the chemical laboratory of the HUSC in accordance with routine laboratory procedures. In detail, glucose was determined with the glucose oxidase method. Plasma concentrations of triglycerides, total cholesterol and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were determined with commercial kits (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Low-density lipoprotein (LDL)

cholesterol was determined by the Friedewald formula. Finally, glycosylated haemoglobin and C-peptide values were determined by immunoassays.

### ***Statistical analyses***

Normality was confirmed in all variables by histograms and Q-Q plots. Continuous data are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) unless stated otherwise and categorical variables as percentages. Changes in weight, adiposity, biochemical, physical activity, and sleep related variables after one year of surgery were analysed with paired t-tests (continuous variables) or McNemar-Bowker's test (categorical variables).

First, we explored the association of bedtime, wakeup time, and sleep duration with %EWL 12 months after the sleeve gastrectomy procedure using linear regression analyses. In all cases, we tested all the necessary conditions for the use of linear models prior their performance. In those variables significantly associated with %EWL in the previous analysis (bedtime), we analysed whether there was a differential time-dependent effect on EWL by repeated measurement mixed models and whether the association with EWL was non-linear by restricted cubic splines.

Regarding the mixed models, we first defined deciles according to %EWL at all study visits and classified volunteers into quartiles depending on their bedtime. We did not directly analyze time-dependent fluctuations in EWL because it did not follow a linear distribution (weight loss was markedly concentrated in the first follow-up visits, presenting a temporal distribution with a hyperbolic shape). Then, we assessed time effects (continuous monthly change in the overall study population) and between-group changes (difference in the EWL decile distribution over time in the volunteers in the second, third, and fourth quartile according to bedtime, relative to the first quartile –reference group–). Analyses were adjusted for age and sex (we avoided covariates collected in the 12-month visit to avoid the exclusion of volunteers lost in follow-up) and fitted using the “lme4” package (20) in R Software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). In the cubic spline analyses assessing the non-linear relationship between bedtime and 12-month %EWL, we set the reference cut-point at the minimum observed value of the

bedtime (20:00h) and adjusted for age, sex, and physical activity and energy intake. Splines were fitted and plotted using the “glm’ package (21) in R Software.

Participants were subsequently grouped into ‘early’ and ‘late’ sleepers according to a bedtime threshold (before or after 24:00h, which comes from the findings observed in mixed models and cubic spline analyses). We first tested differences in weight loss, adiposity parameters, physical activity, meal timing, and energy and nutrient intake between early and late sleepers using general linear regression models. We also conducted a logistic regression analysis to examine whether there were more odds to be a good or poor responder to the weight loss intervention in late sleepers relative to early sleepers. We finally used multiple mediation analyses to test whether the total energy intake and the percentage of energy consumed at the different daily time windows (morning, afternoon-evening, and late-night) were mediators of the association between bedtime and %EWL (**Figure S2**). Full mediation would be claimed if i) the exposure is correlated with the outcome; ii) the exposure is correlated with the mediator; iii) the mediator is correlated with the outcome; and iv) the association of the exposure with the outcome adjusting for the mediator is sufficiently close to zero (the mediator mediates the exposure-outcome relationship). Partial mediation would be claimed if the first three steps (i, ii, iii) are fulfilled, but not iv; and no mediation would be claimed if steps ii, iii and iv are not accomplished (22,23).

General linear models, logistic regressions, and mediation analyses were adjusted for age, gender, physical activity and energy intake, except when one of these covariates was being tested as outcome, and were conducted in SPSS version 25.0 (IBM SPSS Statistics). Mediation analyses were performed with all mediators entered at the same time, using the PROCESS macro (24) version 3.3 for SPSS. A two-tailed P-value of <0.05 was considered significant.

## Results

### ***Study population***

This longitudinal study included a cohort of two hundred and fifty-two patients with severe obesity (75.7% women; age  $47.7 \pm 10.8$  years; BMI  $44.2 \pm 5.9$  kg/m<sup>2</sup>). Of the 328 original potential eligible participants, 20 (6%) were excluded because they did not meet inclusion criteria, declined to participate in the study or for other reasons (**Figure S1**). In addition, 56 participants (18.8%) were excluded because either they did not attend follow-up visits or declined to complete the study. Participants lost to follow-up were younger and a third of them were men (**Table S1**).

As expected, one year after the sleeve gastrectomy, adiposity parameters decreased significantly ( $p < 0.001$ , all variables), as well as glucose levels ( $p < 0.001$ ) and triglyceride concentrations ( $p = 0.004$ ) (**Table 1**). In addition, while physical activity increased significantly ( $p < 0.001$ ), we did not observe any changes in bedtime, wakeup time, and sleep duration after one year of the surgery.

According to the success criteria of surgery ( $>50\%$ EWL), 85.4% of the participants were classified as good weight-loss-responders, while 14.6% were classified as poor weight-loss-responders ( $<50\%$ EWL) after one year of the surgery. Poor weight-loss-responders reached their maximum weight loss, on average, at the ninth month, while good weight-loss-responders, on average, reached the maximum weight loss at the twelfth month. However, no significant differences were found between good and poor weight-loss-responders for total energy intake (kcal/day:  $1395 \pm 290$  vs  $1480 \pm 352$ ;  $p = 0.110$ ) nor for macronutrient intake (% of energy from proteins/day:  $21.3 \pm 5.6$  vs  $21.1 \pm 6.5$ ,  $p = 0.737$ ; % of energy from lipids/day:  $44.0 \pm 5.3$  vs  $45.1 \pm 6.7$ ,  $p = 0.359$ ; % of energy from carbohydrates/day:  $34.5 \pm 6.5$  vs  $33.6 \pm 8.6$ ,  $p = 0.633$ ), after adjusting for gender, age and physical activity.

### ***Sleep timing and weight loss***

No linear associations were found between 12-month %EWL and sleep duration ( $p = 0.301$ ) or with wakeup time ( $p = 0.155$ ). In contrast, 1-hour increment in bedtime was related to 2.23% less EWL [95%CI: -3.37; -0.70];  $p = 0.005$ ). Non-linear analyses revealed that going to bed after 24:00h was significantly associated with a lower 12-

month %EWL (**Figure 1**). Finally, although we did not find a significant time-dependent effect on weight loss throughout visits (participants tended to remain in the same weight loss category over time), going to bed later than 00.30h (relative to an earlier bedtime, before 23.00h) was associated with a significant trend to lose less weight throughout the study, and a similar relationship was suggested for participants going to bed between 23.30 and 00.30h (**Table 2**).

### ***Bedtime categories and weight loss***

According to the previous results, we categorized participants as “early sleepers” (bedtime <24:00h) or “late sleepers” (bedtime >24:00h). Late sleepers did not show significant differences in terms of age ( $p=0.941$ ), gender ( $p=0.532$ ), levels of physical activity ( $p=0.998$ ), and energy intake relative to early sleepers ( $p=0.296$ ). However, late sleepers lost less weight 6, 9, and 12 months after the sleeve gastrectomy surgery (**Figure 2**) and they were associated with higher odds of being a poor weight-loss-responder (OR=2.84 [95%CI 1.22; 6.08];  $p=0.007$ ). Particularly, 12 months after the intervention, EWL was 5.64% lower ([95% CI: -10.11; -1.17];  $p=0.014$ ) in late sleepers compared to early sleepers (**Table 3**). Furthermore, their BMI was 1.79 kg/m<sup>2</sup> higher ([95% CI: 0.48; 3.11];  $p=0.008$ ), their waist circumference was 6.32 cm greater ([95% CI: 2.61; 10.03];  $p=0.001$ ), and their hip circumference was 3.67 cm higher ([95% CI: 0.46; 6.89];  $p=0.025$ ) (**Table 3**).

Additionally, late sleepers were more evening-oriented and slept one hour less (even though they woke up later), had breakfast and dinner later, and showed a longer eating duration (**Table 3**). As mentioned before, no differences were found in energy or macronutrient consumption between late and early sleepers. However, they showed differences in the distribution of energy intake throughout the day. Late sleepers ingested less calories in the morning (6.01% less energy; [95% CI: -10.12; -1.91];  $p=0.004$ ) and in the afternoon-evening windows (7.02% less energy [95% CI: -12.71; -1.33];  $p=0.016$ ) but their calorie intake was greater at night (8.66% more energy [95% CI: 4.87; 12.46];  $p<0.001$ ) (**Table 3**). Despite these differences, total energy consumption and calorie distribution throughout the day had no mediation effects on the association between bedtime and the %EWL (**Table S2**).



## Discussion

In our study, we found that bedtime was significantly associated with weight loss. Accordingly, the later the patients went to bed, the less weight they lost one year after surgery. Weight loss was significantly lower (-5.64% EWL) when bedtime was after 24:00h. The difference in weight loss evolution between early and late sleepers was not explained by differences in caloric and macronutrient intake when taken globally. However, when analysing the energy intake according to daily time windows, differences in caloric intake were observed. While late sleepers showed a higher caloric intake in the late-night window (8.66% kcal from total energy intake), early sleepers ingested more calories during the morning and afternoon-evening windows.

As far as we are aware, this is the first study to demonstrate that late bedtime is associated with weight loss evolution after bariatric surgery. Consistently, our data showed that one year after surgery, BMI was 1.79 kg/m<sup>2</sup> higher in late sleepers compared to early sleepers. It is established that late bedtime is related to weight gain (25,26). Several mechanisms have been pointed out in which late bedtime may affect weight, including sleep restriction and circadian misalignment (25,27,28). In general population, late bedtime is associated with a mild kind of misalignment known as social jet lag (29). The latter is supposed to arise from the accumulated sleep debt in workdays and is linked to obesity and metabolic dysfunction among adults (28,30–32). In our study, late sleepers had one hour less sleep compared to early sleepers, which suggests that short sleep duration and circadian misalignment could be behind the association found between late bedtime and a higher BMI one year after surgery.

Notably, the progression of weight loss between early and late sleepers differed significantly from the sixth month after the sleeve gastrectomy and until the last follow-up. This suggests that during the first months, when caloric intake and meal timing were quite controlled, behaviour-related characteristics, such as bedtime early or late, might not be so relevant. However, when patients were instructed to follow a regular diet, the behavioural characteristics could become more relevant and influential in the evolution of weight loss. In this regard, Zuraikat et al (10) stated

that sleep could play a role in immediate and sustained weight loss after bariatric surgery.

In light of the importance of sleep for metabolic health, we evaluated the role of sleep in dietary intake and weight loss. Interestingly, participants who had later bedtime consumed 8.66% more calories during the late-night window, when compared to early sleepers. Baron et al (25) observed that late sleepers had a shorter sleep duration, later wakeup and meal times. Additionally, late sleepers consumed more calories at dinner and after 20:00h, which is consistent with our findings. Although this population differs from ours, the authors concluded that caloric intake after 20:00h may increase the risk of obesity, regardless of bedtime and sleep duration (25).

Several clinical trials have been conducted on the relationship between the timing of energy intake and weight loss in patients with severe obesity, showing that eating a greater amount of energy earlier in the day may be helpful for weight management (33–36). A low-calorie diet with a higher percentage of calories in the first part of the day could improve weight loss, with the effect occurring early in treatment and maintained over time. Observational studies brought similar conclusions: high energy intake at dinner is related to several indicators of obesity (37–39). However, the findings are controversial, as suggested by recent systematic reviews and meta-analyses, indicating certain methodological limitations (40–43).

One of the main limitations when studying the role of the timing of food intake and obesity is the lack of a consistent approach to define meal timing (43). To address this limitation, Xiao et al (17) defined meal timing considering daily time windows relative to sleep timing, as a proxy for the circadian time of food intake. In our study, we followed a similar approach to understand the association between sleep time and weight loss evolution. Accordingly, we observed significant differences in the distribution of daily energy intake in afternoon-evening and late-night windows. Late sleepers, showed a lower caloric intake in the morning (-6.01% kcal from total energy intake) and in the afternoon-evening windows (-7.02 kcal from total energy intake), while they showed a higher caloric intake in the late-night window, when

compared to early sleepers. In agreement, Xiao et al (17) reported that a higher percentage consumed in the late-night window, within 2 hours before bedtime, was associated with an 80% increase in the odds of developing overweight or obesity. Additionally, the authors pointed out that higher dietary intake during the morning window was associated with a lower BMI. Therefore, the difference observed in the distribution of energy intake could explain the differences in the evolution of weight loss between both groups.

Interestingly, McHill et al (44) provided evidence that food intake during the circadian evening and/or night played an important role in body composition, independently of traditional factors such as the amount of food. Accordingly, the consumption of a high proportion of the total daily calories close to melatonin onset, a circadian phase marker, was associated with a higher percentage of fat mass (44), which strengthens the observations that restricting eating to typical waking hours decreases weight. The authors pointed out that eating close to, or after, melatonin onset could decrease the thermic effect of food, which could contribute to a positive energy balance and to increase body fat and weight gain over time (44,45). Another consequence of eating closer to melatonin onset would be a reduced insulin production in response to a meal, which would worsen glucose tolerance (46,47). In our study, we hypothesize that not only late sleepers consumed more calories in the late-night window, but also they ingested them closer to the biological night than early sleepers.

Moreover, it should be noted that short sleep per se may not directly contribute to weight gain, but when sleep is shortened due to late bedtime, the opportunity to eat may increase (44). It is noteworthy that late bedtime is associated with a longer eating duration (48). Consistently, our data revealed that late sleepers showed a longer eating duration than early sleepers. According to Panda and colleagues, food intake within a consistent 8-12h interval favours the restoration of the diurnal rhythm of feeding/fasting and appears to maintain optimal nutrient utilization (47). Furthermore, spreading the time of caloric intake is known to dampen diurnal rhythms, especially in liver, which play an important role in glucose and lipid metabolism.

Regarding chronotype, in previous work (9), we showed that bariatric surgery was less effective for weight loss in “evening-type” patients. In agreement, our results showed that late sleepers were more evening-oriented. Several studies have reported that evening-type individuals have a less healthy lifestyle than morning-type subjects, including later meal timings (9,17,26,49). Interestingly, we showed that late sleepers, on average, had breakfast and dinner later than early sleepers (~39 min for breakfast and ~24 min for dinner).

Our study has certain limitations, starting with the use of self-reported questionnaires which are prone to underreporting and the observational nature of the study that prevents us of finding causation. We also acknowledge that our population of patients with severe obesity may not be representative of the entire population since the male participant proportion was small. In addition, the 18% dropout rate could limit the overall generalizability of our results, since it may have impacted our ability to detect differences between groups for outcome measurements (50). It is important to consider that participants who dropped out of the study were younger and a there was a higher proportion of men. However, it is important to consider that the dropout rate in bariatric patients may be attributed to many factors, such as low weight loss rate (<10% EWL), feelings of failure, low motivation or lack of self-esteem (51,52).

Future studies should consider collecting other variables such as sleep quality, life stress, employment status, and the consumption of specific nutrients (specific fats, sugar or fibre) when studying the association between bedtime and the %EWL. We encourage further studies in order to unravel the mechanisms underlying the association found between sleep timing and weight loss evolution after bariatric surgery.

Together, our findings suggest that late bedtime is associated with lower weight loss after one year of surgery. Interestingly, late sleepers consumed more calories during the late-night window. Furthermore, going to bed after 24:00 (late sleepers) was associated with higher likelihood of being a poor weight-loss-responder. Our results highlight the relevance of considering sleep timing as part of the medical and

nutritional assessment, which would enable health professionals to provide lifestyle recommendations in favour of improving weight loss evolution after bariatric surgery. For example, early bedtimes and/or early dinners, would be relevant as a part of the lifestyle changes after the surgery.

## References

1. Bentham J, Di Cesare M, Bilano V, Bixby H, Zhou B, Stevens GA, et al. Worldwide trends in body mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390:2627–42.
2. Nguyen NT, Varela JE. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: State of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14:160–9.
3. Himpens J, Ramos A, Welbourn R, Dixon H, Kinsman R, Walton P. The 4th IFSO Global Registry Report 2018. Oxfordshire, United Kingdom; 2018.
4. Robinson A, Adler S, Stevens H, Darcy A, Morton J, Safer D. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year? *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:697–704.
5. Courcoulas A, Yanovski S, Bonds D, Eggerman T, Horlick M, Staten M. Long-term outcomes of bariatric surgery: a National Institutes of Health symposium. *JAMA Surg*. 2014;149:1323–1329.
6. Holsen LM, Davidson P, Cerit H, Hye T, Moondra P, Haimovici F, et al. Neural predictors of 12-month weight loss outcomes following bariatric surgery. *Int J Obes*. 2018;42:785–93.
7. Wallwork A, Tremblay L, Chi M, Sockalingam S. Exploring Partners' Experiences in Living with Patients Who Undergo Bariatric Surgery. *Obes Surg*. 2017;27:1973–81.
8. Ruíz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Scheer F, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr*. 2016;35:1308–14.
9. Ruíz-Lozano T, Vidal J, de Hollanda A, Canteras M, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects : interaction with CLOCK 3111T/C. *Int J Obes*. 2016;40:1550–7.

10. Zuraikat FM, Thomas E, Roeshot D, Gallagher D, St-Onge MP. Can Healthy Sleep Improve Long-Term Bariatric Surgery Outcomes? Results of a Pilot Study and Call for Further Research. *Obesity*. 2019;27:1769–71.
11. Martín E, Ruiz-Tovar J, Sánchez R. *Vía Clínica de Cirugía Bariátrica* 2017. Albacete, España; 2017.
12. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Timothy Garvey W, Hurley DL, Molly McMahon M, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Endocr Pract. 2013;19:337–72.
13. Figura A, Ahnis A, Stengel A, Hofmann T, Elbelt U, Ordemann J, et al. Determinants of Weight Loss following Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: The Role of Psychological Burden, Coping Style, and Motivation to Undergo Surgery. *J Obes*. 2015;2015.
14. Cantos D, Farran A PI. *PCN PRO*. Barcelona, Spain: Universitat de Barcelona; 2004.
15. Farran A, Zamora R CP. *Tablas de Composición de Alimentos del CESNID [CESNID food-composition tables]*. McGraw-Hil. Barcelona, Spain; 2004.
16. Mota MC, Silva C, Cristina L, Balieiro T, Gonçalves B, Fahmy W, et al. Association between social jetlag food consumption and meal times in patients with obesity-related chronic diseases. *PLoS One*. 2019;14:1–14.
17. Xiao Q, Garaulet M, Scheer FAJL. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obes*. 2019;43:1701-11.
18. Roman-Viñas B, Serra-Majem L, Hagströmer M, Ribas-Barba L, Sjöström M, Segura-Cardona R. International Physical Activity Questionnaire: Reliability and validity in a Spanish population. *Eur J Sport Sci*. 2010;10:297–304.
19. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4:97–110.
20. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *J Stat Softw*. 2015;67:1–48.

21. Hastie T. gam: Generalized Additive Models. R package version 1.14-4. 2017.
22. Kenny DA. Mediation [Internet]. 2018 [cited 2020 Apr 8]. Available from: <http://davidakenny.net/cm/mediate.htm#RR>
23. Mascha EJ, Dalton JE, Kurz A, Saager L. Understanding the mechanism: Mediation analysis in randomized and nonrandomized studies. *Anesth Analg*. 2013;117:980–94.
24. Hayes AJ. PROCESS Macro [Internet]. New York; 2018. Available from: [www.processmacro.org](http://www.processmacro.org)
25. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of Sleep Timing in Caloric Intake and BMI. *Obesity*. 2011;19:1374–81.
26. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, Jonge L De, et al. Evening Chronotype Is Associated with Changes in Eating Behavior, More Sleep Apnea, and Increased Stress Hormones in Short Sleeping Obese Individuals. *PLoS One*. 2013;8:e56519.
27. Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, et al. Circadian timing and alignment in healthy adults: Associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes*. 2017;41:203–9.
28. Roenneberg T, Allebrandt K V, Meroz M. Social Jetlag and Obesity. *Curr Biol*. 2012;23:737.
29. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag - A (self-) critical review. *Biology*. 2019;8:54.
30. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: Investigation in a cohort study. *Int J Obes*. 2015;39:842–8.
31. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social Jetlag, Chronotype, and Cardiometabolic Risk. 2015;100:4612–20.
32. Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, Fahmy WM, Crispim CA. Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses. *Sci Rep*. 2017;7:6358.
33. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High Caloric Intake at Breakfast vs. Dinner Differentially Influences Weight Loss of Overweight and Obese Women. *Obesity*. 2013;21:2504–12.

34. Lombardo M, Bellia A, Padua E, Annino G, Gublielmi V, D'Adamo M, et al. Morning meal more efficient for fat loss in a 3-month lifestyle intervention. *J Am Coll Nutr.* 2014;33:198–205.
35. Keim NL, Van Loan MD, Horn WF, Barbieri TF, Mayclin PL. Weight Loss is Greater with Consumption of Large Morning Meals and Fat-Free Mass Is Preserved with Large Evening Meals in Women on a Controlled Weight Reduction Regimen. *J Nutr.* 1997;127:75–82.
36. Madjd A, Taylor MA, Delavari A, Malekzadeh R, Macdonald IA, Farshchi HR. Beneficial effect of high energy intake at lunch rather than dinner on weight loss in healthy obese women in a weight-loss program: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2016;104:982–9.
37. Wang JB, Patterson RE, Ang A, Emond JA, Shetty N, Arab L. Timing of energy intake during the day is associated with the risk of obesity in adults. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27:255–62.
38. Baron KG, Reid KJ, Horn L Van, Zee PC. Contribution of evening macronutrient intake to total caloric intake and body mass index. *Appetite.* 2013;60:246–51.
39. Kutsuma A, Nakajima K, Suwa K. Potential Association between Breakfast Skipping and Concomitant Late-Night-Dinner Eating with Metabolic Syndrome and Proteinuria in the Japanese Population. *Sci.* 2014;2014:253581.
40. Fong M, Caterson ID, Madigan CD. Are large dinners associated with excess weight, and does eating a smaller dinner achieve greater weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2017;118:616–28.
41. Beccuti G, Monagheddu C, Evangelista A, Ciccone G, Broglio F, Soldati L, et al. Timing of food intake : Sounding the alarm about metabolic impairments ? A systematic review. *Pharmacol Res.* 2017;125:132–41.
42. McCrory MA, Shaw AC, Lee JA. Energy and nutrient timing for weight control. Does timing of ingestion matter? *Endocrinol Metab Clin NA.* 2016;45:689–718.
43. St-Onge MP, Ard J, Baskin ML, Chiuve SE, Johnson HM, Kris-Etherton P, et al. Meal Timing and Frequency: Implications for Cardiovascular Disease



- Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e96–121.
44. Mchill AW, Phillips AJK, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr*. 2017;106:1213–9.
  45. Morris CJ, Garcia JI, Myers S, Yang JN, Trienekens N, Scheer FA. The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in diet-induced thermogenesis. *Obesity*. 2015;23:2053–8.
  46. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr*. 2018;37:1133–40.
  47. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu Rev Nutr*. 2019;39:1–25.
  48. Gill S, Panda S. A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab*. 2015;22:789–98.
  49. Ross KM, Thomas JG, Wing RR. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med*. 2016;39:465–71.
  50. Headland ML, Clifton PM, Keogh JB. Impact of intermittent vs. continuous energy restriction on weight and cardiometabolic factors: a 12-month follow-up. *Int J Obes*. 2020;44:1236–42.
  51. Giacchetti-Vega M, Baquerizo-VonBerswordts P, Carbone-Moane C, Bernabé-Ortiz A. Abandono de la terapia nutricional y pérdida de peso en pacientes bariátricos: Cohorte retrospectiva en Lima, Perú. *Rev Esp Nutr Humana y Diet*. 2017;21:18–28.
  52. Michelini I, Falchi AG, Muggia C, Grecchi I, Montagna E, De Silvestri A, et al. Early dropout predictive factors in obesity treatment. *Nutr Res Pract*. 2014;8:94–102.

## Figure Legends

**Figure 1.** Restricted cubic spline model of the association between bedtime and weight loss after 1 year of surgery (expressed as %EWL). EWL: Excess of weight loss. Cubic spline model was adjusted for age, gender, energy intake and physical activity. The gray band indicates the [95%] confidence intervals for the regression line.

**Figure 2.** Evolution of weight loss expressed as percentage of excess of weight loss (%EWL) over one year after laparoscopic sleeve gastrectomy in early (before 24:00h) and late sleepers (after 24:00h). Values are expressed as mean and 95% CI. GLM was used to compare %EWL between early and late sleepers after adjusted for age, gender, physical activity and energy intake. \* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ .

Figure 1.

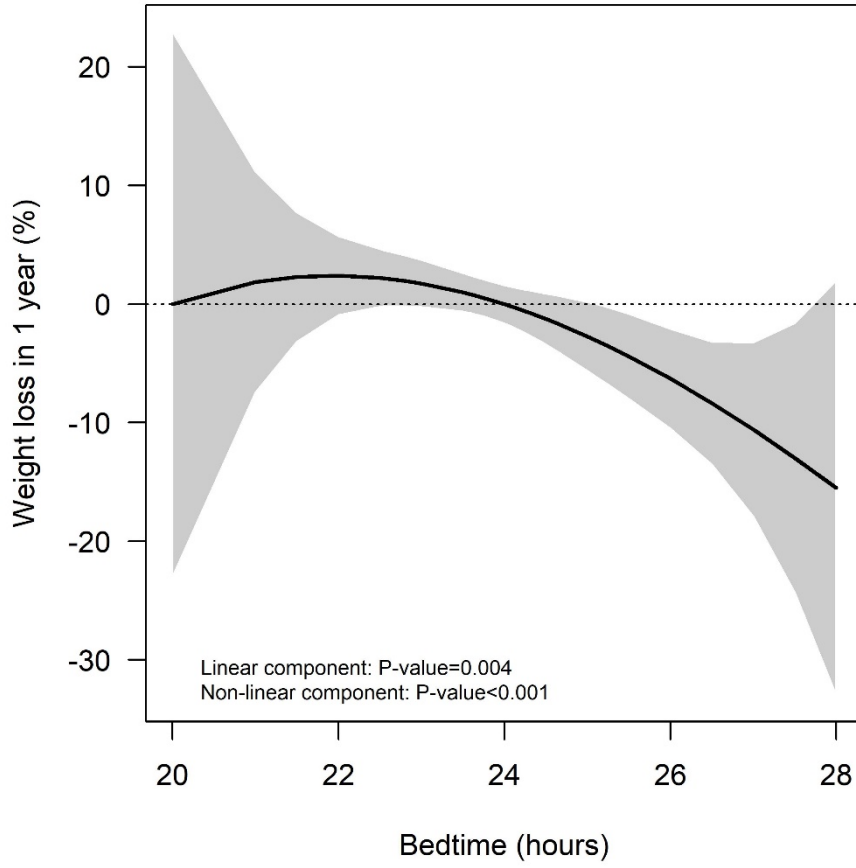
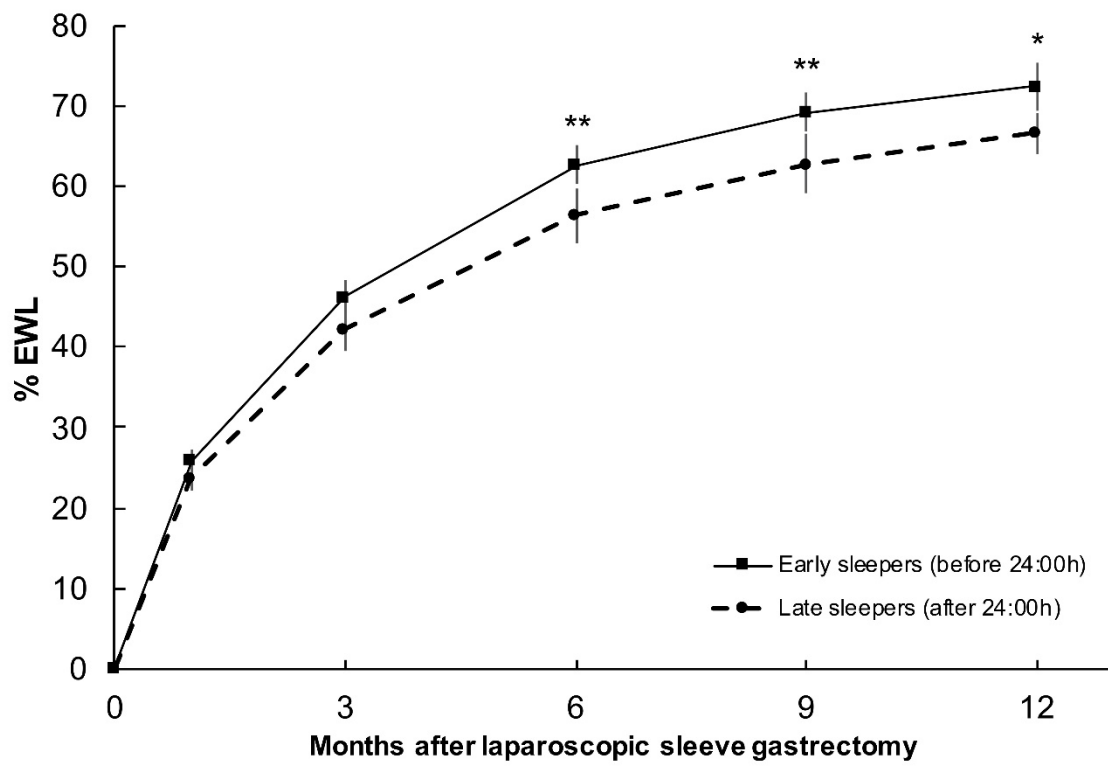


Figure 2.



**Table 1.** Adiposity and biochemical parameters, physical activity, and sleep variables before and after one year of the sleeve gastrectomy.

	<b>Pre-surgery</b>	<b>Post-surgery</b>	p-value <sup>a</sup>
n	252	252	
<b>Adiposity parameters</b>			
Weight, kg	118.3 (19.7)	81.1 (15.3)	<b>&lt;0.001</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	44.1 (5.9)	30.2 (4.8)	<b>&lt;0.001</b>
Waist circumference, cm	128.3 (13.5)	98.5 (13.5)	<b>&lt;0.001</b>
Hip circumference, cm	136.1 (13.0)	110.4 (11.2)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Biochemical parameters</b>			
Glucose, mg/dl	112.2 (20.5)	93.8 (16.6)	<b>&lt;0.001</b>
Cholesterol, mg/dl	194.3 (32.3)	187.7 (35.7)	0.480
LDL cholesterol, mg/dl	113.0 (25.8)	114.0 (33.9)	0.779
HDL cholesterol, mg/dl	52.4 (9.0)	54.1 (8.5)	0.460
Triglycerides, mg/dl	137.9 (64.0)	98.0 (40.1)	<b>0.004</b>
Glycosylated hemoglobin, %	7.1 (1.0)	6.2 (0.6)	0.059
Peptide C, ng/ml	2.0 (1.1)	1.7 (0.9)	0.270
<b>Physical activity</b>			
Low, n (%)	25 (10.0)	15 (6.1)	
Moderate, n (%)	164 (65.0)	116 (45.7)	<b>&lt;0.001</b>
Vigorous, n (%)	63 (25.0)	121 (48.2)	
<b>Sleep related variables</b>			
Bedtime, hh:mm	23:54 (01:26)	23:48 (01:22)	0.380
Wakeup time, hh:mm	07:27 (01:42)	07:20 (01:19)	0.209
Sleep duration, hours	7.6 (1.8)	7.5 (1.3)	0.777

BMI, Body mass index; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein. Values are presented as mean (SD) or number (%). <sup>a</sup>Statistical tests (Paired t-test for continuous variables and McNemar-Bowker test for categorical variables) were used to compare anthropometric, biochemical, physical activity, and sleep variables before and after one year of the sleeve gastrectomy. Significant p-values are shown in bold.

**Table 2.** Time-dependent change in deciles of weight loss over time according to bedtime values.

	Change in decile of weight loss over time
Time effect (all participants)	0.16 [-0.28; 0.60]
Time*group effect	
Quartile 1 (bedtime <23.00h, ref.)	-
Quartile 2 (bedtime 23.00-23.30h) vs. Q1	-0.05 [-0.54; 0.43]
Quartile 3 (bedtime 23.30-00.30h) vs. Q1	-0.64 [-1.30; 0.02]
Quartile 4 (bedtime >00.30h) vs. Q1	-0.85 [-1.63; -0.07]

The Table shows the unstandardized coefficient ( $\beta$ ) and [95% CI]. The time-dependent effect on weight loss was analysed using repeated measurement mixed models. The difference in the excess weight loss decile distribution over time in the volunteers in the second, third, and fourth quartile according to bedtime, relative to the first quartile –reference group–). Analyses were adjusted for age and sex.

**Table 3.** Weight loss and adiposity parameters, sleep variables, meal timing and dietary intake of the population studied after one year of the sleeve gastrectomy grouped according to bedtime.

	<b>Early sleepers Before 24:00 h</b>	<b>Late sleepers After 24:00 h</b>	$\beta$ [95% CI] ‡	p- value <sup>a</sup>
<b>Weight loss and adiposity parameters</b>				
EWL, %	72.2 (16.9)	66.4 (17.6)	-5.64 [-10.11; -1.17]	<b>0.014</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29.6 (4.3)	31.5 (5.5)	1.79 [0.48; 3.11]	<b>0.008</b>
Waist, cm	95.9 (11.5)	102.8 (15.5)	6.32 [2.61; 10.03]	<b>0.001</b>
Hip, cm	109.1 (9.8)	112.6 (12.5)	3.67 [0.46; 6.89]	<b>0.025</b>
<b>Sleep variables</b>				
Sleep duration, h	7.9 (1.2)	6.8 (1.2)	-1.04 [-1.39; -0.69]	<b>&lt;0.001</b>
Chronotype	58.1 (7.5)	53.6 (8.8)	-4.28 [-6.58; -1.98]	<b>&lt;0.001</b>
<b>Meal timing and eating duration</b>				
Breakfast, hh:mm	07:54 (1.2)	08:33 (1.2)	0.65 [0.30; 0.99]	<b>&lt;0.001</b>
Lunch, hh:mm	14:06 (0.85)	14:24 (0.89)	0.23 [-0.02; 0.49]	0.071
Dinner, hh:mm	20:50 (1.1)	21:14 (0.83)	0.37 [0.11; 0.64]	<b>0.006</b>
Eating duration, h	13.7 (3.0)	14.5 (1.7)	0.81 [1.55; 0.08]	<b>0.031</b>
<b>Energy and nutrients intake</b>				
Total energy intake, kcal/day	1,377 (252)	1,415 (286)	36.74 [-33.22; 108.70]	0.296
Protein, % kcal/day	21.1 (6.5)	21.1 (6.1)	0.07 [-1.77; 1.90]	0.852
Fat, % kcal/day	44.8 (6.4)	45.1 (6.6)	0.13 [-1.74; 2.01]	0.906
Carbohydrates, % kcal/day	33.8 (8.7)	33.5 (7.6)	-0.31 [-2.72; 2.09]	0.749
<b>Percentage of energy intake according to daily time windows</b>				
Morning window, %	51.6 (13.0)	45.8 (15.9)	-6.01 [-10.12; -1.91]	<b>0.006</b>

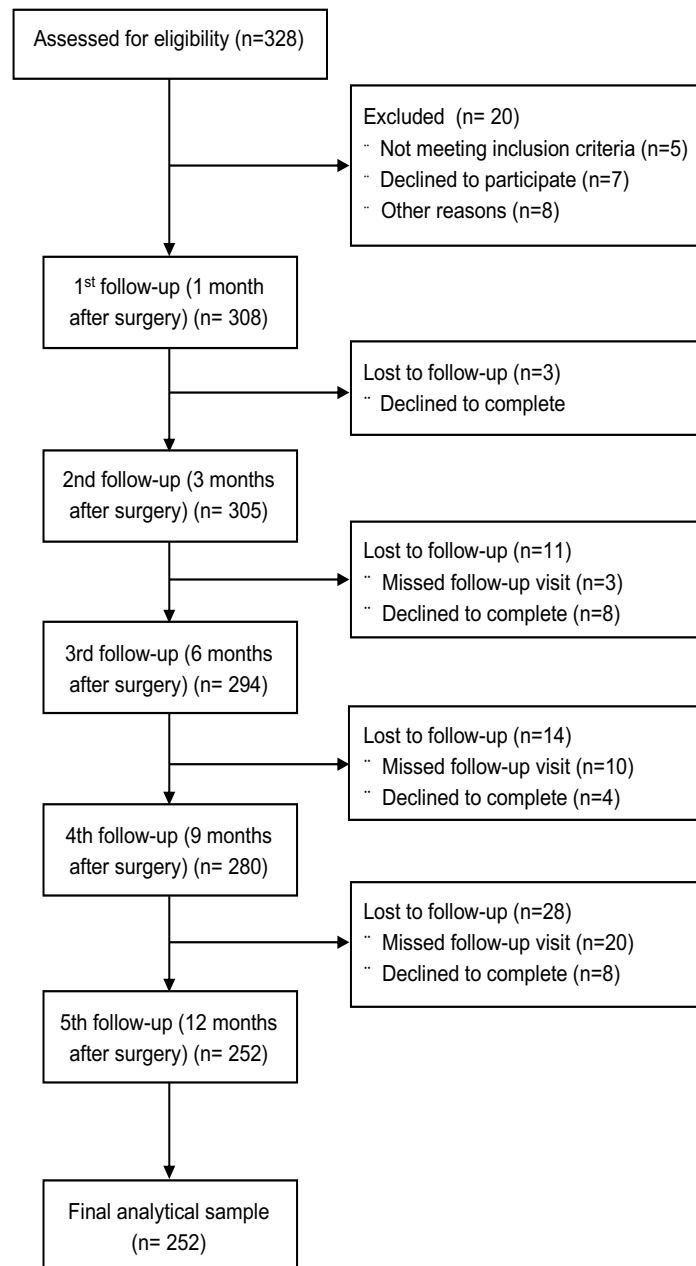
Afternoon-evening window, %	42.4 (18.8)	34.9 (17.4)	-7.02 [-12.71; -1.33]	<b>0.015</b>
Late-night window, %	9.4 (12.0)	18.1 (15.0)	8.66 [4.87; 12.46]	<b>&lt;0.001</b>

---

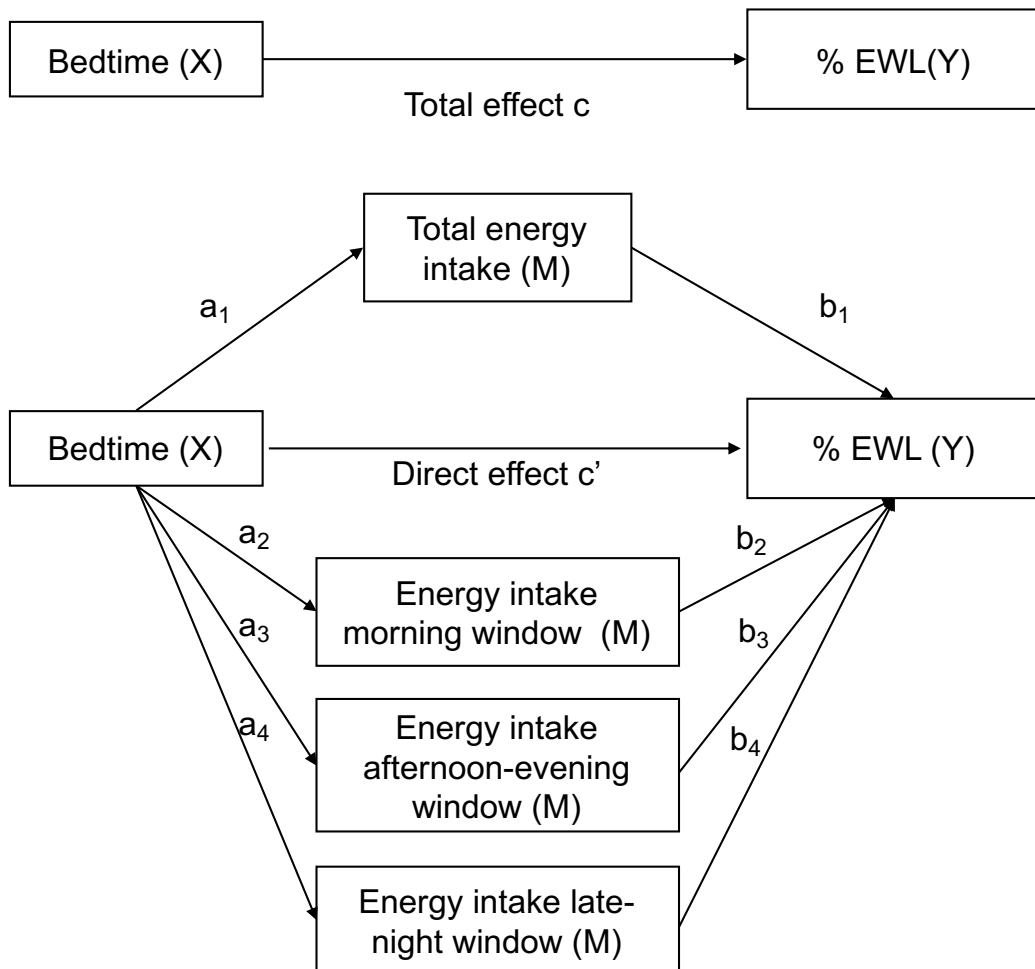
EWL, Excess of weight loss; BMI, Body Mass Index. Morning window: from wake-up to 14:30; Afternoon-evening window: from 14:30 to 21:00; Late-night window: from 21:00 to bedtime. Early sleepers (n= 157, bedtime 23:01, wakeup 06:57); Late sleepers (n= 95, bedtime 01:01, wakeup 07:58). Values are presented as mean (SD). <sup>a</sup>General linear models were used to compare weight loss and adiposity parameters, sleep variables, meal timing and dietary intake. <sup>‡</sup>To test the effect of the effect of bedtime, on weight loss and adiposity parameters, sleep variables, meal timing and dietary intake, the reference category was “early bedtime”. Analyses were adjusted for age, gender, physical activity and energy intake (unless the variable was being tested). Significant p-values are shown in bold.



**Figure S1.** STROBE diagram of participants' flow



**Figure S2.** Path diagram for the total effect of bedtime on the percentage of excess weight loss (%EWL) at 12 months of follow-up and the indirect effects of bedtime on the %EWL at 12 months of follow-up through the potential mediation of total energy intake and the percentage of energy intake in the different daily time windows (morning, afternoon-evening and late-night). In the top diagram “c” is the total effect of exposure (X) on outcome (Y) ignoring the mediator (M). In the bottom diagram mediation of the effect of bed time on %EWL at 12 months of follow-up through total and daily time window energy intake is shown, where “a” is the effect of exposure on mediator and “b” is the effect of mediator on outcome. Effect “c’” is the direct effect of exposure on outcome while adjusting for mediator.



**Table S1.** Comparison of baseline characteristics between patients who were included in the study versus excluded patients.

	<b>Included</b>	<b>Excluded</b>	p-value <sup>a</sup>
n	252	56	
<b>Age, years</b>	47.7 (10.8)	41.7 (10.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Gender, n (%) Females</b>	191 (75.7)	35 (63.2)	<b>0.041</b>
<b>Anthropometric markers</b>			
Weight, kg	118.7 (20.8)	123.9 (23.9)	0.069
BMI, kg/m <sup>2</sup>	44.2 (5.9)	44.0 (6.7)	0.883
Waist circumference, cm	128.2 (14.3)	129.7 (18.0)	0.480
Hip circumference, cm	136.0 (12.8)	133.7 (13.4)	0.228
<b>Physical activity</b>			
Low, n (%)	69 (27.9)	15 (27.3)	
Moderate, n (%)	141 (55.9)	26 (45.4)	0.152
Vigorous, n (%)	42 (16.2)	15 (27.3)	
<b>Sleep related variables</b>			
Bedtime, hh:mm	23:53 (01:26)	23:53 (01:23)	0.967
Wakeup time, hh:mm	07:27 (01:45)	07:25 (01:23)	0.927
Sleep duration, h	7.6 (2.0)	7.5 (1.0)	0.861

BMI, Body mass index. Values are presented as mean (SD) or number (%).

<sup>a</sup>Statistical student's t-test or chi-squared tests were used to compare differences between baseline characteristics among participants included in the study and those who were excluded due to drop-off.

**Table S2.** Summary of indirect effects from bedtime to %EWL.

	<b>Coefficient</b>	<b>S.E.</b>	<b>95% CI</b>
Direct effect	-2.61	1.07	-4.72, -0.49*
Total indirect effect	0.26	0.63	-0.92, 1.54
Indirect effect (via mediators)			
Total energy intake	0.14	0.16	-0.08, 0.54
Morning window	-0.02	0.43	-0.88, 0.84
Afternoon-evening window	-0.28	0.24	-0.84, 0.11
Late-night window	0.42	0.56	-0.70, 1.54

%EWL, percentage of excess of weight loss. Pathway analyses were conducted using the PROCESS tool. Analyses were adjusted for age, gender and physical activity. \*p<0.05



## 4.2. Publicación 2

### “Sleeve gastrectomy in patients with severe obesity restores circadian rhythms and their relationship with sleep pattern”

Cristina Barnadas-Solé, María Fernanda Zerón-Rugiero, Javier Foncillas-Corvinos, Antoni Díez-Noguera, Trinitat Cambras y Maria Izquierdo-Pulido.

Aceptado para su publicación en el Chronobiology International (14/12/2020)

(Identificador: 205318338)

---

#### Resumen

El sistema circadiano está localizado en el NSQ del hipotálamo y es el encargado de organizar prácticamente todos los procesos fisiológicos y conductuales que suceden en el cuerpo (por ejemplo la temperatura corporal, los ritmos de sueño/vigilia, el hambre o el metabolismo). Esto es posible gracias a los ritmos circadianos y su sincronización con las señales ambientales de luz/oscuridad que nos permiten adaptarnos y vivir en un día de 24h. Sin embargo, algunos factores como el cronotipo vespertino, los horarios sociales, o la exposición a luz artificial durante la noche, han alterado el orden temporal interno del organismo y su sincronización con el entorno.

Investigaciones previas han demostrado que existe una relación entre las alteraciones en los ritmos circadianos y la obesidad. No obstante, no existen estudios, al menos que conozcamos, en los que se aborde la influencia de la importante pérdida de peso tras un procedimiento como la cirugía bariátrica sobre la recuperación de la ritmicidad circadiana tras un tratamiento de adelgazamiento. Por ello, el **objetivo** de este trabajo ha sido evaluar los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora en pacientes con obesidad grave antes y nueve meses después de ser sometidos a una gastrectomía vertical laparoscópica y la consecuente pérdida de peso que se produce. Además, también se analizó si la pérdida de peso se asociaba con la recuperación de un patrón circadiano saludable.

Se estudiaron 41 pacientes con obesidad grave (75% mujeres; edad [media  $\pm$  DE] 49,7  $\pm$  10 años; IMC 44,3  $\pm$  6,2 kg/m<sup>2</sup>) sometidos a una gastrectomía vertical laparoscópica. Para conocer los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora, a todos los participantes se les colocó el dispositivo Kronowise (que incluye un actímetro y un sensor de temperatura y que tiene el aspecto de un reloj de pulsera) durante 7 días consecutivos en la muñeca de la mano no dominante. Paralelamente se evaluaron variables antropométricas, dietéticas (ingesta dietética y hora de las comidas), circadianas (sueño y cronotipo), parámetros bioquímicos y el nivel actividad física. Los datos se recogieron en el preoperatorio y tras nueve meses de la cirugía bariátrica.

En primer lugar, se ha observado que la pérdida de peso, producida como consecuencia de la cirugía, se relacionó con unos ritmos circadianos de temperatura y actividad más estables, más robustos y menos fragmentados. Además, la temperatura periférica presentó valores más elevados durante la noche y niveles de actividad motora más bajos tras nueve meses de la cirugía, lo cual sugiere una mejora en la calidad del sueño asociada a la pérdida de peso. Además, y sólo tras la pérdida de peso, las variables circadianas de temperatura y actividad motora se relacionaron con los horarios de sueño y con el cronotipo.

Los resultados de este estudio indican que la importante pérdida de peso que se produce en los pacientes con obesidad grave tras una cirugía bariátrica mejoran la expresión de los ritmos circadianos, y que esto puede estar relacionado con una mejor calidad en su sueño. Las conclusiones de nuestro trabajo abren la posibilidad de incluir las mediciones de actividad motora y temperatura como parámetros que ayudan a evaluar la mejora en la salud de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica.





## Copia de la carta de aceptación de la Publicación 2

----- Missatge reenviat -----

**Assumpte:**Chronobiology International - Decision on Manuscript ID LCBI-2020-0392.R1

**Data:**Mon, 14 Dec 2020 21:53:16 +0000

**De:**Chronobiology International <[onbehalf@manuscriptcentral.com](mailto:onbehalf@manuscriptcentral.com)>

**Respon a:**[msmo1942@gmail.com](mailto:msmo1942@gmail.com)

**A:**[cambras@ub.edu](mailto:cambras@ub.edu)

**CC:**[msmo1942@gmail.com](mailto:msmo1942@gmail.com)

14-Dec-2020

Dear Professor Cambras,

Congratulations!

We editors are pleased to inform you that your paper, "Sleeve gastrectomy in patients with severe obesity restores circadian rhythms and their relationship with sleep pattern," has been accepted for publication in an upcoming issue of Chronobiology International.

The journal editor when quickly reading your revised manuscript found a few minor errors in the text that need to be corrected and he marked those with the MS Word Track Changes Option for use by you and your co-author to use to when reviewing and correcting the page proofs.

The MS Word Track Changes Option corrected file of your manuscript is attached to this email for this use. Your accepted paper has been transmitted for production of the page proofs. You will receive them for checking in due time. The publisher requests they be carefully reviewed and returned within 48 hours of receipt.

The most important immediate task for authors is to quickly complete the online author agreement when notified to do so by the publisher.

Thank you for submitting your interesting and important paper to Chronobiology International. We editors look forward to receiving your future biological rhythm research and review papers for consideration.

Kind regards,

Professor Michael H. Smolensky, Editor in Chief  
Ramon G. Hermida-Ayala, Assistant Editor  
Chronobiology International

## **Sleeve gastrectomy in patients with severe obesity restores circadian rhythms and their relationship with sleep pattern**

Cristina Barnadas-Solé<sup>a,b</sup>, María Fernanda Zerón-Rugiero<sup>c,d</sup>, Javier Foncillas-Corvinos<sup>a,b</sup>, Antoni Díez-Noguera<sup>e</sup>, Trinitat Cambras<sup>e##</sup>, Maria Izquierdo-Pulido<sup>c,d#</sup>

<sup>a</sup>Clínica Sagrada Família, Barcelona, Spain; <sup>b</sup>Hospital Universitari Sagrat Cor de Barcelona (HUSC), Barcelona, Spain. <sup>c</sup>Department of Nutrition, Food Science and Gastronomy, School of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>d</sup>INSA-UB, Nutrition and Food Safety Research Institute, Barcelona, Spain. <sup>e</sup>Department of Biochemistry and Physiology, School of Pharmacy and Food Science, University of Barcelona, Barcelona, Spain. # Dr. Izquierdo-Pulido and Dr. Cambras share senior authorship. \*Corresponding author.

**Contact details:** Dr. Trinitat Cambras. Av. Joan XXIII, 27-31, 08028 Barcelona, Spain. E-mail: cambras@ub.edu; Phone number: (+34) 934024505.

**Running head:** Sleeve gastrectomy and circadian rhythms

**Acknowledgements:** MFZR was supported by a scholarship from the ‘Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología’ CONACYT from Mexico.

**Author contributions:** CB, MIP and TC designed the study; CB and JFC acquired the data; CB, ADN MFZR and TC analysed the data; CB and TC wrote the first draft; TC, ADN, MFZR and MIP revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.



## **Abstract**

Advances in research have linked alterations of circadian rhythms with obesity. However, few studies have focused in the recovery of the circadian expression after a weight loss treatment. Our aim was to study the alterations of the circadian rhythmicity due to morbid obesity and the recovery of the circadian pattern after weight loss in a cohort of patients who underwent sleeve gastrectomy.

For this purpose, 41 patients with severe obesity (75% women; age [mean (SD)]49.7 (10) years; BMI 44.3 (6.2) kg/m<sup>2</sup>) were monitored before bariatric surgery and nine months afterwards. Before and nine months after surgery, activity and wrist temperature were determined by actigraphy and were related with weight loss. Anthropometric, biochemical and sleep related variables along with dietary intake and physical activity were analysed in relation with circadian rhythmicity.

Results show significant differences in the circadian expression before and after 9 months of bariatric surgery, with a more stable and less fragmented rhythms after weight loss. Moreover, only after surgery, the circadian variables were associated to sleep timing and chronotype.

The findings of this study indicate that weight loss treatment in patients with morbid obesity improves the circadian rhythm expression, and in such a way that it could be associated with better sleep quality. Moreover, it allows the recovery of the relationship between sleep patterns and circadian rhythm that was lost due to the obesity.

**Keywords:** Obesity, Circadian, Wrist temperature, Actigraphy, Bariatric Surgery



## **Introduction**

Bariatric surgery, such as laparoscopic sleeve gastrectomy, for morbid obesity is an effective treatment that results in sustained weight loss, an improvement in quality of life, as well as in the remission of many obesity comorbidities (Nguyen et al. 2017). However, the percentage of excess of weight loss differs greatly depending on the individual. Numerous factors appear to be involved in the variability of weight loss and long-term outcomes after bariatric surgery (Courcoulas et al. 2014; Holsen et al. 2018), including lifestyle and eating behaviour (Galindo et al. 2020). In fact, obesity is a multifactorial disease, in which the circadian system plays also a role (Garaulet et al. 2010; Laermans et al. 2016).

The circadian system is a complex and highly specialized network whose functioning is crucial for metabolic health. Circadian rhythms, the 24- hour patterns that appear in most physiological and biochemical variables are indirectly entrained by external cues, but can be modulated by behavioural patterns (such as physical activity, food intake or sleep) and by intrinsic factors (such as dysregulation of adipose tissue, chronic inflammation or oxidative stress) (Baron et al. 2014; Szewczyk-Golec et al. 2015). The alteration of the temporal internal order, named as circadian misalignment, has been described as a health risk and may occur due to inappropriate sleep timing, relative to the light-dark cycle, or to desynchronizing sleep/wake cycles with food intake rhythms. Experimental studies have provided evidence of possible mechanisms linking circadian misalignment to altered sleep rhythms, obesity, abnormal eating behaviour, changes in appetite-stimulating hormones, glucose metabolism and mood (Baron et al. 2014).

There is much research on the extensive bi-directional interaction between the circadian system and metabolism, which attempts to explain how disturbances in body clocks can evoke detrimental metabolic alterations contributing to obesity (Laermans et al. 2016). Previous studies have considered the possible relationship between weight loss and circadian rhythmicity and have related less weight loss with unstable and poor synchronization with the environmental circadian rhythms (Corbalán-Tutau et al. 2011). Furthermore, changes in circadian rhythms have been considered to be good predictors for future weight loss (Bandin et al. 2014;

Cespedes et al. 2017; Sarabia et al. 2008). In addition, sleep deprivation, due to short duration or poor quality of sleep, can cause circadian alterations that can lead to obesity (Meyhofer et al. 2019; Pot 2018).

Although several studies have linked circadian alterations with obesity (Garaulet et al. 2013; Bluher et al. 2019), there are a few studies on the recovery of circadian rhythms in patients after weight loss treatment. Some studies evaluated weight loss in relation to meal timing or chronotype (Ruiz-Lozano et al. 2016) in patients after bariatric surgery. However, to our knowledge there are no studies evaluating the circadian manifestation using actigraphy in patients with obesity, who underwent bariatric surgery. These studies could be important to understand the relationship between weight loss and the functioning of the circadian system. Therefore, our objective was to study the modifications of circadian rhythms, measured through wrist temperature and actimetry due to the effect of weight loss after sleeve gastrectomy.

## **Materials and methods**

### ***Participants***

Our study included patients who underwent laparoscopic sleeve gastrectomy at the Hospital Universitari Sagrat Cor (HUSC) of Barcelona (Spain) from 2016 to 2018. Eligibility criteria included age  $\geq 18$  years, first-time bariatric surgery, a BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> or a BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> with two or more health risk factors (such as high blood pressure or diabetes), and morbid obesity evolution of  $\geq 5$  years, with failure of previous programs of weight loss, non-alcoholic, non-drug-dependent and without serious psychiatric illness. Based on this criteria, 60 individuals were eligible, all of which provided written informed consent and agreed to participate. For detailed information about the sleeve gastrectomy technique performed at HUSC, see the guidelines (Martín et al. 2017).

Study visits were done before and after surgery at months 1, 3, 6 and 9. In addition to the anthropometric and dietary assessments, during follow-ups participants were taught to comply different phases of feeding patterns: i) during the first month, participants took a liquid diet with nutritional supplements, ii) in the second and third

months, pureed food and supplements were introduced, and finally, ii) a solid regular diet was introduced during the fourth or fifth month (Martín et al. 2017).

### ***Ethical statement***

The study was performed in accordance with the ethical guidelines of the Helsinki Declaration of Human Studies, it was approved by the Ethical Committee of Clinical Investigation of the HUSC and by the Ethical Committee of the University of Barcelona and it is in accordance with the ethical standards of the Chronobiology International journal (Portaluppi et al. 2010). The written informed consent was obtained from all the participants of the study. Patient data were codified to maintain anonymity.

### ***Anthropometric measurements***

On each study visit (before and after surgery follow-ups) participants were weighed wearing light clothes (without shoes) to the nearest 0.1 kg (SECA 703 scale, Seca, Hamburg, Germany). Height was determined using a fixed wall stadiometer (SECA 217, Seca, Hamburg, Germany) to the nearest 0.1 cm. BMI was calculated as weight (kg) divided by height squared (m<sup>2</sup>). It is defined as moderate obesity (first degree) if the BMI is between the values 30 and 34.9 kg / m<sup>2</sup>, severe obesity (second degree) if the BMI is between the values 35 and 39 kg / m<sup>2</sup>, morbid obesity (third degree) if the BMI is between the values 40 and 49.9 and extreme obesity (fourth degree) for BMI values equal to or greater than 50.

Waist circumference, at the level of the umbilicus, and hip circumference, at the widest point between trochanters, were measured with a standard flexible and inelastic measuring tape to the nearest 0,1cm. Excess body weight prior to surgery and percentage of excess weight loss (%EWL) after surgery were calculated based on a reference body weight (ideal weight) of a BMI of 25 kg/m<sup>2</sup>. After 9 months of surgery weight loss was expressed as a percentage of excess weight loss (%EWL) following the formula: %EWL  $[100 \times [(Initial\ weight) - (Post-operative\ weight)] / [(Initial\ weight) - (Ideal\ weight)]]$ .



### ***Dietary intake and meal timing***

Dietary intake was assessed with 7-days dietary records (including weekdays and weekend days). Participants were taught by a nutritionist to record the type of food, the portion size, and the time in which each food or beverage was consumed. Daily intakes of energy and nutrients were calculated using PCN Pro 1.0 (nutritional calculation program) on the basis of Spanish food composition tables (Cantós et al. 2013; Farran-Codina et al. 2004).

### ***Temperature measurement and rest-activity rhythm***

The wristwatch Kronowise V3 (Kronohealth, SL, Universidad de Murcia, Murcia, Spain) was used. Kronowise is a multichannel device that allows to continuously record body's skin temperature and activity. Participants wore the wristwatch, in the non-dominant hand, for 7 days just before surgery and for 7 days at the ninth month after surgery. The wristwatch Kronowise V3 integrated two different sensors:

- a. A temperature sensor for measuring wrist temperature (WT) (Thermochron iButton DS1921H, Dallas, Maxim, Dallas, TX, USA) programmed to collect information every 10 minutes (Sarabia et al. 2008).
- b. An accelerometer sensor (G Acceleration Data Logger UA-004-64, Onset Computer, and Bourne, MA, USA) that measures activity programmed to record data every minute. Activity was calculated as degrees of change in X, Y and Z axes (Ortiz-Tudela et al. 2010).

To minimize the influence of environmental temperatures on the WT, data were recorded between October and May, with environmental temperatures ranging between 8°C to 20°C. The information stored in both sensors was transferred through an adapter provided by the manufactures to a personal computer using software Kronowizard (Kronohealth, SL, Universidad de Murcia, Murcia, Spain).

### ***Daily rhythm analysis***

Data were first processed to exclude extreme fluctuations, as previously described (Van Marken et al. 2006). Activity and temperature data were analyzed with “El Temps” (v293) (A. Díez, University of Barcelona, www.el-temps.com), which is an integrated package for chronobiological analysis. Data were first adjusted to a 24h

cosinusoidal curve. Then, MESOR (rhythm-adjusted mean value), amplitude, and acrophase of the rhythm were determined. Moreover, non-parametric circadian analysis was also performed (Van Someren et al. 2000) and the average value of the 10h of maximum activity (M10) and the 5h of minimum activity (L5) were calculated. In the case of WT, the 5h of maximum temperature (M5) and the 10h of minimum temperature (L10) were calculated. Moreover, the relative amplitude (RA, difference between maximum (M) and minimum (L) divided by the sum of M and L), the percentage of variance explained by the rhythm (PV), and the intradaily variability (IV) were also calculated. In addition, we calculated for each individual the mean values of activity and temperature during 6h intervals of the mean daily profile Segment 1: data from 00:00 to 06:00; Segment 2 from 06:00 to 12:00; Segment 3 from 12:00 to -18:00 and Segment 4 from 18:00 to 20:00.

Finally, a Fourier analysis was carried out for each individual data, obtaining the phase and power content of the first two harmonics of the spectra (P1 and P2 respectively). The higher the power content of each harmonic, the higher its relevance in defining the daily pattern.

### ***Chronotype***

Participants completed the 19-item Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) before the surgery (Horne et al.1976). The MEQ is a way of characterizing subjects based on their circadian preferences. Scores range from 16 to 86, where lower scores indicate eveningness and higher scores indicate morningness. In addition, according to the instructions accompanying the MEQ questionnaire, the chronotype was classified as follows: “evening types” were those scoring <53, “intermediate types” between 53 – 64, and “morning types” >64 (Horne et al.1976).

### ***Sleep related variables***

Habitual bed and wakeup timing were estimated by a questionnaire on weekends and weekdays. Participants were asked: “During the weekdays: At what time do you usually go to bed?”; “During the weekend: At what time do you usually go to bed?”; “During the weekdays: At what time do you usually wake up?”, and “During the weekends: At what time do you usually wake up?” In addition, sleep duration (both

during weekdays and weekends) was calculated as the difference between bedtime and wakeup timing. Participants were also asked: “Do you usually do naps during the week?”; “Do you usually do naps during the weekend?”; “Which is the duration of naps?”

### ***Physical activity***

The validated International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (Roman-Viñas et al. 2010) was administered to assess physical activity during the last seven days, before the surgery and at the follow-ups. The IPAQ is known to be a valid and reliable instrument to measure physical activity at the population level. The questionnaire assesses the different domains of physical activity: work, transport, and house / garden and leisure time. A total activity score reflecting intensity and time is calculated as Metabolic Equivalents of Task (METs) expressed in minutes per week for the three domains combined. Based upon the METs minutes per week, physical activity level was classified as follows: ‘low’ if METs <600 METs, ‘moderate’ if METs 600 – 3000 METs and ‘vigorous’ if METS >3000.

### ***Biochemical analyses***

All patients underwent venous blood collection after an overnight fast. Blood samples were drawn by registered nurse working at the Central Laboratory at HUSC. Samples for glucose (enzymatic reference method using hexokinase), cholesterol (colorimetric enzymatic method), LDL-cholesterol (calculated with Friedewald's formula), HDL-cholesterol (homogeneous enzymatic colorimetric method), triglycerides (colorimetric enzymatic method), glycosylated haemoglobin (turbidimetric immunoassay), C-peptide (ELISA Kit, Sigma-Aldrich, catalogue number ab178641), and leptin (ELISA Kit, Invitrogen, catalogue number KAC2281) were handled and analysed according to routine laboratory procedures.

### ***Statistical analyses***

Data values are indicated as mean and standard deviation (SD) unless otherwise indicated. Changes in the evolution of weight loss, anthropometry, biochemistry, physical activity, sleep and circadian variables after nine months of surgery were analysed using paired sample t-test. Pearson's correlation tests were used to study

the associations between circadian variables, BMI and %EWL. Data analysis were adjusted by age, sex, physical activity, and energy intake. Statistical analysis were performed using the SPSS statistical software, version 25.0 (IBM SPSS Statistics). P-values <0.05 were considered statistically significant.

## Results

From the 60 original potential eligible participants, 19 (31.7%) were excluded because they finally declined to participated in the study. This resulted in a final analytical cohort of 41 patients (75% women) with a body mass index (BMI) [mean (SD)] of 44.27 (6.24) kg/m<sup>2</sup> and age of 49.7 (10) years old.

**Table 1** summarizes the general characteristics of the studied population, before surgery and nine months afterwards. Participants achieved an average weight loss of 37.1 (11.1) kg and the %EWL was of 64.9% (14.5) after sleeve gastrectomy, while BMI, on average, decreased from severe obesity to first degree obesity. Regarding biochemical parameters, glucose, triglyceride and leptin plasma levels improved significantly after nine months of surgery. On the other hand, the level of physical activity increased after nine months of the surgery, from low to vigorous. Concerning chronotype, 19.2% of subjects were considered as evening type, 46.2% were considered as neutral type and 34.6% were considered morning type.

Sleep characteristics did not change after 9 months of surgery. As summarized in **Table 2**, the mean bedtime was 0:28h (1.7) vs 0:19h (1.1) p=0.525, the mean of wakeup time was 7:42h (1.4) vs 7:39h (1.1) p=0.765, and the sleep duration 7.2h (1.1) vs 7.3h (0.9) p=0.556, after adjusting for gender, age, energy intake and physical activity.

Regarding naps, only 25 of the subjects reported information about napping. It was observed that after surgery there was a reduction in the duration of the naps during the week [1.2h (0.6) and 1.0h (0.4) (p=0.030), respectively] and a decrease in the frequency of naps during the weekend (p=<0.001).

WT and activity profiles along the 24 hours differed before and after 9 months of the surgery. Regarding WT, the daily profiles are represented in **Figure 1A** and the values of the different parameters are summarized in **Table 3**. The MESOR and nocturnal M5 values of WT increased after 9 months of surgery, as well as the amplitude and the PV, although diurnal values of L10 did not change. Moreover, P2 also increased after 9 months of surgery, indicating a more pronounced post-noon peak.

Regarding the daily profile of activity rhythm before and after 9 months of the surgery (**Figure 1B**), we observed that almost all the circadian variables (**Table 3**), excepting the acrophase, showed significant differences between before and after of surgery. In particular, nocturnal activity values (L5) were significantly lower, while diurnal values (M10) were significantly higher than before surgery. Moreover, the amplitude and the PV increased significantly after surgery, while IV decreased. Furthermore, the post-noon decrease observed in the P2 is more pronounced after 9 months of surgery, although it did not reach the statistical significance.

As it can be observed in **Table S1**, before surgery practically no significant correlations were found between circadian variables and bedtimes and wakeup times. However, after 9 months of surgery, sleep timing correlated with temperature and activity.

Regarding WT, we observed that a delay of sleep onset was associated with lower values of M5 ( $r=0.552$ ,  $p=0.006$ ) or 0-6h ( $r=-0.605$ ,  $p=0.001$ ) and PV ( $r=0.488$ ,  $p=0.032$ ). According to the activity rhythm, we observed that a delay in sleep onset was associated with more L5 ( $r=0.475$ ,  $p=0.037$ ) or 0-6h ( $r=0.672$ ,  $p=0.001$ ), less amplitude ( $r=0.550$ ,  $p=0.005$ ), lower PV ( $r=0.663$ ,  $p<0.001$ ), fewer activity between 6-12h ( $r=0.542$ ,  $p=0.006$ ) and more activity between 18-24h ( $r=0.610$ ,  $p=0.001$ ). Similarly delayed sleep offset, was related with less amplitude ( $r=0.568$ ,  $p=0.038$ ) and reduced PV ( $r=0.592$ ,  $p=0.016$ ) of the activity rhythm, more activity during the night (0-6h) ( $r=0.624$ ,  $p=0.005$ ) and lower activity between 6-12h ( $r=0.750$ ,  $p<0.001$ ) or 12-18h ( $r=0.561$ ,  $p=0.048$ ).

Sleep duration did not correlate with circadian variables before surgery, while it did after 9 months of surgery. Specifically, sleep duration was associated with M5 ( $r=0.527$ ,  $p=0.020$ ), 0-6h ( $r=0.499$ ,  $p=0.043$ ), PV ( $r=0.518$ ,  $p=0.026$ ), and amplitude ( $r=0.528$ ,  $p=0.019$ ) of the WT rhythm, and with lower mean activity values ( $r=0.511$ ;  $p=0.028$ ) and more amplitude ( $r=0.531$ ,  $p=0.016$ ) of the activity rhythm.

To study the association between the circadian and time of sleep schedules with BMI, partial correlations, adjusted for age, gender, energy intake and physical activity, were carried out before and after nine months of the surgery (**Table S1**). Before surgery, BMI was negatively associated with L10 ( $r=-0.424$ ,  $p=0.046$ ) of the WT rhythm, with temperature between 6-12h ( $r= -0.435$ ,  $p=0.024$ ) and with the stability of the activity rhythm, PV ( $r = -0.421$ ,  $p=0.049$ ). However after 9 months of surgery, BMI only correlates negatively with temperature between 18-24h ( $r=0.375$ ,  $p=0.035$ ). No associations were found between the decreases of BMI (in percentage) with the changes (also in percentage) of the circadian variables. Similarly, %EWL did not correlate with the changes in the circadian variables.

## **Discussion**

Our results indicated that, nine months after surgery, circadian rhythms become more stable and less fragmented than before surgery which is compatible with a healthier functioning of the circadian system and better sleep pattern of the patients. Furthermore, no associations were found between sleep timing and the circadian pattern before surgery, but were found associations after surgery. It suggests that weight loss after surgery may improve their circadian patterns and their sleep quality.

Actigraphy has shown to be a useful method of confirming the regulation of physiological functions after weight loss. Firstly, it is interesting to note that the increase in general activity, reported in the questionnaires, is in line with a higher activity recorded by the actigraph during the day. The increased activity could be due to the effects of weight loss on increased strength and aerobic capacity (Weiss et al. 2017). In addition, mean WT values also increased after surgery, which may be related to the recovery of the ability to dissipate heat through vasodilation of their

peripheral blood vessels, that it has been found to be reduced in patients with obesity (Raymann et al. 2007).

We found that after nine months of surgery, the circadian pattern of both variables, activity and WT, were more robust than before surgery, showing greater amplitude, more stability, and a more pronounced post-noon peak. The increase in the amplitude in both variables reflects the fact that activity increased during the day and decreased at night and, at the same time, the temperature increases during the night, which is compatible with a better sleep quality. Our results fit with other studies that have associated weight loss with a better manifestation of WT rhythms (Bandin et al. 2014; Corbalán-Tutau et al. 2011). For instance, a decrease in body weight has been related to increased amplitude and low fragmentation of the rhythm, which have been proposed to be good predictors of higher weight loss (Bandin et al. 2014).

Circadian patterns in humans are characterised by a bimodal pattern with a sleep tendency predominantly at night, but also with a second peak that occurred post-noon (Sarabia et al. 2008). This is manifested in WT as a post-noon peak and in activity with a post-noon decrease, and can be quantified by the analysis of the expression of a 12-h rhythm added to the circadian one. Here, we found out that this component manifested itself more after weight loss. This is in agreement with other study (Corbalán-Tutau et al. 2011) in which marked differences were found between obese and normal-weight women in the postprandial peak (P2). The decrease of P2 could be considered a marker of chronodisruption. Although only 25 participants reported napping habits, it is interesting that they showed less nap duration during the week and less nap frequency during the weekend. Therefore, taking into account that naps would increase P2, but our participants decrease the number of naps after surgery, we can suggest that the increase observed in P2 could be due to a rearrangement of the circadian pattern and thus to an improvement in the functioning of the circadian system. P2 increases may also be related to differences in the type or quantity of food intake and its specific dynamic action (Sarabia et al. 2008) and has also been linked to a lower thermogenic effect of food (Welle 1995).

If individuals are well synchronized, the circadian rhythm of WT is in synchrony with the sleep-wake cycle and with the rhythm of melatonin secretion. Although we did not measure melatonin levels, we could not disregard that the observed increase in nocturnal temperature, would occur in parallel with higher melatonin levels (Carpenter et al. 2017; Quera-Salva et al. 2018) and that this would contribute to a better sleep pattern after surgery. In fact, melatonin onset has been described to promote an increase in WT via cutaneous vasodilation (Cagnacci et al. 1997). Melatonin deficiency, which is directly related to poor sleep and is one of the consequences of sleep deprivation, has also been correlated with obesity and disrupted circadian rhythms (Lok et al. 2019; Szewczyk-Golec et al. 2015; Xie et al. 2017). Perhaps this is the reason why lower BMI has been associated with an increase of the sleep quality (Madrid-Valero et al. 2017) as we also found in our participants after surgery.

Furthermore, after nine months of surgery, the participants of our study had a broader, more stable and less fragmented rhythm of activity than before surgery probably related to the reduction of daytime napping and of nocturnal awakenings, characteristics of patients with obesity (Chen et al. 2018) and metabolic syndrome (Lin et al. 2014).

It has been widely recognized that higher BMI is associated with lower amplitude and greater fragmentation of circadian rhythms (Arora et al. 2015; Baron et al. 2017) and with poor sleep patterns (Morris et al. 2009; Nohara et al. 2015). In addition, BMI has been associated with less activity during the day, later sleep offset and delayed acrophase (Bandín et al. 2013). Interestingly, before surgery no correlation was found between circadian patterns with BMI and sleep schedules. This could be explained, by the thicker layer of subcutaneous adipose tissue, that would impair temperature detection (Bastardot et al. 2019), but it could also occur that after surgery, the improvement in the circadian pattern could be due to a recovery of the functioning of the circadian system. This would fit with the fact that after 9 months of surgery, but not before, the circadian rhythms manifestation associated with sleep timing.



As expected, after 9 months of sleeve gastrectomy BMI decreased significantly, together with a reduction of glucose levels and an important decrease of energy intake. Furthermore, triglyceride and leptin levels decreased after surgery, variables that have been associated with the manifestation of circadian rhythms. For instance, elevated triglycerides have been described to be associated with lower amplitude and lower stability of skin temperature rhythm in human, and may be considered as a primary metabolic predictor of circadian disruption (Harfmann et al. 2017). On the other hand, the hormone leptin is strongly associated with glucose and lipid metabolism and with energy balance (Serin et al. 2019), and hyperleptinemia, leading to leptin resistance, has been linked to the pathophysiology of obesity-related disorders (Shea et al. 2005). Leptin pattern disruption has been related with alterations of meal and sleep timing (St-Onge et al. 2019), and short sleep duration with reduction in leptin and increase in appetite and body weight (Dashti et al. 2015; Taheri et al. 2004). Thus, the recovery of the normal values in triglycerides and leptin levels due to the surgery could also contribute to the regularity of the circadian rhythms observed after nine months of surgery.

Chronotype has also been related with sleep and circadian alterations. Evening chronotypes have been associated with poor quality of sleep (Lucassen et al. 2013; Rique et al. 2014; Song et al. 2019), and low sleep quality is also linked with alterations in the circadian pattern (Martinez et al. 2017; Vera et al. 2018). On the other hand, morning chronotype has been associated with better quality of sleep after weight loss (Ross et al. 2016; Ruiz-Lozano et al. 2016; Vetter et al. 2015). In our study, it is noticeable that sleep timing, which fit with the chronotype, was only related with the circadian variables after surgery. This could be interpreted as a sort of misalignment between the sleep and the circadian system that occurred in the before surgery stage, but that was restored after 9 months of surgery.

The link between obesity and the circadian system is probably influenced by lifestyle and dietary patterns (Broussard et al. 2016; Summa et al. 2014), perhaps through the decrease of sleep duration or low sleep quality, but also through the irregular eating patterns, including breakfast skipping and late-night eating (Pot 2018). Several factors, including comorbidities, employment and lifestyle, may contribute

to weight loss after sleeve gastrectomy (Felsenreich et al. 2019) and among them emerges the stability of the circadian system. Thus, our study contributes to the necessary line of research to evaluate the relationship between the interaction of the circadian system functioning with obesity and weight loss. The results of studies based in outcomes on patient chronobiological differences may be beneficial in planning healthcare resources.

### **Limitations**

Our study has certain limitations, starting with the time of year, which could influence the measurements. Since all patients were monitored 9 months after surgery, the values before and after the surgery could not be obtained in the same season. Moreover, we also acknowledge that our population of patients with severe obesity may not be representative of the entire population since the male participant proportion was small.

### **Conclusions**

In summary, our results indicate that weight loss after nine months of laparoscopic sleeve gastrectomy is related to a more stable, wider and less fragmented circadian rhythm. Moreover, WT shows the highest values at night after nine months of surgery, while activity showed the lowest values during the night, suggesting an improvement in the sleep quality due to weight loss. Finally, after 9 months of surgery, the association between BMI, sleep schedules and circadian patterns recovers, while it was not observed before surgery. Therefore, we consider that measurements of activity and temperature are appropriate methods to assess health of circadian rhythms in patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy. These results could also support the importance of weight loss therapy among severely obese patients, which according to our findings could also improve circadian function.

### **Bibliography**

Arora T, Taheri S. 2015. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes.* 39(1):39–44. doi:10.1038/ijo.2014.157.

- Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovás JM, Madrid JA, Garaulet M. 2014. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes.* 38(8):1083–88. doi:10.1038/ijo.2013.211.
- Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovás JM, Ros Lucas JA, Castell P, Silvente T, Madrid JA, Garaulet M. 2013. Differences in circadian rhythmicity in clock 3111t/c genetic variants in moderate obese women as assessed by thermometry, actimetry and body position. *Int J Obes.* 37(8):1044–50. doi:10.1038/ijo.2012.180.
- Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, Siddique J, Santostasi G, Zee PC. 2017. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with bmi, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes.* 41(2):203–9. doi:10.1038/ijo.2016.194.
- Baron KG, Reid KJ. 2014. Circadian misalignment and health. *Int rev psychiatry.* 26(2):139–54. doi:10.3109/09540261.2014.911149.
- Bastardot F, Marques-Vidal P, Vollenweider P. 2019. Association of body temperature with obesity. *Int J Obes.* 43(5):1026–33. doi:10.1038/s41366-018-0218-7.
- Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, Amin R. 2007. Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *J Pediatr Psychol.* 32(1):69–79. doi:10.1093/jpepsy/jsj104.
- Bluher M. 2019. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 15(5):288–98. doi:10.1038/s41574-019-0176-8.
- Blumfield ML, Bei B, Zimberg IZ, Cain SW. 2018. Dietary disinhibition mediates the relationship between poor sleep quality and body weight. *Appetite* 120:602–8. doi:10.1016/j.appet.2017.10.022.
- Broussard JL, Van Cauter E. 2016. Disturbances of sleep and circadian rhythms: novel risk factors for obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 23(5):353–59. doi:10.1097/MED.0000000000000276.
- Cagnacci A. 1997. Influences of melatonin on human circadian rhythms. *Chronobiol int.* 14(2):205–20. doi:10.3109/07420529709001156
- Cantós D, Farran-Codina A, Palma I. 2013. Programa de Càlcul Nutricional Professional (PCN Pro). UB. Barcelona, Spain.

- Carpenter JS, Robillard R, Daniel F, Hermens S, Naismith L, Gordon C, Scott EM, Hickie IB. 2017. Sleep-wake profiles and circadian rhythms of core temperature and melatonin in young people with affective disorders. *J Psychiatr Res.* 94:131–38. doi:10.1016/j.jpsychires.2017.07.007.
- Cespedes EM, Quante M, Weng J, Mitchell JA, James P, Marinac CR, Mariani S, Redline S, Kerr J, Godbole S, Manteiga A, Wang D, Hipp JA. 2017. Actigraphy-derived daily rest-activity patterns and body mass index in community-dwelling adults. *Sleep.* 1;40(12). doi:10.1093/sleep/zsx168.
- Chen M, Danting L, Xiao Z, Liming Q, Hongmei X, Xiaohua L, Cheng G. 2018. Effect of nocturnal sleep duration and daytime napping on overweight/obesity among adults in Chengdu City. *Wei Sheng Yan Jiu.* 47(6):918–23.
- Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolás F, Garaulet M. 2011. Differences in daily rhythms of WT between obese and normal-weight women: associations with metabolic syndrome features. *Chronobiol Int.* 28(5):425–33. doi:10.3109/07420528.2011.574766.
- Courcoulas AP, Yanovski SZ, Bonds D, Eggerman TL, Horlick M, Staten MA, Arterburn DE. 2014. Long-term outcomes of bariatric surgery: a national institutes of health symposium. *JAMA Surg.* 149(12):1323–29. doi:10.1001/jamasurg.2014.2440.
- Dashti HS, Scheer FA, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovas JM. 2015. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr.* 6(6):648–59. doi:10.3945/an.115.008623.
- Farran-Codina A, Zamora R, Cervera P. 2004. *Tablas de composición de alimentos del CESNID.* McGraw-Hil. Barcelona, Spain.
- Felsenreich DM, Langer FB, Prager G. 2019. Weight loss and resolution of comorbidities after sleeve gastrectomy: a review of long-term results. *Scand J Surg.* 108(1):3–9. doi:10.1177/1457496918798192.
- Galindo JS, Gomez M, Diaz I, Barbera MC, Martinez CM, Hernandez JJ. 2020. Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: a randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 39(4):1041–48. doi:10.1016/j.clnu.2019.05.012.
- Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. 2010. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes.* 34(12):1667–83. doi:10.1038/ijo.2010.118.

- Garaulet M, Gomez-Abellan P. 2013. Chronobiology and obesity. *Nutr Hosp.* 28 Suppl 5:114–20. doi:10.3305/nh.2013.28.sup5.6926.
- Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. 2014. Sleep symptoms associated with intake of specific dietary nutrients. *J Sleep Res.* 23(1):22–34. doi:10.1111/jsr.12084.
- Harfmann BD, Schroder EA, England JH, Senn NJ, Westgate PM, Esser KA, Kern PA. 2017. Temperature as a circadian marker in older human subjects: relationship to metabolic syndrome and diabetes. *J Endocr Soc.* 1(7):843–51. doi:10.1210/js.2017-00086.
- Holsen LM, Davidson P, Cerit H, Hye T, Moondra P, Haimovic F, Sogg S, Shikora S, Goldstein JM, Evins AE, Stoeckel LE. 2018. Neural predictors of 12-month weight loss outcomes following bariatric surgery. *Int J Obes.* 42(4):785–93. doi:10.1038/ijo.2017.190.
- Horne JA, Ostberg O. 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 4(2):97–110.
- Laermans J, Depoortere I. 2016. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obes Rev.* 17(2):108–25. doi:10.1111/obr.12351.
- Lin D, Sun K, Li F, Qi Y, Ren M, Huang C, Tang J, Xue S, Li Y, Yan L. 2014. Association between habitual daytime napping and metabolic syndrome: a population-based study. *Metabolism.* 63(12):1520–27. 1527. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.005.
- Lok R, Van Koningsveld MJ, Marijke CM, Gordijn DG, Beersma M, Hut RA. 2019. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *J Pineal Res.* 67(1):e12583. doi:10.1111/jpi.12583.
- Lucassen EA, Xiongce Z, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, De Jonge L, Csako G, Cizza G. 2013. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PloS One.* 8(3):e56519. doi:10.1371/journal.pone.0056519.
- Madrid-Valero JJ, Martinez-Selva JM, Ordonana JR. 2017. Sleep quality and body mass index: a co-twin study. *J Sleep Res.* 26(4):461–67. doi:10.1111/jsr.12493.

- Van Marken V, Lichtenbelt WD, Daanen HA, Wouters L, Fronczek R, Raymann RJ, Severens NM, Van Someren EJ. 2006. Evaluation of wireless determination of skin temperature using ibuttons. *Physiol Behav.* 30;88(4-5):489-97.
- Martín E, Ruiz-Tovar J, Sánchez R. 2017. *Vía clínica de cirugía bariátrica 2017.*
- Martinez-Nicolas A, Guaita M, Santamaria J, Montserrat JM, Rol MA, Madrid JA. 2017. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: the effect of CPAP. *Sleep.* 1;40(6). doi:10.1093/sleep/zsx067.
- Mazahreh TS, Mahmoud A, Rami S, Al-Zoubi NA, Hatamleh M, Alqudah A, Aleshawi AJ, Alzoubi A. 2019. The effects of laparoscopic sleeve gastrectomy on the parameters of leptin resistance in obesity. *Biomolecules.* 25;9(10):E533. doi:10.3390/biom9100533.
- Meyhofer S, Wilms B, Oster H, Schmid SM. 2019. Importance of sleep and circadian rhythm for energy metabolism. *Internist.* 60(2):122-127. doi:10.1007/s00108-018-0543-x.
- Morris C, Aeschbach D, Scheer F. 2009. Circadian system, sleep and endocrinology. *Mol Cell Endocrinol.* 6(1):247–53. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.01122.x.
- Nguyen NT, Varela JE. 2017. Bariatric surgery for obesity and metabolic disorders: state of the art. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*14(3):160–69. doi:10.1038/nrgastro.2016.170.
- Nohara K, Seung HY, Chen Z. 2015. Manipulating the circadian and sleep cycles to protect against metabolic disease. *Front Endocrinol.* 6(MAR):1–12. doi:10.3389/fendo.2015.00035
- Ortiz-Tudela E, Martinez-Nicolas A, Campos M, Rol MA, Madrid JA. 2010. A new integrated variable based on thermometry, actimetry and body position (tap) to evaluate circadian system status in humans. *PLoS Comput Biol* ;6(11). e1.
- Portaluppi F, Smolensky MH, Touitou Y. 2010. Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int.* Oct;27(9-10):1911-29. doi: 10.3109/07420528.2010.516381.
- Pot GK. 2018. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrononutrition. *Proc Nutr Soc.* 77(3):189–98. doi:10.1017/S0029665117003974.

- Quera-Salva MA, Claustrat B. 2018. Melatonin: physiological and pharmacological aspects related to sleep: the interest of a prolonged-release formulation (cirdadin) in insomnia. *Encephale*. 44(6):548–57. doi:10.1016/j.encep.2018.06.005.
- Raymann R, Swaab DK, Van Someren W. 2007. Skin temperature and sleep-onset latency: changes with age and insomnia. *Physiol Behav*. 90(2–3):257–66. doi:10.1016/j.physbeh.2006.09.008.
- Rique G, Costa G, Dantas A, Lopes R. 2014. Relationship between chronotype and quality of sleep in medical students at the federal university of paraiba, brazil. *Sleep Sci*. 7(2):96–102. doi:10.1016/j.slsci.2014.09.004.
- Roman-Viñas B, Serra L, Hagströmer M, Ribas L, Sjöström M, Segura R. 2010. International physical activity questionnaire: reliability and validity in a spanish population. *Eur J Sport Sci*. 10(5):297–304. doi:10.1080/17461390903426667.
- Ross KM, Thomas JG, Wing RR. 2016. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med*. 39(3):465–71. doi:10.1007/s10865-015-9704-8.
- Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Canteras M, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. 2016. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with clock 3111T/C. *Int J Obes*. 40(10):1550–57. doi:10.1038/ijo.2016.116.
- Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Scheer F, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. 2016. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr*. 35(6):1308–14.
- Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. 2008. Circadian rhythm of WT in normal-living subjects a candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav*. 95(4):570–80. doi:10.1016/j.physbeh.2008.08.005.
- Serin Y, Nilufer AT. 2019. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Ann Nutr Metab*. 74(4):322–30. doi:10.1159/000500071.
- Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers T, Mantzoros C. 2005. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(5):2537–44. doi:10.1210/jc.2004-2232.
- Van Someren EJ. 2000. Circadian rhythms and sleep in human aging - introduction. *Chronobiol Int*. 17:233–43. doi:10.1081/CBI-100101046.

- Song J, Pan F, Xin W, Bingbing L, Yanchen S, Yingjiang L, Yong Z. 2019. Individual differences in the neural basis of response inhibition after sleep deprivation are mediated by chronotype. *Front Neurol.* 15;10:514. doi:10.3389/fneur.2019.00514.
- St-Onge MP, Mikic A, Pietrolungo CE. 2016. Effects of diet on sleep quality. *Adv Nutr.* 7(5):938–49. doi:10.3945/an.116.012336
- St-Onge MP, Pizinger T, Kovtun K, RoyChoudhury A. 2019. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with overweight/obesity. *Eur J Clin Nutr.* 72(Suppl 1):76–82. doi:10.1038/s41430-018-0312-x.
- Summa KC, Turek FW. 2014. Chronobiology and obesity: interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv Nutr.* 14;5(3):312S-9S. doi:10.3945/an.113.005132.
- Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. 2015. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.* 59(3):277–91. doi:10.1111/jpi.12257.
- Taheri S, Ling L, Austin D, Young T, Mignot E. 2004. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 1(3):e62. doi:10.1371/journal.pmed.0010062.
- Vargas PA, Flores M, Robles E. 2014. Sleep quality and body mass index in college students: the role of sleep disturbances. *J Am Coll Health.* 62(8):534–41. doi:10.1080/07448481.2014.933344.
- Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, Hernández-Martínez A, Esteban A, Scheer F, Saxena R, Garaulet M. 2018. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Sci Rep.* 8:945. doi:10.1038/s41598-017-18268-z.
- Vetter C, Fischer D, Matera JL, Roenneberg T. 2015. Aligning work and circadian time in shift workers improves sleep and reduces circadian disruption. *Curr Biol.* 25(7):907–11. doi:10.1016/j.cub.2015.01.064.
- Weiss EP, Jordan RC, Frese EM, Albert SG, Villareal DT. 2017. Effects of weight loss on lean mass, strength, bone, and aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc.* 49(1):206–17. doi:10.1249/MSS.0000000000001074.

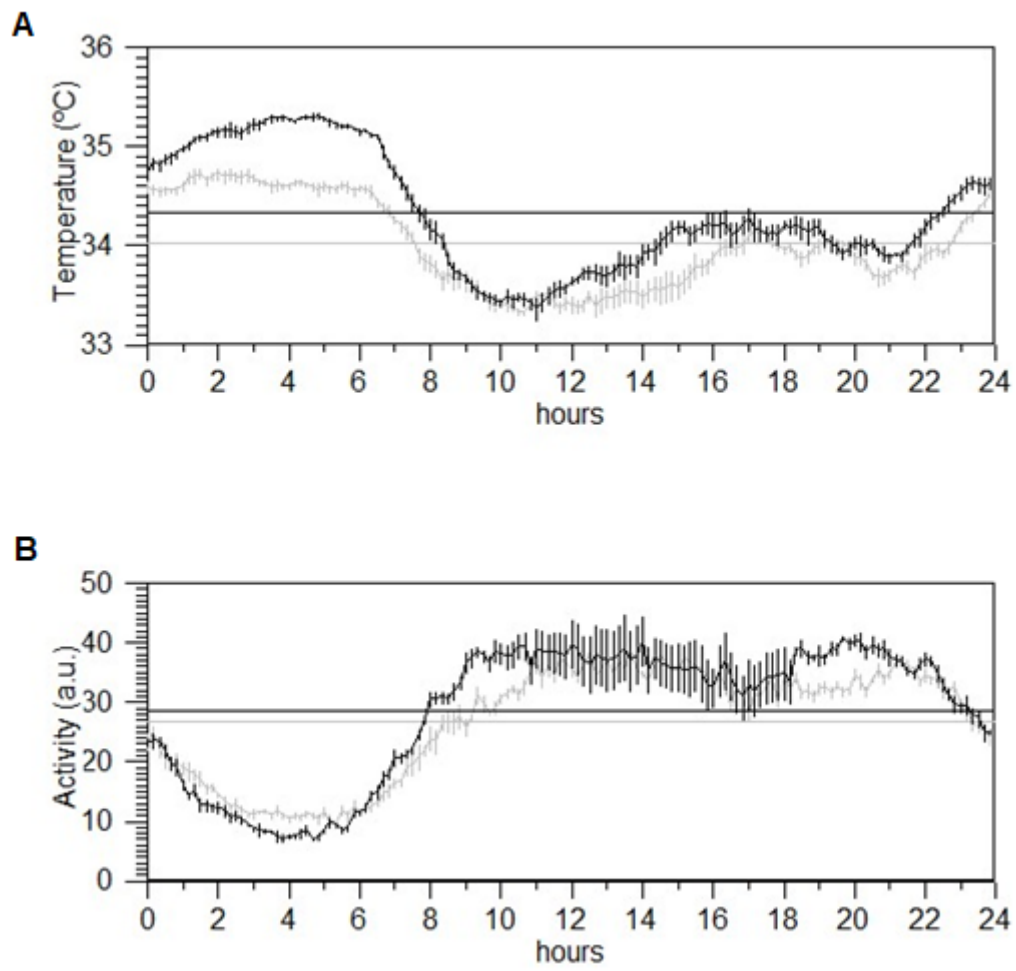


- Welle S. 1995. Sympathetic nervous system response to intake. *Am J Clin Nutr.* 62(5 Suppl):1118S-1122S. doi:10.1093/ajcn/62.5.1118S.
- Xie Z, Fei C, Li W, Xiaokun G, Changhong L, Xiaomei M, Yan F, Wei L, Fengchun Y. 2017. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 39(6):559–65. doi:10.1080/01616412.2017.1315864.

## Figure legends

**Figure 1.** Mean daily profile of wrist temperature (A) and activity (B) before (grey colour) and after 9 months (black colour) of sleeve gastrectomy. Horizontal lines represent the mean values of each graph.

Figure 1.



**Table 1.** Anthropometric, biochemical, physical activity characteristics and dietary intake of the population studied before and after 9 months of the sleeve gastrectomy.

	<b>Before surgery (n=41)</b>	<b>After surgery (n=41)</b>	<b>p-values<sup>a</sup></b>
<b>Anthropometric variables</b>			
Weight, kg	118.9 (19.6)	82.1 (14.4)	<b>&lt;0.001</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	44.3 (6.2)	30.5 (4.5)	<b>&lt;0.001</b>
Waist circumference, cm	128.8 (13.0)	99.7 (10.3)	<b>&lt;0.001</b>
Hip circumference, cm	135.3 (14.0)	110.2 (9.5)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Biochemical variables</b>			
Glucose, mg/dl	111.2 (20.8)	94.8 (16.7)	<b>&lt;0.001</b>
Cholesterol, mg/dl	193.1 (33.2)	188.7 (35.5)	0.475
LDL cholesterol, mg/dl	112.9 (25.7)	114.5 (34.9)	0.789
HDL cholesterol, mg/dl	52.8 (9.8)	54.3 (8.4)	0.456
Triglycerides, mg/dl	136.9 (63.8)	99.0 (41.1)	<b>0.004</b>
Glycosylated haemoglobin, %	7.0 (1.1)	6.1 (0.6)	0.059
Peptide C, ng/ml	2.0 (1.2)	1.7 (0.8)	0.269
Leptin, ng/ml	32.2 (3.6)	6.1 (0.8)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Physical activity</b>			
Low activity, %	1.1	13.0	
Moderate activity, %	81.5	75.0	<b>&lt;0.001</b>
Vigorous activity, %	5.4	23.9	
<b>Dietary intake</b>			
Energy intake, kcal/day	2230.7 (557.6)	1396.6 (215.0)	<b>&lt;0.001</b>
Protein, %	17.0 (4.8)	18.8 (5.0)	0.068
Lipids, %	52.7 (8.3)	49.8 (7.4)	<b>0.037</b>
Carbohydrate, %	29.5 (9.6)	31.0 (7.0)	0.309

BMI, Body mass index; HDL, High-density lipoprotein; LDL, Low-density lipoprotein. Data are presented as mean  $\pm$  SD or percentage. <sup>a</sup>Statistical tests (Paired t-test for continuous variables and McNemar-Bowker test for categorical variables) were used to compare anthropometric, biochemical, physical activity,

and energy intake before and after nine months of the sleeve gastrectomy. Significant p-values are shown in bold.

**Table 2.** Sleep characteristics of the population studied before and after 9 months of the sleeve gastrectomy.

	<b>Before surgery</b> (n= 41)	<b>After surgery</b> (n=41)	<b>p-values<sup>a</sup></b>
<b>All week</b>			
Bedtime, hh:mm	0:28 (1.7)	0:19 (1.1)	0.525
Wakeup time, hh:mm	7:42 (1.4)	7:39 (1.1)	0.765
Sleep duration, h	7.2 (1.1)	7.3 (0.9)	0.556
<b>Weekday</b>			
Bedtime, hh:mm	0:24 (1.9)	0:10 (1.1)	0.355
Wakeup time, hh:mm	7:30 (1.5)	7:28 (1.2)	0.881
Sleep duration, h	7.1 (1.2)	7.3 (0.9)	0.280
<b>Weekend</b>			
Bedtime, hh:mm	0:49 (1.8)	0:42 (1.2)	0.649
Wakeup time, hh:mm	8:13 (1.7)	8:04 (1.3)	0.546
Sleep duration, h	7.4 (1.1)	7.4 (1.1)	0.880

Data are presented as mean (SD). <sup>a</sup>Paired t-test were used to compare sleep variables before and after nine months of the sleeve gastrectomy. Significant p-values are shown in bold.

**Table 3.** Wrist temperature and activity characteristics of the population studied before and after nine months of the sleeve gastrectomy.

(temperature, °C / activity, a.u.)	Temperature		<i>p</i> -values <sup>a</sup>	Activity	
	Before surgery	After surgery		Before surgery	After surgery
<b>Circadian variables</b>					
n	41	41		41	41
MESOR, °C/a.u.	33.2 (0.9)	33.7 (0.7)	<b>0.004</b>	24.8 (4.1)	28.6 (3.9)
Amplitude, °C/a.u.	1.2 (0.4)	1.4 (0.7)	<b>0.007</b>	10.0 (3.6)	14.5 (2.9)
Relative amplitude, °C/a.u.	0.03 (0.01)	0.04 (0.02)	<b>0.015</b>	0.40 (0.13)	0.51 (0.10)
M5, °C / M10, a.u.	34.2 (0.9)	34.9 (0.5)	<b>&lt;0.001</b>	31.8 (5.7)	38.6 (5.0)
L10, °C / L5, a.u.	32.0 (1.0)	32.2 (1.3)	0.383	10.0 (3.7)	8.3 (3.2)
Acrophase, min	196.7 (183.4)	181.8 (85.5)	0.652	976.4 (133.2)	947.1 (78.6)
IV	0.10 (0.05)	0.09 (0.06)	0.346	0.95 (0.17)	0.86 (0.10)
Rayleigh	0.80 (0.17)	0.82 (0.16)	0.617	0.81 (0.15)	0.86 (0.08)
PV, %	16.2 (7.4)	21.6 (9.8)	<b>0.002</b>	26.8 (7.6)	36.3 (6.0)
MS1 (0-6h), °C/a.u.	34.4 (1.0)	35.1 (0.5)	<b>&lt;0.001</b>	14.4 (5.3)	12.1 (4.5)
MS2 (6-12h), °C/a.u.	33.1 (1.1)	33.6 (1.0)	<b>0.005</b>	25.5 (6.8)	30.7 (6.5)
MS3 (12-18h), °C/a.u.	32.4 (1.0)	32.8 (1.0)	<b>0.042</b>	30.2 (6.0)	36.0 (5.5)
MS4 (18-24h), °C/a.u.	33.1 (1.0)	33.4 (1.2)	0.222	29.2 (5.8)	35.3 (5.9)
<b>Spectral analysis</b>					
First-harmonic amplitude, °C/a.u.	1.1 (0.4)	1.4 (0.7)	<b>0.012</b>	10.2 (3.8)	13.1 (4.3)
First-harmonic power, %	9.8 (5.0)	14.1 (8.0)	<b>0.001</b>	11.9 (6.1)	16.2 (8.0)
First-harmonic phase, min	112.2 (266.5)	131.2 (269.2)	0.752	1029.2 (188.3)	898.4 (160.4)
Second-harmonic amplitude, °C/a.u.	0.5 (0.2)	0.6 (0.3)	<b>0.044</b>	6.6 (2.8)	8.0 (2.9)
Second-harmonic power, %	1.7 (1.6)	2.7 (2.9)	<b>0.025</b>	5.2 (3.2)	6.3 (3.9)
Second-harmonic phase, min	302.6 (138.5)	241.7 (96.6)	<b>0.011</b>	518.6 (185.8)	563.4 (100.3)

M5, 5h of maximum temperature; M10, 10h of maximum activity; L10, 10h of minimum temperature; L5, 5h of minimum activity; IV, intradaily variability; PV, percentage of variance; MS, Mean segment; a.u., arbitrary units. Data are presented as mean ± SD or percentage. <sup>a</sup>Paired t-test were used to compare temperature and activity variables before and after nine months of the sleeve gastrectomy. Significant *p*-values are shown in bold.

**Table S1.** Wrist skin temperature and activity related to BMI and sleep patterns of the population studied before and after nine months of the sleeve gastrectomy (adjusted by age, gender, energy intake and physical activity).

	Before surgery				After surgery			
	BMI	Bedtime	Wakeup time	Sleep duration	BMI	Bedtime	Wakeup time	Sleep duration
	r	p-value <sup>a</sup>	r	p-value <sup>a</sup>	r	p-value <sup>a</sup>	r	p-value <sup>a</sup>
<b>Temperature</b>								
MESOR, °C	-0.366	0.150	0.252	0.317	0.185	0.921	-0.294	0.363
Amplitude, °C	0.296	0.648	-0.261	0.278	0.201	0.629	0.360	0.110
Relative amplitude, °C	0.298	0.601	-0.271	0.243	0.202	0.611	0.373	0.087
M5, °C	-0.365	0.153	0.202	0.708	0.187	0.858	-0.256	0.843
L10, °C	-0.424	<b>0.046</b>	0.243	0.362	-0.185	0.903	-0.305	0.296
IV	-0.420	0.050	0.250	0.329	-0.213	0.517	-0.367	0.097
Rayleigh	0.287	0.906	-0.193	0.894	0.187	0.854	0.260	0.750
PV, %	-0.350	0.207	-0.199	0.752	-0.195	0.695	-0.255	0.941
MS1 (0-6h), °C	-0.353	0.196	-0.192	0.997	-0.189	0.805	-0.257	0.808
MS2 (6-12h), °C	-0.453	<b>0.024</b>	0.327	0.102	0.353	0.062	0.256	0.839
MS3 (12-18h), °C	-0.317	0.395	0.225	0.477	-0.204	0.589	-0.326	0.204
MS4 (18-24h), °C	-0.297	0.623	0.255	0.306	-0.239	0.352	-0.407	<b>0.044</b>
<b>Temperature waveform</b>								
P1, %	-0.316	0.362	-0.178	0.932	0.195	0.607	0.272	0.547
Second-harmonic Amplitude, °C	0.401	0.065	-0.240	0.317	-0.350	0.057	-0.289	0.390
P2, %	0.287	0.726	-0.226	0.388	-0.361	<b>0.047</b>	-0.306	0.283
<b>Activity</b>								
MESOR, a.u	0.287	0.979	-0.192	0.953	-0.245	0.324	-0.295	0.354
Amplitude, a.u	-0.318	0.387	-0.201	0.725	0.209	0.552	0.297	0.339
Relative amplitude, a.u	-0.340	0.253	-0.203	0.683	0.269	0.230	0.364	0.103
M10, a.u	-0.297	0.627	-0.195	0.827	-0.196	0.685	-0.256	0.853
L5, a.u	0.321	0.363	-0.329	0.098	-0.347	0.068	-0.255	0.887
IV	-0.368	0.145	0.195	0.836	-0.334	0.084	-0.400	0.051
Rayleigh	-0.344	0.232	0.255	0.305	0.220	0.464	-0.259	0.766
PV, %	-0.421	<b>0.049</b>	0.197	0.794	0.195	0.696	-0.255	0.898
MS1 (0-6h), a.u	-0.306	0.499	0.286	0.192	0.286	0.179	0.254	0.980
MS2 (6-12h), a.u	0.294	0.679	0.360	0.058	-0.578	<b>&lt;0.001</b>	-0.347	0.139
MS3 (12-18h), a.u	-0.287	0.916	-0.213	0.576	-0.201	0.628	0.255	0.936
MS4 (18-24h), a.u	0.290	0.790	0.299	0.158	0.196	0.677	-0.301	0.319
<b>Activity waveform</b>								
P1, %	-0.364	0.211	0.226	0.897	0.237	0.341	0.300	0.444

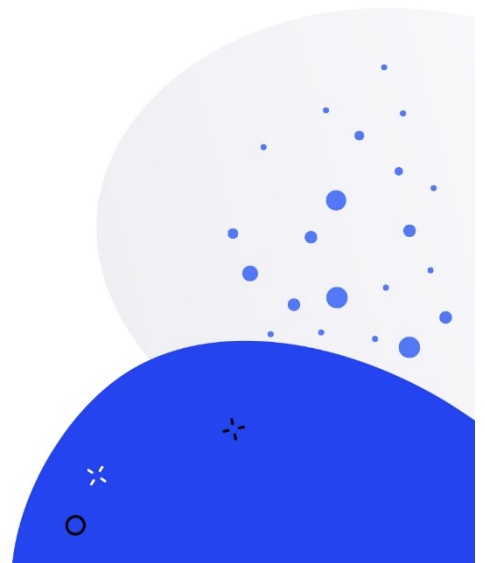


Second-harmonic Amplitude, a.u	-0.361	0.222	0.334	0.115	0.184	0.904	-0.359	0.137	-0.260	0.960	0.343	0.385	0.456	1000	-0.434	0.271
P2, %	-0.404	0.086	0.404	<b>0.030</b>	0.196	0.659	-0.387	0.078	-0.260	0.965	0.337	0.447	0.456	0.998	-0.146	0.334

A.u., arbitrary units; BMI, Body mass index; M5, 5h of maximum temperature; M10, 10h of maximum activity; L10, 10h of minimum temperature; L5, 5h of minimum activity; IV, Intradaily variability; PV, percentage of variance, MESOR, Mean value of the temperature or activity rhythm; MS, Mean segment; P1, First-harmonic power; P2, Second-harmonic power. <sup>a</sup>Partial correlations were used to compare circadian variables with BMI and sleep variables. Analyses were adjusted for age, gender, physical activity and energy intake. Significant p-values are shown in bold.



# Discusión





## V. DISCUSIÓN GENERAL

### 5.1. Los horarios de irse a dormir y la distribución energética a lo largo del día impactan en la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave tras la cirugía bariátrica

Los resultados de nuestro primer estudio revelan que **la hora de irse a dormir se asocia significativamente con la pérdida de peso**. En concreto, por cada hora de retraso en la hora de dormir, se observó que se perdía un 2.23% menos de peso, expresado como %EWL, tras un año de la cirugía bariátrica. Sin embargo, no se encontraron asociaciones entre la pérdida de peso al año de la cirugía y la duración del sueño ni con la hora de despertar. Cabe destacar que **las personas que se acostaban tarde dormían una hora menos** en comparación con los que se iban a dormir temprano, lo que podría sugerir que la corta duración del sueño podría explicar la asociación encontrada entre la hora de acostarse y un IMC superior un año después de la cirugía, debido a que irse a dormir tarde estaría provocando un desfase circadiano al retrasar y acortar las horas de sueño (147,194).

Una vez establecida la relación entre hora de irse de dormir y la pérdida de peso, se categorizó a los participantes como "los que se acostaban temprano: early sleepers" (hora de acostarse <24:00h) o "los que se acostaban tarde: late sleepers" (hora de dormir >24:00h). Es interesante destacar que para aquellos sujetos clasificados como "late sleepers", su %EWL fue significativamente menor (66.4%) en comparación con aquellos participantes que se iban a dormir antes de las 24:00h, cuya pérdida fue del 72.2% ( $p=0.014$ ) tras un año de seguimientos después de la cirugía bariátrica. Cabe destacar que los sujetos "late sleepers" perdieron menos peso que los "earlier sleepers" a partir del sexto mes tras la cirugía bariátrica. Estos resultados concuerdan, en parte, con trabajos previos de nuestro grupo de investigación, en lo que se ha demostrado que la cirugía bariátrica podría ser menos efectiva en la pérdida de peso en pacientes del "tipo vespertino", que son individuos caracterizados por acostarse más tarde (37).

Es interesante destacar la diferencia que se observó, en la pérdida de peso, antes y después del sexto mes tras la cirugía bariátrica. Durante los primeros meses, en los que la ingesta dietética y el horario de las comidas estaban pautadas, las características relacionadas con el comportamiento, como la hora de ir a dormir, podrían no ser tan relevantes. En contraste, a partir del sexto mes de la cirugía bariátrica, y hasta la última visita de seguimiento, cuando los pacientes empezaron a establecer sus propias rutinas, **la hora de dormir se estableció como un factor determinante en la progresión de la pérdida de peso**. Esto sugiere que cuando los pacientes empezaron a establecer sus propios hábitos de comportamiento sin pautas, se manifestaron sus preferencias de nuevo y pudieron influir en la evolución de la pérdida de peso.

Existe otro mecanismo por el cual acostarse tarde puede asociarse con un peso corporal más elevado, el cual conlleva un tipo leve de desfase circadiano conocido como desfase horario social o jet lag social (195). Este último surgiría de las diferencias de sueño de entre semana y los fines de semana, las cuales generan en muchos casos una deuda de sueño que se acumula durante los días laborales y está relacionada con la obesidad y la disfunción metabólica entre los adultos (196–199).

Otro factor relevante en la pérdida de peso y asociado con los horarios de irse a dormir es la distribución de la ingesta energética. Para su valoración, en nuestro estudio, se utilizó un abordaje novedoso que son las “ventanas horarias” de ingesta de alimentos. Así, se definieron tres ventanas horarias: la “ventana matutina” que incluía la ingesta de todos los alimentos desde el despertar hasta las 14:30h, la “ventana de la tarde”, que incluía la ingesta de alimentos de las 14:30h hasta las 21:00h y, finalmente, la “ventana nocturna”, que incorporaba la ingesta de alimentos desde las 21:00h hasta la hora de acostarse (85). Esta clasificación fue realizada a partir de los horarios de ir a dormir y de despertar, y de la mediana de la hora de comer (14:30h) y de cenar (21:00h).

Una vez establecidas estas ventanas de ingesta, se estudió la posible asociación entre la hora de irse a dormir y la ingesta dietética (de todo el día y la de cada ventana horaria antes descrita). En primer lugar, se observó que tanto los que se iban a dormir pronto como los que se iban a dormir tarde ingerían una cantidad similar de calorías (1.377 kcal/día versus 1.415 kcal/día) y de macronutrientes a lo largo del día. No obstante, y esto fue lo más interesante, sí que se evidenciaron diferencias en la distribución de la ingesta energética a lo largo del día en función de las ventanas horarias establecidas. Así, **los sujetos que se iban a dormir más tarde ingerían un porcentaje mayor de energía en la ventana nocturna que los participantes que se iban a dormir temprano** (18.1% versus 9.4%,  $p < 0.001$ ). Cabe destacar que los sujetos que se acostaban tarde ingerían menos calorías por la mañana (una diferencia de un 6,01% menos), y en la ventana de la tarde (un diferencia de un 7,02% menos).

Los resultados de nuestro estudio coinciden con los realizados por Xiao y colaboradores (85) los cuales han apuntado que consumir un mayor porcentaje de energía en la ventana nocturna, se asocia con un aumento en las probabilidades de desarrollar sobrepeso u obesidad. No obstante, nuestros resultados han sido los primeros en demostrar la importancia de la ingesta calórica cerca de la hora de dormir en pacientes tras un tratamiento tan intenso como es la cirugía bariátrica para la pérdida de peso. Cenar "tarde" o cerca de la hora de dormir provoca la concurrencia entre el periodo postprandial y el inicio de acción de la melatonina. La melatonina se une a los receptores pancreáticos de insulina, inhibiendo su secreción y, por tanto, se empeora la tolerancia a la glucosa (89,90). Igualmente se ha señalado que comer cerca o después del inicio de la actividad de la melatonina podría disminuir el efecto térmico de los alimentos, lo que podría contribuir a un balance energético positivo y a aumentar la grasa corporal y el peso a largo plazo (200,201).

Es interesante destacar, que la distribución de calorías a lo largo del día no medió entre la asociación de la hora de acostarse y el %EWL. Varios estudios sugieren que los individuos vespertinos tienen un estilo de vida menos saludable que los sujetos del tipo matutino, con dietas más desestructuradas, con horarios de

comidas posteriores y con ingestas más elevadas en grasas saturadas y azúcares simples (37,85,128,183).

Por último, debe tenerse en cuenta que el retraso en la hora de dormir se asocia con la disminución de las horas que se suelen dormir y, por tanto, aumenta la duración del periodo de vigilia y las oportunidades para comer (200). Así, nuestros datos revelaron que el periodo de horas en las que se comía durante el día era mayor en los individuos que se iban a dormir más tarde. Es importante mencionar que la ingesta de alimentos dentro de un intervalo mantenido de 8-12 h favorece la restauración del ritmo circadiano de alimentación/ayuno, que es importante para mantener la utilización óptima de los nutrientes, especialmente de la glucosa y de los lípidos (89).

Por tanto, destacaremos que el simple hecho de acostarse tarde (a partir de las 24:00h) interfiere en la evolución de la pérdida de peso de pacientes obesos graves intervenidos de gastrectomía vertical laparoscópica. Simultáneamente, cuanto mayor es la ingesta de alimentos durante la ventana nocturna (definida entre las 21:00h y la hora de irse a dormir) menor es la pérdida de peso. Retrasar la hora de inicio del sueño conlleva reducir las horas de sueño y, probablemente, aumentar la ingesta energética nocturna, aspectos que conllevan un desfase circadiano y comprometen la pérdida de peso tras un año de cirugía bariátrica. Los resultados de nuestro estudio demuestran la importancia del comportamiento respecto a los horarios de sueño, en la pérdida de peso incluso tras un tratamiento tan intenso y agresivo como es la cirugía bariátrica.

## **5.2. La pérdida de peso se asocia con un ritmo circadiano de temperatura periférica y actividad motora más estable y robusto.**

Los resultados de nuestro estudio demuestran que tras nueve meses de la intervención quirúrgica los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora fueron más robustos y estables, lo cual indica que también son más saludables. Entendemos por mayor robustez y estabilidad, cuando un ritmo presenta una mayor amplitud y el pico denominado de la siesta es más pronunciado. Estos resultados sugieren que la pérdida de peso está relacionada con la recuperación del funcionamiento del sistema circadiano, lo cual concuerda con otros estudios donde también han asociado la pérdida de peso con una mejora de la manifestación de los ritmos temperatura periférica (104,143). Cabe destacar que esta es la primera vez que se analizan ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora en pacientes con obesidad grave tras la cirugía bariátrica.

En los individuos que presentan una buena sincronización, su ritmo circadiano de temperatura periférica coincide con el ciclo sueño/vigilia y con el ritmo de secreción de melatonina. La determinación de melatonina es el marcador ideal de la fase circadiana individual. No obstante, su evaluación en la práctica es engorroso, implica un elevado costo y requiere condiciones específicas que los hace inviables en muchos casos. Por ello, el empleo de la evaluación de la temperatura periférica, como alternativa a la medición de la melatonina, se ha consolidado como una opción útil y de elevada fiabilidad para estudiar el ciclo sueño/vigilia. Cabe destacar que el aumento de la temperatura periférica nocturna, que ocurre paralelo a la secreción de melatonina, y que se observa con mayor intensidad en los participantes tras la pérdida de peso, lo que nos indicaría una mejora del patrón de sueño tras la cirugía (138,139).

En nuestro estudio, el uso de la actimetría también demostró ser un método útil para evaluar la calidad de sueño de los participantes. Por otro lado, el uso de la actimetría también demostró ser adecuado para confirmar la regulación del sueño y otras funciones fisiológicas después de la pérdida de peso. En primer lugar, como hemos comentado anteriormente tras nueve meses de la cirugía el ritmo circadiano



de actividad motora era más robusto y estable que antes de la cirugía, lo que probablemente está relacionado con la reducción de las siestas diurnas y de los despertares nocturnos, características de los pacientes con obesidad y síndrome metabólico (206). En segundo lugar, es interesante indicar que el aumento de la actividad motora coincide con el aumento del nivel de actividad física que obtuvimos en los cuestionarios, lo que podría deberse a los efectos de la pérdida de peso sobre el aumento de la fuerza y la capacidad aeróbica (150).

Otra observación importante de nuestro estudio **fue la mayor manifestación del pico de mediodía (en la temperatura periférica) que corresponde con la hora de la siesta**, por tanto refuerza la hipótesis de que la pérdida de peso se asocia con un reordenamiento del patrón circadiano. Recordemos que los patrones circadianos saludables en humanos se caracterizan por un patrón bimodal con una tendencia al sueño predominantemente por la noche, pero también con un segundo pico que ocurre después del mediodía (134).

En los participantes de nuestro estudio el pico de temperatura de mediodía aumentó tras los nueve meses de cirugía, mientras que hubo una disminución del pico de actividad, aunque este último no alcanzó significación estadística. Este pico de temperatura periférica a medio día acompañado de una disminución de la actividad motora, se han relacionado con la siesta del mediodía, y puede cuantificarse mediante el análisis de la expresión de un ritmo de 12h. Al respecto, nuestros resultados demuestran que este componente se manifiesta en mayor medida después de la pérdida de peso, lo que concuerda con otro estudio en el que se encontraron marcadas diferencias entre mujeres obesas y de peso normal en el pico de temperatura de mediodía (143). Cabe destacar que es posible que la pérdida de peso se relacione con una mayor capacidad de disipar el calor a través de la vasodilatación de los vasos sanguíneos periféricos, que se ha encontrado disminuida en pacientes con obesidad (206).

Finalmente, la recuperación de los valores normales de triglicéridos y leptina junto con una reducción de los niveles de glucosa y una importante disminución de la ingesta de energía debido a la cirugía también podrían contribuir a la regularidad

de los ritmos circadianos observados a los nueve meses de la cirugía. Cabe destacar que los niveles de triglicéridos y leptina son variables ya asociadas con la manifestación de los ritmos circadianos. Por ejemplo, se ha descrito que los triglicéridos elevados están asociados con menor amplitud y menor estabilidad del ritmo de la temperatura de la piel en humanos, y pueden considerarse como un predictor metabólico primario del desfase circadiano (142). Por otro lado, la hormona leptina está fuertemente asociada con el metabolismo de la glucosa y los lípidos y con el equilibrio energético (160), y la hiperleptinemia, que conduce a la resistencia a la leptina, se ha relacionado con la fisiopatología de los trastornos relacionados con la obesidad (207). Las variaciones del patrón de leptina se han relacionado con alteraciones del horario de las comidas y el sueño (170), y dormir menos horas se ha asociado con la disminución de leptina y el aumento del apetito y del peso corporal (208,209).

La pérdida de peso tras nueve meses de la cirugía bariátrica en pacientes con obesidad grave tiene un impacto positivo sobre los ritmos circadianos de temperatura periférica y actividad motora. Esta mejora en la manifestación de los ritmos circadianos se asocia con un sustancial aumento de la calidad del sueño.

### **5.3 La cronobiología como herramienta para el dietista-nutricionista**

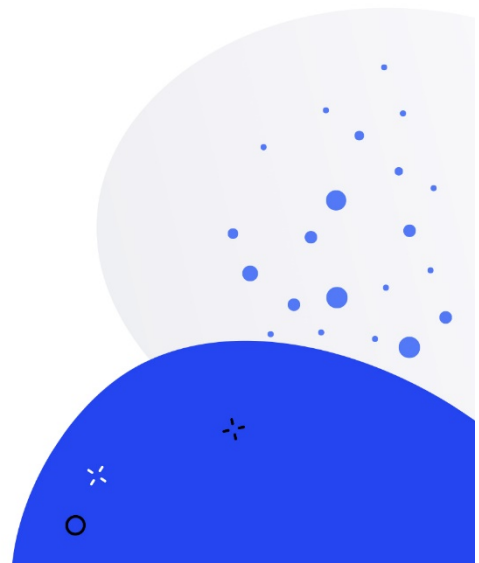
En conjunto nuestros resultados sugieren que la cronobiología puede ser una herramienta útil en la práctica clínica del dietista-nutricionista, tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento de los pacientes con obesidad grave sometidos a cirugía bariátrica. En relación al diagnóstico, nuestros resultados apuntan que la valoración de los ritmos circadianos de temperatura periférica y de actividad motora antes y después de la cirugía bariátrica son herramientas útiles para valorar la calidad de sueño, el nivel de actividad física y el funcionamiento del sistema circadiano.

Además, la cronobiología puede ser una estrategia útil para favorecer la pérdida de peso, aún después de un tratamiento como es la cirugía bariátrica. En este sentido, nuestros resultados sugieren que tanto los horarios de sueño, como la distribución de la ingesta energética, pueden ser determinantes e influyentes en la

pérdida de peso. En concreto, nuestros resultados sugieren que tras la cirugía bariátrica es recomendable que los pacientes adelanten la hora acostarse o, que al menos vayan a dormir antes de las 24:00. Además, es aconsejable disminuir la ingesta de alimentos en la ventana nocturna y cenar preferiblemente antes de las 21:00. Lo anterior con la finalidad de contribuir en el éxito de la intervención bariátrica, así como en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.



# Conclusiones





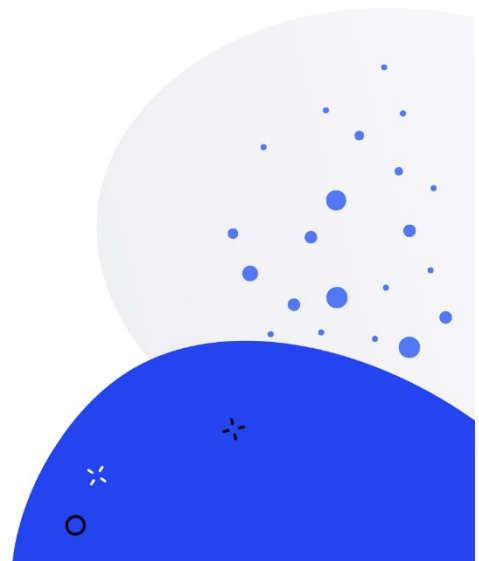
## VI. CONCLUSIONES

1. La hora de acostarse tiene una relación directa con la pérdida de peso en pacientes con obesidad grave tras un año de la cirugía bariátrica. Así, acostarse tarde se asocia con la disminución del exceso de peso perdido un año después de la gastrectomía vertical laparoscópica.
2. Por cada hora de retraso en la hora de acostarse se pierde un 2.23% menos del exceso de peso durante el año posterior a la cirugía bariátrica.
3. Irse a dormir después de las 24:00 interfiere en la evolución de la pérdida de peso de pacientes obesos graves intervenidos de gastrectomía vertical laparoscópica, dado que implicaría que se pierde un 5,64% menos de exceso de peso en pacientes sometidos a cirugía bariátrica.
4. La hora de ir a dormir no influye en la ingesta calórica global, ni tampoco en la distribución de macronutrientes.
5. La hora de ir a dormir influye en la distribución diaria de la ingesta calórica. Los individuos que se acostaban a partir de las 24:00, y que fueron los que menos peso perdieron, ingirieron un 8,66% más de energía entre las 21:00 y la hora de irse a dormir respecto a los que se iban a dormir antes de las 24:00. Estos pacientes más nocturnos, por el contrario, presentaron una menor ingesta de energía durante las ventanas horarias de la mañana y de la tarde, respecto a los pacientes más diurnos.
6. Retrasar la hora de acostarse conlleva reducir las horas de sueño y, aumentar la ingesta energética nocturna, aspectos que conllevan un desfase circadiano y comprometen la pérdida de peso tras un año de cirugía bariátrica.
7. Los resultados de nuestro estudio demuestran la importancia del comportamiento respecto a los horarios de sueño, en la pérdida de peso, incluso tras un tratamiento tan intenso como es la cirugía bariátrica.

8. La pérdida de peso que se produce tras nueve meses de la cirugía bariátrica tiene un efecto positivo en los ritmos circadianos de temperatura periférica y actividad motora, dado que aumenta su estabilidad y robustez.
9. La pérdida de peso tras la cirugía bariátrica se asocia con un incremento de la temperatura periférica nocturna y la reducción de la actividad motora nocturna. Este cambio en los perfiles de temperatura y actividad es compatible con una mejor calidad del sueño. Además, un año después de la cirugía se observó una disminución del número de despertares durante la noche y una menor cantidad de siestas durante el día.
10. Tras la pérdida de peso, se observó la restauración del pico de temperatura periférica a mediodía, acompañado de una disminución de la actividad motora ambos asociados con un patrón circadiano más saludable.
11. La reducción de los niveles de triglicéridos, glucosa y leptina después de la pérdida de peso junto a una importante disminución de la ingesta de energía podrían contribuir a la regularidad de los ritmos circadianos.



# Referencias







## REFERENCIAS

1. Bluher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:288–98.
2. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [Internet]. 2020 [Consultado el 10 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
3. Ministerio de sanidad consumo y bienestar social. Porcentaje de personas con obesidad, por sexo según comunidad autónoma [Internet]. 2017 [Consultado el 9 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>
4. Hernáez Á, Zomeño MD, Dégano IR, Pérez-Fernández S, Goday A, Vila J, et al. Exceso de peso en España: situación actual, proyecciones para 2030 y sobre coste directo estimado para el Sistema Nacional de Salud. *Rev Española Cardiol*. 2018;72:916–24.
5. Kishore M, Corby K, Hans-Rudolf B, Steven B. Obesity: Pathophysiology and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:69–84.
6. Rohde K, Keller M, La-Cour-Poulsen L, Bluher M, Kovacs P, Bottcher Y. Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism*. 2019;92:37–50.
7. Oussaada SM, Van Galen KA, Cooman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, Van Haelst MM, et al. The pathogenesis of obesity. *Metabolism*. 2019;92:26–36.
8. Lecube A, Monereo S, Rubio MÁ, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes y Nutr*. 2016;64:15–22.
9. Menzo E, Hinojosa M, Carbonell A, Krpata D, Carter J, Rogers A. American society for metabolic and bariatric surgery and american hernia society consensus guideline on bariatric surgery and hernia surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14:1221–32.
10. Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas. Tipo y grados de obesidad [Internet]. 2020 [Consultado el 9 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.seco.org/Tipo-y-grados-de-obesidad>

11. Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, De la Cruz Vigo F, et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la Diabetes Mellitus tipo-2. *Endocrinol y Nutr.* 2013;60:547–8.
12. Declaración SECO-SEEDO sobre el tratamiento actual de la obesidad grave en España [Internet]. 2015 [Consultado el 20 de diciembre del 2020]. Disponible en: [https://www.seedo.es/images/site/ComunicadosMedios/2016/Tratamiento\\_actual\\_de\\_la\\_obesidad\\_grave\\_en\\_Espana\\_Declaracion\\_SECO\\_SEEDO2015.pdf](https://www.seedo.es/images/site/ComunicadosMedios/2016/Tratamiento_actual_de_la_obesidad_grave_en_Espana_Declaracion_SECO_SEEDO2015.pdf)
13. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083–96.
14. Flegal KM, Wei R, Ogden CL, Freedman DS, Johnson CL, Curtin LR. Characterizing extreme values of body mass index-for-age by using the 2000 Centers for Disease Control and Prevention growth charts. *Am J Clin Nutr.* 2009;90:1314–20.
15. Goñi-Goicoechea F, Rengel C, Val, I. Tratamiento quirúrgico de la obesidad. Técnicas e indicaciones. Métodos endoscópicos. En: *Manual de endocrinología y nutrición.* 2015. p. 1–29.
16. Vía clínica de cirugía bariátrica [Internet]. 2017 [Consultado el 20 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/via-clinica-obesidad.pdf>
17. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvado J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Española Obes.* 2004;4:249.
18. Espinet E, López-Nava G, Nebreda J, Marra-López C, Turró R, Esteban JM, Muñoz-Navas M. Documento español de consenso en endoscopia bariátrica. Parte 1. Consideraciones generales. 2018;110:386–99.
19. Rubio MA, Ballesteros MD, Sánchez A, Torres A. *Manual de obesidad mórbida.* 2.<sup>a</sup> ed. Panamericana; 2015.

20. Consenso intersociedades de cirugía bariátrica y metabólica [Internet]. 1.<sup>a</sup> ed. Buenos aires; 2019 [Consultado el 20 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2019/09/consenso-intersocietario-cirugia-cariatica-y-metabolica.pdf>
21. Dietrich A, Aberle J, Wirth A, Muller-Stich B, Schutz T, Tigges H. Obesity surgery and the treatment of metabolic diseases. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115:705–11.
22. Bischoff SC, Boirie Y, Cederholm T, Chourdakis M, Cuerda C, Delzenne NM, et al. Towards a multidisciplinary approach to understand and manage obesity and related diseases. *Clin Nutr.* 2017;36:917–38.
23. Li ZJ, Yu JC. Multidisciplinary team and nutrition management for bariatric surgery. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2018;40:577–80.
24. Bullen NL, Parmar J, Gilbert J, Clarke M, Cota A, Finlay IG. How effective is the multidisciplinary team approach in bariatric surgery? *Obes Surg.* 2019;29:3232–8.
25. Robinson A, Adler S, Stevens H, Darcy A, Morton J, Safer D. What variables are associated with successful weight loss outcomes for bariatric surgery after 1 year? *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10:697–704.
26. Courcoulas A, Yanovski S, Bonds D, Eggerman T, Horlick M, Staten M. Long-term outcomes of bariatric surgery: a National Institutes of Health symposium. *JAMA Surg.* 2014;149:1323–1329.
27. Welbourn R, Hollyman M, Kinsman R, Dixon J, Liem R, Ottosson J, Ramos A, Vage V, Al-Sabah S, Brown W, Cohen R, Walton P, Himpens J. Bariatric surgery worldwide: baseline demographic description and one-year outcomes from the fourth ifso global registry report 2018. *Obes Surg.* 2019;29:782–95.
28. Sasmour T, Hill AG, Singh P, Ranasinghe A, Babor R, Rahman H. Laparoscopic sleeve gastrectomy as a single-stage bariatric procedure. *Obes Surg.* 2010;20:271–5.
29. Hosa H, Bueter M. Mechanisms of bariatric and metabolic surgery. *Ther Umsch.* 2019;76:123–7.
30. Felsenreich DM, Langer FB, Prager G. Weight loss and resolution of comorbidities after sleeve gastrectomy: a review of long-term results. *Scand J Surg.* 2019;108:3–9.

31. Hayoz C, Hermann T, Raptis DA, Bronnimann A, Peterli R, Zuber M. Comparison of metabolic outcomes in patients undergoing laparoscopic roux-en-Y gastric bypass versus sleeve gastrectomy - a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Swiss Med Wkly.* 2018;148:w14633.
32. Kheirvari M, Dadkhah N, Jaafarinejad H, Farsimadan M. The advantages and disadvantages of sleeve gastrectomy; clinical laboratory to bedside review. *Heliyon.* 2020;6:e03496.
33. Colaboradores de Wikipedia. Gastrectomía vertical laparoscópica [Internet]. 2018 [Consultado el 9 de diciembre del 2020]. Disponible en: [https://es.wikipedia.org/wiki/Gastrectomía\\_vertical\\_laparoscópica](https://es.wikipedia.org/wiki/Gastrectomía_vertical_laparoscópica)
34. Brethauer SA. Sleeve Gastrectomy. *Surg Clin.* 2011;91:1265–79.
35. Zakeri R, Batterham RL. Potential mechanisms underlying the effect of bariatric surgery on eating behaviour. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2018;25:3–11.
36. Lechea E, Popescu M, Dimulescu D, Godoroja D, Copaescu C. The impact of bariatric surgery on diabetes and other cardiovascular risk factors. *Chirurgia (Bucur).* 2019;114:725–31.
37. Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Canteras M, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Evening chronotype associates with obesity in severely obese subjects: interaction with CLOCK 3111T/C. *Int J Obes.* 2016;40:1550–7.
38. Zuraikat F, Makarem N, Liao M, St-Onge MP, Aggarwal B. Measures of poor sleep quality are associated with higher energy intake and poor diet quality in a diverse sample of women from the go red for women strategically focused research network. *J Am Heart Assoc.* 2020;9:e014587.
39. Bedrosian TA, Nelson RJ. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatry.* 2017;7:e1017.
40. Ruiz-Lozano T, Vidal J, De Hollanda A, Scheer FAJL, Garaulet M, Izquierdo-Pulido M. Timing of food intake is associated with weight loss evolution in severe obese patients after bariatric surgery. *Clin Nutr.* 2016;35:1308–14.
41. Wallwork A, Tremblay L, Chi M, Sockalingam S. Exploring partners' experiences in living with patients who undergo bariatric surgery. *Obes Surg.* 2017;27:1973–81.

42. Summa KC, Turek FW. Chronobiology and obesity: Interactions between circadian rhythms and energy regulation. *Adv Nutr.* 2014;5:312S-9S.
43. Tahara Y, Shibata S. Chronobiology and nutrition. *Neuroscience.* 2013;253:78–88.
44. Arendt J. Biological rhythms: the science of chronobiology. *J R Coll Physicians Lond.* 1998;32:27–35.
45. Harder L, Oster H. Circadian rhythms - how do they influence our lives? *Dtsch medizinische Wochenschrift.* 2019;144:1014–7.
46. Buijs RM, Kalsbeek A. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:521.
47. Leger D, Metlaine A, Gronfier C. Physiology of the biological clock. *Press medicale.* 2018;47:964–8.
48. Baron KG, Reid KJ. Circadian misalignment and health. *Int Rev psychiatry.* 2014;26:139–54.
49. Persson PB, Bondke Persson A. Circadian rhythms. *Acta Physiol.* 2019;225:1–2.
50. Gonnissen H, Hulshof T, Westerterp-Plantenga M. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obes Rev.* 2013;14:405–16.
51. Lucas RJ, Lall GS, Allen AE, Brown TM. How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock. *Prog Brain Res.* 2012;199:1–18.
52. Fahrenkrug J. The brain's biological clock. *Ugeskr Laeger.* 2018;180.
53. Do M, Yau K. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Physiol Rev.* 2010;90:1547–81.
54. Madrid JA. An introduction to chronobiology. In *Chronobiology and obesity.* Springer. 2013;11–25.
55. Walker W, Walton J, DeVries A, Nelson R. Circadian rhythm disruption and mental health. *Transl Psychiatry.* 2020;10:28.
56. Zawilska JB. Melatonin as a chemical indicator of environmental light-dark cycle. *Acta Neurobiol Exp.* 1996;56:757–67.
57. Amaral FG, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62:472–9.

58. Pévet P. The internal time-giver role of melatonin. A key for our health. *Rev Neurol.* 2014;170:646–52.
59. Appleman K, Figueiro MG, Rea MS. Controlling light-dark exposure patterns rather than sleep schedules determines circadian phase. *Sleep Med.* 2013;14:456–61.
60. Brown GM. Light, melatonin and the sleep-wake cycle. *J Psychiatry Neurosci.* 1994;19:345–53.
61. Wright K, McHill A, Birks B, Griffin B, Rusterholz T, Chinoy E. Entrainment of the human circadian clock to the natural light- dark cycle. *Curr Biol.* 2014;23:1554–8.
62. Reid KJ. Assessment of circadian rhythms. 2020;37:505–26.
63. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39:990–1028.
64. Colten HR, Altevogt BM. Sleep disorders and sleep deprivation: an unmet public health problem. *Natl Acad Press.* 2006;1:404.
65. Snyder F, Hobson J, Morrison D, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol.* 1964;19:417–22.
66. Irwin MR, Opp MR. Sleep health: reciprocal regulation of sleep and innate immunity. *Neuropsychopharmacology.* 2017;42:129–55.
67. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br J Pharmacol.* 2018;175:3190–9.
68. Morris C, Aeschbach D, Scheer F. Circadian system, sleep and endocrinology. 2009;6:247–53.
69. Van Cauter E, Polonsky KS, Scheen AJ. Roles of circadian rhythmicity and sleep in human glucose regulation. *Endocr Rev.* 1997;18:716–38.
70. Cho Y, Ryu S, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. *Chronobiol Int.* 2015;32:1294–310.
71. Michael D. Melanopsin and the intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron.* 2019;104:205–26.
72. Nelson RJ, Chbeir S. Dark matters: effects of light at night on metabolism. *Proc Nutr Soc.* 2018;77:223–9.

73. Hittle BM, Gillespie GL. Identifying shift worker chronotype: implications for health. *Ind Health*. 2018;56:512–23.
74. Blume C, Garbazza C, Spitschan M. Effects of light on human circadian rhythms, sleep and mood. *Somnologie*. 2019;23:147–56.
75. Zhang D, Jones RR, Powell-Wiley T, Jia P, James P, Xiao Q. A large prospective investigation of outdoor light at night and obesity in the NIH-AARP diet and health study. *Environ Heal*. 2020;19:74.
76. Brown AJ, Pendergast JS, Yamazaki S. Peripheral circadian oscillators. *Yale J Biol Med*. 2019;92:327–35.
77. Lewis P, Oster H, Korf HW, Foster RG, Erren TC. Food as a circadian time cue - evidence from human studies. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16:213–23.
78. Gabriel BM, Zierath JR. Circadian rhythms and exercise - re-setting the clock in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15:197–206.
79. Hutchison AT, Heilbronn LK. Metabolic impacts of altering meal frequency and timing – Does when we eat matter? *Biochimie*. 2016;124:187–97.
80. Kessler K, Pivovarova-Ramich O. Meal timing, aging, and metabolic health. *Int J Mol Sci*. 2019;20.
81. Gibbons C, Hopkins M, Beaulieu K, Oustric P, Blundell JE. Issues in measuring and interpreting human appetite (satiety/satiation) and its contribution to obesity. *Curr Obes Rep*. 2019;8:77–87.
82. Gill S, Panda S. A smartphone app reveals erratic diurnal eating patterns in humans that can be modulated for health benefits. *Cell Metab*. 2015;22:789–98.
83. Jiang P, Turek FW. Timing of meals: when is as critical as what and how much. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017;312:E369–80.
84. Garaulet M, Gomez-Abellan P. Timing of food intake and obesity: a novel association. *Physiol Behav*. 2014;134:44–50.
85. Xiao Q, Garaulet M, Scheer F. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obes*. 2019;43:1701–11.
86. Ha K, Song Y. Associations of meal timing and frequency with obesity and metabolic syndrome among Korean adults. *Nutrients*. 2019;11:2437.
87. An R, Shi Y, Clarke C, Zhang S. Night-time eating and body weight status among US adults, 2007-2016. *J Hum Nutr Diet*. 2019;32:754–64.



88. Bruzas MB, Allison KC. A review of the relationship between night eating syndrome and body mass index. *Curr Obes Rep.* 2019;8:145–55.
89. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-restricted eating to prevent and manage chronic metabolic diseases. *Annu Rev Nutr.* 2019;39:291–315.
90. Lopez-Minguez J, Saxena R, Bandín C, Scheer FA, Garaulet M. Late dinner impairs glucose tolerance in MTNR1B risk allele carriers: A randomized, cross-over study. *Clin Nutr.* 2018;37:1133–40.
91. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar J, Lee Y, Ordovás JM, Scheer F. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes.* 2013;37:604–611.
92. Fogtelloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frolich M, Meinders AE. Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm. *Horm Res.* 2004;62:71–8.
93. Shaw E, Leung G, Jong J, Coates AM, Davis R, Blair M, et al. The impact of time of day on energy expenditure: implications for long-term energy balance. *Nutrients.* 2019;11:2383.
94. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of intermittent fasting and time-restricted feeding compared to continuous energy restriction for weight loss. *Nutrients.* 2019;11:2442.
95. Manoogian E, Chaix A, Panda S. When to eat: the importance of eating patterns in health and disease. *J Biol Rhythms.* 2019;34:579–81.
96. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity.* 2013;21:2504–12.
97. Bandín C, Scheer F, Luque A, Ávila-Gandiá V, Zamora S, Madrid J, et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: A randomized, crossover trial. *Int J Obes.* 2015;39:828–33.
98. Rangaraj VR, Siddula A, Burgess HJ, Pannain S, Knutson KL. Association between timing of energy intake and insulin sensitivity: a cross-sectional study. *Nutrients.* 2020;12:503.
99. Kessler K, Hornemann S, Rudovich N, Weber D, Grune T, Kramer A, et al. Saliva samples as a tool to study the effect of meal timing on metabolic and

- inflammatory biomarkers. *Nutrients*. 2020;12:340.
100. Bandin C, Martinez-Nicolas A, Ordovas JM, Madrid JA, Garaulet M. Circadian rhythmicity as a predictor of weight-loss effectiveness. *Int J Obes*. 2014;38:1083–8.
  101. Garaulet M. La cronobiología, la alimentación y la salud. *Mediterráneo Económico*. 2015;101–22.
  102. Grasdalsmoen M, Eriksen HR, Lønning KJ, Sivertsen B. Physical exercise and body-mass index in young adults: a national survey of Norwegian university students. *BMC Public Health*. 2019;19:1354.
  103. Uchida S, Shioda K, Morita Y, Kubota C, Ganeko M, Takeda N. Exercise effects on sleep physiology. *Front Neurol*. 2012;3:48.
  104. Buxton OM, Lee CW, Hermite-Balériaux M, Turek FW, Van Cauter E. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2003;284:R714–24.
  105. Shapiro CM, Bortz R, Mitchell D, Bartel P, Jooste P. Slow-wave sleep: a recovery period after exercise. *Science*. 1981;214:1253–4.
  106. Yamanaka Y, Hashimoto S, Masubuchi S, Natsubori A, Nishide S, Honma S, et al. Differential regulation of circadian melatonin rhythm and sleep-wake cycle by bright lights and nonphotic time cues in humans. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2014;307:R546–57.
  107. Yamanaka Y, Hashimoto S, Takasu NN, Tanahashi Y, Nishide S, Honma S, et al. Morning and evening physical exercise differentially regulate the autonomic nervous system during nocturnal sleep in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2015;309:R1112-21.
  108. Thomas JM, Kern PA, Bush HM, Mcquerry KJ, Black WS, Clasey JL, et al. Circadian rhythm phase shifts caused by timed exercise vary with chronotype. *JCI Insight*. 2020;13;5:e134270.
  109. Refinetti R. Chronotype variability and patterns of light exposure of a large cohort of united states residents. 2019;92:179–86.
  110. Wittmann M, Dinich J, Merrow M, Roenneberg T. Social jetlag: misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int*. 2006;23:497–509.
  111. Facer-Childs E, Boiling S, Balanos G. The effects of time of day and chronotype on cognitive and physical performance in healthy volunteers.

- Sport Med Open. 2018;4:47.
112. Instituto internacional de la melatonina. ¿Que es la melatonina? [Internet]. 2018. [Consultado el 9 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://institutodemelatonina.com/2-funciones-de-la-melatonina-pineal/>
  113. Lack L, Bailey M, Lovato N, Wright H. Chronotype differences in circadian rhythms of temperature, melatonin, and sleepiness as measured in a modified constant routine protocol. *Nat Sci Sleep*. 2009;1:1–8.
  114. Sládek M, Kudrná M, Adámková V, Hamplová D, Sumová A. Chronotype assessment via a large scale socio-demographic survey favours yearlong standard time over daylight saving time in central Europe. *Sci Rep*. 2020;10:1419.
  115. Mazri FH, Manaf ZA, Shahar S, Mat Ludin AF. The association between chronotype and dietary pattern among adults: a scoping review. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17:68.
  116. McMahon DM, Burch JB, Youngstedt SD, Wirth MD, Hardin JW, Hurley TG, et al. Relationships between chronotype, social jetlag, sleep, obesity and blood pressure in healthy young adults. *Chronobiol Int*. 2019;36:493–509.
  117. Muscogiuri G, Barrea L, Aprano S, Framondi L. Chronotype and adherence to the mediterranean diet in obesity: results from the opera prevention project. *Nutrients*. 2020;12:1354.
  118. Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Kronholm E, Konttinen H, Wennman H, et al. The associations between chronotype, a healthy diet and obesity. *Chronobiol Int*. 2016;33:972–81.
  119. Sato-Mito N, Sasaki S, Murakami K, Okubo H, Takahashi Y, Shibata S, et al. The midpoint of sleep is associated with dietary intake and dietary behavior among young japanese women. *Sleep Med*. 2011;12:289–94.
  120. Bo S, Musso G, Beccuti G, Fadda M, Fedele D, Gambino R, et al. Consuming more of daily caloric intake at dinner predisposes to obesity. A 6-year population-based prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e108467.
  121. Coulthard JD, Pot GK. The timing of the evening meal: how is this associated with weight status in UK children? *Br J Nutr*. 2016;115:1616–22.
  122. Maukonen M, Kanerva N, Partonen T, Mannisto S. Chronotype and energy intake timing in relation to changes in anthropometrics: a 7-year follow-up

- study in adults. *Chronobiol Int.* 2019;36:27–41.
123. Patterson F, Malone SK, Lozano A, Grandner MA, Hanlon AL. Smoking, screen-based sedentary behavior, and diet associated with habitual sleep duration and chronotype: data from the UK biobank. *Ann Behav Med.* 2016;50:715–26.
  124. Kanerva N, Kronholm E, Partonen T, Ovaskainen M-L, Kaartinen NE, Konttinen H, et al. Tendency toward eveningness is associated with unhealthy dietary habits. *Chronobiol Int.* 2012;29:920–7.
  125. Nas A, Mirza N, Hagele F, Kahlhofer J, Keller J, Rising R, et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr.* 2017;105:1351–61.
  126. Eckel RH, Depner CM, Perreault L, Markwald RR, Smith MR, McHill AW, et al. Morning circadian misalignment during short sleep duration impacts insulin sensitivity. *Curr Biol.* 2015;25:3004–10.
  127. Simon SL, McWhirter L, Diniz Behn C, Bubar KM, Kaar JL, Pyle L, et al. Morning circadian misalignment is associated with insulin resistance in girls with obesity and polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3525–34.
  128. Lucassen EA, Zhao X, Rother KI, Mattingly MS, Courville AB, de Jonge L, et al. Evening chronotype is associated with changes in eating behavior, more sleep apnea, and increased stress hormones in short sleeping obese individuals. *PLoS One.* 2013;8:e56519.
  129. Vera B, Dashti HS, Gómez-Abellán P, Hernández-Martínez AM, Esteban A, Scheer F, et al. Modifiable lifestyle behaviors, but not a genetic risk score, associate with metabolic syndrome in evening chronotypes. *Sci Rep.* 2018;8:945.
  130. Klerman EB, Lee Y, Czeisler CA, Kronauer RE. Linear demasking techniques are unreliable for estimating the circadian phase of ambulatory temperature data. *J Biol Rhythms.* 1999;14:260–74.
  131. Romanovsky AA. Skin temperature: its role in thermoregulation. *Acta Physiol.* 2014;210:498–507.
  132. Johnson JM, Kellogg DLJ. Skin vasoconstriction as a heat conservation thermoeffector. *Handb Clin Neurol.* 2018;156:175–92.

133. Corbalan-Tutau MD, Gomez-Abellan P, Madrid JA, Canteras M, Ordovas JM, Garaulet M. Toward a chronobiological characterization of obesity and metabolic syndrome in clinical practice. *Clin Nutr.* 2015;34:477–83.
134. Sarabia JA, Rol MA, Mendiola P, Madrid JA. Circadian rhythm of wrist temperature in normal-living subjects A candidate of new index of the circadian system. *Physiol Behav.* 2008;95:570–80.
135. Kräuchi K. The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiol Behav.* 2007;90:236–45.
136. Raymann R, Swaab DF, Van Someren E. Skin deep: enhanced sleep depth by cutaneous temperature manipulation. *Brain.* 2008;131:500–13.
137. Logan RW, McClung CA. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci.* 2019;20:49–65.
138. Carpenter JS, Robillard R, Hermens DF, Naismith SL, Gordon C, Scott EM, et al. Sleep-wake profiles and circadian rhythms of core temperature and melatonin in young people with affective disorders. *J Psychiatr Res.* 2017 Nov;94:131–8.
139. Quera-Salva M, Claustrat B. Melatonin: Physiological and pharmacological aspects related to sleep: The interest of a prolonged-release formulation (cirdadin) in insomnia. *Encephale.* 2018;44:548–57.
140. Van Marken V, Lichtenbelt WD, Daanen HA, Wouters L, Fronczek R, Raymann RJ, Severens NM, Van Someren EJ. Evaluation of wireless determination of skin temperature using iButtons. *Physiol Behav.* 2006;88:489–97.
141. Zerón-Ruggerio MF, Diez-Noguera A, Izquierdo-Pulido M, Cambras T. Adiposity and body mass index of young women are associated with altered 24-hour profile of wrist temperature and sleep quality. *Chronobiol Int.* 2020;1–11.
142. Harfmann BD, Schroder EA, England JH, Senn NJ, Westgate PM, Esser KA, et al. Temperature as a circadian marker in older human subjects: relationship to metabolic syndrome and diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1:843–51.
143. Corbalán-Tutau MD, Madrid JA, Ordovás JM, Smith CE, Nicolás F, Garaulet M. Differences in daily rhythms of wrist temperature between obese and normal-weight women: Associations with metabolic syndrome features.

- Chronobiol Int. 2011;28:425–33.
144. Buijs FN, Guzmán-Ruiz M, León-Mercado L, Basualdo MC, Escobar C, Kalsbeek A, et al. Suprachiasmatic nucleus interaction with the arcuate nucleus; essential for organizing physiological rhythms. *eNeuro*. 2017;4:ENEURO.0028-17.2017.
  145. Martínez-Nicolas A, Guaita M, Santamaria J, Montserrat JM, Rol MA, Madrid JA. Circadian impairment of distal skin temperature rhythm in patients with sleep-disordered breathing: The effect of CPAP. *Sleep*. 2017;40.
  146. Arora T, Taheri S. Associations among late chronotype, body mass index and dietary behaviors in young adolescents. *Int J Obes*. 2015;39:39–44.
  147. Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, Wolfe L, et al. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes*. 2017;41:203–9.
  148. Marschollek M. Associations between sensor-based physical activity behaviour features and health-related parameters. *Hum Mov Sci*. 2016;45:1–6.
  149. Cespedes EM, Quante M, Weng J, Mitchell JA, James P, Marinac CR, et al. Actigraphy-derived daily rest-activity patterns and body mass index in community-dwelling adults. *Sleep*. 2017;40:zsx168.
  150. Weiss EP, Jordan RC, Frese EM, Albert SG, Villareal DT. Effects of weight loss on lean mass, strength, bone, and aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49:206–17.
  151. Bandín C. Análisis de la salud circadiana como factor predictivo de éxito en la pérdida de peso [Tesis doctoral]. Universidad de Murcia; 2015.
  152. Buysse DJ. Sleep health: can we define it? Does it matter? *Sleep*. 2014;37:9–17.
  153. Rockville M. Arousal and Regulatory Systems: Workshop Proceedings. *Res Domain Criteria*. 2012;24–6.
  154. Hall M. Behavioral medicine and sleep: concepts, measures, and methods. 1.<sup>a</sup> ed. Nueva York: Springer; 2010.
  155. Borbely AA, Daan S, Wirz-Justice A, Deboer T. The two-process model of sleep regulation: a reappraisal. *J Sleep Res*. 2016;25:131–43.
  156. Huang Z, Zhang Z QW. Roles of adenosine and its receptors in sleepwake

- regulation. *Int Rev Neurobiol.* 2014;119:349–71.
157. Nohara K, Yoo S, Chen ZJ. Manipulating the circadian and sleep cycles to protect against metabolic disease. *Front Endocrinol.* 2015;6:35.
  158. Golem DL, Martin-Biggers JT, Koenings MM, Davis KF, Byrd-Bredbenner C. An integrative review of sleep for nutrition professionals. *Adv Nutr.* 2014;5:742–59.
  159. Luyster FS, Strollo PJ, Zee PC, Walsh JK. Sleep: a health imperative. *Sleep.* 2012;35:727–34.
  160. Serin Y, Acar N. Effect of circadian rhythm on metabolic processes and the regulation of energy balance. *Ann Nutr Metab.* 2019;74:322–30.
  161. Rybnikova NA, Haim A, Portnov BA. Does artificial light-at-night exposure contribute to the worldwide obesity pandemic? *Int J Obes.* 2016;40:815–23.
  162. Xanthopoulos MS, Berkowitz RI, Tapia IE. Effects of obesity therapies on sleep disorders. *Metabolism.* 2018;84:109–17.
  163. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity.* 2008;16:643–53.
  164. Wu Y, Zhai L, Zhang D. Sleep duration and obesity among adults: a meta-analysis of prospective studies. *Sleep Med.* 2014;15:1456–62.
  165. Grandner MA, Jackson N, Gerstner JR, Knutson KL. Dietary nutrients associated with short and long sleep duration. Data from a nationally representative sample. *Appetite.* 2013;64:71–80.
  166. St-Onge MP. The role of sleep duration in the regulation of energy balance: effects on energy intakes and expenditure. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:73–80.
  167. St-Onge MP, Wolfe S, Sy M, Shechter A, Hirsch J. Sleep restriction increases the neuronal response to unhealthy food in normal-weight individuals. *Int J Obes.* 38:411–6.
  168. Kandeger A, Selvi Y, Tanyer DK. The effects of individual circadian rhythm differences on insomnia, impulsivity and food addiction. *Eat Weight Disord.* 2019;24:47–55.
  169. Meyhofer S, Wilms B, Oster H, Schmid SM. Importance of sleep and circadian rhythm for energy metabolism. *Internist.* 2019;60:122–7.
  170. St-Onge M, Pizinger T, Kovtun K, RoyChoudhury A. Sleep and meal timing influence food intake and its hormonal regulation in healthy adults with

- overweight/obesity. *Eur J Clin Nutr.* 2019;72:76–82.
171. Brondel L, Romer MA, Nougues PM, Touyarou P DD. Acute partial sleep deprivation increases food intake in healthy men. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:1550–9.
  172. Stamatakis KA, Brownson RC. Sleep duration and obesity-related risk factors in the rural Midwest. *Prev Med.* 2008;46:439–44.
  173. Wright KP, Drake AL, Frey DJ, Fleshner M, Desouza CA, Gronfier C, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance. *Brain Behav Immun.* 2015;47:24–34.
  174. Tasali E, Leproult R, Ehrmann DA VCE. Slow-wave sleep and the risk of type 2 diabetes in humans. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105:1044–9.
  175. Matthews KA, Dahl RE, Owens JF, Lee L HM. Sleep duration and insulin resistance in healthy black and white adolescents. *Sleep.* 2012;35:1353–8.
  176. Garaulet M, Ordovas JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes.* 2010;34:1667–83.
  177. Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, et al. Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:69–79.
  178. Vargas PA, Flores M, Robles E. Sleep quality and body mass index in college students: the role of sleep disturbances. *J Am Coll Health.* 2014;62:534–41.
  179. Clifford LM, Beebe DW, Simon SL, Kuhl ES, Filigno SS, Rausch JR SL. The association between sleep duration and weight in treatment-seeking preschoolers with obesity. *Sleep Med.* 2012;13:1102–5.
  180. Logue EE, Bourguet CC, Palmieri PA, Scott ED, Matthews BA, Dudley P CK. The better weight-better sleep study: a pilot intervention in primary care. *Am J Heal Behav.* 2012;36:319–34.
  181. Blumfield ML, Bei B, Zimberg IZ, Cain SW. Dietary disinhibition mediates the relationship between poor sleep quality and body weight. *Appetite.* 2018;120:602–8.
  182. Garaulet M, Sanchez-Moreno C, Smith CE, Lee Y, Nicolas F, Ordovas JM. Ghrelin, sleep reduction and evening preference: relationships to CLOCK



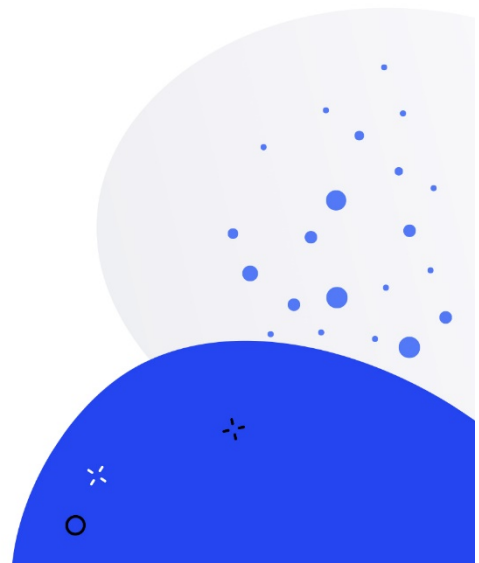
- 3111 T/C SNP and weight loss. *PLoS One*. 2011;6:e17435.
183. Ross KM, Graham J, Wing RR. Successful weight loss maintenance associated with morning chronotype and better sleep quality. *J Behav Med*. 2016;39:465–71.
184. Larsen SC, Horgan G, Mikkelsen MLK, Palmeira AL, Scott S, Duarte C, et al. Consistent sleep onset and maintenance of body weight after weight loss: An analysis of data from the NoHoW trial. *PLoS Med*. 2020;17:1–18.
185. Ketchum ES, Morton JM. Disappointing weight loss among shift workers after laparoscopic gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2007;17:581–4.
186. Coughlin JW, Smith MT. Sleep, obesity, and weight loss in adults: is there a rationale for providing sleep interventions in the treatment of obesity? *Int Rev psychiatry*. 2014;26:177–88.
187. Garvey T, Hurley DL, McMahon M, Heinberg LJ, Ph D, Kushner R, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutritional. *Obesity*. 2013;21:S1-27.
188. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial – principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. Fortaleza; 2013 [Consultado el 19 de diciembre del 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
189. Figura A, Ahnis A, Stengel A, Hofmann T, Elbelt U, Ordemann J, et al. Determinants of weight loss following laparoscopic sleeve gastrectomy: the role of psychological burden, coping style, and motivation to undergo surgery. *J Obes*. 2015;2015:626010.
190. Cantós D, Farran A, Palma I. Programa de Càlcul Nutricional Professional (PCN Pro). Barcelona, Spain: Universitat de Barcelona; 2013.
191. Farran A, Zamora R, Cervera P. Tablas de Composición de Alimentos del CESNID (CESNID food-composition tables). McGraw-Hil. Barcelona, Spain; 2004.
192. Horne JA, Ostberg O. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 1976;4:97–110.
193. Roman-Viñas B, Serra-Majem L, Hagströmer M, Ribas-Barba L, Sjöström M,

- Segura-Cardona R. International Physical Activity Questionnaire: Reliability and validity in a Spanish population. *Eur J Sport Sci.* 2010;10:297–304.
194. Baron KG, Reid KJ, Kern AS, Zee PC. Role of sleep timing in caloric intake and BMI. *Obesity.* 2011;19:1374–81.
195. Roenneberg T, Pilz LK, Zerbini G, Winnebeck EC. Chronotype and Social Jetlag - A ( self-) critical review. *Preprints.* 2019;2019050092:1–19.
196. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *Int J Obes.* 2015;39:842-8.
197. Wong PM, Hasler BP, Kamarck TW, Muldoon MF, Manuck SB. Social jetlag, chronotype, and cardiometabolic risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4612–20.
198. Mota MC, Silva CM, Balieiro LCT, Fahmy WM, Crispim CA. Social jetlag and metabolic control in non-communicable chronic diseases: a study addressing different obesity statuses. *Sci Rep.* 2017;7:6358.
199. Roenneberg T, Allebrandt K V, Meroo M. Social jetlag and obesity. *Curr Biol.* 2012;23:737.
200. McHill AW, Phillips AJK, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr.* 2017;106:1213–9.
201. Morris CJ, Garcia JI, Myers S, Yang JN, Trienekens N, Scheer FA. The human circadian system has a dominating role in causing the morning/evening difference in diet-induced thermogenesis. *Obesity.* 2015;23:2053–8.
202. Lok R, van Koningsveld MJ, Gordijn MCM, Beersma DGM, Hut RA. Daytime melatonin and light independently affect human alertness and body temperature. *J Pineal Res.* 2019;67:e12583.
203. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.* 2015;59:277–91.
204. Xie Z, Chen F, Li WA, Geng X, Li C, Meng X, et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol Res.* 2017;39:559–65.
205. Madrid-Valero JJ, Martinez-Selva JM, Ordonana JR. Sleep quality and body mass index: a co-twin study. *J Sleep Res.* 2017;26:461–7.

206. Raymann RJE, Swaab DF, Van Someren EJ. Skin temperature and sleep-onset latency: changes with age and insomnia. *Physiol Behav.* 2007;90:257–66.
207. Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT, Mantzoros CS. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2537–44.
208. Dashti HS, Scheer F, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovas JM. Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Adv Nutr.* 2015;6:648–59.
209. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004;1:e62.



# Anexos





## **ANEXOS**

### **A. Comunicaciones en congresos**

#### **A1. Comunicación 1: presentación de póster**

**Título:** Correlación entre el IMC y variables circadianas en pacientes con obesidad severa.

**Autores:** Barnadas-Solé C, Alsina-Estallo L, Roca-Rossellini N, Blasco-Blanco MA, Foncillas-Corvinos J, Diez-Noguera A, Cambras T, Izquierdo-Pulido M

**Congreso:** 14 Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)


**Lugar y fecha:** Lleida, del 14 al 16 de Marzo de 2018

Barnadas-Solé C<sup>1</sup>, Alsina-Estallo L<sup>1</sup>, Roca-Rossellini N<sup>1</sup>, Blasco-Blanco MA<sup>1</sup>, Foncillas-Corvino J<sup>1</sup>, Diez-Noguera A<sup>2</sup>, Cambras T<sup>2\*</sup>, Izquierdo-Pulido M<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía Metabólica y de la Obesidad Mórbida (UCMOM), Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona (HUSC). <sup>2</sup>Departament de Bioquímica i Fisiologia, Secció Fisiologia. Facultat de Farmàcia i de Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona. <sup>3</sup>Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia. Facultat de Farmàcia i de Ciències de l'Alimentació. Universitat de Barcelona. INSA (Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària). \*Comparten senior authorship

## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La cronodisrupción está estrechamente asociada con la obesidad. Prácticamente no existen trabajos que examinen específicamente los patrones circadianos en pacientes con obesidad severa. Los **objetivos** han sido investigar la utilidad de la actigrafía y de la medición de la temperatura periférica, como herramientas para medir el patrón circadiano en estos pacientes y estudiar posibles relaciones entre estos parámetros circadianos y el IMC.

**Pacientes**   
n = 60 (75% mujeres)  
Obesidad severa  
IMC: 44.2±6.4kg/m<sup>2</sup>  
EDAD: 49,7±10 años

## METODOLOGÍA



Dispositivo **KronoWise KW-3**  
(Cronolab-Universidad de Murcia)  
**7 Días consecutivos** → Registro de temperatura periférica y actividad cada minuto

**Variables de ritmicidad circadiana estudiadas:**

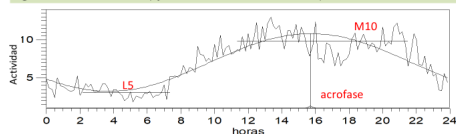
- Amplitud, MESOR, acrofase y amplitud relativa
  - Variables no paramétricas:
1. L5= valor medio de las 5 horas de menor actividad
  2. M10= valor medio de las 10 horas de máxima actividad
  3. L10= valor medio de las 10 horas de menor temperatura periférica
  4. M5= valor medio de las 5 horas de máxima temperatura periférica
  5. PV= Porcentaje de la varianza explicada por el ritmo
  6. P2= potencia del ritmo de 12 horas

## RESULTADOS

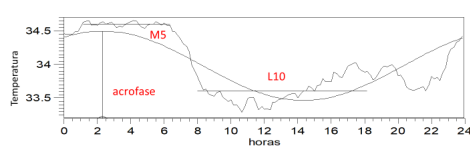
El ritmo circadiano de actividad y de temperatura de los pacientes se ajustó a un patrón sinusoidal ( $p < 0.05$ ), con una acrofase de temperatura a las 1:50 (I[95%]=0:09-2:21) y de actividad a las 15:55 (I[95%]=14:45-16:50) (Figuras 1 y 2). La modulación postprandial, reflejada en una disminución de actividad y un incremento de temperatura (figuras 3 y 4) se estudió mediante el ajuste a un ritmo de 12h.

Mediante un modelo de regresión múltiple (ajustado a edad y sexo) se observaron relaciones estadísticamente significativas entre el IMC y las variables circadianas de L5, PV, P2 y MESOR (Figura 5).

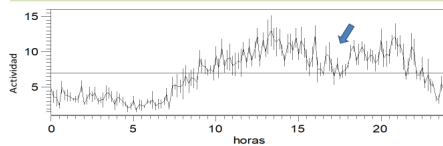
**Figura 1.** Ritmo circadiano (ajustado a una función sinusoidal) de la actividad motora



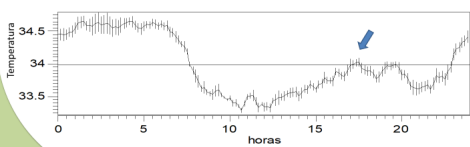
**Figura 2.** Ritmo circadiano (ajustado a una función sinusoidal) de la temperatura periférica



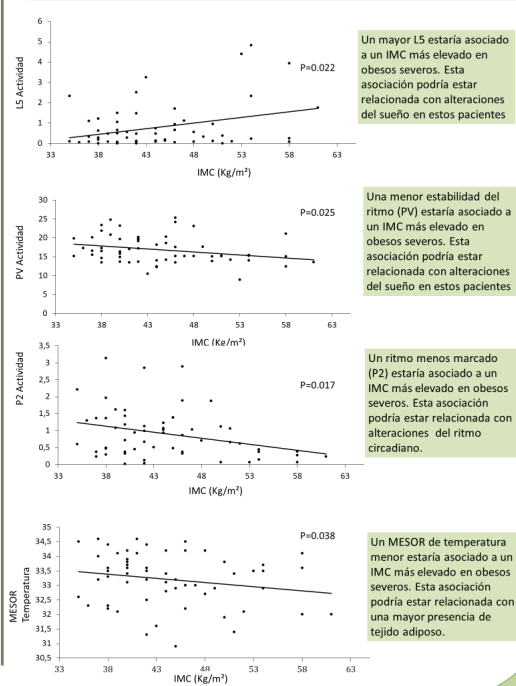
**Figura 3.** Ritmo circadiano de la actividad motora de 7 días consecutivos



**Figura 4.** Ritmo circadiano de la temperatura periférica de 7 días consecutivos



**Figura 5.** Correlaciones entre IMC y diferentes variables circadianas



## CONCLUSIONES

1. La medición de la actividad y de la temperatura resultan métodos adecuados para la determinación de la funcionalidad y del grado de disrupción del sistema circadiano también en pacientes con obesidad severa.
2. Existen relaciones significativas entre el grado de obesidad y diferentes parámetros circadianos, que pueden indicar alteraciones en el sueño de estos pacientes o un cierto grado de cronodisrupción.

## **A2. Comunicación 2: presentación de póster**

**Título:** Análisis del perfil diario de los ritmos de temperatura y actividad en pacientes obesos mórbidos antes y después de la cirugía bariátrica

**Autores:** Barnadas-Solé C, Foncillas-Corvinos J, Diez-Noguera A, Izquierdo-Pulido M, Cambras T

**Congreso:** 15 Congreso Nacional de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)

**Lugar y fecha:** Vigo, del 13 al 15 de Marzo de 2019





Barnadas-Solé C<sup>1</sup>, Foncillas-Corvinos J<sup>1</sup>, Díez-Noguera A<sup>2</sup>, Izquierdo-Pulido M<sup>3\*</sup>, Cambras-Riu T<sup>2\*</sup>  
Hospital Universitari del Sagrat Cor de Barcelona (HUSC). <sup>1</sup>Departament de Bioquímica i Fisiologia, Secció Fisiologia, Facultat de Farmàcia i de Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona. <sup>2</sup>Departament de Nutrició, Ciències de l'Alimentació i Gastronomia, Facultat de Farmàcia i de Ciències de l'Alimentació, Universitat de Barcelona. INSA (Institut de Recerca en Nutrició i Seguretat Alimentària). \*Comparten senior authorship

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La alteración de los ritmos circadianos está sumamente asociada con obesidad y síndrome metabólico. Esta asociación se reafirma con los desajustes observados en la ritmicidad de personas obesas. Prácticamente no existen estudios que examinen los patrones circadianos en personas con obesidad severa ni su evolución tras la cirugía bariátrica (CB). El **objetivo** de este trabajo ha sido determinar los cambios en actividad motora y temperatura periférica de pacientes obesos mórbidos una vez intervenidos mediante la técnica de **Sleeve Gástrico (SG)**.

### METODOLOGÍA

**Pacientes**  
n = 41 (75% mujeres)  
Edad: 49,7±10 años

Obesidad severa

IMC pre: 44,3 ± 6,24kg/m<sup>2</sup>  
↓  
9 meses post-SG  
IMC post: 30,5 ± 4,5kg/m<sup>2</sup>

Dispositivo **KronoWise KW-3**  
(Cronolab-Universidad de Murcia)  
**7 Días consecutivos** → Registro de temperatura periférica y actividad **Pre y Post-SG**



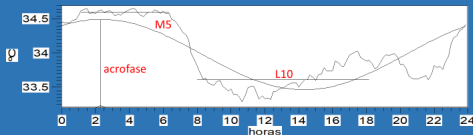
**Variabes de ritmicidad circadiana estudiadas:**

- Amplitud, MESOR, acrofase y amplitud relativa
- Variabes no paramétricas:
  - L5= valor medio de las 5 h de menor actividad
  - M10= valor medio de las 10 h de máxima actividad
  - L10= valor medio de las 10 h de menor T periférica
  - M5= valor medio de las 5 h de máxima T periférica

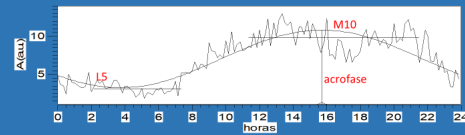
### RESULTADOS

- En las **Figuras 1 y 2** se representan los perfiles diarios de temperatura y actividad de los pacientes obesos mórbidos antes de la intervención quirúrgica.
- En los pacientes prequirúrgicos, el IMC correlacionó negativamente con valores de ritmicidad circadiana (Test de Rayleigh (R) y porcentaje de varianza (PV) (R r=-0.422; p=0.021 y PV r=0.503; p=0.017), indicando **una menor estabilidad del ritmo de actividad**.
- Se observó (Figura 3 A) que la T periférica nocturna aumentó tras el SG lo que indica un descanso más profundo y un patrón más cercano a la persona normopesa. Por otra parte, se observó un aumento de la T periférica en las horas cercanas a la siesta fisiológica, marcado por un incremento de la potencia del tercer armónico y un decremento del segundo armónico.
- Respecto a la actividad motora (Figura 3 B), se constató que los pacientes tras 9 meses del SG mostraban una menor actividad nocturna (que podría implicar una calidad mejor del sueño) y más horas de actividad durante el día.
- Es interesante destacar que a mayor pérdida de porcentaje de sobrepeso, el ritmo de actividad presentó mayor estabilidad (PV r=0.412/ p=0.049) y una acrofase más avanzada.

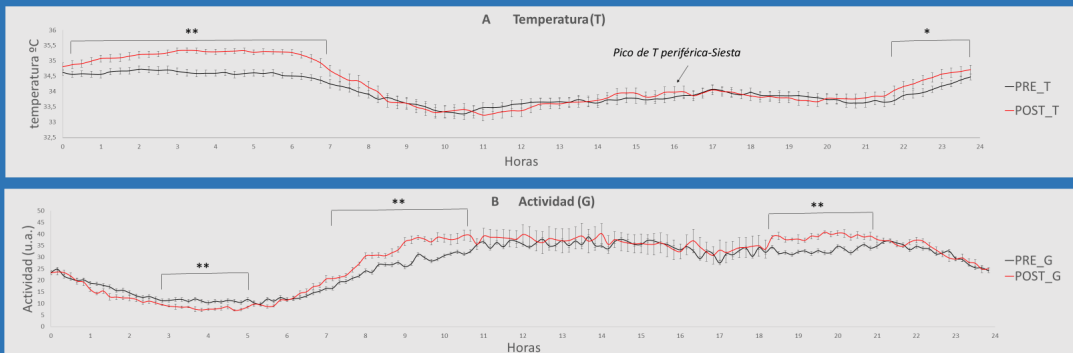
**Figura 1.** Ritmo circadiano (ajustado a una función sinusoidal) de la Temperatura periférica preoperatoria en pacientes obesos mórbidos



**Figura 2.** Ritmo circadiano (ajustado a una función sinusoidal) de la actividad motora preoperatoria en pacientes obesos mórbidos.



**Figura 3.** Ritmo circadiano (ajustado a una función sinusoidal) de temperatura (A) y actividad (B) preoperatoria y postoperatoria



\* p<0,05; \*\* p<0,001

### CONCLUSIONES

- Existe una relación entre la ritmicidad circadiana y el índice de masa corporal en pacientes con obesidad severa, que se manifiesta especialmente en la variable "actividad".
- La reducción gástrica y la consecuente pérdida de sobrepeso mejoran el patrón circadiano en pacientes obesos severos, observándose una mayor estabilidad rítmica, una temperatura nocturna superior y menor actividad de noche, probablemente asociada a una mejor calidad de sueño.

INSA  
Institut de Recerca en Nutrició  
i Seguretat Alimentària  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

ciberobn  
Centro de Investigaciones Biomédicas en Nutrición y Seguretat Alimentària