



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA**

**ESPECIALIDAD: INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Curso académico 2019 – 2020

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Efecto incretínico y homeostasis de glucosa en la cirugía metabólica del bypass gástrico en Y-de-Roux según la longitud del asa biliopancreática.  
Proyecto de investigación**

**Gregorio Anguiano Díaz**

**Fecha: 24/07/20**

**Título:** Efecto incretínico y homeostasis de glucosa en la cirugía metabólica del bypass gástrico en Y-de-Roux según la longitud del asa biliopancreática. Proyecto de investigación.

**Título:** Efecto incretínico e homeostase da glicosa na cirurxía metabólica do bypass gástrico en Y-de-Roux segundo a lonxitude da asa bileopancreática. Proxecto de investigación.

**Title:** Incretine effect and glucose homeostasis in Roux-en-Y gastric bypass for metabolic surgery depending on the length of the biliopancreatic limb. Research project.

**Directora del Trabajo Fin de Máster:**

María Amalia Jácome Pumar

Prof Titular de Universidad del Departamento de Matemáticas

Univesidade da Coruña

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>RESUMEN.....</b>	<b>4</b>
1.1	RESUMO: .....	4
1.2	ABSTRACT .....	5
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....</b>	<b>6</b>
2.1	INCRETINAS.....	7
2.2	CIRUGIA BARIÁTRICA, EFECTO INCRETÍNICO Y HOMEOSTASIS DE GLUCOSA .....	8
2.3	VARIACIONES TÉCNICAS DEL BYPASS GÁSTRICO .....	9
2.4	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO .....	11
2.5	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	12
<b>3</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE .....</b>	<b>13</b>
3.1	MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA Y BGYR .....	13
3.2	EFECTO INCRETÍNICO Y BGYR DEPENDIENDO DEL ABP.....	14
<b>4</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>16</b>
6.1	ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO .....	16
6.2	TIPO DE ESTUDIO .....	17
6.3	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	17
6.3.1	<i>MEDLINE:</i> .....	17
6.3.2	<i>SCOPUS</i> .....	18
6.4	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES.....	19
6.4.1	<i>CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES</i> .....	19
6.4.2	<i>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES</i> .....	19
6.5	SELECCIÓN DE LA MUESTRA .....	19
6.6	PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	20
6.7	JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	22
6.8	MEDICIÓN DE VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS.....	22
6.9	ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	26
6.10	LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	27
<b>7</b>	<b>PLAN DE TRABAJO .....</b>	<b>28</b>
7.1	DISTRIBUCIÓN DE TAREAS ENTRE EL EQUIPO INVESTIGADOR .....	30
<b>8</b>	<b>ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.....</b>	<b>30</b>

<b>9</b>	<b>APLICABILIDAD DEL ESTUDIO .....</b>	<b>31</b>
<b>10</b>	<b>PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
10.1	CONGRESOS.....	32
10.2	REVISTAS.....	32
10.2.1	<i>CIRUGÍA</i> .....	32
10.2.2	<i>ENDOCRINOLOGÍA</i> .....	33
<b>11</b>	<b>FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>34</b>
11.1	RECURSOS NECESARIOS:.....	34
11.1.1	<i>Infraestructura Necesaria:</i> .....	34
11.1.2	<i>Recursos humanos necesarios:</i> .....	34
11.1.3	<i>Material inventariable:</i> .....	35
11.1.4	<i>Material fungible</i> .....	35
11.1.5	<i>Recursos informáticos:</i> .....	35
11.2	PRESUPUESTO SOLICITADO: .....	36
11.3	FUENTES DE FINANCIACIÓN:.....	37
	<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>39</b>
	<b>ANEXOS. ....</b>	<b>43</b>
	ANEXO I: CLASIFICACIÓN DE CLAVIEN-DINDO PARA LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS (28). ....	43
	ANEXO II: DIARIO DE EVENTOS. PÁGINA MODELO 1. ....	44
	ANEXO III: DIARIO DE EVENTOS. PÁGINA MODELO 2. ....	45
	ANEXO IV. CONSENTIMIENTO INFORMADO. ....	46
	ACRÓNIMOS .....	51

# 1 RESUMEN

Los cambios en la secreción de hormonas incretínicas son importantes por el efecto antidiabético en la cirugía bariátrica. Los resultados metabólicos del bypass gástrico en Y-de-Roux (BGYR) dependen de la longitud del asa biliopancreática (ABP).

El objetivo general de este estudio es determinar las diferencias diarias en los cambios de glucosa en plasma y del efecto incretínico respecto a la longitud del ABP (estándar 50 cm vs larga 150 cm) en pacientes diabéticos intervenidos de BGYR. Los objetivos específicos son identificar qué técnica tiene mayor episodios de hipoglucemia y severidad de los mismos, además de mejores niveles de GLP-1, GIP, insulina, péptido C y glucagón.

La hipótesis a comprobar es que existen diferencias en la variabilidad glucémica y los niveles medios de glucosa, hormonas incretínicas y antiincretínicas en el postoperatorio inmediato de BGYR con ABP de 50 cm frente a 150 cm en pacientes diabéticos.

Para ello, realizaremos un proyecto de investigación de un ensayo clínico aleatorizado simple ciego con pacientes diabéticos que se intervienen de cirugía bariátrica de BGYR. Se realizarán mediciones de hormonas incretínicas y glucosa, 4 días antes y 11 días después de la cirugía mediante el test de sobrecarga oral de glucosa. Además, se realizará un monitoreo continuo de glucosa desde los 3 días preoperatorios a los 10 días postoperatorios.

## 1.1 RESUMIDO:

Os cambios na secreción de hormonas incretínicas son importantes polo efecto antidiabético na cirurxía bariátrica. Os resultados metabólicos do bypass en Y-de-Roux (BGYR) dependen da lonxitude da asa bileopancreática (ABP).

O obxectivo xeral deste estudio é determinar as diferenzas diarias nos cambios da glicosa no plasma e do efecto incretínico respecto á lonxitude da ABP (estándar 50cm vs longa 150cm) en pacientes diabéticos intervidos de BGYR. Os obxectivos específicos son identificar que técnica ten maiores episodios de

hipoglicemia e gravidade dos mesmos, amais de mellores niveis de GLP-1, GIP, insulina, péptido C e glicagón.

A hipótese a comprobar é que existen diferencias na viabilidade glicémica e nos niveis medios de glicosa, hormonas incretínicas e antiincretínicas no postoperatorio inmediato de BGYR con ABP de 50cm frente a 150cm en pacientes diabéticos.

Para elo, realizaremos un proxecto de investigación dun ensaio clínico aleatorizado simple cego con pacientes diabéticos que se interveñen de ciruxía bariátrica de BGYR. Realizaranse medicións de hormonas incretínicas e glicosa 4 días antes e ós 11 días da ciruxía con test de sobrecarga oral de glicosa. Ademais, realizarase una monitorización continua da glicosa dende os 3 días preoperatorios ós 10 días postoperatorios.

## **1.2 ABSTRACT**

Changes in incretine hormones secretion are important due to the antidiabetic effect in bariatric surgery. Metabolic outcomes after gastric bypass Roux-en-Y (GBRY) depend on the length of biliopancreatic limb (BPL).

The main objective of this study is to determine the daily differences in plasma glucose and incretine effect in diabetic patients operated on GBYR, in regard to the length of the ABP (standard 50 cm vs long 150 cm). Secondary objectives are to identify which technique has more episodes of hypoglycemia and more severe, in addition to better levels of GLP-1, GIP, insulin, C-peptide and glucagón.

The hypothesis is that there are differences in glycemic variability and mean levels of glucose, incretinic and anti-incretinic hormones in the postoperative period of GBYR with BPL of 50 cm vs 150 cm in diabetic patients.

We propose a research Project of a single-blind randomized clinical trial with diabetic patients who undergo GBYR bariatric surgery. Incretine hormones and glucose will be measured 4 days before and 11 days after surgery by oral glucose tolerance test. Moreover, a continuous glucose control monitoring will be performed since 3 days before surgery to 10 days after surgery.

## 2 INTRODUCCIÓN Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La obesidad es uno de los más importantes problemas de salud en los países industrializados (1). El aumento de la prevalencia de la obesidad dentro de la población global se encuentra muy documentado, se estima que en torno el 13% de la población adulta mundial eran obesos en 2016, cifra que se ha triplicado desde 1975 (2, 3). En países occidentales, se estima que hasta un tercio de la población sobrepasan los 30 kg/m<sup>2</sup> de Índice de Masa Corporal (IMC), de éstos, del 5% al 10% tienen IMCs mayores de 40 kg/m<sup>2</sup> (4).

La obesidad se encuentra asociada al aumento del riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensión arterial (HTA), dislipemia, enfermedades cardiovasculares, enfermedad músculo-esquelética, ciertos tipos de cánceres, etc (1, 4). Todo ello conlleva un aumento de la mortalidad de los pacientes, disminución de la esperanza de vida, la calidad de vida y el aumento de la invalidez (3). La obesidad plantea un escenario en el que se producen graves consecuencias para el paciente y que repercute directamente en la sociedad, incurriendo en un aumento en el coste médico directo del 55% respecto a sus coetáneos con IMC normal (3, 5), además de un aumento del coste indirecto por pérdida de productividad (1, 3-4, 6).

Se han propuesto varios planteamientos terapéuticos para conseguir una pérdida de peso a largo plazo, aunque el único tratamiento eficaz es la cirugía bariátrica (3-5), que se acompaña de modificaciones dietéticas y en la actividad física. Existen una gran variedad de técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad, entre ellas el Bypass Gástrico en Y-De-Roux (BGYR) ha sido considerado como el “gold standard”. Actualmente, este procedimiento representa el 30,1% de la cirugía metabólica realizada mundialmente, siendo la de primera elección en pacientes en los que se quiere hacer un control de la DM2 (5).

La importancia de la cirugía bariátrica radica en la disminución de comorbilidades, se han logrado tras el BGYR una remisión dislipemia del 60%, HTA del 81% y una mejora de la calidad de vida a los 5 años (4).

La prevalencia de la DM2 se encuentra en aumento siendo la obesidad un factor de riesgo independiente para el desarrollo de la DM2 y otras enfermedades

metabólicas. Se atribuye como causa directa de diabetes a la obesidad hasta en el 55% (6). La cirugía bariátrica toma un papel fundamental en la mejora del estado de salud de la población. La mejora de la DM2 tras el BGYR se atribuye a múltiples cambios desde el cambio de la homeostasis de la glucosa por cambios malabsortivos, la nueva configuración de señalización hormonal a nivel intestinal, como a la pérdida de peso (3). Se ha descrito una mejora de la diabetes mellitus del 42% y una resolución del 44% incluso a los 3 meses de la cirugía (6), llegando a cifras de remisión a los 5 años del 78% en algunos estudios (7), con la disminución paralela de las complicaciones micro y macrovasculares de la misma (6, 7).

## **2.1 INCRETINAS**

Las hormonas incretínicas tienen un papel importante en la homeostasis de la glucosa y en la fisiopatología de la DM2 (8-11). La ingesta de glucosa oral conlleva una estimulación superior de insulina que la administración intravenosa (8, 9). Este fenómeno se denomina el efecto incretínico, que es atribuido al hecho de que la glucosa oral lleva a la liberación de hormonas incretínicas como GIP (polipéptido inhibidor gástrico), GLP-1 (péptido similar al glucagón-1), por parte de células especializadas enteroendocrinas del intestino (9, 11).

Las dos incretinas más importantes estudiadas son el GLP-1 y el GIP. El GLP-1 se secreta por las células L situadas a lo largo del intestino, con un gradiente de baja densidad en el duodeno hasta alcanzar la mayor densidad de células en el íleon (9). Los niveles de GLP-1 empiezan a aumentar a los pocos minutos tras la ingesta, con un pico máximo a 40-60 minutos, bajando posteriormente de forma progresiva (8, 9). Los efectos de la secreción de GLP-1 son múltiples, mientras que a nivel central disminuye el apetito, aumenta la sensación de saciedad, a nivel gástrico disminuye la velocidad del vaciamiento, aunque el rol más importante es a nivel pancreático en las células  $\beta$  aumenta la secreción de insulina, con disminución de la secreción de glucagón (10). Por otro lado, el GIP es secretado en las células K con mayor nivel de concentración en duodeno y yeyuno proximal con efectos a nivel pancreático de estimulación de insulina y glucagón. Además tiene un papel importante en la regulación lipídica y almacenamiento de triglicéridos a nivel del tejido adiposo (9). Una vez

secretadas tras la ingesta, la vida media en sangre se encuentra entre 3 y 5 minutos, degradándose por la enzima DPP4 y otras peptidasas (8-10).

La DM2 es causada por una resistencia adquirida a la insulina con la incapacidad del páncreas endocrino de segregar suficiente por la disminución de las células  $\beta$ . Diferentes meta-análisis han demostrado que la secreción de GIP y GLP-1 es similar tras la ingesta de glucosa oral respecto a pacientes no diabéticos, aunque su efecto en pacientes DM2 a nivel pancreático es menor a la hora de secretar insulina (8).

Existe además un denominado efecto anti-incretínico, donde el mayor efecto lo tiene el glucagón. Esta hormona se libera en respuesta a la glucosa en plasma y ante la hipoglucemia es segregado por las células  $\alpha$  pancreáticas. En pacientes diabéticos con niveles relativos de hiperglucemia, se han encontrado niveles elevados de glucagón cuando son comparados con controles normales, tanto en ayunas como en respuesta a la ingesta (11).

## **2.2 CIRUGIA BARIÁTRICA, EFECTO INCRETÍNICO Y HOMEOSTASIS DE GLUCOSA**

La cirugía del BGYR realiza cambios en la disposición de las asas intestinales y, por lo tanto, en el patrón de la secreción hormonal por las células enteroendocrinas, especialmente del GIP y el GLP-1 (8).

Los mecanismos que conllevan un aumento de la liberación de las hormonas intestinales después del BGYR han sido ampliamente estudiados (12). Ashrafian et al. resumieron estos cambios como el “BRAVE effect”: derivación del flujo biliar, reducción del volumen gástrico, remodelación anatómica intestinal, manipulación vagal y modulación hormonal enteroendocrina (13, 14).

Los niveles pospandriales de GLP-1 se encuentran elevados tras la cirugía del BGYR (14, 16). Sin embargo, los mecanismos por lo que ocurre esto son aún desconocidos. Existen varias teorías, entre las más aceptadas se encuentran:

- “Hidegut”: las secreciones intestinales y los nutrientes llegan al íleon distal y colon más rápido tras el BGYR, lo que produce un aumento de la producción de GLP-1 por parte de la mayor cantidad de células L.

- “Foregut”: La exclusión del duodeno y el yeyuno proximal tras el BGYR hace que no se secreten las hormonas inhibitorias del efecto incretínico (no identificadas aún, postulando al GIP y glucagón entre ellas), por lo que un mayor nivel de GLP-1 es alcanzado al no haber un efecto inhibitorio.

De cualquier forma, este aumento del efecto incretínico y por lo tanto insulínico tras BGYR produce una desregulación de la homeostasis de la glucemia, con un aumento significativo de GLP-1 así como de la potenciación de la secreción de insulina, aumentando el riesgo de hipoglucemia por el cese de los efectos regulatorios (9-12, 16). Esto se produce tanto por el cambio en la configuración anatómica intestinal, como a partir de las 3 semanas desde la cirugía por cambios en la histología intestinal con hipertrofia de las células L en el asa alimentaria (17). Sin embargo, estas hipoglucemias pueden ser sintomáticas o asintomáticas, por lo que se ha recurrido al monitoreo continuo de glucosa (MCG) para establecer cuándo se producen episodios de hipoglucemia en plasma, cuánto duran y qué repercusión clínica (síntomas) tienen (18, 19). El MCG consigue grabar los cambios en la homeostasis de glucosa de forma en la que se registran 288 puntos de glucosa en plasma durante 24 horas. Se ha demostrado así que, de las técnicas quirúrgicas de cirugía bariátrica, el BGYR conlleva mayor riesgo de hipoglucemia no objetivables clínicamente durante el ayuno que la gastrectomía vertical (20, 21), aunque en menor medida que en el mini-bypass gástrico a los 5 años (20). Sin embargo, estas excursiones de la glucemia plasmática también se han visto registradas en el postoperatorio inmediato tras el BGYR, manteniéndose los pacientes en un 25% del tiempo con niveles de hipoglucemia (21).

### **2.3 VARIACIONES TÉCNICAS DEL BYPASS GÁSTRICO**

Diferentes modificaciones al BGYR han sido realizadas para mejorar la pérdida de peso y los resultados metabólicos, actualmente el abordaje de elección es el mínimamente invasivo laparoscópico (4).

La técnica quirúrgica del BGYR se basa en la realización de reservorio gástrico tutorizado con sonda Fouchet. Posteriormente, se identifica el ángulo de Treitz y se realiza la medición del asa biliopancreática (ABP) a 50 cm de este. Posteriormente se realiza anastomosis gastro-yeyunal (al reservorio) latero-

lateral. A continuación, se mide el asa alimentaria de 150 cm con confección de la anastomosis yeyuno-yeyunal latero-lateral. Se comprueba la estanqueidad intraoperatoria con azul de metileno de la anastomosis gastro-yeyunal. Para finalizar, se desconecta el asa alimentaria del ABP con la sección del yeyuno; con lo que tendremos un asa alimentaria que viene desde el reservorio, un ABP que viene desde el remanente gástrico desconectado; la unión de las dos constituye el asa común.

La longitud del ABP se ha propuesto como uno de los puntos que diferencia en la eficacia del procedimiento en pacientes DM2 debido a la influencia del aumento de las incretinas. La elección de la longitud del ABP ha sido meramente arbitraria en los diferentes estudios sin que exista un consenso entre los cirujanos sobre la longitud del asa biliopancreática y asa alimentaria (22). Existen pocos estudios cuyos objetivos sean comparar los resultados dependiendo de las longitudes de las asas intestinales (asa alimentaria, asa biliopancreática y asa común). Los resultados empíricos con varias longitudes de las asas sugieren que existe un balance delicado entre pérdida de peso, mejoría del estado de salud, riesgo de complicaciones quirúrgicas y efectos adversos malabsortivos: diarrea y deficiencias nutricionales. El BGYR con ABP distal se refiere a una variante con la distancia de la enteroanastomosis de intestino delgado a la válvula ileocecal es corta, dando un asa alimenticia corta (23). En la práctica habitual se define como ABP estándar aquella que mide entre 50-100 cm (siendo la predominante de 50 cm), mientras que aquella >100 cm se define como ABP larga.

Si tenemos en cuenta el balance de distribución de las asas, se ha demostrado que una combinación de la longitud de las dos entre 100 y 200 cm aporta resultados óptimos en el BGYR en la mayoría de los pacientes (sin tener en cuenta sus consideraciones metabólicas) (22).

El ABP con una longitud de 2 metros ha demostrado tener una mayor tasa de remisión de la DM2, menor recaída y reducción de la toma de fármacos antidiabéticos (24), sin incurrir en deficiencias de absorción de metabolitos respecto al ABP estándar de 50 cm (25) aunque estos estudios han sido estudios a medio y largo plazo. Sin embargo, incluso con un ABP larga de 120 cm se ha demostrado que en pacientes no diabéticos no se consigue una mayor reducción

de peso o remisión de comorbilidades respecto a un ABP de 70 cm y se asocia a mayores deficiencias vitamínicas (B12, vitamina A y ácido fólico) (26).

Se han demostrado patrones hormonales distintos respecto a los perfiles del GLP-1 con niveles aumentados en el grupo de ABP larga de 2 m, sin que existieran diferencias en los niveles plasmáticos de glucagón, GIP o en los niveles de glucosa plasmática en ayuno (27), aunque sí una tendencia a una mayor sensibilidad de la insulina en el ABP larga, con necesidad de menores niveles de insulina para conseguir la normoglucemia. Sin embargo, no se han estudiado las variaciones diarias y las hipoglucemias que se producen en la glucosa entre el BGYR en pacientes diabéticos con ABP estándar de 50 cm, frente al ABP larga de 150 cm en el postoperatorio inmediato.

## 2.4 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El bypass gástrico en Y-de-Roux es una de las técnicas de elección de cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad con enfermedades metabólicas asociadas, como es la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, uno de los efectos adversos asociados, derivados de la técnica quirúrgica y de la potenciación del efecto incretínico y antiincretínico, son las hipoglucemias en el postoperatorio (18-21). El ABP es aquella por la que no pasa el alimento. Desde un punto de vista de absorción, al disminuir la cantidad de intestino delgado en contacto con los alimentos (con un ABP larga), disminuiría la cantidad de glucosa absorbida (9-13). En el ABP larga los alimentos pasarían directamente a íleon, lugar donde se produce la liberación de GLP-1, excluyendo más longitud de los segmentos intestinales donde se estimulan las hormonas anti-incretínicas: GIP y glucagón (16). Con ello, conseguiríamos mayor sensibilidad postprandial a la insulina y una homeostasis de glucosa más estable.

El BGYR al ser una técnica de cirugía bariátrica malabsortiva, tiene un porcentaje de efectos adversos asociados respecto a otras técnicas como la gastrectomía vertical (restrictiva) (20, 21). Entre ellas encontramos la disminución de la absorción de nutrientes esenciales y vitaminas (20), además de las hipoglucemias que son más frecuente en el postoperatorio inmediato (20, 21). Este efecto de hipoglucemias en el postoperatorio tiene relación directa, tal y como está reflejado en el apartado anterior, con el cambio en el efecto incretínico

y la sensibilidad de insulina por la nueva distribución de las asas intestinales (13). A largo plazo, estas hipoglucemias se estabilizan por: cambios histológicos en las asas con proliferación de células enteroendocrinas (17) y la propia disminución de peso que mejora la DM2 (al haber una menor resistencia a la insulina periférica, que es la base de la fisiopatología de la DM2) (28).

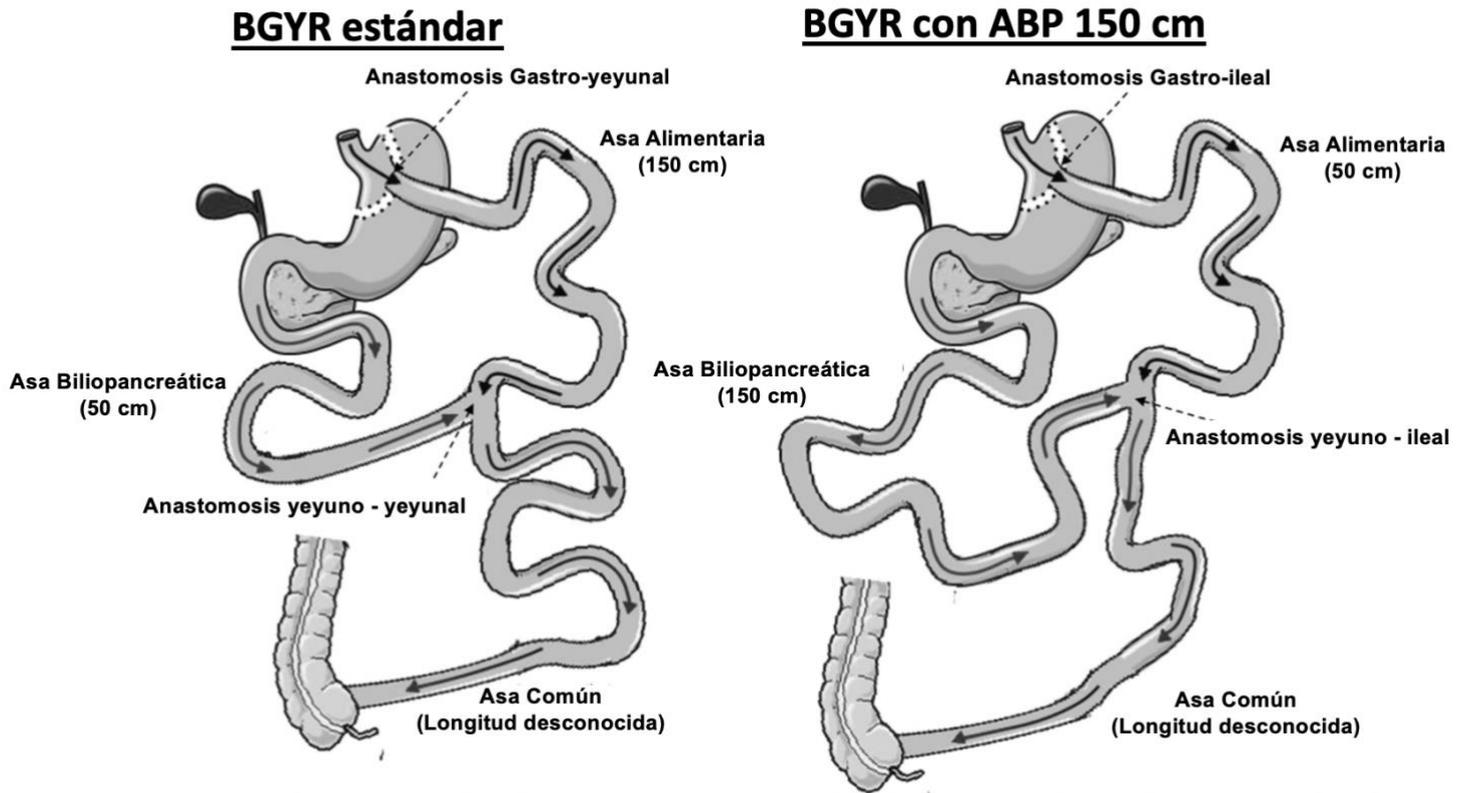
Por lo tanto, al existir evidencia a medio y largo plazo que un ABP larga frente a una estándar tiene mejores resultados metabólicos e incretínicos, es preciso estipular si estos cambios también se producen en el postoperatorio inmediato con mejoría no solo a nivel del efecto incretínico sino también respecto a la homeostasis de la glucosa, ya que las hipoglucemias son un efecto adverso grave (18-21), pudiendo ser en BGYR con ABP larga una técnica más segura para el paciente.

En nuestro estudio compararemos dos grupos de estudio, cumpliendo la regla de ABP más asa alimentaria entre 100 y 200 cm. (22). Por lo tanto, un ABP larga de 150 cm excluiría los segmentos donde existen mayor absorción de glucosa y donde se encuentra mayor concentración de células enteroendocrinas.

- Grupo ABP 50: Se realizará un BGYR con un ABP de 50 cm y un asa alimenticia de 150 cm.
- Grupo ABP 150: Se realizará un BGYR con un ABP de 150 cm y un asa alimenticia de 50 cm.

## **2.5 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Se produce en pacientes diabéticos una mejora del efecto incretínico y de la homeostasis de glucosa con la confección de un ABP larga respecto al ABP estándar en el BGYR en el postoperatorio inmediato?



**Figura 1. Esquema de BGYR con ABP estándar (50 cm) y ABP larga (150 cm).** Adaptada de (27): Patricio BG, Morais T, Guimaraes M, Veedfald S, Hartmann B, Hilsted L, et al. Gut hormone release after gastric bypass depends on the length of the biliopancreatic limb. *Int J Obes (Lond)*. 2019; 43(5):1009-1018

### 3 BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

#### 3.1 MONITOREO CONTINUO DE GLUCOSA Y BGYR

Wysocki M, Szopa M, Stefura T, Dudek A, Torbicz G, Gajewska N, et al. Continuous glucose monitoring in bariatric patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg*. 2019; 29(4):1317-1326.

Ensayo clínico aleatorizado comparando en pacientes diabéticos y no diabéticos en BGYR con la gastrectomía vertical mediante MCG en el preoperatorio y postoperatorio inmediato, donde se objetiva una mejora significativa de los niveles intersticiales de glucosa con mayores episodios hipoglucémicos y más graves desde el tercer día postoperatorio en pacientes diabéticos intervenidos de BGYR.

**Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, Spuntarelli V, Bellantone R, Giustacchini P, et al. Incidence of hypoglycemia after gastric bypass vs sleeve gastrectomy: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2018; 103(6):2136-2146.**

Ensayo clínico aleatorizado al año de la cirugía donde compara el perfil glucémico usando MCG del BGYR con la gastrectomía vertical laparoscópica en pacientes no diabéticos. Se encontraron mayor número de hipoglucemias en el BGYR (29% vs 14%), con episodios más severos. A destacar, es el estudio con mayor número de pacientes, n=120.

**Hannaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical treatment of obesity by gastric bypass. Diabetes Technol Ther. 2011; 13(6):625-630.**

Estudio analítico observacional al año tras la cirugía, donde se evalúa la capacidad del MCG de discernir eventos hipoglucémicos en el BGYR con y sin síntomas hipoglucémicos, donde concluye que el MCG es un método de diagnóstico válido para el diagnóstico de hipoglucemia y como herramienta para realizar modificaciones dietéticas que ayuden a controlar estas variaciones, además, los intervenidos de BGYR tenían una variabilidad mucho mayor, con aumento de los picos hiperglucémicos

### **3.2 EFECTO INCRETÍNICO Y BGYR DEPENDIENDO DEL ABP**

**Nora M, Morais T, Almeida R, Guimaraes M, Monteiro MP. Should Roux-en-Y gastric bypass biliopancreatic limb length be tailored to achieve improved diabetes outcome? Medicine (Baltimore). 2017; 96(48):e8859.**

Estudio de cohortes en pacientes diabéticos intervenidos BGYR con ABP estándar de 80 cm y larga de 2 m, donde se encuentra mayor pérdida de peso a los 5 años y mayores tasas de remisión de DM2 en ABP larga, aunque sin encontrar diferencias con niveles de glucosa en ayuna ni en la homeostasis de insulina.

**Jarak I, Pereira SS, Carvalho RA, Oliveira PF, Alves MG, Guimaraes M, et al. Gastric bypass with different biliopancreatic limb lengths results in similar post-absorptive metabolomics profiles. Obes Surg. 2020; 30(3):1068-1078.**

Estudio de cohortes donde se comparan ABP estándar (50-100cm) con larga (2 m) a los 4 años, donde no se objetivan diferencias en los niveles de glucosa en ayuno o en la homeostasis de insulina. A destacar, evalúan la absorción de otros metabolitos en sangre tras la ingesta, donde se objetiva una mejoría en la absorción del acetato en el ABP larga.

**Patricio BG, Morais T, Guimaraes M, Veedfald S, Hartmann B, Hilsted L, et al. Gut hormone release after gastric bypass depends on the length of the biliopancreatic limb. Int J Obes (Lond). 2019; 43(5):1009-1018**

Estudio de casos y controles en el que se compara BGYR con ABP estándar 80 cm frente al ABP larga de 2 m en pacientes no diabéticos al año tras la cirugía. Se establece un aumento de GLP-1 y neurotensina, con menor GIP e insulina en pacientes con mayor ABP tras la ingesta. Las curvas de glucosa en plasma postprandiales fueron similares.

## **4 HIPÓTESIS**

### **Hipótesis nula**

- No existen diferencias entre los niveles medios y la variabilidad de la glucemia en el postoperatorio inmediato entre el BGYR con ABP estándar frente ABP larga en pacientes diabéticos.
- No existen diferencias entre los niveles medios de hormonas incretínicas y antiincretínicas en el postoperatorio inmediato entre el BGYR con ABP estándar frente ABP larga en pacientes diabéticos

### **Hipótesis alternativa:**

- Existen diferencias entre los niveles medios y la variabilidad de la glucemia en el postoperatorio inmediato entre el BGYR con ABP estándar frente ABP larga en pacientes diabéticos.

- Existen diferencias entre los niveles medios de hormonas incretínicas y antiincretínicas en el postoperatorio inmediato entre el BGYR con ABP estándar frente ABP larga en pacientes diabéticos

## 5 OBJETIVOS

Objetivos Principales:

Determinar las diferencias diarias de los cambios en la glucosa en plasma desde tres días antes de la cirugía al décimo día postoperatorio en pacientes diabéticos que se intervengan de bypass gástrico en Y-De-Roux dependiendo de la longitud del asa biliopancreática.

Determinar las diferencias del efecto incretínico al décimo día postoperatorio en pacientes diabéticos que se intervengan de bypass gástrico en Y-De-Roux dependiendo de la longitud del asa biliopancreática.

Objetivos Específicos:

Determinar qué técnica quirúrgica confiere mayor seguridad en la homeostasis de la glucosa en términos de número de episodios de hipoglucemia, severidad de los mismos e identificación clínica.

Determinar qué técnica quirúrgica ofrece mejores niveles de GLP-1, GIP, insulina, péptido C y glucagón.

## 6 METODOLOGÍA

### 6.1 ÁMBITO Y PERIODO DE ESTUDIO

- **Población de referencia o ámbito de estudio:** Pacientes diabéticos candidatos a cirugía bariátrica.
- **Población de estudio o diana:** Pacientes diabéticos candidatos a cirugía bariátrica que vayan a ser intervenidos de bypass gástrico en Y-De-Roux en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) (Sevilla) en los que se realice monitorio continuo de glucosa desde el tercer día preoperatorio al décimo día postoperatorio.
- **Periodo de estudio:** Se estima que el periodo de estudio será 2 años, sin embargo, se podrá mantener hasta que se complete el reclutamiento necesario para completar el tamaño muestral necesario.

## 6.2 TIPO DE ESTUDIO

Se realizará un estudio tipo ensayo clínico aleatorizado simple ciego en el que el paciente a qué grupo se ha asignado, para identificar las diferencias entre la homeostasis de la glucosa y el efecto incretínico entre pacientes intervenidos de bypass gástrico en Y-de-Roux dependiendo de la longitud del asa biliopancreática.

## 6.3 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

En el mes de marzo 2020 se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de publicaciones originales en las bases de datos de Medline (Pubmed) y de la Biblioteca Cochrane Plus.

Los criterios de selección para una posterior revisión se establecieron como aquellos artículos en español o inglés, artículos con un mínimo de 20 pacientes incluidos en la muestra y estudios con pacientes adultos (18-80 años). Los criterios de exclusión bibliográficos fueron los siguientes: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, comentarios, comunicaciones a congresos, fichas técnicas, informes breves, casos clínicos, estudios realizados en animales, inaccesibilidad al texto completo y estudios en adolescente. Se limitó la búsqueda desde enero de 2000 a marzo 2020 en relación a revisar la pregunta a estudio.

### 6.3.1 MEDLINE:

**(CGM OR continuous glucose monitoring) AND ("gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR gastric bypass OR RYGB)**

- Años: 2010-2020
- Lengua: English and Spanish.
- Sin límites de búsqueda.

Resultados 41 estudios.

**(limb OR "biliopancreatic limb" OR BPL OR length) AND ("gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR gastric bypass OR RYGB) NOT ("one anastomosis gastric bypass" OR OAGB OR "mini gastric bypass" OR mini-gastric bypass" OR reversal OR sleeve OR duodenal-switch)**

- Años: 2010-2020
- Lengua: English and Spanish.
- Límites: meta-analysis and systematic review.

37 resultados.

**(limb OR "biliopancreatic limb" OR BPL OR length) AND ("gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR gastric bypass OR RYGB) NOT ("one anastomosis gastric bypass" OR OAGB OR "mini gastric bypass" OR mini-gastric bypass" OR reversal OR sleeve OR duodenal-switch)**

- Años: 2010-2020
- Lengua: English and Spanish.
- Límites: meta-analysis, systematic review, clinical trial and randomized controlled trial.

86 resultados.

### 6.3.2 [SCOPUS](#)

**(CGM OR continuous glucose monitoring) AND ("gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR gastric bypass OR RYGB)**

- Años: 2010-2020
- Lengua: English and Spanish.
- Sin límites de búsqueda.

Resultados 35 estudios.

**(limb OR "biliopancreatic limb" OR BPL OR length) AND ("gastric bypass" OR "roux-en-y gastric bypass" OR gastric bypass OR RYGB)**

- Años: 2010-2020
- Lengua: English and Spanish.
- Límites: review

Resultados 117.

Tras analizar los artículos se seleccionaron conjuntamente entre las dos búsquedas bibliográficas 17 artículos para analizar: 11 relacionados con la homeostasis de la glucosa y 6 que comparaban la longitud del ABP (sólo 1 de ellos comparaba el efecto incretínico del GLP-1).

## 6.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES

### 6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE PACIENTES

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 candidatos a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla, España) entre noviembre de 2020 a abril 2021. Además, deberán cumplir los siguientes criterios:

- Edad 18-65 años.
- IMC 35-50 kg /m<sup>2</sup>.
- ASA I-III
- Acepten entrar en el estudio firmando el consentimiento informado.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados de DM2 al menos 6 meses antes de la cirugía, pero que tuviesen la enfermedad por menos de 5 años.

### 6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE PACIENTES

- Pacientes no diabéticos.
- Cirugía mayor gastrointestinal previa.
- ASA IV.
- IMC  $\geq$  50 kg/m<sup>2</sup>.
- Pacientes con diabetes mellitus tipo 1, diabetes secundaria a pancreatitis crónica o tratamiento con fármacos esteroideos.
- Pacientes con complicaciones microvasculares o macrovasculares derivadas de la diabetes mellitus (nefropatía diabética, retinopatía diabética, neuropatía diabética o úlceras de pie diabético).
- Tratamiento con antidiabéticos orales de efecto incretínico.
- Tratamiento complementario con insulina.
- Rechacen el consentimiento informado.
- Imposibilidad de adherirse a las instrucciones del estudio.

## 6.5 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La muestra estará formada por sujetos candidatos a cirugía bariátrica en el HUVR que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Se realizará una consulta preoperatoria 2 semanas antes de la cirugía para explicar el protocolo, así como los riesgos y beneficios del estudio. Una vez

aceptado, el paciente firmará el consentimiento informado por duplicado entregándosele una copia (Anexo IV).

El total de pacientes se asignará de forma aleatoria en los dos brazos de intervención (ABP 50 vs ABP 150) en proporción 1:1 siendo la asignación ciega para el paciente.

## 6.6 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

### **Preparación clínica preoperatoria:**

Dado que debemos tener en cuenta la viabilidad del estudio, se citarán 3 pacientes por día de consulta para rentabilizar las consultas, quirófanos y resto de recursos.

Acudirá a la consulta de preparación 4 días (día -4) antes de la cirugía en el Centro de Diagnóstico y Tratamiento (CDT) del HUVR momento en el que se realizará un examen clínico completo, se tomarán medidas corporales, cálculo del IMC, realización de analítica con parámetros basales (perfil renal, hepático, HbA1c y glucosa en ayunas) y recogida de tratamiento habitual. Las muestras biológicas se enviarán al laboratorio del HUVR.

Instalación del dispositivo de MCG con el sensor de glucosa en el subcutáneo, en la zona lateral de la región abdominal para obtener los niveles plasmáticos de glucosa, siendo el día de la instalación el día -4, el día de la cirugía el día 0 y los días postoperatorios contabilizados como día 1-10.

Se entregará el “Diario de Eventos” del paciente y se explicarán los datos a recoger por el mismo.

Realización de test de Sobrecarga Oral de Glucosa (75 gramos de glucosa en 75 mL de agua) con el paciente en ayunas de 12 horas. Durante 180 minutos, tras inserción de un acceso venoso periférico, se extraerán muestras de sangre a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos donde se medirá glucosa en plasma, GLP-1, GIP, insulina, péptido-C y glucagón, mandándose las muestras al laboratorio del HUVR y al laboratorio externo.

**Periodo perioperatorio:** El proceso quirúrgico será en el HUVR. Los pacientes serán tratados siguiendo el protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) (31) de acuerdo al manejo perioperatorio del paciente. Los pacientes ingresarán

el día de antes de la cirugía (día -1) en la 3ª planta del HUVR, recibirán dieta normocalórica líquida. El tiempo de ayuno comenzará 6 horas antes de la anestesia.

El día de la cirugía (día 0), El equipo quirúrgico conocerá en qué grupo se encuentra asignado el paciente. El anestesiólogo administrará suero glucosado e insulina según los requerimientos perioperatorios. La intervención quirúrgica se realizará en el quirófano nº33 del HUVR.

En el postoperatorio el control postquirúrgico será llevado a cabo por cirujanos de la Unidad de Innovación Mínimamente Invasiva y Esofago-gástrica; se fomentará la toma de líquidos, si existiese tolerancia el primer día postoperatorio recibirán la visita del endocrinólogo con la introducción de yogurt y batidos con alto contenido proteico, recibiendo recomendaciones dietéticas estandarizadas a cumplir en el primer mes postoperatorio. Se recogerán minuciosamente en la historia clínica durante la hospitalización hasta el alta a domicilio: la frecuencia, cantidad de la ingesta y las incidencias cuidando especialmente si necesitase requerimientos de insulina.

**Visita de seguimiento:** Tras 10 días después de la cirugía, el día 11, se realizará la visita de seguimiento, donde el paciente acudirá con 12 horas de ayunas para realizar el segundo test de SOG, retirada del dispositivo de GCM y recogida del “Diario de Eventos” del paciente. Se enviarán las muestras tanto al laboratorio del HUVR como al laboratorio externo. La consulta será conjunta entre el especialista de cirugía y el endocrinólogo.

En todo momento se realizará un registro de acontecimientos adversos y se procederá a comunicar de forma inmediata desde su conocimiento y en un plazo máximo de 24 horas a la Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos (UCEIC) del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) / Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS) (UCEIC-HUVR-IBiS) que se encargará de realizar la notificación expeditiva de aquellas que sean graves.

## 6.7 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL.

Para el cálculo del tamaño muestral tenemos en cuenta que vamos a comparar las medias diarias de las concentraciones de glucosa en plasma mediante una prueba de t-Student bilateral para dos muestras independientes. Las diferencias mínimas que queremos objetivar en la media de glucosa en plasma son de 0.8 mmol/L. La desviación típica de las concentraciones de glucosa en plasma del grupo ABP 50 en pacientes diabéticos según estudios previos es de 0,8 mmol/L (20). Sin embargo, no hay estudios publicados sobre la desviación típica de las concentraciones de glucosa en plasma para ABP 150. Para el cálculo del tamaño muestral, se tomará igual que la del grupo ABP 50, es decir 0.08 mmol/L. Realizaremos un contraste bilateral con un nivel de significación alfa = 0.05 con una potencia estadística del 80%. Si tenemos en cuenta que en estudios anteriores no presentas pérdidas de seguimiento a corto plazo (19, 21), el número de sujetos a estudio asciende a 28 con 14 en cada grupo.

## 6.8 MEDICIÓN DE VARIABLES Y RECOGIDA DE DATOS

### Variables Descriptivas:

- Sexo: Hombre / Mujer.
- Edad: años.
- Peso: kilogramos.
- Altura: metros.
- Índice de Masa Corporal (IMC): kg/m<sup>2</sup>
- Comorbilidades:
  - ASA (Clasificación del riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiologists): I (Paciente sin alteración fisiológica, orgánica o psiquiátrica) / II (Paciente con enfermedad sistémica leve) / III (Paciente con enfermedad sistémica grave, limitante que no amenaza su vida).
  - Esteatosis hepática no alcohólica: sí / no
  - Enfermedad vascular coronaria: sí / no
  - Enfermedad vascular periférica: sí / no
  - Apnea obstructiva del sueño: sí / no
  - Fumador: sí / no

- Estado metabólico basal:
  - DM2: sí /no
  - Tiempo desde el inicio de DM2: Meses.
  - Hb1Ac (Hemoglobina glicada) mmol/mol
  - Triglicéridos: mmol/L
  - HDL: mmol/L
  - LDL: mmol/L
  - Colesterol total: mmol/L
- Medicación con antidiabéticos orales: sí / no

**Variables relacionadas con la cirugía y seguridad quirúrgica:**

- Tiempo quirúrgico: minutos.
- Sangrado intraoperatorio: mililitros.
- Transfusiones hematíes intraoperatorias: número de concentrados de hematíes.
- Transfusiones de plaquetas intraoperatorias: número de concentrados de plaquetas.
- Conversión: sí / no
- Causa de conversión.
- Complicación postquirúrgica: sí / no.
- Infección de herida quirúrgica: sí /no.
- Infección de sitio quirúrgico: sí / no.
- Absceso intraabdominal: sí / no.
- Clasificación de Clavien Dindo para las complicaciones postoperatorias (Anexo I) (32): 0 / I / II / IIIA / IIIB / IV/ V

**Variables relacionadas con la homeostasis de glucosa y el MCG:**

- Concentración media de glucosa mmol/L
- Concentración media de glucosa mmol/L de cada día
- Número y porcentaje de las mediciones del MCG entre 70-120 mmol/L
- Número y porcentaje de las mediciones del MCG por debajo de 70 mmol/L
- Número y porcentaje de las mediciones del MCG por encima de 120 mmol/L

- Número de eventos de concentraciones de glucosa por debajo de 70 mmol/L.
- Número de eventos de concentraciones de glucosa por debajo de 70 mmol/L con clínica de hipoglucemia recogidos en el “Diario de Eventos” valorados por el investigador.
- Tiempo de cada evento de concentraciones de glucosa desde el inicio <80 mmol/L hasta recuperación >120 mmol/L
- Medidas de Variabilidad Glucémica:
  - CONGA (Continuous Overlapping Net Glycemic Action – Acción Glucémica Neta Global Continuo). Índice de labilidad glucémica, evalúa la variación de la glucosa en el mismo día o entre distintos días. Para cada observación después de las primeras n horas de observaciones, la diferencia entre la observación actual y las observaciones n horas previas es calculada. CONGAN es la desviación estándar de las diferencias. Asumimos que la distribución de diferencias es normal.

$$\frac{\sqrt{\sum_{t-t_1}^{tk^*} (D_t - D)^2}}{k^* - 1} \quad \text{donde } D_t = GR_t - m = D = \sum_{t-t_1}^{tk^*} D_t$$

Donde: n=número de observaciones

k\*=número de observaciones cada 60 minutos

m=n x 60

Nota:  $GR_t$  = cantidad de glucosa a tiempo t

$t_i$ = el tiempo en minutos de la i-ésima observación

- MAGE (Mean absolute of glycemic excursions – Amplitud Media de la variación glucémica). Se evalúa la variación glucémica. Por cada periodo de 24h de datos del MCG se calcula la desviación estándar. Todos los descensos en la curva del MCG de cada pico al nadir que son mayores de 1 desviación estándar son ponderadas para dar MAGE.

$$\sum_{\lambda > v} \frac{\lambda}{x}$$

Nota:

$\lambda$ = cada descenso de la concentración de glucosa del pico al nadir.

$X$ = cantidad de observaciones válidas

$V$ = 1 desviación estándar de la media de glucosa por cada periodo de 24h

- MODD (Mean of Daily Differences – Media de las diferencias diarias). Se evalúa la variación glucémica entre los distintos días. Calculamos el valor absoluto entre las diferencias de glucosa tomadas en dos días consecutivos a la misma hora. MODD es la media de esas diferencias. En las secuencias del MCG con menos de 24h consecutivas de datos, no puede ser utilizada.
- Medidas en relación con la SOG:
  - Glucosa en ayunas: mmol /L.
  - Amplitud al pico de glucosa: mmol/L.
  - Tiempo hasta el pico de glucosa: minutos.
  - Concentración de glucosa a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la SOG: mmol/L.

#### **Variables relacionadas con el efecto incretínico valorado por SOG:**

- Niveles medios de GLP-1, insulina, GIP, péptido-C y glucagón.
- Insulina en ayunas: mmol/L.
- HOMA-IR (Homeostatic model assesment of insuline resistances – Modelo de evaluación de la homeostasis de la resistencia de la insulina):  
HOMA-IR = glucosa en ayunas x insulina en ayunas / 22.5 (pmol/mmol).
- Concentración de péptido-C a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la SOG: mmol/L.

- Concentración de GLP-1 a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la SOG: mmol/L.
- Concentración de GIP a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la SOG: mmol/L Área bajo la curva de glucagón.
- Concentración de insulina a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos tras la SOG: mmol/L

**Mediciones de control recogidas en el “Diario de Eventos” (Anexo II y III):**

- Todos los días se recogerán a qué hora realiza cada ingesta y cuánto es lo que toma.
- Episodio subjetivo sintomático de hipoglucemia: sí / no. Para discernir si es realmente un episodio sintomático se recogerá en el “Diario de Eventos” los episodios que el paciente considere relevantes.
  - Hora
  - Síntomas: sí / no. Se preguntarán los 11 síntomas más asociados estadísticamente con la hipoglucemia, según el Edimburg Hypoglycemia Score (33):
    - Sudoración profusa
    - Palpitaciones
    - Temblores o escalofríos.
    - Hambre
    - Confusión
    - Cansancio, letargia, adormilación.
    - Comportamiento extraño.
    - Descoordinación
    - Dificultad de discurso.
    - Náuseas o vómitos.
    - Cefalea

## 6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un análisis descriptivo de las características basales de la muestra. Para ello usaremos las frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas serán expresadas

con la media y la mediana, así como con medidas de dispersión: desviación estándar, rangos o rango intercuartílico.

Respecto a las variables a estudio, se realizará un análisis bivalente mediante test de chi cuadrado o test exacto de Fisher cuando sea necesario para las variables cualitativas. La comparación de variables cuantitativas según los dos grupos de estudio se efectuará mediante la t-Student para muestras independientes (o test de Welch) o U-Mann-Whitney (según sigan o no una distribución normal comprobado por el test de Shapiro-Wilk y gráficos Q-Q). Se compararán los cambios plasmáticos producidos durante el SOG en la glucosa, péptido-C y hormonas incretínicas (insulina, GLP-1, glucagón, GIP) mediante modelos lineales generalizados mixtos.

Se considerarán estadísticamente significativos aquellos test con planteamiento bilateral con valores con  $p < 0.05$ .

El almacenamiento y manejo de la base de datos se hará con el SPSS versión 22.0 (IBM SPSS Statistics), mientras que el análisis estadístico se realizará con R versión 3.5.2 (RCommander).

## **6.10 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Al ser un estudio tipo ensayo clínico el principal sesgo que debemos tener en cuenta es el sesgo de selección, donde existan diferencias entre los grupos en las características basales de los mismos. Para ello, se realizará una aleatorización del paciente por lo que el género, edad, IMC, comorbilidades y resto de características se distribuyan de forma homogénea entre los grupos.

Sesgo de información: En primer lugar, el sesgo de información respecto a los síntomas de hipoglucemia intentamos disminuirlo con cuestionarios estandarizados en el “Diario de Eventos”, aunque por el contrario puede derivar en problemas a la hora de comprender qué es específicamente lo que se le está preguntando debido a diferentes niveles de comprensión lectora o nivel educacional. Por ello, para disminuir el error, tenemos una entrevista previa a la cirugía donde entregamos el “Diario de Eventos” y se explica con detenimiento los ítems y se asegura que el paciente puede completarlo. Otro de los problemas que nos podemos encontrar es la variabilidad de las mediciones del MCG entre cada paciente. El dispositivo para el MCG guarda las mediciones

automáticamente pudiendo ser descargadas por el investigador de forma remota sin que esto implique el manejo del dispositivo por parte del paciente. Las mediciones no exceden un error del 10% y el sistema de GCM ha sido validado en quirófanos y unidades de cuidados intensivos (34).

Sesgo de confusión: Realizaremos modelos de regresión multivariantes donde se incluirán las mediciones del estudio para identificarlos.

## **7 PLAN DE TRABAJO**

El estudio se realizará en el HUVR en Sevilla, contemplará desde el 1 de septiembre 2020 al 31 agosto 2022. La difusión de resultados se realizará en el año siguiente (al 31 agosto 2023) a la finalización del mismo.

A continuación, se relacionan las tareas a desarrollar y la distribución de las actividades:

- Septiembre 2020 a noviembre 2020:
  - o Solicitud de evaluación al Comité Autonómico Andaluz para la realización de Ensayos Clínicos y al Comité Ético de la Investigación Clínica del HUVR.
  - o Solicitud y gestión de la póliza de seguros.
  - o Registro del estudio en [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov).
  - o Presentación del proyecto
- Noviembre de 2020 a agosto 2022:
  - o Selección de pacientes, realización de intervenciones y recogida de datos simultánea.
- Marzo 2022 a agosto 2022:
  - o Análisis de datos y generación de informes de resultados.
- Septiembre 2022 a septiembre 2023: Difusión de resultados.



## **7.1 DISTRIBUCIÓN DE TAREAS ENTRE EL EQUIPO INVESTIGADOR**

El equipo investigador se dividirá según la distribución de tareas. El equipo investigador lo forman:

- Equipo quirúrgico con 5 cirujanos.
- 2 endocrinólogos.
- 2 investigadores.

El Investigador Principal realizará la gestión de permisos y la póliza de seguros.

La selección de pacientes, información, entrega de consentimiento informado y consulta prequirúrgica (día -4) para la preparación del paciente para el ensayo, SOG prequirúrgica, aleatorización y envío de muestras al laboratorio externo lo realizará Cirujano 1.

La intervención quirúrgica según el grupo en el que se encuentre el paciente, la realizará parte del equipo quirúrgico: Cirujano 2, Cirujano 3 y Cirujano 4.

El seguimiento postoperatorio en la planta de hospitalización y domiciliario hasta la consulta posquirúrgica la realizarán Cirujano 5 y Endocrinólogo 1.

La visita el día 11 en la consulta de seguimiento, la realizarán Cirujano 1 y Endocrinólogo 2, donde se realizará la descarga de datos del MCG, la SOG postquirúrgica y envío de muestras al laboratorio externo.

El investigador 2 realizará la recogida de datos.

El investigador 1 realizará el análisis de datos y creación de los informes de resultados, siendo la revisión por resto del equipo (Cirujanos, Endocrinólogos e Investigador 2).

## **8 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

La investigación se realizará respetando los principios de la declaración de Helsinki. El acceso a la historia clínica se realizará de acuerdo a la legislación vigente: La Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; El Decreto 29/2009 del 5 de febrero, por lo que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica. Se garantizará el cumplimiento del Reglamento

Europeo UE 2016-679 y la legislación española vigente en materia de protección de datos. Además, al ser un estudio tipo ensayo clínico necesitaremos un dictamen favorable del Comité Autonómico Andaluz para la realización de Ensayos Clínicos y al Comité Ético de la Investigación Clínica del HUVR.

Con el objetivo de proteger la identidad e información personal de cada sujeto que participe en este proyecto, sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de forma codificada, con un código con el que sólo el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece, y se informará a la Agencia Española de Protección de Datos de la creación de ficheros de datos para la consecución de este estudio. La recopilación de datos personales no se utilizará para otro fin que para llevar a cabo dicho estudio cumpliendo así con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento el participante puede hacer uso de los derechos ARCO (acceso, rectificación, cancelación y oposición) sobre los datos codificados

Se explicarán riesgos y beneficios del estudio, una vez comprendidos por el paciente se entregará 2 copias del consentimiento informado; una vez que el sujeto acepte o rechace la inclusión en el estudio lo firmará y se quedará con una copia, según lo estipulado por la Ley 3/2005 de modificación de la ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes

Se solicitará una póliza de seguros para los pacientes que se incluyan en el estudio al ser obligatoria según lo estipulado en el Real Decreto 223/2004.

## **9 APLICABILIDAD DEL ESTUDIO**

Hasta la fecha no existen estudios comparativos de estas dos variantes del BGYR en el contexto del postoperatorio inmediato en un estudio prospectivo tipo ensayo clínico aleatorizado. En caso de demostrarse las ventajas del ABP 150 frente al ABP 50 estándar en la mejor regulación de glucosa y del efecto incretínico en los primeros días postoperatorios, estos cambios implicarían: menor frecuencia de episodios de hipoglucemia, menor gravedad y menor uso de tratamiento antidiabético; lo que globalmente se traduce en una mayor SEGURIDAD para el paciente y un manejo ÓPTIMO a corto plazo en el paciente diabético, y no sólo a medio y largo plazo.

Si conseguimos difundir estos resultados y replantear la cirugía metabólica en pacientes obesos DM2, probablemente llevaría a la implantación de esta técnica quirúrgica de ABP de 150 centímetros como el GOLD STANDARD en el abordaje quirúrgico de este subgrupo de pacientes obesos.

Al no existir ningún estudio que evalúe este efecto a corto plazo en cuanto a efecto incretínico más homeostasis de la glucosa, cualquier resultado obtenido, ya sea positivo o negativo, tendrá validez y sería potencialmente publicable en revistas de alto impacto en el mundo de la cirugía, así como de endocrinología/diabetología.

## **10 PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS**

### **10.1 CONGRESOS**

- Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos (ASAC)
- Congreso Nacional de Cirugía
- Congreso SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición)
- Congreso SECO (Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad)
- EAES Congress (European Association of Endoscopic Surgery)
- European and International Congress on Obesity (ECOICO)
- World Congress IFSO (International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders)

### **10.2 REVISTAS**

Las revistas que proponemos como subsidiarias para publicar los resultados de nuestro estudio pasan desde internacionales con área de capacitación específica en cirugía de la obesidad, a nacionales y regionales. Al ser un ensayo clínico aleatorizado con objetivos específicos, con publicaciones similares aunque con conclusiones únicas, podemos aspirar a una publicación en revista de alto impacto y de índole internacional. El factor de impacto se encuentra descrito según el Journal Citation Report.

#### **10.2.1 CIRUGÍA**

- British Journal of Surgery: Es una revista de cirugía en general. Tiene un factor de impacto de 5.676 (2019) entrando dentro de Q1.

- Surgery for Obesity and Related Diseases: Es la revista oficial de la American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS). Es específica de la obesidad y tiene un factor de impacto de 3.758, entrando en el Q1.
- Obesity Surgery: Es una revista de divulgación internacional específica de cirugía de la obesidad, siendo la revista oficial de la IFSO. Tiene un modelo de publicación híbrido (Open Acces y Privado). El factor de impacto es de 3.412 (2019) y se encuentra en Q1.
- Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques: Revista que se centra en estudios endoscópicos mínimamente invasivos como es nuestro estudio, ya que las intervenciones se realizarían por laparoscopia. Tiene un factor de impacto 3.149, siendo también Q1.

Otras revistas a tener en cuenta:

- Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons.
- Cirugía Española
- Cirugía Andaluza

#### 10.2.2 ENDOCRINOLOGÍA

- Diabetes Care: Revista oficial de la American Diabetes Association sobre la actitud terapéutica de la diabetes. Factor de impacto de 16.019 entrando dentro del Q1
- Diabetologia: Es una revista que tiene especial interés en estudios experimentales sobre la diabetes. Tiene un factor de impacto de 7.518 por lo que se encuentra dentro de las que tiene más difusión en este ámbito. También se encuentra en el Q1.

Otras revistas a tener en cuenta

- International Journal of Obesity.
- Current Obesity Reports
- Diabetes Obesity and Metabolism
- Diabetes and Metabolism

# 11 FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

## 11.1 RECURSOS NECESARIOS:

### 11.1.1 Infraestructura Necesaria:

Este estudio se desarrollará en el HUVR, en el seno del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo y por lo tanto con los recursos necesarios.

- Consultas Externas: La consulta de selección e información del paciente, la consulta del día -4 y la consulta postquirúrgica se realizará en las instalaciones dedicadas en ellas: 3º planta del Centro de Diagnóstico y Tratamiento (CDT) en consultas de Cirugía Esofagogástrica.
- Quirófano nº 33: lugar donde se realizarán las intervenciones quirúrgicas en el HUVR.
- 3º Planta del HUVR: planta de hospitalización para el periodo postquirúrgico previa al alta a domicilio.
- Laboratorios: Los laboratorios del hospital son válidos para realizar las analíticas de las características basales, sin embargo, no disponemos de la maquinaria para las determinaciones necesarias para las enzimas incretínicas.
- Envío de muestras a laboratorio externo: lo realizará la empresa “Polar Express” especializada en ensayos clínicos que garantiza la recogida y entrega en el mismo día, bolsa de seguridad, trazabilidad y cadena de custodia, mantenimiento de la congelación de las muestras biológicas (con registrador de temperatura y generación de informes necesarios).

### 11.1.2 Recursos humanos necesarios:

El grupo de investigación lo componen el equipo quirúrgico de la Unidad de Cirugía Esofagogástrica y endocrinólogos del servicio de Endocrinología y Nutrición del HUVR. Uno de los investigadores será un cirujano externo al equipo que realice una monitorización externa e independiente. Sin embargo, como estos facultativos realizan labores asistenciales, actividades docentes (tanto en formación grado como postgrado), como a la gran carga de trabajo asistencial y docente, es necesario el apoyo de un graduado biosanitario a tiempo completo para realizar la recogida de datos a tiempo real del proyecto, que corresponderá al Investigador 2.

La colocación de vías intravenosas y la extracción y procesamiento de analíticas deberán ser realizadas por personal de enfermería cualificado que será necesario tener en cuenta.

#### 11.1.3 [Material inventariable:](#)

Material necesario para las intervenciones quirúrgicas requeridas por los pacientes. Son unos gastos ya asumidos por la propia indicación quirúrgica preestablecida en los pacientes.

Dispositivo para el monitorio continuo de glucosa Freestyle de Abbott.

#### 11.1.4 [Material fungible](#)

- Material necesario para las extracciones sanguíneas: Tubos EDTA para el procesamiento analítico dispuestos dentro de los recursos del hospital, donde entran todas las determinaciones (incluyendo insulina), excepto GIP, GLP-1 y glucagón.
- Las pruebas específicas para la determinación de incretinas (GIP, GLP-1 y glucagón) requieren tubos EDTA CONGELADOS, por lo que se precisa material para el mantenimiento y procesamiento de estos. Serán realizados en un laboratorio externo: Empresa: Reference Laboratory. Laboratorio de Análisis Clínico. C/ San Benito 7 Sevilla – Sevilla).
- Material fungible de oficina e impresora para la impresión en blanco y negro de consentimiento informado, hoja de información y “Diario de Eventos”.

#### 11.1.5 [Recursos informáticos:](#)

Ordenador portátil del investigador principal con paquete Microsoft Office ya adquirido por el investigador principal. Además, el programa estadístico R versión 3.5.2 (RCommander) para realizar el análisis que es gratuito. Los datos se almacenarán en una base de datos en el programa Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), version 24.0 del que el investigador principal dispone de licencia.

Se pondrá un teléfono corporativo y correo electrónico de contacto para el caso de que existiese alguna incidencia durante el estudio. Son medios gratuitos aportados por el centro.

## 11.2 Presupuesto Solicitado:

1. Personal de Apoyo Graduado Investigador: Investigador 2.	
- Primera anualidad	2.000 €
- Segunda anualidad	2.000 €
Personal de Apoyo de Enfermería	
- Primera anualidad	2.000 €
<b>SUBTOTAL</b>	<b>6.000 €</b>
2. Gastos de ejecución	
2.1 Material Fungible.	
-Impresión (x0,025 €) de:	
Consentimiento Informado x48 x 5 (páginas)	6€
Diario de Eventos x 24 x (30 + 30 páginas)	36€
- Freestyle MCG Abbott 59,9 € x 24	1437,6€
2.2 Determinaciones analíticas	
Glucagón: 20 € x24 (pacientes) x8 (determinaciones)	3.840 €
GLP-1: 75 € x24 (pacientes) x8 (determinaciones)	14.400 €
GIP: 80 € x24 (pacientes) x8 (determinaciones)	15.360 €
2.3 Envío de muestras. 214 € x 16 (envíos)	3.424 €
2.2 Seguro paciente: 261,15 € x 24 (pacientes)	6.267,6 €
<b>SUBTOTAL</b>	<b>44.771,2€</b>

3. Inscripción, viajes y dietas para acudir a congresos nacionales e internacionales para la difusión de resultados.	3.300 €
3.1 Gastos en publicación de resultados:	
- Traducciones de documentos	1.200 €
- Publicación en revistas Open Access	1.000 €
<b>SUBTOTAL</b>	<b>5.500 €</b>
<b>TOTAL AYUDA SOLICITADA</b>	<b>56271,2€</b>

### 11.3 FUENTES DE FINANCIACIÓN:

- European Foundation for the study of Diabetes (EFSD) and Lilly European Diabetes Research Programme. Convocatoria a nivel europeo de investigación básica y clínica de estudios relacionados con la diabetes. Se financia un máximo de 100.000 euros. Se becan varios estudios, el número depende del presupuesto y la calidad de los mismos; nuestro estudio cumple el perfil ya que la finalidad es encontrar la mejor alternativa quirúrgica para el paciente obeso con diabetes.

<http://www.europeandiabetesfoundation.org/workshops/78-european-foundation-study-diabetes-efsd-and-lilly-european-diabetes-research-programme>

- Fundación Merck Salud. Ayudas Merck de Investigación. En el área de Investigación clínica en Endocrinología con una ayuda de 30.000 euros. Sin embargo, sólo se concede a un proyecto de investigación entre todos los solicitantes, por lo que es muy competitiva.

<https://www.fundacionmercksalud.com/promocion-de-la-investigacion/ayudas-merck-de-investigacion/convocatorias-ayudas-merck-de-investigacion/>

- Beca “Dr Gonzalo Miño Fugarolas” a un proyecto de Investigación. Se convoca por la Sociedad Española de Patología Digestiva. Se concede a dos proyectos con un total de 6.000 euros, entre los que entra aquellos presentados por Cirugía Digestiva.  
<https://www.sapd.es/becas/gonzalo-mino-fugarolas/>
- Financiación a través del Instituto Carlos III en el apartado de Acción Estratégica en Salud: “Proyectos de Investigación Clínica Independiente” donde la finalidad de la convocatoria es seleccionar estudios como el nuestro, tipo ensayo clínico, donde sus conclusiones puedan cambiar la actitud terapéutica ante una enfermedad concreta. “Proyectos de Investigación en Salud”, aquellos que otorga proyectos en investigación en salud a nivel nacional, pudiendo ser este uno de los idóneos.  
<https://www.isciii.es/QueHacemos/Financiacion/Solicitudes/Paginas/default.aspx>
- Beca SEEN en Obesidad: destinada a promover e incentivar el desarrollo de proyectos de Investigación Clínica en el campo de la Obesidad con una cuantía de 25.000 euros máximo.  
<https://www.seen.es/portal/contenidos/fseen/premios.aspx>
- Becas para Proyectos de Investigación de la Asociación Española de Cirujanos para la realización de 3 estudios con un máximo de 10.000 euros.  
[https://www.aecirujanos.es/Becas-para-Proyectos-de-Investigacion-de-la-Asociacion-Espanola-de-Cirujanos\\_es\\_102\\_463\\_0\\_106\\_323\\_324.html](https://www.aecirujanos.es/Becas-para-Proyectos-de-Investigacion-de-la-Asociacion-Espanola-de-Cirujanos_es_102_463_0_106_323_324.html)
- Ayudas a la Investigación para proyectos clínicos de la SECO con una dotación máxima de 9.000 euros, son patrocinadas por FUNSECO y especializadas en estudios prospectivos en hospitales del territorio español en el campo de la cirugía metabólica y de la obesidad.  
[https://www.seco.org/becas-y-ayudas\\_es\\_306.html](https://www.seco.org/becas-y-ayudas_es_306.html)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 22:347:f5934.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [Artículo de internet]\* 2020. [Acceso 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
3. Xia Q, Campbell JA, Ahmad H, Si L, de Graaff B, Palmer AJ. Bariatric surgery is a cost-saving treatment for obesity- A comprehensive meta-analysis and updated systematic review of health economic evaluations of bariatric surgery. *Obes Rev*. 2020; 21(1):e12932.
4. Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Vitiello A, Higa K, Himpens J, et al. IFSO Worldwide survey 2016: primary, endoluminal, and revisional procedures. *Obes Surg*. 2018; 28(12):3783-3794.
5. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Diabetes improvement and resolution following laparoscopic vertical sleeve gastrectomy (LVSG) versus laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) procedures: a systematic review of randomized controlled trials. *Surg Endosc*. 2017; 31(4):1952-1963.
6. Salminen P, Helmiö M, Ovaska J, Juuti A, Leivonen M, Peromaa-Haavisto P, et al. Effect of laparoscopic Sleeve Gastrectomy vs laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass on weight loss at 5 years among patients with morbid obesity: The SLEEVEPASS randomized clinical trial. *JAMA*. 2018; 319(3):241-254.
7. Madsen LR, Baggesen LM, Richelsen B, Thomsen RW. Effect of Roux-en-Y gastric bypass on diabetes remission and complications in individuals with type 2 diabetes: a Danish population-based-matched cohort study. *Diabetologia*. 2019;62(4):611-620.
8. Escalada FJ. Fisiología del GLP-1 y su papel en la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(2):2-7.
9. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(1):5-21.

10. D'Alessio D. Is GLP-1 a hormone: whether and when? *J Diabetes Investig.* 2016;7(1):50-5.
11. Kulina GR, Rayfield EJ. The role of glucagon in the pathophysiology and management of diabetes. *Endocr Pract.* 2016; 22(5):612-21.
12. Hutch CR, Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success of bariatric surgery. *Endocrinology.* 2017;158(12):4139-4151.
13. Debédat J, Amouyal C, Aron-Wisniewsky J, Clément K. Impact of bariatric surgery on type 2 diabetes: contribution of inflammation and gut microbiome? *Semin Immunopathol.* 2019; 41(4):461-475.
14. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev.* 2011; 12(5):e257-272.
15. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar A, Tanha K, Seyedi SHS, et al. Evaluation of all types of metabolic bariatric surgery and its consequences: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2019; 29(2):651-690.
16. Jirapinyo P, Jin DX, Qazi T, Mishra N, Thompson CC. A meta-analysis of GLP-1 after Roux-en-Y gastric bypass: impact of surgical technique and measurement strategy. *Obes Surg.* 2018; 28(3):615-626.
17. Cavin JB, Couvelard A, Lebtahi R, Ducroc R, Arapis K, Voitellier E, et al. Differences in alimentary glucose absorption and intestinal disposal of blood glucose after Roux-en-Y gastric bypass vs Sleeve gastrectomy. *Gastroenterology.* 2016; 150(2):454-64.e9.
18. Hanaire H, Dubet, A, Chauveau ME, Anduze Y, Fernandes M, Melki V, et al. Usefulness of continuous glucose monitoring for the diagnosis of hypoglycemia after a gastric bypass in a patient previously treated for type 2 diabetes. *Obes Surg.* 2010;20(1):126-9.
19. Nielsen JB, Abild CB, Pedersen AM, Pedersen SB, Richelsen B. Continuous glucose monitoring after gastric bypass to evaluate the glucose variability after a low-carbohydrate diet and to determine hypoglycemia. *Obes Surg.* 2016; 26(9):2111-2118.

20. Lazar LO, Sapojnikov S, Pines G, Mavor E, Ostrovsky V, Schiller T, et al. Symptomatic and asymptomatic hypoglycemia post three different bariatric procedures: a common and severe complication. *Endocr Pract.* 2019; 10.4158/EP-2019-0185.
21. Wysocki M, Szopa M, Stefura T, Dudek A, Torbicz G, Gajewska N, et al. Continuous glucose monitoring in bariatric patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg.* 2019; 29(4):1317-1326.
22. Mahawar KK, Kumar P, Parmar C, Graham Y, Carr WRJ, Jennings N. Small bowel limb lengths and Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review. *Obes Surg.* 2016; 26(3):660-671.
23. Ristad H, Svanevik M, Kristinsson JA, Hjekmesæth J, Aesheim ET, Hofso D, et al. Standard vs Distal Roux-en-Y Gastric Bypass in patients with body mass index 50 to 60. *JAMA Surgery.* 2016; 151(12):1146-1155.
24. Nora M, Morais T, Almeida R, Guimaraes M, Monteiro MP. Should Roux-en-Y gastric bypass biliopancreatic limb length be tailored to achieve improved diabetes outcome? *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(48):e8859.
25. Jarak I, Pereira SS, Carvalho RA, Oliveira PF, Alves MG, Guimaraes M, et al. Gastric bypass with different biliopancreatic limb lengths results in similar post-absorptive metabolomics profiles. *Obes Surg.* 2020; 30(3):1068-1078.
26. Ruiz-Tovar, Vorwald P, González-Ramierz G, Posada M, Salcedo G, Llaveró C. Impact of biliopancreatic limb length (70 cm vs 120 cm), with constant 150 cm alimentary limb, on long-term weight loss, remission of comorbidities and supplementation needs after Roux-en-Y gastric bypass: a prospective randomized clinical trial. *Obes Surg.* 2019; 29(8):2367-2372).
27. Patricio BG, Morais T, Guimaraes M, Veedefald S, Hartmann B, Hilsted L, et al. Gut hormone release after gastric bypass depends on the length of the biliopancreatic limb. *Int J Obes (Lond).* 2019; 43(5):1009-1018.
28. Hanaire H, Bertrand M, Guerci B, Anduze Y, Guillaume E, Ritz P. High glycemic variability assessed by continuous glucose monitoring after surgical

treatment of obesity by gastric bypass. *Diabetes Technol Ther.* 2011; 13(6):625-630.

29. Rottenstreich A, Elazary R, Ezra Y, Kleinstern G, Beglaibter N, Elchalal U. Hypoglycemia during oral glucose tolerance test among post-bariatric surgery pregnant patients: incidence and perinatal significance. *Surg Obes Relat Dis.* 2018; 14(3):347-353.

30. Capristo E, Panunzi S, De Gaetano A, Spuntarelli V, Bellantone R, Giustacchini P, et al. Incidence of hypoglycemia after gastric bypass vs sleeve gastrectomy: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(6):2136-2146.

31. Ruiz-Tovar J, Garcia A, Ferrigni C, González J, Castellon C, Duran M. Impact of implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program in laparoscopic Roux-en-Y gastric Bypass: a prospective randomized clinical trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2019; 15(2):228-235.

32. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240(2):205-213.

33. Deary IJ, Hepburn DA, MacLeod KM, Frier BM. Partitioning the symptoms of hypoglycemia using multi-sample confirmatory factor analysis. *Diabetologia.* 1993; 36:771-777.

34. Munekage M, Yatabe T, Sakaguchi M, Kitagawa H, Tamura T, Namikawa T. Comparison of subcutaneous and intravenous continuous glucose monitoring accuracy in an operating room and an intensive care unit. *J Artif Organs.* 2016; 19(2):159-166.

## ANEXOS.

### **ANEXO I: Clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones quirúrgicas (28).**

<b>Grado</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	<p>Cualquier derivación del postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervención radiológica.</p> <p>Los regímenes terapéuticos permitidos son fármacos tales como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, balance hidroelectrolítico y fisioterapia. También se incluyen infecciones de herida quirúrgica tratadas a pie de cama.</p>
<b>II</b>	<p>Tratamiento farmacológico más allá de los descritos en el grado I (transfusiones sanguíneas y nutrición parenteral se encuentran incluidas)</p>
<b>III</b>	<p>Necesidad de intervencionismo quirúrgica, endoscópica o radiológica.</p>
<b>IIIA</b>	<p>Procedimiento invasivo sin anestesia general.</p>
<b>IIIB</b>	<p>Procedimiento invasivo con anestesia general.</p>
<b>IV</b>	<p>Complicación que pone en riesgo la vida con necesidad de cuidados intensivos.</p>
<b>IVA</b>	<p>Un fallo de órgano</p>
<b>IVA</b>	<p>Fallo multiorgánico</p>
<b>V</b>	<p>Fallecimiento del paciente.</p>

## ANEXO II: Diario de eventos. Página modelo 1.

<b>FECHA:</b>		<b>HORA:</b>	
<b>BATIDOS LDC LÍQUIDOS:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>¿CUÁNTOS VASOS DE 50 ML?</b>	
<b>SÓLIDO:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>COMENTARIOS, especifique cuál ha sido su dieta:</b>	

<b>FECHA:</b>		<b>HORA:</b>	
<b>BATIDOS LDC LÍQUIDOS:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>¿CUÁNTOS VASOS DE 50 ML?</b>	
<b>SÓLIDO:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>COMENTARIOS, especifique cuál ha sido su dieta:</b>	

<b>FECHA:</b>		<b>HORA:</b>	
<b>BATIDOS LDC LÍQUIDOS:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>¿CUÁNTOS VASOS DE 50 ML?</b>	
<b>SÓLIDO:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>COMENTARIOS, especifique cuál ha sido su dieta:</b>	

<b>FECHA:</b>		<b>HORA:</b>	
<b>BATIDOS LDC LÍQUIDOS:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>¿CUÁNTOS VASOS DE 50 ML?</b>	
<b>SÓLIDO:</b>	<b>SÍ /NO</b>	<b>COMENTARIOS, especifique cuál ha sido su dieta:</b>	

## ANEXO III: Diario de eventos. Página modelo 2.

¿Ha sentido alguno de estos síntomas y sospecha una hipoglucemia? Marque con una **X** los síntomas que ha tenido.

	<b>FECHA:</b> <b>HORA:</b>	<b>FECHA:</b> <b>HORA:</b>	<b>FECHA:</b> <b>HORA:</b>	<b>FECHA:</b> <b>HORA:</b>	<b>FECHA:</b> <b>HORA:</b>
He tenido mucha sudoración de repente.					
He sentido palpitaciones.					
Tengo temblor o escalofríos					
Tengo mucha sensación de hambre					
Me he encontrado confundido o desorientado					
Me encuentro cansado, adormilado sin causa alguna.					
Me he comportado de forma extraña.					
Me encuentro descoordinado o inestable al andar.					
He tenido dificultad para comunicarme o expresarme.					
He sentido náuseas o vómitos.					
He tenido dolor de cabeza					

## Anexo IV. Consentimiento Informado.



Espacio para etiqueta  
identificativa del paciente

### HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE PARA EL ESTUDIO DE VALORACIÓN DEL EFECTO INCRETÍNICO Y HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA EN LA CIRUGÍA METABÓLICA DEL BYPASS GÁSTRICO EN Y-DE-ROUX SEGÚN LA LONGITUD DEL ASA BILIOPANCREÁTICA.

#### INTRODUCCIÓN

Este documento tiene por objetivo ofrecer información sobre un estudio de investigación en el que se le invitó a participar. Este estudio se está llevando a cabo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Si usted decide participar en ella, debe recibir la información personalizada del investigador antes de leer el documento.

El médico le ha explicado la cirugía (bypass gástrico en Y-de-Roux) a la que se va a someter. Existen diferentes modificaciones del bypass gástrico dependiendo de la longitud de las asas intestinales en cada parte del bypass gástrico. En nuestro estudio, se compara dos variantes del bypass gástrico en Y-de-Roux dependiendo del asa biliopancreática. Dependiendo del grupo en el que se asigne se le realizará:

- Bypass gástrico en Y-de-Roux con asa biliopancreática estándar: esta variante quirúrgica es la que se realiza en la práctica habitual. Consiste en realizarlo con un asa biliopancreática de 50 cm y asa alimentaria de 150 cm.
- Bypass gástrico en Y-de-Roux con un asa biliopancreática larga: esta variante quirúrgica es la que se realiza en la práctica habitual. Consiste en realizarlo con un asa biliopancreática de 150 cm y asa alimentaria de 50 cm.

El presente estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. La información que contiene este documento, que se conoce como **Hoja de Información al paciente**, está destinada a que usted pueda conocer más a fondo este estudio y le ayude a decidir si quiere o no participar en el mismo.

Esta hoja de información puede contener palabras que usted no entienda. Por favor, pídale al médico que le explique todas las palabras o la información que usted no comprenda claramente. Tómese el tiempo necesario para decidir si quiere o no participar, consulte a personas de su confianza y pregunte cuanto sea necesario. Si lo desea, puede llevarse la hoja de información a su casa, para meditar con tiempo suficiente y consultar su participación con su familia o con su médico habitual. Si decide no participar, esta decisión no afectará en modo alguno a su atención médica actual o futura.

#### PROPÓSITO DEL ESTUDIO

El propósito del estudio es determinar los cambios en la regulación de la glucosa y en las hormonas que regulan la glucosa tras la ingestión (hormonas incretínicas) tras el BGYR en cada variante quirúrgica, dependiendo de la longitud del asa biliopancreática.

#### PROCEDIMIENTO

Una vez usted otorgue su consentimiento informado para proceder al estudio, y el médico responsable del desarrollo del mismo compruebe que reúne todos los criterios necesarios para su participación en el mismo.

Si tiene alguna duda sobre el procedimiento, no dude en preguntarle al médico responsable y solicitarle cuantas explicaciones considere necesarias.

Se realizará una aleatorización para asignarle un grupo dentro del estudio, usted no conocerá qué variante del BGYR tiene realizada hasta la finalización del estudio (tras 11 días desde la cirugía).

Su participación tendrá una duración aproximada de 2 semanas. Se le citará 4 días antes de la intervención quirúrgica (Bypass gástrico en Y-de-Roux). En esa visita:

- Se recogerá una analítica de sangre para valorar los niveles basales del hemograma y del perfil renal, hepático, glucémico y lipídico.
- Se realizará un test de Sobrecarga Oral de Glucosa que consiste en beber una solución con 75 g de glucosa, recogiendo muestras de sangre a los 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos.
- Se le instalará un dispositivo de "Monitoreo Continuo de Glucosa" que consiste en un sensor de glucosa en la zona subcutánea del abdomen. Usted no tendrá que preocuparse sobre el dispositivo. El sensor recogerá los niveles de glucosa en sangre 288 veces al día y los guardará, una vez finalizado el estudio los investigadores descargarán los datos.
- Se le entregará un "Diario de Eventos" en el que tendrá que recoger las comidas realizadas, la hora y la cantidad de las mismas

El día de antes de la cirugía, se realizará su ingreso en el hospital, siguiendo el procedimiento quirúrgico dependiendo del grupo al que esté asignado y postquirúrgico el proceso normal de todo paciente que se interviene de BGYR. Durante el postoperatorio, deberá anotar en el "Diario de Eventos" las comidas realizadas, la fecha y hora de las mismas y si siente que está sufriendo una hipoglucemia con las medidas de recuperación que realice.

En el día 11 tras la cirugía, se citará de nuevo en consulta donde se realizará de nuevo el test de Sobrecarga Oral de Glucosa, con las mismas determinaciones que la cita previa. Entregará el "Diario de Eventos" y se retirará el dispositivo de Monitoreo Continuo de Glucosa. En dicha consulta, será evaluado por el cirujano y endocrinólogo.

Si tiene alguna duda sobre el procedimiento y el tiempo que supondrá para usted, no dude en preguntar al investigador responsable del desarrollo del estudio.

#### **DURACIÓN**

Según el protocolo, se estima que el periodo de seguimiento dure 2 semanas.

#### **RIESGOS, INCONVENIENTES Y BENEFICIOS QUE TIENE EL ESTUDIO.**

Este estudio tiene principalmente los riesgos quirúrgicos intraoperatorios y postoperatorios, que son los mismos en la cirugía del BGYR con el asa biliopancreática estándar que en la del asa biliopancreática larga. A medio, largo plazo en pacientes diabéticos se ha demostrado el BGYR con asa biliopancreática larga tiene una tasa levemente mayor de trastornos malabsortivos, aunque mayor porcentaje de pérdida de peso y mayores tasas de mejoría y remisión de las enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2.

Como beneficio inmediato, al recopilar mediante monitoreo continuo de glucosa la variabilidad glucémica durante 10 días en el postoperatorio, el endocrinólogo podrá ajustar el tratamiento de forma individualizada.

#### **CARÁCTER VOLUNTARIO DE LA PARTICIPACIÓN Y POSIBILIDAD DE RETIRARSE DEL ESTUDIO**

Su participación es voluntaria y puede abandonarlo en cualquier momento si lo desea, sin tener que dar explicación alguna, bastando simplemente con firmar el recuadro de revocación del consentimiento prestado para la realización del estudio.

Si usted abandona voluntariamente el procedimiento o algún médico le pide que lo haga, deberá notificárselo al médico. Ni su asistencia médica habitual ni la relación con el médico se verá afectada por dejar de participar en el estudio. En dicho caso, es conveniente que siga las indicaciones del médico para proceder de la mejor manera a la finalización ordenada de las actividades derivadas de su participación en el estudio, es decir, realizando las actividades propias de la última visita o visita final para la retirada del dispositivo de Monitoreo Continuo de glucosa

También debe saber que, su participación en el estudio podría terminar en cualquier momento, sin que sea necesario obtener su consentimiento, por razones médicas o circunstancias no previsibles, siempre que el promotor, médico o autoridades sanitarias lo consideren oportuno.

El médico que desarrolla el estudio puede decidir suspender su participación en el mismo, si considera que es lo mejor para usted o en caso de que usted no siga los procedimientos del mismo. Asimismo, él le informará de cualquier hallazgo significativo, que pueda estar relacionado con su participación.

#### **CONTRAINDICACIONES**

No existen contraindicaciones para este estudio.

#### **CONFIDENCIALIDAD DE DATOS PERSONALES Y ACCESO A LA HISTORIA CLÍNICA DEL PACIENTE**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los pacientes participantes en el estudio se ajustarán a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Usted podrá ejercitar los derechos reconocidos a los interesados en la citada Ley Orgánica, es decir, los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos personales, con las limitaciones establecidas en dicha Ley Orgánica. Para ello, deberá dirigirse al médico. Asimismo, debe usted saber que su historia clínica será guardada por imperativo de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de documentación clínica, durante al menos cinco años a contar desde el último episodio asistencial.

Al firmar el consentimiento informado, usted autoriza a un representante del promotor o del Comité Ético de Investigación Clínica de su hospital, para el acceso a su historia clínica con la finalidad de verificar las informaciones clínicas, que se vayan generando durante el estudio, así como el acceso a sus datos personales y datos clínicos, y la cesión de estos única y exclusivamente con la finalidad para la que fueron recabados. Sólo tendrá acceso a su información personal e historia clínica el personal autorizado para ello, esto es, el médico principal y equipo de investigación, las autoridades sanitarias, los Comités Éticos de Investigación Clínica y el personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. Sus datos clínicos pueden ser transferidos a otras empresas que trabajen en representación del promotor en este programa de estudio, incluso a empresas fuera del área económica europea (AEE).

No obstante a lo anterior, el promotor del estudio garantizará en todo momento la confidencialidad de sus datos personales y datos clínicos, y actuará en todo momento conforme a lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los registros de estudio que se obtengan con el fin de analizar los resultados se identificarán únicamente con un número que le será asignado en el momento de su inclusión en el estudio, para evitar revelar su identidad fuera del hospital y sólo el médico y sus colaboradores podrán relacionar tales datos con usted y su historia clínica. Por dicho motivo, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

No obstante lo anterior, sólo se tramitarán al promotor los datos personales necesarios para cubrir el objetivo de dicho estudio. Además, únicamente se accederá a la parte de historia clínica cuyos datos sean relevantes para el estudio, y en cualquier caso, siempre se guardará la más estricta confidencialidad.

#### **RESPONSABILIDADES DEL PACIENTE**

Como paciente que participa voluntariamente en el estudio, tiene la responsabilidad de cumplimentar la información requerida en el "Diario de Eventos. Informar en cada visita al médico de todo lo que le haya ocurrido, de todos los medicamentos que esté tomando y de todos los efectos secundarios que pueda experimentar. Acudir a las visitas estipuladas por el seguimiento del estudio.

#### **COSTES POR SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Su participación en el estudio, el tratamiento que reciba o los procedimientos que se requieran no le ocasionarán a usted gasto alguno.

#### **ASPECTOS ÉTICOS**

La investigación se realizará respetando los principios de la declaración de Helsinki. El acceso a la historia clínica se realizará de acuerdo a la legislación vigente: La Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica; El Decreto 29/2009 del 5 de febrero, por lo que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica. Se garantizará el cumplimiento del Reglamento Europeo UE 2016-679 y la legislación española vigente en materia de protección de datos. Además, al ser un estudio tipo ensayo existe dictamen favorable del Comité Autonómico Andaluz para la realización de Ensayos Clínicos y al Comité Ético de la Investigación Clínica del HUVR.

Con el objetivo de proteger la identidad e información personal de cada sujeto que participe en este proyecto, sus datos serán recogidos y conservados hasta terminar el estudio de forma codificada, con un código con el que sólo el equipo investigador podrá conocer a quien pertenece, y se informará a la Agencia Española de Protección de Datos de la creación de ficheros de datos para la consecución de este estudio. La recopilación de datos personales no se utilizará para otro fin que para llevar a cabo dicho estudio cumpliendo así con la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento el participante puede hacer uso de los derechos ARCO (acceso, rectificación, cancelación y oposición) sobre los datos codificados

Se explicarán riesgos y beneficios del estudio, una vez comprendidos por el paciente se entregará 2 copias del consentimiento informado; una vez que el sujeto acepte o rechace la inclusión en el estudio lo firmará y se quedará con una copia, según lo estipulado por la Ley 3/2005 de modificación de la ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes

Se solicitará una póliza de seguros para los pacientes que se incluyan en el estudio al ser obligatoria según lo estipulado en el Real Decreto 223/2004.

El protocolo ha sido revisado y aprobado por el comité Autonómico de Ensayos Clínicos.

#### **PREGUNTAS E INFORMACIÓN: PERSONAS DE CONTACTO**

Usted puede realizar cuantas preguntas considere oportunas antes de otorgar su consentimiento informado por escrito. Cualquier nueva información referente al tratamiento que reciba y que se descubra durante su participación, le será debidamente comunicada y se le dará la oportunidad, si así lo desea, de revocar su consentimiento informado para la participación en estudio.

Investigador Principal: Dr. Gregorio Anguiano Díaz

Usted puede realizar todas las preguntas que desee y saber más sobre este estudio ahora o en cualquier momento en el curso del mismo. Además, si experimenta cualquier reacción adversa, debe contactar inmediatamente con el investigador, para ello podrá contactar con:

Dr.:Gregorio Anguiano Díaz

Teléfono: 954756555. Mail: cirugía.bariatrica.huvr@gmail.com

Usted tiene que decidir si participa o no. Si decide participar se le proporcionará esta hoja de información, donde deberá firmar el consentimiento informado para su participación. A usted se le entregará una copia de este documento y el médico responsable del desarrollo del estudio se quedará con el documento original.

Si decide participar, es libre de revocar su consentimiento informado en cualquier momento y sin tener que dar explicaciones. Ello no afectará a la calidad de la atención que usted reciba. Si decide retirarse del estudio, el médico le comentará la mejor forma de terminar dicho seguimiento de forma ordenada.

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO**

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como (marcar los que proceda):  PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, otorgo de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi CONSENTIMIENTO para participar en el estudio anteriormente expuesto -en todos sus procedimientos y facetas- , conociendo que en cualquier momento puedo revocar libremente este consentimiento. Autorizo al médico a realizar, en determinadas circunstancias imprevistas durante el procedimiento, las variaciones técnicas que considere convenientes para mi beneficio según la ciencia médica.

**Otorgo mi consentimiento,**

Firma del paciente/ representante legal

Firma del médico responsable,

Fecha.

Fecha

### REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como (marcar los que proceda):  PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL revoco libremente el consentimiento informado firmado en el presente documento.

**Manifiesto mi revocación,**

Firma del paciente/ representante legal

Firma del médico responsable,

Fecha

Fecha

### NEGATIVA DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como (marcar los que proceda):  PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL, una vez he sido debidamente informado por el médico de todos los aspectos mencionados en el presente documento, expreso de forma libre, voluntaria y consciente, y en pleno uso de las capacidades que me facultan para ello, mi negativa para participar en el estudio anteriormente.

**Manifiesto mi negativa a la participación,**

Firma del paciente/ representante legal

Firma del médico responsable,

Fecha

Fecha

### CAMBIO DE MÉDICO RESPONSABLE DEL ESTUDIO

Yo, D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ como (marcar los que proceda):  PACIENTE/ REPRESENTANTE LEGAL. Manifiesto conocer y autorizo que el MÉDICO designado y responsable del estudio en el que participo y que ha sido propuesto sea el Dr.: \_\_\_\_\_

—

**Manifiesto mi autorización al cambio de médico propuesto,**

Firma del paciente/ representante legal

Firma del médico responsable,

Fecha

Fecha

## ACRÓNIMOS

ASA	Clasificación del riesgo quirúrgico de la American Society of Anesthesiologists
ABP	Asa biliopancreática
BGYR	Bypass Gástrico en Y-de-Roux
CDT	Centro de Diagnóstico y Tratamiento
CONGA	Continuous Overlapping Net Glycemic Action – Acción Glucémica Neta Global Continuo
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
GIP	Polipéptido inhibidor gástrico
GLP-1	Péptido similar al glucagón-1
HTA	Hipertensión Arterial
HUVR	Hospital Universitario Virgen del Rocío
IBiS	Instituto de Biomedicina de Sevilla
IFSO	International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders.
IMC	Índice de Masa Corporal
MAGE	Mean absolute of glycemic excursions – Amplitud Media de la variación glucémica
MCG	Monitoreo Continuo de Glucosa
MODD	Mean of Daily Differences – Media de las diferencias diarias.
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición
SOG	Sobrecarga Oral de Glucosa
UCEIC	Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos