

 	Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán Comité de Ética en Investigación/Comité de Investigación		Código:
			Rev. 1
	Solicitud de evaluación de protocolos de investigación		Hoja: 1 de 14

No. de registro CIIBH:

1. Título del proyecto				
PRuDENTE: Prevención de la Diabetes con Ejercicio, Nutrición y Tratamiento				
2. Número y versión del protocolo (incluya la fecha de la versión)				
Primera versión. Agosto de 2017				
3. Tipo de investigación				
Tipo de investigación	Seleccione una opción			
Farmacológica				
Biomédica	X			
Epidemiológica				
Intercambiabilidad				
Otra				
4. Investigadores				
4a. Identificación				
INVESTIGADOR	Posición institucional	Posición en el proyecto	Teléfono (ext.)	Correo-E
Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas	Coordinador UIEM	Investigador principal	548709 00 6319	caguilersalinas@yahoo.com
Dra. Linda Liliana Muñoz Hernández	Cátedrática CONACYT- INCMNSZ	Investigador asociado	54870900 ext 6322	dralily@hotmail.com
Dr. Daniel Elías López	Investigador Clínico	Investigador asociado	548709 00 ext 2405	drdanielelias@outlook.com
Dr. Simón Barquera Cervera	Instituto Nacional de Salud Pública	Colaborador	777329300 Ext 7422	Sbarquera@insp.mx
Dra. Luz Maria Sánchez	Instituto Nacional de Salud Pública	Colaborador	54871000 Ext 4142	Luz.sanchez@insp.mx
Dr. Jaime Sepúlveda AMor	Universidad de California San Francisco UCSF	Colaborador	415 476 5489	Jaime.sepulveda@ucsf.edu
Dr. Dean Schillinger	Universidad de California San Francisco UCSF	Colaborador	415 476 5489	Dean.schillinger@ucsf.edu
Dr. Armando Ahued	Secretaria de salud CDMX	Colaborador	50 38 17 00 exts. 1060	aahued@salud.cdmx.gob.mx
Dr. Alberto Gallardo	Secretaria de salud CDMX	Colaborador	50 38 17 00 exts. 1060	albgallardo@yahoo.com.mx
4b. Pertinencia del grupo de investigadores con respecto del proyecto				
Investigador	Pertenencia al SNI	Experiencia en estudios de investigación		

Dr. Carlos Alberto Aguilar Salinas	SNI nivel 3	Doctor en Ciencias Médicas. Investigador en Ciencias Médicas "F" de los Institutos Nacionales de Salud
Dr. Simón Barquera	SIN nivel 3	
Dra. Linda Liliana Muñoz Hernández	Candidata a SNI	Maestra en Ciencias Médicas. Cátedrática CONACYT-INCMNSZ

5. Instituciones participantes

Institución (Razón social y dirección)	Papel que cumplirá en el proyecto	Otorgó aprobación al proyecto?
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". (Av. Vasco de Quiroga #15, Tlalpan, Belisario Domínguez Sección XVI, 14080 Ciudad de México, D.F.)	Lugar donde se analizarán las muestras de los pacientes.	
Instituto Nacional de Salud Pública	Coordinación general del proyecto	
Secretaría de Salud de CDMX	Lugar donde se reclutarán pacientes a través de los centros de salud participantes	
Universidad de California San Francisco	Coordinación del proyecto	

6. Patrocinio

6a. Organismos patrocinadores

Este estudio se realizará con patrocinio de la alianza UC- México, la Universidad de California San Francisco y la Secretaría de Salud del CDMX

6b. Especificar si los investigadores reciben pago (monetario o en especie) por su participación específica en la investigación.

No reciben ningún tipo de pago.

7. Resumen (Límite 400 palabras)

La diabetes mellitus tipo 2, altamente prevalente en población mexicana, es responsable de complicaciones crónicas micro y macrovasculares. Esto causa la utilización de servicios de salud de alto costo, lo que aporta una importante carga financiera a los sistemas de salud. Adicionalmente, pacientes que cursan con dichas complicaciones dejan de formar parte de la población económicamente activa, incrementándose el impacto económico de la diabetes. La diabetes es precedida de una etapa previa de disregulación de glucosa e insulina llamada prediabetes, que técnicamente se define de la siguiente manera:

- Glucemia en ayunas: 100 a 125 mg./dl.
- Glucemia a las dos horas postcarga oral de 75 g de glucosa: 140 a 199 mg./dl.
- HbA1c: 5.7 a 6.4 %

Estudios epidemiológicos han identificado que desde esta etapa existen complicaciones micro y macrovasculares subclínicas, intervenir en este periodo representa una estrategia eficaz y efectiva debido a su potencial en postergar el desarrollo de diabetes y sus complicaciones

En 1998 el estudio prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró que la metformina reduce significativamente los niveles de algunos componentes del Síndrome Metabólico.

La metformina es un hipoglucemiante derivado de la biguanida hidrofílica básica, indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2, sus efectos principales son la reducción de la producción hepática de glucosa e incremento de la utilización periférica de glucosa dependiente de insulina. También tiene efectos pleiotrópicos en tejidos afectados por resistencia a la insulina como; músculo – esquelético, adiposo, vascular y ovarios, por lo que sus aplicaciones clínicas se han incrementado.

Los cambios en el estilo de vida, en conjunto con el uso de metformina pueden ser una alternativa de tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (12). Este proyecto consistirá una intervención en pacientes adultos con pre-diabetes y obesidad con un cambio en estilo de vida y/o tratamiento con metformina. Estudios previos de eficacia en poblaciones cuidadosamente seleccionadas han mostrado que la diabetes tipo 2 se puede prevenir y/o retrasar entre las personas con pre-diabetes, mediante la modificación intensiva del estilo de vida (~ 50% de reducción) y metformina (~ 30% de reducción). Hasta el 95% de la población con pre-diabetes no es consciente de su alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, y a menos del 2% se les ofrece tratamiento con metformina, a pesar de su conocida eficacia y perfil de seguridad. El estudio PRUDENTE plantea hacer esta intervención en un entorno real, en las clínicas del primer nivel de atención de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de México, con el objetivo de brindar evidencia acerca de la costo-efectividad de la metformina como una intervención de salud pública para la prevención de diabetes.

8. Antecedentes

Panorama mexicano de la Diabetes tipo 2

El Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) reporta un acumulado de 19,372 casos de diabetes durante 2012, para el Distrito Federal, con 8,054 casos mujeres y 10,008 casos del sexo masculino, mientras la SSCDMX reporta 27,908 consultas otorgadas en sus Hospitales Generales y 1,186 en sus Hospitales de Especialidades.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012) identifican a 6.4 millones de adultos mexicanos con diagnóstico de diabetes; (9.2 en los adultos); se estima que la población no diagnosticada podría duplicar esta cifra.15

Siendo el grupo etario de 60-69 años de edad el más afectado (2). Un 30% refiere estar afiliado al Sistema de Protección Social en Salud SPSS. De los cuales 13% refieren no haber acudido a cita control en los últimos 12 meses.

La diabetes tipo 2, es la primer causa de muerte a nivel nacional con 60 mil muertes y 400,000 casos nuevos al año y la principal causa de demanda de atención médica en consulta externa (2).

En México, la diabetes es la primera causa de años de vida perdidos ajustados por discapacidad (3). ENSANUT 2012 reporta: que del total de individuos diagnosticados; 47.6% reportaron visión disminuida, 38% neuropatía periférica, 14 % daño en la retina, 2% amputaciones, 1.4% diálisis y 2.8% infartos (2).

Costos de la Diabetes en México: En 2010, un estudio de micro-costeo hecho en México, reportó un gasto anual en costos directos de atención médica en pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 de \$452'064,988 USD; un costo anual por paciente, de \$3,193.75 USD y \$3,550.17 para diabéticos con complicaciones: Los días/cama en hospitalización son la principal causa de gasto (4).

Epidemiología de la diabetes tipo 2 en la Ciudad de México

INEGI reporta que en 2010 la población del Distrito Federal ascendió a 8,851,080 habitantes, con una tasa de crecimiento anual de 0.3. 10 % de la población es mayor a 60 años (5). Para el 2012 el Seguro Popular registro una afiliación de 2'460,145 personas.

ENSANUT 2012 indica que el Distrito Federal la prevalencia de diabetes con diagnóstico médico confirmado es de las más altas del país, con un 12.3 %. De acuerdo a INEGI en 2012 en Distrito Federal ocurrieron 10, 671 muertes por diabetes mellitus (6).

Los cubos dinámicos de la Secretaría de Salud reportan que en 2013 se registraron 41,040 muertes por diabetes mellitus tipo dos a nivel nacional; en la ciudad de México se han registrado en el mismo periodo 5,767 muertes por esta causa, lo que representa 14 % del total nacional (7).

Mientras ENSANUT 2012 reporta una prevalencia del 78.8 % en adultos de la Ciudad de México, la Secretaría de Salud de la Ciudad de México estima que 75% de las mujeres y 70 % de los hombres mayores de 20 años sufren sobre peso u obesidad; considerados como principales factores de riesgo en el desarrollo de DM2 (2)

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial con factores de riesgo modificables y otros no modificables. Dentro de los no modificables, se sabe que es una enfermedad poligénica, en población mexicana se han identificado variantes genéticas que contribuyen al fenotipo de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. El estudio SIGMA (Slim Initiative in Genomic Medicine for the Americas) es un escrutinio completo del genoma cuyo objetivo fue describir las variantes genéticas asociadas con la diabetes en México y otras poblaciones latinoamericanas, confirmó 56 de las 68 asociaciones previamente relacionadas a diabetes mellitus tipo 2 (8). Se replicó la asociación con TCF7L2 (OR 1.41 IC95% 1.30-1.53) para el rs7903146 que, en caucásicos, es el gen que tiene la mayor contribución. Se identificó un tercer alelo de susceptibilidad en KCNQ1. El componente restante se explicó por dos regiones cromosómicas 11p15.5 y 17p13.1. La primera incluye los genes de la insulina de IGF2. La segunda se explica por cinco alelos localizados en el gen SLC16A11. Las variantes de riesgo se encuentran en una frecuencia más alta en poblaciones con ascendencia indígena. Debido a su prevalencia (28% en mestizos) y a la fuerza de su asociación (OR 1.28 (1.19-1.37)), este hallazgo puede explicar el 28% del incremento en el riesgo de tener diabetes en individuos con ancestría amerindia.

Los factores de riesgo modificables que determinan la aparición de la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos son hábitos de estilo de vida como sedentarismo y una inadecuada alimentación con exceso en el consumo de azúcares simples y carbohidratos en general.

La diabetes mellitus es un continuo que inicia con estados intermedios de alteración en el metabolismo de la glucosa, desde resistencia a la insulina, disinsulinismo, glucosa anormal de ayuno e intolerancia a la glucosa, a estas dos últimas se les agrupa en el término de pre-diabetes y se les reconoce como una serie de alteraciones metabólicas que preceden a la diabetes en un periodo variable de años, generalmente en personas obesas. Técnicamente se distinguen por presentar (9):

- Glucemia en ayunas: 100 a 125 mg./dl.
- Glucemia a las dos horas postcarga oral de 75 g de glucosa: 140 a 199 mg./dl.
- HbA1c: 5.7 a 6.4 %

Estudios epidemiológicos han identificado que desde esta etapa ya existen complicaciones micro y macrovasculares subclínicas de la enfermedad (10), intervenir en este periodo representa una estrategia eficaz y efectiva debido a su potencial en postergar el desarrollo de diabetes y sus complicaciones (11). En muchas ocasiones, se realiza la detección de diabetes una vez que el paciente presenta síntomas o complicaciones avanzadas de la enfermedad, por lo que realizar un tamizaje oportuno y comenzar tratamiento durante la fase de pre-diabetes podría representar una disminución en la tasa de complicaciones. Varios estudios demuestran que el mejor tratamiento preventivo en la evolución de la diabetes es el cambio hacia un estilo de vida saludable, aunado a ciertas intervenciones farmacológicas entre las que destaca el tratamiento con metformina (12-15).

Metformina como tratamiento para la prevención de la diabetes

La metformina es un hipoglucemiante derivado de la biguanida hidrofílica básica, cuya principal indicación es el tratamiento de la diabetes tipo 2, sus efectos principales son la reducción de la producción hepática de glucosa y el incremento de la utilización periférica de la glucosa dependiente de insulina. También tiene efectos pleiotrópicos en otros tejidos generalmente afectados por la resistencia a la insulina como; músculo – esquelético, adiposos, vascular y ovarios, por lo que sus aplicaciones clínicas se han incrementado (16).

Estos efectos se relacionan con su mecanismo de acción, que altera otras vías metabólicas: En 1998 el estudio prospectivo de Diabetes del Reino Unido demostró que la metformina que reduce significativamente los niveles de muchos componentes del Síndrome Metabólico (resistencia a la insulina) (17). Actualmente existe una importante cantidad de evidencia de que la administración de metformina reduce la progresión de pre-diabetes a diabetes y a pesar de ser menos efectiva como monoterapia, que los cambios en el estilo de vida, el buen perfil de bioseguridad y su bajo costo lo convierten en el medicamento de elección en un tratamiento conjunto. El estudio Biguanidas y Prevención del Riesgo de Obesidad (BIGPRO), demostró que esta estrategia terapéutica modifica las anomalías metabólicas asociadas a la resistencia a la insulina en individuos sin diabetes pero con factores de riesgo como la obesidad central, promoviendo la pérdida de peso, disminución de la glucosa e insulina en ayuno, disminución del colesterol LDL, del activador tisular del plasminógeno 1 y de la

proteína C reactiva (18). El Programa para la Prevención de la Diabetes (DPP) (19) y el Estudio CARMOS (Modificaciones en el Riesgo Cardiovascular en Sujetos Obesos y con Sobrepeso) (20), han demostrado que la metformina disminuye en ~31% la aparición de diabetes en pacientes con curva de tolerancia anormal a la glucosa.

Mecanismo de acción

Las mono aminas de la membrana plasmática del intestino delgado son las responsables de su absorción y se excreta sin cambios por la orina. Los receptores orgánicos de cationes (OCT1 y OCT3) son los principales implicados en su función antidiabética, dado que se ubican en los hepatocitos.

En 2001 Zhou y cols. Reportaron que la activación de la proteincinasa activada AMP (AMPK) está estrechamente asociada con sus efectos pleiotrópicos. La MPK es mediador del estado de energía celular y sistémica y su papel es decisivo en la protección de las funciones celulares en condiciones de bajo valor energético. Es activada por el incremento en la proporción AMP – ATP, que cambia cuando hay un desequilibrio en la producción y consumo de ATP. Cuando el AMP se une a una de las subunidades de AMPK se genera un cambio conformacional molecular que inhibe la desfosforilación de treonina (Thr) en el bucle de activación de la subunidad α de esta molécula. La AMPK activada cambia el estado de las células a una condición catabólica, cerrando las vías de consumo de ATP, restaurando el equilibrio energético, por ello es capaz de regular la síntesis de glucosa, lípidos y proteínas y el crecimiento celular, al mismo tiempo que estimula la oxidación de ácidos grasos y el consumo de glucosa. Se sabe que la metformina inhibe la cadena respiratoria de la mitocondria específicamente en el complejo I, sin afectar los demás complejos (21).

Se ha observado también que en pacientes con síndrome metabólico el consumo de metformina produce un incremento en el colesterol HDL, disminución de la glucosa en ayuno, reducción del colesterol LDL y reducción del riesgo cardiovascular (14). Así también reduce en la incidencia de diabetes en sujetos con sobrepeso u obesidad. Finalmente el estudio MIG (metformina en el embarazo), desarrollado en Nueva Zelanda y Australia en 751 mujeres con diabetes mellitus gestacional entre las semanas 20 a 33, distribuidas en dos grupos; metformina y metformina con insulina, demostró que la metformina sola o combinada con insulina no se asoció con la incidencia de complicaciones perinatales en contraste con la insulina sola, por lo que se afirma que la metformina es efectiva y segura tanto para la madre como para el recién nacido (22).

Realizar cambios en el estilo de vida, en conjunto con el uso de metformina puede ser una alternativa de tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (12). En el presente proyecto pretendemos realizar una intervención en pacientes adultos con pre-diabetes y obesidad con un cambio en estilo de vida y/o tratamiento con metformina. Como se mencionó anteriormente, estudios previos de eficacia en poblaciones cuidadosamente seleccionadas han demostrado que la diabetes tipo 2 se puede prevenir y/o retrasar entre las personas con pre-diabetes, mediante la modificación intensiva del estilo de vida (~ 50% de reducción) y la medicación preventiva (~ 30% de reducción). Sin embargo, más del 95% de la población con pre-diabetes no es consciente de su alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2, y a menos del 2% se les ofrece tratamiento con metformina, a pesar de su conocida eficacia y perfil de seguridad. Hasta ahora, ningún estudio en condiciones reales ha examinado si la identificación de pacientes con pre-diabetes en el contexto de la atención primaria habitual. Por esta razón el estudio PRUDENTE planteamos realizar esta intervención en un entorno real, en las clínicas del primer nivel de atención de la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad de México, para así poder brindar evidencia acerca de la costo-efectividad de la metformina como una intervención de salud pública para la prevención de diabetes.

9. Definición del problema

Debido a su alta prevalencia, la Diabetes Mellitus TII es considerada un problema de Salud Pública, es la primera causa de años de vida ajustados por discapacidad (Disability Adjusted Life Years: DALY's) en nuestro país; su tratamiento consume hasta 15% de los recursos de las instituciones de salud, en su mayoría debido a las complicaciones crónicas (2). Por lo anterior, resulta sustantivo responder a la pregunta de investigación:

¿Es la terapia con metformina una intervención viable, eficiente y rentable (costo-efectiva) para disminuir la incidencia de la diabetes tipo 2 en sujetos adultos con obesidad y pre-diabetes en la Ciudad de México?

10. Justificación

La diabetes tipo II es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en México y en todo el mundo. La prevalencia de la diabetes tipo II en México es de 14.1%, una de las más altas del mundo. Además, la diabetes tipo II supone una enorme carga financiera sobre el sistema de salud de México, y es la causa de una serie de servicios de alto costo, como la diálisis. Estudios previos de eficacia en poblaciones cuidadosamente seleccionadas han demostrado que la diabetes tipo II se puede prevenir y/o retrasar entre las personas con pre-diabetes, mediante la modificación intensiva del estilo de vida (~ 50% de reducción) y la medicación preventiva (~ 30% de reducción). Más de 95% de la población con prediabetes no es consciente de su alto riesgo de desarrollar diabetes tipo II, y a menos del 2% se les ofrece tratamiento con metformina, a pesar de su conocida eficacia y perfil de seguridad. Ningún estudio en condiciones reales ha examinado a pacientes con prediabetes en el contexto de la atención primaria habitual, ofreciéndoles terapia de metformina y apoyos para la modificación del estilo de vida. Y si con ese propósito, es aceptable para los pacientes, factible para los médicos y clínicas y eficaz en la prevención de la progresión de la diabetes tipo II y costo-eficiente como intervención de salud pública.

El Proyecto PRUDENTE es el primer estudio basado en comunidad, en América Latina, para evaluar el efecto de la metformina más del cambio a un estilo de vida saludable, sobre la incidencia de la diabetes tipo II y el momento de inicio (Vgr.: retraso en la progresión). En virtud de la incorporación del modelo en un sistema de atención primaria pública municipal, el estudio PRUDENTE también será el primer estudio en el mundo para determinar si la metformina es una intervención viable, eficaz y rentable para la prevención de la diabetes en el mundo real.

11. Hipótesis

En sujetos adultos con obesidad y prediabetes, el manejo convencional (modificaciones al estilo de vida) complementado con metformina es significativamente seguro y más eficiente para reducir la incidencia anual y acumulada de diabetes tipo 2, que el manejo convencional solo.

12. Objetivos.

Objetivo principal

Evaluar el impacto, eficiencia y seguridad del uso de metformina en la incidencia de diabetes entre individuos con pre-diabetes

Objetivos Específicos.

1. Evaluar las diferencias en el comportamiento de parámetros bioquímicos específicos: glucosa, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y lípidos para diabetes, en los sujetos de estudio, entre ambos grupos antes y después de la intervención.
2. Evaluar las diferencias en el comportamiento de los parámetros físicos específicos: peso, presión arterial, circunferencia de cintura y cadera, antes y después de la intervención.

3. Evaluar diferencias entre el consumo diario calórico total y actividad física en los sujetos de estudio entre ambos grupos antes y después de la intervención.
4. Evaluar la diferencia entre factores sociodemográficos entre los sujetos de ambos grupos.
5. Evaluar las diferencias en el comportamiento de la incidencia anual y acumulada de diabetes tipo 2, en los sujetos de estudio entre ambos grupos.
6. Evaluar los datos sobre utilización de los servicios de salud en los participantes: consultas en centros de salud y por médico en tu casa, admisiones a urgencias y hospitalizaciones por eventos relacionados a su padecimiento.
7. Analizar la costo-efectividad de la implementación de esta intervención en los Centros de Salud de la Ciudad de México.
Evaluar el porcentaje de individuos pre-diabéticos que continúan con los cambios al estilo de vida y la toma de metformina al final del periodo de duración del estudio.

13. Metodología: Diseño general.

Diseño del estudio

Ensayo clínico con diseño cuasi-experimental, basado en la práctica en clínicas de primer nivel de atención y con seguimiento en la comunidad. El presente proyecto será un estudio longitudinal de seguimiento a 3 años (basal, seguimiento año 1, 2 y 3), dirigido a personas mexicanas adultas entre 30 y 65 años de edad pertenecientes al Seguro Popular y que cuenten con diagnóstico de pre-diabetes y con un índice de masa corporal (IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$). El estudio contará con dos brazos de intervención (modificaciones al estilo de vida con o sin metformina).

Población objetivo

El gobierno de la Ciudad de México mantiene un sistema municipal de salud de gran tamaño que ofrece acceso a la atención primaria de salud universal para los residentes de ingresos bajos y medios. Vamos a colaborar con la Secretaría de Salud de la Ciudad de México para implementar y evaluar rigurosamente este proyecto el cual involucrará clínicas de primer nivel de atención, personal de salud capacitado como educador en diabetes y médicos asignados al área de enfermedades crónicas no transmisibles de los centros de salud.

14. Temporalidad del estudio.

Tipo de estudio	Seleccione una opción
Retrospectivo	
Prospectivo	X

15. Proceso de asignación de los grupos en estudio

Maniobra	Intervención con metformina y estilo de vida versus sólo estilo de vida	No	No aplica
Aleatorización	En bloque		
Estudio abierto	x		
Estudio ciego simple			
Estudio doble ciego			
Estudio triple ciego			

16. Descripción de las maniobras o las intervenciones

Tratamiento de estilos de vida para el brazo A y B de la intervención

En cada uno de los centros de salud, se les proporcionará a todos los pacientes elegibles un paquete estandarizado de educación al paciente (folletos sobre alimentación y actividad física fáciles de leer y basado en la mejor evidencia).

Tratamiento Farmacológico para el brazo B de intervención.

Aquellos pacientes que acudan a un centro de salud que haya sido seleccionado para pertenecer al brazo B de intervención (estilo de vida y metformina) recibirán además de las recomendaciones mencionadas para el Brazo A, el siguiente tratamiento:

- A) Tolerabilidad: Durante las primeras dos semanas los participantes recibirán un frasco con 14 tabletas de 850 mg, que deberán cortar a la mitad para tomar media tableta antes de desayunar y media tableta antes de cenar (cada 12 horas). Si el medicamento resulta bien tolerado se pasará a la siguiente fase B "tratamiento".
- B) Tratamiento: El participante recibirá un frasco con 60 tabletas de 850 mg para tomar una tableta antes de desayunar y de cenar por la tarde. Cada paciente deberá ir mensualmente con su frasco a su centro de salud con el médico del estudio quien le proporcionará su receta mensual. Este procedimiento lo llevará a cabo durante los tres años del estudio.

El medicamento será entregado al paciente sin costo alguno, ya que forma parte del cuadro del Seguro Popular. Las recargas de metformina serán obtenidos en las visitas clínicas programadas cada mes. Estas visitas mensuales únicamente servirán para surtir medicamento y no se les hará a los pacientes ningún tipo de evaluación ni se les dará consejería.

17. Tratamientos (si aplica) (incluya una tabla para cada medicamento en estudio)

Medicamento 1	Incluya la información correspondiente	No	No aplica
Nombre	Metformina		
¿Cumple con "Buenas prácticas de fabricación"?	si		
Códigos, etiquetado, almacenamiento, retención y resguardo de las muestras de medicamento			
Forma farmacéutica			
Dosis	1,700 mg /dia		
Intervalo de administración	2 veces al día		
Vía de administración	oral		
Velocidad de administración			
Duración del tratamiento	3 años		

18. Seguimiento

	Incluya la información correspondiente	No	No aplica
Número de fases del estudio	4 fase		
Número de visitas y su programación (incluya los horarios)	4 visita		
Duración de cada fase del estudio	3 meses fase de tres horas		

Estudios de laboratorio y gabinete que serán usados	Perfil de lípidos, glucosa, creatinina y pruebas de función hepática		
Duración total del seguimiento	3 años		
Métodos de muestreo	Aleatorización en bloque		
Opciones de tratamiento que se ofrecerán al término del estudio	Continuar con metformina		

19. Manejo de sobredosis

No aplica

20. Terapia de rescate

No aplica

21. Terapias concomitantes permitidas

Anti-hipertensivos, hipolipemiantes

22. Terapias concomitantes prohibidas

Glucocorticoides, inmunosupresores

23. Definición de las variables de seguimiento

VARIABLE/CONSTRUCTO (Índice-indicador/categoría-criterio)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	CALIFICACIÓN
Pruebas de Función hepática	Dependiente	Pruebas para evaluar lesiones, infecciones y inflamación del hígado	Cuantitativa	Niveles de : alanine aminotrasnferasa (ALT), aspartate aminotrasnferasa (AST), gamaglutamil transferasa (GGT) y proteína C-reactiva
Pruebas de función renal	Dependiente	Conjunto de pruebas bioquímicas para evaluar el estado de la función del riñón		Niveles de Nitrógeno uréico en sangre (BUN) y creatinina en sangre
Insulina	Dependiente	Prueba para determinar los niveles de insulina, hormona producida y almacenada por las células beta del páncreas	Cuantitativa	Niveles de insulina en ayuno en < 25 mIU/l
Metformina	Dependiente	Prueba para evaluar niveles de metformina en sangre	Cuantitativa	
Vitamina B12	Dependiente	Vitamina B12 o cobalamina, esta vitamina es necesaria para la realización de múltiples funciones entre las que se incluyen: la producción de energía, la hematopoyesis, la síntesis del ADN y la formación de mielina.	Cuantitativa	Rango normal 200-900 pg/ml
Genes	Dependiente	Estudiar el efecto de la variabilidad genética de un individuo en su respuesta a determinados fármacos	Cuantitativa	
Sodio	Dependiente	Estudiar la correcta función renal. Medida en orina	Cuantitativa	
Albumina	Dependiente	Evaluación de esta proteína en orina para evaluar función renal	Cuantitativa	Niveles normales de albumina en orina <30

24. Métodos que se usarán para la recolección de la información

Cuestionarios en plataforma digital para captura de información

25. Procedimiento de monitoreo y auditorías durante el desarrollo del estudio

El estudio contará con dos monitores externos que auditarán que los centros de salud sigan la logística y las medidas de calidad de recolección de datos, asignación al tratamiento y colección de las muestras biológicas que se consignaron para este proyecto

26. Criterios de falla y de éxito

N/A

27. Tamaño de muestra (por favor incluya la fórmula empleada para el cálculo y la fuente de información en que se fundamentaron los supuestos)

Tamaño de muestra y el tamaño del efecto

Basado en resultados de o

tros estudios (India-DPP). Se encontró una disminución en el riesgo relativo de desarrollar diabetes a 3 años en el grupo de únicamente estilo de vida de 55% y de 39% en el grupo tratado con metformina y estilo de vida, con una precisión de 0.10, una potencia del 90% y una significancia de 0.05

$P_1 = 0.39$

$P_2 = 0.55$

$\epsilon = 0.1$

Pérdidas = 10%

fórmula de riesgo relativo (RR)

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{[(1-P_1)/P_1 + (1-P_2)/P_2]}{\ln^2(1-\epsilon)}$$

$$N = 1.96^2 \frac{[(1-0.39)/0.39 + (1-0.55)/0.55]}{\ln^2(1-0.1)}$$

$$N = 3.4816 \frac{1.56 + .818}{0.0111}$$

$$N_1 = 745 \quad N_2 = 745 = 1490 \text{ (plus 10\%)} = 1637$$

Con el fin de tener en cuenta la negativa a participar en el estudio y la pérdida de seguimiento, necesitaremos 3.000 pacientes inscritos en el estudio.

28. Descripción de las técnicas, aparatos y/o instrumentos que se utilizarán en la medición (Incluidos: equipos mecánicos, electrónicos, cibernéticos especiales)

1. Glucosa, perfil de lípidos, AST, ALT y apolipoproteína B, Sodio, potasio, Cloro, creatinina: Ensayo enzimático. Equipo: Beckman-Coulter Inicel DX C600 Synchron Clinical System
2. Insulina: Quimioluminiscencia. Equipo: Beckman-Coulter Acces 2, Immunoassay system
3. Hemoglobina A1c: Cromatografía. Equipo: BIO-RAD, Variant II, Hemoglobin Testing System

29. Descripción de los formatos de evaluación, cuestionarios, tablas de cotejo, etc., señalando los criterios de validez, reproducibilidad y controles de calidad que se tengan de los mismos

Cuestionario Individual

El objetivo del cuestionario individual y el cuestionario de seguimiento es obtener información sobre los adultos que aún no han desarrollado diabetes mellitus tipo 2 y que presentan factores de riesgo importantes. Con el fin de evaluar con el paso del tiempo aquellas características y otras condiciones de salud que los lleven a desarrollar la enfermedad (DM2).

El cuestionario conoce las características de factores de riesgo, historia familiar y estilos de vida de los participantes y se compone de siete secciones.

Secciones del Cuestionario Individual:

- Identificación del participante
- Datos de comportamiento: tabaco y alcohol
- Información sobre factores de riesgo: hipertensión, obesidad, dislipidemia y enfermedad cardiovascular

- Información dietética: cuestionario de consumo de frecuencia
- Actividad física
- Orientación sobre modo de vida
- Antecedentes Heredofamiliares
- Seguridad Alimentaria

Posteriormente en todos los individuos encuestados se evaluarán los siguientes aspectos:

- Antropometría: Mediciones antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y cadera.
- Evaluación de la presión arterial
- Valores Bioquímicos: glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL, y triglicéridos.

Secciones de la evaluación de seguimiento trimestral

- Mediciones antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera.
- Presión arterial
- Valores bioquímicos: glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos.
- Seguimiento al tratamiento: Porcentaje de toma de medicamentos y dotación del medicamentos.
- Evaluación de acciones complementarias: Actividad física y alimentación,

Para la información de alimentación, toma de presión arterial y las mediciones antropométricas se utilizarán técnicas estandarizadas por organizaciones mundiales y el “Manual de procedimientos para proyectos de nutrición” que ha sido utilizada por las Encuestas Nacionales de Nutrición y Salud del Instituto Nacional de Salud Pública.

Evaluación dietética (cuestionario de consumo de frecuencia).

La dieta del individuo será evaluada a través de un cuestionario de consumo de frecuencia.

Frecuencia de consumo de alimentos (FFQ)

El FFQ es un instrumento que aproxima el consumo promedio a largo plazo del individuo. Nos provee de información acerca del consumo de alimentos que podrían estar relacionadas con nuestra enfermedad de interés. El cuestionario que aplicaremos consta de 16 secciones. Para fines de comparación, utilizaremos el cuestionario de consumo de frecuencia que se utilizó en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud Medio Camino, 2016. Este cuestionario se realiza en aproximadamente 30 minutos (23)

Actividad Física.

Para evaluar la actividad física utilizaremos el Cuestionario Global sobre Actividad Física (GPAQ). Utilizado también como el cuestionario de preferencia en el método STEPwise de vigilancia de Enfermedades Crónicas y promoción de la salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (24). Este cuestionario evalúa la intensidad, la frecuencia, la duración y el tipo de actividad física en 4 diferentes constructos: trabajo, actividades recreativas/ tiempo libre, desplazamiento y sedentarismo. El GPAQ evalúa la actividad física realizada mínimo durante 10 minutos, cuenta en total con 16 preguntas y evalúa la actividad física realizada en un periodo de una semana (7 días) (25).

Evaluación antropométrica

En todos los participantes del estudio se evaluará peso, talla, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera. Las mediciones serán realizadas en el área de somatometría de cada uno de los centros de salud participantes por el personal previamente capacitado en la estandarización de las mediciones. Estas mediciones tomarán un tiempo aproximado de 5 minutos.

Los datos de peso y talla obtenidos serán utilizados para calcular el Índice de Masa Corporal en la población y clasificarlos de acuerdo a los criterios de la OMS para adultos: desnutrición (IMC<18.5), IMC adecuado (entre 18.5 a 24.9), sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9) y obesidad (IMC≥30). Adicionalmente, los datos de circunferencia de cintura serán utilizados para la clasificación de obesidad abdominal de acuerdo con los criterios de referencia de la Secretaría de Salud de México y de la Federación Internacional

de Diabetes (IDF), que definen como punto de corte una circunferencia de cintura ≥ 80 cm en mujeres y ≥ 90 cm en hombres (26). Además, se medirá circunferencia de cadera para obtener el índice de CC de riesgo cardiovascular (Tabla 1).

Tabla 1 Índice cintura-cadera para estimar riesgo cardiovascular

Riesgo	Hombres	Mujeres
Alto	> 0.95	>0.85
Moderado	0.90 – 0.95	0.80 – 0.85
Bajo	< 0.90	< 0.80

Fuente: WHO, 2000 (27)

Presión arterial

La presión arterial se medirá utilizando Baumanómetros de Mercurio El resultado de la medición de la presión arterial, se entregará en una tarjeta informativa junto con los resultados del peso y la talla. La toma de presión arterial se realizará en dos ocasiones. La primera medición se tomará después de 5 minutos de reposo y posteriormente después de una pause de 2 minutos después de la primera medición se realizará la segunda medición en diferente brazo. Finalmente se calculará el promedio de las dos mediciones para una mejor evaluación (28). La toma de presión se realizará en aproximadamente 5 minutos. Se le indicará al paciente que se abstenga de fumar, tomar productos cafeinados o productos de cola por lo menos 30 minutos antes de la medición.

30. ¿El protocolo implica el manejo y etiquetado de muestras biológicas?. En caso de ser aplicable, mencione los procedimientos que se usarán

Las muestras se etiquetaran con etiquetas diseñadas para ultracongelación. Se usarán código de barras y números para identificar a los pacientes. Se protegerá el anonimato de los participantes.

31. Información correspondiente para asegurar que las muestras biológicas obtenidas no serán utilizadas para líneas celulares permanentes ni inmortales o fines no relacionados al estudio

Las muestras biológicas se usarán solo para los objetivos planteados en este protocolo

32. Descripción de los grupos de tratamiento

Hombres y mujeres mayores de edad con obesidad y criterios de prediabetes (ADA) que deseen participar en el estudio

33. Mecanismos para la asignación de los tratamientos

La asignación al tratamiento se hará en bloques. Los bloques serán representados por cada centro de salud. Participaran 62 centros de salud

34. Si se emplea un grupo con placebo, incluya su justificación

No aplica.

35. Criterios para el retiro prematuro del estudio

Análisis intermedio que muestre falta de efectividad del tratamiento con metformina

36. Procedimientos para el retiro de un paciente del estudio

Se le notificará al paciente de forma verbal y escrita que ya no podrá formar parte del estudio si presenta alguno de los criterios de eliminación. Su retiro del estudio no afectará su manejo en el centro de salud

37. Criterios para la suspensión prematura (parcial o completa) del estudio

Análisis intermedio de seguridad que muestre desenlaces de riesgo para el grupo de pacientes tomando metformina

38. Criterios de selección

a) Criterios de inclusión (Deberá incluir la definición de los grupos de edad, sexo y la severidad del padecimiento que serán permitidos en el estudio)

- Haber recibido atención primaria en los C. S. elegidos (idealmente con dos o más visitas en el año anterior a esa clínica).
- Edad de 30 a 65 años.
- Inscritos al Seguro Popular
- Con índice de masa corporal igual o mayor a 30 kg/m²
- Resultados de glucosa sérica en ayuno con valores para diagnóstico de pre-diabetes (glucosa entre 100 y 125 mg/dL)
- Opcionales:
 - Historia familiar de DMT2 (1er grado relativo).

<ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnóstico previo de hipertensión o dislipidemia. ○ Haber recibido medicación antihipertensiva y/o para colesterol/lípidos. ○ Historia de diabetes mellitus gestacional. <p>Que firmen el formato de carta de consentimiento informado</p>
b) Criterios de exclusión <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia renal o hepática previamente diagnosticada (TFG <30 ml/min). • Alcoholismo activo o drogadicción. • Alergia o intolerancia previa conocida al ejercicio o a la metformina. • Embarazo actual. • Sin hogar. • Planes para salir de la zona en los próximos tres años.
c) Criterios de eliminación <ul style="list-style-type: none"> • Renuncia / abandono • Embarazo • Diagnóstico de DMT2 • Insuficiencia renal y/o hepática <p>Fallecimiento</p>
39. Desenlaces y variables <p>Desenlaces:</p> <p>Incidencia acumulada de diabetes tipo 2</p> <p>Disminución del riesgo relativo de diabetes tipo 2</p> <p>Reversión de prediabetes a normoglicemia</p> <p>De forma basal y cada año durante 3 años se evaluarán las siguientes variables:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antropometría: Mediciones antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y cadera. • Evaluación de la presión arterial • Valores Bioquímicos: glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL, y triglicéridos. <p>Secciones de la evaluación de seguimiento trimestral</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mediciones antropométricas: peso, talla, circunferencia de cintura y circunferencia de cadera. • Presión arterial • Valores bioquímicos: glucosa en ayunas y hemoglobina glucosilada, colesterol total, colesterol HDL y triglicéridos. • Seguimiento al tratamiento: Porcentaje de toma de medicamentos y dotación de medicamentos. • Evaluación de acciones complementarias: Actividad física y alimentación,
40. Métodos que serán usados para ponerse en contacto con los pacientes <p>Llamadas telefónicas y visitas a su domicilio</p>
41. Análisis estadístico (Descripción del plan de procesamiento y presentación de la información. Incluya la justificación de las pruebas estadísticas que serán usadas) <p>Los resultados obtenidos de estudio serán con base en diferentes tipos de variables continuas, ordinales y dicotómicas se requerirán análisis estadísticos diferentes de acuerdo al tipo de variable. Los tipos de análisis serán los indicados para realizar evaluación de resultados en estudios de cohorte. Según el tipo de variable(s), se aplicarán medidas de resumen (porcentaje, frecuencia), tendencia central (media), dispersión (rango, desviación estándar), simples, bivariadas y estratificadas. Para la estadística inferencial se empleará T Student, Chi cuadrada, Riesgo Relativo, RE – AIM, Análisis de sobrevivencia.</p> <p>Para los análisis estadísticos utilizaremos STATA v.12.</p>
44. En caso de ser multicéntrico, incluya el número global y el número local de la muestra <p>Multicéntrico. Se incluirán 62 centros de salud</p>
45. Procedimientos para reportar desviaciones del plan estadístico original <p>El comité designado para análisis estadístico consensará la pertinencia de hacer cambios al análisis estadístico si se encuentra alguna limitación no anticipada en los métodos o a lo largo del desarrollo del estudio.</p>
46. Molestias posibles resultantes del estudio <p>Puede ocurrir dolor en los sitios de punción venosa para la toma de las muestras de sangre. Pueden presentarse</p>

efectos secundarios gastrointestinales en los usuarios de metormina, las cuales en general son transitorias y tolerables. Se hará una titulación gradual de la dosis para minimizar los efectos secundarios de metformina
47. Riesgos potenciales
Efectos gastrointestinales intolerables de metformina, con una incidencia menor del 5%. Acidosis láctica en usuarios de metformina con una incidencia menor de 0.1%
48. Métodos de detección de riesgos anticipados
Determinación de función renal y hepática. Fallas en estos sistemas constituyen una contraindicación para el uso de metformina
49. Medidas de seguridad para el diagnóstico oportuno y prevención de los riesgos
Monitorización de efectos secundarios de metformina con los estándares de farmacovigilancia.
50. Procedimientos a seguir para resolver los riesgos en caso de que se presenten
Evaluación del paciente en su centro de salud por médico tratante. De acuerdo a evaluación se decidirá continuar o no con el tratamiento o referencia al paciente al hospital de gobierno de CDMX que le corresponda.
51. Beneficios directos esperados
Se otorgará resultados por escrito de todas las evaluaciones clínicas que reciban los participantes. La participación en el protocolo será gratuita
52. Beneficios indirectos esperados
Los beneficios indirectos corresponden al conocimiento de un riesgo potencial para el desarrollo de diabetes mellitus e implementar medidas para evitar su desarrollo
53. Ponderación general de riesgos contra beneficios del estudio propuesto
Los riesgos esperados en este estudio son mínimos y relacionados sólo con la toma de muestras para su evaluación y con la ingesta de metformina, medicamento que en general tiene un buen perfil de seguridad.
54. Especifique costos (directos/indirectos, monetarios, en tiempo de participación, visitas/traslados) que la investigación genere para los sujetos del estudio
Esta investigación no generará costos para los pacientes
55. Especifique si las consultas, exámenes de laboratorio/gabinete y tratamientos médicos/quirúrgicos, generados con motivo del estudio serán o no cubiertos por el paciente/sujeto de investigación
No tendrá costo para los pacientes.
56. Informe quién cubrirá los costos asociados a la investigación
La alianza México-UC y la Secretaria de Salud del Gobierno de la Ciudad de México
57. En caso de que corresponda, especifica los incentivos que se ofrecerán (se entiende incentivo como un ofrecimiento o influencia que compele a realizar una acción sin que implique una desviación importante con nuestro plan general de vida; v. gr.: dar un libro por haber participado) Nota: Una compensación/incentivo fuera de proporción se considera una actitud coercitiva
No aplica
58. Citas bibliográficas.
1. Tabak AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimaki M. Prediabetes: a high-risk state for diabetes development. Lancet. 2012;379(9833):2279-90. 2. Tabak AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimaki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. Lancet. 2009;373(9682):2215-21. 3. Ferrannini E, Nannipieri M, Williams K, Gonzales C, Haffner SM, Stern MP. Mode of onset of type 2 diabetes from normal or impaired glucose tolerance. Diabetes. 2004;53(1):160-5. 4. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care. 2006;29(5):1130-9. 5. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med. 1996;334(9):574-9. 6. Meigs JB. Multiple biomarker prediction of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009;32(7):1346-8. 7. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. Diabetes Res Clin Pract. 2003;61 Suppl 1:S9-S18. 8. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017. 9. Miralles-Linares F, Puerta-Fernandez S, Bernal-Lopez MR, Tinahones FJ, Andrade RJ, Gomez-Huelgas R. Metformin-induced hepatotoxicity. Diabetes Care. 2012;35(3):e21.

10. Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med.* 2006;166(18):1975-9.
11. Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: systematic review. *PLoS One.* 2014;9(6):e100379.
12. Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab.* 2016;42(5):316-27.
13. Niafar M, Hai F, Porhomayon J, Nader ND. The role of metformin on vitamin B12 deficiency: a meta-analysis review. *Intern Emerg Med.* 2015;10(1):93-102.
14. Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):936-44.
15. Bloomgarden Z. NAFLD and T2D: the importance of glycemic control. *J Diabetes.* 2017.
16. Institute of Health Metrics and Evaluation. Disability Adjusted Life Years [cited 2017 Abril]. Available from: <http://www.healthmetricsandevaluation.org/> .
17. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J Clin Invest.* 2013;123(9):3693-700.