



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO REGULADOR DE LUPINUS MUTABILIS
SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL HOSPITAL
PROVINCIAL DOCENTE AMBATO EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE
2013 – MARZO 2014”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico

Autor: Saltos Barona, Daniel Fabricio

Tutor: Dr. Guarnizo Briceño, José Abdón

Ambato – Ecuador

Agosto, 2014

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor del Trabajo de Investigación sobre el tema: **“EVALUACIÓN DEL EFECTO REGULADOR DE LUPINUS MUTABILIS SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE 2013 – MARZO 2014”**, de Daniel Fabricio Saltos Barona estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Mayo 2014

EL TUTOR

Dr. José Guarnizo

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el trabajo de investigación **“EVALUACIÓN DEL EFECTO REGULADOR DE LUPINUS MUTABILIS SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE 2013 – MARZO 2014”**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones y propuestas son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Mayo 2014

EL AUTOR

Daniel Fabricio Saltos Barona

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de esta tesis o parte de ella un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi tesis con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de esta tesis, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realicen respetando mis derechos de autor.

Ambato, Mayo 2014

EL AUTOR

Daniel Fabricio Saltos Barona

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el informe de investigación sobre el tema **“EVALUACIÓN DEL EFECTO REGULADOR DE LUPINUS MUTABILIS SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE AMBATO EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE 2013 – MARZO 2014”** de Daniel Fabricio Saltos Barona estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Agosto 2014

Para constancia firman.

1ER VOCAL

PRESIDENTE/A

2DO VOCAL

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, y la oportunidad de seguir esta Carrera.

A mis padres por todo su apoyo incondicional y estar siempre cuando lo necesito.

A mi novia por todo su amor y confianza.

Daniel Saltos Barona

AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer primeramente a Dios, a mis padres y familia por su apoyo para la realización de este trabajo. A mi Tutor de Tesis el Dr. José Guarnizo por sus sabios consejos, guía, y orientación. A los docentes de la Universidad Técnica de Ambato en especial Dra. Aida Aguilar e Ing. Carmen Viteri por su desinteresada y generosa colaboración.

Daniel Saltos Barona

PÁGINAS PRELIMINARES

PORTADA.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO	iii
DERECHOS DE AUTOR	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA	vi
AGRADECIMIENTO	vii
INDICE GENERAL.....	viii
INDICE DE TABLAS.....	xi
INDICE DE FIGURAS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
SUMMARY	xv

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I

EL PROBLEMA

INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 TEMA DE INVESTIGACIÓN	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	2
1.2.3 PROGNOSIS	5
1.2.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:.....	6
1.2.5 PREGUNTAS DIRECTRICES	6
1.2.6 DELIMITACIÓN.....	6
1.3 JUSTIFICACIÓN	7
1.4 OBJETIVOS:	8
1.4.1 Objetivo General:.....	8
1.4.2 Objetivos Específicos:.....	8

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS:	9
---	---

2.2 FUNDAMENTACIÓN LEGAL.....	10
2.3 FUNDAMENTACIÓN FILOSÓFICA.....	12
2.4 CATEGORIZACIÓN DE LAS VARIABLES.....	13
2.5 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA.....	13
2.5.1 Lupinus Mutabilis	13
2.5.2 Dosis.....	17
2.5.3 Medicina Natural.....	18
2.5.4. Efecto Regulador sobre los niveles de glicemia	19
2.5.5. Glicemia.....	21
2.5.6. Diabetes Mellitus.....	24
2.6 HIPÓTESIS.....	37
2.7. SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPÓTESIS.....	37

CAPÍTULO III METODOLOGÍA

3.1 ENFOQUE	38
3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN	38
3.3 MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	38
3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	38
3.5 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	41
3.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	44
3.8 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	45

CAPÍTULO IV ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	46
4.2 RESULTADOS LUPINUS MUTABILIS.....	48
4.3 RESULTADOS PLACEBO (SOYA).....	55

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES.....	63
-----------------------	----

5.2 RECOMENDACIONES.....	65
--------------------------	----

CAPÍTULO VI

PROPUESTA

6.2 ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA	67
6.3 JUSTIFICACIÓN	68
6.4 OBJETIVOS	68
6.5 ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD	69
6.6 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICO-CIENTÍFICA	69
6.7 MODELO OPERATIVO	71
6.8 ADMINISTRACIÓN DE RECURSOS	73
6.9 PREVISIÓN DE LA EVALUACIÓN	73

MATERIALES DE REFERENCIA

BIBLIOGRAFÍA.....	74
LINKOGRAFÍA	76

ANEXOS

ANEXO 1. TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DE LOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO.....	78
ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	79
ANEXO 3. FOTOGRAFÍAS.....	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla No 1: Composición química del chocho, comparado con la soja.....	15
Tabla No 2: Contenido de aminoácidos del chocho.....	15
Tabla No 3: Principales fracciones de alcaloides del chocho.....	16
Tabla No 4: Composición Química y valor nutricional por 100 gramos de porción.....	17
Tabla No 5: Cálculo entre hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas.....	24
Tabla No6: Perfil de Antidiabéticos orales.....	36
Tabla No7: Distribución de Género en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	47
Tabla No8: Análisis de Varianza de Glicemia en Pacientes con Diabetes Mellitus en ayunas que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	49
Tabla No9. Análisis de Varianza de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	49
Tabla No10. Análisis de Varianza Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	51
Tabla No11. Análisis de Varianza de Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	55
Tabla No12. Análisis de Varianza de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	57
Tabla No13. Análisis de Varianza de Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura No 1. Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	49
Figura No 2. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	50
Figura No 3. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	51
Figura No 4. Modelo Estadístico de Glicemia en Ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	52
Figura No 5. Modelo Estadístico de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	53
Figura No 6. Modelo Estadístico de Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	54
Figura No 7. Hemoglobina Glicosilada A1c en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	55
Figura No 8 Glicemia en Pacientes con Diabetes Mellitus en ayunas que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	56
Figura No 9. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	58
Figura No 10. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de Diabéticos del HPDA.....	59
Figura No 11. Glicemia en Ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	60
Figura No 12. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	61
Figura No 13. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	61
Figura 14. Hemoglobina Glicosilada en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del HPDA.....	62

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA

**“EVALUACIÓN DEL EFECTO REGULADOR DE LUPINUS MUTABILIS
SOBRE LOS NIVELES DE GLICEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 DEL CLUB DE DIABÉTICOS DEL HOSPITAL
PROVINCIAL DOCENTE AMBATO EN EL PERÍODO SEPTIEMBRE
2013 – MARZO 2014”**

Autor: Saltos Barona, Daniel Fabricio

Tutor: Dr. Guarnizo Briceño, José Abdón

Fecha: Mayo 2014

RESUMEN

La presente investigación tuvo como objetivo general establecer el efecto de Lupinus Mutabilis como agente regulador sobre los niveles de glicemia en pacientes diabéticos. Es un estudio de tipo descriptivo, con un enfoque cuali-cuantitativo predominantemente cualitativo, aplicando la investigación de campo, realizado a los pacientes del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato, la información se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes y de los resultados de glicemias y hemoglobina glicosilada durante un período de tres meses y para su análisis se utilizó el programa Excel y EPI INFO 3.5.4. Los resultados obtenidos fueron que no existe diferencia significativa del nivel de Glicemia en ayunas y posprandial con relación al tiempo; pero el modelo estadístico polinómico encontrado indica que existe una disminución de los niveles de Glicemia con relación al tiempo, pues por cada unidad de tiempo existe una disminución de 1,05 mg/dl de Glicemia en ayunas y de 0,3494 mg/dl de glicemia posprandial; Además al final de la investigación el 44,4% (12 pacientes) presentan niveles inferiores al 7% de Hb Glicosilada A1c. Por lo que se concluye que Lupinus

Mutabilis reduce los niveles de glicemia en pacientes diabéticos tipo 2. Se recomienda realizar estudios adicionales en un mayor tiempo para obtener resultados más perceptibles estadísticamente. Debido a estos resultados y para cumplir con los objetivos se decide plantear como propuesta la realización de un nuevo estudio que evalúe el efecto a largo plazo de Lupinus Mutabilis sobre los niveles de glicemia como coadyuvante en el tratamiento antidiabético oral de la Diabetes Mellitus tipo 2 de los pacientes que son tratados en consulta externa del Hospital Provincial Docente Ambato, a largo plazo.

PALABRAS CLAVES: LUPINUS_MUTABILIS, DIABETES_MELLITUS, GLICEMIA, HEMOGLOBINA_GLICOSILADA, A1C.

TECHNICAL UNIVERSITY AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL CAREER

**"REGULATORY IMPACT ASSESSMENT ON LUPINUS MUTABILIS
GLYCEMIA LEVELS IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS
TYPE 2 DIABETES CLUB AMBATO TEACHING HOSPITAL IN
PROVINCIAL PERIOD SEPTEMBER 2013 - MARCH 2014"**

Author: Saltos Barona, Daniel Fabricio

Tutor: Dr. Guarnizo Briceño, José Abdón

Date: May 2014

SUMMARY

The present study was intended to establish the overall effect of Lupinusmutabilis as a regulator of blood glucose levels in diabetic patients. It is a descriptive study with a qualitative and quantitative predominantly qualitative approach, using field research conducted patients Club Diabetics Provincial Teaching Hospital Ambato , information was obtained from clinical records of patients and results of blood glucose and glycosylated hemoglobin over a period of three months and Excel for analysis and EPI INFO 3.5.4 software was used . The results were that there was no significant difference in the level of fasting and postprandial glycemia in relation to time ; but found the polynomial statistical model indicates a decrease in the levels of glycemia in relation to time , because for every unit of time there is a decrease of 1.05 mg / dl Fasting blood glucose and 0.3494 mg / dl postprandial glycemia ; Also at the end of the investigation 44.4 % (12 patients) have lower levels of Hb 7% . Glycosylated. As Lupinusmutabilis concludes that reduces blood sugar levels in type 2 diabetic patients. Advised further study in more time for more noticeable results statistically. Due to these results and to meet the objectives as proposed decides to raise for a new study to evaluate the long-term effect of Lupinusmutabilis on blood glucose levels as an adjunct in the treatment of oral

antidiabetic Type 2 Diabetes Mellitus patients who are treated in outpatient Provincial Teaching Hospital Ambato, long term.

KEYWORDS:LUPINUS_MUTABILIS, DIABETES_MELLITUS, BLOOD GLUCOSE, GLYCOSYLATED_HEMOGLOBIN, A1C.

INTRODUCCIÓN

Es indudable que las plantas constituyen una fuente inagotable de una serie de principios activos, muchos de los cuales han sido de gran utilidad en el tratamiento de diversas patologías, las cuales son tan críticas como la falta de medicamentos además de los altos precios de estos en el mercado nacional e internacional, lo que los hace inalcanzables para aquellas personas de menores recursos económicos, así como la gran diversidad de manifestaciones adversas y el incremento de interacciones medicamentosas. Igualmente, muchos de los usos de las plantas como parte de la medicina tradicional, se encuentran a nivel de testimonios, por lo que se hace indispensable el estudio sistematizado de las mismas por parte de las instituciones científicas con el objeto de validar los usos tradicionales.

El *Lupinus Mutabilis* (chocho), es una leguminosa oriunda de los Andes Sudamericanos, las semillas desamargadas y en cocimiento son utilizadas por los pobladores de nuestro país como alimento y medicina.

Si bien es cierto que el género de *Lupinus* ha sido muy estudiado desde el punto de vista nutricional, sin embargo por su alto contenido de alcaloides no ha permitido el consumo directo; debiendo eliminarse previamente estos. En el proceso hídrico de desamargado se elimina cerca del 99% de los alcaloides, por lo que no se aprovecha las propiedades benéficas que poseen los alcaloides quinolizidínicos

En este contexto y en base a estudios preliminares que han demostrado las propiedades del género de *Lupino* con relación a la regulación de niveles de glicemia en animales, en individuos sanos y con Diabetes Mellitus, el objetivo de esta investigación fue evaluar el efecto de *Lupinus Mutabilis* en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

CAPÍTULO I

1.1 TEMA DE INVESTIGACIÓN

Evaluación del efecto regulador de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

1.2.1 Contextualización

Macro contextualización

La Diabetes Mellitus tipo 2 es una enfermedad altamente prevalente en el mundo; se reportó que 347 millones de personas estaban afectadas hasta el año 2012.

La Diabetes Mellitus tipo 2 representa alrededor del 85 al 95% del total de casos de diabetes en países de ingresos altos y podría ser responsable de un porcentaje aún mayor en países de ingresos medios y bajos. La diabetes tipo 2 es hoy un problema sanitario mundial frecuente y grave, el cual, en la mayoría de los países, se ha desarrollado en paralelo a los rápidos cambios culturales y sociales, el envejecimiento de la población, el aumento de la urbanización, los cambios de dieta, la reducción de la actividad física y otros comportamientos poco saludables.

A nivel mundial existe un aumento en la prevalencia en todos los grupos etarios, el mayor número de personas afectadas por diabetes se encuentra en el grupo de 40 a 59 años de edad. A pesar de lo anterior, la mayor prevalencia relativa por grupos etarios es en la población adulta mayor de 65 años, aumentado esta a medida que aumenta la edad.

Las enfermedades crónicas y en especial la Diabetes, están relacionadas con una mayor incidencia en el uso de medicina complementaria, siendo las creencias de los pacientes la principal razón por la cual acuden a ella, con la intención de mejorar su calidad de vida. Otro factor que intervienen en esta decisión es evitar los efectos secundarios de los medicamentos; también la insatisfacción del trabajo médico y las motivaciones filosóficas y culturales.

Meso Contextualización

Latinoamérica (LA) incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos 10 años. Según el último informe de la OMS en 2012 existe alrededor de 25 millones de personas con DM en LA y esta cifra llegaría a 40 millones en 10 años, mucho más de lo esperado por el simple incremento poblacional. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores entre los cuales se destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas. Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva.

El tratamiento de la Diabetes es muy costoso, La diabetes ha originado al menos 471,000 millones de dólares de gasto sanitario en 2012. Considerando los recursos limitados dedicados al sistema de salud de dichos países la mayor parte de la población no será capaz de costear el tratamiento.

Está estimado que aproximadamente el 30% de camas de hospitalización en Latinoamérica se usan para condiciones relacionadas a la Diabetes cuyos costos exceden el total de gastos dedicados para la salud.

América Latina es un espacio formado por múltiples culturas, donde la Medicina Tradicional tiene un espacio importante, debido a la diferencia socioeconómica de la población lo que limita el acceso a los servicios de salud, lo que ha permitido que la

medicina tradicional ocupe un lugar importante en la vida de personas de medianos y escasos recursos económicos.

Micro Contextualización

En la última década el índice de mortalidad relacionado a la Diabetes tipo 2 se duplicó en Ecuador, por lo que el costo económico para tratar la enfermedad es muy alto.

Según datos de la OMS, en el Ecuador hay alrededor de 500 mil personas que sufren de diabetes, pero apenas unas 100 mil reciben tratamiento adecuado.

En Ecuador estudios del Ministerio de Salud Pública señalan que el 50% de la población ha usado o usa medicina tradicional frecuentemente, entre ellos el *Lupinus Mutabilis*.

Actualmente el tratamiento de la Diabetes tipo 2 se ha enfocado en el uso de drogas hipoglicemiantes tales como sulfonilureas, biguanidas, meglitinidas, tiazoniledionas, e insulina.

Por otra parte hay informes de varios compuestos vegetales con propiedades antidiabéticas.

Aunque hay varios tratamientos que mejoran el estado hiperglicémico, característico de la enfermedad hay una necesidad constante de desarrollar nuevas terapias con mejores efectos, menores efectos adversos a menor precio.

Es importante señalar que a pesar de que las personas en el Ecuador consumen aguas de chocho para disminuir los niveles de glucosa y obtener otros beneficios en su salud, pero esto lo hacen de una forma empírica por la población en general sin conocer los efectos adversos que se pueden dar al consumir una sobredosis del mismo; por lo que es importante elaborar un producto de forma sanitariamente adecuado para el consumo humano.

Los alcaloides de las especies de *Lupinus*, son buenos candidatos para ser usados como agentes hipoglicémicos. Estudios in vitro demuestran que los alcaloides quinolizidínicos del *Lupinus* tienen efectos secretagogos en islotes pancreáticos aislados de rata, y la

administración del alcaloide a pacientes con diabetes no insulino dependiente disminuyen las concentraciones de glucosa plasmática y aumenta las concentraciones de insulina.

Además, la administración de los alcaloides presentes en *Lupinus Mutabilis*, puede disminuir el riesgo de hipoglicemia que se produce con algunos hipoglicemiantes orales.

1.2.2 ANÁLISIS CRÍTICO

La Diabetes Mellitus tipo 2 se ha convertido se ha convertido en un gran problema de salud por la alta morbi-mortalidad que produce.

Existe conocimiento en la población de que *Lupinus Mutabilis* ejerce efectos beneficios en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 pero no hay suficientes estudios que lo confirmen.

El propósito de la investigación es establecer el efecto de *Lupinus mutabilis* como un agente regulador de los niveles de glicemia en pacientes diabéticos, y una vez establecido promover estrategias para la utilización de *Lupinus Mutabilis* en atención primaria, secundaria, y terciaria de salud.

1.2.3 PROGNOSIS

Después de haber revisado la realidad del problema, es conveniente el preguntarnos que podría pasar en un futuro si no se encuentra solución a éste, y de esta manera construir una visión hipotética acerca de cambios futuros a realizarse.

Si el problema de la alta prevalencia de Diabetes Mellitus tipo II, se mantendrá elevada la morbimortalidad, así como hospitalización por más tiempo, mayor costo económico para el paciente y a nivel hospitalario.

De ahí la necesidad de desarrollar nuevas terapias para el control de la Diabetes Mellitus tipo 2, a menor precio, con menos efectos secundarios, y con el efecto esperado para el control de los niveles de glicemia.

1.2.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

Tiene *Lupinus Mutabilis* un efecto regulador sobre los niveles de glicemia?

Variables

Independiente: *Lupinus Mutabilis*

Dependiente: Efecto regulador sobre los niveles de glicemia

1.2.5 PREGUNTAS DIRECTRICES

- ¿*Lupinus Mutabilis* reduce los niveles plasmáticos de glicemia en ayunas?
- ¿*Lupinus Mutabilis* reduce los niveles plasmáticos de glicemia posprandial?
- ¿Cuál es el efecto de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c?

1.2.6 DELIMITACIÓN

Campo: Medicina Tradicional

Área: Farmacodinamia

Ámbito: Efecto regulador de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de glicemia

Delimitación de contenido:

- Evaluación del efecto regulador de glicemia de *Lupinus Mutabilis*.
- Determinación del efecto de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de hemoglobina glicosilada.

Delimitación espacial:

- Institución: Hospital Provincial Docente Ambato
- Nivel: Club de Diabéticos
- Cantón: Ambato
- Provincia: Tungurahua

Delimitación temporal:

- Período Septiembre 2013 – Marzo 2014

1.3 JUSTIFICACIÓN

Como anteriormente fue mencionado, el impacto de las enfermedades disglucémicas es importante para los sistemas de salud de todos los países del mundo, más aún para aquellos en vías de desarrollo como es Ecuador, por los altos gastos y los escasos recursos.

Tradicionalmente los países andinos, más específicamente en la sierra, se consume el *Lupinus Mutabilis* no solo por su bajo costo, sino por su alto contenido nutricional, de proteínas, grasas, carbohidratos y minerales, los cuales pueden sustituir a alimentos principales.

La evidencia actual indica que el efecto antidiabético del Lupino se puede deber a dos compuestos diferentes del grano, el alcaloide que puede actuar estimulando la secreción de insulina, y su contenido proteico del cual su mecanismo de acción no ha sido establecido.

Aunque este efecto ha sido descrito en modelos animales, y pocas observaciones clínicas en humanos hay una falta de conocimiento en cuanto a la forma, especie y dosis de *Lupinus* que ofrezca el mejor efecto regulador posible sobre los niveles de glicemia.

Si se encuentra un efecto regulador importante, se puede usar en estrategias de prevención primaria, secundaria y terciaria para la Diabetes tipo II.

Para prevención primaria la estrategia es promover el consumo en la población general. Como prevención secundaria la estrategia es promover su uso en personas con alto riesgo de desarrollar Diabetes, tales como son las que padecen síndrome metabólico, y aquellas con antecedentes patológicos familiares de Diabetes. Y como prevención terciaria, el *Lupinus Mutabilis* puede ser usado, como un complemento al tratamiento farmacológico actual de la diabetes tipo II, para disminuir la dosis, toxicidad y costo, de dicho tratamiento.

Por ello nuestra propuesta de establecer la eficacia de *Lupinusmutabilis* como un agente regulador de los niveles de glicemia en pacientes diabéticos.

1.4 OBJETIVOS:

1.4.1 Objetivo General:

- ◆ Establecer el efecto de Lupinus Mutabilis como agente regulador sobre los niveles de glicemia en pacientes diabéticos.

1.4.2 Objetivos Específicos:

- Evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa en ayunas tras la administración de Lupinus Mutabilis.
- Evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa posprandial tras la administración de Lupinus Mutabilis.
- Determinar el efecto de Lupinus Mutabilis sobre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO.

2.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS:

Son varios los artículos y trabajos que han descrito al problema.

Entre los estudios llevados a cabo se destacan:

“EFECTO HIPOGLICEMIANTE DEL LUPINUS MUTABILIS Y DE SUS ALCALOIDES PURIFICADOS EN SUJETOS CON DISGLICEMIA Y CON DIABETES TIPO-2”(7) El objetivo del estudio fue demostrar que el consumo de leguminosas como el *Lupinus mutabilis* andino rico en proteínas disminuye los niveles de glucosa e insulina en personas con disglucemia y DT2. Materiales y Métodos: El Comité de ética de la Universidad Católica del Perú aprobó el estudio. A los participantes en ayunas se les tomó una muestra de sangre venosa y subsecuentemente recibieron *Lupinus mutabilis* crudo o cocido en una dosis de 3.8mg/Kg o extracto de alcaloides, 2.9mg/Kg. Subsecuentemente se obtuvieron muestras de sangre venosa a los 60 y 90 min para medir las concentraciones de glucosa e insulina. Resultados: el consumo de *L. mutabilis* crudo por personas con disglucemia disminuyó significativamente la concentración de glucosa sanguínea basal de 114.2 ± 11.6 a 107.8 ± 5.6 mg/dL y de insulina de 15.1 ± 18.6 a 10.0 ± 8.9 uU/mL luego de 90 min del tratamiento. Además la resistencia del receptor de la insulina mejoró luego del consumo de *L. Mutabilis* medido por el HOMA de un valor francamente anormal 3.8 a valores normales, 2.3. En ese estudio aproximadamente el 30% de los participantes presentaron efectos adversos menores como mareo. Un segundo estudio clínico de fase II en el que investigó el papel de *L. mutabilis* cocido y de sus alcaloides purificados en las concentraciones de glucosa e insulina sanguíneas esta vez en voluntarios con DT2 demostró que el consumo de *L. mutabilis* cocinado o de sus alcaloides purificados disminuyeron los niveles de glucosa.

Así, el consumo de alcaloides o de *L. mutabilis* cocido por personas con DT2 disminuyó significativamente la concentración de glucosa sanguínea basal de 112.8 ± 18.2 a 101.6 ± 12.6 mg/dL y de $114.4 \pm 98.1 \pm 21.6$ mg/dL respectivamente luego de 90 min de los tratamientos. No se observó cambios significativos en las concentraciones de insulina en este grupo de pacientes. Ninguno de los voluntarios en los grupos de tratamiento presentaron efectos adversos al consumo de *L. mutabilis* cocido o de alcaloides.

“EFECTOS METABÓLICOS DE LEPIDIUM MEYENII WALPERS, “MACA” Y LUPINUS MUTABILIS SWEET, “CHOCHO” EN RATAS” EL LEPIDIUM MEYENII, “MACA” Y EL LUPINUS MUTABILIS S, “CHOCHO”, (2) Se realizó un ensayo clínico fase 1. En el presente trabajo, se evaluó el efecto de Maca y de Lupinus, en ratas hembras Sprague Dawley, con peso corporal entre 120 y 170g, sobre los valores de hematocrito, hemoglobina, glucosa, colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, proteínas totales, albúmina, TGO, TGP y peso corporal, después de 15 y 30 días de tratamiento. Se utilizó 60 ratas albinas distribuidas en 3 grupos de 20 animales cada uno. Al primer grupo se le administró, por 30 días, suero fisiológico (GRUPO CONTROL). Al segundo grupo se le administró cocimiento acuoso de harina de maca, a la dosis de 500 mg/Kg y al tercer grupo, cocimiento acuoso de harina de semillas de chocho, desamargado y descascarado, a las dosis de 500 mg/Kg, durante 30 días. Los resultados, indican un aumento de los niveles de triglicéridos en sangre, por efecto de Lupinus (de 45.9 a 76.55 mg), a los 30 días, con respecto al control, que varió de 43.5 a 61.8 mg. Con maca, las variaciones fueron de 43,5 a 56.7 mg: asimismo, se apreció un ligero aumento del hematocrito y la hemoglobina, a los 15 días de tratamiento, con maca. Los análisis estadísticos entre el grupo control y los tratados, con Maca y Lupinus, no fueron significativos.

2.2 FUNDAMENTACIÓN LEGAL

Según la Constitución de la República del Ecuador aprobada en el 2008. Sección Séptima, Título II, Derechos, Capítulo II.

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

Titulo VII, Sección Régimen del Buen Vivir. Capítulo I, Sección
Segunda Salud.

Art. 358.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva, y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 359.- El sistema nacional de salud comprenderá las instituciones, programas, políticas, recursos, acciones y actores en salud; abarcará todas las dimensiones del derecho a la salud; garantizará la promoción, prevención, recuperación y rehabilitación en todos los niveles; y propiciará la participación ciudadana y el control social.

Art. 360.- El sistema garantizará, a través de las instituciones que lo conforman, la promoción de la salud, prevención y atención integral, familiar y comunitaria, con base en la atención primaria de salud; articulará los diferentes niveles de atención; y promoverá la complementariedad con las medicinas ancestrales y alternativas.

Art. 362.- La atención de salud como servicio público se prestará a través de las entidades estatales, privadas, autónomas, comunitarias y aquellas que ejerzan las medicinas ancestrales alternativas y complementarias.

Los servicios de salud serán seguros, de calidad y calidez, y garantizarán el consentimiento informado, el acceso a la información y la confidencialidad de la información de los pacientes.

2.3 FUNDAMENTACION FILOSÓFICA.

Fundamento ontológico: El investigador es a la vez un ser físico, biológico, psicológico, social, político, y cultural, que ayuda para que esta investigación tenga validez social.

Fundamento epistemológico: Desde la perspectiva dialéctica existe interacción entre el sujeto investigador y el objeto investigado lo cual implica producción de nuevos conocimientos.

Fundamento axiológico: Esta investigación pretende servir a los pacientes atendidos en el club de Diabéticos HPDA y en general pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 para mejorar su calidad de vida mediante el uso de medicina alternativa.

Fundamento ético: La investigación se realiza con sujeción a las leyes, reglamentos y disposiciones que salvaguarden la integridad psicosocial de los pacientes.

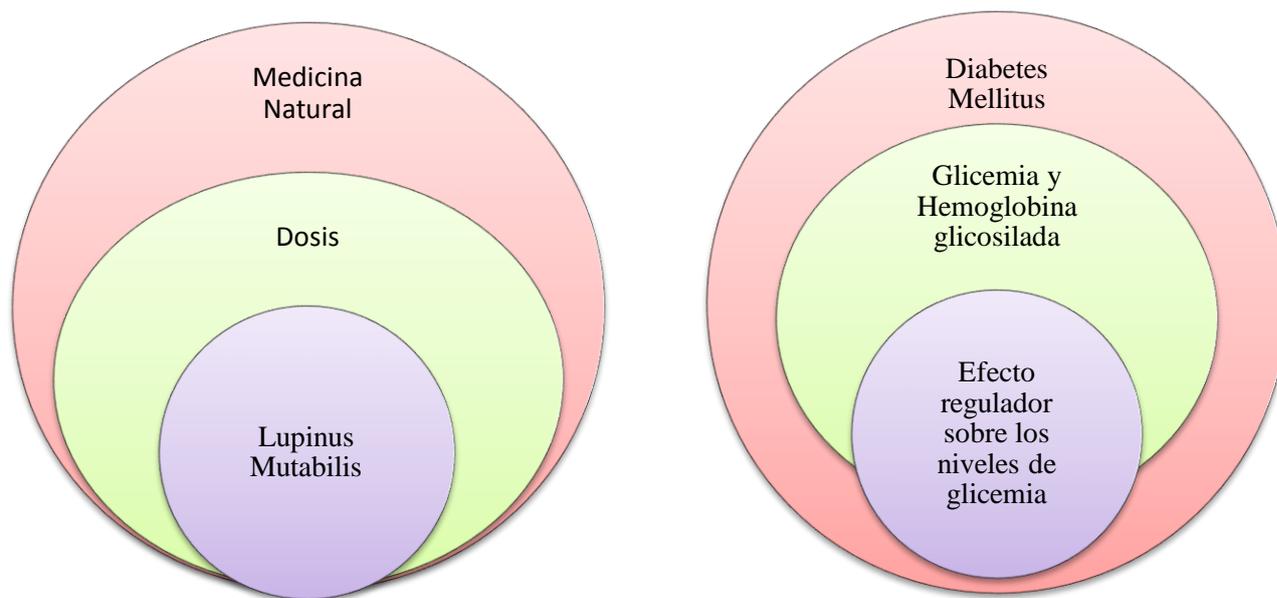
2.3.2 Fundamentación Ideológica

Esta investigación tiene un enfoque crítico-propositivo:

Crítico porque cuestiona la propuesta de realizar un tratamiento alternativo y coadyuvante para la Diabetes Mellitus tipo 2.

Propositivo porque frente al problema social, propone una alternativa de solución.

2.4. CATEGORÍAS FUNDAMENTALES



VI: Lupinus Mutabilis

VD: Efecto regulador sobre los

Niveles de glicemia

2.5 FUNDAMENTACIÓN TEÓRICA

2.5.1 Lupinus Mutabilis

El tarwi, **chocho** o **lupino** (*Lupinus mutabilis*) es una leguminosa originaria de los Andes del Perú, Bolivia, Ecuador, Argentina y Chile. Sus semillas se emplean en la gastronomía de esos países desde la época preincaica. Su alto contenido de proteínas, mayor que el de la soja, lo hacen una planta de interés para la nutrición humana y en general, animal.(1)

Las semillas previa eliminación del sabor amargo “desamargada” por medio de diversos métodos eficientes, no complicados que garantizan su completa separación ofrecen su principal uso: el alimenticio. En conocimiento, el poblador andino de nuestro país, además le da uso medicinal, en rituales culturales, en forraje y como combustible.

En Ecuador, se conocen usos medicinales del chocho en la diabetes (harina sin desmargar hervida), en afecciones renales (agua de Lupinus desamargado más sal), disminución de los efectos de consumo de alcohol (consumo directo de granos de chocho desamargado en

frío), la mayoría de lo enunciado es conocimiento tradicional, más no tienen fundamento científico específico.

Sin embargo se han realizado estudios con evidencia científica experimental acerca de esta semilla por citar algunos:

El *Lupinus Mutabilis* ha sido estudiado desde el punto de vista bromatológico, y se le han atribuido usos en la agricultura en diferentes preparaciones como fertilizante.

En Perú en la facultad de Farmacia y Bioquímica de Trujillo, se realizó un estudio del extracto alcohólico de la semilla en conejos y se demostró que posee efecto antiinflamatorio.

Igualmente se le atribuyen propiedades antiulcerosas y preventivas del cáncer por los flavonoides, y hepatoprotectoras por sus saponinas por estudios en ratas, y se ha propuesto que tiene actividad hipocolesteremiante en modelos animales.

Por otra parte el flavonoide genisteína y el alcaloide lupanina extraídos de preparados con las hojas de *Lupinus* tienen marcada acción antibacteriana y el último muestra además una actividad antifúngica.

Variedad Botánica

Esta planta presenta una gran variabilidad morfológica y de adaptación ecológica en los Andes, por lo cual se ha sugerido que puede incluirse a tres subespecies:

- ***Lupinus mutabilis*, chocho** (norte de Perú y Ecuador), de mayor ramificación, muy tardío, mayor pilosidad en hojas y tallos, algunos ecotipos se comportan como bianuales, tolerantes a la antracnosis.

- ***Lupinus mutabilis*, tarwi** (centro y sur de Perú), de escasa ramificación, medianamente tardío, algo tolerante a la antracnosis.

- ***Lupinus mutabilis*, tauri** (altiplano de Perú y Bolivia), de menor tamaño (1-1,40 m) con un tallo principal desarrollado, muy precoz, susceptible a la antracnosis.

Clasificación Taxonómica

Es la ciencia que se dedica a la clasificación de los seres, en este caso de las plantas.

Reino: Plantae

División: Magnoliophyta

Clase: Magnoliopsida

Orden: Fabales

Familia: LeguminosaeFabaceae

Subfamilia: Faboideae

Tribu: Cytiseae

Género: Lupinus

Subgénero: Platycarpos (Wats.) Kurl.

Especie: L. mutabilis

Nombre científico: LupinusmutabilisSweet

Nombre común: Tarwi, chocho

Tabla No 1: Composición química del chocho, comparado con la soja

	Chocho	Soja
Humedad	9.00	8.00
Proteína	51.07	40.00
Grasa	20.44	18.00
Fibra	7.35	4.00

Fuente:INIAP Dpto. de nutrición y calidad (2009)

Tabla No 2: Contenido de aminoácidos del chocho.

AMINOACIDOS	CHOCHO
Isoleucina	274
Leucina	449
Lisina	331
Metionina	47

Cistina	87
Fenilalanina	231
Tirosina	221
Treonina	228
Triptófano	110
Valina	252
Arginina	594
Histidina	163
Alanina	221
Acido Aspártico	685
Acido Glutámico	1372
Glicina	259
Prolina	257
Serina	317
Total aminoácidos	6051
Total aminoácidos esenciales	2183

Fuente: Fuente: INIAP Dpto. de nutrición y calidad (2009)

Tabla 3: Principales fracciones de alcaloides del chocho

Alcaloides	Porcentaje
Lupanina	60
13-Hidroxlupanina	15
Esparteína	7,5
4-Hidroxlupanina	9
Isolupanina	3

Fuente: Jarrin P. 2008

Tabla 4: Composición Química y valor nutricional por 100 gramos de porción

Elemento	Cocido con cáscara	Crudo sin cáscara	Harina
Energía, Kcal	151	277	458
Agua, g	69,7	46,3	37
Proteína, g	11,6	17,3	49,6
Grasa, g	8,6	17,5	27,9
Carbohidratos, g	9,6	17,3	12,9
Fibra, g	5,3	3,8	7,9
Ceniza, g	0,6	1,6	2,6
Calcio, g	30	54	93
Fósforo, mg	123	2,62	440
Hierro, mg	1,4	2,3	1,38
Tiamina, mg	0,01	0,6	
Riboflavina, mg	0,34	0,4	
Niacna, mg	0,95	2,1	
Ácido ascórbico	0	4,6	

Fuente: INIAP Dpto. de nutrición y calidad (2009)

2.5.2 Dosis

Según varios artículos de revisión sobre el contenido de alcaloides quinolizidínicos en proteínas aisladas, en modelos de comida y en alimentos comerciales para determinar la concentración permitida de dichos alcaloides para consumo humano; se considera la dosis terapéutica 200-400 mg/día y la dosis tóxica mayor a 25 mg/kg/día. Los síntomas de intoxicación son: midriasis, calambres, cianosis, dolor abdominal, vómito.(12)

En estudios mediante procesos químicos analíticos se ha podido definir claramente que la semilla de *Lupinus* tiene una gran cantidad de Alcaloides Quinolizidínicos que varía de 0,02 a 4,45 % y dichos alcaloides reportados son la Lupanina, Esparteína, Isolupanina, entre otros componentes secundarios como Esteroides y Saponinas.

La Esparteína y Lupanina son algunos de los alcaloides quinolizidínicos que dan lugar a efectos farmacológicos.

Mediante estos estudios se logró comprobar que la Lupanina es más activa y su acción, farmacológica es inmediata en comparación con la esparteína. Esto demuestra que dichos alcaloides puros o en forma de sales administrados en dosis altas actúan como tóxicos pero cuando se administran en dosis moderadas actúan como medicamento.

Efectivamente, el extracto acuoso de *Lupinus Mutabilis* reduce significativamente los niveles de glicemia en ratas con diabetes inducidas por aloxano. Los principios activos responsables de esta actividad hipoglicemiante podría ser además de los alcaloides los compuestos de naturaleza saponínica presentes en el, pues muchos de ellos han demostrado ser capaces de inhibir la gluconeogénesis hepática y la glucógenolisis, y además son capaces activar la producción de insulina, o inducir un incremento en el metabolismo periférico de la glucosa.

2.5.3 Medicina Natural

La medicina natural, medicina naturista, naturopatía, Naturismo o medicina naturopática, abarca una serie de prácticas o terapias de intención preventiva o curativa utilizando elementos obtenidos de la naturaleza con un bajo o nulo nivel de procesamiento. Se emplea para cualquier medicina alternativa o complementaria que utiliza remedios tradicionales o no industriales, como las plantas medicinales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) el término usado se refiere tanto a los sistemas de medicina tradicional como a las diversas formas de medicina indígena. (3)

En la actualidad, la situación medio ambiental ha estremecido a millones de conciencias alrededor del mundo y ha incitado al ser humano a pensar en la naturaleza y cómo cuidarla. El calentamiento global, los pesticidas, los alimentos transgénicos, las nuevas enfermedades y los desastres naturales solo dibujan un pequeño bosquejo de lo que significa el deterioro de nuestro planeta. (7)

Por esta razón, en los últimos años hemos sido testigos del nacimiento o recuperación de nuevas, o antes ignoradas, tendencias de cuidado ambiental; las cuales han estado vinculadas a diversos ámbitos del quehacer humano: tecnología, diseño de moda, producción de alimentos orgánicos, reciclaje, responsabilidad social y salud.

El tema de la salud engloba a la “medicina alternativa”. Esta ha ganado un mayor número de adeptos en el mundo, ya que es menos costosa y, muchas veces, más eficiente que la convencional. Además, de una u otra manera, este tipo de medicina se adecua culturalmente a nuestras raíces. (1)

Lo importante es entender que la medicina natural ha aportado a los conocimientos científicos de la medicina convencional durante décadas, puesto que las sustancias químicas que poseen las plantas son usadas y estudiadas para el beneficio humano. Es así que la medicina natural se base en siglos de conocimientos recopilados por las culturas ancestrales.

Ecuador, con su gran diversidad de especies endémicas de flora y su riqueza cultural, constituye un verdadero universo en la comprensión de la medicina natural.

2.5.4. Efecto Regulador sobre los niveles de glicemia

Desde el punto de vista farmacológico los alcaloides de *Lupinus Mutabilis* presentan actividad reguladora sobre los niveles plasmáticos de glicemia ya que causan un efecto secretagogo de insulina.

Teniendo en cuenta la necesidad actual del aprovechamiento de los recursos que nos brinda la naturaleza, para el beneficio del hombre y que deben usarse de forma racional, segura y efectiva, se han realizado estudios preclínicos de las semillas de *Lupinus Mutabilis*, con el objetivo de determinar dosis letales en ratones, y el efecto hipoglicémico se ha comprobado para algunas especies de *Lupinus* administrados por vía oral en animales con diabetes inducida experimentalmente. (conejo, rata, ratón). (14)

Igualmente en conejos diabéticos y con niveles de colesterol elevados, se comprobó como la adición de semillas de lupino a su alimentación produjo una disminución de la hiperglicemia posprandial y del colesterol.

Efectivamente, el extracto acuoso de *Lupinus Mutabilis* reduce significativamente los niveles de glicemia en ratas con diabetes inducidas por aloxano. Los principios activos responsables de esta actividad hipoglicémica podría ser además de los alcaloides los compuestos de naturaleza saponínica presentes en el, pues muchos de ellos han demostrado ser capaces de inhibir la gluconeogénesis hepática y la glucógenolisis, y

además son capaces activar la producción de insulina, o inducir un incremento en el metabolismo periférico de la glucosa. (12)

La administración de los alcaloides del lupino puede disminuir el riesgo de efectos adversos tales como la hipoglicemia que se presenta de manera frecuente con la administración de hipoglicemiantes orales, que estimulan la secreción de insulina en presencia de bajas concentraciones de glucosa.

La actividad reguladora sobre los valores de glicemia es debida también a la presencia de saponinas principalmente *L. oreophilus* y *L. angustifolius* en las cuales se ha detectado la presencia del 5% de saponinas triterpénicas entre ellas la soyasaponina que puede potenciar la liberación de insulina pancreática.

En los islotes pancreáticos aislados de rata; tanto el extracto acuoso de lupino como la esparteína aislada incrementan la liberación de insulina. En este efecto está implicada una disminución de la permeabilidad del potasio de las células beta.

La actividad de la esparteína se ha estudiado también en individuos sanos y en sujetos con diabetes tipo 1 y 2. La administración intravenosa del sulfato de esparteína en personas sanas incrementa la secreción de insulina basal o inducida por glucosa, y en pacientes con diabetes tipo 1 la secreción de glucagón. En diabéticos tipo 2 la esparteína estimula la secreción de las células beta produciendo una caída en los niveles plasmáticos de glucosa. (14)

Recientemente se ha estudiado el efecto sobre la secreción de insulina de tres alcaloides aislados de lupinos: lupanina, 13-alfa-OH lupanina y 17-oxo-lupanina, comprobándose in vitro un incremento en la liberación de insulina inducida por glucosa. La intensidad del efecto depende de la concentración de glucosa en el medio y se debe al bloqueo de canales de K sensibles a ATP en las células Beta.

Cabe recordar que el estimulante más potente de la secreción de insulina es la glucosa, que entra en la célula beta por difusión facilitada y es metabolizada dentro de la célula, proceso en el que se genera ATP. El cambio en la relación ATP/ADP produce el cierre de un canal de potasio sensible a ATP, lo cual causa que la membrana se despolarice y que se abran canales de sodio y de calcio. La entrada de calcio a la célula promueve la exocitosis de los gránulos de insulina y la secreción de insulina en respuesta a la glucosa es regulada por hormonas y neurotransmisores. Este bloqueo de los canales de potasio es

una clave en la cadena de eventos que llevan a la liberación de insulina por varios secretagogos, de modo que esto explica el efecto regulador sobre los niveles de glicemia de los alcaloides quinolizidínicos. (8)

2.5.5 Glicemia

La glicemia es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo.

Glicemia en ayunas

Durante el ayuno, los niveles normales de glucosa oscilan entre 70 y 100 mg/dL. Cuando la glucemia es inferior a este umbral se habla de hipoglucemia; cuando se encuentra entre los 100 y 125 mg/dL se habla de glucosa alterada en ayuno, y cuando supera los 126 mg/dL se alcanza la condición de hiperglucemia. Constituye una de las más importantes variables que se regulan en el medio interno (homeostasis).(20)

Glicemia posprandial

Se define como glucosa postprandial los niveles de glucosa en sangre a las dos horas de la ingesta de un alimento. La determinación de este parámetro se utiliza para el diagnóstico de la diabetes y otras enfermedades del metabolismo de la glucosa y para el cálculo del índice glucémico de los alimentos. Algunos autores señalan que la glucosa postprandial es un mejor marcador de la diabetes que la glucosa en ayunas.

En personas con tolerancia normal a la glucosa, la glucemia no suele sobrepasar los 140 mg/dl como respuesta a las comidas y, por lo general, regresa a los niveles previos a las dos o tres horas. La Organización Mundial de la Salud define como tolerancia normal a la glucosa tener ≤ 140 mg/dl a las dos horas de ingerir una carga de glucosa de 75 g dentro del contexto de una prueba oral de tolerancia a la glucosa. Por lo tanto, se considera como hiperglucemia posprandial un nivel de glucosa en plasma > 140 mg/dl) a las dos horas de ingerir alimentos.(20)

Antes de la aparición de una diabetes clínica, estos trastornos metabólicos suelen hacerse patentes mediante una elevación de la glucemia posprandial, debido a la pérdida de secreción de insulina en su primera fase, la reducción de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y, en consecuencia, en la reducción de la inhibición de la producción de glucosa hepática posprandial debido a la deficiencia insulínica. Existen pruebas de que la pérdida gradual del control glucémico posprandial durante el día precede al deterioro gradual durante los períodos de ayuno nocturnos que se produce con el empeoramiento de la diabetes.

2.5.5.1 Hemoglobina Glicosilada

La hemoglobina glucosilada (o glicosilada) es una heteroproteína de la sangre, que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres.

La hemoglobina hace que los eritrocitos o glóbulos rojos de la sangre sean de ese color. Un glóbulo rojo vive 120 días y durante ese tiempo la glucosa que ingresa al organismo se pega a estas células. Cuando esto sucede se dice que han sido glucosiladas. Una vez adherida la glucosa al glóbulo rojo no puede desprenderse, por ello la hemoglobina permanece glucosilada, durante todo el periodo de vida del eritrocito. La prueba de hemoglobina glucosilada puede decirnos cuantos glóbulos rojos tienen adherida glucosa, es decir cuanta hemoglobina ha sido glucosilada. Y como el eritrocito vive 120 días, esta prueba es de gran utilidad en la evaluación del control de glicemia a largo plazo.(12)

Diversos estudios han demostrado que no existe correlación entre los valores de hemoglobina glucosilada y glicemias mensuales. Ya que algunos pacientes respetan la dieta y el tratamiento unos días antes de su control, y suelen presentar valores normales de glucosa sin que necesariamente sean los mismos que se conservan durante el mes. La glicemia en ayunas y glicemia postprandial no revelan el verdadero estado del control glucémico del paciente, ya que son el resultado de nivel de glucosa de ese momento exclusivamente.

Mientras que el porcentaje de hemoglobina glucosilada indica que tan eficazmente se ha controlado la glicemia en los últimos 2 a 3 meses.

Específicamente la prueba es un porcentaje de su azúcar en la sangre durante los tres meses previos y los niveles de las 2 semanas recientes influyen ampliamente en el resultado.

Tipos de Hemoglobina Glicosilada

Existen varios tipos de hemoglobina glucosilada, una de ellas es la HbA1c, que es la que se emplea para la determinación de la hemoglobina glucosilada, pues es la más estable.

La Hemoglobina A1c

Es el producto de la condensación irreversible de la glucosa con el residuo N-terminal de la cadena B de la hemoglobina A. La concentración de Hb A1c en sangre directamente proporcional a la concentración media de glucosa, durante un periodo de tiempo de 120 días. Por lo tanto la hemoglobina A1c es un valioso complemento en la determinación de glucosa en sangre en pacientes diabéticos, pues proporciona una información fiable.

Prueba de Hemoglobina Glicosilada

Esta prueba emplea sangre total con EDTA, es relativamente sencilla, se la realizar en cualquier momento pues no requiere que el paciente se encuentre en ayunas y se la puede realizar en los laboratorios de primer nivel. Entre los procedimientos más frecuentes se emplea la realización de una cromatografía en columna, seguida de una cuantificación colorimétrica.

Aun cuando existen diversas técnicas, el valor generalmente establecido como normal esta entre 4 a 6 % en personas no diabéticas. Y para los pacientes diabéticos se aconseja que el valor este por debajo del 7%. Por otro lado se ha correlacionado el porcentaje de hemoglobina glucosilada con los valores de glicemia. Como se observa en la siguiente tabla:

La medición de la Hb glucosilada es una prueba de laboratorio muy utilizada en la diabetes para saber si el control que realiza el paciente sobre la enfermedad ha sido bueno durante los últimos tres o cuatro meses (aunque hay médicos que consideran sólo los dos últimos meses). De hecho el 50% del resultado depende sólo de entre las cuatro y seis últimas semanas.

Tabla 5: Cálculo entre hemoglobina glicosilada y glicemia en ayunas

Cálculo aproximado entre hemoglobina glicosilada y promedio de glucemias en ayunas	
Media de glucemias	Hemoglobina glicosilada A1c
80 mg/dL - 120 mg/dL	5% - 6%
120 mg/dL - 150 mg/dL	6% - 7%
150 mg/dL - 180 mg/dL	7% - 8%
180 mg/dL - 210 mg/dL	8% - 9%
210 mg/dL - 240 mg/dL	9% - 10%
240 mg/dL - 270 mg/dL	10% - 11%
270 mg/dL - 300 mg/dL	11% - 12%
300 mg/dL - 330 mg/dL	12% - 13%
etc.	etc.

Fuente: ALAD (2013)

2.5.6 Diabetes Mellitus

2.5.6.1 Definición

El término diabetes mellitus (DM) describe un desorden metabólico de múltiples etiologías, caracterizado por hiperglucemia crónica con disturbios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas y que resulta de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.(20)

2.5.6.2 Diagnóstico

Para el diagnóstico de la DM se puede utilizar cualquiera de los siguientes criterios:

1. Síntomas de diabetes más una glucemia casual medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual se define como cualquier hora del día sin relación con el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso.

2. Glucemia en ayunas medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 126 mg/dl (7 mmol/l) por 2 ocasiones. En ayunas se define como un período sin ingesta calórica de por lo menos ocho horas.

3. Glucemia medida en plasma venoso que sea igual o mayor a 200 mg/dl (11.1 mmol/l) dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), tras la ingesta de 75 gramos de glucosa. (21)

¿Cuáles son las ventajas del control clínico y metabólico de la DM?

El control de la DM elimina los síntomas, evita las complicaciones agudas y disminuye la incidencia y progresión de las complicaciones crónicas microvasculares. Al combinarlo con el control de otros problemas asociados como la hipertensión arterial y la dislipidemia, también previene las complicaciones macrovasculares. (21)

Tratamiento con Antidiabéticos orales

Grupos Terapéuticos:

- **Sulfonilureas**
- **Biguanidas**
- **Inhibidores de las alfa-glucosidasas**
- **Meglitinidas**
- **Glitazonas**
- **Inhibidores de la DPP-IV**

Sulfonilureas

Tienen un efecto hipoglucemiante agudo actuando sobre la célula beta del páncreas mediante un estímulo de la secreción de insulina, y un efecto hipoglucemiante crónico mediado por la potenciación de la acción de la insulina, a través de un aumento del número de receptores para la insulina o de su unión a ellos en los tejidos sensibles a la misma. Este último efecto está en controversia, y se habla de que se debe más bien a un control del efecto tóxico de la hiperglucemia.

Mecanismo de acción: Tienen un efecto hipoglucemiante por estímulo de la secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática. Su acción se inicia tras unión a un receptor específico, provocando el bloqueo de los canales de salida de potasio ATP- dependientes.

Eficacia: Podemos esperar una reducción en la glucemia basal de 50-60 mg/dl, y en 1.5-2% en la HbA 1c. Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas, tales como la edad, peso, duración de la diabetes, tratamiento previo con insulina y glucemia basal. Los pacientes que probablemente van a responder mejor, tienen un diagnóstico reciente (< 5 años), edad superior a 40 años, peso 110-160 % del peso ideal, glucemia basal < 200 mg/dl, nunca han requerido insulina o sus necesidades están por debajo de 40 UI/día. Si se cumplen estos criterios, los fallos primarios son inferiores a 15 %. Todas las sulfonilureas se metabolizan en hígado, y sus metabolitos más o menos activos son eliminados por vía renal, salvo en el caso de la gliquidona que se eliminan preferentemente por vía biliar y la Glimepirida que en un 40% lo hace vía biliar, por lo que pueden utilizarse en insuficiencia renal leve-moderada

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2 con normopeso que no se controla sólo con dieta y ejercicio, diabetes mellitus 2 con obesidad que no se controlan con dieta y metformina o presentan contraindicaciones para el uso de metformina.

Efectos secundarios:

- Hipoglucemia
- Alteraciones hematológicas: aplasia medular, agranulocitosis, anemia hemolítica y trombocitopenia
- Alteraciones cutáneas: rash, púrpura, prurito, eritema nodoso, eritema multiforme, Steven-Johnson, fotosensibilidad
- Alteraciones gastrointestinales: náuseas, vómitos, colestasis
- Alteraciones tiroideas: Hipotiroidismo subclínico transitorio
- Efecto renal: secreción inadecuada ADH (hiponatremia) efecto diurético
- Efecto antabús (clorpropamida)
- Reacciones pulmonares difusas: Neumonitis
- Otros: ganancia ponderal, hiperinsulinemia

La frecuencia de efectos adversos es baja (2-5%).

El principal efecto secundario es la hipoglucemia, que se ha visto más frecuentemente asociada al uso de sulfonilureas de vida media larga, como la clorpropamida y glibenclamida.

Contraindicaciones: Diabetes mellitus 1, embarazo y lactancia, insuficiencia renal (gliquidona, glipizida, gliclazida y glimepirida se pueden dar en insuficiencia renal leve-moderada), reacciones adversas a sulfonilureas, alergia a sulfamidas e insuficiencia hepática grave.

Biguanidas

Conocidas en Europa desde los años 50, durante años han ido acompañadas por la leyenda negra de la acidosis láctica, por lo que no se ha extendido su uso. Hace unos años la metformina fue aprobada en Estados Unidos por la FDA, y se ha asistido a su «rehabilitación» a raíz de la publicación de los resultados del UKPDS. En 1998, se constituye como el fármaco de elección en la DM2 asociada a obesidad o no.

Consiguen su efecto antihiper glucemiante a través de acciones extrapancreáticas, sobre todo por disminución de la liberación hepática de glucosa, junto a otras aún no bien conocidas (anorexígena, disminución de absorción intestinal de glucosa, aumento nº de receptores de insulina, potenciación acción de la insulina,). La magnitud del descenso de la glucemia es similar al de las sulfonilureas, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. Además, tienen efectos favorables sobre los lípidos (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total) y no producen aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), ni hiperinsulinemia ni hipoglucemia.

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso, y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el fármaco de elección para pacientes obesos o dislipémicos con DM2, mientras no existan contraindicaciones.

Mecanismo de acción: Tienen efecto antihiper glucemiante a través de acciones extrapancreáticas. Su principal mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenólisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucogénesis (formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol).

También aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente en músculo), directa e indirectamente (por disminución del efecto tóxico de la hiper glucemia). La metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. Tiene otros

efectos no bien conocidos, por los que ejerce su acción antihiper glucemiante (efecto anorexígeno, disminución de absorción intestinal de glucosa).

Eficacia: Su eficacia es igual que la de las sulfonilureas en el tratamiento inicial de la DM2, tanto en presencia como en ausencia de obesidad. La metformina reduce la glucemia basal sobre 60-70 mg/dl y la HbA 1c en 1,5 - 2%. Además de sus efectos sobre la glucemia, tienen efectos favorables sobre los lípidos, independientemente de la mejora en el control glucémico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total).

Otros potenciales beneficios se asocian a una falta de aumento de peso (incluso pueden producir pérdida de peso), no producción de hiperinsulinemia, y no causa hipoglucemia.

Es el único fármaco para el tratamiento de la DM2 que hasta el momento ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

Indicaciones: Diabetes mellitus tipo 2 que no se controla sólo con dieta y ejercicio. Se considera el fármaco de elección en DM2 con sobrepeso u obesidad. En el último consenso ADA-Grupo Europeo así como en las guías inglesas se considera el fármaco de inicio en todos los DM2, incluido no obesos.

Efectos secundarios:

- Alteraciones gastrointestinales: (diarreas, náuseas, vómitos, dolor abdominal)
- Alteraciones gustativas
- Acidosis láctica (Descrita fundamentalmente con la fenformina y butformina)
- Efecto anorexígeno
- Otros más raros: sabor metálico y reducción de los niveles de vitamina B12.

Los problemas gastrointestinales, fundamentalmente diarrea y disconfort abdominal, son el principal efecto adverso y ocurren en el 20-30% de los pacientes. Suelen ser moderados y transitorios, y se pueden minimizar disminuyendo la dosis. En un 5% de los pacientes no se consigue la tolerancia y hay que retirar la medicación. La metformina puede interferir con la absorción de vitamina B12, pero raramente esto tiene significación clínica. La acidosis láctica es rara cuando se usa correctamente.

Se ha publicado una frecuencia de 8,4 casos por 100.000 pacientes-año. En una revisión de la Cochrane 2003, no se encuentran diferencias entre la incidencia de acidosis láctica

en diabéticos tratados con metformina y diabéticos tratados con fármacos orales distintos a ésta.

Interacciones: alcohol (riesgo de acidosis láctica por sinergismo).

Contraindicaciones:

· **Absolutas:** insuficiencia renal (creatinina en plasma > 1,4 mg/dl en varones o > 1,3 mg/dl en mujeres, o filtrado glomerular < 60 ml/m), alcoholismo, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, desnutrición importante, gestación o lactancia.

· **Relativas:** uso de contrastes yodados, frecuentes infecciones, insuficiencia cardiaca congestiva, preparación quirúrgica. En todos estos casos está contraindicada temporalmente mientras dure la situación. Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste.

Utilización: Se recomienda comenzar con ½ comprimido durante el almuerzo (0-1-0), y se va incrementando gradualmente (semanal) de ½ en ½ comprimido en las restantes comidas (desayuno y cena: 1-1-0, 1-1-1) según los perfiles glucémicos y la tolerancia hasta un máximo de 3 comprimidos /día. Igual que lo comentado para las sulfonilureas, con 1700 - 2000 mg de metformina se consigue el 80-85% de su eficacia hipoglucemiante.

Meglitinidas

Mecanismo de acción: Como las sulfonilureas, actúan estimulando la secreción de insulina, por inhibición de los canales de potasio dependientes de ATP de las células beta pancreáticas, aunque parece que difieren en las zonas de unión a estas. Aportan la ventaja de tener un comienzo de acción rápido (30 minutos) y de corta duración, circunscrito al periodo postprandial (4 horas), por lo que facilita el horario de las ingestas.

Eficacia: En monoterapia, la repaglinida produce descensos similares a sulfonilureas o metformina en las cifras de glucemia y HbA1c, con un mejor control de las glucemias postprandiales. Nateglinida es algo menos potente.

Indicaciones: teóricamente similares a las sulfonilureas, con especial interés para la corrección de hiperglucemias postprandiales. Sin embargo las indicaciones aprobadas son:

- **Repaglinida.:** Diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. También está indicada en combinación con metformina en DM2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.

- **Natiglinida.:** En la terapia combinada con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlados con una dosis máxima tolerada de metformina en monoterapia.

Efectos secundarios: La hipoglucemia es el principal efecto secundario descrito. En estudios que la comparan con sulfonilureas parece observarse un muy discreto menor número de episodios pero lo más importante es que son de menor intensidad y duración.

Otros efectos: No tiene efecto significativo sobre los niveles de lípidos. En pacientes tratados de inicio con repaglinida se ha descrito un ligero incremento de peso, similar a sulfonilureas.

Contraindicaciones: diabetes tipo 1, hipersensibilidad a repaglinida o nateglinida, embarazo o lactancia, insuficiencia hepática severa o tratamiento con gemfibrocilo.

Precaución en personas mayores de 75 años y en insuficiencia renal grave o diálisis, o en tratamiento concomitante con inductores o inhibidores del citocromo CYP 3A4:

- Inhibidores: Ketoconazol, itraconazol, fluconazol, eritromicina
- Inductores: rifampicina, fenitoína

Utilización: Se recomienda administrar 15 minutos antes de las comidas (entre 0 y 30 minutos).

Como dosis de inicio para repaglinida se recomienda 0,5 mg antes de cada comida principal (1 mg si se trata de un cambio de otro antidiabético, recomendándose comenzar a las 24 horas de haber administrado el antidiabético que se suprime). Con 1 mg 3-4 veces

al día se consigue el 80% de su eficacia. Con nateglinida se empieza con 60 mg antes de cada comida.

Inhibidores de las Alfa-Glucosidasas

Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarosas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. Se puede utilizar sólo o en combinación con insulina o sulfonilureas. No producen hipoglucemia per se, pero cuando se administran asociadas a insulina o sulfonilureas hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos (lactosa de la leche, o sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura.

Mecanismo de acción: Actúan inhibiendo las alfa-glucosidasas intestinales (maltasas, sacarosas, dextrinasas, glucoamilasas) presentes en las vellosidades intestinales, que son las enzimas que actúan en el desdoblamiento de la sacarosa, maltosa y otros oligosacáridos en monosacáridos (glucosa, fructosa, galactosa). El resultado es una demora en la digestión de los hidratos de carbono con reducción de los picos glucémicos postprandiales. También actúan disminuyendo la secreción de polipéptidos intestinales.

Eficacia: Se ha descrito un efecto sobre la hiperglucemia menor que con las sulfonilureas y la metformina: reducción de 25-30 mg/dl en la glucemia basal, 40-50 mg/dl en la glucemia postprandial, y de 0,7 - 1% en la HbA 1c. Su utilidad clínica es la corrección de hiperglucemias postprandiales. Se puede utilizar sola o en combinación con insulina o sulfonilureas o metformina (esta última asociación se recomienda menos por aumento de efectos secundarios gastrointestinales).

Indicaciones: En la DM2 no adecuadamente controlada con dieta para corregir hiperglucemias moderadas, fundamentalmente postprandiales cuando las preprandiales se mantienen en niveles aceptables. También puede asociarse en terapia combinada a

sulfonilureas o insulina. Su efecto es menor en los pacientes que toman pocos hidratos de carbono en la dieta.

Efectos secundarios

Alteraciones gastrointestinales:

- Flatulencia - meteorismo (77%)
- Diarreas (33%)
- Dolor abdominal (21%)
- Nauseas y vómitos

Los problemas gastrointestinales son el principal efecto secundario y ocurren en el 30% de los pacientes tratados. Se han descrito movilización de transaminasas cuando se utilizan a dosis máxima

Interacciones: Reducen el efecto de la acarbosa: Antiácidos, resinolectiramina y enzimas digestivos.

Contraindicaciones: Tratamiento en mono-terapia de la DM 1, pacientes con trastornos gastrointestinales, embarazo, lactancia, insuficiencia renal (creatinina > 2 mg/dl), cirrosis hepática.

Utilización: Se recomienda comenzar con 1 comprimido de 50 mg (150 mg/día) inmediatamente antes de las comidas principales (desayuno, almuerzo y cena: 1-1-1), incrementando lentamente según los perfiles glucémicos hasta la dosis habitual recomendada (300 mg/día: 1 comprimido de 100 mg en desayuno, almuerzo y cena: 1-1-1), o hasta un máximo de 2 comprimidos de 100 mg antes de cada comida (600 mg/día: 2-2-2), en el caso de la acarbosa.

Glitazonas

Mecanismo de acción: Son fármacos agonistas PPAR-gamma (peroxisomeproliferatoractivated receptor gamma). Actúan a través de la activación del receptor PPAR-gamma reduciendo con ello la resistencia a la insulina, fundamentalmente a nivel de tejidos periféricos (tejido graso y muscular), aunque también tienen un cierto efecto a nivel del tejido hepático (inhibición gluconeogénesis hepática).

Este aumento de la sensibilidad a la insulina se realiza sin aumentar su secreción, de ahí que no produzcan hipoglucemias. Se metabolizan en el hígado y se eliminan por las heces.

Eficacia: Su eficacia es ligeramente inferior a la de metformina o secretagogos produciendo descensos de la HbA 1c de 1,4 – 1,8% y de la glucemia basal de 39 – 65 mg/dl.

Indicaciones:

- En monoterapia, preferentemente en diabéticos con sobrepeso u obesidad, en los que la metformina está contraindicada o no tolerada
- En combinación con metformina solo en pacientes obesos.
- En combinación con sulfonilureas o sitagliptina, solo en pacientes con intolerancia o contraindicación a la metformina.
- En triple terapia junto a sulfonilureas o sitagliptina y metformina

Efectos secundarios: Incremento de peso que suele ser mayor que con sulfonilureas. Se ha descrito retención de líquidos, con asociación de edemas, anemia por hemodilución y cardiomegalia sin hipertrofia ventricular izquierda, sobre todo si se asocia a insulina. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha no se ha observado diferencias con respecto al grupo placebo en la incidencia de problemas hepáticos.

Sobre los lípidos se ha observado que reducen los niveles de triglicéridos y ácidos grasos libres, y aumentan el colesterol total, el HDL-colesterol y el LDL-colesterol (aunque parece que aumenta el tamaño de las partículas y las hace menos densas, y por tanto, menos aterogénicas). También disminuyen la insulinemia, incluso más que metformina, disminuyen la TA, la microalbuminuria, aumentan la fibrinólisis y mejoran el endotelio

Interacciones: Pueden interaccionar con los anticonceptivos orales, disminuyendo su actividad contraceptiva. Con fármacos que se metabolizan a través del citocromo P450: enzima CYP2C8 y en menor medida en CYP2C9, por lo que habría que tener precaución con fármacos que inhiben (ketoconazol, itraconazol) o inducen esta vía (eritromicina, astemizol, antagonistas del calcio, cisaprida, corticoides, triazolam)

Contraindicaciones: En pacientes con DM1, en el embarazo y lactancia, ante hipersensibilidad al producto o sus componentes, en presencia de problemas hepáticos (no usar si ALT > 2,5 veces y suspender si ALT > 3 veces) o insuficiencia cardíaca grados I - IV y en asociación con insulina (en EEUU si se permite la asociación de glitazonas e insulina). Síndrome coronario agudo. Uso no recomendado en Cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica. No existe contraindicación ni hay que ajustar dosis en pacientes ancianos o en personas con insuficiencia renal leve o moderada.

Utilización: Con pioglitazona se comienza con 15 mg una vez al día, pudiendo aumentarse a 30 mg una vez al día. Con rosiglitazona se comienza con 4 mg, pudiendo aumentarse a 8 mg, una o dos veces al día. Se pueden administrar con o sin alimentos. En terapia combinada con sulfonilureas o metformina no es necesario ajustar la dosis de éstas, que pueden mantenerse. Se debe hacer seguimiento de las cifras de transaminasas cada 2 meses el primer año, y posteriormente de forma periódica.

Su concentración estable en plasma se alcanza tras 4-7 días de tratamiento y sus efectos hipoglucémicos los consigue en la segunda semana tras el comienzo del tratamiento.(20)

Inhibidores De La Dpp-Iv (Incretinas)

Nueva familia terapéutica. Actualmente en el mercado Sitagliptina.

Mecanismo de Acción: Las hormonas incretinas GLP-1 y GIP se liberan en el intestino durante todo el día; sus concentraciones aumentan en respuesta a la comida. La actividad del GLP-1 y el GIP está limitada por la enzima DPP-4, que inactiva rápidamente las incretinas.

Como inhibidor de la DPP-4, Sitagliptina actúa en los pacientes con diabetes tipo 2 retrasando la inactivación de las incretinas y mejorando así la función secretora de insulina de la célula beta pancreática. Esta respuesta se produce de manera dependiente de los niveles de glucosa por lo que el riesgo de hipoglucemias se encuentra significativamente disminuido.(20)

Sitagliptina aumenta las concentraciones de las hormonas intactas activas y con ello incrementa y prolonga la acción de estas hormonas, lo que finalmente disminuye la glucemia en las situaciones de ayuno y postprandial.

Eficacia: Combinada con metformina (al añadirse a pacientes controlados insuficientemente con metformina en monoterapia), Sitagliptina mejoró significativamente la HbA1c, la GA y laGPP a las 2 horas en comparación con el placebo más metformina.

- HbA1c: -0,7% a -1.7%, $P < 0,001$,
- GA: -25 mg/dl (-1,4 mmol/l), $P < 0,001$
- GPP: -51 mg/dl (-2,8mmol/l), $P < 0,001$

Estas reducciones resultaron superiores en pacientes con peor control metabólico al inicio del estudio, lográndose variaciones de HbA1c de hasta -1.7%.

En ensayos de no inferioridad, comparada con sulfonilureas (glipizida), demostró igual eficacia en descensos de HbA1c y Glucemia basal y, de forma significativa, menor incidencia de hipoglucemias y de ganancia ponderal. En general, Sitagliptina pareció tener efectos neutros sobre el peso corporal.

Indicaciones:

- Combinación con metformina:

Sitagliptina está indicado en los pacientes con DMT2 para mejorar el control de la glucemia en combinación con metformina cuando este fármaco solo, con dieta y ejercicio, no consigue un control suficiente de la glucemia.

- Combinación con una sulfonilurea (SU), un PPAR γ o metformina + SU: como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control de la glucemia en los pacientes con DMT2 cuando el tratamiento en monoterapia (SU, PPAR γ) o doble (metformina + SU) no consigue un control suficiente de la glucemia.

Posología:

- La dosis recomendada de Sitagliptina es de 100 mg una vez al día, con o sin alimentos
- En los pacientes con insuficiencia renal

- Leve (Ac creat>50 ml/m)- no se precisa ajustar la posología
- Moderada y Grave: No se recomienda su uso.

Tabla No:6Perfil de Antidiabéticos orales

	Sulfonilureas	Meglitinidas	Metformina	Inhibidores alfa-glucosidasas	Glitazonas	Sitagliptina
Mecanismo de acción	↑ secreción de insulina	↑ secreción de insulina	↓ ↓ R insulina en hígado ↓ R insulina en tejidos periféricos	↓ absorción intestinal de glucosa	↓ ↓ R insulina en tejidos periféricos ↓ R insulina en hígado	↑ secreción de insulina
Efecto sobre mortalidad	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Efecto sobre complicaciones macrovasculares	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Efecto sobre complicaciones microvasculares	SI	NO	NO	NO	NO	NO
Reducción glucémica	60-70 mg/dl	60-70 mg/dl	60-70	25-30mg/dl	39-65	25-51mg/dl
Reducción HbA1c	1-2%	1-2%	1-2%	0.5-1%	1-1.6%	0.7-1.7%
Efecto sobre lípidos	Neutro	Neutro	↓ TG, CT y LDLc ↑ HDLc	Neutro	↓ TG, ↑ CT, HDL-C y LDL-C	↓ TG, ↓ CT, ↓ LDL, ↑ HDL
Efecto sobre el peso	↑	↑	↓	Neutro	↑	Neutro
Efectos adversos	Hipoglucemia ++	Hipoglucemia +	Alt GI +	Alt GI ++	Edema ++	Nasofaringitis
Contraindicaciones	IR Emb/lact	Emb/lact	IR II Emb/lact	Alt GI Emb/lact	IC Alt hepática Emb/lact	I. hepática mod-grave II. renal grave
Costes	+ / ++	++ / +++	+	+++	+++	+++

Fuente: ALAD 2013

¿Cuándo se logra un buen control clínico y metabólico de la DM?

Para lograr un buen control de la DM2 se deben alcanzar metas establecidas para cada uno de los parámetros que contribuyen a establecer el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la glucemia y la hemoglobina glucosilada, los lípidos, la presión arterial y las medidas antropométricas relacionadas con la adiposidad. Se debe tener en cuenta que para la mayoría de estos parámetros no existe un umbral por debajo del cual se pueda asegurar que la persona con diabetes nunca llegará a desarrollar complicaciones. Por consiguiente las metas que se presentan en las tablas son en cierta medida arbitrarias y se han establecido con base en criterios de riesgo-beneficio al considerar los tratamientos actuales, pero pueden cambiar con los resultados de nuevos estudios. (21)

Se han colocado como niveles "adecuados" aquéllos con los cuales se ha logrado demostrar reducción significativa del riesgo de complicaciones crónicas y por lo tanto se consideran de bajo riesgo. Niveles "inadecuados" son aquellos por encima de los cuales el riesgo de complicaciones es alto.

2.6 HIPÓTESIS

¿La administración oral de *Lupinus Mutabilis* reduce los niveles de glicemia en pacientes diabéticos?

2.7. SEÑALAMIENTO DE VARIABLES DE LA HIPÓTESIS.

Variable independiente:

Administración de *Lupinus Mutabilis*

Variable dependiente:

Reducción de los niveles de glicemia

Relación: Causa – Efecto.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

3.1 ENFOQUE

Se trata de una investigación predominantemente cualitativa porque busca determinar el efecto de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de glicemia y hemoglobina glicosilada; y en parte una investigación cuantitativa por la cuantificación de parámetros tales como los resultados de exámenes de glicemias y niveles de hemoglobina glicosilada.

3.2 TIPO DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio de investigación en salud es un ensayo clínico controlado y ciego en fase II. Representa el segundo estadio en la evaluación de una sustancia o medicamento en el ser humano. Se realiza en pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés en este caso pacientes diabéticos, con el objetivo de proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, establecer la relación dosis-respuesta del mismo, conocer las variables empleadas para medir eficacia.

3.3 MODALIDAD BÁSICA DE LA INVESTIGACIÓN

Es una investigación de campo, estudia el efecto regulador de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de glicemia en pacientes del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato en el tiempo determinado del estudio.

3.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población:

Pacientes del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato.

Muestra:

Se investigará a todos los pacientes que acuden al club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato y que cumplan con los criterios de inclusión, que en total son 54 pacientes por lo tanto no se aplicará fórmula para determinar el tamaño de la muestra. Se dividirá a la población en 2 grupos de estudio de 27 pacientes cada uno; el grupo 1 recibió Lupinus Mutabilis y el otro grupo recibió soya. En cada grupo 14 pacientes recibían como tratamiento Biguanidas(Metformina) y 13 pacientes recibían Sulfonilureas (Glibenclamida) los cuales fueron asignados a cada grupo para garantizar similitud entre ambos grupos.

Criterios de inclusión

- Pacientes que acuden al Club de Diabéticos del HPDA.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes que reciban como tratamiento hipoglicemiantes orales.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica y otras comorbilidades como enfermedades cardíacas y hepáticas.

3.5 Aspectos Éticos

Esta investigación comienza con el establecimiento de un acuerdo claro y equitativo entre el investigador y el sujeto que clarifique las responsabilidades de cada uno. Se procurará proteger a los participantes de cualquier molestia tanto física como mental, así como de cualquier daño y peligro.

La información obtenida acerca de los participantes es confidencial. Cuando exista la posibilidad de que terceras personas puedan tener acceso a tal información, la práctica requiere que tal posibilidad sea explicada a los sujetos, junto con los posibles planes para obtener el carácter confidencial, en el momento de obtener el consentimiento de éstos.

Se respetará la libertad individual de declinar la participación en una investigación o de interrumpir su participación en la misma en cualquier momento.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente

Lupinus Mutabilis

CONCEPTUALIZACIÓN	DIMENSIONES	INDICADORES	ÍTEMS BÁSICOS	TÉCNICAS INSTRUMENTOS
<p>El tarwi, chocho o lupino (<i>Lupinusmutabilis</i>) es una leguminosa originaria de los Andes.</p> <p>Desde el punto de vista farmacológico lo alcaloides presentan actividad reguladora de los niveles de glucosa ya que causan un efecto secretagogo de insulina.</p>	Farmacodinamia	Dosis	¿Cuál es la dosis de Lupinus Mutabilis?	Cuantificación de dosis en un laboratorio bioquímico

		Hemoglobina glicosilada	administración de Lupinusmutabilis? ¿Cuál es el valor de hemoglobina glicosilada al inicio y luego del tratamiento?	automático disponible en el laboratorio del HPDA. Examen de Hemoglobina glicosilada A1C
--	--	-------------------------	--	--

3.7 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

3.7.1 Fuente de Lupinus Mutabilis.

Los granos de Lupinus Mutabilis serán obtenidos de una plantación de La Provincia de Cotopaxi, posteriormente serán deshidratados sobre una superficie de cemento por aproximadamente 48 horas. Luego serán colocados en sacos y almacenados a temperatura ambiente. Posterior a esto será molido y encapsulado en un Laboratorio.

Los granos de soya serán obtenidos en un Supermercado local y serán procesados de forma similar a la de Lupinus Mutabilis.

3.7.2 Dosis de Lupinus Mutabilis

Se considera la dosis terapéutica 200-400 mg/día y la dosis tóxica 25 mg/kg.

De esta forma se estima una dosis promedio de 300 mg.

3.7.3 Administración de Lupinus Mutabilis

Para la administración del medicamento se utilizó una estrategia en la cual los días que los pacientes se reúnen en el Hospital (Lunes, Martes, Jueves y Viernes), se administró por el investigador, y los días que no acuden a las reuniones en el Hospital existieron 2 investigadores más los cuales acudieron a los domicilios de los pacientes para administrar el medicamento.

Se administró por vía oral 300 mg de Lupinus Mutabilis encapsulado, se administró 1 cápsula diaria por 12 semanas, la hora de toma del medicamento fue en la mañana conjuntamente con el antidiabético oral que usan los pacientes.

3.7.4 Determinación de Glucosa

Para determinar el valor de glucosa en ayunas y postprandial se utilizó Método de Glucosa oxidasa usando el sistema analizador automático disponible en el laboratorio del HPDA.

3.7.5 Muestras de Sangre

Las muestras de sangre fueron tomadas en ayunas por personal calificado en la mañana a las 7 am, y una muestra será tomada después de 2 horas de la ingesta de 75 gramos de glucosa (glicemia posprandial).

3.7.6 Grupo control

Se estableció un grupo control el cual recibirá soya a la misma dosis que *Lupinus Mutabilis* y en la misma presentación. (27 pacientes), la mitad de la muestra total.

3.8 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Determinado el problema se solicitó al Director del Hospital Docente Ambato la autorización para la realización de este proyecto de investigación.

Se recogerá los datos de todos los pacientes que acuden de forma regular al club de Diabéticos y para completar los datos necesarios para el análisis se revisara la historia clínica de cada uno de ellos procedimiento realizado por el investigador previo consentimiento informado de cada uno de los pacientes, lo que permitió conocer la edad del paciente, diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, tipo de tratamiento que recibe y su cumplimiento; y si padece de otras comorbilidades asociadas.

La mitad de los pacientes escogidos previa revisión de su Historia Clínica recibían como tratamiento Biguanidas y el resto de pacientes recibían Sulfonilureas. Cada paciente fue asignado aleatoriamente a uno de los grupos de tratamiento, lo cual fue realizado por el investigador. Los pacientes no conocían a qué grupo habían sido asignado.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

4.1 Características de los Pacientes

Este Proyecto tiene como objetivo evaluar el efecto regulador de *Lupinus Mutabilis* sobre los niveles de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 que reciben como tratamiento antidiabéticos orales como Biguanidas o Sulfonilureas del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato considerando como factores de riesgo la edad, obesidad, familiares, pertenencia a un grupo étnico de alta prevalencia, bajo peso al nacer, sedentarismo, exceso de alimentos energéticos, exceso de alimentos con alto índice glicémico, antecedentes de diabetes gestacional, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, etc. que se relacionan de manera directa con esta enfermedad y que es la causa de muchas muertes así lo confirma el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) que indica que el 6% de la población ecuatoriana padece de Diabetes y es la segunda causa de muerte en el Ecuador, la primera en mujeres y la cuarta en hombres.

Para esta investigación se analiza 2 grupos de 27 pacientes cada uno, los cuales fueron divididos de acuerdo al antidiabético oral de base; en cada grupo la mitad de los pacientes reciben Biguanidas y la otra mitad recibe Sulfonilureas; además se considera edad y género de los pacientes.

Durante el estudio los pacientes refirieron que no hubo cambios con respecto a su tratamiento antidiabético oral en lo que respecta a dosis o sustitución del fármaco de base.

4.1.1. EDAD.

La edad media de los pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato es de 68 años considerando una desviación típica de 8,83 con un rango máximo de 82 años y mínimo de 54 años.

Según la Organización Mundial de la Salud (2014, OMS), también la diabetes depende de edad (es más prevalente a partir de los 50 años) y junto con la edad se encuentra la alimentación, el sobrepeso, tener el colesterol bueno (HDL) bajo y el colesterol malo (LDL) y los triglicéridos elevados.

4.1.2. GÉNERO

Los pacientes que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato que cumplen con los criterios de inclusión, son 54, de los cuales el 11,1% (6) pertenecen al sexo masculino y el 88,9% (48) pertenecen al sexo femenino (Tabla 7).

TablaNo7:Distribución de Género en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

GENERO	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido	Porcentaje Acumulado
MASCULINO	6	11,1	11,1	11,1
FEMENINO	48	88,9	88,9	100
TOTAL	54	100	100	100

Fuente: Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 del Club de Diabéticos Hospital Provincial Docente Ambato

Elaborado por: Daniel Saltos

Es importante indicar que la investigación tubo un tiempo de duración de tres meses, en el mismo se realizó el tratamiento con extracto de Lupinus Mutabilis en pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato,

el intervalo de medición de Glicemia fue de 15 días; se dividió a la población en 2 grupos de estudio, 27 pacientes en cada grupo; en donde el 14 de los pacientes recibían Biguanidas y el 13 pacientes Sulfonilureas, el primer grupo recibió extracto de chocho (*Lupinus Mutabilis*) vía oral, el otro grupo (grupo control) recibió el placebo con extracto de soya, los resultados del análisis de Glicemia en el tiempo se reportan a continuación.

4.2 RESULTADOS LUPINUS MUTABILIS

4.2.1 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA EN AYUNAS TRAS LA ADMINISTRACION DE LUPINUS MUTABILIS

Tabla No8. Análisis de Varianza de Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

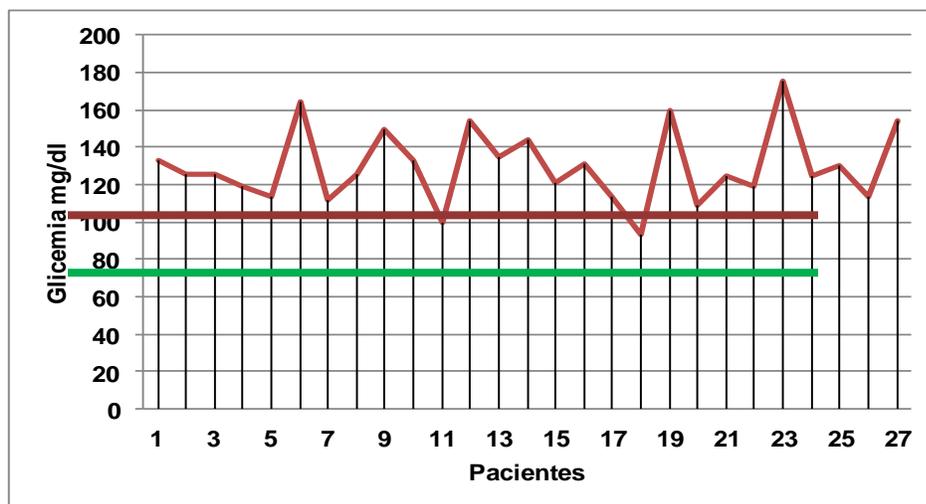
FV	SC	GL	CM	F	F0.05	F0.01
Total	109378,546	188				
Glicemia (tiempo)	4910,0825	6	818,3471	1,4257	2,1487	2,9025
Error	104468,463	182	574,0025			

Elaborado por: Daniel Saltos

El análisis de varianza de glicemia realizado en pacientes en ayunas que fueron sometidos a un tratamiento vía oral con extracto de *Lupinus Mutabilis* reportado en la Tabla No8 demuestra que no existe diferencia significativa en el nivel de glicemia respecto al tiempo, el valor promedio es de 129,73 y una desviación estándar de 19,87.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes ALAD (2013) menciona que los rangos de glicemia normal se encuentran entre 70mg/dl – 100 mg/dl, sin embargo los valores de glicemia reportados demuestra que de 27 pacientes que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato, dos paciente (7,4%) presentan valores de glicemia que se encuentra dentro de los valores establecidos por la ALAD y 25 pacientes (92,6%) presentan valores fuera del nivel normal el rango mínimo es de 92,78 mg/dl y un máximo de 175,32 mg/ dl (Figura 1).

Figura 1. Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

— 70mg/ dl Glicemia Asociación Latinoamericana de Diabetes (2013)

— 100 mg/ dl Glicemia Asociación Latinoamericana de Diabetes (2013)

4.2.2 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA POSPRANDIAL TRAS LA ADMINISTRACION DE LUPINUS MUTABILIS

Tabla No9. Análisis de Varianza de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

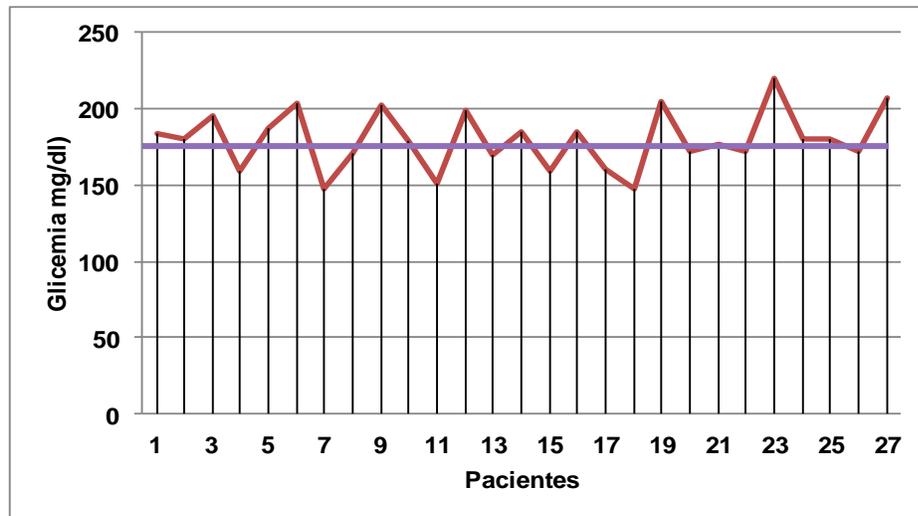
FV	SC	CM	GL	F	F0.05	F0.01
Total	118359,2525	188				
Glicemia(tiempo)	3862,1977	6	643,6996	1,0232	2,1487	2,9025
Error	114497,0548	182	629,1047			

Elaborado por: Daniel Saltos

Como se puede observar en la Tabla No9 de análisis de varianza de Glicemia Posprandial en pacientes que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato y que se les administro extracto de Lupinus Mutabilis vía oral no existe diferencia significativa en el nivel de glicemia posprandial en relación al tiempo, el valor promedio encontrado es de 179,54 con una desviación estándar de 18,92.

La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), reporta niveles de glicemia posprandial menores a 180mg/dL como valores adecuados en el control del paciente diabético; 10 pacientes (37,03%) presentan valores de glicemia posprandial dentro del rango establecido por la ALAD y 17 pacientes (62,97%) presenta valores fuera del nivel establecido con un rango mínimo de 147,35mg/dl y un máximo de 219,87mg/dl (Figura 2).

Figura 2. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

~~180mg/~~ dl Glicemia Asociación Latinoamericana de Diabetes

4.2.3 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA RESIDUAL TRAS LA ADMINISTRACION DE LUPINUS MUTABILIS

Tabla No10. Análisis de Varianza Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

FV	SC	GL	CM	F	F0.05	F0.01
Total	45902,8877	188				
Glicemia(tiempo)	5986,9529	6	997,8255	4,5497	2,1487**	2,9025**
Error	39915,9348	182	219,3183			

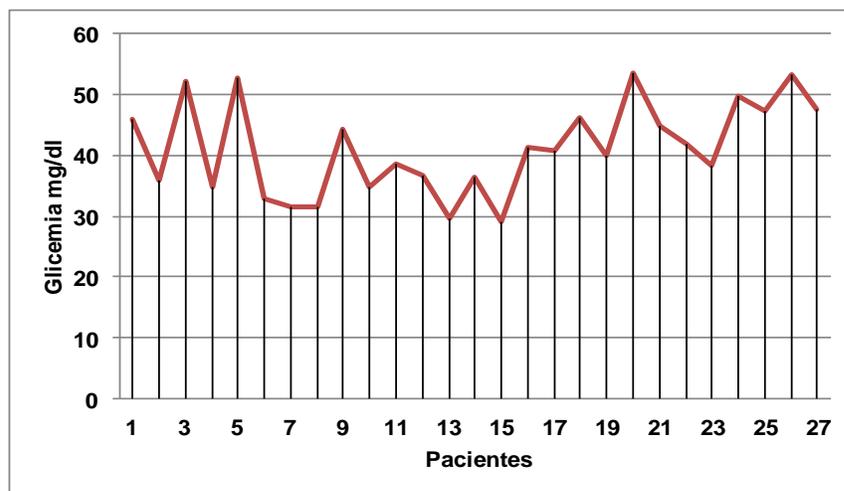
Elaborado por: Daniel Saltos

** Diferencia altamente significativa

La Tabla N10. de análisis de varianza de Glicemia residual en pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato indica que existe diferencia altamente significativa de los niveles de Glicemia residual en relación al tiempo con un valor promedio de 49,55 y una desviación estándar de 9,77

El análisis de Glicemia residual reporta un rango mínimo de 29,07 mg/dl y un máximo de 53,19mg/dl (Figura 3).

Figura 3. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

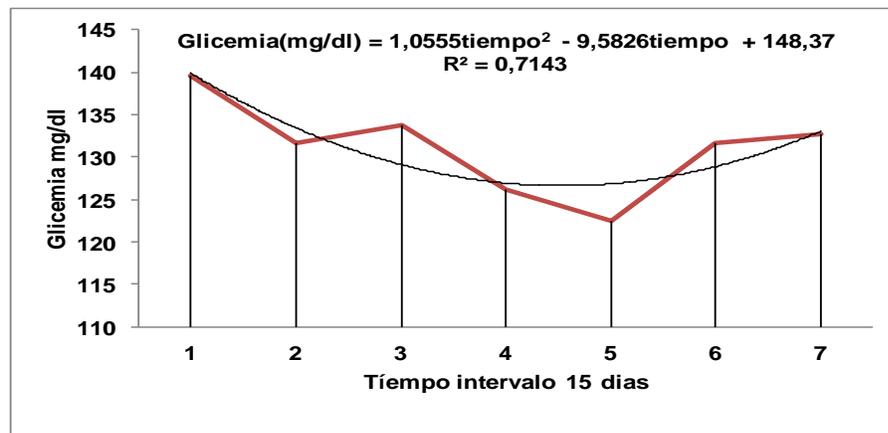


Elaborado por: Daniel Saltos

4.2.4 Modelo Estadístico de Glicemia en ayunas en relación al tiempo luego de la administración de Lupinus Mutabilis.

Pese a no existir diferencia significativa del nivel de Glicemia en ayunas con relación al tiempo el modelo estadístico polinómico encontrado indica que existe una disminución de los niveles de Glicemia con relación al tiempo, pues por cada unidad de tiempo existe una disminución de 1,0555 mg/dl de Glicemia con un coeficiente de correlación de 0,7143 (Figura 4), por lo que luego de evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa en ayunas tras la administración de Lupinus Mutabilis se comprueba la hipótesis de que la administración oral de Lupinus Mutabilis reduce los niveles de Glicemia en pacientes diabéticos.

Figura 4. Modelo Estadístico de Glicemia en Ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



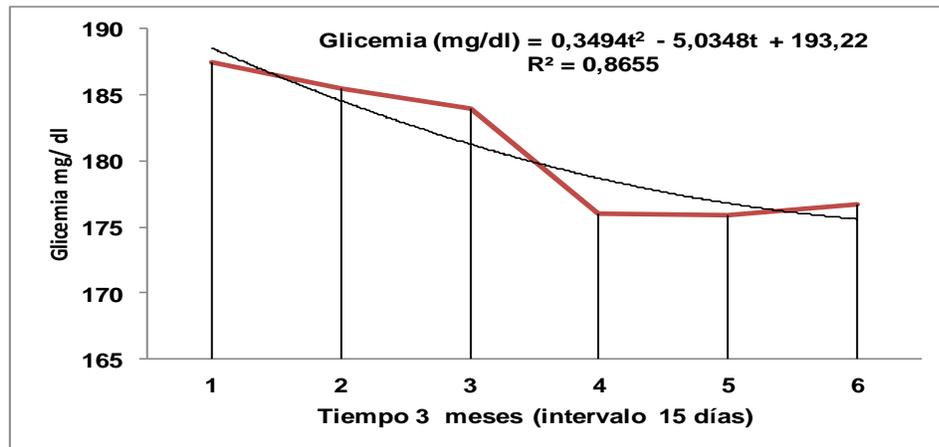
Elaborado por: Daniel Saltos

4.2.5 Modelo Estadístico de Glicemia Posprandial en relación al tiempo.

El análisis de varianza realizado determinó que no existe diferencia significativa en el contenido de Glicemia Posprandial en relación al tiempo, sin embargo el modelo estadístico polinómico encontrado determina una disminución de los niveles de Glicemia, pues por cada unidad de tiempo existe una disminución de 0,3494 mg/dl con un coeficiente de correlación

de 0,8655 (Figura 5), por lo que luego de **evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa posprandial tras la administración de Lupinus Mutabilis se comprueba la hipótesis de que** La administración oral de Lupinus Mutabilis reduce los niveles de glicemia posprandial en pacientes diabéticos.

Figura 5. Modelo Estadístico de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

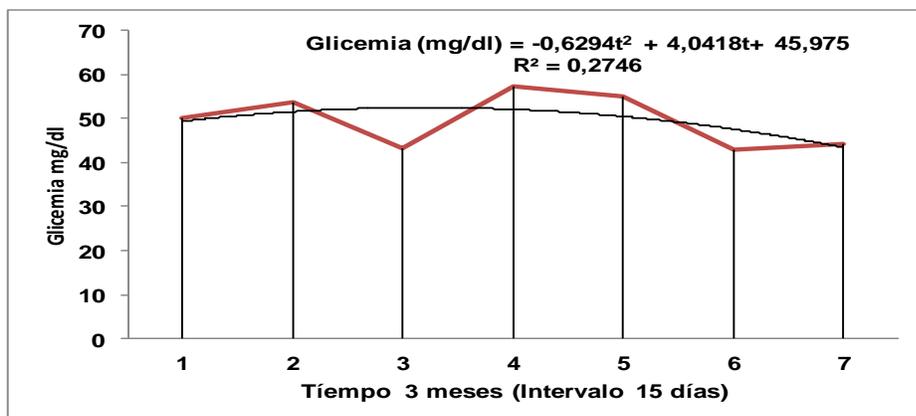


Elaborado por: Daniel Saltos

4.2.6 Modelo Estadístico de Glicemia Residual en relación al tiempo.

El modelo estadístico polinómico determina una tendencia a disminuir el nivel de Glicemia residual con relación al tiempo con un coeficiente de correlación de 0,2746 (Figura 6).

Figura 6. Modelo Estadístico de Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

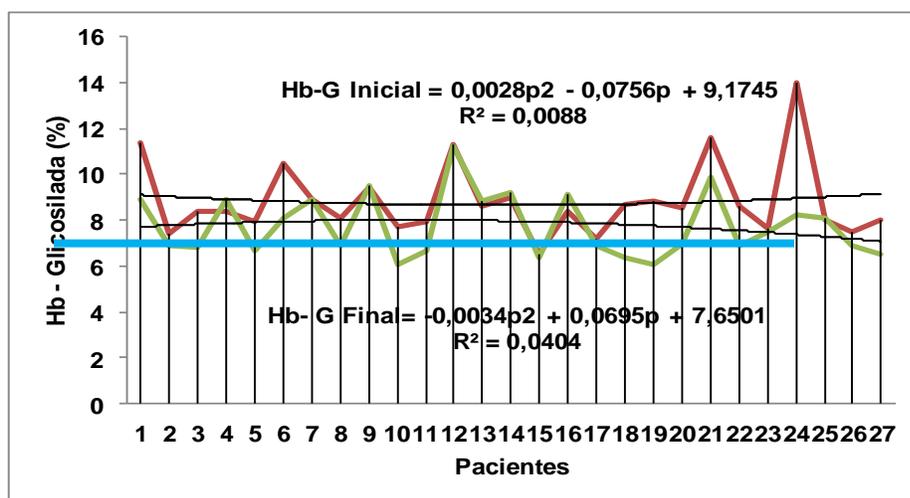


Elaborado por: Daniel Saltos

4.2.7 ANALISIS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA A1c

La hemoglobina glicosilada es una heteroproteína de la sangre, que resulta de la unión de la hemoglobina con carbohidratos libres como la glucosa, cuando la glucosa ingresa al organismo y se adhiere a los glóbulos rojos se dice que la hemoglobina se encuentra glicosilada, para una persona diabética el valor de hemoglobina normal debe estar por debajo del 7%, este valor de hemoglobina se correlaciona de una manera directa con los valores de glicemia, en la investigación realizada se observa que existe una relación directa entre el nivel de Glicemia y la Hemoglobina Glicosilada al inicio y final de la investigación, así el 100% de pacientes presentan niveles de Hb-Glicosilada A1c superiores al 7% al inicio de la investigación, sin embargo al final de la investigación el 44,4% (12 pacientes) presentan niveles inferiores al 7% de Hb . Glicosilada A1c (Figura 8) con un coeficiente de correlación inicial de 0,0088 y coeficiente de correlación final de 0,0404, por lo que el tratamiento con Lupinus Mutabilis sobre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c fue positivo con relación al tiempo, comprobándose que la administración oral de Lupinus Mutabilis reduce los niveles de glicemia en pacientes diabéticos.

Figura 7. Hemoglobina Glicosilada A1c en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

- HB-Glicosilada Inicial
- HB – Glicosilada Final
- Nivel normal de Hemoglobina – Glicosilada (7%)

4.3 RESULTADOS PLACEBO (SOYA)

4.3.1 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA EN AYUNAS TRAS LA ADMINISTRACION DE SOYA

Tabla No11. Análisis de Varianza de Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

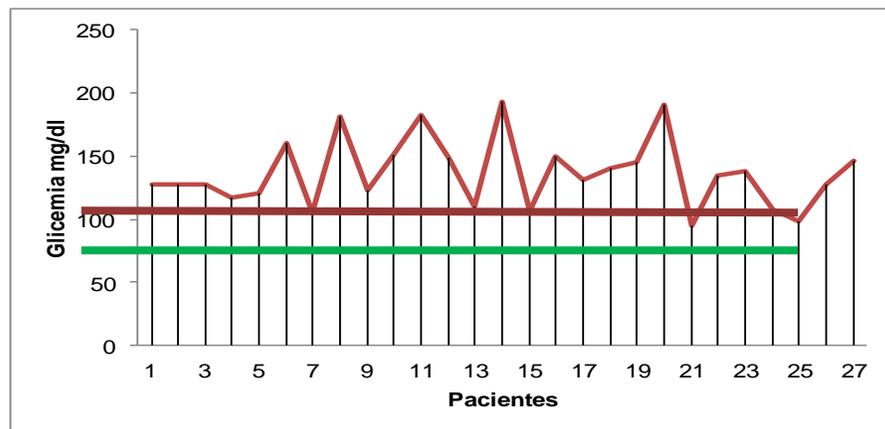
F.V	SC	GL	CM	F	F0.05	F0.01
Total	191044,55	188				
Glicemia (tiemp	3169,55545	6	528,2592	0,5117	2,1487	2,9025
Error	187874,994	182	1032,2802			

Elaborado por: Daniel Saltos

El análisis de varianza de Glicemia en ayunas con relación al tiempo de pacientes que se les administró el placebo (soya) vía oral demuestra que no existe diferencia significativa en el nivel de Glicemia en los pacientes sometidos a este tratamiento así lo confirma el Tabla 11, el valor promedio es de 136,46 con una desviación estándar de 27,26.

La ALAD determina como niveles normales de Glicemia 70mg/dl a 100mg/dl, sin embargo se puede observar que el 11,1% de pacientes sometidos al tratamiento con extracto de soya vía oral presentan niveles normales de Glicemia en tanto que en el 88,9% de pacientes los niveles de Glicemia están fuera del nivel considerado como normal (Figura 8).

Figura 8 Glicemia en ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

-  70 mg/dl Asociación Latinoamericana de Diabetes
-  100 mg/dl Asociación Latinoamericana de Diabetes

4.3.2 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA POSPRANDIAL

Tabla No12. Análisis de Varianza de Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

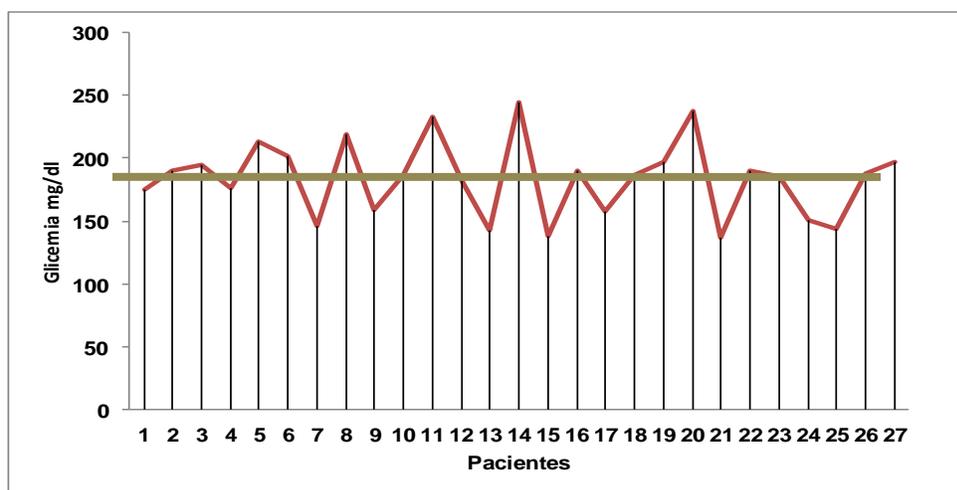
FV	SC	GL	CM	F	F0.05	F0.01
Total	252655,711	188				
Glicemia (tiempo)	4180,66794	6	696,7780	0,5104	2,1487	2,9025
Error	248475,043	182	1365,2475			

Elaborado por: Daniel Saltos

Al realizar el análisis de varianza del nivel de Glicemia Posprandial en el tiempo en pacientes sometidos al tratamiento vía oral con extracto de soya con el fin de reducir el nivel de glicemia se encuentra que no existe diferencia significativa en el nivel de glicemia posprandial con relación al tiempo de los pacientes sometidos a este tratamiento, el promedio es de 183,33 con una desviación estándar de 30,09.

A pesar de que no existe diferencia significativa en el contenido de Glicemia posprandial de los pacientes que acuden al Club de diabéticos del Hospital Docente Ambato con relación al tiempo, se puede observar en la Figura 9 que en el 37,03% (10 pacientes) los niveles de Glicemia se encuentran dentro de los niveles determinados por la Asociación Latinoamericana de Diabetes menor a 180mg/dl, demostrándose que existe una disminución de los niveles de Glicemia posprandial en relación al tiempo.

Figura 9. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

— 180mg/dl Asociación Latinoamericana de Diabetes

4.3.3 ANALISIS CON RELACION AL TIEMPO DE GLICEMIA RESIDUAL TRAS LA ADMINISTRACION DE EXTRACTO DE SOYA

Tabla No13. Análisis de Varianza de Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

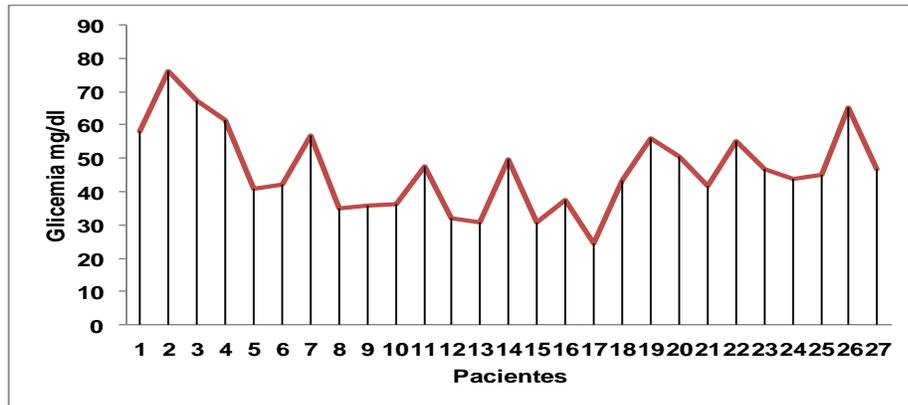
FV	SC	GL	CM	F	F0.05	F0.01
Total	61755,6087	188				
Glicemia (tiempo)	4082,3316	6	680,3886	2,1471	2,1487	2,9025
Error	57673,277	182	316,8861			

Elaborado por: Daniel Saltos

La Tabla No13 reporta el análisis de varianza de Glicemia residual en pacientes con Diabetes Mellitus y en el mismo se encuentra que no existe diferencia significativa del nivel de Glicemia residual en los pacientes con relación al tiempo.

La Figura 10 representa La determinación de Glicemia Residual en los pacientes sometidos al tratamiento con extracto de soya vía oral.

Figura 10. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de Diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

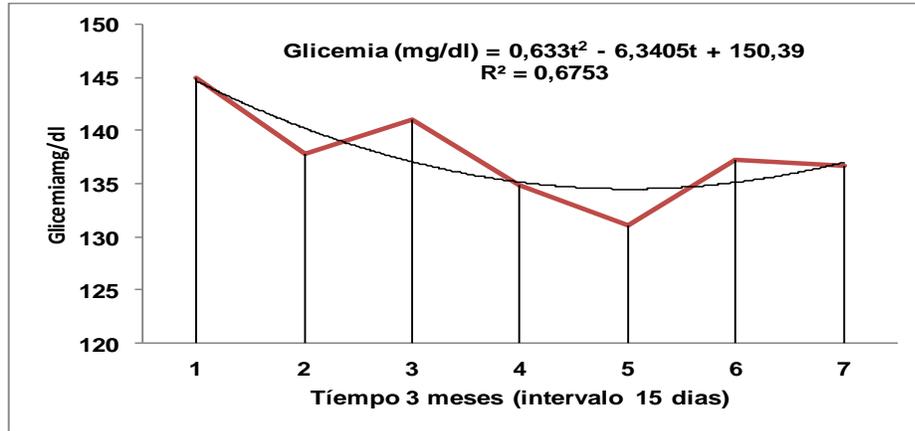


Elaborado por: Daniel Saltos

4.3.4 Modelo Estadístico de Glicemia en ayunas en relación al tiempo.

En la investigación efectuada el análisis de varianza determina que no existe diferencia significativa de los niveles de Glicemia en los pacientes investigados con relación al tiempo, sin embargo luego de determinar los promedios de Glicemia considerando a todos los pacientes durante 3 meses de investigación se establece un modelo estadístico polinómico (Figura 11), en el mismo se observa que existe una disminución de los niveles de Glicemia respecto al tiempo considerando que por cada unidad de tiempo existe una disminución del nivel de Glicemia de 0,633 mg/dl con un coeficiente de correlación de 0,6753, por lo que luego de evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa en ayunas tras la administración de soya se determina que la soya disminuye en cierta medida los niveles de glicemia pero no de manera estadísticamente significativa.

Figura 11. Glicemia en Ayunas en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

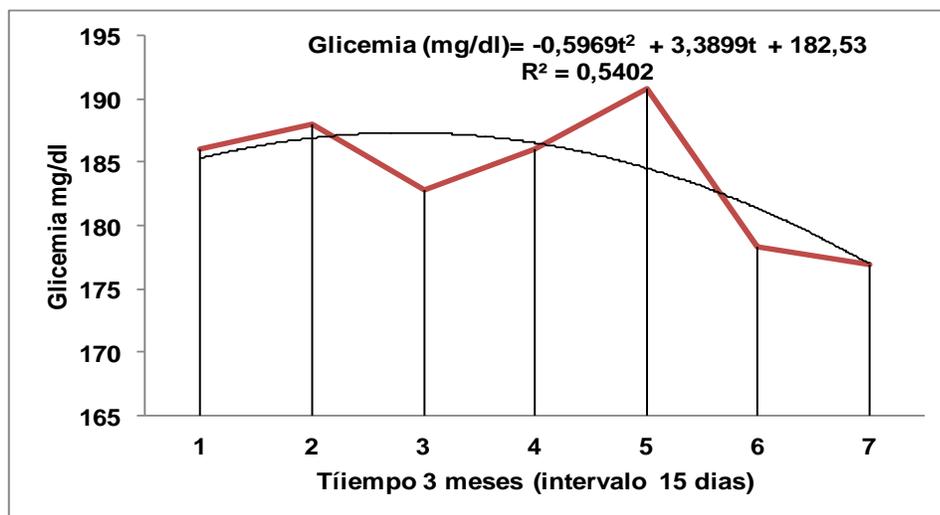


Elaborado por: Daniel Saltos

4.3.5 Glicemia Posprandial

Pese a no existir diferencia significativa en los niveles de Glicemia Posprandial en relación con el tiempo según lo demuestra el análisis de varianza realizado, el modelo estadístico para Glicemia Posprandial (Figura 12) demuestra una tendencia polinómica, en la que se observa que existe una disminución de los niveles de Glicemia con relación al tiempo y por cada unidad de tiempo existe una disminución de 0,5969 mg/ dl con un coeficiente de correlación de 0,5402; luego de evaluar el efecto regulador por medio de análisis sanguíneo de glucosa posprandial tras la administración de soya se comprueba la hipótesis de que La administración oral de soya reduce los niveles de glicemia en pacientes diabéticos.

Figura 12. Glicemia Posprandial en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato

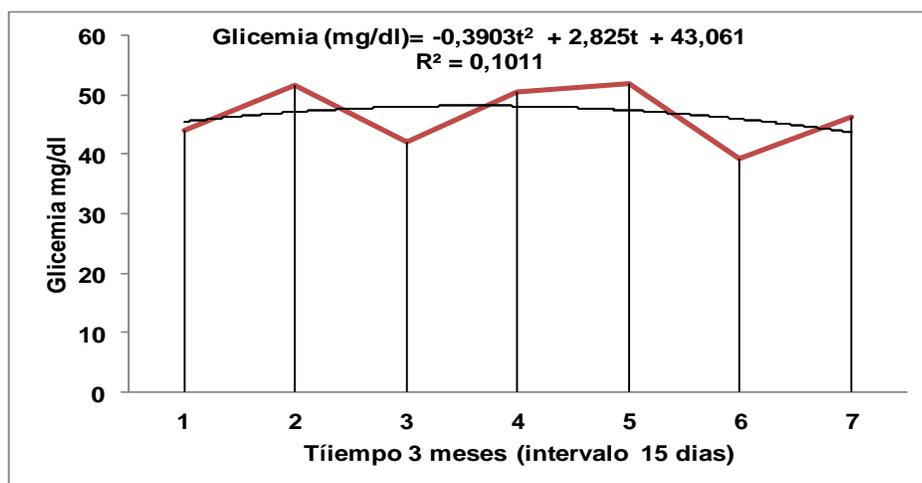


Elaborador por: Saltos, D (2014)

4.3.6 Glicemia Residual.

La Figura 13 que corresponde al análisis de Glicemia residual determina un modelo estadístico polinómico decreciente, lo que significa que por cada unidad de tiempo hay una disminución de 0,3903 mg/dl de Glicemia residual con un coeficiente de correlación de 0,1011.

Figura 13. Glicemia Residual en Pacientes con Diabetes Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



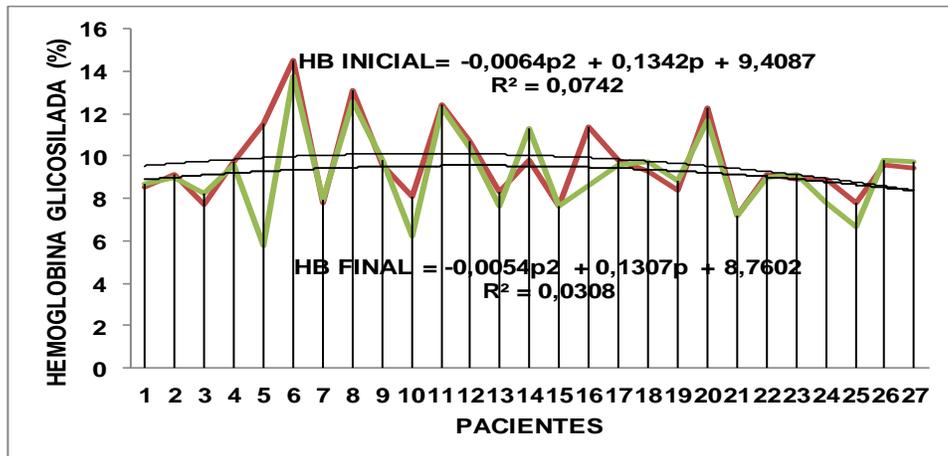
Elaborado por: Daniel Saltos

4.3.7 ANALISIS DE HEMOGLOBINA GLICOSILADA A1c

Existe una relación directa entre los niveles de Hemoglobina Glicosilada y Glicemia, es decir al incrementarse los valores de Glicemia existirá mayor incremento de Hemoglobina y viceversa, para una persona diabética los valores normales de Hemoglobina son inferiores al 7%, la Figura 14 demuestra una disminución de los niveles de hemoglobina glicosilada luego de haber transcurrido los tres meses de tratamiento con extracto de soya vía oral, el modelo estadístico polinómico encontrado así lo demuestra con un coeficiente de correlación al inicio de 0,0742 y coeficiente de correlación final de 0,0308, demostrándose que el tratamiento con soya sobre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c no tuvo efecto estadístico significativo con relación al tiempo, comprobándose de esta forma mayor efecto con el principio activo del este estudio el Lupinus Mutabilis.

Figura 14. Hemoglobina Glicosilada en Pacientes con Diabetes

Mellitus que acuden al Club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato



Elaborado por: Daniel Saltos

p= Paciente

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. CONCLUSIONES.

Realizada la investigación se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- Debido a la necesidad de crear terapias alternas y coadyuvantes, que ofrezcan más beneficios, menores efectos adversos y de menor precio para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 en nuestro país, se desarrolló la idea de emplear recursos naturales de fácil acceso para nuestra población.
- Al inicio del estudio ningún paciente de los dos grupos de trabajo, se encontraba con un control glicémico adecuado.
- Respondiendo a la pregunta formulada en nuestro estudio si existe efecto sobre los niveles de glucosa tras la administración oral de *Lupinus Mutabilis*, se encontraron resultados positivos obteniendo disminución de los valores de glicemia y hemoglobina glicosilada con respecto al tiempo, tras 12 semanas de estudio.
- El análisis de varianza demuestra que no existe diferencia significativa de los niveles de glicemia con relación al tiempo, sin embargo al establecer un modelo estadístico polinómico demuestra que existe una reducción de los niveles de glicemia en ayunas con relación al tiempo.
- Igualmente el análisis de varianza con respecto la glicemia posprandial demuestra que no existe diferencia significativa en los valores de glicemia en relación con el tiempo.

- El análisis de varianza de Glicemia residual en pacientes con Diabetes indica que existe diferencia altamente significativa, lo mismo indica el modelo estadístico polinómico que determina una tendencia a disminuir el nivel de Glicemia residual con relación al tiempo
- En el estudio se observa una relación directa entre el nivel de Glicemia y la Hemoglobina Glicosilada al inicio y final de la investigación, así el total de pacientes presentaron niveles de Hb-Glicosilada A1c superiores al 7% al inicio de la investigación, sin embargo al final de la investigación el 44,4% de pacientes, presentan niveles inferiores al 7% de Hb Glicosilada A1c, por lo que el tratamiento con Lupinus Mutabilis sobre los niveles de hemoglobina glicosilada A1c fue positivo con relación al tiempo.
- En el grupo control que recibió como placebo soya se obtuvo una disminución de los niveles de glicemia no significativa estadísticamente por lo que esto nos ayuda a determinar un mayor efecto sobre los niveles de glicemia en el grupo que recibió Lupinus Mutabilis
- Durante el estudio los pacientes que recibieron Lupinus Mutabilis al igual que los pacientes del grupo control no refirieron efectos adversos.
- Los resultados de esta investigación servirán de base para el diseño de nuevos estudios en un mayor número de pacientes y durante más tiempo.

5.2 RECOMENDACIONES

- El consumo de *Lupinus Mutabilis* crudo sin supervisión médica debe ser evadido para evitar los efectos adversos, que frecuentemente se presentan.
- Se deben realizar estudios con un mayor tiempo de aplicación del tratamiento para obtener resultados mayormente perceptibles con respecto a la disminución de los niveles de glicemia.
- Se requieren estudios adicionales para determinar si dosis mayores de *Lupinus Mutabilis* reducen significativamente los valores de glicemia; o si son suficientes para reemplazar el tratamiento antidiabético oral.
- Solicitar a la dirección hospitalaria el procesamiento del medicamento para su posterior administración como coadyuvante en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Poner en conocimiento de cada paciente que *Lupinus Mutabilis* tiene efectos beneficiosos sobre la Diabetes Mellitus tipo 2.
- Es recomendable evaluar a posteriori el efecto de *Lupinus Mutabilis*, con un tamaño de muestra mayor, y en mayor tiempo para discernir otros efectos del fármaco.

CAPÍTULO VI

PROPUESTA

6.1. DATOS INFORMATIVOS

6.1.1.TEMA:

Realización de un nuevo estudio que evalúe el efecto a largo plazo de Lupinus Mutabilis sobre los niveles de glicemia como coadyuvante en el tratamiento antidiabético oral de la Diabetes Mellitus tipo 2 de los pacientes que son tratados en consulta externa del Hospital Provincial Docente Ambato.

6.1.2. INSTITUCIÓN EJECUTORA

- Hospital Regional Docente de Ambato.
- Área de Medicina Interna
- Universidad Técnica de Ambato.

6.1.3.BENEFICIARIOS:

Directos:

Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que reciben como tratamiento antidiabéticos orales.

6.1.4.UBICACIÓN

Hospital Regional Docente de Ambato.

6.1.5.TIEMPO ESTIMADO PARA LA EJECUCIÓN

Posterior a la defensa de la investigación, se pretende ejecutar la propuesta, dando conocimiento de la investigación al Director del Hospital Provincial Docente Ambato, sobre los resultados de la investigación y propuesta, para ejecutarla, realizando la socialización de la misma al personal médico tratante de medicina interna para que este equipo sea el responsable de la ejecución de la propuesta con la administración de Lupinus Mutabilis y continuar con su seguimiento realizando exámenes de glicemia cada mes y de forma permanente.

6.1.6.EQUIPO TÉCNICO RESPONSABLE:

Personal Médico del HPDA

Laboratorio farmacéutico

Investigador

6.2 ANTECEDENTES DE LA PROPUESTA.

La Diabetes Mellitus tipo 2 se ha convertido en un problema mundial de salud debido a que es una patología que sin un control adecuado llega a producir la muerte de las personas que la padecen.

Debido al conocimiento actual acerca de los efectos de Lupinus Mutabilis basado en estudios previos, nació el interés por conocer el efecto de este compuesto sobre los niveles de glicemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, y según los resultados obtenidos y la revisión de literatura actual sobre el tema, proponer la realización de un nuevo estudio con un mayor número de pacientes y en un mayor tiempo adicionando Lupinus Mutabilis como coadyuvante en el tratamiento antidiabético oral.

La propuesta se plantea también luego de haber realizado una exhaustiva búsqueda de anteriores investigaciones realizadas en animales, individuos sanos y con Diabetes Mellitus, realizados en distintos periodos de tiempo pero ninguno con las características de este estudio.

6.3 JUSTIFICACIÓN.

La presente propuesta de investigación se justifica por que pretende encontrar resultados que sean estadísticamente favorables con respecto a la disminución de los niveles de glicemia y a futuro mejorar la calidad de tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Hospital Provincial Docente Ambato.

Ya que en este y en estudios previos realizados con Lupinusmutabilis se obtuvo resultados beneficiosos respecto a la disminución de los niveles de glicemia, es fundamental implementar indicadores que nos permitirán controlar la adecuada utilización del fármaco y a la vez proporcionar a la población los medios necesarios para la distribución del fármaco y ejercer un mayor control sobre el tratamiento a través de exámenes periódicos para determinar el efecto a largo plazo de Lupinus Mutabilis.

Además la presente propuesta permitirá tener un seguimiento continuo de los pacientes a los que se administre el fármaco, de forma periódica, con el control de glicemia y hemoglobina glicosilada, además de efectos adversos del fármaco.

6.4 OBJETIVOS.

6.4.1. Objetivo General.

Realizar un nuevo estudio para determinar el efecto a largo plazo y en un mayor número de pacientes de Lupinus Mutabilis como coadyuvante en el tratamiento antidiabético oral

6.4.1 Objetivos Específicos

- Diseñar una estrategia de capacitación y difusión del tema en el personal y pacientes del Hospital Provincial Docente Ambato.

- Procesar Lupinus Mutabilis en un laboratorio farmacéutico.

- Diseñar nuevas investigaciones a futuro para conocer la respuesta de Lupinus Mutabilis en diferentes dosis y como sustituto en el tratamiento antidiabético oral.

6.5. ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD.

La presente propuesta es factible desde el punto de vista científico, por cuanto se dispone de estudios similares que sirven de sustento para la realización de este proyecto.

Además existe interés por parte del personal médico y de la población por conocer terapias alternativas y complementarias que ayuden a tener mejores controles de la Diabetes Mellitus tipo 2.

Desde el punto de vista económico, el procesamiento de Lupinus Mutabilis resulta posible realizarlo ya que resulta una terapia complementaria a bajo costo, al igual que los exámenes de laboratorio periódicos se los puede realizar en el laboratorio del HPDA.

6.6. FUNDAMENTACIÓN.

Lupinus Mutabilis es una leguminosa oriunda de los Andes Sudamericanos, con numerosas propiedades medicinales entre ellas la disminución de los niveles de glicemia según lo reportan estudios relacionados.

Lupinus Mutabilis presenta actividad reguladora sobre los niveles plasmáticos de glicemia ya que causa un efecto secretagogo de insulina lo cual es debido a la presencia de saponinas principalmente L. oreophilus y L. angustifolius, además el lupino y la esparteína incrementan la liberación de insulina. En este efecto está implicada una disminución de la permeabilidad del potasio de las células beta.

En diabéticos tipo 2 la esparteína estimula la secreción de las células beta produciendo una caída en los niveles plasmáticos de glucosa.

El efecto de los alcaloides bde lupino tales como la lupanina, 13-alfa-OH lupanina y 17-oxo-lupanina, determinan un incremento en la liberación de insulina inducida por glucosa. La intensidad del efecto depende de la concentración de glucosa en el medio y se debe al bloqueo de canales de K sensibles a ATP en las células Beta.

6.7. PLAN OPERATIVO

Fases	Actividades	Metas	Objetivos	Indicaciones	Responsables	Tiempo
Planeación	Revisión bibliográfica. Diseño Presentación de propuesta a autoridades.	Conocer la Bibliografía sobre el tema de investigación. Verificar la posibilidad de ejecución de propuesta.	Capacitación al personal médico. Difusión del tema a los pacientes.	Basarse en esta y otras investigaciones relacionadas	Investigador	2 meses
Ejecución	Socialización de la propuesta.	Exposición de resultados de la investigación a todo el servicio de Medicina Interna	Procesamiento de Lupinus Mutabilis en un laboratorio farmacéutico.	Vigilar la ejecución por parte del personal médico	Jefe del Servicio de Medicina Interna	2 meses

Evaluación	Llevar registro de todos los pacientes a partir de la entrega de Lupinus Mutabilis.	Disminución de los niveles de glicemia en los pacientes diabéticos	Conocer los resultados que se dan con la ejecución de la propuesta	Evaluación mensual de glicemia en ayunas y posprandial. Evaluación trimestral de hemoglobina glicosilada	Personal médico del Área de Medicina Interna	De forma continua y permanente mensual
-------------------	---	--	--	---	--	--

Elaborado por: Saltos D.

6.8. ADMINISTRACIÓN.

Esta propuesta sería implantada en el servicio de Consulta Externa de Medicina Interna del HPDA en el presente año.



6.9. PREVISIÓN DE LA EVALUACIÓN.

La realizará el jefe del Servicio de Medicina Interna, quien recibirá un informe mensual en el que conste el grado de adhesión de los pacientes al tratamiento, los resultados de exámenes de laboratorio de glicemias mensuales y hemoglobina glicosilada; para de esta manera evaluar la propuesta y aplicación de la misma de forma continua y permanente.

MATERIALES DE REFERENCIA

BIBLIOGRAFÍA:

1. Asamblea Nacional. Constitución de la República del Ecuador. 2008: 1 – 80.
2. ChiaraMagni C, Fabio Sessa F, Elena Accardo E, Marco Vanoni M, Paolo Morazzoni P, AlessioScarafoni A et al. Conglutin, a lupin seed protein, binds insulin in vitro and reduces plasma glucose levels of hyperglycemic rats. ReviewArticle J NutrBiochem 2004, 15 (11): 646-650.
3. Bobkiewicz-Kozłowska T, Dworacka M, Kuczyski S, Abramczyk M, Kolano R, Wysocka W, GarciaLopez PM, Winiarska H. Hypoglycaemiceffect of quinolizidinealkaloids—lupanine and 2-thionosparteine on non-diabetic and streptozotocininduceddiabeticrats. Eur J Pharmacol2007; 565 (1-3): 240-4.
4. García López PM, de la Mora PG, Wysocka W, Maiztegui B, Alzugaray ME, Del Zotto H et al. Alcaloides de la especie de Lupinus y sus efectos sobre la secreción pancreática de insulina..Eur J Farmacol 2004; 504 (1-2): 139-42.
5. Hatzold T, Elmadfa I, Gross R, Wink M, Hartmann T, and Witte L. Quinolizidine alkaloids in seeds of Lupinusmutabilis. J Agric Food Chem2003; 31 (5): 934-8.
6. 12. Jarrín P. Caracterización y tratamiento del agua del desamargado del chocho (LupinusmutabilisSweet) proveniente de la planta piloto de la Estación de Santa Catalina [dissertation]. INIAP; 2003.
7. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek E, Yaz C. Homeostasis Model Assessment Is More Reliable Than the Fasting Glucose/Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for Assessing Insulin Resistance Among Obese Children and Adolescents. Pediatrics 2004; 115 (4): e500-3.
8. Kolman P, Pica A, Carvou N, Boyde A, Cockcroft S, Loesch A et al. Insulin uptake across the luminal membrane of the rat proximal tubule in vivo and in vitro. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296 (5): F1227-37.
9. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia.1985; 28 (7): 412-9.

10. Paolisso G, Sgambato S, Passariello N, Pizza G, Torella R, Tesauro P et al. Plasma glucose lowering effect of sparteinesulphate infusion in non-insulin dependent (type 2) diabetic subjects. *Eur J ClinPharmacol* 2008; 34 (3): 227-32.
11. Pearson ER. “Efectos metabólicos de *Lepidiummeyerii* Walpers, “MACA” y *Lupinusmutabilis* Sweet, “CHOCHO” en ratas” El *Lepidiummeyerii*, “Maca” y el *LupinusMutabilis* S, “Chocho”, *Front Biosci* 2009; 14: 4348-62.
12. Petterson DS, Greirson BN, Allen DG, Harris DJ, Power BM, Dusci LJ et al. Disposition of lupanine and 13-hydroxylupanine in man. *Xenobiotica* 1994; 24 (9): 933-41.
13. Relling MV. Polymorphic drug metabolism. *Clin Pharm* 1989; 8 (12): 852-63.
14. Sgambato S, Paolisso G, Passariello N, Varricchio M, D’Onofrio F. Effect of sparteinesulphate upon basal and nutrient-induced insulin and glucagon secretion in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32 (5): 477-80.
15. Smyth S, Heron A. Diabetes y obesidad: las dos epidemias.. *NatMed* 2012; 12 (1): 75-80.
16. Von Baer, D, Reimerdes, E. and Feldheim, W. (2009). Methodenzur Bestimmung der Chinolizidin-Alkaloid In: *Lupinusmutabilis*. I. Schnellmethoden. *Z. Lebensm. Unters, Forsch*, 169, 27-31.
17. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27 (6): 1487-95.
18. 2. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologia y consecuencias económicas de las epidemias globales de obesidad y diabetes. *NatMed* 2012; 12 (1): 62-66.
19. Yopez R, Carrasco F, Baldeón ME. Prevalencia de sobrepeso and obesidad en Adultos ecuatorianos en el {area urbana. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58 (2): 139-143.

LINKOGRAFÍA:

20. ALAD, guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, publicado en el 2010, disponible en <http://www.alad-latinoamerica.org/phocadownload/guias%20alad.pdf>.

21. INEC [database on the internet]. Anuario de Nacimientos y Defunciones 2009. [cited 2010 Sept 20]. Available from: http://www.inec.gov.ec/web/guest/publicaciones/anuarios/inv_soc/nac_def.

22. Barcelo Alberto, La diabetes en las Américas, Publicado en el 2009, disponible en: <http://www.sanofi.com.ec/l/ec/sp/layout.jsp?scat=EE0EEA37-6816-4C8F-9541-DDBA61BC537B>.

23. Australia New Zealand Food Authority. Lupin Alkaloids In Food A Toxicological Review And Risk Assessment Technical Report Series No. 3. 2001 November [cited 2010 September 29]. disponible en: http://www.foodstandards.gov.au/_src_files/TR3.pdf.

24. Caicedo, C. Peralta, E. 2000. Zonificación Potencial, Sistemas de producción y procesamiento artesanal del chocho (*Lupinus mutabilis* Swet) en Ecuador. Boletín Técnico N° 89. Programa Nacional de leguminosas. Estación experimental Santa Catalina. INIAP. Quito, Ecuador. 38p. disponible en: <http://www.iniap-ecuador.gov.ec/leguminosa-lupinu27-36pdf>.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASE DE DATOS UTA:

1. **SCIELO:** Sgambato S, Paolisso G, Passariello N, Varricchio M, D'Onofrio F. Effect of sparteinesulphate upon basal and nutrient-induced insulin and glucagon secretion in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32 (5): 477-80.
2. **SCIELO:** Jarrín P. Caracterización y tratamiento del agua del desamargado del chocho (*Lupinus mutabilis* Sweet) proveniente de la planta piloto de la Estación de Santa Catalina [dissertation]. INIAP; 2003.

3. **SCIELO:** Von Baer, D, Reimerdes, E. and Feldheim, W. (2009). MethodenzurBestimmung der Chinolizidin-Alkaloid In: Lupinusmutabilis. I. Schnellmethoden. Z. Lebensm. Unters, Forsch, 169, 27-31.
4. **BVS:**Yopez R, Carrasco F, Baldeón ME. Prevalencia de sobrepeso and obesidad en Adultos ecuatorianos en el área urbana. Arch LatinoamNutr 2008; 58 (2): 139-143.
5. **BVS:**Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. Diabetes Care 2004; 27 (6): 1487-95.

ANEXO 2. Consentimiento Informado

Título: “Evaluación del efecto regulador de *Lupinus Mutabilis* (chocho) sobre los niveles de glucosa en pacientes del club de diabéticos del Hospital Provincial Docente Ambato”

Introducción

A través de este documento queremos hacerle una invitación a participar voluntariamente en un estudio de investigación clínica. Tiene como **objetivo evaluar el efecto del chocho sobre los niveles de azúcar en la sangre.**

Antes de que usted acepte participar en este estudio, se le presenta este documento de nombre “Consentimiento Informado”, que tiene como objetivo comunicarle de los posibles riesgos y beneficios para que usted pueda tomar una decisión informada.

El consentimiento informado le proporciona información sobre el estudio al que se le está invitando a participar, por ello es de suma importancia que lo lea cuidadosamente antes de tomar alguna decisión y si usted lo desea, puede comentarlo con quien desee (un amigo, un familiar de confianza, etc.) Si usted tiene preguntas puede hacerlas directamente a su médico tratante o al personal del estudio quienes le ayudarán a resolver cualquier inquietud.

Una vez que tenga conocimiento sobre el estudio y los procedimientos que se llevarán a cabo, se le pedirá que firme esta forma para poder participar en el estudio. Su decisión de que es voluntaria, lo que significa que usted es totalmente libre de ingresar a o no en el estudio. Podrá retirar su consentimiento en cualquier momento y sin tener que explicar las razones sin que esto signifique una disminución en la calidad de la atención médica que se le provea, ni deteriorará la relación con su médico.

Propósito del Estudio

Tiene como objetivo evaluar el efecto beneficioso del chocho sobre los valores de azúcar en la sangre. Se le ha pedido que participe en este estudio porque usted tiene un diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

¿Cuántos pacientes participaran en el Estudio?

Todos los pacientes que acuden al Club de Diabéticos

¿Cuánto Durara la Participación?

Tendrá una duración de 3 meses.

¿Qué sucederá durante el estudio de Investigación?

Después de firmar el consentimiento informado se verificara que usted cumpla con todos los Criterios de Inclusión que son:

Criterios de inclusión

- Pacientes que acuden al Club de Diabéticos del HPDA.
- Pacientes con diagnóstico confirmado de Diabetes Mellitus tipo 2.
- Pacientes que reciban como tratamiento hipoglicemiantes orales.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes de ambos sexos.
- Consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Renal Crónica y otras comorbilidades.

Procedimientos del Estudio

- Se extraerá muestras de sangre cada 2 semanas por 2 ocasiones el mismo día por un total de 12 semanas.

Responsabilidades del Paciente

- Proporcionar información acerca de su salud durante el estudio, especialmente cualquier evento adverso/cambios benéficos.
- Reportar todos los síntomas independientemente de que estén relacionados o no con el estudio
- Reportar cualquier medicamento agregado o cambios a sus medicamentos durante el estudio.

- Seguir las instrucciones del investigador respecto al medicamento y procedimientos del estudio

Beneficios

- Disminuir sus niveles de azúcar en la sangre.
- Mejor control de la diabetes
- Desarrollo de un medicamento eficaz para la diabetes a bajo costo.
- Disminuir la dosis del medicamento antidiabético oral.

Riesgos

Existe un mínimo riesgo de presentar niveles bajos de azúcar en la sangre.

Compensación por lesiones

Si usted experimenta una lesión relacionado con la investigación, se le proporcionará tratamiento médico de emergencia sin costo para usted. Esto aplica desde el momento que usted acepta participar en el estudio firmando el presente documento, hasta el momento en que termine su participación en el proyecto o usted retire su consentimiento.

De ninguna manera el firmar esta forma de consentimiento anula sus derechos legales ni libera a los investigadores, o instituciones participantes de su responsabilidad legal y profesional.

¿Participar en el estudio es voluntario?

Si. Participar en este estudio de investigación es decisión de usted. Usted puede decidir no participar o cambiar de opinión y después retirarse (abandonar). No habrá ninguna penalidad y usted no perderá ningún beneficio que reciba ahora o que tenga derecho a recibir.

Le diremos si tenemos información nueva que pueda hacerlo cambiar de opinión acerca de su participación en este estudio de investigación. Si usted desea salirse, deberá decirnos. Nos aseguraremos de que usted pueda terminar el estudio de la manera más segura.

El médico del estudio o el investigador del estudio pueden decidir retirarlo del estudio sin su consentimiento si:

- Usted no sigue las instrucciones del equipo del estudio;
- El médico del estudio decide que el estudio no es lo mejor para usted;
- El estudio es interrumpido por el investigador o el tutor del estudio, o el Comité de Ética del Hospital Provincial Docente Ambato, un grupo de personas que revisan la investigación para proteger sus derechos, o por una agencia regulatoria;
- Usted se embaraza, pretende embarazarse o está amamantando durante el estudio.

Si usted abandona el estudio por cualquier razón, el médico del estudio puede solicitarle que se realice algunas pruebas de fin de tratamiento por su seguridad. El médico del estudio también le puede preguntar si quiere participar en la parte de seguimiento del estudio. El médico del estudio discutirá con usted las diferentes opciones para retirarse del estudio.

Costo de la participación

No habrá ningún costo por su participación en este estudio. El medicamento en estudio, los procedimientos relacionados con el estudio y las visitas del estudio serán proporcionados sin ningún costo para usted o su compañía de seguros.

Usted será responsable por el costo de su atención médica habitual, incluidos los procedimientos y/o medicamentos no relacionados con el estudio que su médico del estudio o su médico de cabecera requieran durante el estudio como parte de su atención médica habitual.

¿Me pagarán por participar en este estudio?

No recibirá ningún pago por participar en este estudio.

Si participo en este estudio de Investigación, ¿Cómo se Protegerá mi privacidad?

Confidencialidad

Con su consentimiento, su médico familiar (médico general) será informado que usted decidió participar en este estudio de investigación.

Sus registros obtenidos mientras usted participa en este estudio, así como los registros de salud relacionados, permanecerán estrictamente confidenciales en todo momento. Sin embargo, tendrán que estar disponibles para, los miembros del Comité de Ética Independiente y las Autoridades Médicas Regulatorias.

Al firmar la forma de consentimiento, usted otorga este acceso para el estudio actual y cualquier investigación posterior que pueda llevarse a cabo utilizando esta información. Sin embargo, el Investigador del estudio tomará las medidas necesarias para proteger su información personal, y no incluirá su nombre en ningún formato, publicaciones o divulgación futura. Si se retira del estudio, no obtendremos más información personal acerca de usted, pero podremos necesitar continuar utilizando la información ya recopilada.

Usted no será identificado en ninguno de los reportes o publicaciones que resulten de este estudio.

SUS DERECHOS NO SON AFECTADOS BAJO NINGUNA LEY DE PROTECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

¿A quién podré contactar si tengo preguntas o acerca de mis derechos?

Antes de que usted firme este documento, deberá preguntar acerca de cualquier cosa que no haya entendido. El equipo del estudio responderá sus preguntas antes, durante y después del estudio. Si usted piensa que su pregunta no ha sido contestada completamente o si no entiende la respuesta, por favor continúe preguntando hasta que esté satisfecho.

Si tiene alguna preocupación o queja acerca de este estudio o sobre cómo se está realizando, por favor no dude en discutir sus preocupaciones con el investigador Daniel Saltos Barona o con el tutor de este trabajo de investigación Dr. José Guarnizo.

FIRMAS:

Marcar con una X si se cumplió con lo que se menciona.

He sido informado acerca del estudio y tuve mi primer diálogo con el médico del estudio o el personal de la investigación acerca de dicha información el (Fecha) _____.

He leído y entendido la información en este documento de consentimiento informado.

He tenido la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas fueron contestadas a mi satisfacción.

Consiento voluntariamente participar en este estudio. No renuncio a ninguno de mis derechos legales al firmar este documento de consentimiento.

Entiendo que recibiré una copia firmada y fechada de este documento.

Nombre del participante

Firma del Participante

Fecha de la firma

Elaborado por: Daniel Saltos

ANEXO 3. Fotografías



Laboratorio Químico (Qualypharm) Quito - Ecuador



Lupinus Mutabilis Molido



Lupinus Mutabilis Cápsulas



Placebo (Soya)



Pacientes participantes del club de diabéticos del HPDA



Hospital Provincial Docente Ambato