



FACULTAD DE MEDICINA

EFICACIA DE LA ADICION DE *LUPINUS MUTABILIS* SWEET AL TRATAMIENTO  
CONVENCIONAL DE METFORMINA EN EL CONTROL DE LA DIABETES  
MELLITUS TIPO 2

Trabajo de Titulación presentado en conformidad con los requisitos establecidos  
para optar por el título de Médico Cirujano.

Profesor Guía  
Dr. Manuel E. Baldeón

Autora  
Andrea Fernanda Hidalgo Flores

Año  
2015

### **DECLARACIÓN PROFESOR GUÍA**

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con la estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

---

Dr. Manuel Baldeón

MD, Ph.D, M.Sc.

CI: 170643201

### **DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE**

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se representaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

---

Andrea Fernanda Hidalgo Flores

CI: 1717718645

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco principalmente a mis padres y hermano que me han brindado su apoyo durante toda mi vida. A mis tutores que con su ayuda y guía pude llevar a cabo este proyecto y a mis amigos que en todo momento me brindaron su ayuda incondicional.

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajado a todas las personas que puedan verse beneficiadas por esta alternativa de tratamiento para la Diabetes Mellitus y debido a los beneficios adicionales que brinda este producto sea también consumido por la población en general.

## **Eficacia de la adición de *Lupinus mutabilis* Sweet al tratamiento convencional de Metformina en el control de la Diabetes Mellitus Tipo 2**

Andrea Hidalgo<sup>1</sup>, Marco Fornasini<sup>1</sup>, Luis Masabanda<sup>1</sup>, José Castro<sup>2</sup>, Elena Villacrés<sup>3</sup>, Manuel E. Baldeón<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Traslacional, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de las Américas – Quito.

<sup>2</sup>Servicio de Diabetología. Unidad Municipal de Salud Norte Patronato San José.

<sup>3</sup>Instituto Nacional Autónomo de Investigaciones Agropecuarias, INIAP. Quito-Ecuador.

**Antecedentes:** La diabetes mellitus se ha convertido en una epidemia mundial que está relacionada con la obesidad y la inactividad física. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 347 millones de pacientes con diabetes de los cuales el 90% presentan Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). En el Ecuador representa el 2,7% de la población entre los 10 a 59 años, porcentaje que aumenta hasta 15,2% en personas de 60 a 65 años.

Estudios previos demostraron que *Lupinus mutabilis* Sweet conocido como chocho en Ecuador posee un efecto hipoglucemiante en pacientes con diabetes o con disglucemia como respuesta aguda al tratamiento; Efecto que, posterior a varias investigaciones se atribuyó a la proteína  $\gamma$ -conglutina presente en la leguminosa. No existen estudios en donde se combinen alimentos biológicamente activos con fármacos hipoglucemiantes para el tratamiento de la DMT2. Es por este motivo que la presente investigación plantea comparar la eficacia de la adición de *L. mutabilis* al tratamiento convencional como una alternativa económica y saludable para el tratamiento de la DMT2.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia del tratamiento convencional con metformina a dosis completa versus el consumo

de metformina a mitad de la dosis acompañado de un tentempié de *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2.

**Método:** Consiste en un ensayo clínico controlado con cegamiento simple al evaluador. El estudio se llevó a cabo en el Patronato Municipal San José de Quito donde los pacientes fueron reclutados y evaluados durante el tiempo de estudio. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de DMT2 que presenten mal control de la enfermedad a pesar de tomar medicación hipoglucemiante. Se ingresaron un total de 81 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos de estudio. El grupo 1 (N=44) consumió metformina a dosis completa sola o con la adición de otro fármaco hipoglucemiante y el grupo 2 (N=37) consumió la mitad de la dosis de metformina que consumía durante los últimos treinta días acompañado de un tentempié basado en *L. mutabilis*. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de t apareada en las variables que presentaron distribución normal. Se realizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney en las variables con distribución no normal.

**Resultados:** Ambos grupos de estudio presentaron una mejora metabólica y un mejor control de su enfermedad de base. El grupo que consumió metformina presentó mejoría en los niveles basales de glucosa, insulina y hemoglobina glicosilada (HbA1c) luego de las doce semanas de seguimiento. Por otra parte los pacientes que consumieron *L. mutabilis* presentaron una disminución estadísticamente significativa de índice de masa corporal (IMC) junto con una reducción de la HbA1c. Se observó un discreto aumento de la tensión arterial en pacientes que consumieron *L. mutabilis*. Ambos grupos de tratamiento presentaron mejoría dentro del perfil lipídico y disminución del índice de resistencia a la insulina (HOMA). No se produjo ningún efecto adverso al consumir *L. mutabilis* a diferencia del grupo que consumió

metformina a dosis completa quienes manifestaron únicamente molestias gastrointestinales.

**Conclusión:** El tratamiento farmacológico hipoglucemiante combinado con *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2 produce una reducción importante en los valores de HbA1c además de disminuir significativamente el IMC. Adicionalmente se observó mejoría dentro del perfil lipídico y disminución del índice HOMA. En general se logró demostrar que el consumo de la mitad de la dosis de metformina acompañado de la leguminosa *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2 presenta similar eficacia en comparación al consumo de metformina a dosis completa.

**Palabras claves:** Hemoglobina glicosilada (HbA1c), *Lupinus mutabilis*, Diabetes mellitus tipo 2, Metformina.

## 1. INTRODUCCIÓN

Globalmente la diabetes mellitus se ha convertido en una epidemia mundial la cual está relacionada con la obesidad y la inactividad física. Esta patología representa una de las enfermedades con mayor impacto socio sanitario debido a su alta prevalencia, el número de complicaciones agudas y crónicas, elevada tasa de morbimortalidad y las repercusiones en la calidad de vida de quien la padece (Sicras-Mainar, Navarro-Artieda, & Ibáñez-Nolla., 2014) (El., 2002). Según datos de la Organización Mundial de Salud (OMS) existen 347 millones de pacientes con diabetes, de los cuales el 90% de los casos son de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Bode., 2013). En el Ecuador esta enfermedad crónica no transmisible representa el 2,7% de la población entre 10 a 59 años porcentaje que alcanza el 12,3% a 15,2% en personas de 60 a 65 años (Freire et al., 2013). Información del Anuario de Nacimientos y Defunciones publicado en el 2013 por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) registró 63.104 defunciones generales, entre las principales causas de muerte se ubicó a la diabetes mellitus y las enfermedades hipertensivas con 4.695 y 4.189 casos respectivamente siendo la principal causa de muerte en mujeres la diabetes y las enfermedades hipertensivas en hombres (INEC., 2014). Tomando en cuenta la distribución de la población la mayoría de casos de

diabetes mellitus se encuentran en el área urbana con 3,2% y en la zona rural con 1,6% (INEC., 2014) (Aschner et al., 2014).

La DMT2 es una enfermedad que requiere tratamiento para evitar su progresión y complicaciones (Classification., 2014). El primer paso para el tratamiento consiste en realizar cambios del estilo de vida con incremento de la actividad física y alimentación saludable lo que se ha reportado que disminuye la incidencia de diabetes en un 58% comparado con pacientes que tomaban únicamente medicación (Knowler et al., 2002). El siguiente escalón, considerando las características individuales de cada paciente es el inicio de tratamiento farmacológico, de entre todas las opciones disponibles se considera a la metformina, una biguanida que constituye el fármaco de primera elección (Nguyen., 2013) (Wulffelé, Kooy, de Zeeuw, Stehouwer, & Gansevoort., 2004).

Durante varios años en busca de alternativas de hipoglucemiantes naturales se han identificado algunos alimentos con este potencial efecto; de entre estos alimentos se encuentra el *Lupinus mutabilis* Sweet, una leguminosa andina, localizada en su mayoría en Ecuador, Perú y Bolivia (Ortega-david, Rodríguez, David, & Zamora-burbano., 2010), la cual se caracteriza por su alto valor nutritivo con una elevada concentración de proteínas (41-51%), ácidos grasos (12-24%) y fibra (11,07-10,37%) (Ortega-david, Rodríguez, David, & Zamora-burbano., 2010). En el Ecuador a *L. mutabilis* se lo conoce como chocho. Una relativa dificultad para el consumo de *L. mutabilis* es su gran contenido de alcaloides quinolizidínicos tóxicos los que le proporcionan un sabor amargo; estos alcaloides deben ser eliminados mediante lavados sucesivos para poder consumir la leguminosa (Jacobsen & Mujica., 2006) (Resta, Boschini, D'Agostina, & Arnoldi., 2008). Estudios relacionados con el consumo de *L. mutabilis* como agente hipoglucemiante han demostrado que el consumo tanto crudo como cocinado o sus alcaloides disminuyen la glucosa sanguínea en personas con diabetes mellitus (Fornasini et al., 2012) (Baldeón, Castro, Villacrés, Narváez, & Fornasini., 2012). Por otro lado, el consumo de chochos por individuos sanos no causa ninguna modificación de la concentración de

glucosa sanguínea (Fornasini et al., 2012). Actualmente se conoce que existe al menos un principio activo responsable del efecto hipoglucemiante de ciertas variedades de *L. mutabilis*, es una proteína llamada  $\gamma$ -conglutina que representa el 4-5% de todas las proteínas de la semilla (Duranti, Consonni, Magni, Sessa, & Scarafoni., 2008). Estudios experimentales en humanos y animales con disglucemia demuestran que el consumo de  $\gamma$ -conglutina reduce las concentraciones de glucosa sanguínea e insulina, efecto que es comparable a la respuesta que se obtiene con el tratamiento con metformina (Magni et al., 2004) (Lovati et al., 2012) (Bertoglio et al., 2011). Actualmente, no existen estudios que combinen el uso de fármacos hipoglucemiantes con alimentos saludables como *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2. La combinación del tratamiento farmacológico con alimentos funcionales con propiedades hipoglucemiantes podrían ser alternativas novedosas que contribuyan a disminuir los efectos colaterales de los medicamentos, disminuir la polifarmacia, y abaratar los costos en el cuidado de la DMT2 (Miccoli, Penno, & Del Prato., 2011). Con estos antecedentes, el objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia del tratamiento convencional con metformina a dosis completa versus el tratamiento con metformina a mitad de la dosis acompañado de un tentempié de *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2.

## **2. MATERIALES Y MÉTODOS**

El presente estudio fue aprobado por el comité de Bioética de la Universidad de las Américas. Cada paciente firmó un consentimiento informado luego de recibir información acerca de los beneficios y posibles efectos adversos del estudio.

### *DISEÑO DEL ESTUDIO*

Se realizó un ensayo clínico controlado con cegamiento simple del evaluador. Este estudio se llevó a cabo en la Unidad Norte del Patronato Municipal San José de Quito, donde los pacientes fueron reclutados y controlados durante el tiempo de estudio. Se realizaron dos grupos de tratamiento de los cuales el

grupo 1 consumió metformina a dosis completa de acuerdo a la instrucción del médico diabetólogo sola o con el aumento de otro fármaco hipoglucemiante y el grupo 2 consumió la mitad de la dosis de metformina que consumía en los últimos 30 días suplementado con un tentempié de *L. mutabilis* 30 minutos antes del almuerzo.

### *CRITERIOS DE PARTICIPACION*

Se incluyeron pacientes hombres y mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de DMT2 reciente o desde hace un tiempo máximo de 10 años que presentaron valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 7,5 a 10% y glucosa en ayunas menor de 180 mg/dl. Al momento del reclutamiento los pacientes debían presentar un control inadecuado de su enfermedad a pesar de tomar medicación. Se excluyeron pacientes que presentaron virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión arterial grado II, insuficiencia hepática y/o renal, enfermedades mentales severas como demencia, psicosis o esquizofrenia, historia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular (ACV), y deficiencia de vitamina B12. Pacientes con valores de glucosa mayor de 180mg/dl 2 días consecutivos durante el seguimiento fueron excluidos del estudio por razones éticas.

### *SEGUIMIENTO*

En la Tabla 1 se presentan las variables antropométricas y de laboratorio que se midieron al inicio y después de 12 semanas de seguimiento. Los participantes acudieron cada 15 días para visitas de control periódicas en las que se midió glicemia capilar, presión arterial, peso, talla y posibles reacciones adversas.

### *FUENTE DE LUPINUS Y METFORMINA*

Los pacientes de ambos grupos de estudio recibieron sus tratamientos

respectivos sin ningún costo durante cada control quincenal. *L. mutabilis* fue preparado especialmente para este estudio como un tentempié crocante, con una vida útil de 6 meses en una funda hermética. La variedad utilizada fue la sweet 450 otorgada por el Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias (INIAP); Su procedimiento exacto de preparación no puede ser expuesto en detalle ya que se encuentra en proceso de patentamiento. La metformina fue provista por el laboratorio Pharma Brand, en una presentación de 850 mg de clorhidrato de metformina en cajas de 30 comprimidos.

#### *DOSIS DE LUPINUS MUTABILIS*

Se administró 10 gramos de *L. mutabilis* cocinado y procesado en forma de un tentempié crocante. La dosis se obtuvo de estudios previos (Fornasini et al., 2012).

#### *PRESION ARTERIAL*

La medición fue tomada como se describe en Williams et al., (2009). Se utilizó el ProCare Auscultatory 100 de General Electric Medical Systems para realizar las mediciones. Se realizó una medición a cada paciente la cual fue registrada en su ficha de seguimiento.

#### *MEDIDAS ANTROPOMETRICAS*

Se utilizó una balanza estandarizada para determinar el peso y talla de cada paciente. Al momento de la medición los pacientes debían encontrarse sin zapatos y con ropa ligera (Ignacio & González., 2010).

### *INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)*

Se calculó utilizando la fórmula de Quetelet:  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$  al inicio y al final del seguimiento (Laguna et al., 2010).

### *INDICE HOMA (HOMEOSTATIC MODEL ASSESSMENT FOR INSULIN RESISTANCE)*

Se calculó por medio de la fórmula de Wallace donde la glucosa en ayunas (mg/dl) se multiplica por insulina en ayunas (mU/ml) y se divide para 405 (Tinahones, 2008).

### *MUESTRAS DE SANGRE*

Las muestras de sangre fueron recolectadas por profesionales flebotomistas en el laboratorio de la Unidad Norte del Patronato Municipal San José entre las 8 am y 10 am luego de un ayuno de aproximadamente 12 horas. Las muestras fueron centrifugas dentro de las 2 siguientes horas de su obtención y procesadas inmediatamente. Las concentraciones séricas de HbA1c, glucosa, perfil lipídico, enzimas hepáticas y fosfatasa alcalina por medio de espectrofotometría (Roche – Diagnostics) utilizando un equipo Hitachi Roche – 917 (full-automated analyzer system). La insulina sérica se midió con un ensayo de electro-quimo-luminiscencia (Roche/Hitachi, Quito-Ecuador).

### *ANALISIS ESTADISTICO*

La muestra inicial se calculó con los siguientes parámetros: a.-  $\alpha$ : 5%; b.-  $\beta$ : 20% (Poder 80%); c.- desviación estándar de 0,75 de la HbA1c; d.- diferencia máxima de 0,4% de HbA1c entre los dos grupos de tratamiento. El tamaño de muestra requerido fue de 88 pacientes que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 44 participantes. No se logró la muestra calculada ya que se excluyeron 7 pacientes del grupo de metformina + *L. mutabilis* por presentar

DMT2 sin tratamiento farmacológico alguno; por lo tanto quedó una población de estudio de 81 pacientes donde N=44 fueron del grupo 1 y N= 37 del grupo 2 de estudio. Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de t apareada. Debido a que el índice HOMA no presentó una distribución normal se realizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney.

TABLA 1. Mediciones Basales

MEDICIONES BASALES
- Datos sociodemográficos
- HbA1c, glucosa, insulina
- Perfil lipídico (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos)
- Enzimas hepáticas (Aspartato aminotransferasa y Alanino aminotransferasa)
- Nitrógeno ureico (BUN)
- Creatinina
- Fosfatasa alcalina
- Proteína C reactiva (PCR)
- Medidas antropométricas (Peso, Estatura, IMC)
- Tensión arterial
- Índice HOMA

### 3. RESULTADOS

#### *Características sociodemográficas y de la población*

La tabla 2 indica las características demográficas de los grupos de tratamiento, metformina, (Mt); y metformina más *L. mutabilis*, (Mt+Lm). Existió una participación significativamente mayor de mujeres que hombres en ambos grupos de tratamiento. El promedio de edad fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento Mt+Lm. Las demás variables presentadas no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de tratamiento al inicio del estudio.

Se debe indicar que en ambos grupos de estudio, pacientes con hipertensión arterial e hipotiroidismo se encontraban recibiendo tratamiento anti-hipertensivo e hipotiroideo respectivamente. Por otra parte 16 pacientes que presentaban hipercolesterolemia del grupo de Mt consumían medicación hipolipemiente mientras que solamente 9 de 13 pacientes del grupo de tratamiento Mt+Lm

recibían tratamiento. Adicionalmente se observó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento en relación a su actividad física. Sin embargo, dentro de cada grupo hubo claras diferencias (Tabla 2).

TABLA 2. Características Sociodemográficas

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS	Metformina	Mt + L. mutabilis	Valor P
<b>Género</b>			
- Hombres	13 (28.9%)	3 (8.1%)	0.018
- Mujeres	32 (71.1%)	34 (91.1%)	
<b>Edad</b>	55.2 (DS11.1)	60.6 (DS12.3)	0.042
<b>Estado Civil</b>			
- Soltero	4 (8.9%)	2 (5.4%)	0.827
- Divorciado/Separado/Viudo	10 (22.2%)	9 (24.3%)	
- Casado/Unión Libre	31 (68.9%)	26 (70.3%)	
<b>Etnia</b>			
- Afro Ecuatoriano	1 (0%)	0 (0%)	0.362
- Mestizo	44 (97.8%)	37 (100%)	
<b>Educación</b>			
- No acudió a la escuela	9 (20%)	5 (13.5%)	0.872
- Primaria Completa/Incompleta	19 (42.2%)	18 (48.6%)	
- Secundaria Completa/Incompleta	13 (28.9%)	11 (29.7%)	
- Educación superior Completa/Incompleta	4 (8.9%)	3 (8.1%)	
<b>Ocupación</b>			
- Empleado	23 (51.1%)	22 (62.9%)	0.293
- Desempleado	22 (48.9%)	13 (37.1%)	
<b>Tabaco</b>			
- No Fumador	38 (84.4%)	33 (89.2%)	0.802
- Fumador Intenso	4 (8.9%)	2 (5.4%)	
- Fumador No Intenso	3 (6.7%)	2 (5.4%)	
<b>Ingresos Familiares</b>			
- Bajo (<400 dólares)	25 (55.6%)	20 (54.1%)	0.823
- Medio (400 – 1000 dólares)	17 (37.8%)	15 (40.5%)	
- Alto (> 1000 dólares)	2 (4.4%)	2 (5.4%)	
- Desconoce	1 (2.2%)	0 (0%)	
<b>Antecedentes Directos Familiares de Diabetes</b>			
- Si	26 (57.8%)	24 (64.9%)	0.513
- No	19 (42.2%)	13 (35.1%)	

<b>Historia Médica</b>			
- <b>Hipertensión</b>	15 (33.3%)	15 (40.5%)	0.500
<b>Si</b>	30 (66.7%)	22 (59.5%)	
<b>No</b>			
- <b>Medicación Antihipertensiva</b>	14 (31.1%)	15 (40.5%)	0.374
<b>Si</b>	31 (68.9%)	22 (59.5%)	
<b>No</b>			
- <b>Hipercolesterolemia</b>	16 (35.6%)	13 (35.1%)	0.968
<b>Si</b>	29 (64.4%)	24 (64.9%)	
<b>No</b>			
- <b>Medicación Hipolipemiente</b>	16 (35.6%)	9 (24.3%)	0.272
<b>Si</b>	29 (64.4%)	28 (75.7%)	
<b>No</b>			
- <b>Hipertensión e hipercolesterolemia</b>	6 (13.3%)	5 (13.5%)	0.981
<b>Si</b>	39 (86.7%)	32 (86.5%)	
<b>No</b>			
- <b>Hipotiroidismo</b>	7 (15.6%)	4 (10.8%)	0.530
<b>Si</b>	38 (84.4%)	33 (89.2%)	
<b>No</b>			
- <b>Mediación Hipotiroidea</b>	7 (15.6%)	4 (10.8%)	0.530
<b>Si</b>	38 (84.4%)	33 (89.2%)	
<b>No</b>			
<b>Diabetes</b>			
<b>Tiempo de Diagnóstico</b>			
- <b>&lt; 5 años</b>	24 (53.3%)	19 (51.4%)	0.858
- <b>&gt; 5 años</b>	21 (46.7%)	18 (48.6%)	
<b>Intensidad de Tratamiento</b>	34 (75.6%)	23 (62.2%)	0.190
- <b>&lt; 1 gramo (Baja)</b>	11 (24.4%)	14 (37.8%)	
- <b>&gt; 1 gramo (Alta)</b>			
<b>Actividad Física</b>			
- <b>Baja</b>	23 (51.1%)	20 (54.1%)	0.930
- <b>Moderada</b>	20 (44.4%)	15 (40.5%)	
- <b>Intensa</b>	2 (4.4%)	2 (5.4%)	

*Comparación de variables antropométricas y tensión arterial en sujetos tratados con metformina o metformina/L. mutabilis*

Con el propósito de determinar si el consumo de Mt o Mt+Lm podía afectar el estado nutricional de los participantes del estudio, se determinaron los cambios de índice de masa corporal (IMC) al igual que la presión sanguínea en los participantes antes y después de los tratamientos (Tabla 3). Los datos demostraron que el IMC y las presiones sistólicas y diastólicas no fueron estadísticamente diferentes al inicio ni luego de las doce semanas de seguimiento entre los grupos de intervención (no se presentan estos datos). Sin embargo, al realizar el análisis dentro de los grupos de tratamiento se

observó que hubo una disminución estadísticamente significativa en el IMC en las personas que recibieron el tratamiento Mt+Lm. También se observó un incremento significativo aunque dentro del rango de normalidad en la presión diastólica en las personas que recibieron Mt+Lm (Tabla 3).

TABLA 3. Comparación dentro de los grupos de variables antropométricas y tensión arterial

	Metformina		Valor P	Mt + L. Mutabilis		Valor P
	BASAL	3 MESES		BASAL	3 MESES	
<b>IMC</b>	30.9 ±4.8 n=43	30.5±4.9 n=43	0.246	31.1±4.7 n=37	30.7±4.5 n=37	0.037
<b>Presión Sistólica</b>	126.2±24.4 n=45	124.7±20.7 n=45	0.593	127.1±25.4 n=37	131.5±24.7 n=37	0.258
<b>Presión Diastólica</b>	75.1±11.0 n=45	75.4±10.8 n=45	0.861	71.8±9.0 n=37	75.5±9.0 n=37	0.044

\* Grupo 1: Metformina a dosis completa; Grupo 2: Metformina a mitad de la dosis adicionado *L. mutabilis*.

Es posible que la intensidad del tratamiento así como el tiempo de diagnóstico de DMT2 entre los participantes del estudio pudieran afectar los resultados en los tratamientos. Se puede asumir que una persona que toma una dosis mayor de medicación hipoglucemiante no presentó un control adecuado de la enfermedad con la dosis mínima. Además, es conocido que la duración de la DMT2 en el tiempo tiene un efecto preponderante en la respuesta a la terapia hipoglucemiante. El tratamiento en estadios iniciales de la DMT2 es más efectivo y puede alcanzar un mejor control metabólico mientras que en pacientes con mayor tiempo de duración de la enfermedad el tratamiento es menos efectivo y no logra controlar completamente las alteraciones metabólicas (Classification., 2014). Además con la cronicidad de la enfermedad el tratamiento debe corregir las complicaciones secundarias de la misma (Classification., 2014). Por esta razón, en el análisis de los resultados de todo el estudio también incluirán las variables intensidad del tratamiento hipoglucemiante y duración de la DMT2. Para el presente estudio se consideró *intensidad baja de tratamiento* el consumo de menos de 1 gramo de Mt sin el uso de ningún otro fármaco hipoglucemiante. Contrariamente, se consideró *intensidad alta de tratamiento* la toma de más de 1 gramo de Mt o la asociación

de Mt con otro agente hipoglucemiante. Adicionalmente, los grupos se dividieron también en sujetos con DMT2 por un tiempo de diagnóstico menor o igual a 5 años y mayor de 5 años de padecer la enfermedad.

Considerando la intensidad del tratamiento, el análisis de las variables antropométricas y de presión sanguínea demostraron que no existieron diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros dentro de cada uno de los grupos de tratamiento (no se presentan datos). Por otro lado, se observó una disminución estadísticamente significativa en el IMC en el grupo de tratamiento Mt+Lm en personas con diagnóstico de DMT2 mayor de 5 años. A su vez existió una reducción estadísticamente significativa en el IMC en el grupo de tratamiento Mt pero con diagnóstico menor de 5 años (Tabla 4).

TABLA 4. Comparación de variables antropométricas considerando el tiempo de diagnóstico

<b>DIAGNÓSTICO MAYOR DE 5 AÑOS</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>Mt + L. Mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>IMC</b>	31.2 ±4.7 n=32	31.1±4.8 n=32	0.657	31.1±4.8 n=33	30.7±4.4 n=33	0.023
<b>Presión Sistólica</b>	124.2±17.1 n=33	120.6±18.3 n=33	0.144	129.1±25.1 n=33	132.2±25.5 n=33	0.462
<b>Presión Diastólica</b>	77.5±8.2 n=33	76.7±10.8 n=33	0.644	73.1±8.4 n=33	75.3±9.4 n=33	0.230
<b>DIAGNÓSTICO MENOR DE 5 AÑOS</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>Mt + L. Mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>IMC</b>	29.9 ±5.2 n=11	29.1±5.3 n=11	0.016	30.6±5.3 n=4	30.6±5.9 n=4	0.989
<b>Presión Sistólica</b>	132.0±38.4 n=12	135.9±38.4 n=12	0.658	111.0±25.6 n=4	126.0±17.8 n=4	0.126
<b>Presión Diastólica</b>	68.5±14.9 n=12	71.0±10.5 n=12	0.304	60.5±4.5 n=4	77.0±6.5 n=4	0.019

*Comparación de parámetros bioquímicos sanguíneos en sujetos tratados con metformina o metformina/L. mutabilis*

La comparación de los parámetros bioquímicos entre los grupos de tratamiento Mt versus Mt+Lm demostró que excepto por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) todas las variables de bioquímica sanguínea fueron similares al inicio del estudio (no se indican los datos). De manera similar no hubieron diferencias

significativas entre los grupos de tratamiento en las variables bioquímicas al final del estudio (no se indican los datos).

En la Tabla 5 se indican los datos basales y finales de parámetros sanguíneos dentro de los grupos de tratamiento Mt y Mt+Lm. En ambos grupos de tratamiento se observó una mejoría global en todos los parámetros expuestos. Sin embargo en el grupo de tratamiento con Mt hubo una reducción estadísticamente significativa de glucosa, Hb1Ac, y colesterol total. Mientras que en el grupo de tratamiento con Mt+Lm hubo únicamente una disminución estadísticamente significativa en las concentraciones de Hb1Ac.

En ninguno de los grupos de estudio se observaron alteraciones en la función hepática y renal, así como datos estadísticamente significativos de proteína c reactiva (PCR) y fosfatasa alcalina. Por otra parte los pacientes que consumieron *L. mutabilis* no presentaron ninguna reacción adversa al consumo de la leguminosa a diferencia de pacientes tratados con metformina a dosis completa quienes presentaron en su mayoría molestias gastrointestinales tales como náusea o dolor abdominal.

TABLA 5. Comparación dentro de los grupos de parámetros bioquímicos sanguíneos

	Metformina		Valor P	Mt + <i>L. mutabilis</i>		Valor P
	BASAL	3 MESES		BASAL	3 MESES	
<b>Glucosa</b>	166.3 ±47.9 n=45	145.2±42.7 n=45	0.005	156.9±26.4 n=37	152.5±28.1 n=37	0.355
<b>Insulina</b>	16.4±6.8 n=44	16.4±9.0 n=44	0.995	19.4±11.6 n=36	19.9±9.0 n=36	0.618
<b>Hb1Ac</b>	8.13±0.87 n=44	7.34±1.12 n=44	0.000	7.75±0.63 n=37	7.43±0.91 n=37	0.033
<b>TC</b>	224.9±42.1 n=45	209.7±37.8 n=45	0.035	215.1±35.7 n=37	209.6±36.3 n=37	0.526
<b>LDL</b>	154.4±38.9 n=45	145.2±37.1 n=45	0.217	146.0±40.6 n=37	138.7±34.8 n=37	0.441
<b>HDL</b>	50.4±16.3 n=44	52.6±14.0 n=44	0.252	51.3±12.6 n=37	54.9±14.3 n=37	0.229

*Comparación considerando la Intensidad del Tratamiento Hipoglucemiante*

Al considerar la intensidad de tratamiento de DMT2 para el análisis de los datos, dentro de los grupos de estudio se observó que en el grupo de pacientes que recibieron Mt con intensidad de tratamiento alta hubo una disminución significativa de las concentraciones de glucosa, Hb1Ac y colesterol total (Tabla 6); mientras que pacientes de este mismo grupo pero con intensidad de tratamiento baja solamente la disminución en la Hb1Ac fue estadísticamente significativa. Por otra parte dentro del grupo que consumió Mt+Lm con intensidad alta de tratamiento a pesar de presentar mejoría en los parámetros que se indican en la Tabla 6 estos cambios no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, se pudo observar una disminución significativa de la Hb1Ac en pacientes con intensidad baja de tratamiento para la DMT2.

TABLA 6. Comparación de parámetros bioquímicos sanguíneos considerando la intensidad de tratamiento

<b>TRATAMIENTO DE INTENSIDAD ALTA</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>Mt + L. mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>Glucosa</b>	165.4 ±48.1 n=34	145.8±39.0 n=34	0.013	158.6±24.9 n=23	152.2±28.2 n=23	0.318
<b>Insulina</b>	16.2±7.3 n=33	17.2±9.8 n=33	0.562	20.4±12.0 n=23	20.3±8.5 n=23	0.963
<b>Hb1Ac</b>	8.09±0.83 n=33	7.47±1.15 n=33	0.002	7.74±0.58 n=23	7.54±0.95 n=23	0.296
<b>Colesterol Total</b>	232.1±41.8 n=34	216.1±39.7 n=34	0.072	209.1±35.5 n=23	204.6±37.8 n=23	0.692
<b>TRATAMIENTO DE INTENSIDAD BAJA</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>Mt + L. mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>Glucosa</b>	169.3 ±49.2 n=11	143.4±54.7 n=11	0.200	154.0±29.4 n=14	153.1±29.0 n=14	0.890
<b>Insulina</b>	16.8±5.3 n=11	13.8±5.7 n=11	0.078	17.8±11.1 n=13	19.3±10.2 n=13	0.163
<b>Hb1Ac</b>	8.27±1.01 n=11	6.92±0.96 n=11	0.000	7.77±0.73 n=14	7.24±0.85 n=14	0.041
<b>Colesterol Total</b>	202.5±35.9 n=11	189.8±23.0 n=11	0.271	224.9±35.0 n=14	217.9±33.4 n=14	0.609

*Comparación de parámetros bioquímicos sanguíneos considerando el tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus*

Los datos presentados en la tabla 7 reflejan que en los pacientes con menor tiempo de diagnóstico se produjo una disminución significativa de Hb1Ac en ambos grupos de tratamiento. Por otra parte los pacientes con diagnóstico mayor de 5 años que consumieron Mt disminuyeron notablemente los valores de glucosa y Hb1Ac sin cambios de los demás parámetros bioquímicos a diferencia del grupo de Mt+Lm donde solamente se observó un incremento estadísticamente significativo en el valor de HDL.

TABLA 7. Comparación de parámetros bioquímicas sanguíneos considerando el tiempo de diagnóstico

<b>DIAGNÓSTICO MAYOR DE 5 AÑOS</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>L. mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>Glucosa</b>	180.9±50.4 n=21	154.6±42.8 n=21	0.025	162.2±29.1 n=18	158.0±29.1 n=18	0.603
<b>Insulina</b>	15.3±6.6 n=21	17.5±11.4 n=21	0.335	17.5±9.3 n=18	18.4±8.1 n=18	0.298
<b>Hb1Ac</b>	8.18±0.75 n=21	7.67±1.17 n=21	0.038	7.66±0.65 n=18	7.66±0.96 n=18	0.990
<b>LDL</b>	151.8±34.4 n=21	144.9±32.3 n=21	0.495	137.8±43.0 n=18	141.4±34.1 n=18	0.823
<b>HDL</b>	51.0±16.4 n=21	52.7±12.4 n=21	0.605	50.2±11.1 n=18	53.9±10.7 n=18	0.056
<b>DIAGNÓSTICO MENOR DE 5 AÑOS</b>						
	<b>Metformina</b>			<b>L. mutabilis</b>		
	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>	<b>BASAL</b>	<b>3 MESES</b>	<b>Valor P</b>
<b>Glucosa</b>	153.6±42.6 n=24	137.0±41.7 n=24	0.099	151.8±23.2 n=19	147.3±26.9 n=19	0.399
<b>Insulina</b>	17.3±7.0 n=23	15.3±6.1 n=23	0.184	21.3±13.6 n=18	21.5±9.8 n=18	0.923
<b>Hb1Ac</b>	8.09±0.97 n=23	7.03±1.00 n=23	0.000	7.84±0.60 n=19	7.20±0.83 n=19	0.002
<b>LDL</b>	156.8±43.0 n=24	145.5±41.5 n=24	0.314	153.7±37.8 n=19	136.2±36.1 n=19	0.103
<b>HDL</b>	49.9±16.6 n=23	52.6±15.7 n=23	0.236	52.4±14.1 n=19	55.9±17.3 n=19	0,531

*Índice HOMA IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)*

Con el fin de evaluar si existieron cambios en la resistencia a la insulina dentro de los grupos de tratamiento se calculó el índice HOMA (Tinahones., 2008). Se consideró normal cifras menores a 2,5 (Fornasini et al., 2012). Al comparar los grupos de tratamiento se identificó que el índice HOMA al inicio del estudio fue similar en ambos grupos, sin embargo, al final del seguimiento se produjo una reducción significativa en el grupo que consumió Mt comparado con el grupo de Mt+Lm (Tabla 8).

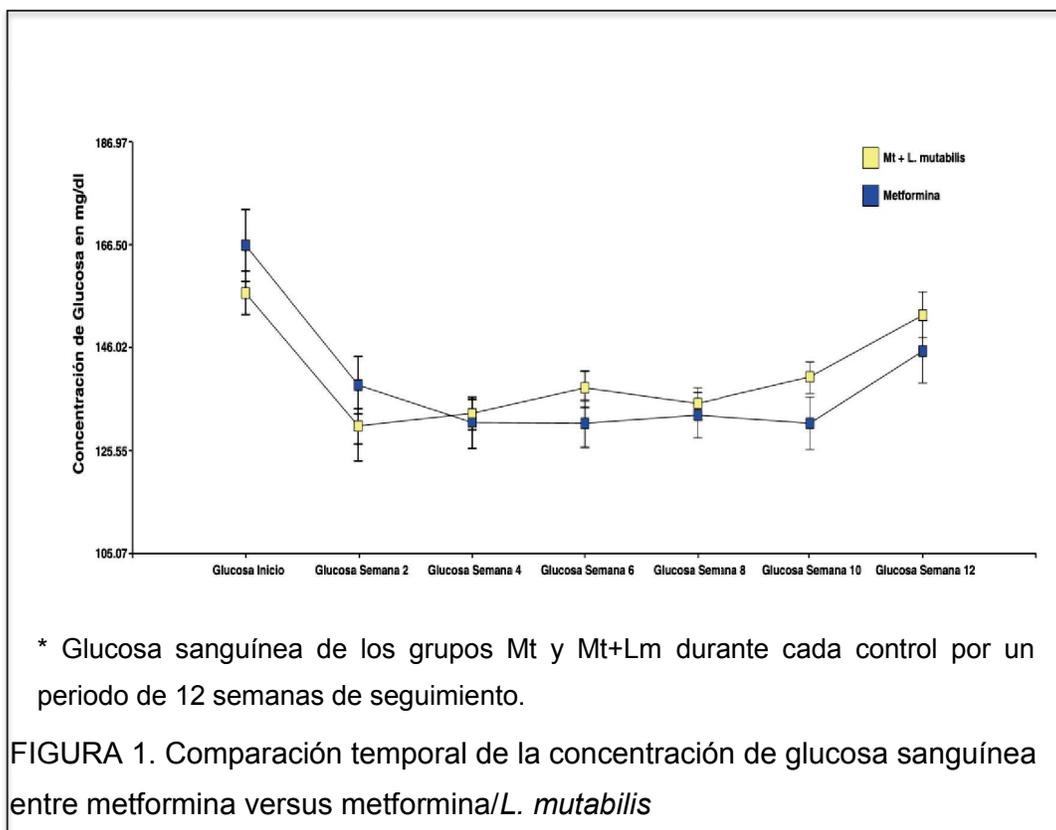
TABLA 8. Comparación dentro de los grupos del Índice HOMA

	<b>HOMA Inicio</b>	<b>HOMA Final</b>	<b>Valor P</b>
<b>Metformina</b>	6.5±3.2 n=45	5.8±3.5 n=45	0.029
<b>L. mutabilis</b>	7.4±5.3 n=37	7.5±4.1 n=37	0.845

\* Valor P obtenido mediante la prueba de Mann Whitney

*Comparación temporal de concentración de glucosa*

La Figura 1 muestra los cambios en las concentraciones de glucosa en ambos grupos de tratamiento durante las 12 semanas de seguimiento. Se puede observar un patrón similar de las concentraciones de glucosa sanguínea en los dos grupos a lo largo del tiempo. Se observó que al inicio del estudio el grupo de Mt presentó valores de glucosa sanguínea mayores en comparación con el grupo de Mt+Lm, valores que a pesar de mantenerse similares e ir disminuyendo durante el seguimiento fueron menores en el grupo de Mt comparado con el grupo de Mt+Lm.



#### 4. DISCUSIÓN

Los datos revelan que al inicio de la investigación los individuos en los grupos de tratamiento presentaron similares características sociodemográficas, excepto por el promedio de edad que fue mayor en el grupo de tratamiento con Mt+Lm. Los datos antropométricos y de tensión arterial no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos al inicio ni al final del estudio. Sin embargo, hubo una disminución significativa en el índice de masa corporal (IMC) al final del seguimiento dentro del grupo de pacientes tratados con Mt+Lm así como un discreto aumento de la tensión arterial diastólica dentro de parámetros normales. Los datos demostraron también que las variables bioquímicas de los grupos de tratamiento fueron similares al inicio del estudio excepto por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) que fue mayor en el grupo tratado con Mt. Al final del estudio, no hubo diferencias significativas en las variables bioquímicas entre los grupos de tratamiento. Al considerar los

cambios dentro de los grupos de intervención se evidenció una mejoría en todos los parámetros bioquímicos estudiados. Sin embargo en el grupo de Mt se observó una disminución de las concentraciones de glucosa e insulina así como disminución de la HbA1c y colesterol total a diferencia de el grupo de Mt+Lm donde se observó solamente una disminución significativa de la HbA1c. La intensidad de tratamiento hipoglucemiante y el tiempo de diagnóstico de DMT2 influyeron en la respuesta al tratamiento en ambos grupos de estudio.

Datos acumulados en las últimas décadas demuestran que el consumo de proteína, particularmente proteína vegetal tiene un efecto protector para prevenir y potencialmente contribuir al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) (Diabetes Care., 2014). Es por esto que además del tratamiento hipoglucemiante para la DMT2 ahora se recomienda incrementar la actividad física y mantener una dieta rica en frutas y vegetales incluidas leguminosas (Diabetes Care., 2014). Como se ha mencionado previamente no se conocen estudios donde se añada al tratamiento farmacológico de la DMT2 una porción definida de un alimento como complemento del mismo. Por este motivo el presente estudio comparó el tratamiento convencional hipoglucemiante con metformina a dosis completa versus el tratamiento con metformina a la mitad de la dosis a la que se añadió 10 gramos de un tentempié basado en la leguminosa, *L. mutabilis* Sweet.

Como se esperaba, el tratamiento con metformina tuvo un efecto benéfico en el control de la glicemia que se evidenció por la disminución significativa de los niveles de glucosa, insulina, y hemoglobina glicosilada (Hb1Ac) luego de 12 semanas de tratamiento en personas con DMT2 (Sáenz Calvo et al., 2005). Dentro del mismo grupo también se observó una mejoría en los componentes del perfil lipídico aunque los cambios no fueron estadísticamente significativos. De manera similar, en los pacientes que consumieron la mitad de la dosis de metformina suplementada con el tentempié de *L. mutabilis*, presentaron mejoría de las variables bioquímicas estudiadas pero solamente la disminución en los niveles de Hb1Ac y el índice de masa corporal (IMC) fueron estadísticamente significativos.

Trabajos previos desarrollados por otros autores y por nuestro grupo de investigación demuestran que el consumo de *L. mutabilis* disminuye de forma aguda las concentraciones de glucosa e insulina sanguínea en personas con disglucemia o con DMT2 (Fornasini et al., 2012) (Baldeón, Castro, Villacrés, Narváez, & Fornasini., 2012). Los datos demuestran que al consumir *L. mutabilis* crudo, cocinado o su alcaloide purificado en forma de cápsulas produce una disminución de los niveles de glucosa e insulina a los 60 y 90 minutos luego de la administración de la leguminosa a diferencia de pacientes sanos en quienes no se observaron cambios en las concentraciones de glucosa o insulina (Fornasini et al., 2012) (Baldeón, Castro, Villacrés, Narváez, & Fornasini., 2012). Dove et al., 2011 al evaluar el efecto agudo de la administración de una bebida que contenía glucosa junto con 50 gramos de harina de *L. angustifolius* en pacientes con DMT2 demostró también una reducción de glucosa e insulina hasta 60 minutos posterior al consumo de la leguminosa (Dove et al., 2011). En los estudios indicados se observa además que mientras más alto es el nivel de glucosa el efecto hipoglucemiante de *L. mutabilis* es mayor. Los datos obtenidos de los estudios mencionados anteriormente sugieren que el consumo de *L. mutabilis* podría contribuir positivamente en el tratamiento de la DMT2 a corto plazo. Los resultados de el presente estudio expanden la información mencionada demostrando que el consumo de *L. mutabilis* por un periodo de 3 meses por parte de pacientes con DMT2 disminuye significativamente las concentraciones séricas de HbA1c.

Existen varios componentes del *L. mutabilis* que podrían ser responsables de la mejora metabólica en los participantes del presente estudio. Así, existe evidencia de que la proteína  $\gamma$ -conglutina presente en *L. albus* y *L. angustifolius* puede ser uno de los principios activos responsables del efecto hipoglucemiante de estas leguminosas (Foley et al., 2011). Un estudio realizado en ratas a las que se les administró dosis crecientes de  $\gamma$ -conglutina 30 minutos antes de un desafío con 2 g/kg de glucosa demuestra que esta proteína atenúa el incremento de los niveles de glucosa y que el efecto es dosis dependiente (Magni et al., 2004). De manera similar, el pre-tratamiento con dosis crecientes de  $\gamma$ -conglutina a personas a las que se les administró 75

gramos de glucosa demuestra que ésta proteína limita el incremento de los niveles de glucosa sanguínea (Bertoglio et al., 2011). Estos datos demuestran que la  $\gamma$ -conglutina de *L. mutabilis* afecta el metabolismo de la glucosa en animales y en humanos (Bertoglio et al., 2011). La disminución de la Hb1Ac en el grupo de pacientes del presente estudio que consumió el tentempié de *L. mutabilis* podría reflejar la acción de la  $\gamma$ -conglutina de *L. mutabilis*. En relación a esto último, estudios recientes en nuestro laboratorio han confirmado la presencia y expresión del gen de la  $\gamma$ -conglutina en *L. mutabilis* (datos no publicados). La  $\gamma$ -conglutina es una glicoproteína que pertenece a la familia de las 7S globulinas compuesta por dos subunidades de 29 y 17 Kda unidas por dos puentes disulfuro (Duranti, Consonni, Magni, Sessa, & Scarafoni., 2008). El mecanismo implicado en el efecto de la  $\gamma$ -conglutina en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina continua en investigación, no obstante se ha demostrado que la  $\gamma$ -conglutina puede interactuar con la insulina e incrementar su función en células hepáticas in vitro incrementando la señalización intracelular y el consumo de glucosa (Lovati et al., 2012) (Terruzzi et al., 2011). Por otro lado se conoce que la  $\gamma$ -conglutina es resistente a la digestión gastrointestinal y podría absorberse intacta a la circulación (Capraro, Magni, Scarafoni, & Duranti., 2009). Es importante mencionar que el índice de resistencia a la insulina (HOMA) disminuyó en ambos grupos de tratamiento pero solo en el grupo de Mt esa disminución fue significativa.

Otra característica de *L. mutabilis* que podría explicar la mejoría de la bioquímica sanguínea es su alto contenido de fibra dietética, soluble e insoluble (Sipsas., 2013). Es conocido que la ingesta de fibra en la dieta mejora la digestión al enlentecer el vaciamiento gástrico y prolongar la sensación de saciedad, mientras que, a nivel intestinal la fibra produce incremento del espesor de la capa entre los solutos y la membrana del enterocito lo que lleva a una disminución de la absorción de glucosa, lípidos, aminoácidos y ácidos biliares. Por último la fibra disminuye la formación de micelas y por tanto limita la absorción de las grasas sobretodo del colesterol, el que se reutiliza para síntesis de nuevas sales biliares (Álvarez & González., 2006). La disminución

de los valores del perfil lipídico en los voluntarios que consumieron *L. mutabilis* en el presente estudio podrían deberse también al efecto de la fibra dietética de el tentempié saludable que consumieron. A su vez, otra característica de *L. mutabilis* que pudo haber contribuido a la mejoría del perfil lipídico en los pacientes del presente estudio es su rico contenido de ácidos grasos poliinsaturados, específicamente omega 3 y omega 6 (ácido alfa-linolénico y ácido linoleico). La cantidad de grasa en *L. mutabilis* varía entre 18 y 22% y de esto aproximadamente el 40% corresponde a ácidos grasos poliinsaturados (linolénico 3% y linoleico 37.1%) (Villacrés., 2006). Los ácidos grasos poliinsaturados y en especial los ácidos grasos omega 3 disminuyen los valores de triglicéridos y aumentan los niveles de HDL en pacientes con dislipidemia (Mondragón et al., 2013). En el presente estudio se observó que los pacientes del grupo de tratamiento Mt+Lm experimentaron una disminución en los valores basales de colesterol total, LDL, y triglicéridos e incrementaron los niveles de HDL al final del estudio aunque estos cambios no fueron estadísticamente significativos. En la diabetes mellitus tipo 2 la dislipidemia se presenta como una triada característica donde existe aumento de triglicéridos, concentración baja de proteínas de alta densidad (HDL) y predominio de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas (LDL) (Carmena., 2008). Los ácidos grasos omega 3 disminuyen la síntesis endógena de triglicéridos y aumentan la actividad de la lipoproteinlipasa lo que se traduce en una menor entrada a la circulación de triglicéridos y un mayor aclaramiento de los mismos. Se ha identificado también que existe una relación inversa entre la concentración de triglicéridos y el tamaño de las LDL de modo que cuando hay reducción de los triglicéridos sanguíneos generan LDL grandes y ricas en colesterol que resultan ser menos aterogénicas que las LDL pequeñas y densas (Ros & Laguna., 2006).

Además de la mejoría dentro de los parámetros bioquímicos sanguíneos en ambos grupos de estudio se observó también una disminución significativa del IMC en el grupo de tratamiento que consumió Mt+Lm, este resultado no se observó en el grupo de Mt. Es posible que la disminución del IMC observada se deba al alto contenido de glutamato en el tentempié a base de *L. mutabilis*.

Existen estudios en animales y en humanos que demuestran que el consumo de alimentos ricos en proteína que contenga abundante glutamato o que contenga glutamato libre puede disminuir la ganancia de peso, disminuir la sensación de hambre, y aumentar la sensación de saciedad. Torii et al., 2008 demuestra que ratas bajo dietas hipercalóricas que tuvieron acceso a agua con glutamato monosódico (GMS) al 1% ganaron menos peso que ratas bajo las mismas dietas pero que consumieron solamente agua (Torii et al., 2008). Por otro lado, en un estudio reciente se ha demostrado también que lactantes expuestos a leche maternizada enriquecida con GMS consumen menos volumen que lactantes expuestos a leche sin GMS (Menella et al., 2012). Lee et al., 2006 al estudiar los efectos en la saciedad y consumo de energía en personas que consumieron un pan preparado con una mezcla de 60% de harina de trigo y 40% de harina de *L. mutabilis* demuestran que los sujetos que consumían pan hecho con la harina experimental reportan mayor saciedad y un consumo menor de energía (Lee et al., 2006). Además los autores indican que el consumo de harina enriquecida con *L. mutabilis* está asociado con niveles bajos de la hormona ghrelina (Lee et al., 2006). La ghrelina es una hormona producida a nivel gástrico cuya función es incrementar el apetito (Klok, Jakobsdottir, & Drent., 2007). Con esta información se puede concluir que alimentos enriquecidos con proteína y fibra de *L. mutabilis* influyen en el consumo de energía a corto plazo y reportan mayor saciedad (Weigle et al., 2005). Por otra parte, Belski et al., 2011 reporta que el consumo de alimentos enriquecidos con *L. mutabilis* en un grupo de voluntarios durante un año disminuye el riesgo cardiovascular sin afectar el IMC de las personas (Belski et al., 2011). En el presente estudio se realizó un seguimiento de 3 meses, tiempo en el cual se observó la disminución del IMC mientras que en el estudio de Belski et al., se realizó un seguimiento a más largo plazo y quizá esto pueda explicar las diferencias en los resultados. Por otro lado es posible que las dosis de los alimentos enriquecidos con *L. mutabilis* también fueran diferentes entre ambos estudios, además la preparación de las galletas y pan con harina de *L. mutabilis* pudo haber alterado los componentes de la leguminosa responsables de la disminución del IMC.

En el transcurso de la investigación existieron ciertas limitaciones que pudieron repercutir en los datos obtenidos. Así, de la muestra total calculada se eliminaron 7 pacientes del grupo de Mt+Lm debido a que no consumían medicación para el tratamiento de la enfermedad. Otra limitación fue la diferente intensidad de tratamiento y tiempo de diagnóstico de DMT2 dentro de cada uno de los grupos. En el presente estudio se administró un tentempié de *L. mutabilis* del cual se aprovecharon todos sus componentes a diferencia de estudios previos en los que se administró la proteína  $\gamma$ -conglutina purificada a dosis crecientes en animales o humanos, estas dosis resultan ser muy superiores a la cantidad de  $\gamma$ -conglutina presente en los 10 gramos de *L. mutabilis* de este estudio. Se calculó que a esta porción de *L. mutabilis* se encuentra 0,22 gramos de  $\gamma$ -conglutina. Además en el grupo que consumió Mt+Lm se administró una dosis estándar de *L. mutabilis* lo que podría modificar los resultados al no ser una dosis acorde a las necesidades de cada paciente. Sin embargo es importante mencionar que a pesar que el tentempié a base de *L. mutabilis* presentaba un contenido muy inferior de  $\gamma$ -conglutina comparado con estudios previamente mencionados se obtuvieron similares efectos en los parámetros bioquímicos evaluados.

Pese a las limitaciones mencionadas, los resultados de esta investigación demuestran que el tratamiento convencional con metformina a la mitad de su dosis acompañado de una porción de *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2 trae consigo beneficios para un adecuado control de la enfermedad. Este control se vio reflejado en la disminución de la HbA1c posterior a los 3 meses de seguimiento así como en la reducción del IMC en los pacientes que consumieron Mt+Lm. *L. mutabilis* al ser un alimento natural e ingerirlo a dosis terapéuticas podría ser una alternativa para el consumo general como una fuente de fibra, proteínas, ácidos grasos, macro y micronutrientes además de no producir ninguna modificación en la función hepática y renal así como la ausencia de efectos colaterales con su consumo. La metformina a pesar de ser un medicamento seguro presenta como efectos secundarios más frecuentes molestias gastrointestinales tales como diarrea, náusea, vómito, flatulencia,

dolor abdominal y en algunos pacientes alteración del sentido del gusto (sabor metálico). De todos estos efectos solo el 5% de la población requiere el cambio de medicación por intolerancia a la misma (Millán., 2003)

En conjunto los resultados obtenidos y los datos disponibles sobre la leguminosa *L. mutabilis* indican que este es un alimento con gran actividad biológica. Se demostró que el tratamiento convencional con metformina a la mitad de la dosis acompañado de un tentempié de *L. mutabilis* para el tratamiento de la DMT2 presenta similar eficacia en comparación al uso de metformina a dosis completa. Como se ha mencionado no existen estudios donde se adicionen alimentos biológicamente activos para el tratamiento a largo plazo de la DMT2 por lo tanto con los datos obtenidos se puede concluir que la adición de *L. mutabilis* con la consiguiente disminución de la dosis de el antidiabético oral de elección sería una alternativa novedosa para el tratamiento de la DMT2 disminuyendo así los efectos adversos a la medicación así como utilizando las propiedades benéficas adicionales de *L. mutabilis*.

## 5. REFERENCIAS

- Álvarez, E. E., & González, P. (2006). La fibra dietética. *Nutrición Hospitalaria* 21, 61–72.
- Aschner, P., Aguilar-Salinas, C., Aguirre, L., Franco, L., Gagliardino, J., Lapertosa, SG., Vinocour, M. (2014). Diabetes in South and Central America: an update. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103(2), 238–43.
- Baldeón, M. E., Castro, J., Villacrés, E., Narváez, L., & Fornasini, M. (2012). Hypoglycemic effect of cooked *Lupinus mutabilis* and its purified alkaloids in subjects with type-2 diabetes. *Nutrición Hospitalaria*, 27(4), 1261–6.
- Belski R, Mori TA, Puddey IB, Sipsas S, Woodman RJ, et al. (2011). Effects of lupin enriched foods on body composition and cardiovascular disease risk factors: a 12 month randomized controlled weight loss trial. *International Journal of Obesity* 35, 810-819
- Bertoglio, J., Calvo., Hancke, J., Burgos, R., Riva, A., Morazzoni, P., et al. (2011). Hypoglycemic effect of lupin seed  $\gamma$ -conglutin in experimental animals and healthy human subjects. *Fitoterapia*, 82(7), 933–8.
- Bode C. (2013). 10 Datos sobre la Diabetes. Recuperado de <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/es/index.html>
- Campos Mondragón, M. G., Oliart Ros, R. M., Martínez Martínez, A., Méndez Machado, G. F., & Angulo Guerrero, J. O. (2013). [Metabolic syndrome reversion by polyunsaturated fatty acids ingestion]. *Medicina Clínica*, 141(12), 513–8.

- Capraro, J., Magni, C., Scarafoni, A., & Duranti, M. (2009). Susceptibility of lupin gamma-conglutin, the plasma glucose-lowering protein of lupin seeds, to proteolytic enzymes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(18), 8612–6.
- Carmena, R. (2008). Riesgo elevado de disfunción lipoproteica en la diabetes mellitus tipo 2. *Revista Española de Cardiología*, 8; 19–26.
- Classification, I. (2014). Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care*, 37 Suppl 1(October 2013), S14–80.
- Conlin, P. R. (2009). Blood-Pressure Measurement. *The New England Journal of Medicine*, 3–6.
- Dove, E. R., Mori, T. a, Chew, G. T., Barden, A. E., Woodman, R. J., Puddey, I. B., Hodgson, J. M. (2011). Lupin and soya reduce glycaemia acutely in type 2 diabetes. *The British Journal of Nutrition*, 106(7), 1045–51.
- Duranti, M., Consonni, A., Magni, C., Sessa, F., & Scarafoni, A. (2008). The major proteins of lupin seed: Characterisation and molecular properties for use as functional and nutraceutical ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 19(12), 624–633.
- El, E. (2002). El coste de la diabetes tipo 2 en España. El estudio CODE-2. *Gaceta Sanitaria*, 16(6), 511–520.
- Foley, R. C., Gao, L.-L., Spriggs, A., Soo, L. Y. C., Goggin, D. E., Smith, P. M. C., Singh, K. B. (2011). Identification and characterisation of seed storage protein transcripts from *Lupinus angustifolius*. *BMC Plant Biology*, 11(1), 59.

- Fornasini, M., Castro, J., Villacrés, E., Narváez, L., Villamar, M. P., & Baldeón, M. E. (2012). Hypoglycemic effect of *Lupinus mutabilis* in healthy volunteers and subjects with dysglycemia. *Nutrición Hospitalaria*, 27(2), 425–433.
- Freire W., Ramírez MJ., Belmont P., Mendieta MJ., Silva MK., Romero N., et al. (2013). Aproximación a Enfermedades Crónicas Cardiometabólicas No Transmisibles. RESUMEN EJECUTIVO TOMO 1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición ENSANUT – ECU 2011-2013. (pp. 85-94.) Ministerio de Salud Pública/Instituto Nacional de Estadística y Censos. Quito, Ecuador.
- Ignacio, M., & González, M. (2010). circunferencia de cintura: una medición importante y útil del riesgo cardiometabólico. *Revista Chilena de Cardiología*, 29, 85–87.
- Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC) (2014). Diabetes y Enfermedades Hipertensivas entre las principales causas de muerte en el 2013. Recuperado de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/diabetes-y-enfermedades-hipertensivas-entre-las-principales-causas-de-muerte-en-el-2013/>
- Jacobsen, S., & Mujica, A. (2006). El tarwi (*Lupinus mutabilis* Sweet.) y sus parientes silvestres. *Botánica Económica de los Andes Centrales*, 458-482.
- Klok, M. D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. (2007). The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obesity Reviews: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 8(1), 21–34.

- Knowler, W. C., Barrett-Connor, E., Fowler, S. E., Hamman, R. F., Lachin, J. M., Walker, E. a, & Nathan, D. M. (2002). Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England Journal of Medicine*, 346(6), 393–403.
- Kondoh T, Torii K. (2008). MSG intake suppresses weight gain, fat deposition, and plasma leptin levels in male Sprague-Dawley rats. *Physiology Behavior*, 3;95(1-2):135-44.
- Laguna, S., Príncipe, R. M., Botella, S., Frühbeck, G., Escalada, J., & Salvador, J. (2010). El índice de masa corporal y la circunferencia abdominal infraestiman el diagnóstico de obesidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Avances En Diabetología*, 26(3), 173–177.
- Lee, Y. P., Mori, T. A., Sipsas, S., Barden, A., Puddey, I. B., Burke, V., Hodgson, J. M. (2006). Lupin-enriched bread increases satiety and reduces energy intake. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 84; 975–981.
- Lovati, M. R., Manzoni, C., Castiglioni, S., Parolari, A., Magni, C., & Duranti, M. (2012). Lupin seed  $\gamma$ -conglutin lowers blood glucose in hyperglycaemic rats and increases glucose consumption of HepG2 cells. *The British Journal of Nutrition*, 107(1), 67–73.
- Magni, C., Sessa, F., Accardo, E., Vanoni, M., Morazzoni, P., Scarafoni, A., & Duranti, M. (2004). Conglutin gamma, a lupin seed protein, binds insulin in vitro and reduces plasma glucose levels of hyperglycemic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 15(11), 646–50.
- Miccoli, R., Penno, G., & Del Prato, S. (2011). Multidrug treatment of type 2 diabetes: a challenge for compliance. *Diabetes Care*, 34 Suppl 2, S231–5.

- Millán, C. O. (2003). Metformina ( primer escalón terapéutico ): titulación de la dosis. *Diabetes Práctica* (34), 3–10.
- Nguyen, T. (2013). Update on the management of diabetes mellitus. *OA Family Medicine*, 1(1), 1–6.
- Ortega-david, E., Rodríguez, A., David, A., & Zamora-burbano, Á. (2010). Caracterización de semillas de lupino ( *Lupinus mutabilis* ) sembrado en los Andes de Colombia. *Acta Agronómica*, 59, 111–118.
- Resta, D., Boschin, G., D'Agostina, A., & Arnoldi, A. (2008). Evaluation of total quinolizidine alkaloids content in lupin flours, lupin-based ingredients, and foods. *Molecular Nutrition & Food Research*, 52(4), 490–5.
- Ros, E., & Laguna, J. C. (2006). Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Revista Española de Cardiología Suplementos*, 6(4), 52D–61D.
- Sáenz Calvo, a., Fernández Esteban, I., Mataix Sanjuán, a., Ausejo Segura, M., Roqué, M., & Moher, D. (2005). Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metaanálisis. *Atención Primaria*, 36(4), 183–191.
- Sicras-Mainar, a, Navarro-Artieda, R., & Ibáñez-Nolla, J. (2014). Clinical and economic characteristics associated with type 2 diabetes. *Revista Clínica Española*, 214(3), 121–30.
- Sipsas, S. (2013). Australian Sweet Lupin Health Review. Australian Lupin Processing. Recuperado de [www.lupinfood.com.au](http://www.lupinfood.com.au)
- Terruzzi, I., Senesi, P., Magni, C., Montesano, a, Scarafoni, a, Luzi, L., & Duranti, M. (2011). Insulin-mimetic action of conglutin- $\gamma$ , a lupin seed

protein, in mouse myoblasts. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD*, 21(3), 197–205.

Tinahones, F. J. (2008). Diabetología Homeostatic Model Assessment ( HOMA ). *Avances en Diabetología*, 24(4), 291–295.

Ventura AK, Beauchamp GK, Mennella JA. (2012). Infant regulation of intake: the effect of free glutamate content in infant formulas. *The American Journal Clinical of Nutrition*, 95(4):875-81.

Villacrés, E., Rubio, A., Egas, L., Segovia, G. (2006). Usos alternativos del chocho. *Instituto Nacional de Investigaciones Agropecuarias, INIAP* 1–19.

Weigle, D. S., Breen, P. A., Matthys, C. C., Callahan, H. S., Meeuws, K. E., Burden, V. R., & Purnell, J. Q. (2005). A high-protein diet induces sustained reductions in appetite , ad libitum caloric intake , and body weight despite compensatory changes in diurnal plasma leptin and ghrelin concentrations. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 82; 41-48.

Wulffelé, M. G., Kooy, a, de Zeeuw, D., Stehouwer, C. D. a, & Gansevoort, R. T. (2004). The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of Internal Medicine*, 256(1), 1–14.