

INEN

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA

INFORME FINAL

UTILIDAD DEL DIAMEL EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN TRATAMIENTO COMBINADO CON GLIBENCLAMIDA

**Autores: Dr. José Arturo Hernández Yero*
Dr. David Vargas González****

***Especialista de 2do. Grado en Endocrinología,
Profesor Auxiliar, Investigador Auxiliar,
Vice-Director de Asistencia Médica**

****Residente de 3er.año en Endocrinología**

INTRODUCCION

La diabetes mellitus,(DM) es una de las enfermedades metabólicas más frecuente del ser humano. Su frecuencia ha venido aumentando considerablemente en los últimos años y se estima que para el año 2025 la cifra de pacientes con diabetes en el mundo ascienda a 300 millones de personas^(1,2). En el continente americano se encuentra un gran porcentaje de los casos de DM que se distribuyen por el mundo, con 13 millones de personas en América Latina y el Caribe y 15 millones entre los Estados Unidos y Canadá; Cuba, en el año 2003, presentaba 329041 pacientes con DM dispensarizados en todo el país y se estima que en el año 2010 será el doble.^(2,3) Las personas con diabetes presentan una esperanza de vida reducida con un alto riesgo de mortalidad prematura, sobre todo, por la aparición de complicaciones crónicas y en la mayoría de los países desarrollados, esta enfermedad ocupa del cuarto al octavo lugar entre las causas de defunciones⁽³⁻⁶⁾. La diabetes mellitus tipo 2(DM-2), es un síndrome heterogéneo caracterizado por grados variables de deficiente secreción o acción de la insulina y un aumento en la producción de glucosa hepática, que influye en forma determinante en la hiperglucemia crónica que presentan estos pacientes, generando finalmente alteraciones directas o indirectas de los diversos aparatos o sistemas del organismo. ⁽⁷⁻¹¹⁾ Precisamente por la heterogeneidad de estos desórdenes, se impone buscar nuevas alternativas terapéuticas, que permitan actuar con efectividad sobre las alteraciones fisiopatológicas, que se producen en el curso de esta enfermedad, lo cual ha conducido a que en los últimos años, se hayan añadido nuevos enfoques en el tratamiento de los cambios metabólicos tempranos que acontecen en esta entidad ⁽¹²⁾.

Diversos estudios como el Kumamoto y el UKPDS, han demostrado que el tratamiento óptimo de la enfermedad disminuye significativamente la aparición o progresión de las complicaciones crónicas, así como la mortalidad asociada, por lo que debemos replantearnos la terapéutica en el sentido de obtener resultados más estrictos en cuanto al control metabólico^(13,14). La mayoría de los trabajos coinciden en que la terapia combinada es la más efectiva para mejorar los valores de glucemia tanto ayunas como postprandial y preservar la función de las células β ⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. Las sulfonilureas, (SU) se han mantenido como agentes antihiper-glucémicos de primera línea en la terapéutica de la DM-2⁽²⁰⁾, ejerciendo sus efectos sobre receptores específicos de estas células, que desencadenan el proceso intracelular que posibilita la liberación de insulina. El tratamiento crónico con las SU, puede desensibilizar a estas células y limitar la efectividad de estos medicamentos, después de un período de tiempo prolongado, además de que con el tiempo pueden perder o atenuar su efecto sobre la primera fase de liberación de la insulina ^(21,22). El riesgo de reacciones

de hipoglucemia está presente con la utilización de estos secretagogos insulínicos, al no existir un mecanismo de retroalimentación entre la disminución de la glucemia y el freno en la liberación de insulina endógena ⁽²⁰⁾.

A lo largo de estos años, varios investigadores han dedicado gran parte de sus estudios a desarrollar alternativas terapéuticas a las ya existentes, para obtener productos que mejoren el control glucémico y con menos efectos adversos, con los que se han obtenido resultados alentadores y dentro de ellos los compuestos de origen natural, pudieran representar una alternativa terapéutica eficaz, que permita que estos se conviertan en un pilar fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus ^(7,23-30).

Existe un producto reconocido como un complemento alimenticio, que en su composición contiene oligoelementos, aminoácidos, vitaminas, extracto de lechuga y extracto de arándano, que por un proceso de magnetización son activados sus componentes y que recibe el nombre de **Diamel**⁽³¹⁾, que presenta acciones a nivel pancreático, gastrointestinal, renal y en el medio intracelular, donde la diabetes mellitus produce un gran estrés oxidativo, que da lugar a la formación de radicales libres, que en gran medida, son los responsables del daño celular y de las complicaciones derivadas de esta enfermedad⁽³²⁻³⁴⁾. Este producto, está especialmente diseñado para estimular el metabolismo pancreático con ingredientes naturales integrados por aminoácidos como la leucina y la isoleucina, que no son capaces de sintetizar el organismo y que son imprescindibles para la biosíntesis de la insulina, además las vitaminas y oligoelementos, actúan como biocatalizadores y antioxidantes y por tales razones, pudiera ser un medicamento de utilidad para prevenir la progresión desfavorable de la diabetes y la aparición de sus complicaciones crónicas. Por otra parte, la incorporación temprana de agentes con diferentes mecanismos de acción en forma combinada y simultánea parece muy necesaria, para lograr la normoglucemia estricta, similar a la de individuos normales no diabéticos. Por la importancia de esta temática y por la posibilidad de ampliar las posibilidades terapéuticas en la diabetes tipo 2 se decidió la realización de un ensayo clínico controlado con el suplemento vitamínico diamel junto a una sulfonilurea como la glibenclamida.

OBJETIVOS:

General:

Comparar el estado del control metabólico en pacientes con DM-2 tratados con una SU (glibenclamida) y con diamel más glibenclamida de forma combinada.

Específicos:

- Comprobar la disminución de la glucemia en ayunas y post-prandial y los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes tratados con diamel más glibenclamida en comparación con el grupo control.
- Identificar la posible eficacia del diamel en el control de los triglicéridos, el colesterol y HDL-colesterol en sangre en los pacientes con DM-2 del grupo estudio.
- Evaluar la insulino-sensibilidad (HOMA-%S) y la insulino-secreción (HOMA-%B) evolutivas con ambas modalidades terapéuticas.
- Evaluar la disminución de las necesidades de glibenclamida en pacientes tratados con diamel más esta sulfonilurea, en comparación con los tratados sólo con glibenclamida.

MATERIAL Y METODO

Sujetos: El universo de estudio lo conformaron 60 pacientes con diagnóstico de DM-2 seleccionados aleatoriamente de las consultas externa y de orientación y consejo del Centro de Atención al Diabético (CAD) de Ciudad de la Habana, departamento adjunto al Instituto Nacional de Endocrinología (INEN).

Método: Se realizó ensayo clínico controlado mediante selección por tabla de números aleatorios de dos grupos de pacientes, un grupo estudio, denominado grupo A, que se le añadió a su tratamiento con sulfonilurea el diamel, constituido por 30 pacientes, y un grupo control denominado grupo B, en tratamiento con glibenclamida solamente, conformado también por 30 pacientes. A cada paciente se le confeccionó una historia clínica (anexo 2) que incluyó datos relacionados con el nombre, número del sujeto, historia clínica, sexo y tiempo de evolución de la enfermedad.

Los pacientes fueron captados de la consulta externa y de la consulta de orientación y consejo del CAD de acuerdo con los criterios de inclusión, se les explicó la importancia de su participación voluntaria en el estudio y se les entregó acta de consentimiento informado para su firma previo aceptación del sujeto. A todos se les realizaron determinaciones de glucemias de ayunas y postprandiales de dos horas y se les citaron a la semana para evaluar el control metabólico. Los sujetos que cumplieron con los criterios establecidos para la investigación fueron asignados aleatoriamente para uno de los grupos A o B para realizarles determinaciones de insulinemias y glucemias de ayunas, mediante trocar y extracción de sangre venosa a los 0, 5 y 10 minutos para realizar el cálculo del modelo homeostático de Mathews conocido como HOMA⁽³⁵⁾, lípidos y glucemias postprandiales de 2 horas así como hemoglobina glucosilada. Durante el primer mes de tratamiento se siguieron semanalmente para asegurar ajustes de control glucémico. Posteriormente son citados a consulta a los 3 y 6 meses con realización una semana anterior a la consulta de las mismas determinaciones. Además se les controló el peso, IMC, la tensión arterial, la circunferencia de cintura y de cadera, el índice cintura-cadera y la presencia de cualquier efecto adverso relacionado con el medicamento.

Duración del estudio: La captación de la muestra se realizó entre los meses de febrero-abril del 2005, con 6 meses de seguimiento a partir de la fecha de captación de cada paciente.

Criterios de inclusión

- Pacientes con DM-2 tratados con sulfonilureas u otro medicamento oral.
- Pacientes de ambos sexos en edades entre 40 a 65 años.
- Tiempo de evolución conocida de la DM-2 hasta 10 años.
- Aquellos que aceptaron participar en el estudio y lo manifestaron por escrito.

Criterios de exclusión

- Pacientes con DM-2 tratados con insulina.
- Nefropatías o hepatopatías diagnosticadas por examen clínico y/o bioquímico.
- Enfermedad cardíaca crónica de moderada a severa (insuficiencia cardíaca y cardiopatía isquémica).
- Hipertensión arterial en estadio 2 no controlada (TA sistólica >160 mm Hg y TA diastólica >100 mm Hg).
- Sepsis o cualquier otra enfermedad o tratamiento que pueda interferir con el estudio.
- Embarazo.
- Hemoglobina glucosilada mayor de 10 % .

Criterios de salida del estudio.

- Efectos adversos severos relacionados con el medicamento.
- Pacientes que durante el estudio se negaron a continuar en él y decidieron abandonarlo.
- Aparición de algunos de los procesos o entidades señalados en criterios de exclusión.

Criterios de fracaso terapéutico.

Se consideró fracaso terapéutico la ocurrencia de reacciones adversas que impidieran continuar con el tratamiento o que no se apreciara disminución de los niveles de glucemia postprandial planteados.

Grupos de tratamiento

Grupo A(estudio): Pacientes en tratamiento con glibenclamida más diamel durante 6 meses.

Grupo B(control) : Pacientes en tratamiento con glibenclamida durante 6 meses.

A los pacientes del grupo A se les administró el diamel (cápsulas 660mg) por vía oral en una dosis de 2 cápsulas 30 minutos antes de desayuno, almuerzo y comida, previa disminución de las dosis de glibenclamida según lo permitiera el control glucémico, como se explicó anteriormente. El grupo B continuó con el tratamiento con glibenclamida que tenía en el momento de la captación. Todos los pacientes recibieron las orientaciones dietéticas y educativas relacionadas con el control de su enfermedad.

Variables a controlar.

- Glucemias de ayunas y postprandial de 2 horas.
- Índices HOMA: %B y %S
- Hemoglobina glucosilada.
- Lípidos(colesterol, triglicéridos y HDL-Colesterol)
- Cumplimiento reconocido de la dieta.

La concentración de glucosa e insulinemia se determinarán empleando los métodos de glucosa-oxidasa⁽³⁶⁾ y de radioinmunoanálisis⁽³⁷⁾ según los procedimientos en uso en el INEN.

Los resultados fueron informados de acuerdo con el Sistema Internacional de Medidas, salvo en los índices de insulino-sensibilidad e insulina-secreción derivados del modelo homeostático de Mathews ⁽³⁵⁾ que se expresó según proponen sus autores:

HOMA %S: Índice de resistencia a la insulina, que se calcula con la fórmula $HOMA \%S = \text{Media de insulinemias en ayunas (}_\mu\text{U/ml)} \times \text{media de glucemias en ayunas (mmol/l)} / 22,5$. Se consideró aumentada por encima de 3.2 ⁽³⁸⁾.

HOMA %B: índice de función de las células beta que se calculó con la fórmula $HOMA \%B = (20 \times \text{medias de insulinemias de ayunas (}_\mu\text{U/ml)}) / (\text{media de glucemias de ayunas (mmol/l)} - 3.5)$. Valores de función normal mayor o igual al 100 %.

La determinación de colesterol total se realizó con el método enzimático colesterol oxidasa- peroxidasa, ⁽³⁹⁾ que se interpretó de la siguiente forma ⁽⁴⁰⁾:

Colesterol Total		
	mmol/l	mg/dl
Nivel deseable	<5.20	<200
Limítrofe alto riesgo	5.20-6.20	200-239
Hipercolesterolemia	>6.21	≥240

La determinación de los triglicéridos se realizó por un método totalmente enzimático⁽⁴¹⁾. Los resultados se interpretaron de la siguiente forma:

Triglicéridos		
	mmol/l	mg/dl
Nivel deseable	<1.70	<150
Dudoso	1.70-2.3	150-199
Hipertrigliceridemia	>2.3	>200
Muy alta	>5.6	>500

La determinación de los valores de HDL-colesterol se realizó con el método de participación con fosfatotungstato/mg + + ⁽⁴²⁾. Los valores de referencia aceptables por sexo son los siguientes:

HDL-colesterol		
	mmol/l	mg/dl
Hombres	≥0.98	≥38
Mujeres	≥1.09	≥42

La determinación de la hemoglobina glucosilada plasmática(HbA1) se basa en una reacción colorimétrica que se produce al interactuar el ácido thiobarbitúrico (TBA) y el hidroximetil-furfural (HMF)⁽⁴³⁾. Los valores de referencia son:

Valor normal: <7 %

Operacionalización de las variables:

- Variable: Edad cronológica.

Definición: Tiempo transcurrido (meses y años) desde el nacimiento hasta la captación del paciente.

- Variable: Peso.

Peso actual: Peso que presenta el paciente al momento del examen físico, expresado en kilogramos (Kg).

Definición: El peso es la acción de la gravedad sobre la masa corporal^(44,45).

- Variable: Talla

Talla actual: La que presenta el paciente al momento del examen físico.

Definición: Es el punto más elevado en la línea medio sagital con la cabeza orientada en el plano de Frankfort. Es la distancia directa entre el vértex y el plano de apoyo del individuo. ^(44,45)

- Variable: Circunferencia de cintura.

Circunferencia de cintura: Perímetro de la cintura, expresado en centímetros (cm), que presenta el paciente al momento del examen físico.

Definición: Perímetro que se obtiene rodeando la línea natural de la cintura, tomando como referencia la línea por encima de las crestas ilíacas. ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾

- Variable: Circunferencia de cadera.

Circunferencia de cadera: Perímetro de la cadera, expresado en cm, que presenta el paciente al momento del examen físico.

Definición: Perímetro que se obtiene rodeando la máxima protrusión de los glúteos. ⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾

- Variable: Índice cintura cadera

Se obtiene dividiendo el valor de la circunferencia de cintura (cm) entre la circunferencia de cadera (cm).

PROCESAMIENTO ESTADISTICO

Se compararon las medias de las variables cuantitativas entre ambos grupos mediante la prueba T de Student, con un nivel de significación estadística de $p < 0.05$ y se aplicó la prueba de correlación de Pearson para encontrar las posibles asociaciones entre variables cuantitativas, así como la consistencia y significación de estas asociaciones en cada grupo. Se empleó el procesador estadístico SSPS 11.5.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se les suministró a cada paciente por parte de los investigadores, toda la información oral y escrita acerca de la investigación, la cual incluyó los objetivos del estudio, los beneficios esperados, riesgos e inconvenientes, así como la conducta a seguir en caso de efectos adversos o de fracaso terapéutico. Su consentimiento fue recogido en anexo 1.

Se le explicó además, el derecho que tiene de abandonar el estudio en cualquier momento y sin previa explicación, si así lo deseara, sin que repercuta en su atención posterior ni en las relaciones médico-paciente.

El estudio fue aprobado por el Comité de ética de Investigación del Instituto Nacional de Endocrinología.

RESULTADOS:

En la tabla # 1 se presentan las características clínicas en el grupo A(estudio) y en el grupo B(control), al momento de iniciar la investigación. Como se puede apreciar, existió predominio del sexo masculino y un índice de masa corporal(IMC) promedio ligeramente más elevado en el grupo A, aunque ambos grupos se pueden considerar similares, ya que no se encontraron entre las características de ambos diferencias estadísticamente significativas. Las medias de los tiempos de evolución de la diabetes en ambos grupos fueron relativamente bajas. A continuación, en la tabla # 2 se presentan los valores promedios de las determinaciones bioquímicas al inicio en los dos grupos, que como se aprecia resultaron similares, con niveles glucémicos y de hemoglobina glucosilada que se pueden considerar como demostrativas de un control metabólico regular o aceptable.

En la evolución de los parámetros antropométricos(tabla # 3), durante los 6 meses del seguimiento, observamos una tendencia media en ambos grupos al descenso del peso corporal, aunque esos resultados no fueron estadísticamente significativos.

En la tabla # 4 se presentan los cambios que experimentaron los pacientes en cuanto al control glucémico, que resultaron significativamente mejores en el grupo tratado con el diamel a los 6 meses, para los valores medios de glucemia de ayunas, glucemia

post-prandial de 2 horas y de hemoglobina glucosilada. A continuación en la tabla # 5 se muestran los resultados de los niveles de lípidos, expresión también de la evolución del control metabólico, en donde encontramos descenso paulatino en los niveles de colesterol en el grupo A, con discreto aumento promedio en el grupo B, con diferencias estadísticamente significativas al completar los 6 meses del seguimiento. Los valores medios de triglicéridos en el grupo A, aunque se elevan ligeramente a los 6 meses, por encima del valor medio de los 3 meses, al comparar aquel resultado final con el grupo B, también se aprecia un resultado más favorable para el grupo de diabéticos que tomaron el diamel y en cuanto a los niveles del HDL-colesterol, podemos observar que se mantuvieron con mínimas variaciones en ambos grupos, pero con resultados más favorables significativamente para el grupo A a los 6 meses, al compararlo con el grupo control.

En la tabla # 6 se presentan los valores promedios de las insulinemias, con resultados similares en ambos grupos sin diferencias significativas, cuando se valoran sin tener en cuentas las glucemias o los índices HOMA. En cambio en la tabla # 7 se presentan los resultados de los modelos HOMA-S, expresivo del grado de resistencia insulínica y el HOMA-B demostrativo de la función de las células beta y como se puede apreciar ambos grupos presentaron niveles representativos de resistencia insulínica, con una tendencia más favorable a la disminución de ésta en el grupo A. En cambio el HOMA-B se fue elevando paulatinamente durante el seguimiento en el grupo A, mientras en cambio disminuía en el grupo B, con diferencias estadísticamente significativas a los 6 meses del seguimiento.

La tabla # 8 presenta la evolución de las tensiones arteriales sistólicas y diastólicas, que no mostraron diferencias significativas entre los grupos.

En la tabla # 9 se comparan las dosis de glibenclamida inicial y a los 6 meses en ambos grupos; como se puede apreciar, en el grupo con el diamel disminuyó la dosis media de la sulfonilurea al final del seguimiento a la mitad de la dosis inicial, mientras que en el grupo control se mantuvieron dosis promedio similares al inicio y al final. En un paciente del grupo A fue necesario retirar la glibenclamida por hipoglucemias y al finalizar el seguimiento se mantenía con buen control con el diamel.

La tabla # 10 nos presenta la prueba de correlación de Pearson entre el índice HOMA-S con las variables antropométricas estudiadas en ambos grupos. Este índice aumenta significativamente en el grupo A cuando aumenta el peso, el IMC, la circunferencia abdominal y el índice cintura/cadera, con mayor significación a los 6 meses del estudio; en cambio en el grupo B control estas correlaciones resultaron más débiles, aunque significativas para el IMC y la circunferencia abdominal a los 6 meses del seguimiento. Mientras que la tabla # 11 nos presenta la correlación entre el índice HOMA-S con los lípidos, en que se aprecia una correlación débilmente positiva, no

significativa para el colesterol y el triglicérido en ambos grupos, similar en el HDL-colesterol, con la excepción de una correlación débil positiva no significativa a los 6 meses en el grupo A.

Por último la tabla # 12 nos muestra las correlaciones existentes entre el HOMA-B, con los niveles de glucemia de ayunas y hemoglobina glucosilada. Cuando aumenta el HOMA-B disminuyen los niveles de glucemia y de hemoglobina glucosilada, con resultados evolutivos más consistentes para el grupo de pacientes que tomaron el diamel.

Tabla 1

Características clínicas al inicio del estudio en el grupo A del estudio(pacientes con diamel más glibenclamida) y en el grupo B control (pacientes con glibenclamida sola)

Variables	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30
Sexos M/F	20/10	17/13
Edad al diagnóstico(años)	48.9 ± 9.1	53.7 ± 8.1
Tiempo de evolución(años)	5.3 ± 4.7	3.9 ± 3.8
Peso (kg)	79.7 ± 17	76.6 ± 12
Talla (cm)	1.65 ± 0.08	1.67 ± 0.06
IMC(kg/m ²)	28.9 ± 4.5	27.7 ± 3.9
Tensión arterial sist(mmHg)	127.8 ± 13.2	126.3 ± 12.9
Tensión arterial diast(mmHg)	82.8 ± 6.1	82.3 ± 7.7
Circunferencia abdominal(cm)	101.1 ± 11	97.1 ± 9.9
Índice cintura/cadera	1.02 ± 0.06	1.02 ± 0.04

Datos en media ± DE

Tabla 2

Parámetros bioquímicos al inicio del estudio en el grupo A y en el grupo B

Bioquímica	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30
Glucemia en ayunas(mmol/L)	7.6 ± 2.2	7.4 ± 1.7
Glucemia post-prandial 2 horas (mmol/L)	10 ± 2.5	9.4 ± 2.1
HbA1c (%)	7.7 ± 0.8	7.4 ± 0.8
Insulinemia en ayunas(μU/L)	21.4 ± 12.2	23.6 ± 10.6
Colesterol (mmol/L)	5.02 ± 0.96	5.2 ± 1
Triglicéridos (mmol/L)	1.78 ± 0.52	1.89 ± 0.5
HDL-Colesterol(mmol/L)	1.11 ± 0.21	1.04 ± 0.16

Datos en media ± DE

Tabla 3

Evolución de los parámetros antropométricos en el grupo A y en el grupo durante los 6 meses del estudio

Variables	Evolución	Grupo A <i>n</i> = 30	Grupo B <i>n</i> = 30	<i>p</i>
Peso (kg)	Inicio	79.7± 17	77.6± 12	0.56
	3 meses	78.7± 16	76.5± 11	0.54
	6 meses	78.1± 15	76.4± 11	0.63
IMC(kg/m ²)	Inicio	28.9 ± 4.5	27.7 ± 3.9	0.27
	3 meses	28.5 ± 4.2	27.4 ± 4.1	0.27
	6 meses	28.3 ± 4.3	27.4 ± 4.1	0.39
Circunferencia Abdominal(cm)	Inicio	101.1 ± 11	97.1 ± 9.9	0.14
	3 meses	100.4 ± 10.6	96.7 ± 9.7	0.16
	6 meses	100.1 ± 10.3	95.9 ± 9.6	0.11
Indice Cintura/cadera	Inicio	1.02 ± 0.06	1.02 ± 0.04	0.9
	3 meses	1.01 ± 0.06	1.02 ± 0.03	0.5
	6 meses	1.01 ± 0.05	1.02 ± 0.03	0.4

Datos en media±DE

Tabla 4

Cambios en el control glucémico en el grupo A y en el grupo B durante los 6 meses de seguimiento

Variables	Evolución	Grupo A	Grupo B	<i>p</i>
Glucemia ay. (mmol/L)	Inicio	7.6 ± 2.2	7.4 ± 1.7	0.60
	3 meses	6.8 ± 1.9	7.2 ± 1.3	0.35
	6 meses	6.7 ± 1.5	7.6 ± 1.3	0.03
Glucemia Post-prandial de horas (mmol/L)	Inicio	10.0 ± 2.5	9.4 ± 2.1	0.39
	3 meses	8.9 ± 2	9.5 ± 2.1	0.27
	6 meses	8.7 ± 2.6	10.1 ± 2.0	0.03
Hemoglobina Glucosilada(%)	Inicio	7.7 ± 0.8	7.4 ± 0.8	0.32
	3 meses	6.8 ± 0.7	7.1 ± 0.6	0.05
	6 meses	6.8 ± 0.6	7.6 ± 0.9	0.001

Datos en media±DE

Tabla 5

Niveles lipídicos en el grupo A y en el grupo B durante el seguimiento

Variables	Evolución	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30	<i>p</i>
Colesterol (mmol/L)	Inicio	5.02 ± 0.96	5.2 ± 1.0	0.47
	3 meses	4.7 ± 0.95	5.1 ± 0.99	0.08
	6 meses	4.9 ± 0.82	5.4 ± 0.92	0.04
Triglicéridos (mmol/L)	Inicio	1.78 ± 0.52	1.89 ± 0.55	0.44
	3 meses	1.64 ± 0.59	2.07 ± 0.62	0.008
	6 meses	1.76 ± 0.63	2.12 ± 0.50	0.02
HDL-Colesterol (mmol/L)	Inicio	1.11 ± 0.21	1.04 ± 0.16	0.15
	3 meses	1.17 ± 0.32	1.04 ± 0.19	0.08
	6 meses	1.06 ± 0.13	0.95 ± 0.09	0.001

Datos en media ± DE

Tabla 6

Resultados evolutivos de las insulinemias(μU/L) en ambos grupos

Evolución	Grupo A	Grupo B
-----------	---------	---------

		n = 30	n = 30
Insulinemias (μ U/L)	Inicio	21.4 \pm 12.2	23.6 \pm 10.6
	3 meses	17.7 \pm 12.2	20.4 \pm 10.2
	6 meses	20.9 \pm 13.2	20.9 \pm 9.5

Datos en media \pm DE

Tabla 7

Evolución del grado de resistencia insulínica y función de las células β mediante los índices HOMA-S y HOMA-B en los grupos A y B

Variables	Evolución	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30	<i>p</i>
HOMA-S(%)	Inicio	7.5 \pm 0.89	7.6 \pm 0.7	0.87
	3 meses	5.6 \pm 0.73	6.6 \pm 0.69	0.32
	6 meses	6.4 \pm 0.79	7.2 \pm 0.46	0.46
HOMA-B(%)	Inicio	128.6 \pm 16.8	174.1 \pm 35.1	0.24
	3 meses	133.9 \pm 26.2	116.8 \pm 11.8	0.55
	6 meses	156.1 \pm 8.6	105.1 \pm 8.6	0.03

Datos están en media \pm EE

Tabla 8

Evolución de la tensión arterial en el grupo A y en el grupo B

Variables	Evolución	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30
-----------	-----------	-------------------	-------------------

Tensión art. sistólica (mmHg)	Inicio	127.8 ± 13.2	126.3 ± 12.9
	3 meses	129.0 ± 8.8	130.6 ± 9.4
	6 meses	129.6 ± 11.8	133.1 ± 7.3

Tensión art. Diastólica (mmHg)	Inicio	82.8 ± 6.1	82.3 ± 7.7
	3 meses	83.5 ± 6.5	85.6 ± 6.2
	6 meses	84.6 ± 6.8	84.6 ± 5.8

Tabla 9

Dosis de glibenclamida/ día utilizada al inicio del estudio y a los 6 meses comparando el grupo A con el grupo B

Tratamiento	Evolución	Grupo A n = 30	Grupo B n = 30	<i>p</i>
Glibenclamida (mg)	Inicio	22.1 ± 6.7	17.6 ± 7.7	0.02
	6 meses	11.5 ± 4.8	17.8 ± 7.7	0.001

Tabla 10

Correlación entre el índice HOMA-S(%) y las variables antropométricas en el grupo 1 y en el grupo 2

Grupos	Evolución	Peso(kg)		IMC(kg/m ²)		Circunf. Abdominal (cm)		Índice cintura/cadera	
		r	p	r	p	r	p	r	p
Grupo A	Inicio	0.27	0.13	0.44	0.01	0.29	0.05	0.39	0.01
	6 meses	0.88	0.0001	0.59	0.001	0.59	0.0001	0.61	0.0001
Grupo B	Inicio	0.09	0.62	0.08	0.65	0.13	0.24	0.16	0.19
	6 meses	0.27	0.17	0.40	0.04	0.34	0.04	0.18	0.18

Tabla 11

Correlación entre el índice HOMA-S(%) y los niveles de lípidos en el grupo A y en el grupo B

Grupos	Evolución	Colesterol (mmol/L)		Triglicéridos (mmol/L)		HDL-Colesterol (mmol/L)	
		r	p	r	p	r	p
Grupo A	Inicio	0.19	0.31	0.03	0.84	0.12	0.52
	6 meses	0.21	0.26	0.27	0.13	-0.23	0.21
Grupo B	Inicio	0.29	0.12	0.33	0.07	0.28	0.14
	6 meses	0.14	0.47	0.17	0.38	0.19	0.34

Tabla 12

Correlación entre el índice HOMA-B(%) y los niveles de glucemia de ayunas(mmol/L) y hemoglobina glucosilada(%)

Grupos		Glucemia ay.		Hb.A1	
		r	p	r	p
Grupo A	Inicio	-0.58	0.001	-0.25	0.18
	6 meses	-0.45	0.01	-0.36	0.05
Grupo B	Inicio	-0.65	0.0001	-0.51	0.004
	6 meses	-0.36	0.06	0.01	0.9

Discusión

La naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2 está bien establecida y la declinación de la función de las células beta contribuye más al trastorno metabólico que la propia presencia de la resistencia insulínica⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾. La posibilidad de encontrar alternativas terapéuticas que sean sinérgicas y que traten de contrarrestar tanto la deficiencia insulínica como la resistencia a esta hormona

pancreática, continúan entre los objetivos fundamentales de las investigaciones actuales en esta enfermedad.

En nuestra investigación, tanto el grupo motivo de estudio como el grupo control fueron bastante similares en cuanto a características clínicas y bioquímicas, lo cual permitió comparar las variables metabólicas y la posible influencia que la intervención terapéutica con el diamel, pudiera ejercer sobre esos pacientes. Además, al tener ambos grupos un tiempo de evolución promedio de la diabetes reconocido por debajo de los 5 años, nos permitió un buen análisis en la medición de los modelos para estudiar la resistencia insulínica y la función de las células beta.

Al evaluar la evolución de los parámetros antropométricos, apreciamos una tendencia a la disminución en el peso y en el IMC en ambos grupos, que aunque no se encuentran diferencias significativas entre los grupos fue levemente más pronunciada en el grupo que tomaba el diamel. Estos resultados pudieran estar dados por un período de seguimiento relativamente corto, pero al menos pueden representar un cumplimiento adecuado de las indicaciones dietéticas.

Entre las metas fundamentales del tratamiento en las personas con DM-2 están los niveles de glucemia de ayunas y los de glucemia post-prandial, que disminuyó esta última en el grupo A a los 6 meses en un 13 % con respecto al inicio del estudio y en valores medios más bajos que los del grupo control. También la disminución en la glucemia de ayunas y en la hemoglobina glucosilada resultaron a los 6 meses del seguimiento en valores inferiores a los del grupo control, como expresión de una influencia positiva del complemento diamel sobre el control metabólico. Otro estudio encuentra también resultados favorables pero no tomaron en cuenta la glucemia post-prandial⁽⁵²⁾. Dan Cheta y col. estudiaron una serie de 52 pacientes durante 12 semanas tratados con diamel más insulina NPH U-100, comunicando una disminución de la glucemia ayunas en un 75 % pero solo en el 34 % de la muestra⁽⁵³⁾. Coincidiendo con la mejoría del control glucémico, disminuyeron las cifras de HbA1 en un 11.7 % a los 6 meses en el grupo A como se puede apreciar. Estos resultados son superiores a los encontrados por Pirags y cols.⁽⁵⁴⁾ en su estudio e inferiores a lo encontrado por el profesor Dan Cheta en su serie y que se debe a que el diamel fue combinado con insulina⁽⁵³⁾.

Las dislipidemias asociadas a los trastornos del metabolismo glucídico, entre otros elementos, contribuyen a la aparición del síndrome metabólico⁽⁵⁵⁻⁶⁰⁾, entidad en la cual existe una resistencia a la insulina y que constituyen la base para las modificaciones descritas por Reaven⁽⁶¹⁾. No encontramos asociación entre la resistencia a la insulina y los niveles lipídicos en ambos grupos, pero al comparar ambas modalidades de tratamiento, observamos que los niveles de colesterol y triglicéridos disminuyeron más a los 6 meses en el grupo A con respecto al B; estos resultados coinciden con los de Dan Cheta y col. al disminuir los valores de colesterol y triglicéridos en 22.9 % y 45.8 % respectivamente, pero en pacientes tratados con la

combinación ya explicada⁽⁵³⁾. Los autores del estudio en Letonia, no registraron modificación de los valores de colesterol, en cambio, lograron disminuir los triglicéridos en un 20 %, coincidiendo en parte con nuestros resultados. Al analizar el comportamiento de los niveles de HDL-colesterol, obtuvimos resultados favorables con niveles por encima de 1 mmol/l para el grupo A, Dan Cheta y col. observaron resultados similares a los nuestros (11.7 %) pero solo en el 41.1 % de los pacientes estudiados⁽⁵³⁾.

La valoración de las insulinemias, en forma aislada, no aportan datos de interés, posiblemente por la amplia dispersión y variabilidad de esta medición, que adquiere su real valor cuando se evalúa, en varias determinaciones junto a los resultados de las glucemias y la aplicación de los índices HOMA. Un resultado importante, que tuvimos en cuenta, es la comparación de las dosis de sulfonilurea que empleaban los pacientes al inicio y a los seis meses del seguimiento. En nuestro país la glibenclamida que se emplea no es micronizada, de aquí que en ocasiones puedan existir pacientes en los que el médico les indica dosis por encima de la máxima recomendada(20 mg) y como pudimos observar, el grupo A con niveles medio diarios de glibenclamida superiores a los del grupo control, pudo disminuir la dosis en un 52% al completar el seguimiento de los 6 meses, manteniendo un mejor control, mientras que el grupo control mantuvo dosis similares de la sulfonilurea durante ese período evaluado, lo cual es otra expresión del efecto favorable y de la eficacia del diamel sobre el control metabólico. Incluso, dentro del grupo A fue necesario retirarle a un paciente la glibenclamida por la presencia de hipoglucemias y al terminar el estudio mantenía su control solamente con el diamel. Durante el seguimiento no se informaron efectos adversos ni salidas de la investigación por otras causas.

El HOMA, (homeostatic model assessment) descrito por primera vez por Matthews et al,⁽³⁵⁾ ha sido utilizado como predictor del desarrollo de la DM-2,⁽⁶²⁾ y permite evaluar la resistencia insulínica y la función de la célula β en pacientes tratados con diferentes agentes hipoglicemiantes⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, entre otros usos. Los mecanismos que generan resistencia a la insulina son heterogéneos y aunque existen diferentes hipótesis que explican su presentación, aún desde edades muy tempranas de la vida, los mecanismos patogénicos no están suficientemente esclarecidos^(66,67). Diversas sustancias generan resistencia a la insulina como los ácidos grasos, que se encuentran elevados en la DM-2, así como citocinas, entre las que se señalan la leptina, la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral β (TNF- β) y otras proteínas como el PAI-1 y la resistina, sintetizadas y liberadas por el adipocito, por lo hoy en día se considera al tejido adiposo como un órgano endocrino de reconocida actividad⁽⁶⁸⁾ y varios estudios sugieren que la grasa intraabdominal es un factor determinante en la resistencia a la insulina^(69, 70). Diversos autores plantean la asociación del peso, IMC, la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera

con la resistencia a la insulina, que se puede medir a partir del índice HOMA-%S. Hasta el momento no existen investigaciones que empleen esta importante herramienta con el diamel, por lo que le conferimos a nuestro estudio importancia, al comprobar la influencia de este medicamento en la disminución de los índices HOMA-S. En la evolución del grado de resistencia a la insulina(HOMA-S), encontramos que en ambos grupos los valores de éste parámetro son demostrativos de presencia de la resistencia a esta hormona, pero mientras que en el grupo control se mantuvieron con poca variación, en el grupo con diamel se observa una disminución evolutiva mayor, aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos entre los dos grupos. En cambio el índice HOMA-B, que como ya señalábamos expresa la respuesta secretoria de insulina por las células beta, aumentó evolutivamente con la ingestión del diamel, mientras disminuía en el grupo control, con diferencias significativas a los 6 meses del seguimiento. Estos resultados son de extraordinario interés, porque parecería que algunos de los componentes del diamel tienen una influencia directa en mejorar la secreción de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 con pocos años de evolución de la enfermedad.

En conclusión, la estrategia de emplear el complemento nutricional diamel unido a un sulfonilurea como la glibenclamida, parece ser favorable en mejorar el control glucémico y el perfil lipídico, con disminución de la dosis de la glibenclamida a los 6 meses del seguimiento, con elevación de la secreción de insulina y con tendencia a disminuir la resistencia a esta hormona.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
- 2.-OMS /OPS. White F. La Diabetes Mellitus en las Américas. Evaluación inicial de las respuestas nacionales de 1997. Programa de enfermedades no transmisibles. División de prevención y control de enfermedades. Organización Panamericana de la Salud. OPS 1998; 1
- 3.-Anuario Estadístico de Salud. MINSAP, Ciudad Habana 2004.
- 4.- Eschwege E, Guillauneuf MT. Epidemiology of heart disease in diabetes. *Diabetes Metab* 2001; 27: 7-11.
- 5.- Gagliardino. Evaluación de la calidad de la asistencia al paciente diabético en América Latina. *Rev Panam Salud Pública* 2001; 10: 310-317.
- 6.- Whaley-Connell A, Sowers JR. Hypertension management in type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Joint National Committee VII. *Endocrinol & Metab Clin N America* 2005; 34(1):63-76.
- 7.- Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343: 91-95.
- 8.- DeFronzo RV. The triumvirate: Beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 1988; 37: 667-687.
- 9.- Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1535-1540.
- 10.- Hales,CN. The pathogenesis of NIDDM. *Diabetología* 1994; 2:162-68
- 11.- Cabrera Rode E, Suárez Fonseca L, Díaz Horta O, Díaz Díaz O: Nuevos criterios para clasificar la diabetes mellitus. *Rev Cubana Endocrinología* 2000; 11(1): 51-55.
- 12.- Hernández-Yero A, Jorge González R . Agentes farmacológicos actuales en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1997; 13 (6): 596-609.
- 13.- Ohkubo Y. Kishikawa H. Araki E. et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patient with non-insulin-dependent diabetes

mellitus:randomized prospective 6 years study.Diabetes Res Clin Prac 1995;28:103-17

14.- UK Prospective Diabetes Study Group.Intensive blood-glucose control with sulfonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patient with type 2 diabetes (UKPDS 33).Lancet 1998;352:837-52

15.- Gonzalez Ortiz M, et al. Combinación de glimepirida metformina.Rev Invest Clin 2004;56(3): 327-333

16.- Rosenstock J, Hasman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM. Repaglinide versus nateglinide monotherapy. Diabetes Care 2004; 27: 1265-1270.

17.- Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia.Endocrinol Metab Clin North Am 2001;30:909-933

18.- UKPDS 28: A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulfonylurea-treated type 2 diabetes.UK Prospective Diabetes Study Group. Diabetes Care 1998;21:87-92

19.- Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, Kjelistrom T, Lindgarde F, Melander A. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and various combinations. A double-blind controlled study. Diabetes Care 1994;17: 1100-1109

20.- Nattrass M, Bailey CF. New agents for type 2 diabetes. Bailliere Clinical Endocrinology and Metabolism 1999; 13(2): 309-329.

21.- Dagogo-Jack S, Santiago JV. Pathophysiology of type 2 diabetes and modes of action of therapeutic interventions. Arch Intern Med 1997; 157: 1802 - 1817.

22.- Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: An emerging strategy with oral agents, insulins and combinations. Endocrinol & Metabol Clin N America 2005; 34(1): 77-98.

23.- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97.

24.- Stenman S, Melander A, Groop PH, Groop LC. What is the benefit of increasing the sulfonylurea dose? Ann Intern Med 1993; 118: 169-172.

- 25.- Iwo MN, Okuni C P, Tempesta MS, Conley D. Dioscoretine: The hypoglycemic principles of *Dioscorea dumetorum*. *Planta Med* 1990, 56: 119.
- 26.- Jia W, Gao W, Tang L. Antidiabetic herbal drugs officially approved in China. *Phytother Res*. 2003 ;17 (10) :1127-1134.
- 27.- Goto H, Shimada Y, Tanikawa K, Sato S, Hikiami H, Sekiya N, Terasawa K. Clinical evaluation of the effect of daiao (rhei rhizome) on the progression of diabetic nephropathy overt proteinuria. *Am J Chin Med*. 2003; 31(2):267-75
- 28.- Basch E, Gabardi S, Ulbricht C. Bitter melon (*Momordica charantia*): a review of efficacy and safety. *Am J Health Syst Pharm*. 2003 Feb 15;60(4):356-359.
- 29.- Bogusz MJ, al Tufail M, Hassan H. How natural are natural herbal remedies? A Saudi perspective. *Adverse Drugs React Toxicol Rev*. 2002; 21 (4):219-229.
- 30.- Ludvik B, Neuffer B, Pacini G. Efficacy of *Ipomea batatas* (Caiapo) on diabetes control in Type 2 Diabetes subjects treated with diet. *Diabetes Care* 27: 436-440, 2004
- 31.- Catalysis, s.l. Diamel: Combate los desbastadores efectos de la diabetes. 2002. <http://www.catalysisusa.net>
- 32.- Sotoniemi EA, Haapakoski E, Rautio A. Ginseng therapy in non-insulin-dependent diabetic patients. Effect on psychophysical performance, glucose homeostasis, serum lipids, serum aminoterminal-propeptide concentration and body weight. *Diabetes Care* 1995;18(10):1373-5.
- 33.- Boskanan K, Ahamath BK, Shanmugasen-daran R, Shanmugasen daran. ERB-Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestris* in non insulin dependent diabetes mellitus patients. *J Ethnopharmacology* 1990,30:295-305.
- 34.- MR Oliva et al. "Radicales libres modificación oxidativa del ADN. Implicaciones en la carcinogénesis experimental y humana". *Bioquímica y fisiología del estrés oxidativo. Monografía IV de la Real Academia de Farmacia de España*. p 127-156.1997
- 35.- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;412-419.

36.- Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24-27

37.- Arranz C, González RM. Utilización de un método rápido para la separación de la hormona libre y unida en el radioinmunoensayo de insulina. *Rev Cubana Invest Biomed* 1988; 7: 150-156.

38.- González Suárez RM, Alvarez Calzado MC. Secreción de insulina y sensibilidad a la insulina durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral en sujetos con tolerancia normal. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2000;11:23-30.

39.- Barti K, Ziegenhorn J. Methods of enzymatic analysis. J Bermyer VCH Weinheim, Germany. 1985; VII:134-146.

40.- Nacional Colesterol Education Panel (NCEP) Adult treatment Panel III (ATP III). *JAMA* 2001;285:2486

41.- Bucolo, G y David H: Quantitative determination of serum triglycerides by use of enzymes. *Clin.Chem* 1973; 19: 475 – 482.

42.- Lopes- Virella, M; Stone, M.F; Ellis, S y col: Cholesterol determinations in high-density lipoproteins separated by three different methods. *Clin.Chem.*1997; 23: 882-885.

43.- Flükiger, R y Winterhalter, KH: In vitro synthesis of HbA1. *FEBS.Lett.*1976; 71:356-361.

44.-Mendivil C.O, Sierra I.D. Taller: Antropometría. En: Hacia el manejo práctico de las dislipidemias. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, 2003, p-39-41

45.- Díaz ME. Manual de Antropometría para la Atención Primaria de Salud. INHA, Ciudad de la Habana, 1991.

46.- Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutrition* 2002; 76: 743

47.-Socarras MM,Bolet M,Licea ME. Obesidad:tratamiento no farmacologico y prevencion. *Rev Cubana Endocrinol* 2002;13:35-42

48.- American Diabetes Association diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2004;27(suppl 1):S5-S10

49.- Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. JAMA 2004; 27: 1535-1540.

50.- DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med . 1999;131:281-303

51.- American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25(Suppl.1): S33-S49.

52.- Catalysis, s.l. Diamel: Ensayos Clínicos: 2002;
http://www.catalysisusa.net/stud_diamel.html

53.- Trifan E, Cheta D: Study on use of diamel in the treatment of diabetes mellitus. Institut de Diabet, Nutritie si Boli Metabolic N.C. Paulescu. Bol. Report 2002 ;1 : 23-38.

54.- Pirags V, Zuaigzne A, Ritenberg R, Balceu I, Steele I. Investigación clínica abierta del suplemento alimenticio diamel en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. 2001
http://www.catalysisusa.net/stud_diamel.html.

55.- Ludvik B, Neuffer B, Pacini G. Efficacy of Ipomea batatas (Caiapo) on diabetes control in Type 2 Diabetes subjects treated with diet. Diabetes Care 27: 436-440, 2004

56.- Miettinen H, Lheto S, Salomaa V et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA myocardial infarction register study group. Diabetes Care 1998;21:69-75

57.- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes: a prospective survey. Lancet 2002;359:2140-2144.

58.- Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM et al. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of diabetes. The Nurses Health Study. Diabetes Care 2002;25:1129-1134

59.- Alexander GM, Ladsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants aged 50 years and older. Diabetes 2003;52: 1210

60.- National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol

61.-Reaven GM. Multiple CHD risk factors in type 2 diabetes: beyond hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2002; 4(Suppl 1): S13- S18.

62.- Taverna MJ, Pacher N, Bruzzo F, et al. Betacell function evaluated by HOMA as a predictor of secondary sulfonylurea failure in type 2 diabetes. *Diabetic Med* 18:584-8,2001

63.- Ferrannini E, De Fronzo R, Willians K. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005; 54:333-339.

64.- Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-28

65.- Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, et al. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 19:1138-41,1996

66.- Dyck RF, Klomp H, Tan L. From "thrifty genotype" to "hefty fetal phenotype": the relationship between high birth weight and diabetes in Saskatchewan Registered Indian. *Can J Public Health* 2001;92:340-341.

67.- Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis and alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-1792

68.- Kershaw EE, Flier JS: Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol&Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.

69.- Anjana M, Sandeep S, Farooq S. Visceral and central abdominal fat and anthropometry in relation to diabetes in asian Indian. *Diabetes Care* 2004; 27:2948-2953.

70.- Masuzaki H, Paterson J. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001;294:2166-70

ANEXOS

ANEXO 1

ACTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado paciente _____ Historia
Clínica # _____

Estamos preparando una importante investigación con medicamentos que ayudan a controlar los niveles de hiperglucemia (glucosa elevada en sangre) en la diabetes mellitus tipo 2 para apreciar como disminuyen los niveles de glucemia post-prandiales así como la secreción y sensibilidad a la insulina que el páncreas de los pacientes produce ante la respuesta de esos medicamentos. El medicamento que se va a evaluar, el diamel, es un medicamento de origen natural que se emplea en la actualidad sobre todo como alternativa para el tratamiento de la Diabetes Mellitus y está aprobado para su empleo en EEUU y varios países europeos.

Usted puede ser uno de los 60 pacientes que integrará esta investigación, que estará conformada por dos grupos de tratamiento. Un grupo recibirá tratamiento con glibenclamida por tres meses y a continuación tratamiento con diamel y glibenclamida y el otro grupo recibirá tratamiento con diamel por tres meses y a continuación tratamiento con diamel y glibenclamida. Usted pudiera pertenecer a cualquiera de los dos grupos, ya que el tratamiento que Ud. recibirá se elegirá al azar.

Su atención y seguimiento será en consulta externa del Centro de Atención al Diabético durante todo el tiempo que dure la investigación. Para la evaluación del medicamento se realizarán exámenes de laboratorio que consisten en determinar glucemia e insulinemia en sangre en tres ocasiones con intervalos de 5 minutos, mediante empleo de trocar fino al inicio, a los tres y a los 6 meses del estudio, además se realizarán glucemia dos horas después de desayunar, así como hemoglobina glucosilada al inicio del estudio, a los 3 y a los 6 meses del comienzo (final del estudio), así como determinaciones de los niveles de lípidos (grasas) en la sangre, tales como el colesterol, los triglicéridos y el HDL-Colesterol, con visitas a la consulta médica en esa misma periodicidad o cuando Ud. lo desee para aclarar alguna duda.

Entre los beneficios esperados de esta investigación y su participación en ella está en alcanzar un mejor control de la glucosa en sangre con más rapidez y con menor probabilidad de presentar complicaciones y conocer detalles precisos de la liberación de insulina por las células beta del páncreas.

Estos son medicamentos bien tolerado y de escasos efectos colaterales, de presentarse algunos síntomas, estos pudieran depender de la disminución del azúcar en la sangre, lo cual pudiera manifestar en Ud. sensación de debilidad y hambre, sudoración intensa y palpitaciones. Ante estos síntomas debe ingerir algún alimento azucarado (por ejemplo un vaso de jugo, agua o leche con una cucharada de azúcar) y anotar el día y la hora en que le ocurrió,

y de repetirse estos síntomas acudir al médico que le atiende por la investigación y notificarle lo anterior.

Ud. tiene todo el derecho de negarse a participar en el estudio o abandonarlo en cualquier momento del mismo. No es necesario que brinde explicaciones de su decisión, no afectándose la atención médica posterior que pueda necesitar. Las relaciones con el médico de asistencia continuarán de la misma manera si decide no continuar en la investigación. El médico tiene la obligación de guardar la confidencialidad de sus datos durante y después que finalice el estudio. Es fundamental que Ud. cumpla con las recomendaciones dietéticas de la dietista y del médico, así como con la ingestión del medicamento en los horarios que se le indiquen, el cual le será suministrado por una enfermera del CAD durante el tiempo que dure el estudio (6 meses). No deberá además ingerir bebidas alcohólicas y de ingerir algún otro medicamento debe comunicárselo al médico que le atiende.

Si después de analizar este documento Ud. está de acuerdo en participar en este estudio de forma voluntaria debe dejar constancia de su aprobación a través de su firma en esta acta.

Firma del paciente

Firma del investigador

Dado en La Habana, a los _____ días del mes de _____ del 2005

CENTRO DE ATENCION AL DIABETICO	EVOLUCION CLINICA	ANEXO 2
Tratamiento: diamel _____	glibenclamida _____	Grupo _____
PACIENTE: _____		
1er . apellido	2do.apellido	Nombre(s)
(1) Sujeto <input type="checkbox"/>	(2) Historia clínica <input type="checkbox"/>	
(3) SEXO 1-Masc 2-Fem	(4) EDAD AL DIAGNOSTICO:	(5) TIEMPO EVOLUCION:
PESO (KG)		
(6) Inicio <input type="text"/>	(7) 3 meses <input type="text"/>	(8) 6 meses <input type="text"/>
TALLA(cm)		
(9) Inicio <input type="text"/>	(10) 3 meses <input type="text"/>	(11) 6 meses <input type="text"/>
IMC (kg/m)		
(13) 3 meses <input type="text"/>	(14) 6 meses <input type="text"/>	<input type="text"/>
(12) Inicio <input type="text"/>		
TA sistólica(mmHg)		
(15) Inicio <input type="text"/>	(16) 3 meses <input type="text"/>	(17) 6 meses <input type="text"/>
meses		
TA diastólica(mmHg)		
(18) Inicio <input type="text"/>	(19) 3 meses <input type="text"/>	(20) 6 meses <input type="text"/>
meses		
C.Abdominal(cm)		
(21) Inicio <input type="text"/>	(22) 3 meses <input type="text"/>	(23) 6 meses <input type="text"/>
meses		
Índice cintura/cad		
(24) Inicio <input type="text"/>	(25) 3 meses <input type="text"/>	(26) 6 meses <input type="text"/>
meses		
Colesterol(mmol/L)		
(27) Inicio <input type="text"/>	(28) 3 meses <input type="text"/>	(29) 6 meses <input type="text"/>

Triglicéridos(mmol/L)	<input type="text"/>	(31) 3 r	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(30) Inicio				
HDL-Colesterol(mmol/L)	<input type="text"/>	(34) 3 r	<input type="text"/>	<input type="text"/>
(33) Inicio				

Glucemia ay (mmol/L)

(Inicio)1(36) 3 meses (37) 6 meses (38)

“ 2(39) 3 meses (40) 6 meses (41)

“ 3(42) 3 meses (43) 6 meses (44)

Glucemia pp. (pool/L)

Inicio (45) 3 meses (46) 6 meses (47)

Insulinemia (U/L)

Inicio 1(48) 3 meses (49) 6 meses (50)

“ 2(51) 3 meses (52) 6 meses (53)

“ 3(54) 3 meses (55) 6 meses (56)

HOMA S (%)

Inicio (57) 3 meses (58) 6 meses (59)

HOMA B (%)

Inicio (60) 3 meses (61) 6 meses (62)

Hb A_{1c} (%)

Inicio (63) 3 meses (64) 6 meses (65)

Efectos adversos encontrados:Hipoglucemia Sí _____ No _____

Otros: Si _____ No _____

Si respondió a otros ¿ cuáles?

Observaciones y comentarios: