UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

LUCIA DE LOURDES PREZA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. EN C. ABELARDO CAMACHO LUIS

VICTORIA DE DURANGO, DGO., JULIO DE 2019

UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO

FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

LUCIA DE LOURDES PREZA RODRÍGUEZ

DIRECTOR DE TESIS: DR. EN C. ABELARDO CAMACHO LUIS.

CO-DIRECTOR DE TESIS: DR. EN C. FERNANDO GUERRERO ROMERO.

ASESOR: DR. EN C. LUIS ERNESTO SIMENTAL MENDIA.

TUTOR: DR. EN C. GERARDO MARTINEZ AGUILAR.

VICTORIA DE DURANGO, DGO., JULIO DE 2019

UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO

FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO"

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA SALUD

P R E S E N T A:

LUCIA DE LOURDES PREZA RODRÍGUEZ

JURADO DE EXAMEN:

PRESIDENTE: DR. EN C. MIGUEL ARTURO REYES ROMERO

SECRETARIO: DR. EN C. ARMANDO ÁVILA RODRÍGUEZ

VOCAL: DRA. EN C. MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

VICTORIA DE DURANGO, DGO., JULIO DE 2019

DR. EN C. JUAN HUMBERTO DÍAZ GARCÍA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN.
UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO.

P R E S E N T E.-

Atn. Dra. En C. Martha Angélica Quintanar Escorza
Coordinador de la Maestría en Ciencias de la Salud

Por medio del presente nos dirigimos a usted de la manera más atenta con la finalidad de informarle que hemos revisado y aprobado el documento de Tesis titulado: **"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO"** que ha desarrollado **Lucía de Lourdes Preza Rodríguez** como proyecto para obtener el **Grado de Maestra en Ciencias de la Salud.** Por lo cual los abajo firmantes autorizamos que la interesada inicie sus trámites de titulación.

Sin más por el momento, nos despedimos de usted no sin antes agradecerle todas las atenciones recibidas.

Atentamente.

Victoria de Durango, Dgo., a 14 de junio de 2019

Nombre y firma Director de tesis	D. en C. Abelardo Camacho Luis.
Nombre y firma Co-director de tesis	D. en C. Jesús Fernando Guerrero Romero.
Nombre y firma Asesor	D. en C. Luis Ernesto Simental Mendía.
Nombre y firma Tutor	D. en C. Gerardo Martínez Aguilar.

DR. EN C. JUAN HUMBERTO DÍAZ GARCÍA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN.
UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO.

P R E S E N T E.-

Me es grato comunicarle que después de revisar cuidadosamente y de discutir mis sugerencias y correcciones al documento de tesis titulado **"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO",** que para obtener el grado presenta la alumna **Lucía de Lourdes Preza Rodríguez**, inscrita en la Maestría en Ciencias de la Salud, considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que se proceda a la impresión oficial del documento y se realice la réplica oral.

Agradezco de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.

Atentamente.

Victoria de Durango, Dgo., a 25 de junio de 2019

D. en C. Miguel Arturo Reyes Romero

DR. EN C. JUAN HUMBERTO DÍAZ GARCÍA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN.
UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO.

P R E S E N T E.-

Me es grato comunicarle que después de revisar cuidadosamente y de discutir mis sugerencias y correcciones al documento de tesis titulado **"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO",** que para obtener el grado presenta la alumna **Lucía de Lourdes Preza Rodríguez**, inscrita en la Maestría en Ciencias de la Salud, considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que se proceda a la impresión oficial del documento y se realice la réplica oral.

Agradezco de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.

Atentamente.

Victoria de Durango, Dgo., a 25 de junio de 2019

D. en C. Armando Ávila Rodríguez

DR. EN C. JUAN HUMBERTO DÍAZ GARCÍA.
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.
FACULTAD DE MEDICINA Y NUTRICIÓN.
UNIVERSIDAD JUÁREZ DEL ESTADO DE DURANGO.

P R E S E N T E.-

Me es grato comunicarle que después de revisar cuidadosamente y de discutir mis sugerencias y correcciones al documento de tesis titulado **"EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO",** que para obtener el grado presenta la alumna **Lucía de Lourdes Preza Rodríguez**, inscrita en la Maestría en Ciencias de la Salud, considero que la tesis reúne los requisitos establecidos y por ello emito mi **VOTO APROBATORIO** para que se proceda a la impresión oficial del documento y se realice la réplica oral.

Agradezco de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.

Atentamente.

Victoria de Durango, Dgo., a 25 de junio de 2019

D. en C. Martha Angelica Quintanar Escorza

LUGAR DE REALIZACIÓN DE LA TESIS

Unidad del Investigación Biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Durango.

Facultad de Medicina y Nutrición de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

DEDICATORIA

A mis profesores y asesores, gracias por compartir su conocimiento, por siempre mostrar gran compromiso con la enseñanza y orientarme acertadamente en el proceso de elaboración de esta tesis.

A todas las personas que con su profesionalismo y calidad humana colaboraron en la realización de esta investigación.

A mis amigos, gracias por motivarme a alcanzar mis metas y estar presentes siempre.

Especialmente a mis padres y hermanas, gracias por confiar y creer en mí cada día; por su paciencia, apoyo y amor incondicionales, este logro es para ustedes.

AGRADECIMIENTO AL CONACYT

Agradezco al Comité Nacional de Ciencia y Tecnología, por la beca recibida durante los dos años de maestría, con número de registro 829105.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL……..……..……... I
ÍNDICE DE FIGURAS……..…….…….. II
ÍNDICE DE TABLAS……...……..... III
ABREVIATURAS…….. IV
RESUMEN……. V
ABSTRACT…… VI

I.- INTRODUCCIÓN……..... 1
II.- ANTECEDENTES……. 5
2.1. Síndrome metabólico...……..... 5
2.2. Curcumina y pimienta negra…… 11
III.- JUSTIFICACIÓN……... 17
IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN…… 18
V.- HIPÓTESIS…… 18
VI.- OBJETIVOS…….. 19
6.1. Objetivo General……..... 19
6.2. Objetivo Específico……..... 19
VII.- METODOLOGÍA……... 20
VIII.- RESULTADOS…… 33
IX.- DISCUSIÓN…….. 39
X.- CONCLUSIONES……. 41
XI.- APORTACIONES Y EXPECTATIVAS…...…….. 42
XII.- REFERENCIAS…… 43
XIII.- ANEXOS:……... 50

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo …… 34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico del Síndrome Metabólico…… 7

Tabla 2. Composición del extracto de cúrcuma…… 13

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los sujetos incluidos al estudio..... 35

Tabla 4. Comparación de la remisión del SM entre los grupos de estudio……. 35

Tabla 5. Comparación de los grupos de estudios en condiciones finales... 36

Tabla 6. Comparación intragrupal de los grupos de estudio…….. 37

Tabla 7. Porcentaje de adherencia al tratamiento…….……. 37

Tabla 8. Adherencia a las indicaciones dietéticas…… 38

Tabla 9. Adherencia a las indicaciones de actividad física. ……..... 38

ABREVIATURAS

ECA	Ensayo clínico aleatorio.
HDL-C	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad.
IDF	Federación Internacional de Diabetes.
IL-6	Interleucina 6.
NCEP-ATP III	Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y Panel III de Tratamiento del Adulto.
NF-κB	Factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B.
PAI-I	Inhibidor del activador del plasminógeno-1.
PI3K	Fosfoinositol-3-quinasa.
RI	Resistencia a la insulina.
SM	Síndrome metabólico.
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa.
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad.

RESÚMEN

Introducción*:** El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. La curcumina, es un fitoquímico con actividad antiinflamatoria, antioxidante y anticancerígena, al que se le han atribuido propiedades benéficas sobre algunos de los componentes del SM. ***Objetivo*:** Determinar la eficacia de la administración oral de curcumina en la remisión del SM. ***Metodología: ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo al que se incluyeron 104 participantes entre 20 y 55 años, con SM de acuerdo a los criterios NCEP-ATP III, quienes se asignaron aleatoriamente a 2 grupos: el de intervención (n=50) que recibió curcumina 1.2 g/pimienta negra 10 mg al día vía oral durante 3 meses; y el grupo control (n=54) que recibió placebo 1.2 g/pimienta negra 10 mg al día vía oral durante 3 meses. Además los integrantes de ambos grupos recibieron indicaciones de dieta y para realizar actividad física. Se consideró remisión del SM como la presencia de 2 o menos criterios según la ATP III. **Resultados:** Un total 15 participantes del grupo de intervención y 17 del grupo control terminaron satisfactoriamente el periodo de seguimiento. En condiciones basales, no hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio. Al final del periodo de intervención, no se encontró diferencia en la remisión del SM entre los grupos de intervención y control (53.3% vs 82.4%, p=0.128); en el grupo de intervención los niveles de triglicéridos (183.4±68.0 vs 135.7±45.9, p=0.01) se redujeron significativamente; mientras en el grupo control los niveles séricos de glucosa (103.3±11.1 vs 95.9±8.7, p=0.01) y triglicéridos 172.3±62.7 vs 136.2±41.9, p=0.03) mostraron una reducción significativa. **Conclusión:** La administración oral de curcumina no fue eficaz en la remisión del SM; sin embargo puede reducir el riesgo cardiovascular a través de la disminución de los niveles de triglicéridos.

Palabras clave: síndrome metabólico, curcumina, turmeric.

ABSTRACT

Introduction: Although there is evidence of beneficial effect of curcumin on the components of metabolic syndrome (MS), clinical trials targeting individuals with MS are scarce. Hence, the aim of this study was to determine the efficacy of curcumin oral administration in the remission of MS.

Methods: 104 women and men aged 20-55 years with MS according to ATP III criteria were randomized into two study groups: intervention group (n=50), who received curcumin 1.2 g / black pepper 10 mg a day; and the control group (n=54) who received placebo 1.2 g / black pepper 10 mg a day; orally for three months. In addition, the members of both groups received dietary and physical activity indications. Remission of MS was considered as the presence of two or fewer criteria according to APT III.

Results: A total of 15 participants from the intervention group and 17 from the control group successfully completed the follow-up period. No significant differences were shown between the study groups in baseline conditions. At the end of the intervention period, no difference was found in the remission of MS, between the intervention and control groups (53.3% vs 82.4%,p=0.128); in the intervention group the levels of triglycerides (183.4±68.0 vs 135.7±45.9, p=0.01) were significantly reduced; in the control group the serum glucose levels (103.3±11.1 vs 95.9±8.7, p=0.01) and triglycerides (172.3±62.7 vs 136.2±41.9, p=0.03) showed a significant reduction.

Conclusion. The results of the present clinical trial showed that curcumin oral administration is not effective in the remission of MS. Nevertheless it can reduce cardiovascular risk by decreasing triglyceride levels.

Keywords: metabolic syndrome, curcumin, turmeric.

I.- INTRODUCCIÓN

El SM se caracteriza por: distribución anormal de la grasa corporal, dislipidemia, hipertensión arterial e hiperglucemia, relacionados a la presencia de resistencia a la insulina y obesidad; así, las personas con SM presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2.[1] En el año 2009 los criterios para el diagnóstico del SM, establecidos por la Federación Internacional de Diabetes y el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de Tratamiento del Adulto, se unificaron; de acuerdo a esta unificación, el diagnóstico de SM se establece por la presencia de 3 o más de los siguientes factores de riesgo:[2]

1. Obesidad abdominal, determinada mediante la medición de la circunferencia abdominal. Los puntos de corte para la población latinoamericana son: mayor de 94 cm en varones y de 88 cm en mujeres.
2. Triglicéridos elevados: niveles séricos iguales o mayores a 150 mg/dL o en tratamiento con hipolipemiantes.
3. HDL-C bajo: niveles séricos menores a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres o en tratamiento con efecto sobre los niveles de HDL-C.
4. Presión arterial elevada: presión arterial sistólica igual o mayor a 130 mmHg y/o presión arterial diastólica igual o mayor a 85 mmHg o en tratamiento con antihipertensivos.
5. Glucosa de ayuno elevada: mayor a 100 mg/dl, o en tratamiento con hipoglucemiantes.

Existe una relación estrecha entre obesidad abdominal y el SM, sugiriendo que la obesidad abdominal o central es el factor de riesgo más importante para desarrollarlo.[3] Al respecto, los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos conduciendo a la liberación de ácidos grasos libres y citoquinas inflamatorias. La presencia de células inflamatorias entre los

adipocitos y la propia actividad inflamatoria de éstos, produce aumento del factor de necrosis tumoral alfa, inhibidor del activador de plasminógeno-1, interleucina-6 y leptina[4] así como, disminución de adiponectina, favoreciendo el desarrollo de resistencia a la insulina, y un estado proinflamatorio crónico y aterotrombótico, aumentando el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2.[5]

El tratamiento inicial del SM consiste en reducir el peso e incrementar la actividad física; la terapia farmacológica está indicada cuando los cambios en el estilo de vida no son suficientes para lograr los objetivos planteados para disminuir los componentes del SM.[1]

Considerando el incremento en la prevalencia de obesidad y del SM en nuestro país, en este estudio, se propone la administración oral de 1.2 g de extracto de cúrcuma/10mg de pimienta negra al día durante 3 meses, como una intervención no farmacológica que contribuya a la remisión del SM en adultos.

Entre los compuestos con beneficios a nivel cardiovascular y metabólico, están los fitoquímicos,[7] de los cuales la cúrcuma llama la atención por sus efectos biológicos diversos.

La cúrcuma es una especia ampliamente utilizada en países Asiáticos. La población indo-asiática consume en promedio 100 mg/día de cúrcuma en su dieta; además, también es utilizada en la medicina herbolaria[7] para el manejo de trastornos alimenticios, tos, enfermedades hepáticas, angina de pecho, flatulencia, sinusitis, dolor menstrual y dolor posparto.[8]

La curcumina es un flavonoide que se obtiene de la raíz seca de la planta *Cúrcuma longa,* la cual también se conoce con el nombre de turmeric.[9] La curcumina en conjunto con sus análogos demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina, reciben el nombre de curcuminoides.

La curcumina posee propiedades anticancerígenas, antiinflamatorias, antioxidantes, antitrombóticas, antiateroescleróticas, cardioprotectoras, anti-infecciosas, antianginosas y anticonvulsivantes;[10-13] así mismo existe evidencia, basada en estudios experimentales, sobre la actividad de la curcumina como adyuvante en la pérdida de peso.[14]

El potencial terapéutico de la curcumina para el tratamiento de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados, radica en que la curcumina interactúa con el tejido adiposo[14] e inhibe la infiltración de macrófagos y la activación del factor nuclear kappa beta inducida por agentes proinflamatorios, así como disminuyendo la expresión de adipocinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa, la proteína quimiotáctica de monocitos-1, el inhibidor del activador de plasminógeno-1; además, induce la expresión de adiponectina, el principal agente antiinflamatorio que secretan los adipocitos.[15] De esta forma, la curcumina contribuye a disminuir la inflamación a nivel sistémico, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia.

Un ensayo clínico, aleatorio, (ECA) doble ciego controlado con placebo, realizado en pacientes con diabetes tipo 2, mostró que la administración de 300 mg/día curcumina durante 8 semanas, redujo significativamente los niveles de glucosa *($p<0.01$),* hemoglobina glucosilada *($p=0.031$)* y triglicéridos *($p=0.018$).*[16]

Consistentemente otro ECA, doble ciego controlado con placebo en el que se incluyeron 65 participantes con SM, evidenció que la administración de 630 mg de extracto de cúrcuma tres veces por día durante 12 semanas incrementó los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y disminuyó la concentración sérica de triglicéridos, y la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*$p<0.05$).*[17]

En otro ECA, controlado, con duración de 2 meses, al que se enrolaron 44 participantes con SM después de un periodo de 30 días de intervención nutricional y cambios en el estilos de vida en el que los participantes perdieron menos del 2% de su peso corporal, se aleatorizaron en dos grupos, uno con curcumina 800 mg/piperina 8 mg una vez al día y el otro con placebo inerte. Después de 30 días de tratamiento el grupo con curcumina disminuyó en un 5% el peso corporal, 6.43% el índice de masa corporal, 8% el porcentaje de grasa corporal y 4% el perímetro de cintura.[18]

En otro ECA, en pacientes con diabetes tipo 2, se encontró que la administración de 80 mg de curcumina al día durante 3 meses disminuyó los

niveles de hemoglobina glucosilada, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el índice de masa corporal *($p<0.05$).*[19]

II.- ANTECEDENTES

2.1. SINDROME METABÓLICO.

En el año de 1988, Gerad Reaven, introdujo el concepto de “Síndrome X” para hacer alusión a la presentación conjunta de dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa. A partir de entonces, el síndrome ha recibido diferentes nombres, entre ellos, “síndrome de resistencia a la insulina”, “síndrome plurimetabólico” o “síndrome dismetabólico cardiovascular” y actualmente la Organización Mundial de la Salud utiliza el nombre SM.[20]

El SM es un conjunto de factores fisiológicos, bioquímicos, metabólicos y clínicos, que incrementa el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular y de desarrollar diabetes tipo 2; también incrementa el riesgo de sufrir enfermedad cerebrovascular y falla renal.[20]

El SM es una condición asociada a resistencia a la insulina que se caracteriza por múltiples factores de riesgo, tales como, distribución anormal de la grasa corporal, dislipidemia, hipertensión arterial e hiperglucemia, así como por la presencia de un estado proinflamatorio y protrombótico.[21]

La definición del SM varía según distintos consensos internacionales. Varios grupos han planteado diversos criterios diagnósticos: la Organización Mundial de la Salud, el consejo del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y el Panel III de Tratamiento del Adulto (NCEP-ATP III), la Asociación Americana de Endocrinología Clínica y la Federación Internacional de Diabetes (IDF); de los cuales, los criterios de la IDF y la NCEP-ATP III son los más utilizados. Gran parte de los estudios de investigación publicados a nivel mundial han utilizado los criterios diagnósticos de la NCEP-ATP III.[2] En el año 2009 se publicó la unificación de criterios del SM, armonizando los criterios diagnósticos de la IDF y del NCEP-ATP III[22] considerando que diferentes

poblaciones, etnias o nacionalidades, presentan una distribución del peso corporal y circunferencia abdominal disimiles.[21]

Por lo tanto se consideran cinco los componentes del SM: 1) obesidad abdominal, 2) triglicéridos elevados, 3) HDL-C bajo, 4) glucosa de ayuno elevada y 5) presión arterial elevada.[2]

La Asociación Latinoamericana de Diabetes, en el año 2010, publicó el consenso *"Epidemiología, Diagnóstico, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos",* en el cual se considera que la circunferencia abdominal para diagnóstico de SM en la población latina debería ser mayor a 94 cm para los varones y mayor a 88 cm en las mujeres.[2,23]

Así el diagnóstico de SM metabólico de acuerdo a los criterios de la NCEP-ATP III, se establece por la presencia de 3 o más de los siguientes criterios: obesidad central, triglicéridos elevados, HDL-C bajo, glucemia de ayuno elevada o diagnóstico de diabetes tipo 2 y presión arterial elevada **(Tabla 2).**

2.1.1. Epidemiología

A nivel mundial, la prevalencia del SM aumentó drásticamente en los últimos años, incremento relacionado a la transición nutricional, es decir, a la adopción de dietas con contenido calórico alto y la inactividad física.[24]

La IDF estima que un cuarto de la población adulta en el mundo padece SM. Esta entidad se presenta en 5% de los sujetos con normopeso, en 22% con sobrepeso y en 66% de los sujetos con obesidad.[21]

La prevalencia de SM se incrementa con la edad, es decir se presenta en el 10% de los sujetos entre 20 y 29 años de edad, en 20% entre 40 y 49 años, y en 45% entre 60 y 69 años. Es más frecuente en hombres en la sexta década de la vida, y en mujeres en la séptima década de la vida.[25]

En poblaciones Latinoamericanas, Europeas y Asiáticas, la prevalencia del SM es similar, encontrándose concordancia entre los criterios aplicados; por lo cual se consideran útiles las definiciones de la IDF, NCEP-ATPIII, AHA/NHLBI y la

armonización de los criterios, tanto para la práctica clínica, como para estudios de investigación.[24]

Tabla 1. Criterios propuestos para el diagnóstico del Síndrome Metabólico.

Criterios	***OMS***	***NCEP-ATP III***	***AACE***	***IDF***
Resistencia a la insulina	IGT, IFG, DM2 o baja sensibilidad a la insulina. **Más 2 de los siguientes criterios**	No **3 de los 5 siguientes criterios**	IGT O IFG **Más cualquiera de los siguientes**	No
Peso corporal	Índice cintura/cadera H: >0.9 ; M: >0.85 o IMC > 30Kg/m^2	Obesidad abdominal (ALAD) Perímetro abdominal H: > 94 cm M: > 88 cm	IMC ≥25 Kg/m^2	Obesidad abdominal **Más 2 de los siguientes criterios**
Lípidos	TGs ≥150 mg/dL y/o HDL-C H:<35 mg/dL; M:<39 mg/dL	TGs: ≥150 mg/dL y/o HDL-C: M: <50 mg/dL H: <40 mg/dL	TGs: ≥150 mg/dL HDL-C: H: >50 mg/dL M: >40 mg/dL	TGs: ≥150 mg/dL o en tratamiento hipolipemiante HDL-C: H: >50 mg/dL; M: >40 mg/dL o en tratamiento hipolipemiante
Presión sanguínea	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg	≥130/85 mmHg en tratamiento antihipertensivo
Glucosa	IGT, IFG o DM2	≥ 100 mg/dL (incluso diabetes)	IGT o IFG (no diabetes)	≥100 mg/dL (incluso diabetes)
Otro	Microalbuminuria: Excreción urinaria >20mg/min o Albúmina/creatinina: >30 mg/g.		Otros datos de resistencia a la insulina	

IGT: tolerancia a la glucosa alterada; **IFG:** glucosa alterada en ayunas; **DM2:** diabetes mellitus tipo 2; **IMC:** índice de masa corporal; **TGs:** triglicéridos; **HDL-C:** colesterol HDL; **H:** hombre; **M:** mujer. [2,23]

La prevalencia de SM en Latinoamérica, oscila de 27 a 48.5%, según la NCEP-ATPIII.[24] El incremento paralelo de la prevalencia de obesidad y el SM es un fenómeno mundial y México, en el año 2006 registró una prevalencia de SM de 36.8% en la población adulta.[26-27]

2.1.2. Fisiopatología.

La fisiopatología del SM no está aún bien establecida. Los principales conceptos en la patogenia del SM son: 1) considerar a la obesidad abdominal como el eje central del SM y a la resistencia a la insulina (RI) como una consecuencia de ésta: 2) identificar al adipocito como una célula inflamatoria que contribuye directamente al desarrollo del SM; y 3) considerar los efectos biológicos de la insulina, que explican las alteraciones observadas en el SM.[5]

Obesidad abdominal.

El aumento en el consumo de dietas hipercalóricas y la reducción de la actividad física, ha favorecido la presentación de obesidad. La cual se caracteriza por la acumulación excesiva e irregular de tejido adiposo y el aumento general de masa corporal, así como alteraciones metabólicas en la mayoría de los sujetos que la padecen.

Existe una relación estrecha entre obesidad abdominal y resistencia a la insulina, por lo que se señala que esta condición es el factor de riesgo central más importante para desarrollar los demás componentes del SM.[3] En los pacientes con SM el tejido adiposo es de predominio central, asociado a mayor cantidad de grasa visceral en comparación con la distribución periférica de ésta. Los adipocitos de la grasa visceral son metabólicamente más activos.[5]

El tejido graso responde rápidamente al exceso de nutrientes en el organismo con hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos.[28] El aumento progresivo en el número y volumen de los adipocitos reduce el aporte sanguíneo del tejido graso generando hipoxia y en consecuencia la liberación de metabolitos bilógicamente activos, incluyendo citocinas (TNFα e IL-6), glicerol, ácidos grasos y proteínas de fase aguda, como el plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1(PAI-I) y proteína C reactiva; lo anterior genera un proceso inflamatorio que favorece el desarrollo de las comorbilidades asociadas a la obesidad.[22]

Las citocinas activan las señales que regulan los procesos de sensibilidad a la insulina, estrés oxidativo, metabolismo energético, coagulación y respuesta

inflamatoria, acelerando el desarrollo de ateroesclerosis, ruptura de placas de ateroma y aterotrombosis.[21]

En el músculo esquelético los niveles elevados de ácidos grasos producen resistencia a la insulina, deterioran la función de las células β en el páncreas e incrementan la producción de PAI-I y fibrinógeno. El TNF-α reduce la sensibilidad a la insulina en los adipocitos, induce el proceso de apoptosis en estas células y promueve el desarrollo de resistencia a la insulina a través de la inhibición de factores de señalización. El incremento en la concentración de proteína C reactiva, aumenta el perímetro abdominal, la resistencia a la insulina, el índice de masa corporal y la glucemia. La IL-6 es una citocina que afecta la sensibilidad a la insulina, induce la producción de proteína C reactiva en el hígado; además es capaz de inhibir la actividad de la lipoproteinlipasa.[29]

Los sujetos con obesidad central, se caracterizan por presentar niveles elevados de PAI-I, lo cual incrementa el riesgo de trombosis intravascular y evento cardiovascular adverso.[22]

La hipoadiponectinemia se asocia a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2, independientemente del incremento de la masa grasa. Su expresión y secreción está reducida por el TNF-α, posiblemente por estimulación de la IL-6, la cual inhibe también a la adiponectina.

La leptina es una adipocina involucrada en la regulación de la saciedad, gasto energético y el consumo de energía. Los niveles de leptina se elevan durante el desarrollo de la obesidad y disminuyen durante la pérdida de peso. Además, actúa en el hipotálamo para incrementar la presión arterial ante la activación del sistema nervioso simpático. Por lo tanto la hiperleptinemia constituye por sí sola, un factor de riesgo cardiovascular.[30]

Resistencia a la insulina.

La insulina es una hormona anabólica secretada por las células β del páncreas, su función es mantener la homeostasis glucémica y de otros sustratos energéticos; posterior a cada comida la insulina, suprime la liberación de ácidos

grasos libres, favorece la síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo, inhibe la producción hepática de glucosa, promueve la captación de glucosa por tejido muscular esquelético y adiposo.

La RI es una condición fisiopatológica en la cual una concentración normal de insulina no produce la respuesta adecuada en los receptores de insulina en los tejidos periféricos como el músculo, tejido adiposo e hígado. Por lo cual las células β pancreáticas incrementan la secreción de insulina generando el desarrollo de hiperinsulinemia.[21]

En la RI, la vía de activación fosfoinositida-3-quinasa se encuentra afectada, lo cual reduce la producción de óxido nítrico endotelial, produciendo disfunción endotelial y reducción de la translocación del transportador de glucosa (GLUT-4), por lo cual se disminuye la captura de glucosa en el músculo esquelético y el tejido graso.[31]

En el tejido adiposo, la presencia de RI estimula la lipólisis adrenérgica, disminución del efecto antilipolítico de la insulina y la reesterificación de ácidos grasos libres, aumentando su liberación y la masa adiposa abdominal.[32]

En el músculo esquelético la RI disminuye la actividad glucolítica, la síntesis de glucógeno, por decremento de la glucógeno sintetasa y fallas en la expresión de los transportadores GLUT-4.[31] En el hígado, estimula la gluconeogénesis, disminuye la glucónego-sintetasa, aumenta la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad y de apolipoproteina B, disminuye la eliminación de insulina y producción hepática de glucosa. Finalmente, la RI reduce la utilización de glucosa en el tejido adiposo y el músculo esquelético.[32]

Dislipidemia.

Esta condición se caracteriza por anormalidades en la estructura, metabolismo y la actividad biológica, tanto de las lipoproteínas aterogénicas como de las antiaterogénicas.[21]

La RI favorece el desarrollo de dislipidemia aterogénica. En condiciones normales, la insulina suprime la lipólisis en los adipocitos, por lo que la alteración en la vía de señalización de la insulina, resulta en el incremento de la

lipólisis, aumento de los ácidos grasos libres y síntesis de triglicéridos. Normalmente, la insulina degrada la lipoproteína B a través de vías dependientes de PI3K por lo cual la RI incrementa la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Además, la insulina regula la actividad de la lipoproteína lipasa, que participa en la regulación de los niveles de VLDL.[33]

La dislipidemia asociada a la RI es consecuencia del aumento de la liberación hepática de VLDL.

Estas anomalías metabólicas incrementan el estrés oxidativo y la disfunción endotelial, lo cual apoya la idea del origen inflamatorio de la enfermedad ateroesclerótica.[31]

Hipertensión arterial.

La hipertensión arterial es una manifestación clínica que se asocia a las anormalidades más comunes que se presentan en el SM como lo son, obesidad, RI y dislipidemia. La hiperglucemia e hiperinsulinemia activan el sistema renina-angiotensina, a través del aumento en la expresión de angiotensinógeno, angiotensina II y receptor de angiotensina I, lo cual contribuye al desarrollo de hipertensión arterial. Además, el estado de hiperinsulinemia produce aumento en la reabsorción renal de sodio, el incremento del gasto cardiaco y vasoconstricción arterial. Los adipocitos son capaces de secretar aldosterona en respuesta a la angiotensina II, por lo que podría considerarse un sistema renina-angiotensina en miniatura.[21]

2.2. CURCUMINA Y PIMIENTA NEGRA.

Los agentes naturales derivados de los frutos, vegetales, especias, leguminosas y cereales se han utilizado como estrategia terapéutica en el manejo de enfermedades crónicas, debido a su seguridad, accesibilidad,

posibilidad de uso prolongado y capacidad para actuar sobre diferentes rutas de señalización celular.

La curcumina pertenece a la familia de los curcuminoides, éstos son compuestos polifenólicos presentes en la raíz de la planta tropical Cúrcuma *(Cúrcuma longa),* la cual también es llamada turmeric o haldi y tiene su origen en el sur y sudeste de Asia tropical.[8] La curcumina es utilizada en el sudeste asiático y en la india desde hace más de mil años, como especia en la preparación de alimentos, para teñir telas y como tratamiento para diferentes trastornos de salud. La *Cúrcuma longa* es una planta de tallo largo y flores de color blanco, el rizoma o raíz tiene una longitud de siete centímetros de largo por dos y medio centímetros de ancho y madura en 8 a 10 meses.[8]

Es utilizada en la medicina tradicional hindú en padecimientos inflamatorios e infecciosos del aparato digestivo y respiratorio, para el control de hemorragias, acné, psoriasis, dermatitis, entre otros.[34]

La curcumina ($C_{21}H_{20}O_6$) se aisló por primera vez en 1815, éste es el polifenol curcuminoide más abundante encontrado en la cúrcuma y es el principal componente bioactivo responsable de las propiedades medicinales y farmacológicas de ésta planta.[35] Los compuestos análogos a la curcumina, son la desmetoxicurcumina (curcumina II), la bidesmoteoxicurcumina (curcumina III) y otros de reciente descubrimiento como la ciclocurcumina (curcumina IV); todos ellos forman el complejo conocido como azafrán indio y son responsables de su color amarillo **(Tabla 2).**[36]

La curcumina, 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6-heptadieno-3-5-diona, al igual que sus análogos, posee un esqueleto hidroxicarbonado con varios grupos funcionales (α-bis, β-insaturado β-dicetona, dos grupos metoxy, dos grupos hidroxifenolicos y dos enlaces dobles conjugados),[34] que le permiten reaccionar con múltiples moléculas y le confieren actividad terapeútica.

La apariencia física de la curcumina es la de un polvo amarillo-anaranjado, el cual se extrae mediante diferentes técnicas, con rendimientos que varían desde 1% al 10%.[8]

La curcumina es una molécula anfipática (parcialmente soluble en agua y en disolventes orgánicos), sin embargo, en la literatura se le refiere como una molécula lipófila; en pH de 7.2 y temperatura de 37°C tiene una vida media de 8 horas.[37]

Tabla 2. Composición del extracto de cúrcuma

	Porcentaje (%)*
Curcuminoides	2.5
Fibra	3.5
Aceites	4.6
Minerales	3.2
Proteínas	5.8
Grasas	4.7
Agua	12.0
Hidratos de carbono	63.7

*El porcentaje de cada componente cambia dependiendo de la región de origen.[8]

Es un compuesto fotosensible, siendo éste el principal método de degradación molecular, además de la degradación química a través de peróxidos, radicales libres e iones oxígeno; los productos de la degradación son bioactivos y contribuyen a sus efectos farmacológicos por lo que posee un gran potencial terapéutico, debido a la diversidad de moléculas diana sobre las que puede actuar.[38]

Al ser administrada vía oral el metabolismo de la curcumina se realiza en el citoplasma de las células del intestino delgado y del hígado, con la participación de la alcohol deshidrogenasa, que produce metabolitos reducidos, los cuales, posteriormente, son conjugados por medio de glucoronidación a través de las enzimas monoglucuronidasa, monosulfatasa o enzima mixta glucuronido/sulfatasa, que forman compuestos fenol y alcohol monoglucoronidos, que son los compuestos más abundantes en los fluidos, órganos y células del organismo. A partir de este punto, la degradación de los metabolitos se produce por procesos de autoxidación.[39]

Estudios en animales y seres humanos muestran que la absorción de la curcumina, a través del tracto gastrointestinal, es baja y que el mayor porcentaje se elimina a través de las heces. El porcentaje que se absorbe es

excretado vía biliar y renal (después de 72 horas) sin acumulación en órganos.[37]

La agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos, reconoce que la administración de cúrcuma es segura; Hsu y colaboradores, reportaron que el consumo de hasta 8 g/día no produce efectos tóxicos.[40] También, otros autores reportan que intervenciones con 12 g/día de cúrcuma durante tres meses son bien toleradas y no producen toxicidad.[41]

El consumo de cúrcuma, puede desencadenar efectos adversos tales como cefalea, *rash* cutáneo, o diarrea, los cuáles aparecen al utilizar dosis entre 4 y 8 g/día.[42]

Se han reportado más de treinta proteínas diferentes que interactúan directamente con la curcumina, incluyendo ADN polimerasa, quinasa de adhesión focal, tiorredoxina reductasa, proteína quinasa C, lipoxigenasa, tubulina, factor nuclear potenciador de cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB), actina, ciclooxigenasa, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y la proteína de diferenciación mieloide 2.[43] Tiene capacidad para formar complejos con alto potencial farmacológico a través de la unión a iones metálicos divalentes como el hierro, cobre, magnesio y zinc,[8] es así que se le atribuyen propiedades hepatoprotectoras, neuroprotectoras, antitrombóticas, cadioprotectoras, hipoglucémicas, anti-inflamatorias y anti-reumáticas.[44]

La curcumina posee actividad antiinflamatoria a través de la unión directa a moléculas inflamatorias; de forma que inhibe la actividad de TNF-α, las ciclooxigenasas COX-1 y COX-2, α1-glicoproteína ácida humana y la proteína de diferenciación mieloide 2,[8] igualmente disminuye la actividad de las interleucinas (IL) 1, 2, 6 y 8 y de la proteína cinasa activada por mitógeno, ésta última de gran importancia en el desarrollo de obesidad. Sus acciones antiinflamatorias le confieren la característica de ser útil para tratar enfermedades inflamatorias crónicas, incluyendo diabetes, enfermedades cardiovasculares, enfermedad neurológica degenerativa, edema cerebral, alergias, asma, psoriasis y esclerodermia.[45] Entre los efectos antiinflamatorios de la curcumina también se encuentra la disminución de la infiltración de los

macrófagos del tejido adiposo, reducción de leptina y aumento de la expresión de adiponectina.[46]

La curcumina reduce los niveles de glucosa en sangre a través de varios mecanismos, los cuales incluyen, la activación de enzimas glucolíticas, incremento en la actividad de la glucocinasa hepática y disminución de la gluconeogénesis a través de inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y la fosfoenolpiruvato carboxicinasa.[47-48] La curcumina inhibe la expresión de la proteína tirosina fosfatasa 1B en el hígado, reduciendo la sobreproducción de lipoproteínas de muy baja densidad, rasgo de resistencia a la insulina hepática.[35]

Se proponen varios mecanismos para explicar los efectos hipolipemiantes de la curcumina, entre los cuales se encuentra, 1) la inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA sintasa que reduce la síntesis de colesterol; 2) la estimulación de la secreción de lipasa pancreática e intestinal, amilasa, tripsina y quimiotripsina, que favorecen la digestión y absorción de las grasas; 3) la inhibición de las enzimas lipogénicas en el hígado; 4) la estimulación de la movilización de los lípidos del tejido adiposo; 5) la estimulación de la secreción biliar y metabolismo del colesterol y 6) la inhibición de la síntesis de ácidos grasos, a través de la modulación de la expresión de los genes involucrados en estos procesos.[49-53]

La curcumina interactúa directamente con el tejido adiposo, donde inhibe la infiltración por macrófagos y la activación de NF-κB inducida por sustancias proiinflamatorias, regula la expresión de agentes proiinflamatorios e induce la expresión de adiponectina. Además, retarda la diferenciación de los preadipocitos, previniendo la formación de adipocitos maduros.[15, 54-55]

El efecto de la curcumina sobre la hipertensión arterial aún sigue en estudio; sin embargo se propone que disminuye la resistencia vascular, incrementa la respuesta vascular a estímulos químicos y restaura la expresión de óxido nítrico sintasa en el endotelio y los niveles de nitrato/nitrito en el plasma.[56]

Reportes previos sobre la dosis óptima de curcumina en la reducción de los componentes del SM establecen rangos que varían de 80 mg una vez al día (en

la reducción de los niveles séricos de glucosa) a 630 mg tres veces al día (1.890 g/día) para la mejoría del perfil de lípidos,[57-58] con periodos de intervención desde 1 a 3 meses.[19, 57-59]

De entre las especias, la pimienta negra es la más utilizada en el mundo para sazonar alimentos, ocupa un lugar único debido a su acritud y sabor, estas propiedades son atribuidas a la presencia de aceites volátiles y al alcaloide más abundante de la pimenta, denominado piperina, el cual corresponde del 2 al 7.4% de los compuestos constituyentes de la pimienta.

La piperina (piperoylpiperidina, $C_{12}H_{10}O_4$) corresponde al 98% de los alcaloides encontrados en la pimienta y es el compuesto que le confiere propiedades terapéuticas.[60]

En la cultura china e india, se utiliza la pimienta como una planta medicinal, se ha demostrado que posee actividad antioxidante, antiinflamatoria, inmunmoduladora, anticarcinógena, hepatoprotectora y antimicrobiana.[58, 61]

Además existe evidencia de que incrementa la actividad otros compuestos naturales o de medicamentos, a través de, el incremento de la biodisponibilidad a través de las membranas, interacciones conformacionales o actuando como receptor del compuesto.[62]

La piperina incrementa la biodisponibilidad de la curcumina al administrarse vía oral debido a que participa en la inhibición del metabolismo intestinal y proceso de glucuronidación hepática de la curcumina, incrementando la concentración de los metabolitos activos de ésta.[63]

III.- JUSTIFICACIÓN

En México las enfermedades crónicas no transmisibles son el principal problema de salud, causando alrededor del 75% del total de las muertes y el 68% de los años de vida potencialmente perdidos (26). La atención de las enfermedades relacionadas a la obesidad y el sobrepeso, como son las enfermedades cardiovasculares, hipertensión arterial, algunos tipos de cáncer y diabetes tipo 2, tienen un costo anual de miles de millones de pesos. Ante este escenario es necesario planear e implementar estrategias de prevención y control para reducir los factores de riesgo de las enfermedades crónicas.

El SM es una entidad que aumenta el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2, dos de las principales enfermedades crónicas que afectan a nuestra población y que, en las últimas décadas han incrementado su prevalencia, diagnosticándose en personas cada vez más jóvenes.

Es por ello que la investigación en salud, orientada a la búsqueda de terapias alternativas para el manejo de los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad crónica, es de gran importancia.

La evidencia muestra que la curcumina es eficaz en el tratamiento de los componentes del SM en forma aislada; por lo anterior, consideramos, que la administración de curcumina, tendrá un beneficio potencial para remitir el SM.

Al respecto no existe información, lo que destaca la originalidad del estudio y su posible beneficio en el tratamiento de ésta entidad.

IV.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Es la administración oral de curcumina eficaz en la remisión del SM?

V.- HIPÓTESIS.

La administración oral de curcumina es eficaz en la remisión del SM.

VI.- OBJETIVOS.

6.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la eficacia de la administración oral de curcumina en la remisión del SM.

6.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Determinar el número de componentes del SM entre los grupos de estudio al inicio y al final de la intervención.

2.- Determinar el número de sujetos con remisión del SM en los grupos de estudio.

VII.- METODOLOGÍA

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Ensayo clínico, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.

7.2. GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo de intervención: integrado por sujetos con SM que recibieron 1.2 g de extracto de cúrcuma / 10 mg de pimienta negra al día durante 3 meses.

Grupo control: integrado por sujetos con SM que recibieron 1.2 g de colágeno hidrolizado / 10 mg de pimienta negra al día durante 3 meses.

En ambos grupos, los sujetos recibieron indicaciones similares de dieta y ejercicio.

7.3. UNIVERSO DE ESTUDIO.

Hombres y mujeres, de 20 a 55 años de edad con diagnóstico de SM, habitantes de la ciudad de Victoria de Durango, Dgo.

7.4. UNIVERSO MUESTRAL.

Hombres y mujeres, de 20 a 55 años de edad, que acudieron a la Unidad de Investigación Biomédica del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad Victoria de Durango, Dgo.

7.5. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Hombres o mujeres de 20 a 55 años de edad.
2. Diagnóstico de SM, de acuerdo a los criterios de la ATP III.
3. Aceptación y firma del consentimiento informado.

7.6. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Diagnóstico de diabetes tipo 2 o tratamiento con hipoglucemiantes.
2. Diagnóstico de hipertensión arterial o tratamiento antihipertensivo.
3. Niveles séricos de triglicéridos ≥400 mg/dL o en tratamiento para dislipidemia.
4. Enfermedad renal.
5. Enfermedad hepática.
6. Neoplasias.
7. Síndrome de ovario poliquístico.
8. Embarazo o lactancia.
9. Tabaquismo.
10. Ingesta de alcohol mayor de 30 g/día.
11. Tratamiento con medicamentos antiinflamatorios en los últimos dos meses.
12. Ingesta de suplementos alimenticios, en los últimos dos meses.

7.7. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Retiro del consentimiento informado.
2. Efectos adversos severos (cefalea, *rash* cutáneo, diarrea).
3. No acudir a una o más visitas de seguimiento.
4. Adherencia menor al 80% en la ingesta de la intervención o placebo.

7.8. TAMAÑO DE MUESTRA.

El cálculo de tamaño de muestra se estimó utilizando la fórmula para evaluar la eficacia de la intervención basada en la diferencia de medias entre el grupo de intervención y el control: [64]

Valor de α=0.05

Valor de β=0.20

De acuerdo a la fórmula:

$$N = 2[(Z\alpha - Z\beta)DE / \mu_1 - \mu_2]^2$$

Donde:

$Z\alpha$ = 1.96

$Z\beta$= 0.20

DE = Desviación estándar

μ_1 = Media del grupo de intervención

μ_2 = Media del grupo placebo

Consideramos el estudio de Rahimi et al.,[19] en el que se reporta la Δ de los cambios en la mayoría de los componentes del SM, tomando en cuenta el valor Δ que mostró la diferencia menor entre los grupos de intervención con curcumina y placebo (concentración de HDL-C:1.83±13.33 vs 2.11±6.91, respectivamente).

Se calculó un tamaño de muestra de 35 sujetos por grupo de estudio.

7.9. VARIABLES.

Variable independiente.

Administración oral de curcumina:

Variable: cualitativa dicotómica

Para fines de este estudio se consideró como la administración oral de 1.2 g de extracto de cúrcuma / 5 mg de pimienta negra al día durante 3 meses.

Unidad: Si / No.

Variable dependiente.

Remisión del SM:

Variable: cualitativa dicotómica

Para efectos de este estudio se consideró como remisión del SM a la disminución del número de componentes del SM a 2 o menos, según los criterios ATP III.

Unidad: Si / No.

Variables intervinientes.

Presión arterial:

Variable: cuantitativa continua.

Para efectos de este estudio, se consideró como PAS al nivel de presión percibido en la fase 1 de Korotkoff y como PAD al nivel de presión percibido en la fase 4 de Korotkoff. Se tomó la presión con los pacientes en posición sedente, después de 5 minutos de reposo, usando un manguito de tamaño apropiado que se colocó en el brazo izquierdo. El procedimiento se realizó 3 veces con intervalos de 5 minutos; el promedio de las tres lecturas de consideró como la PAS/PAD del sujeto. El equipo utilizado fue: esfigmomanómetro Microlife AG (Heerbrugg Switzerland) y estetoscopio 3M Littman Classic II (Neuss Germany).

Unidad: mmHg.

Circunferencia abdominal:

Variable: cuantitativa continua.

Para efectos de este estudio, se consideró como circunferencia abdominal al perímetro de la cintura medido con una cinta métrica no flexible, con el sujeto de pie, con los pies juntos, la cintura descubierta; colocando la cinta métrica en forma perpendicular al piso en un punto medio entre la cresta iliaca y el borde costal inferior.

Unidad: cm.

Niveles séricos de glucosa:

Variable: cuantitativa continua.

Para efectos del presente estudio, se consideró como niveles de glucosa de ayuno, a los niveles plasmáticos de glucosa en condiciones de 8-10 horas de ayuno. La concentración de glucosa se midió por métodos enzimático-colorimétricos utilizando la técnica glucosa-oxidasa en el autoanalizador A15 Biosystems de química clínica

Unidad: mg/dL.

Niveles séricos de triglicéridos:

Variable: cuantitativa continua.

Para efectos del estudio, se consideró como niveles séricos de triglicéridos, a los niveles de triglicéridos determinados por métodos enzimáticos en el autoanalizador A15 Biosystems de química clínica.

Unidad: mg/dL.

Niveles séricos de colesterol-HDL:

Variable: cuantitativa continua.

Para fines de este estudio, se consideró como colesterol-HDL, a la concentración sérica de colesterol-HDL determinada por métodos enzimáticos en el autoanalizador A15 Biosystems de química clínica.

Unidad: mg/dL.

Variables confusoras.

Diabetes tipo 2:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para efectos del presente estudio, se consideró como diabetes tipo 2, al diagnóstico previo de la enfermedad, a la presencia de niveles séricos de glucosa 2 horas postcarga ≥200 mg/dL o, a los pacientes que estaban recibiendo tratamiento hipoglucemiante.

Unidad: Si / No.

Hipertensión Arterial:

Variable: cualitativa dicotómica

Para efectos de este estudio se consideró como hipertensión arterial a los niveles de presión arterial sistólica ≥140 mmHg y la presión arterial diastólica ≥90 mmHg percibidos en la primera y cuarta fase de los ruidos de Korotkoff respectivamente.

Unidad: mmHg.

Tabaquismo:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para efectos de este estudio se consideró tabaquismo al número de cigarros fumados por día, referidos en el interrogatorio directo.

Unidad: Si / No.

Ingesta elevada de bebidas alcohólicas:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró como ingesta elevada de bebidas alcohólicas al consumo >30 g/día de alcohol. Para lo cual se consideró el tipo de bebida alcohólica, la cantidad ingerida y la frecuencia de consumo. Se calcularon los gramos de alcohol ingerido en un día, utilizando la siguiente fórmula:

Gramos de Alcohol = (ml de bebida alcohólica) (grados de alcohol) / 100

Unidad: Si / No.

Enfermedad renal:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró enfermedad renal como el diagnóstico establecido de cualquier tipo de enfermedad renal, referida por el sujeto en el interrogatorio de antecedentes personales patológicos.

Unidad: Si / No.

Enfermedad hepática:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró enfermedad hepática como el diagnóstico establecido de daño hepático, referida por el sujeto en el interrogatorio de antecedentes patológicos.

Unidad: Si / No.

Neoplasias:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró antecedente de neoplasias, al diagnóstico establecido de neoplasia en cualquier nivel de la economía, esté o no bajo tratamiento referida en el interrogatorio de antecedentes patológicos.

Unidad: Si / No.

Niveles séricos de triglicéridos ≥400 mg/dL

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró niveles séricos de triglicéridos ≥400 mg/dL al diagnóstico establecido de hipertrigliceridemia referido en el interrogatorio y/o a la determinación de triglicéridos séricos ≥400 mg/dL

Unidad: Si / No.

Consumo de antiinflamatorios:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para efectos de este estudio se consideró el consumo de antiinflamatorios como la ingesta de cualquier tipo de antiinflamatorio no esteroideo (ultimo consumo menor a dos días) o de antiinflamatorios esteroideos (último consumo menor a dos meses), ya sea en tabletas, cápsulas, comprimidos, jarabes o solución inyectable.

Unidad: Si / No.

Consumo de suplementos alimenticios:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró consumo de suplementos alimenticios a la ingesta de cualquier tableta, cápsula, comprimido, jarabe o solución que contara con magnesio, omega 3 o vitamina E (antioxidantes, hipoglucemiantes o hipolipemiantes). Referido durante el interrogatorio.

Unidad: Si / No.

Embarazo:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para efectos de este estudio se consideró embarazo como la sospecha o diagnóstico de gestación. Referido durante el interrogatorio.

Unidad: Si / No.

Lactancia:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró lactancia al evento de que la madre esté alimentando al lactante al seno materno, referido durante el interrogatorio.

Unidad: Si / No.

Síndrome de ovario poliquístico:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró antecedente de síndrome de ovario poliquístico al diagnóstico previo de éste síndrome, referido en el interrogatorio de antecedentes personales patológicos.

Unidad: Si / No.

Régimen de alimentación:

Variable: cuantitativa discreta.

Para fines de este estudio se consideró como régimen de alimentación al cálculo del consumo de calorías de acuerdo al peso ideal del sujeto de estudio, el cual se obtuvo multiplicando 30 kcal por peso ideal, con un distribución de macronutrientes de 50-55% de carbohidratos, 10-15% de proteínas y 30-33% grasas, el cual fue realizado por un nutriólogo.

Unidad: Kcal/Kg de peso.

Apego a la dieta:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio se consideró como apego a la dieta al cumplimiento de al menos el 80% del régimen de alimentación establecido para el participante, el cual se midió a través de recordatorio de 24 horas y el software "Nutrimind" para la determinación de macro y micronutrientes de la dieta, realizado por un nutriólogo en cada visita de seguimiento.

Unidad: Si / No.

Actividad física:

Variable: cuantitativa discreta.

Para efectos del estudio, se consideró como actividad física a los minutos de ejercicio realizado por el participante en una semana, el cual se midió utilizando un diario de actividad física.

Unidad: minutos/semana.

Apego a la actividad física:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para efectos de este estudio se consideró como apego a la actividad física como el cumplimiento de al menos el 80% de las recomendaciones de actividad física (120-150 minutos de actividad aeróbica moderada por semana). La cual se controló con un diario de actividad física en el cual cada participante registró el tipo y tiempo de ejercicio realizado por día.

Unidad: Si / No.

Otras variables.

Edad:

Variable: cuantitativa discreta

Para fines de este estudio, se consideró como edad, a los años cumplidos que refiera el sujeto al momento de su integración al estudio.

Unidad: años.

Sexo:

Variable: cualitativa dicotómica.

Para fines de este estudio, se consideró como género al fenotipo del sujeto.

Unidad: hombre, mujer.

Índice de masa corporal (IMC):

Variable: cuantitativa continua

Para fines de este estudio, se consideró como IMC al cociente que resulta de dividir el peso corporal en kilogramos / altura en metro al cuadrado. La estatura y el peso se midieron con el sujeto sin calzado, de pie sobre el analizador corporal "TANITA", con la vista hacia el frente y con los brazos colgando a los lados.

Unidad: Kg/m^2.

Porcentaje de grasa corporal:

Variable: cuantitativa continua.

Para efectos de este estudio se consideró el porcentaje de grasa corporal como la proporción del peso corporal que corresponde al tejido adiposo, medido con el sujeto sin calzado, de pie, sobre el analizador corporal "TANITA" modelo TBF-215, con la vista hacia el frente y con los brazos colgando a los lados.

Unidad: porcentaje.

7.10. PROCEDIMIENTO.

Una vez aprobado por el Comité de Ética e Investigación, del IMSS con el número de registro Ref. 09-B5-2800/2017/00328, se realizó la selección de los sujetos de estudio.

Se solicitó la firma del consentimiento informado de cada participante, posteriormente se realizó la historia clínica, recabando los datos sociodemográficos, antecedentes heredofamiliares, antecedentes personales patológicos y no patológicos de interés; en seguida se midió presión arterial utilizando baumanómetro aneroide y estetoscopio; a continuación, se efectuó toma de muestra de 10 mL de sangre venosa. Para verificar la ausencia de diabetes se realizó prueba de tolerancia a la glucosa, la cual consistió en la administración de 75 g de glucosa en 150 mL de solución vía oral, y toma de muestra sangre venosa en ayuno y a las dos horas poscarga de glucosa.

Posteriormente se recabó la información sobre el estado nutricional del participante, registrando el consumo de alimentos en las últimas 24 horas, datos con los que se calculó la ingesta de macro y micro nutrientes utilizando el software de nutrición "Nutrimind". Además se midieron y registraron las medidas antropométricas, incluyendo talla, peso, circunferencia abdominal, índice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal.

Para el procesamiento de las muestras de sangre, se obtuvo suero sanguíneo mediante centrifugación y se separó del sedimento. Utilizando los Kits BioSystems y bajo las instrucciones del proveedor, se realizó la determinación

sérica de glucosa, triglicéridos, y colesterol HDL, a través de técnica de espectrofotometría, utilizando el procesador A15 Biosystems.

Utilizando el programa Epidat 3.1 se realizó la lista de aleatorización de los participantes a cada uno de los grupos de estudio. Los sujetos que cumplieron de los criterios de inclusión recibieron al azar, 1.2 g de extracto de cúrcuma / 5 mg de pimienta negra al día durante 3 meses en el grupo de intervención o 1.2 g de colágeno hidrolizado / 5 mg de pimienta negra al día durante 3 meses en el grupo placebo.

A cada uno de los participantes se les indicó seguir un régimen de alimentación calculado para cada individuo de forma similar; considerando las condiciones clínicas y metabólicas individuales; además se les indicó realizar actividad física, 30 minutos de ejercicio aeróbico moderado a intenso por día, al menos 5 días a la semana.

Para el seguimiento de los sujetos de estudio, se citó a tres visitas mensuales posteriores a su ingreso al protocolo, en las cuales se evaluaron las condiciones clínicas, metabólicas y nutricionales.

7.11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para este diseño de estudio y variables a estudiar se consideró que no existen riesgos mayores para los participantes, se clasificó con riesgo mayor al mínimo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Los procedimientos propuestos se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y a la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

La información personal obtenida de cada uno de los participantes se guardó de manera confidencial.

Se le explicó a cada participante el beneficio para su salud y los posibles efectos adversos que pudieran presentar al consumir el extracto de cúrcuma.

El responsable de obtener el consentimiento y la firma del participante, aclaró cualquier duda o inquietud que éste tuviera antes de entrar al estudio.

Este estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación en Salud del IMSS, con número de registro Ref. 09-B5-2800/2017/003281.

7.12. ANÁLISIS DE DATOS

La información se procesó y analizó en el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows.

Los resultados se expresaron con medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de los datos.

Las diferencias entre los grupos, se estimaron utilizando la prueba *t* de Student no pareada para análisis de las variables paramétricas (U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas) y Ji Cuadrada (prueba exacta de Fisher) para el análisis de las variables categóricas. Las diferencias intragrupales se estimaron utilizando la prueba *t* de Student pareada.

Se consideró un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza del 95% para definir la significancia estadística de los resultados.

VIII.- RESULTADOS.

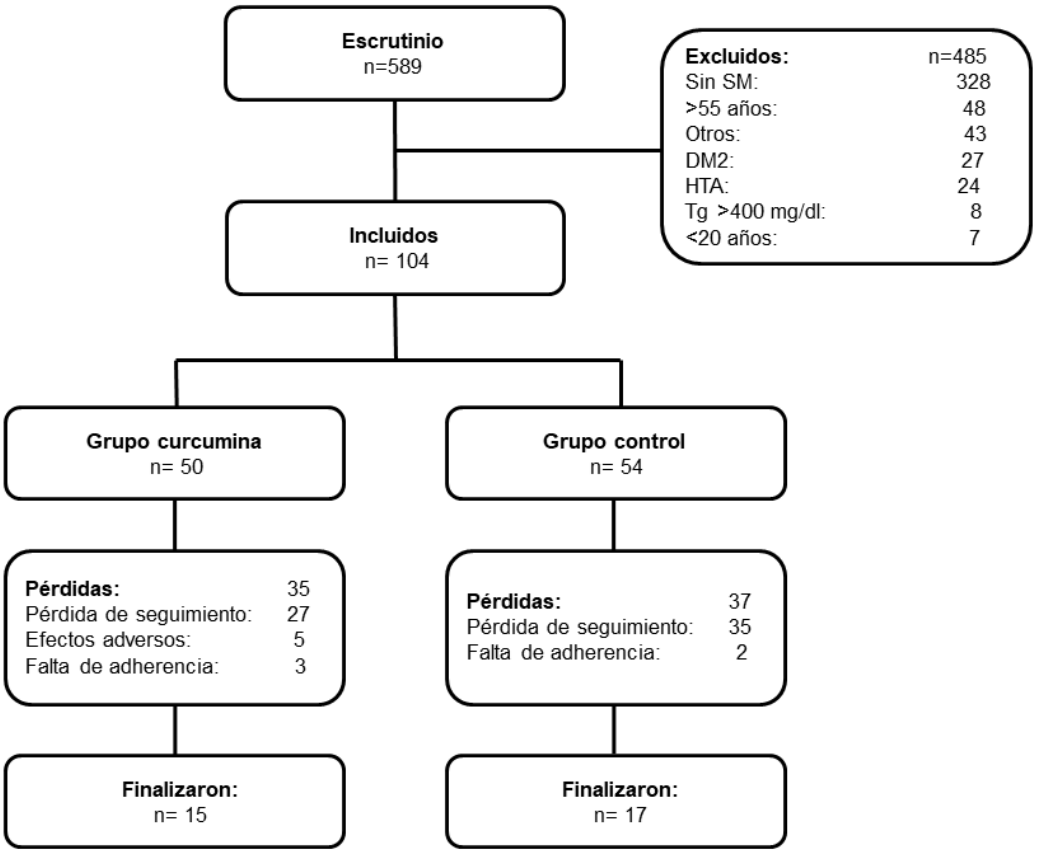
Se realizó escrutinio en 589 sujetos; de los cuales, 485 (77.7%) fueron excluidos porque no cumplieron con los criterios de inclusión o porque presentaron criterios de exclusión.

Un total de 104 sujetos con síndrome metabólico fueron incluidos en el estudio, 86 (82.7%) mujeres y 18 (17.3%) hombres, los cuales fueron asignados aleatoriamente al: a) Grupo de intervención, integrado por 50 sujetos (36 mujeres y 14 hombres); y b) Grupo control, integrado por 54 sujetos (50 mujeres y 4 hombres) **(Figura 1)**.

Durante el seguimiento hubo 35 (70%) pérdidas en el grupo de intervención, 27 por pérdida del seguimiento, 5 por presentar efectos adversos y 3 por falta de adherencia a la intervención; y 37 (68.5%) pérdidas en el grupo control, 35 por falta de seguimiento y 2 (3.7%) por falta de adherencia al tratamiento. Así, el número de perdidas fue similar en ambos grupos (p=0.96).

Finalmente, 15 sujetos del grupo de intervención y 17 del grupo control terminaron satisfactoriamente el periodo de seguimiento.

Figura 1. Diagrama de flujo.



Las características clínicas y bioquímicas de los sujetos incluidos en el estudio se presentan en la **Tabla 3.** Las variables se distribuyeron de manera similar en ambos grupos de estudio.

Tabla 3. Características clínicas y bioquímicas de los sujetos incluidos al estudio.

	Curcumina Basal (n=15)	**Control Basal** (n=17)	***p***
Edad (años)	39.5±5.9	40.0±5.7	0.776
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	32.8±5.5	33.3±4.6	0.788
Grasa corporal (%)	38.6±7.9	42.9±5.6	0.085
Perímetro de cintura (cm)	102.7±14.8	104.9±11.3	0.651
Presión sistólica (mmHg)	117.2±13.4	109.4±26.9	0.303
Presión diastólica (mmHg)	77.2±10.5	75.3±7.7	0.546
Glucosa de ayuno (mg/dL)	104.7±8.2	104.0±10.3	0.841
Colesterol HDL (mg/dL)	38.6±6.0	42.2±8.8	0.181
Triglicéridos (mg/dL)	186.9±57.86	166.5±40.7	0.264

Al finalizar el periodo de seguimiento, no se encontró diferencia significativa en la remisión del SM entre los grupos de estudio **(Tabla 4).**

Tabla 4. Comparación de la remisión del SM de los grupos de estudio.

	Curcumina Final (n=15)	**Control Final** (n=17)	***p***
Remisión SM	8 (53.3%)	14 (82.4%)	0.128*
SM	7 (46.7%)	3 (17.6%)	

*****Prueba exacta de Fisher

Al terminar el seguimiento, no se encontraron diferencias significativas en las variables antropométricas o bioquímicas que constituyen el SM (perímetro de cintura, presión arterial, glucosa de ayuno, colesterol HDL y triglicéridos) entre los grupos de estudio.

Sólo se encontró que el porcentaje de grasa corporal fue menor en el grupo de intervención en comparación con el grupo control **(Tabla 5).**

Tabla 5. Comparación de los grupos de estudio en condiciones finales.

	Curcumina Final n=15	**Control Final** n=17	***p***
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	30.8 ±5.5	32.1 ± 4.6	0.476
Grasa corporal (%)	36.2 ± 8.4	42.4 ±6.0	0.027*
Perímetro de cintura (cm)	97.9 ± 10.9	99.1 ± 11.6	0.774
Presión sistólica (mmHg)	113.5 ± 9.1	113.9 ± 5.8	0.865
Presión diastólica (mmHg)	72.8 ± 6.2	72.4 ± 4.3	0.865
Glucosa de ayuno (mg/dL)	99.7 ± 6.8	95.2 ± 8.9	0.118
Colesterol HDL (mg/dL)	41.4 ± 5.9	46.1 ± 7.9	0.070
Triglicéridos (mg/dL)	135.7 ± 45.9	136.2 ± 40.6	0.971

*Valor de p <0.05.

En la **Tabla 6** se presentan las comparaciones al interior de cada uno de los grupos de estudio, entre las condiciones basales y finales. Al respecto, los niveles séricos de triglicéridos disminuyeron significativamente en el grupo de intervención, y los niveles de glucosa y triglicéridos en el grupo control.

Tabla 6. Comparación intragrupal de los grupos de estudio.

	Curcumina			Control		
	Basal n=15	**Final** n=15	***p***	**Basal** n=17	**Final** n=17	***p***
Índice de masa corporal (Kg/m^2)	32.8±5.5	30.8 ±5.5	0.348	33.3±4.6	32.1 ± 4.6	0.494
Grasa corporal (%)	38.6±7.9	36.2 ± 8.4	0.438	42.9±5.6	42.4 ±6.0	0.781
Perímetro de cintura (cm)	102.7±14.8	97.9 ± 10.9	0.319	104.9±11.3	99.1 ± 11.6	0.149
Presión sistólica (mmHg)	117.2±13.4	113.5 ± 9.1	0.383	109.4±26.9	113.9 ± 5.8	0.508
Presión diastólica (mmHg)	77.2±10.5	72.8 ± 6.2	0.160	75.3±7.7	72.4 ± 4.3	0.200
Glucosa de ayuno (mg/dL)	104.7±8.2	99.7 ± 6.8	0.085	104.0±10.3	95.2 ± 8.9	0.013*****
Colesterol HDL (mg/dL)	38.6±6.0	41.4 ± 5.9	0.189	42.2±8.8	46.1 ± 7.9	0.192
Triglicéridos (mg/dL)	186.9±57.86	135.7 ± 45.9	0.012*****	166.5±40.7	136.2 ± 40.6	0.038*****

*****Valor de *p* <0.05.

En relación a la adherencia, el grupo de intervención tuvo un 94.8% de adherencia al tratamiento, 80% a las indicaciones dietéticas y 86.6% a las indicaciones de actividad física.

En cuanto al grupo control, 96.3% presentó adherencia al tratamiento, 70.6% a las indicaciones dietéticas y 52.9% a las indicaciones de actividad física. Finalmente, no se encontró diferencia significativa en la adherencia al tratamiento, las indicaciones dietéticas ni el ejercicio entre los grupos de estudios (*p*=0.74) **(Tablas 7, 8 y 9).**

Tabla 7. Porcentaje de adherencia al tratamiento.*

	Curcumina n=15	**Control n=17**	***p***
Adherencia	94.8 %	96.3 %	0.74**
Falta de adherencia	5.2 %	3.7 %	

***** En base al número de capsulas sobrantes por mes.
**Prueba exacta de Fisher.

Tabla 8. Adherencia a las indicaciones dietéticas.

	Curcumina n=15	**Control n=17**	***p***
Si	12 (80%)	12 (70.6%)	0.69*
No	3 (20%)	5 (29.4%)	

***Prueba exacta de Fisher.

Tabla 9. Adherencia a las indicaciones de actividad física.

	Curcumina n=15	**Control n=17**	***p***
Si	13 (86.6%)	9 (52.9 %)	0.06*
No	2 (13.3%)	8 (47.1 %)	

*Prueba exacta de Fisher.

Se reportaron efectos adversos en 12 participantes del grupo de intervención durante el primer mes de tratamiento, 10 refirieron estreñimiento (83%), 3 cefalea (25%), 1 diarrea (8.3%), 1 pirosis (8.3%) y 1 *rash* cutáneo (8.3%). Un participante del grupo control refirió cefalea en el primer mes de tratamiento. No se reportaron efectos adversos en el segundo o tercer mes de tratamiento.

IX.- DISCUSIÓN

Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que la administración oral de curcumina no contribuye a la remisión del SM; sin embargo mostró un efecto benéfico sobre los niveles séricos de triglicéridos.

Al final del seguimiento los sujetos del grupo de intervención mostraron disminución significativa en los niveles de triglicéridos, resultado consistente con lo reportado en un meta-análisis reciente realizado en sujetos con SM[65] Este efecto está ligado a la propiedad de los curcuminoides de regular la lipogénesis y aumentar la actividad de la lipoproteína lipasa resultando en la disminución de las concentraciones séricas de triglicéridos.[57]

En contraste con los resultados encontrados por Simental-Mendía y colaboradores,[65] no observamos un efecto positivo de la curcumina sobre los niveles séricos de glucosa, ni colesterol HDL. Lo anterior pudiera estar relacionado al tamaño de muestra pequeño, debido al número de pérdidas que se presentaron en los grupos de estudio.

En relación al efecto de la curcumina sobre los componentes del SM, a diferencia de lo reportado en un meta-análisis reciente,[66] realizado en sujetos con SM, no encontramos una disminución significativa en la presión arterial diastólica al final de la intervención. Sin embargo, los hallazgos en relación a la presión arterial sistólica y el perímetro de cintura fueron similares a los reportados por Azhdari y colaboradores[66] quienes no observaron cambios significativos en estos parámetros.

Interesantemente, el grupo control también tuvo disminución significativa en las concentraciones de triglicéridos, además de los niveles séricos de glucosa, al final del seguimiento, hallazgo que pudiera estar relacionado al efecto biológico del placebo.

Algunas limitaciones del estudio merecen ser mencionadas: 1) El número de sujetos que terminó el período de seguimiento fue pequeño (n = 15 y 17 en los grupos de intervención y placebo), lo que implica la posibilidad de haber incurrido en un error tipo II en el análisis y las conclusiones. 2) El tiempo de seguimiento (doce semanas) pudiera ser un factor que influyera en nuestros resultados; al respecto, no existen comunicaciones previas que hayan evaluado la remisión del SM. De esta forma, el periodo de seguimiento en nuestro estudio, se basó en los reportes de comunicaciones previas en las que se evaluó el efecto de la cúrcuma en la mejoría de alguno de los componentes del SM; los períodos de seguimiento en dichos estudios fluctúan de 4 a 12 semanas.[16-19] No obstante, será importante considerar el desarrollo de estudios posteriores con mayor tamaño de muestra y período de seguimiento.

X.- CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio mostraron que la administración oral de curcumina no es eficaz en la remisión del SM; sin embargo, sugieren que es un agente natural que reduce significativamente los niveles de triglicéridos contribuyendo a la mejoría del SM y disminuyendo potencialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El estudio demostró que la intervención con curcumina tiende a mejorar el síndrome metabólico, es necesario aumentar el número de sujetos en estudio para corroborar la validez de nuestros resultados.

XI.- APORTACIONES Y EXPECTATIVAS

No existen estudios previos que hayan evaluado el efecto de la cúrcuma en la remisión del SM, lo que enfatiza la importancia de nuestros hallazgos.

Siendo la cúrcuma una especia alimenticia sin efectos secundarios importantes, abre la posibilidad de su uso entre las estrategias de salud pública para disminuir la incidencia del SM.

XII.- REFERENCIAS

1. Mainduddi AKM, Choudhury KN, Ahmed KR, Akter S, Islam N, Masud JHB. The metabolic syndrome: comparison of new lyproposed IDF, Modified ATP III and WHO criteria and their agreements. Cardiovasc J 2013;6(1):17-22
2. Lizarzaburu Robles JC. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. AnFacmed 2013; 4(4):313-320.
3. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton Jr. Metabolic syndrome: evaluation of pathological and therapeutic outcomes. Am Heart J. 2005;149(1):20-32.
4. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, Syed T, Ghanum H, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjets. Diabetes 2003;52:2882-2887.
5. Martínez G, Alonso R, Novik V. Síndrome metabólico. Bases clínicas y fisiopatológicas para un enfoque terapeútico racional. RevMed Chile 2009; 137:685-694.
6. Azhar Y, Parmar A, Miller CN, Samuel JS y Rayalam S. Phytochemicals as novel agents for the induction of browning in white adipose tissue. Nutr Met 2016;13:89-101.
7. Sheo Ki, Choi MS, Jung UJ, Kim HJ, Yeo J, Jeon SM, et al. Effect of curcumin supplementation on blood glucose, plasma insulin, and glucose homeostasis related enzyme activities in diabetic db/dB mice. Mol. Nutr. Food Res. 2008;52(9):995-1004.
8. González-Albadalejo J, Sanz D, Clarammunt RM, Lavandera JL, Alkorta I, Elguero J. Curcumina and curcuminoids: chemistry, structural studies and biological properties. An Real Acad Farm 2015;81(4):278-310.
9. Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, et al. Novel insights of dietary polyphenols and obesity. Science Direct 2014;25:1-18.

10. Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br. J. Nut. 2010;103(11);1545-1557
11. Ji J, Huang XF, Zhu HL. Curcumin and its formulations; potential anti-cancer agents. Anticancer Agents Med. Chem. 2012;12(3);210-218.
12. Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products?. Trends Mol. Med. 2012;18(3):138-144.
13. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. Int. J. Cardiol. 2009;133(3):145–151.
14. Shao W, Yu Z, Chiang Y, Yang Y, Chai T. Curcumin prevents high fat diet induced insulin resistance and obesity via attenuating lipogenesis in liver and inflammatory pathway in adipocyte. PLoSOne 2012;7(1):e28784.
15. Woo HM, Kang JH, Kawada T, Yoo H, Sung MK, Yu R. Active spice-direived components can inhibit inflamatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocyte. Life Sci 2007;80:926-931.
16. Na L, Yan B, Jiang S, Cui H, Li Y, Sun C. Curcuminoids target decreasing serum adipocyte-fatty acid binding protein levels in their glucose-lowering effect in patients with type 2 diabetes. BiomedEnvironSci 2014;27(11):902-906.
17. Yang YS, Su YF, Yang HW, Lee YH, Chou JI, Ueng KC. Lipid-lowering effects of curcumin in patients with metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phytother. Res. 2014;20(12):1770-1777.
18. Di Pierro F, Bressan A, Ranaldi D, Rapacioli G, Giacomelli L, Bertuccioli A. Potential role of bioavailable curcumin in weight loss and omental adipose tissue decrease: preliminary data of a randomized, controlled trial in overweight people with metabolic syndrome. Preliminary study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015;19:4195-4202.

19. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Ghayour Mobarhan M, et al. The effect of nano-curcumina on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. AJP 2016;6(5):567-577.
20. Córdova Pluma VH, Castro Martínez G, Rubio Guerra A, Hegewisch ME. Breve crónica de la definición del síndrome metabólico. Med Int Mex 2014;30:312-328.
21. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. Cardiol Res Pract 2014;1-2.
22. Schuster J, Vogel P, Eckhardt C, Dal Bosco Morelo S. Applicability of the visceral adiposity index (VAI) in predicting components of metabolic syndrome in young adults. Nut. Hosp. 2014;30(4):806-812.
23. Consenso Latienoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. Rev Asoc Latinoam Diab 2010;18(1):25-44.
24. Cabrera Rode E, Stusser B, Cálix W, Orlandi N, Rodríguez J, Cubas Dueñas I et al. Concordancia diagnóstica entre siente definiciones de síndrome metabólico en adultos con sobrepeso y obesidad. Rev. Peru Med Exp Salud Publica 2017;34(1):19-27.
25. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: lindings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287(3):356-9.
26. Barrera Cruz A, Rodríguez González A y Molina Ayala MA. Escenario actual de la obesidad en México. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2013;51(3):292-299.
27. Rojas R, Aguilar Salinas CA, Jiménez Corona A, Shamah Levy T, Rauda J, Ávila Burgos L, et al. Metabolic syndrome in Mexican adults. Results from the National Health and Nutrition Survey 2006. Salud Pública Mex 2010;528(1):S211-S18.

28. Halberg N, Wernstedt-Asterholm I, Scherer PE. The adipocyte as an endocrine cell. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37(3):753-68.
29. Pradhan AD, Manson JE, Rfai N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. JAMA 2001;286(3):327-34.
30. Ilutley L, Prins JB. Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. Am J Med Sci. 2005;330(6):280-9.
31. Carrasco F, Galgani JE, Reyes M. Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. Rev. Med. Clin. Condes 2013;24(5):827-837.
32. Coniglio RI. Relación entre la obesidad central y los componentes del síndrome metabólico. Nut Hosp 2014;48(2):194-201.
33. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernández-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. Am J med Sci 2005;36(6):232-240.
34. Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin derived from Turmeric (*Curcuma longa*): a spice for all seasons. In: Bagchi, D, Preuss, HG, Eds. Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention. New York: CRC Press, 2005; 349-87.
35. Li JM, Li YC, Kong LD, Hu QH. Curcumin inhibits hepatic proteín-tyrosine phosphatase 1B and prevents hypertriglyceridemia and hepatic steatosis in fructose-fed rats. Hepatology 2010;51:155-1566.
36. Lin X, Ji S, Quiao X, Hu H,Chen N, Dong Y, et al. Density Funcional theory calculations in stereochemical determination of terpecurcumins J-W, cytotoxic terpene-conjugated curcuminoids from Curcuma longa L. J Org Chem 2013;78:11835-11848
37. Metzler M, Pfeiffer E, Schulz SI, Dempe JS. Curcumin uptake and metabolism. Biofactors 213;39(1);14-20.
38. Kumavat SD, Chaudhari YS, Borole P, Mishra P, Shenghani K, Duvvuri P, et al. Degradation sutdies of curcumin. Int J Pharm Rev Res 2013;3:50-55.

39. Griesser M, Pistis V, Suzuki T, Tejera N, Pratt DA, et al. Autoxidative and cycloxygenase-2 catalyzed transformation of the dietary chemopreventive agent curcumin. J. Biol. Chem. 2011;286:114-1124.
40. Hsu C, Cheng AL. Clinical studies with curcumin. Adv. Exp. Med. Biol. 2007;585:471-480.
41. Li L, Braiteh FS, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling and angiogenesis. Cancer 2005;104:1322-1331.
42. Renau A Kanwar K, Kanwar M. Effects of curcumin on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes. Nutr. Meta. 2007;4:1743-1748.
43. Shehzad A, Rehman G, Young SL. Curcumin in inflammatory diseases. Biofactors 2013:39(1);69-77.
44. Zhou H, Beevers CS, Huang S. Targets of curcumin. Curr. Drug Targets 2011;12:335-347.}
45. Camacho-Barquero L, Villegas I, Sánchez-Calvo JM, Talero E, Sánchez-Fidalgo. Curcumin, a Curcuma longa constituent, action MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iONS expression in chronic experimental colitis. Int. Inmunopharmacol. 2007;7:333-342.
46. Bradford PG. Curcumin and obesity. Biofactors 2013;39(1):78-87.
47. Jimenez-Osorio AS, Monroy A, Alavez S. Curcumin and insulin resistance molecular targets and clinical evidences. Biofactors. 2016; 42(6):561–80.
48. Kang C, Kim E. Synergistc effect of curcmin and insulin on muscle cell glucose metabolism. Food Chem. Toxicol 2010;48:2366-2373.
49. Shin SK, Ha TY, Mc Gregor RA, Choi MS. Long-term curcumin administration protects against atherosclerosis via hepatic regulation of lipoprotein colesterol metabolism. Mol Nutr. Food Res. 2011;55:1829-1840.
50. Prakash UN, Srinivasan K. Fat digestion and absorption in spice-pretreated rats. J. Sci. Food Agric 2012;92(3):503-510.

51. Kim M, Kim Y. Hypocholesterolemic effects of curcumin via upregulation of colesterol 7a-hidroxilasa in rats fed a high fat diet. Nutr. Res. Pract.2010;4:191-195.
52. Zingg JM, Hasan ST, Cowan D, Ricciarelli R, Azzi A, Meydani M. Regulatory effects of curcumin on lipid accumulation in monocytes/macrophages. J. Cell. Biochem. 2012;113:831840
53. Zhao J, Sun XB, Ye F, Tian WX. Suppression of fatty and synthase, differentiation and lipid accumulation in adipocytes by curcumin. Mol. Cell Biochem. 2011;351:19-28.
54. Olivera A, Moore TW, Hu F, Brown AP, Sun A, Liotta DC, et al. Inhibition of the NF-ĸB signaling pathaway by the curcumin analog, 3,5-Bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (EF31): anti-inflammatory and anti-cancer propieties. Int. Immunopharmacol. 2012;12:368-377.
55. Kim CY, Le TT, Chen C, Cheng JX, Kim KH. Curmumin inhibits adipocyte differentiation through modulation of mitoticlonal expansion. J. Nutr. Biochem. 2011;22:910-920.
56. Nakmareong S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Donpunha W, Kukongviriyapan V, Sompamit K, et al. Antioxidant ad vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol 2011;383:519-529.
57. Na LX, Li Y, Pan HZ, Zhou XL, Sun DJ, Meng M, et al. Curcuminoids exert glucose-lowering effect in type 2 diabetes by decreasing serum free fatty acids: a double-blind, placebo-controlled trial. Mol. Nutr Food Res. 2013;57(9):1569-1567.
58. Yang YC, Lee SG, Lee HK, Kim MK, Lee SH, Lee HS. A piperidine amide extracted from *Piper longum* L. fruit shows activity against Aedes aegypti mosquito larvae. J Agric Food Chem 2002;50:3765–3767.
59. Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, et al. Effects of supplementation. With curcuminoids on dyslipidemia in obese

patient: a randomized crossover trial. Phytother Res. 2013;27(03):374:379.

60. Parthasarathy VA, Chempakam B, Zachariah TJ. 2008. Chemistry of spices. London: CABI.
61. Darshan S, Doreswamy R. Patented antiinflammatory plant drug development from traditional medicine. Phytother Res 2004;18:343–57.
62. Patil UK, Singh A, Chakraborty AK. Role of piperine as a bioavailability enhancer. Int J Recent Adv Pharmac Res 2011;4:16–23.
63. Neyrinck AM, Alliger M, Memvanga PB, Nevraumont E, Larondelle Y, Préat V, et al. Curcuma longa extract associated with pepper lessens high fat diet- induced inflamation in subcutaneous adipose tissue. PLosOne 2013;8(11):e81252.
64. Talavera JO, Rivas-Ruiz R, Bernal-Rosales LP. Investigación clínica V. Tamaño de muestra. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2011;49(5):517-522.
65. Simental-Mendía LE, Pirro M, Gotto AM, Banach M, Atkin SL, Majeed M, et al. Lipid-modifying activity of curcuminoids: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2019;59(7):1178-1187.
66. Azhdari M, Karandish M, Mansoori A. Metabolic benefits of curcumin supplementation in patients with metabolic syndrome: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. Phytother Res. 2019;(1):1-19.

XIII.- A N E X O S

Anexo I

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Coordinación de Investigación en Salud

Unidad de Investigación Biomédica

Carta de Consentimiento para Participar en un Estudio de Investigación

EFICACIA DE LA ADMINISTRACION ORAL DE CURCUMINA EN LA REMISIÓN DEL SÍNDROME METABÓLICO.

Victoria de Durango, Dgo. A _____ del mes de _____ de _____

El propósito de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted decida su participación en el estudio con el **Número de registro:** _____ que se lleva a cabo en la Unidad de Investigación Biomédica del Hospital General de Zona No. 1.

Usted ha sido invitado(a) a participar en este estudio, porque pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, más personas serán invitadas a participar e incluidas en este estudio. Su participación es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

Justificación del estudio: Las enfermedades crónicas no transmisibles son el principal problema de salud en México. El síndrome metabólico es una entidad que aumenta el riesgo para desarrollar enfermedades del corazón y diabetes, dos de las principales enfermedades crónicas que afectan a nuestra población y que, en los últimos años se han incrementado en forma alarmante, diagnosticándose en personas cada vez más jóvenes. La curcumina es un compuesto que se extrae de la raíz de una planta llamada ***Cúrcuma longa,*** su apariencia es la de un polvo amarillo, el cual se utiliza como condimento en la preparación de alimentos y como planta medicinal. Existe información de que la curcumina ayuda a disminuir el peso, los niveles de azúcar y de grasas en la sangre, por lo que en este estudio se utilizará como parte del tratamiento del síndrome metabólico.

Propósito del estudio: Este estudio tiene el propósito de determinar si la administración oral de curcumina ayuda a la mejoría del síndrome metabólico.

Procedimientos del estudio:

a) Se realizará una entrevista de forma individual y totalmente confidencial en la que se le pedirá que responda un cuestionario en el que le preguntaremos sobre: su edad, dirección y teléfono, antecedentes familiares, historial médico, etc. Además se le realizará una evaluación nutricional. Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo(a); usted tiene todo el derecho de no responder a cualquier pregunta que le incomode.
b) Se determinará su peso, estatura, se medirá su cintura, porcentaje de grasa corporal e índice de masa corporal. Todos estos procedimientos son pruebas clínicas rutinarias. Nos tardaremos aproximadamente de 20 a 30 minutos en realizarle estas pruebas.
c) Se medirá su presión arterial, después de haber permanecido de 10 a 15 minutos en reposo; usted deberá estar sentado cómodamente, se le colocará un manguito de tela en su brazo izquierdo, manguito que inflaremos poco a poco. El procedimiento se repetirá cada 5 minutos hasta completar tres tomas. En caso de que su presión sea mayor de 130/85 mmHg y menor de 140/90mmHg usted será candidato para tomarle una muestra de sangre y realizarle una prueba de tolerancia a la glucosa.
d) *Toma de muestra sanguínea y prueba de tolerancia a la glucosa*: Para este propósito, seleccionaremos una vena de uno de sus brazos y se le extraerá una muestra de sangre de 10

ml (equivalente a 2 cucharadita de café); inmediatamente después le daremos a beber 150 ml de una solución preparada con 75 gr de glucosa y dos horas después de que usted haya ingerido la solución con glucosa, le tomaremos una segunda muestra de sangre venosa de 10 ml (equivalente a 2 cucharadita de café); durante el tiempo que dure la prueba de tolerancia a la glucosa (dos horas) deberá permanecer en reposo en la Unidad de Investigación.

e) Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen las siguientes determinaciones en su sangre: glucosa, glucosa post-carga, la fracción HDL-colesterol y triglicéridos. El propósito de realizarle tales estudios de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en aproximadamente 3 días después de la toma de sangre.

f) En caso que, de acuerdo a los resultados de laboratorio, usted no tenga diabetes y que adicionalmente usted tenga alguna de las siguientes condiciones: obesidad abdominal, niveles elevados de azúcar en sangre, niveles elevados de triglicéridos (un tipo de grasa en la sangre), niveles bajos de colesterol HDL (grasas buenas en la sangre), usted será candidato para participar en este estudio.

g) En caso de que acepte participar, se le asignará a uno de dos grupos (tiene la misma posibilidad de entrar a un grupo o a otro). De acuerdo al grupo en el que resulte asignado se le indicará tomar curcumina (cápsula con 400 mg de curcumina / 3.3 mg de pimienta negra) o placebo (capsula con colágeno y pimienta negra). Tomará 3 cápsulas al día, 2 cápsulas por la mañana y una por la noche, durante 3 meses. Además se le proporcionara un programa de alimentación personalizado e indicaciones para que realice ejercicio físico. Ni usted ni los médicos tratantes conocerán a cual grupo quedó asignado.

h) Posteriormente, le solicitaremos que asista a 3 citas de control, una cada mes; a la primera y última cita, debe de acudir con ayuno de 8-10 hrs , porque se le medirá nuevamente su peso, estatura, presión arterial, el perímetro de cintura, su índice de masa corporal y su porcentaje de grasa corporal, tardará 20 minutos aproximadamente; además se le tomará una muestra de sangre de 10 ml (equivalente a dos cucharadas) de una vena de sus brazos para medir glucosa y diferentes tipos de grasas (colesterol HDL y triglicéridos) en su sangre.

i) Al iniciar la intervención y, posteriormente cada mes, se le proporcionará un frasco con 60 capsulas correspondientes a su tratamiento de 30 días.

Riesgos. Los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, porcentaje de grasa corporal, presión arterial), no son invasivos y no ocasionan dolor o riesgo alguno. En ocasiones durante la toma de presión arterial se puede sentir una molestia leve de opresión en el brazo.
Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón en el sitio de la punción para la toma.
Los efectos secundarios que podría presentar al tomar curcumina son: dolor de cabeza leve, salpullido o, diarrea leve, estos efectos son muy raros, y se resuelven al disminuir la cantidad de curcumina administrada.

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio. Se le entregarán los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le realizaremos lo cual le ayudará a conocer más sobre su estado de salud. Los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el manejo del síndrome metabólico, la determinación de la eficacia de las terapias no farmacológicas para la prevención de las enfermedades crónicas.

Costos: La participación en este estudio no tiene ningún costo para usted.

Compensación: Por participar en este estudio usted no recibirá ninguna compensación monetaria.

Participación o retiro. Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS. Usted podrá retirarse del estudio en el momento que así lo desee.

Privacidad y Confidencialidad. La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores de la Unidad de Investigación Biomédica y las

personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrá que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Declaración de consentimiento informado. Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato. Se me ha explicado que las muestras de sangre serán evaluadas como parte de este estudio y se me ha mencionado que alguna fracción de ellas puede ser congelada y para ser utilizada en estudios futuros sobre obesidad; así mismo, se me informó que la muestra podrá ser empleada en estudios futuros sobre marcadores genéticos de riesgo en personas con obesidad.

Debido a que en este proyecto se obtendrán muestras de sangre señalo mi decisión a este respecto.

No autorizo que se tome la muestra /____/
Si autorizo que se tome la muestra /____/
Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros /____/

Preguntas: Para cualquier pregunta relacionada con su participación en esta investigación usted puede ponerse en contacto con los investigadores responsables del estudio: Dr. Fernando Guerrero Romero al teléfono 6188120997 en un horario de 8:00 a 16:00 horas, o bien Dra. Lucia Preza Rodríguez al celular 6181891133 o al correo electrónico lucia.preza.rodriguez@gmail.com. También puede ponerse en contacto con el Comité de Investigación y Ética del que aprobó este proyecto de investigación si tuviera alguna pregunta sobre sus derechos como participante de esta investigación. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Asegúrese de firmar esta carta hasta que haya usted discutido con el Dr. (a) y/o con alguno de los colaboradores y le hayan explicado el estudio a su entera satisfacción.

_____	_____	_____
Nombre del Participante	Firma del Participante	Fecha

Testigo 1:

_____	_____
Nombre del Testigo 1	Parentesco con participante
_____	_____
Dirección	Fecha y firma del testigo

Testigo 2:

_____	_____
Nombre del Testigo 2	Parentesco con participante
_____	_____

Dirección Fecha y firma del testigo

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

_____ _____

Nombre y firma del encargado de obtener el CI Fecha

Anexo II

HOJA DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Fecha _____

Ficha de Identificación.

Nombre _____ Sexo ◯ F ◯ M

Dirección _____

_____

Teléfono fijo _____ Teléfono móvil _____ Otro _____

Edad _____ Fecha de nacimiento _____ Ocupación _____

Antecedentes personales.

	SÍ	NO
1. ¿Tiene diabetes?		
2. ¿Tiene hipertensión arterial?		
3. ¿Tiene dislipidemia?		
4. ¿Tiene enfermedad renal?		
5. ¿Tiene enfermedad hepática?		
6. ¿Tiene neoplasias?		
7. ¿Se encuentra embarazada o existe probabilidad de encontrarse embarazada?		
8. Actualmente ¿se encuentra brindando alimentación al seno materno?		
9. ¿Padece de síndrome de ovario poliquístico?		
10. ¿Toma suplementos alimenticios que contengan magnesio?		
11. ¿Toma suplementos alimenticios que contengan omega 3?		
12. ¿Toma suplementos alimenticios que contengan vitamina E?		
13. ¿Toma medicamentos antiinflamatorios?		
¿Cuál?_____ Frecuencia:_____ Último consumo:_____		
14. ¿Fuma?		
Cantidad_____ Frecuencia_____ ¿Cuándo lo dejó? _____		
15. ¿Consume bebidas alcohólicas?		
¿Qué tipo de bebida?:_____Cantidad_____ Frecuencia_____g/día:_____		

En caso de una respuesta positiva y/o consumo ≥30 g/día de alcohol= exclusión del estudio

Presión arterial:_____

En caso de TA ≥140/90 mmHg= exclusión del estudio.

Datos bioquímicos

Glucosa ayuno	mg/dL
Glucosa postprandial (2 hrs)	mg/dL
Triglicéridos	mg/dL
Colesterol HDL	mg/dL

En caso de glucosa postprandial ≥200 mg/dL y/o triglicéridos ≥400 mg/dL= exclusión del estudio.

EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Fecha _____ Folio _____

Nombre _____

DATOS ANTROPOMÉTRICOS.	
Peso (Kg)	
Estatura (m)	
IMC (Kg/m^2)	
% de grasa	
Circunferencia abdominal (cm)	

DIETA	
Calorías	kcal
Carbohidratos	g
Proteínas	g
Lípidos	g
Zinc	mg
Fibra	g
Calcio	mg
Sodio	mg
Magnesio	mg
*Datos obtenidos por recuento de alimentos de 24 horas y analizado con el software de nutrición "Nutrimind"	

ACTIVIDAD FÍSICA

¿Realiza ejercicio? Si ( ) No ( )
¿Qué tipo de ejercicio realiza?_____
¿Con que frecuencia lo realiza?_____

SEGUIMIENTO

	Visita 1 (1 mes de tratamiento)	Visita 2 (2 meses de tratamiento)	Visita 3 (3 meses de tratamiento)
Fecha			
Presión arterial (mmHg)			
Peso (kg)			
IMC (kg/m^2)			
Grasa corporal (%)			
Circunferencia abdominal (cm)			
Glucosa de ayuno (mg/dL)			
Triglicéridos (mg/dL)			
Apego al tratamiento (%)			
Cápsulas restantes			
Apego a la actividad física	Si ( ) No ( )	Si ( ) No ( )	Si ( ) No ( )
Apego a la dieta	Si ( ) No ( )	Si ( ) No ( )	Si ( ) No ( )
Efectos adversos	Si ( ) No ( ) ¿Cuál?:	Si ( ) No ( ) ¿Cuál?:	Si ( ) No ( ) ¿Cuál?: