

## ORIGINAL

# Suplementación de ácidos grasos omega-3 y adiponectina plasmática en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos



Jorly Mejia-Montilla<sup>a</sup>, Eduardo Reyna-Villasmil<sup>b,\*</sup>, Lorena Domínguez-Brito<sup>c</sup>, Carmen Naranjo-Rodríguez<sup>c</sup>, Delia Noriega-Verdugo<sup>c</sup>, María Padilla-Samaniego<sup>c</sup> y Vanessa Vargas-Olalla<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela

<sup>b</sup> Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela

<sup>c</sup> Universidad Estatal de Milagro, Milagro, Ecuador

Recibido el 6 de julio de 2017; aceptado el 14 de diciembre de 2017

Disponible en Internet el 13 de febrero de 2018

### PALABRAS CLAVE

Omega-3;  
Adiponectina;  
Síndrome de ovario  
poliquístico;  
Suplementación

### Resumen

**Objetivo:** Estudiar las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) tratadas con suplementación de ácidos grasos omega-3.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio en 195 mujeres con diagnóstico de SOPQ que fueron tratadas con ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas (n=97; grupo A) y controles tratados con placebo (n=98, grupo B). Se compararon las características generales, las concentraciones hormonales, el perfil lipídico y la adiponectina.

**Resultados:** No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación a las características generales. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones hormonales, glucemia y HOMA entre los grupos. Las mujeres de los grupos A y B no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta total, ingesta de hidratos de carbono, proteínas y grasas totales entre los valores al inicio y al final del estudio. Las mujeres del grupo A presentaron disminución en las concentraciones de colesterol total, de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos (p<0,0001). Los valores promedio de adiponectina también mostraron aumento estadísticamente significativo luego del tratamiento (p<0,0001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de las diferentes variables en las mujeres del grupo B.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sippenbauch@gmail.com](mailto:sippenbauch@gmail.com) (E. Reyna-Villasmil).

**KEYWORDS**

Omega-3;  
Adiponectin;  
Polycystic ovary  
syndrome;  
Supplementation

**Conclusión:** La suplementación de ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas produce aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con SOPQ.  
© 2018 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

**Supplementation with omega-3 fatty acids and plasma adiponectin in women with polycystic ovary syndrome****Abstract**

**Objective:** To study plasma adiponectin levels in women diagnosed with polycystic ovary syndrome given omega-3 fatty acid supplements.

**Patients and methods:** A study was conducted in 195 women diagnosed with polycystic ovary syndrome treated with omega-3 fatty acids for 12 weeks (n = 97; group A) and control women given placebo (n = 98, group B). General characteristics, metabolism, lipid profile, and hormone and adiponectin levels were compared.

**Results:** There were no significant differences between the two groups in general characteristics. No significant differences were also found in hormone, blood glucose, and HOMA levels between the groups. Women in study groups A and B showed no statistically significant differences in total calorie, carbohydrate, protein, and total fat intake between the baseline and final values. Decreased total cholesterol, low-density lipoprotein, and triglyceride levels were found in group A women ( $P < .0001$ ). Mean of adiponectin levels also showed a statistically significant increase after treatment ( $P < .0001$ ). There were no statistically significant differences in the mean values of the different variables in group B women.

**Conclusion:** Omega-3 fatty acid supplementation for 12 weeks caused a significant increase in plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome.

© 2018 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es un trastorno endocrino-metabólico común en mujeres en edad reproductiva, y se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo. Afecta al 5-10% de las mujeres y es responsable del 50-70% de los casos de infertilidad anovulatoria. Se caracteriza por oligomenorrea o amenorrea e hiperandrogenismo (hallazgos de hirsutismo, acné, aumento de las concentraciones plasmáticas de andrógenos o combinación de estas condiciones)<sup>1</sup>. Es conocido que la obesidad y la insulinoresistencia aparecen con frecuencia en mujeres con SOPQ, y ambas están relacionadas con los cambios hormonales<sup>2,3</sup>.

El tejido adiposo es un órgano activo desde el punto de vista endocrino que produce diversos péptidos (entre los que destacan las adipocinas y factores de crecimiento), lípidos y esteroides. Las adipocinas actúan de forma autocrina y paracrina en el tejido adiposo mismo, y de forma endocrina sobre otros órganos o tejidos, como el músculo esquelético, las glándulas suprarrenales y el sistema nervioso central, modulando diferentes funciones, incluida la acción de la insulina<sup>4</sup>. La hipoadiponectinemia puede estar asociada con la fisiopatología y las complicaciones metabólicas del síndrome<sup>5</sup>. Varios estudios han demostrado disminución de las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con SOPQ<sup>4,5</sup>.

En las mujeres con SOPQ, muchos estudios nutricionales se han centrado en los efectos de la restricción energética y la pérdida de peso sobre diferentes parámetros metabólicos y hormonales<sup>6</sup>. Los ácidos grasos omega-3 tienen acciones contra la obesidad, inflamación e insulinoresistencia<sup>7</sup>. Estudios experimentales han demostrado una asociación entre su consumo y el aumento de las concentraciones de adiponectina<sup>8</sup>. Sin embargo, en los humanos los resultados siguen siendo controvertidos en ensayos clínicos realizados con diferentes dosis y duración de la suplementación<sup>9</sup>.

Existen varios estudios sobre el efecto de los ácidos grasos omega-3 en el estado y el balance metabólico de diversas enfermedades<sup>10,11</sup>, pero los estudios en mujeres con diagnóstico de SOPQ son escasos. La comprensión de los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre el síndrome y algunas adipocinas, en especial de la adiponectina, puede ser importante para las mujeres. El objetivo de la investigación fue estudiar las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con diagnóstico de SOPQ tratadas con suplementación de ácidos grasos omega-3.

**Material y métodos**

El presente estudio clínico prospectivo se realizó en mujeres con diagnóstico de SOPQ asistidas en el periodo de enero de 2011 a mayo de 2017. Todas las participantes

fueron evaluadas clínicamente (examen general y ginecológico, incluyendo ecografía transvaginal).

El diagnóstico de SOPQ fue realizado en base a los criterios establecidos por el grupo de consenso para su diagnóstico<sup>12</sup>: oligomenorrea (intervalo mayor o igual a 35 días) o amenorrea (ausencia de sangrado vaginal por 6 meses), hirsutismo, aumento de la relación hormona luteinizante/hormona foliculoestimulante, concentraciones séricas elevadas de testosterona, presencia de múltiples quistes ováricos (más de 10 quistes pequeños, de 2-8 mm de diámetro) dispuestos en forma periférica y dispersos a lo largo del núcleo denso de estroma (aparición de collar de quistes foliculares) en la ecografía transvaginal, realizada por dos médicos del departamento de diagnóstico por imágenes del hospital e independientes a la investigación. Además de estos hallazgos, también se excluyeron otros síndromes similares, como: disfunción suprarrenal, síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia e hipotiroidismo no tratado o patología tiroidea.

Las participantes se excluyeron del estudio si utilizaban anticonceptivos orales, medicamentos antiandrogénicos, sensibilizadores de insulina o cualquier otro medicamento o suplemento que afectara el peso, la sensibilidad a la insulina o la función normal del eje hipotálamo-hipofisario durante los 3 meses previos al estudio. También fueron excluidas las mujeres con antecedentes de diabetes mellitus, enfermedad renal, hepática y/o gastrointestinal, hábito tabáquico o consumo de más de dos bebidas alcohólicas por semana, así como las que no cumplieron los protocolos del estudio o no podían consumir más del 80% del tratamiento.

Todas las mujeres seleccionadas estuvieron de acuerdo en participar en la investigación y se obtuvo un consentimiento informado por escrito de cada participante. Este protocolo del estudio estaba basado en las normas éticas del Hospital Central «Dr. Urquinaona» – La Universidad del Zulia y la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2004. El Comité de Ética e Investigación aprobó la realización del estudio.

El tamaño de la muestra se calculó sobre la base de la revisión de investigaciones previas, que demostraron una disminución de alrededor del 20% de las concentraciones de adiponectina después del tratamiento de suplementación con ácidos grasos omega-3. Para alcanzar esta meta, con un alfa de 0,05 y poder del 90%, se consideró necesario incluir 125 participantes en cada grupo para alcanzar resultados similares.

Para la asignación al azar se utilizó una lista de números aleatorios generada por ordenador. Los sobres sellados y numerados fueron guardados por una persona independiente al estudio, que desconocía los objetivos del estudio. Cada sobre contenía la asignación a un grupo: grupo A (casos: suplementación con ácidos grasos omega-3) o grupo B (controles: suplementación con placebo). Cada cápsula de omega-3 contenía 180 mg de ácido eicosapentaenoico y 120 mg de ácido docosahexaenoico; cada cápsula de placebo contenía 1 g de parafina. La apariencia de las cápsulas y envases eran similares. Los registros escritos que presentaban los códigos y el grupo de intervención respectivo fueron abiertos solo después de que se hubieran realizado todos los análisis.

Las participantes de ambos grupos fueron consultadas semanalmente por vía telefónica y asistían a la consulta cada 4 semanas. Se les solicitó que mantuvieran sus hábitos habituales de dieta y estilo de vida. Los registros de alimentos consumidos durante 7 días se obtuvieron al principio y al final del estudio y fueron analizados por dos nutricionistas que eran parte de la investigación —pero que desconocían a qué grupo pertenecía cada mujer— usando el Programa de Procesamiento de Alimentos y Análisis de Nutrición (Esha Research, EE.UU.).

El peso (kg) se midió dos veces hasta el 0,1 kg más cercano, sin zapatos. La talla (m) se midió dos veces hasta 0,5 cm más cercano, sin zapatos. El índice de masa corporal fue calculado con la fórmula  $\text{peso}/(\text{talla})^2$ , o kilogramos/metro cuadrado. La circunferencia de la cintura se estimó en la posición de pie en el punto medio entre el borde superior de la cresta ilíaca y el borde inferior de la última costilla a través de la cinta graduada en centímetros. La circunferencia de la cadera se estimó, en la posición de pie, como la mayor distancia entre los trocánteres mayores. La relación cintura-cadera se calculó como la circunferencia de la cintura en centímetros dividida por la circunferencia de la cadera en centímetros.

Las muestras de sangre venosa al inicio y tras 12 semanas de tratamiento se tomaron entre las 8:00 y las 11:00 h de la mañana, con las participantes en ayunas. Se realizó una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa (75 g) y de la respuesta insulínica a esta sobrecarga, tras 10-12 h de ayuno, entre las 8:30 y las 10:30 h de la mañana. El resultado de la tolerancia a la glucosa se evaluó utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes<sup>13</sup>. Todas las muestras fueron almacenadas a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de la determinación.

Las concentraciones de adiponectina plasmática fueron medidas utilizando una prueba de ELISA disponible comercialmente (B-Bridge International, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron del 4,9 y del 6,3%, respectivamente. Todas las hormonas fueron medidas por métodos basados en inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia utilizando el autoanalizador Elecsys 2010 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) con reactivos específicos. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo para cada hormona fueron: hormona foliculoestimulante (1,7 y 4,7%), hormona luteinizante (1,1 y 3,1%), prolactina (2,9 y 4,1%), hormona tiroestimulante (4,2 y 5,2%), Estradiol (2,1 y 4,5%), testosterona (2,4 y 3,8%) e insulina (3,0 y 4,7%) y androstenediona (4,1 y 5,2%), respectivamente. Las concentraciones de sulfato de dehidroepiandrosterona (coeficientes de variación intra- e inter-ensayo: 7,5 y 5,5%, respectivamente) y androstenediona (coeficientes de variación intra- e inter-ensayo: 6,8 y 7,2%, respectivamente) fueron medidas con pruebas de inmunoanálisis enzimático (Diagnostic Systems Laboratories, EE.UU.). La 17-hidroxiprogesterona fue medida utilizando una prueba de anticuerpo doble (ICN Pharmaceuticals, EE.UU.; coeficientes de variación intra- e inter-ensayo: 5,1 y 7,6%, respectivamente).

Las concentraciones de glucosa se determinaron por método enzimático. Las mediciones se realizaron utilizando autoanalizador (Hitachi 912, Boehringer Mannheim, Alemania) con reactivos específicos. La resistencia a la insulina en estado de ayuno fue evaluada utilizando el modelo de

homeostasis (HOMA-IR) y se calculó con la siguiente fórmula:  $(\text{insulina} \times \text{glucosa}) / 22,5$ . La insulina se midió en  $\mu\text{U}/\text{ml}$  y la glucosa en  $\text{mmol}/\text{L}$ <sup>14</sup>. Las puntuaciones de HOMA-IR por encima de 3,5 fueron interpretadas como insulinorresistencia. El área bajo la curva de insulina y glucemia se calculó de acuerdo a la fórmula que le corresponde a cada figura geométrica, que representa el incremento de las concentraciones plasmáticas posprandiales por encima de las concentraciones basales<sup>15</sup>.

Las concentraciones séricas de colesterol total (CT), de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de triglicéridos (TG) fueron medidas utilizando el analizador automático Abbott Aeroset (Abbott Diagnostics, EE.UU.). Los valores de apolipoproteína A (Apo-A) y apolipoproteína B (Apo-B) fueron determinadas por ensayo nefelométrico utilizando un equipo Array 360 (Beckman Coulter, EE.UU.). El coeficiente de variación intra-ensayo e inter-ensayo para todas las pruebas fue menor del 10%.

Las variables se presentan como promedio  $\pm$  desviación estándar. Después de la confirmación de la distribución normal utilizando la prueba de Kolmogorov-Smirnov, se utilizó la prueba t para muestras relacionadas para comparar los valores antes y después del tratamiento en ambos grupos de mujeres. Se utilizó la prueba de Pearson para correlacionar los valores de adiponectina con los valores de las diferentes variables de laboratorio en cada uno de los periodos de estudio. El porcentaje de cambios en las variables después de la intervención se determinó mediante la fórmula:  $[(\text{valores finales} - \text{valores iniciales}) / \text{valores iniciales}] \times 100$ . Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico para las ciencias sociales SPSS, versión 19.0 (SPSS Inc., EE.UU.). La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se seleccionaron 250 mujeres con diagnóstico de SOPQ. Se excluyeron 55 participantes del análisis final (28 en el grupo A y 27 en el grupo B) debido a que no completaron la etapa de seguimiento en la investigación, dejaron de tomar las cápsulas y/o no se logró realizar todas las determinaciones de las variables en estudio. Por tanto, las mujeres incluidas en el análisis final fueron 195: 97 tratadas con ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas (grupo A) y 98 controles (grupo B). La edad promedio fue  $23,5 \pm 3,6$  años, el índice de masa corporal de  $26,2 \pm 2,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  y la relación cintura/cadera de  $0,80 \pm 0,06$ .

Las características generales de cada grupo de estudio se presentan en la [tabla 1](#). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de mujeres con relación a la edad, el índice de masa corporal y la relación cintura/cadera. Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de hormonas sexuales, hormonas tiroideas y prolactina entre las participantes de los grupos A y B. De igual forma, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos de estudio en las concentraciones de insulina en ayunas, HOMA-IR, área bajo la curva de insulina y glucosa.

En la [tabla 2](#) se muestran los valores de la ingesta dietética en ambos grupos al inicio y al final del estudio. Las mujeres del grupo A y B no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta total, ingesta total de hidratos de carbono, proteínas y grasas totales entre los valores al inicio y al final del estudio. Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas entre los dos grupos de ingesta dietética al final del estudio.

**Tabla 1** Características generales de cada grupo

X $\pm$ DE	Grupo A Omega-3 (n = 97)	Grupo B Controles n = 98	p
Edad, años	23,6 $\pm$ 3,4	23,3 $\pm$ 3,9	0,5678
Índice de masa corporal, $\text{kg}/\text{m}^2$	26,4 $\pm$ 3,0	26,0 $\pm$ 2,7	0,3289
Índice cintura/cadera	0,80 $\pm$ 0,06	0,81 $\pm$ 0,05	0,2075
Hormona foliculoestimulante mUI/l	5,4 $\pm$ 1,3	5,6 $\pm$ 1,2	0,2656
Hormona luteinizante, mUI/l	10,7 $\pm$ 4,2	10,0 $\pm$ 4,0	0,2348
Relación LH/FSH	2,1 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,9	0,2540
Estradiol, pg/ml	56,9 $\pm$ 30,1	54,5 $\pm$ 28,9	0,5707
Progesterona, ng/ml	0,83 $\pm$ 0,21	0,78 $\pm$ 0,22	0,1062
Testosterona total, ng/ml	0,89 $\pm$ 0,11	0,91 $\pm$ 0,12	0,2267
Testosterona libre, pg/ml	3,3 $\pm$ 0,9	3,3 $\pm$ 0,9	0,2775
Androstenediona, ng/ml	3,1 $\pm$ 0,8	3,3 $\pm$ 0,8	0,0825
Sulfato de dehidroepiandrosterona, picog/dl	314,9 $\pm$ 74,5	313,2 $\pm$ 65,1	0,8654
Prolactina, ng/ml	15,6 $\pm$ 4,6	16,7 $\pm$ 5,0	0,1116
Hormona tiroestimulante, mUI/l	2,9 $\pm$ 0,4	2,8 $\pm$ 0,5	0,1249
Insulina en ayunas, pUI/ml	18,7 $\pm$ 4,2	19,4 $\pm$ 3,9	0,2292
HOMA-IR	3,5 $\pm$ 0,9	3,6 $\pm$ 0,9	0,4388
Área bajo la curva de insulina, pUI/ml/min	9.894 $\pm$ 575	9.975 $\pm$ 577	0,3247
Área bajo la curva de glucosa, mg/dl/min	16.489 $\pm$ 1.189	16.438 $\pm$ 1.290	0,1081

**Tabla 2** Ingesta dietética de cada grupo al inicio y al final del estudio

X ± DE	Grupo A Omega-3 (n = 97)		p <sup>a</sup>	Grupo B Controles n = 98		p <sup>a</sup>
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Ingesta total, kcal/día	1.979 ± 207	2.010 ± 216	0,3088	1.951 ± 231	2.045 ± 236	0,0745
Hidratos de carbono, g/día	223 ± 35	222 ± 39	0,8511	217 ± 34	228 ± 38	0,0822
Proteínas, g/día	63 ± 13	60 ± 12	0,0965	63 ± 13	61 ± 12	0,2645
Grasas totales, g/día	64 ± 12	63 ± 11	0,5459	63 ± 12	62 ± 11	0,5438

<sup>a</sup> Comparación de valores iniciales y finales.

**Tabla 3** Parámetros clínicos y de laboratorio en cada grupo de pacientes al inicio y al final del estudio

X ± DE	Grupo A Omega-3 (n = 97)		p <sup>a</sup>	Grupo B Controles n = 98		p <sup>c</sup>
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Índice de masa corporal, kg/m <sup>2</sup>	26,4 ± 3,0	25,7 ± 3,1	0,1117	26,0 ± 2,7	26,2 ± 2,8	0,6113
Índice cintura/cadera	0,80 ± 0,06	0,81 ± 0,07	0,2867	0,81 ± 0,05	0,80 ± 0,06	0,2065
Insulina en ayunas, picoUI/ml	18,7 ± 4,2	16,5 ± 3,4	0,0001	19,4 ± 4,2	19,6 ± 4,3	0,7435
HOMA-IR	3,6 ± 0,8	3,3 ± 0,9	0,0213	3,6 ± 0,9	3,7 ± 0,7	0,3888
Área bajo la curva de insulina, picoUI/ml/min	9.894 ± 575	8.822 ± 531	0,0001	9975 ± 577	9.838 ± 554	0,0933
Área bajo la curva de glucosa, mg/dl/min	16.489 ± 1.189	14.882 ± 1.049	0,0001	16.489 ± 1.189	16.438 ± 1.166	0,7633
CT, mg/dl	180,1 ± 22,1	154,6 ± 17,6	0,0001	180,5 ± 21,0	176,1 ± 20,8	0,1334
cLDL, mg/dl	109,3 ± 12,1	84,7 ± 11,2	0,0001	111,7 ± 12,9	110,4 ± 15,4	0,5225
cHDL, mg/dl	50,4 ± 5,5	52,7 ± 6,7	0,0097	48,5 ± 6,0	47,8 ± 5,6	0,3995
TG, mg/dl	106,7 ± 24,7	86,3 ± 18,9	0,0001	104,1 ± 22,4	102,6 ± 22,9	0,6435
Apo-A, mg/dl	121,1 ± 19,2	118,0 ± 17,0	0,2353	121,9 ± 17,4	119,1 ± 15,6	0,2370
Apo-B, mg/dl	87,7 ± 13,1	94,5 ± 12,6	0,0003	88,6 ± 12,8	86,2 ± 12,9	0,1926
Adiponectina, ng/ml	3,9 ± 1,1	5,3 ± 1,4	0,0001	4,0 ± 1,2	3,8 ± 1,2	0,2448

Apo-A: apolipoproteína; Apo-B: apolipoproteína B; cHDL: lipoproteínas de alta densidad; cLDL: lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

<sup>a</sup> Comparación de valores iniciales y finales.

Con relación a las variables de insulinoresistencia, perfil lipídico y adiponectina (tabla 3), se observó que las mujeres tratadas con ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas presentaron disminución en los valores de insulina en ayunas (aproximadamente del 12%), HOMA-IR (superior al 8%), área bajo la curva de insulina (aproximadamente del 10%) y área bajo la curva de glucosa (superior al 10%). Todas estas diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Las pacientes del grupo A también presentaron disminución de aproximadamente el 15% en las concentraciones de CT ( $p < 0,0001$ ). Esto se acompañó de una reducción del 23% en las concentraciones de cLDL ( $p < 0,0001$ ) y del 25% de las concentraciones de TG ( $p < 0,0001$ ). También se observó aumento significativo del 4% en las concentraciones de cHDL ( $p < 0,0097$ ) y del 7% en las concentraciones de Apo-B ( $p < 0,0001$ ). Las concentraciones de Apo-A no mostraron modificaciones significativas en sus valores ( $p = 0,2353$ ). Los valores promedio de adiponectina final mostraron un aumento estadísticamente significativo aproximado del 35% comparado con los valores iniciales

( $5,3 \pm 1,4$  ng/ml final comparado con  $3,9 \pm 1,1$  ng/ml final;  $p < 0,0001$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de las diferentes variables en las mujeres del grupo control.

En las pacientes del grupo A se observó que las concentraciones de adiponectina antes del tratamiento se correlacionaban en forma significativa ( $p < 0,05$ ) con los valores de área bajo la curva de insulina ( $r = -0,245$ ), mientras que las concentraciones tras el tratamiento se correlacionaron solo con los valores de TG ( $r = -0,340$ ).

En la tabla 4 se muestran las concentraciones de adiponectina antes y después del tratamiento en las pacientes del grupo A estratificadas según la presencia de insulinoresistencia (valor de HOMA-IR mayor de 3,5). Se observó que las mujeres con insulinoresistencia presentaban un aumento significativo (34%) en las concentraciones finales de adiponectina al compararlas con los valores iniciales ( $5,1 \pm 1,5$  ng/ml comparado con  $3,8 \pm 1,1$  ng/ml;  $p < 0,0001$ ). En el grupo de mujeres sin insulinoresistencia también se observó un aumento significativo (36%) en



**Tabla 4** Adiponectina plasmática según insulinoresistencia en las mujeres del grupo A al inicio y al final del tratamiento con ácidos grasos omega-3

	Mujeres con SOPQ e insulinoresistencia (HOMA-IR > 3,5) (n = 51)		p <sup>a</sup>	Mujeres con SOPQ e insulinoresistencia (HOMA-IR < 3,5) (n = 46)		p <sup>a</sup>
	Antes del tratamiento	Después del tratamiento		Antes del tratamiento	Después del tratamiento	
Adiponectina, ng/ml	3,8 ± 1,1	5,1 ± 1,5	0,0001	4,1 ± 1,1	5,6 ± 1,3	0,005

<sup>a</sup> Comparación de valores iniciales y finales.

las concentraciones finales de adiponectina al compararla con los valores iniciales (5,6 ± 1,3 ng/ml comparado con 4,1 ± 1,1 ng/ml; p = 0,005). Al comparar las concentraciones iniciales y finales en ambos grupos de mujeres no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

## Discusión

La evidencia indica que el SOPQ contribuye al desarrollo de un ambiente pro-inflamatorio que se correlaciona con las variaciones de las concentraciones plasmáticas de varias adipocinas<sup>16</sup>. La adiponectina es conocida por sus importantes efectos antiinflamatorios, de protección vascular, antidiabéticos y cardioprotectores<sup>4</sup>. El propósito de esta investigación fue comparar los cambios en las concentraciones de adiponectina en las mujeres con SOPQ tratadas con suplementación de ácidos grasos omega-3. Cuando se comparó a las mujeres con SOPQ que recibieron suplementación con ácidos grasos omega-3 se observó un aumento significativo de las concentraciones después de 12 semanas de uso.

Diferentes investigaciones clínicas y experimentales han sido realizadas en sujetos sanos y con diferentes tipos de patologías para estudiar los potenciales efectos de la suplementación de ácidos grasos omega-3 en las concentraciones de adiponectina. En una de ellas se demostró que el consumo de aceite de pescado durante 8 semanas aumentó las concentraciones de adiponectina en sujetos jóvenes no obesos<sup>17</sup>. De igual forma, dos estudios —uno de ellos realizado en sujetos obesos<sup>8</sup> y otro en mujeres con hiperinsulinemia y sobrepeso<sup>18</sup>— demostraron que la suplementación con ácidos grasos poliinsaturados aumentaba las concentraciones de adiponectina. Estudios en animales han demostrado que la dieta con aceite de pescado se asoció con concentraciones más elevadas de adiponectina<sup>19</sup>. Sin embargo, otras investigaciones previas no lograron demostrar modificaciones en las concentraciones de adiponectina tras la suplementación ácidos grasos omega-3<sup>20</sup>, lo cual podría deberse al estado metabólico de los sujetos seleccionados o a diferencias en los diseños entre los estudios.

El incremento de las concentraciones plasmáticas de adiponectina observado en esta investigación en mujeres con SOPQ tras la suplementación durante 12 semanas de ácidos grasos omega-3 fue similar a lo reportado por Mohammadi et al.<sup>21</sup>, quienes observaron un aumento de las

concentraciones de adiponectina luego del tratamiento con omega-3 durante 8 semanas. Este aumento se acompañó de efectos benéficos en la insulinoresistencia, sugiriendo que esto contribuiría en el control metabólico de estas mujeres. Sin embargo, otra investigación previa reportó la ausencia de modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con diagnóstico de SOPQ luego de 6 semanas de suplementación con aceite de pescado<sup>22</sup>.

En esta investigación, la suplementación con ácidos grasos omega-3 causó reducciones significativas en las concentraciones de CT, TG, cLDL y Apo-B, junto con aumento en las concentraciones de cLDL. Esto es similar a las observaciones previas de disminuciones significativas en las concentraciones de TG en las mujeres con SOPQ que recibieron suplementación con aceite de pescado, si bien esos estudios no demostraron cambios significativos en las concentraciones séricas de CT, cLDL y cHDL<sup>23</sup>. En forma adicional, la disminución de las concentraciones de TG ha sido reportada por otras investigaciones<sup>24</sup>. Un estudio previo demostró que la suplementación de ácidos grasos omega-3 produjo disminución significativa de las concentraciones de TG, junto con aumento de los valores de cHDL<sup>25</sup>. El efecto de la suplementación de ácidos grasos omega-3 sobre las concentraciones de TG es dependiente de la dosis que se utiliza<sup>24</sup>. Es posible que la dosis y la duración de la suplementación de omega-3 fueran suficientes para producir las mejoras significativas observadas después de la intervención en este grupo de mujeres.

Las mujeres con SOPQ tratadas con ácidos grasos omega-3 no mostraron diferencias significativas en los valores de índice de masa corporal en comparación con los valores iniciales; este hallazgo fue similar al de un estudio previo que señaló los escasos efectos de esta suplementación sobre el perfil antropométrico de los sujetos<sup>26</sup>. Esto es un hallazgo importante, ya que no se encontraron diferencias en la dieta durante el estudio en concordancia con lo descrito previamente por Mohammadi et al.<sup>21</sup>, quienes no encontraron cambios en el peso de las mujeres luego de la suplementación durante 8 semanas. Por otra parte, otros estudios demostraron disminución del índice de masa corporal después de 8 semanas de suplementación con ácidos grasos omega-3 en mujeres con diabetes no insulino dependiente<sup>22</sup>, y disminución de peso en ratones<sup>27</sup>. Otros estudios sugieren que la suplementación tiene este efecto particularmente cuando es complementaria a otros

tratamientos para la pérdida del peso, pero estos resultados son contradictorios<sup>28</sup>. La obesidad y sus comorbilidades (diabetes, cáncer y enfermedades cardíacas) están relacionadas con la inflamación, y los ácidos grasos omega-3 tienen propiedades antiinflamatorias.

La posible explicación de los resultados de esta investigación es que los ácidos grasos omega-3 son ligandos naturales para 4 receptores nucleares metabólicos: el receptor activado por proliferador de peroxisoma  $\gamma$ , el receptor hepático X, el factor nuclear de hepatocitos-4 $\alpha$  y el receptor de farnesol X. La activación de estos receptores disminuye la regulación de genes que codifican proteínas que estimulan la síntesis de lípidos y regulan los genes que mejoran la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo<sup>29</sup>. Además, algunos efectos positivos sobre el perfil lipídico son mediados por la mejora de la proteína cinasa activada por AMP, un importante sensor de estado de energía celular que regula la partición entre la oxidación de lípidos y lipogénesis<sup>27</sup>. Uno de los principales efectos descritos de la suplementación de ácidos grasos omega-3 es que estimulan la activación del gen de la adiponectina en las células adiposas, probablemente actuando a través de ligandos del proliferador de peroxisoma  $\gamma$ , un regulador transcripcional que interactúa sobre el promotor del gen<sup>30</sup>.

Este estudio presenta varias limitaciones. La presente investigación fue realizada en mujeres con diagnóstico de SOPQ con peso normal. Esto puede llevar a sub- o sobre-estimación de los cambios en las concentraciones plasmáticas de adiponectina; debido a que los efectos de los ácidos grasos omega-3 son dependientes de la dosis, pueden no ser aplicables a mujeres con obesidad o sobrepeso, a otros tipos de suplementos o a diferentes periodos de suplementación. En este estudio solo se midieron las concentraciones totales de adiponectina y no las de adiponectina de alto peso molecular (la cual es más activa y está relacionada a la sensibilidad a la insulina). Finalmente, aunque se evaluó la ingesta calórica en las mujeres, no se evaluaron los cambios de la actividad física en las participantes durante la duración del estudio.

Sobre la base de los hallazgos de esta investigación se puede concluir que la suplementación de ácidos grasos omega-3 durante 12 semanas produce aumento significativo en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con SOPQ. Esta modulación de la secreción de adiponectina, directamente relacionada con la regulación del metabolismo y la insulinoresistencia, podría implicar un efecto beneficioso.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Bibliografía

- Chiu WL, Boyle J, Vincent A, Teede H, Moran LJ. Cardio-metabolic risks in polycystic ovary syndrome: Non-traditional risk factors and the impact of obesity. *Neuroendocrinology*. 2017;104:412–24.
- Faubert J, Battista MC, Baillargeon JP. Physiology and endocrinology symposium: Insulin action and lipotoxicity in the development of polycystic ovary syndrome: A review. *J Anim Sci*. 2016;94:1803–11.
- Glintonborg D, Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2017;176:R53–65.
- Ko JK, Li HW, Lam KS, Tam S, Lee VC, Yeung TW, et al. Serum adiponectin is independently associated with the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32:390–4.
- Demirci H, Yilmaz M, Ergun MA, Yurtcu E, Bukan N, Ayvaz G. Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26:348–55.
- Love JG, McKenzie JS, Nikokavoura EA, Broom J, Rolland C, Johnston KL. The experiences of women with polycystic ovary syndrome on a very low-calorie diet. *Int J Womens Health*. 2016;8:299–310.
- Sener A, Zhang Y, Bulur N, Louchami K, Malaisse WJ, Carpentier YA. The metabolic syndrome of omega-3-depleted rats II. Body weight, adipose tissue mass and glycemic homeostasis. *Int J Mol Med*. 2009;24:125–9.
- Itoh M, Suganami T, Satoh N, Tanimoto-Koyama K, Yuan X, Tanaka M, et al. Increased adiponectin secretion by highly purified eicosapentaenoic acid in rodent models of obesity and human obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007;27:1918–25.
- Lopez-Huertas E. The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients: A systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S185–94.
- Guichardant M, Calzada C, Bernoud-Hubac N, Lagarde M, Véricel E. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and oxygenated metabolism in atherothrombosis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1851:485–95.
- Minihane AM. Impact of genotype on EPA and DHA status and responsiveness to increased intakes. *Nutrients*. 2016;8:123.
- Dewailly D. Diagnostic criteria for PCOS: Is there a need for a rethink? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37:5–11.
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1845–59.
- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28:412–9.
- Aziz A. The glycemic index: Methodological aspects related to the interpretation of health effects and to regulatory labeling. *J AOAC Int*. 2009;92:879–87.
- Sathyapalan T, Javed Z, Kilpatrick ES, Coady AM, Atkin SL. Endocannabinoid receptor blockade increases vascular endothelial growth factor and inflammatory markers in obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:384–7.
- Kondo K, Morino K, Nishio Y, Kondo M, Fuke T, Ugi S, et al. Effects of a fish-based diet on the serum adiponectin concentration in young, non-obese, healthy Japanese subjects. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:628–37.
- Krebs JD, Browning LM, McLean NK, Rothwell JL, Mishra GD, Moore CS, et al. Additive benefits of long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids and weight-loss in the management of cardiovascular disease risk in overweight hyperinsulinaemic women. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30:1535–44.
- Higuchi T, Shirai N, Saito M, Suzuki H, Kagawa Y. Levels of plasma insulin, leptin and adiponectin, and activities of key enzymes in carbohydrate metabolism in skeletal muscle and liver in fasted ICR mice fed dietary n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem*. 2008;19:577–86.

20. Kratz M, Swarbrick MM, Callahan HS, Matthys CC, Havel PJ, Weigle DS. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma total and high-molecular-weight adiponectin concentrations in overweight to moderately obese men and women. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:347–53.
21. Mohammadi E, Rafraf M, Farzadi L, Asghari-Jafarabadi M, Sabour S. Effects of omega-3 fatty acids supplementation on serum adiponectin levels and some metabolic risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21:511–8.
22. Poreba M, Mostowik M, Siniarski A, Golebiowska-Wiatrak R, Malinowski KP, Haberka M, et al. Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16:50.
23. Vargas ML, Almario RU, Buchan W, Kim K, Karakas SE. Metabolic and endocrine effects of long-chain versus essential omega-3 polyunsaturated fatty acids in polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60:1711–8.
24. Nestel P, Clifton P, Colquhoun D, Noakes M, Mori TA, Sullivan D, et al. Indications for omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Heart Lung Circ.* 2015;24:769–79.
25. Grundt H, Nilsen DW, Hetland Ø, Mansoor MA. Clinical outcome and atherothrombogenic risk profile after prolonged wash-out following long-term treatment with high doses of n-3 PUFAs in patients with an acute myocardial infarction. *Clin Nutr.* 2004;23:491–500.
26. Spanos N, Tziomalos K, Macut D, Koiou E, Kandaraki EA, Delkos D, et al. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: Cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obes Facts.* 2012;5:495–504.
27. Khatib SA, Rossi EL, Bowers LW, Hursting SD. Reducing the burden of obesity-associated cancers with anti-inflammatory long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2016;125:100–7.
28. Dai XW, Chen YM, Zeng FF, Sun LL, Chen CG, Su YX. Association between n-3 polyunsaturated fatty acids in erythrocytes and metabolic syndrome in Chinese men and women. *Eur J Nutr.* 2016;55:981–9.
29. Georgiadi A, Kersten S. Mechanisms of gene regulation by fatty acids. *Adv Nutr.* 2012;3:127–34.
30. Flachs P, Mohamed-Ali V, Horakova O, Rossmeisl M, Hosseinzadeh-Attar MJ, Hensler M, et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. *Diabetologia.* 2006;49:394–7.