


Trabajo original
**Suplementación de ácidos grasos omega-3
 y visfatina plasmática en mujeres con síndrome
 de ovarios poliquísticos**


Jorly Mejia-Montilla^a, Eduardo Reyna-Villasmil^{b,*}, Lorena Domínguez-Brito^c,
 Carmen Naranjo-Rodríguez^c, Delia Noriega-Verdugo^c, María Padilla-Samaniego^c,
 Vanessa Vargas-Olalla^c

^aCátedra de Dietoterapia. Facultad de Medicina. La Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. ^bServicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela. ^cUniversidad Estatal de Milagro. Milagro, Ecuador.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO
Historia del artículo:

Recibido el 2 de enero de 2018

Aceptado el 18 de abril de 2018

Palabras clave:

Omega-3

Visfatina

Síndrome de ovarios poliquísticos

Suplementación

R E S U M E N

Objetivo: Comparar las concentraciones plasmáticas de visfatina en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos 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 por 12 semanas (n = 97; grupo A) y controles tratados con placebo (n = 98, grupo B). Se compararon las características generales, concentraciones hormonales, de indicadores de insulinoresistencia y de visfatina.

Resultados: No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos con relación a las características generales (p = ns). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones hormonales, glicemia y HOMA entre los grupos (p = ns). Las mujeres del grupo A y B no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la ingesta total, ingesta de carbohidratos, proteínas y grasas totales entre los valores al inicio y al final del estudio (p = ns). Las mujeres del grupo A presentaron disminución de los valores de insulina en ayunas, HOMA-IR y área bajo la curva de insulina y glicemia (p <0,0001). Los valores promedio de visfatina también mostraron disminución significativa luego del tratamiento (p <0,0001). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedio de estas variables en las mujeres del grupo B (p = ns).

Conclusión: La suplementación de ácidos grasos omega-3 por 12 semanas produce disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de visfatina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (Eduardo Reyna-Villasmil)

Supplementation of omega-3 fatty acids and plasma visfatin in women with polycystic ovary syndrome

A B S T R A C T

Keywords:

Omega-3

Visfatin

Polycystic ovary syndrome

Supplementation

Objective: To compare plasma concentrations of visfatin in women with diagnosis of polycystic ovary syndrome treated with omega-3 fatty acid supplementation.

Material and methods: A research was performed in 195 women with diagnosis of polycystic ovary syndrome who were treated with omega-3 fatty acids for 12 weeks (n = 97; group A) and controls treated with placebo (n = 98, group B). Overall characteristics, hormonal concentrations, insulin resistance markers and visfatin concentrations were compared.

Results: There were no significant differences between the two groups in relation to the general characteristics (p = ns). There were also no significant differences in hormonal, glycemia and HOMA concentrations between the groups (p = ns). The women in group A and B did not show statistically significant differences in total calories intake, carbohydrate, protein and total fat intake between initial and final values of study (p = ns). Women in group A had lower values of fasting insulin, HOMA-IR and area under curve of insulin and glycemia (p <0.0001). Mean values of visfatin also showed a statistically significant reduction after treatment (p <0.0001). No statistically significant differences were found in the mean values of the different variables in women of group B (p = ns).

Conclusion: Omega-3 fatty acid supplementation for 12 weeks produced a significant decrease of plasma concentrations of visfatin in women with polycystic ovary syndrome.

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es una endocrinopatía multifactorial y común que combina trastornos reproductivos (exceso de andrógenos y anovulación crónica) con alteraciones metabólicas como insulinoresistencia, hiperinsulinemia, dislipidemia y obesidad. La insulinoresistencia es el mecanismo fisiopatológico central en el SOPQ y está asociado con riesgos para la salud a largo plazo, incluida la diabetes mellitus, la hipertensión y la enfermedad cardiovascular¹.

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo que puede producir gran cantidad de péptidos activos biológicamente, que están involucrados en la regulación de la homeostasis de energía, reproducción, acción de la insulina, función de las células beta, metabolismo lipídico, disfunción endotelial y enfermedades metabólicas². También parecen ser el factor que conecta las alteraciones metabólicas, ya que tienen un papel fundamental en la patogénesis del SOPQ³. La visfatina es una adipocitocina que se expresa en una variedad de tejidos y células, que incluye adipocitos, linfocitos, médula ósea, hígado, músculo, trofoblasto y membranas fetales. Suprime la liberación de glucosa de los hepatocitos y aumenta la absorción de glucosa por los músculos⁴. Se ha descrito que las concentraciones de visfatina plasmática aumentan en obesidad abdominal, diabetes tipo 2, síndrome metabólico y SOPQ⁵.

Existen diferentes informes sobre el efecto de la suplementación de ácidos grasos Omega-3 en el estado y balance metabólico de diversas enfermedades. Además, puede modificar en forma potencial las actividades tanto pro- como anti-inflamatorias en diferentes condiciones patológicas⁶. Los estudios experimentales de los efectos de los ácidos grasos

en las concentraciones de adipocitocinas, como la leptina y adiponectina, han demostrado modificaciones después de la suplementación, pero los efectos sobre la visfatina en diferentes patologías han suministrado resultados discordantes y en mujeres con SOPQ la evidencia es aún más escasa⁷. Por lo que el objetivo de la investigación fue comparar las concentraciones plasmáticas de visfatina en mujeres con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico tratadas con suplementación de ácidos grasos Omega-3.

Materiales y métodos

El presente estudio clínico prospectivo se realizó en mujeres con diagnóstico de SOPQ que asistieron a la consulta de Ginecología, Medicina Interna y Endocrinología del Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela, en el período de enero del 2011 a mayo de 2017. Todas las participantes fueron evaluadas clínicamente (examen general y ginecológico, incluyendo ecografía transvaginal).

Selección de pacientes

Para realizar el diagnóstico de SOPQ se utilizaron los criterios de Rotterdam⁸ que son: 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 milímetros 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, que fue 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 adrenal congénita, tumores productores de andrógenos, hiperprolactinemia e hipotiroidismo no tratado o patología tiroidea.

Las participantes se excluyeron del estudio si utilizaron anticonceptivos orales, medicamentos antiandrogénicos, sensibilizadores de insulina o cualquier otro medicamento o suplemento que afectara el peso, la sensibilidad a la insulina o función normal del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal durante los tres meses previos al estudio. También fueron excluidas aquellas mujeres con antecedentes de diabetes mellitus, enfermedad renal, hepática y/o gastrointestinal, hábito tabáquico o consumo de más de 2 bebidas alcohólicas por semana, si no cumplían 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 del hospital 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 alrededor del 20% de las concentraciones de visfatina después del tratamiento con ácidos grasos Omega-3. Para alcanzar esta meta, con un alfa de 0,05 y poder del 90%, 125 participantes fueron consideradas necesarias en cada grupo para alcanzar resultados similares.

Asignación de las participantes

Para la asignación al azar se utilizó una lista de números aleatorios generada por computadora. Los sobres opacos, sellados y numerados que contenían las asignaciones a cada grupo, guardados por una persona independiente, que desconocía los objetivos del estudio. Cada sobre numerado contenía la asignación a cada grupo: grupo A (casos – suplementación con ácidos grasos Omega 3) o grupo B (controles – suplementación con placebo).

Ambos grupos recibieron tres cápsulas de Omega-3 o placebo cada día durante 12 semanas. Cada cápsula de tratamiento contenía 180 mg de ácido eicosapentaenoico y 120 mg de ácido docosahexaenoico, y cada placebo incluía 1 g de parafina. La apariencia de las cápsulas y los envases eran similares. Los registros escritos que presentaban los códigos y el grupo de intervención respectivo fueron abiertos sólo después que se realizaron todos los análisis.

Evaluación clínica

Cada participante fue consultada semanalmente por vía telefónica y asistía a la consulta cada 4 semanas. Se le 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 kilogramos más cercano, sin zapatos. La talla (m) se midió dos veces

hasta 0,5 centímetros más cercano, sin zapatos. El índice de masa corporal fue calculado con la fórmula peso/(talla)² en kilogramos por 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 iliaca 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, 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.

Evaluación de los parámetros de laboratorio

Las muestras de sangre venosa se tomaron entre 8 y 11 de la mañana, con las participantes en ayuno al inicio y luego de 12 semanas de tratamiento. Se realizó una prueba estándar de tolerancia oral a la glucosa de 75 gramos y la respuesta insulínica a la carga oral de glucosa después de 10-12 h de ayuno entre 8:30 y 10:30 de la mañana. El resultado de la tolerancia a la glucosa se evaluó utilizando los criterios de la Asociación Americana de Diabetes⁹. Todas las muestras fueron almacenadas a -70°C hasta el momento de la determinación.

Las concentraciones de visfatina plasmática fueron medidas utilizando una prueba de ELISA disponible comercialmente (BioVision Research product, EE.UU.). La concentración mínima detectable era de 30 pg/mL y los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron de 3,5% y 5,2%, respectivamente. Todas las hormonas fueron medidas por métodos basados en inmunoensayo de electroquimioluminiscencia utilizando el autoanalizador Elecsys 2010 (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) con reactivos dedicados específicos. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo para cada hormona fueron los siguientes: 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%), (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 inmunoensayo 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).

Los valores 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: insulina en ayunas (UI/mL) en ayunas de glucosa plasmática (mmol/L) dividida por 22.5¹⁰. Las altas puntuaciones de HOMA-IR fueron interpretadas como insulinoresistencia. El área bajo la curva de insulina y glicemia se calculó de acuerdo a la fórmula que le corresponde a cada figura geométrica, que representa el incremento de las concentraciones plasmáticas postprandiales por encima de las concentraciones basales¹¹.

Análisis estadístico

Las variables se presentan como promedio +/- 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 visfatina con los valores de las diferentes variables de laboratorio en cada uno de los períodos de estudio. El porcentaje de cambios en las variables después de la intervención se determinó mediante la fórmula: [(valores finales - valores iniciales) / valores iniciales] × 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

Características generales

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 tomas de las determinaciones de las variables en estudio. Por lo que las mujeres incluidas en el análisis final fueron 195 que fueron tratadas con ácidos grasos Omega 3 por 12 semanas ($n = 97$; grupo A) y controles ($n = 98$, grupo B). La edad promedio de 23,5 +/- 3,6 años, índice de masa corporal de 26,2 +/- 2,9 kg/m² y relación cintura/cadera de 0,80 +/- 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 de la paciente, índice de masa corporal y relación cintura/cadera ($p = ns$). Tampoco se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de hormonas sexuales, hormonas tiroideas y prolactina entre las participantes del grupo A y B ($p = ns$). De igual forma, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de insulina en ayunas, HOMA-IR, área bajo la curva de insulina y glucosa entre ambos grupos de estudio ($p = ns$).

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 carbohidratos, proteínas y grasas totales entre los valores al inicio y al final del estudio ($p = ns$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables estudiadas entre los dos grupos de ingesta dietética al final del estudio ($p = ns$).

Modificaciones de los parámetros de laboratorio

Con relación a las variables de insulinoresistencia y concentraciones de visfatina (tabla 3), se observó que las mujeres tratadas con ácidos grasos Omega-3 por 12 semanas presentaron disminución en los valores de insulina en ayunas (aproximadamente 12%), HOMA-IR (superior al 8%), área bajo la curva de insulina (aproximadamente 10%) y área bajo la curva de glucosa (superior al 10%). Todas estas diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los valores promedio de visfatina mostraron disminución significativa (aproximadamente 31%) comparado con los valores iniciales (3,5 +/- 1,3 ng/mL inicial comparado con 2,4 +/- 0,9 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 ($p = ns$).

Tabla 1 - Características generales de cada grupo

X +/- DE	GRUPO A Omega-3 (n = 97)	GRUPO B Controles n = 98	p
Edad, años	23,6 +/- 3,4	23,3 +/- 3,9	0,5678
Índice de masa corporal, kg/m ²	26,4 +/- 3,0	26,0 +/- 2,7	0,3289
Índice cintura/cadera	0,80 +/- 0,06	0,81 +/- 0,05	0,2075
Hormona foliculoestimulante mUI/L	5,4 +/- 1,3	5,6 +/- 1,2	0,2656
Hormona luteinizante, mUI/L	10,7 +/- 4,2	10,0 +/- 4,0	0,2348
Relación LH/FSH	2,1 +/- 0,9	1,9 +/- 0,9	0,2540
Estradiol, pg/mL	56,9 +/- 30,1	54,5 +/- 28,9	0,5707
Progesterona, ng/mL	0,83 +/- 0,21	0,78 +/- 0,22	0,1062
Testosterona total, ng/mL	0,89 +/- 0,11	0,91 +/- 0,12	0,2267
Testosterona libre, pg/mL	3,3 +/- 0,9	3,3 +/- 0,9	0,2775
Androstenediona, ng/mL	3,1 +/- 0,8	3,3 +/- 0,8	0,0825
Sulfato de dehidroepiandrosterona, picog/dL	314,9 +/- 74,5	313,2 +/- 65,1	0,8654
Prolactina, ng/mL	15,6 +/- 4,6	16,7 +/- 5,0	0,1116
Hormona tiroestimulante, mUI/L	2,9 +/- 0,4	2,8 +/- 0,5	0,1249
Insulina en ayunas, picroUI/mL	18,7 +/- 4,2	19,4 +/- 3,9	0,2292
HOMA-IR	3,5 +/- 0,9	3,6 +/- 0,9	0,4388
Área bajo la curva de insulina, picroUI/mL/min	9894 +/- 575	9975 +/- 577	0,3247
Área bajo la curva de glucosa, mg/dL/min	16489 +/- 1189	16438 +/- 1290	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'	GRUPO B Controles n = 98		p'
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Ingesta total, kcal, día	1979 +/- 207	2010 +/- 216	0,3088	1951 +/- 231	2045 +/- 236	0,0745
Carbohidratos, 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

' Comparación de valores iniciales y finales.

Tabla 3 - Parámetros clínicos y de laboratorio en cada grupo de paciente al inicio y al final del estudio

X +/- DE	GRUPO A Omega-3 (n = 97)		p'	GRUPO B Controles n = 98		p'
	Inicial	Final		Inicial	Final	
Índice de masa corporal, kg/m ²	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	9894 +/- 575	8822 +/- 531	0,0001	9975 +/- 577	9838 +/- 554	0,0933
Área bajo la curva de glucosa, mg/dL/min	16489 +/- 1189	14882 +/- 1049	0,0001	16489 +/- 1189	16438 +/- 1166	0,7633
Visfatina, ng/mL	3,5 +/- 1,3	2,4 +/- 0,9	0,0001	3,5 +/- 1,4	3,4 +/- 1,1	0,5808

' Comparación de valores iniciales y finales.

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

	Mujeres con SOPQ e insulinoresistencia (HOMA IR >3,5) (n = 51)		p'	Mujeres con SOPQ e insulinoresistencia (HOMA IR <3,5) (n = 46)		p'
	Antes del Tratamiento	Después del tratamiento		Antes del Tratamiento	Después del tratamiento	
Visfatina, ng/mL	3,7 +/- 1,4	2,3 +/- 0,9	0,0001	3,4 +/- 1,2	2,4 +/- 0,8	0,0001

' Comparación de valores iniciales y finales.

Relación entre valores de visfatina e indicadores de insulinoresistencia

En las pacientes del grupo A, se observó que las concentraciones de visfatina antes del tratamiento se correlacionaban en forma débil, negativa y significativa ($p < 0,05$) con los valores de insulina en ayunas ($r = -0,221$), mientras que las concentraciones posterior al tratamiento no se correlacionaron en forma significativa con ninguno de los parámetros ($p = ns$).

En la tabla 4, se muestran las concentraciones de visfatina 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 disminución significativa (37%) en las concentraciones finales de visfatina al compararlas con los valores iniciales (2,3 +/- 0,9 ng/mL comparado con 3,7 +/- 1,4 ng/mL; $p < 0,0001$). En el grupo de mujeres sin insulinoresistencia (HOMA-IR menor de 3,5) también se observó disminución significativa (30%) en las concentraciones finales de visfatina al compararlas con los valores iniciales (2,4 +/- 0,8 ng/mL comparado con 3,4 +/- 1,2 ng/mL; $p < 0,0001$). Al comparar las concentraciones iniciales y finales en ambos grupos de mujeres no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p = ns$).

Discusión

Es conocido que las concentraciones de visfatina agravan la insulinoresistencia en las pacientes con SOPQ^{7,12}. Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres con SOPQ que recibieron suplementación con ácidos

grasos Omega-3 presentan disminución significativa de las concentraciones de visfatina luego de 12 semanas de uso.

La visfatina fue aislada de las células adiposas del tejido visceral de ratones y humanos⁴. Sus acciones producen al activar el receptor de insulina en una posición diferente. Por lo tanto, compartiría la misma vía de señales de la transducción de la insulina, dándole una acción insulinomimética, aunque esto aún no ha sido corroborado^{4,13}. En consecuencia, las concentraciones séricas elevadas pueden ser una respuesta compensatoria a la insulinoresistencia e hiperinsulinemia^{5,14}. Otra explicación a las altas concentraciones de visfatina en el SOPQ es su papel como mediador de inflamación, induciendo la producción de interleucina-6, lo que contribuye a la secreción de proteínas de fase aguda, como proteína C reactiva y haptoglobina¹⁵. Diferentes estudios han asociado las concentraciones de visfatina con los desórdenes metabólicos y hormonales en mujeres con SOPQ^{5,15,16}.

Estudios previos indican que la visfatina puede participar en la fisiopatología del SOPQ. Parece importante que a pesar de la evidencia de aumento de la expresión del ARN mensajero tanto en el tejido adiposo de epiplón como en las células mononucleares en sangre periférica en las mujeres con SOPQ comparado con los controles, solo la expresión de visfatina en el tejido adiposo del epiplón ha sido relacionado con el índice de insulinoresistencia en mujeres con SOPQ². Posiblemente, a través de su acción insulinomimética, estimula la producción de andrógenos ováricos⁵. Diferentes estudios han demostrado una relación significativa entre las concentraciones plasmáticas y expresión de visfatina producida por el tejido adiposo y la insulinoresistencia en mujeres con SOPQ^{13,16}. Se ha demostrado que las concentraciones de visfatina eran significativamente más altas en mujeres delgadas con SOPQ con tolerancia normal a la glucosa comparadas con controles sanos¹³.

La evidencia en estudios clínicos de los efectos de la suplementación de ácidos grasos Omega-3 en la secreción de visfatina es limitada. Se ha informado que la suplementación de estos ácidos grasos produce aumento significativo en las concentraciones de visfatina en diabéticos tipo 2¹⁷. Un estudio que evaluó los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre las concentraciones de visfatina en mujeres con SOPQ sin obesidad no encontró efectos benéficos en las concentraciones de visfatina luego de 8 semanas de tratamiento¹⁸. Los hallazgos de esta investigación respaldan los hallazgos de la investigación que demuestran que la suplementación con ácidos grasos Omega-3 disminuyen las concentraciones de visfatina en mujeres con SOPQ.

Existe evidencia sobre la capacidad de los ácidos grasos Omega-3 para mejorar la sensibilidad a la insulina mediante el control de la producción de adipocitocinas¹⁹. La suplementación con este tipo de ácidos grasos puede evitar la disminución de la expresión génica de visfatina en ratas con obesidad inducida por dieta rica en grasas²⁰. Otros estudios han demostrado que los ácidos grasos Omega-3 en la dieta modulan la expresión de visfatina. En un estudio *in vitro*, el tratamiento de adipocitos primarios durante 24 horas aumentó significativamente la secreción de visfatina. Por lo que se ha sugerido que los ácidos grasos Omega-3 controlan la activación de AMPK, modificando la regulación del gen de visfatina²¹. El posible mecanismo para que esto se produzca es que los ácidos grasos Omega-3 pueden mejorar la sensibilidad de los adipocitos a la insulina²².

En la literatura, la variabilidad de los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre la homeostasis de la glucosa ha sido atribuida a las diferencias en la dosis de suplementación, grupos de sujetos seleccionados y enfermedades subyacentes. Sin embargo, los efectos sobre el perfil lipídico son bastante consistentes a pesar de que las condiciones de las condiciones de los diferentes estudios son variables²³. Las modificaciones observadas en el metabolismo de los lípidos pueden ser directamente y específicas del tipo; mientras que sus efectos sobre la homeostasis de la glucosa pueden ser mucho más complejos.

En esta investigación se observó una disminución de las concentraciones de insulina en las mujeres tratadas con ácidos grasos Omega-3, lo cual es similar a los efectos previamente reportados sobre la insulinoresistencia en diferentes subpoblaciones²⁴. Más aún, se ha demostrado que la visfatina afecta el metabolismo de la glucosa y los lípidos, produciendo insulinoresistencia²⁵. Los efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre los parámetros de insulinoresistencia no son claros. Reportes en diferentes grupos de sujetos no demostraron un efecto positivo significativo de la suplementación en el control de la glicemia²⁶. Sin embargo, otro estudio demostró que la suplementación de altas dosis de ácidos grasos Omega-3 por más de 18 meses fue efectiva en la reducción de la glicemia²⁷. Existe evidencia de que la liberación de visfatina está regulada por las concentraciones de glucosa e insulina tanto *in vivo* como *in vitro*²². De hecho, la hiperinsulinemia altera la expresión y secreción del gen de visfatina²⁸. Estos hechos sugieren que los efectos sobre la glicemia e insulina en ayunas y el HOMA-IR posterior a la suplementación de ácidos grasos Omega-3 también podrían contribuir a la regulación de la expresión génica de visfatina²⁰.

También se han demostrado los efectos benéficos de la suplementación de ácidos grasos Omega-3 sobre la

sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa en sujetos con insulinoresistencia que es dependiente a factores como progresión de la enfermedad y edad²⁹. Los resultados de este estudio demostraron que la suplementación de ácidos grasos Omega-3 sobre los valores de insulina, HOMA-IR y área bajo la curva de glicemia e insulina en mujeres con SOPQ después de 12 semanas de uso, suministra evidencia para el uso de este tipo de tratamiento en estas mujeres. No obstante, se necesitan más estudios para comprobar estos hallazgos debido a que la mayoría de los efectos benéficos han sido demostrados en estudios epidemiológicos en otras patologías³⁰.

Este estudio presenta varias limitaciones. La presente investigación se realizó en mujeres con diagnóstico de SOPQ sin obesidad ni sobrepeso. Esto puede llevar a sub o sobre-estimación de los cambios en las concentraciones plasmáticas de visfatina y, debido a que los efectos de los ácidos grasos Omega-3 son dependientes de la dosis, pueden no ser aplicables a este último grupo de mujeres, a otros tipos de suplementos o diferentes períodos de suplementación. Este estudio tiene una muestra relativamente pequeña, lo cual es resultado de los criterios de exclusión. Finalmente, aunque se evaluó la ingesta calórica en las mujeres, no se evaluó los cambios de la actividad física en las participantes en la duración del estudio.

Aún existe un largo camino para comprender el papel de las adipocinas en el SOPQ, que puede ser la conexión con la obesidad y la insulinoresistencia. Se necesita más información para comprender la asociación entre la suplementación de ácidos grasos Omega-3 y la secreción/expresión de las diferentes adipocinas tanto en pacientes con insulinoresistencia. Otros estudios deberían evaluar el uso de la suplementación de diferentes orígenes y dosis para confirmar y extender los hallazgos de esta investigación. Podría ser importante la determinación de otras sustancias, como resistina, leptina y apelina, para determinar si los efectos benéficos de la suplementación de ácidos grasos Omega-3 perduran en el tiempo después de suspender el tratamiento, además de establecer si la disminución observada en los marcadores de insulinoresistencia son debidos exclusivamente a la suplementación. También se deben evaluar las acciones del ácido eicosapentaenoico y el ácido docosahexaenoico en forma separada en cada uno de los parámetros metabólicos.

Conclusiones

Sobre la base de los hallazgos de la investigación, se puede concluir que la suplementación de ácidos grasos Omega-3 por 12 semanas produce disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos. Las modificaciones en las concentraciones de visfatina se pueden atribuir a las modificaciones en la insulinoresistencia producidas por los ácidos grasos Omega-3.

Conflictos de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Paschou SA, Palioura E, Ioannidis D, Anagnostis P, Panagiotakou A, Loi V, et al. Adrenal hyperandrogenism does not deteriorate insulin resistance and lipid profile in women with PCOS. *Endocr Connect.* 2017;6:601-606.
2. Seow KM, Hwang JL, Wang PH, Ho LT, Juan CC. Expression of visfatin mRNA in peripheral blood mononuclear cells is not correlated with visfatin mRNA in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2011;26:2869-73.
3. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:487-497.
4. Hognogi LD, Simiti LV. The cardiovascular impact of visfatin - an inflammation predictor biomarker in metabolic syndrome. *Clujul Med.* 2016;89:322-6.
5. Yildiz BO, Bozdogan G, Otegen U, Harmanci A, Boynukalin K, Vural Z, et al. Visfatin and retinol-binding protein 4 concentrations in lean, glucose-tolerant women with PCOS. *Reprod Biomed Online.* 2010;20:150-5.
6. Miniñane AM. Impact of Genotype on EPA and DHA Status and Responsiveness to Increased Intakes. *Nutrients.* 2016;8:123.
7. Çakıroğlu Y, Vural F, Vural B. The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:899-907.
8. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:270-284.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Behboudi-Gandevani S, Ramezani Tehrani F, Rostami Dovom M, Farahmand M, Bahri Khomami M, Noroozadeh M, et al. Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:343-53.
13. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Zdun D, Bożentowicz-Wikarek M, Sikora J, Chudek J, et al. Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass, metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162:55-61.
14. Dikmen E, Tarkun I, Cantürk Z, Cetinarslan B. Plasma visfatin level in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27:475-9.
15. Caixàs A, Tirado R, Vendrell J, Gallart L, Megía A, Simón I, et al. Plasma visfatin concentrations increase in both hyper and hypothyroid subjects after normalization of thyroid function and are not related to insulin resistance, anthropometric or inflammatory parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:733-8.
16. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2007;22:1824-9.
17. Hajianfar H, Hosseinzadeh MJ, Bahonar A, Mohammad K, Askari GR, Entezari MH, et al. The effect of omega-3 on the serum visfatin concentration in patients with type II diabetes. *J Res Med Sci.* 2011;16:490-5.
18. Rafrat M, Mohammadi E, Asghari-Jafarabadi M, Farzadi L. Omega-3 fatty acids improve glucose metabolism without effects on obesity values and serum visfatin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Am Coll Nutr.* 2012;31:361-8.
19. Martínez-Fernández L, Laiglesia LM, Huerta AE, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015;121:24-41.
20. Pérez-Echarri N, Pérez-Matute P, Marcos-Gómez B, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Effects of eicosapentaenoic acid ethyl ester on visfatin and apelin in lean and overweight (cafeteria diet-fed) rats. *Br J Nutr.* 2009;101:1059-67.
21. Delarue J, LeFoll C, Corporeau C, Lucas D. N-3 long chain polyunsaturated fatty acids: a nutritional tool to prevent insulin resistance associated to type 2 diabetes and obesity? *Reprod Nutr Dev.* 2004;44:289-99.
22. Haider DG, Mittermayer F, Schaller G, Artwohl M, Baumgartner-Parzer SM, Prager G, et al. Free fatty acids normalize a rosiglitazone-induced visfatin release. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;291:E885-90.
23. Eslick GD, Howe PR, Smith C, Priest R, Bensoussan A. Benefits of fish oil supplementation in hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2009;136:4-16.
24. Ramel A, Martínez JA, Kiely M, Bandarra NM, Thorsdottir I. Effects of weight loss and seafood consumption on inflammation parameters in young, overweight and obese European men and women during 8 weeks of energy restriction. *Eur J Clin Nutr.* 2010;64:987-93.
25. Shibata R, Ouchi N, Ohashi K, Murohara T. The role of adipokines in cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2017;70:329-334.
26. Mansoori A, Sotoudeh G, Djalali M, Eshraghian MR, Keramatipour M, Nasli-Esfahani E, et al. Effect of DHA-rich fish oil on PPAR target genes related to lipid metabolism in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Lipidol.* 2015;9:770-777.
27. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A, Borghi C, Maffioli P. Effects of n-3 pufas on fasting plasma glucose and insulin resistance in patients with impaired fasting glucose or impaired glucose tolerance. *Biofactors.* 2016;42:316-22.
28. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormones in 3T3-L1 pre-adipocytes and adipocytes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:490-7.
29. Flachs P, Rossmeisl M, Kopecky J. The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiol Res.* 2014;63 Suppl 1:S93-118.
30. Singh S, Arora RR, Singh M, Khosla S. Eicosapentaenoic Acid Versus Docosahexaenoic Acid as Options for Vascular Risk Prevention: A Fish Story. *Am J Ther.* 2016;23:e905-10.