

FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA PLASMÁTICO EN MUJERES OBESAS Y NO OBESAS CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

ARTÍCULO ORIGINAL

Jorly Mejía Montilla^{1,a}, Melchor Álvarez-Mon^{2,b}, Eduardo Reyna Villasmil^{1,c}, Duly Torres Cepeda^{1,c}, Joel Santos Bolívar^{1,c}, Nadia Reyna Villasmil^{1,a}, Andreina Fernández-Ramírez^{1,a}, Alfonso Bravo Henríquez^{3,a}

¹ Servicio de Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

² Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España

³ Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

^a Docente de la Universidad del Zulia, Venezuela

^b Docente de la Universidad de Alcalá, España

^c Especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Central "Dr. Urquinaona", Venezuela

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaran que han realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos del Hospital Central "Dr. Urquinaona" sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certifican que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Artículo recibido el 6 de agosto de 2015 y aceptado para publicación el 12 de junio de 2016.

Correspondencia:
Dr. Eduardo Reyna-Villasmil
Hospital Central "Dr. Urquinaona"
Final Av. El Milagro.
Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela.
Teléfono: 584162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Determinar las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) en mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ). **Diseño:** Estudio de casos y controles. **Participantes:** Mujeres con diagnóstico de SOPQ y controles sanas de edades similares, con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía. **Métodos:** Las participantes fueron divididas en cuatro grupos (grupo A: SOPQ obesas; grupo B: SOPQ no obesas; grupo C: controles obesas; y grupo D: controles no obesas), de acuerdo al índice de masa corporal (obesas > 30 kg/m² y no obesas < 25 kg/m²). **Principales medidas de resultados:** Concentraciones de lutoprina, folitropina, androstendiona, testosterona, globulina fijadora de hormonas sexuales, glucosa sérica, insulina y FNT-alfa. **Resultados:** Las mujeres con SOPQ obesas y no obesas presentaron concentraciones más elevadas de hormonas sexuales e insulina comparado con el grupo control de obesas y no obesas respectivamente (p < 0,0001). Se observó que las mujeres con SOPQ tuvieron concentraciones significativamente más altas de FNT-alfa (grupo A: 6,6 +/- 1,2 pg/mL y grupo B: 4,0 +/- 0,7 pg/mL) comparado con los controles (grupo C: 4,4 +/- 1,3 pg/mL) y grupo D (2,1 +/- 0,4 pg/dL; p < 0,0001). Se observó que las concentraciones de FNT-alfa presentaban correlación positiva y significativa con los valores de glicemia e insulina en ayunas en las mujeres con SOPQ (p < 0,0001). **Conclusión:** Se ha hallado diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas del FNT-alfa entre las mujeres con SOPQ obesas y no obesas respecto a los controles normales.

Palabras clave: Síndrome de Ovarios Poliquísticos; Factor de Necrosis Tumoral Alfa; Obesidad.

PLASMA TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA IN OBESE AND NON-OBESE WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

Objective: To determine plasma concentration of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Design:** Case control study. **Participants:** Women with diagnosis of PCOS and age-matched healthy controls, the latter with regular periods and normal ovaries according to ultrasound. **Interventions:** Participants were divided in four groups (group A: PCOS and obese; group B: PCOS and non-obese; group C: obese controls; and group D: non-obese controls) according to body mass index (obese > 30 kg/m² and non-obese < 25 kg/m²). **Main outcome results:** Concentrations of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, androstenedione, testosterone, sex hormone-binding globulin, serum glucose, insulin and TNF-alpha. **Results:** Obese and non-obese women with PCOS had higher luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, androstenedione, testosterone, and insulin levels compared to women in the obese and non-obese control group, respectively (p < 0.0001). Women with PCOS had a significantly higher TNF-alpha plasma concentration (group A 6.6 +/- 1.2 pg/mL and group B: 4.0 +/- 0.7 pg/mL) as compared with controls (group C: 4.4 +/- 1.3 pg/mL and group D 2.1 +/- 0.4 pg/dL; p < 0.0001). TNF-alpha concentrations presented a positive and significant correlation with fasting glycaemia and insulin in women with PCOS (p < 0.0001). **Conclusion:** There were significant differences in plasma TNF-alpha concentrations between obese and non-obese women as compared with polycystic ovary syndrome and normal controls.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome; Tumor Necrosis Factor Alpha; Obesity.



INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es la alteración endocrina más común de las mujeres en edad reproductiva, afectando de 3 a 8% de esta población⁽¹⁾. Los hallazgos de este síndrome incluye hiperandrogenismo, hirsutismo, oligo o amenorrea y ovarios con morfología poliquística⁽²⁾. Cerca del 50% de las mujeres con SOPQ son obesas⁽¹⁾. La resistencia a la insulina, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos son los hallazgos más comúnmente asociados al síndrome, aún en mujeres no obesas⁽³⁾. Se ha demostrado que la diabetes, hipertensión y alteraciones cardiovasculares ocurren más comúnmente en mujeres con SOPQ que en la población general⁽⁴⁾.

Algunas adipocinas son sintetizadas exclusivamente por los adipocitos, incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa), que es secretado principalmente por los macrófagos del tejido adiposo⁽⁵⁾. El FNT-alfa tienen propiedades proinflamatorias que llevan a la resistencia a la insulina en el adipocito⁽⁶⁾. Estudios *in vitro* han demostrado que puede bloquear las señales del receptor de insulina en todos los tejidos sensibles a esta hormona⁽⁷⁾. En los síndromes endocrinos relacionados con la obesidad, el FNT-alfa es sobre-expresado en el tejido adiposo y causa incremento en la fosforilización de sustrato 1 del receptor de insulina⁽⁸⁾. Esto lleva a una disminución de la expresión del transportador de glucosa 4, la proteína transportadora de glucosa sensible a la insulina. Existe evidencia que la resistencia a la insulina en el SOPQ es secundaria a un defecto post-receptor⁽⁹⁾. Además, la capacidad del FNT-alfa para estimular la fosforilización lo convierten en el candidato ideal para iniciar los eventos moleculares en el SOPQ.

Debido a que la obesidad induce resistencia a la insulina y las citocinas inflamatorias son secretadas por el tejido adiposo, es difícil evaluar si la relación entre los marcadores séricos de inflamación y la resistencia a la insulina es similar en las mujeres no obesas con SOPQ. El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de factor de necrosis tumoral alfa entre mujeres obesas y no obesas con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos con controles sanos.

MÉTODOS

Entre septiembre 2009 y enero 2012, se incluyeron en el estudio explicativo, prospectivo, transversal de casos y controles mujeres que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Ginecología del Hospital Central "Dr. Urquinaona", con diagnóstico de SOPQ. El Comité de Ética del hospital aprobó el estudio, y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las mujeres.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: evidencia de oligoanovulación (menos de 6 periodos menstruales en el año previo), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (concentraciones de testosterona plasmática por encima del límite superior normal y relación LH [lutoprina]/FSH [folitropina] anormal > 2), y ovarios normales o aumentados de tamaño (> 10 mL) con la presencia de microquistes subcapsulares (en número de 12 o más) de 2 a 9 milímetros de diámetro en la evaluación ecográfica abdominal⁽¹⁰⁾.

Se seleccionaron mujeres con SOPQ y obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m²; grupo A, n = 34) y no obesas (índice de masa corporal < 25 kg/m²; grupo B, n = 13). Las pruebas hormonales y la ecografía abdominal se realizaron durante la fase folicular temprana, entre el tercer y quinto día del ciclo menstrual espontáneo. El grupo control (grupo C, n = 47) consistió en mujeres de edades similares con menstruaciones regulares y ovarios normales por ecografía, que asistieron a la consulta por patologías diferentes a SOPQ. Todos los controles se estudiaron del día 3 al 5 de su ciclo menstrual. Se excluyeron las mujeres con enfermedad tiroidea o suprarrenal, presencia de hiperprolactinemia, mujeres con hipertensión secundaria, insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min por 1,73 m² de superficie corporal, excreción de proteína urinaria mayor de 1 g/día, ángor péctoris, infarto del miocardio o enfermedad cerebrovascular reciente y a aquellas mujeres que no aceptaron participar en el estudio. Las mujeres que tomaban fármacos antihipertensivos fueron excluidas del estudio, y a las que tomaban fármacos hipolipemiantes se les solicitó que los suspendieran por 4 semanas antes del estudio. Ninguna paciente tomaba fármacos que afectaran las concentraciones de FNT-alfa (por ejemplo, anti-conceptivos orales o metformin).



La presión arterial se midió con un esfigmomanómetro de mercurio, después de reposo en posición supina durante 15 minutos, con un manguito del tamaño adecuado. Las presiones arteriales sistólica y diastólica se establecieron con el primer y quinto ruido de Korotkoff, respectivamente. Se tomó el promedio de tres mediciones obtenidas en 5 minutos. Todas las mediciones se realizaron al menos dos veces en dos ocasiones diferentes.

La evaluación ecográfica se realizó con un ecógrafo Logiq Pro 3 marca General Electric, usando un transductor abdominal convexo de 3,5 MHz y un transductor vaginal de 5 MHz. El índice de masa corporal (IMC) se calculó por el peso dividido por la talla al cuadrado (kg/m^2), mientras que la relación cintura cadera (RCC) se estimó por la división de la circunferencia de la cintura entre la circunferencia de la cadera. Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera en la región más estrecha del abdomen y en la parte más ancha de la región glútea, respectivamente.

Todas las muestras de sangre venosa se tomaron en ayunas, en la primera semana posterior a la menstruación espontánea o inducida. Todas se manejaron de forma similar y se almacenaron a -8°C por 1 a 3 días. Las concentraciones de FSH, LH, estradiol, androstendiona y testosterona se midieron por radioinmunoanálisis y quimioluminiscencia usando kits comerciales (Immulite 2000, Diagnostic Product Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter ensayo fueron de 4 y 7% para FSH, 6 y 7% para LH, 7 y 9% para estradiol, 6 y 10% para androstendiona y 4 y 7% para testosterona, respectivamente. La globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por inmunoensayo (Perkin-Elmer Auto-DELFA *Immunoassay analyzer*); el coeficiente de variación inter-ensayo fue de 3% e intra-ensayo de 4%, respectivamente. La glucosa sérica se cuantificó por el método de la glucosa-oxidasa (Pointe Scientific Inc., EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,4 y 1,9%. La insulina se determinó por radioinmunoanálisis (Coat-a-Count, Diagnostic Products Corp, EE.UU.). Los coeficientes de variación intra e inter-ensayo fueron 1,6 y 5,5%, respectivamente.

Las concentraciones del FNT-alfa se midieron por la prueba de ELISA (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) siguiendo las instrucciones del fabricante. Los coeficientes de variación inter-

intra ensayo de 16,7% y 8,8%, respectivamente. El valor mínimo detectable de FNT-alfa fue menor a 0,4 pg/mL .

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. El análisis estadístico se realizó con la prueba de ANOVA con post prueba de Dunnett entre los grupos de mujeres con SOPQ (grupo A y B), tomando como controles a las mujeres del grupo C. Los coeficientes de correlación entre las concentraciones del FNT-alfa con los parámetros de laboratorio se evaluaron usando la prueba de Pearson. Se realizó un análisis de regresión lineal entre los diferentes parámetros de laboratorio y las concentraciones FNT-alfa. Se consideró un valor $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas y endocrinas de las mujeres con SOPQ y los controles se muestran en la tabla 1. Los grupos eran similares en edad (23,2 \pm 2,8 años para el grupo A y 24,0 \pm 3,7 años para el grupo B; $p = 0,2403$) e IMC (30,6 \pm 5,1 kg/m^2 para el grupo A y 29,8 \pm 5,0 para el grupo B; $p = 0,4445$). Las concentraciones de LH,

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y CONTROLES.

	Paciente con SOPQ (n = 47)	Controles (n = 47)	P
Edad, años	23,2 \pm 2,8	24,0 \pm 3,7	0,2403
Índice de masa corporal, kg/m^2	30,6 \pm 5,1	29,8 \pm 5,0	0,4445
Relación cintura cadera	0,9 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1	0,9999
Lutotropina, mUI/mL	9,6 \pm 3,1	3,1 \pm 0,8	< 0,0001
Folitropina, mUI/mL	6,3 \pm 0,9	3,8 \pm 1,1	< 0,0001
Relación FSH/LH	0,8 \pm 0,4	1,3 \pm 0,4	< 0,0001
Estradiol, pg/mL	52,3 \pm 5,1	53,2 \pm 7,9	0,5134
Testosterona, ng/mL	5,0 \pm 1,2	3,0 \pm 0,8	< 0,0001
Andostendiona, ng/mL	2,6 \pm 0,4	1,9 \pm 0,5	< 0,0001
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/mL	1,6 \pm 0,3	3,3 \pm 0,4	< 0,0001
Insulina sérica en ayunas, mU/L	22,7 \pm 8,2	6,2 \pm 0,6	< 0,0001
Glucosa sérica en ayunas, mg/mL	112,0 \pm 16,8	94,4 \pm 9,0	< 0,0001
Factor de necrosis tumoral alfa, pg/mL	6,0 \pm 1,6	3,4 \pm 1,0	< 0,0001



FSH y la relación FSH/LH estaban significativamente más elevadas en las mujeres con SOPQ comparado con las mujeres del grupo control ($p < 0,0001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de estradiol ($52,3 \pm 5,1$ pg/mL para el grupo A y $53,2 \pm 7,9$ pg/mL; $p = 0,5134$). Los valores de testosterona y androstendiona fueron significativamente más altos en las mujeres con diagnóstico de SOPQ ($p < 0,0001$). Los valores de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron significativamente menores en las mujeres con SOPQ comparado con los controles ($1,6 \pm 0,3$ ng/mL para el grupo A y $3,3 \pm 0,4$ ng/mL para el grupo B; $p < 0,0001$). También se encontraron concentraciones más altas de insulina y glicemia en ayunas en las pacientes con SOPQ comparado con los controles ($p < 0,0001$).

Los valores de FNT-alfa se muestran en la tabla 1. Se observó que las mujeres con SOPQ tuvieron concentraciones significativamente más altas ($6,0 \pm 1,6$ pg/mL) comparado con los valores promedios en las mujeres del grupo control ($3,4 \pm 1,0$ pg/mL; $p < 0,0001$).

En la tabla 2 se observan las características de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos obesas (grupo A; $n = 34$), mujeres con SOPQ y no obesas (grupo B; $n = 13$), controles obesas

(grupo C; $n = 33$) y controles no obesas (grupo D; $n = 14$). Las mujeres de los cuatro grupos no mostraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la edad ($p = ns$). Las mujeres de ambos grupos de SOPQ (tabla 2) presentaron valores más elevados de LH, FSH, relación FSH/LH, testosterona y androstendiona comparado con las mujeres de los grupos C y D ($p < 0,0001$). No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de estradiol entre las mujeres del grupo A y B comparado con las mujeres del grupo C y D ($p = 0,6006$ y $p = 0,7232$, respectivamente). Por otro lado, las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales fueron más bajas en ambos grupos de mujeres con diagnóstico de SOPQ comparado con los controles ($p < 0,0001$). Con respecto a las concentraciones de insulina, las mujeres de los grupos A y B presentaron concentraciones significativamente más altas que las mujeres del grupo C y D. Las mujeres con SOPQ obesas y no obesas tuvieron concentraciones de glucosa sérica significativamente más altas que los controles obesos y no obesos, respectivamente ($p < 0,0001$).

Las mujeres con SOPQ y obesas (grupo A) mostraron concentraciones de FNT-alfa significativamente más altas que los controles obesos (grupo C) ($6,6 \pm 1,2$ pg/mL comparado con $4,0 \pm 0,7$ pg/mL; $p < 0,0001$). De igual forma, en las

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS Y CONTROLES OBESAS Y NO OBESAS.

	Grupo A SOPQ obesas (n = 34)	Grupo C Controles obesas (n = 33)	p	Grupo B SOPQ no obesas (n = 13)	Grupo D Controles no obesas (n = 14)	p
Edad, años	23,1 +/- 2,9	24,0 +/- 3,6	0,2632	23,6 +/- 2,8	23,7 +/- 4,0	0,9411
Índice de masa corporal, kg/m ²	33,5 +/- 1,8	32,7 +/- 2,4	0,1268	23,1 +/- 2,0	23,0 +/- 1,2	0,8750
Relación cintura cadera	0,9 +/- 0,1	0,9 +/- 0,1	0,5243	0,8 +/- 0,1	0,8 +/- 0,1	0,5583
Lutropina, mUI/mL	9,2 +/- 3,1	3,0 +/- 0,7	< 0,0001	10,5 +/- 3,2	3,0 +/- 0,8	< 0,0001
Folotropina, mUI/mL	6,3 +/- 0,9	3,8 +/- 1,1	< 0,0001	6,5 +/- 0,8	3,9 +/- 0,9	< 0,0001
Relación FSH/LH	0,8 +/- 0,4	1,3 +/- 0,5	< 0,0001	0,7 +/- 0,4	1,4 +/- 0,4	< 0,0001
Estradiol, pg/mL	52,4 +/- 5,3	53,3 +/- 8,4	0,6006	52,0 +/- 4,3	52,8 +/- 6,9	0,7232
Testosterona, ng/mL	5,2 +/- 1,1	2,9 +/- 0,8	< 0,0001	4,4 +/- 1,2	3,2 +/- 0,7	0,0037
Androstendiona, ng/mL	2,6 +/- 0,4	1,9 +/- 0,5	< 0,0001	2,5 +/- 0,3	1,9 +/- 0,6	0,0033
Globulina fijadora de hormonas sexuales, ng/mL	1,6 +/- 0,4	3,2 +/- 0,4	< 0,0001	1,8 +/- 0,3	3,6 +/- 0,4	< 0,0001
Insulina sérica en ayunas, mU/L	27,1 +/- 4,9	6,1 +/- 0,5	< 0,0001	11,4 +/- 1,7	6,3 +/- 0,6	< 0,0001
Glucosa sérica en ayunas, mg/dL	115,7 +/- 13,1	94,7 +/- 12,1	< 0,0001	102,3 +/- 13,1	93,7 +/- 9,9	0,0251
Factor de necrosis tumoral alfa, pg/mL	6,6 +/- 1,2	4,0 +/- 0,7	< 0,0001	4,4 +/- 1,3	2,1 +/- 0,4	< 0,0001



mujeres con SOPQ no obesas (grupo B) se observaron concentraciones significativamente más altas de FNT-alfa al compararlas con las mujeres controles no obesas (grupo D) (4,4 +/- 1,3 pg/mL comparado con 2,1 +/- 0,4 pg/mL; $p < 0,0001$).

Al analizar el grupo de mujeres con SOPQ obesas y no obesas, se encontró que las concentraciones del FNT-alfa presentaban una correlación significativa con los valores de insulina en ayunas ($r = 0,308$; $p < 0,0001$) y glicemia en ayunas ($r = 0,193$; $p < 0,0001$). El análisis de regresión lineal mostró que el factor que afectaba la concentración plasmática del FNT-alfa fue solo las concentraciones de insulina en ayunas ($\beta = 0,053$; $p < 0,0001$).

DISCUSIÓN

Los resultados de la investigación demuestran que las mujeres, tanto obesas como no obesas, con SOPQ presentaron concentraciones más elevadas de FNT-alfa comparado con las mujeres controles. Amato y cols.⁽¹¹⁾ reportaron resultados similares. Además, Kern y cols.⁽¹²⁾ demostraron que virtualmente todos los modelos animales y humanos de obesidad y resistencia a la insulina están asociados con un aumento del ARN mensajero del FNT-alfa e hiperexpresión de proteínas.

El FNT-alfa ha sido considerado como un factor de riesgo cardiovascular, debido a que la inflamación subclínica ha sido relacionada como causa de aterogénesis⁽¹³⁾. Un sitio adicional de síntesis de esta citocina es el tejido adiposo⁽¹²⁾, y debido a la posible conexión con la resistencia a la insulina^(12,14), es de interés determinar si las mujeres obesas y no obesas con SOPQ presentan valores elevados de esta citocina. Investigaciones previas han confirmado la presencia de valores elevados del FNT-alfa en mujeres no obesas⁽¹⁵⁾, pero otras investigaciones no han podido demostrar la presencia de inflamación crónica de bajo grado, debido a concentraciones similares de FNT-alfa entre las mujeres con SOPQ y los controles⁽¹⁶⁾.

Los hallazgos de esta investigación y otras investigaciones previas se pueden deber a que el FNT-alfa no es una citocina muy estable y sus mediciones pueden ser alteradas por las proteínas fijadoras⁽¹⁷⁾. Sin embargo, es importante hacer notar el hallazgo de esta investigación de la correlación observada en esta investigación

en las mujeres con SOPQ entre la citocina y las concentraciones de insulina y glicemia en ayunas. La inducción de la resistencia a la insulina del FNT-alfa es mediada a través de su capacidad de producir fosforilización del sustrato 1 del receptor de insulina, disminuyendo la actividad de la cinasa de tirosina del receptor⁽¹⁸⁾. Igualmente, se ha reportado que la infusión prolongada en ratas altera los depósitos de glucosa mediados por la insulina en todo el organismo y suprime la salida de glucosa hepática estimulada por la insulina⁽¹⁹⁾. Esto podría añadir evidencia que las concentraciones del FNT-alfa están involucradas en el estado de resistencia a la insulina observado en el SOPQ^(12,14).

En contraste, dos estudios hallaron que el incremento de los marcadores inflamatorios, y del FNT-alfa en las mujeres con SOPQ es causado exclusivamente por la obesidad, ya que el SOPQ per se no tiene efectos en estas mujeres y que la inflamación de bajo grado puede estar asociada a un incremento de la grasa central^(16,20). Estudios previos han postulado que ninguno de los marcadores inflamatorios aumentan en mujeres no obesas u obesas con SOPQ comparado con controles de la misma edad, pero encontraron que estos marcadores se correlacionaban con el IMC y la resistencia a la insulina pero no con los parámetros de hiperandrogenismo⁽²⁰⁾. En otro estudio⁽¹⁶⁾, los marcadores séricos de inflamación se correlacionaron con el IMC y la resistencia a la insulina en casos de SOPQ, y describieron que la disminución de la sensibilidad a la insulina se contraponía a los efectos fisiológicos de la insulina sobre la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda. Por lo tanto, la resistencia a la insulina en el hígado puede llevar a un incremento en la síntesis de esta proteína. Otro posible mecanismo es que puede ejercer un efecto estimulante sobre la síntesis hepática de proteínas de fase aguda⁽²¹⁾.

El FNT-alfa que se origina del tejido adiposo puede estar involucrado en la relación clásica entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo en el SOPQ. Aunque en esta investigación no se observó una correlación entre el FNT-alfa y la testosterona, se ha descrito que existe una correlación importante entre las correlaciones de insulina y testosterona en mujeres con SOPQ⁽²²⁾. Por lo tanto, el FNT-alfa puede promover indirectamente la aparición del hiperandrogenismo en mujeres con SOPQ a través de su capacidad



para mediar la resistencia a la insulina en la obesidad. Sin embargo, la posibilidad que pueda inducir directamente la producción excesiva de andrógenos en las mujeres con SOPQ no debe ser definitivamente excluida solo con la determinación exclusiva de las concentraciones basales de testosterona.

Hallazgos similares a los resultados de esta investigación han demostrado un incremento de la inflamación crónica de bajo grado (establecidos por las concentraciones del FNT-alfa) y en resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ, estando asociado con un aumento del índice de masa corporal. Tanto la grasa corporal total como el exceso de grasa central tienen un impacto importante sobre los mediadores inflamatorios y los marcadores de la resistencia a la insulina⁽²³⁾.

Estudios previos han encontrado que la obesidad y el exceso de grasa central están claramente relacionadas con la inflamación de bajo grado⁽²⁴⁾. En el tejido adiposo se secretan marcadores inflamatorios y el FNT-alfa está asociado a un incremento de la grasa corporal en forma general; puede afectar el endotelio vascular en el SOPQ en una forma independiente a la proteína C reactiva y a los cambios inflamatorios⁽²⁵⁾.

Se concluye que las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa están elevadas tanto en mujeres obesas como no obesas con SOPQ comparado con mujeres controles. El factor de necrosis alfa puede contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *Int J Women's Health*. 2015;7:745-63. doi: 10.2147/IJWH.S70314.
2. Churchill SJ, Wang ET, Pisarska MD. Metabolic consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol*. 2015;67(6):545-55.
3. O'Connor A, Phelan N, Tun TK, Boran G, Gibney J, Roche HM. High-molecular-weight adiponectin is selectively reduced in women with polycystic ovary syndrome independent of body mass index and severity of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1378-85. doi: 10.1210/jc.2009-1557.
4. Singh S, Akhtar N, Ahmad J. Plasma adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a case-control study. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(4):207-11. doi: 10.1016/j.dsx.2012.05.013.
5. Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T. Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14(8):1353-62.
6. Lobo SM, Quinto BM, Oyama L, Nakamichi R, Ribeiro AB, Zanello MT, et al. TNF- α modulates statin effects on secretion and expression of MCP-1, PAI-1 and adiponectin in 3T3-L1 differentiated adipocytes. *Cytokine*. 2012;60(1):150-6. doi: 10.1016/j.cyto.2012.04.039.
7. Bouzakri K, Zierath JR. MAP4K4 gene silencing in human skeletal muscle prevents tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance. *J Biol Chem*. 2007;282(11):7783-9.
8. Gao Z, Zuberi A, Quon MJ, Dong Z, Ye J. Aspirin inhibits serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 in tumor necrosis factor-treated cells through targeting multiple serine kinases. *J Biol Chem*. 2003;278(27):24944-50.
9. Shah KN, Patel SS. Phosphatidylinositol-3 kinase: a newer molecular target in metabolic and hormonal pathway of polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(5):261-7. doi: 10.1055/s-0034-1372578.
10. Spritzer PM, Motta AB. Adolescence and polycystic ovary syndrome: current concepts on diagnosis and treatment. *Int J Clin Pract*. 2015;69(11):1236-46. doi: 10.1111/ijcp.12719
11. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol*. 2003;101(6):1177-82.
12. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*. 2003;52(7):1779-85.
13. Lubrano V, Balzan S. Consolidated and emerging inflammatory markers in coronary artery disease. *World J Exp Med*. 2015;5(1):21-32. doi: 10.5493/wjem.v5.i1.21.
14. Caballero AE, Bousquet-Santos K, Robles-Osorio L, Montagnani V, Soodini G, Porrmatikul S, et al. Overweight Latino children and adolescents have marked endothelial dysfunction and subclinical vascular inflammation in association with excess body fat and insulin resistance. *Diabetes Care*. 2008;31(3):576-82.



15. Sayin NC, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüce MA, Ciftci S, Küçük M, et al. Elevated serum TNF-alpha levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2003;48(3):165-70.
16. Ganie MA, Hassan S, Nisar S, Shamas N, Rashid A, Ahmed I, et al. High-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) levels and its relationship with components of polycystic ovary syndrome in Indian adolescent women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(11):781-4. doi: 10.3109/09513590.2014.924099.
17. Engelberts I, Stephens S, Francot GJ, van der Linden CJ, Buurman WA. Evidence for different effects of soluble TNF-receptors on various TNF measurements in human biological fluids. *Lancet.* 1991;338(8765):515-6.
18. Ray A, Alalem M, Ray BK. Insulin signaling network in cancer. *Indian J Biochem Biophys.* 2014;51(6):493-8.
19. Youd JM, Rattigan S, Clark MG. Acute impairment of insulin-mediated capillary recruitment and glucose uptake in rat skeletal muscle in vivo by TNF-alpha. *Diabetes.* 2000;49(11):1904-9.
20. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(9):505-10.
21. Hughan KS, Tfayli H, Warren-Ulanch JG, Barinas-Mitchell E, Arslanian SA. Early Biomarkers of Subclinical Atherosclerosis in Obese Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome. *J Pediatr.* 2016;168:104-111.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.082.
22. Li L, Chen X, He Z, Zhao X, Huang L, Yang D. Clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome among Chinese adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(6):390-5. doi: 10.1016/j.jpags.2012.07.006.
23. Thomann R, Rossinelli N, Keller U, Tirri BF, De Geyter C, Ruiz J, et al. Differences in low-grade chronic inflammation and insulin resistance in women with previous gestational diabetes mellitus and women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(4):199-206. doi: 10.1080/09513590801893398.
24. Carmean CM, Cohen RN, Brady MJ. Systemic regulation of adipose metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1842(3):424-30. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.06.004
25. Oishi Y, Manabe I. Integrated regulation of the cellular metabolism and function of immune cells in adipose tissue. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2016;43(3):294-303. doi: 10.1111/1440-1681.12539.