



Ha publicado

### NOTA DE LA EDITORIAL

En el pasado número informamos del acuerdo alcanzado con los editores de Fertility and Sterility para incluir en nuestros números algún artículo que pareciera de interés al Comité Editorial de nuestra revista.

Con el fin de mejorar nuestro servicio a los lectores, hemos decidido incluir hipervínculos que permitan acceder a las reseñas de PubMed desde las citas bibliográficas que han parecido más relevantes entre las que figuran en el artículo reseñado.

Esperamos así facilitar el acceso de los lectores interesados a publicaciones de interés.

### REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

Sarray, S, Madan S, Saleh LR, Mahmoud, N, and Almawi, WY

Validity of adiponectin-to-leptin and adiponectin-to-resistin ratios as predictors of polycystic ovary syndrome  
Fertil Steril\_ 2015;104:460–6.

### ORIGINAL SUMMARY

**Objective:** To evaluate the association of changes in adipokine ratios with polycystic ovary syndrome (PCOS) and related features as altered levels of the adipokines adiponectin, leptin, and resistin were linked with the pathogenesis of PCOS.

**Design:** Case-control retrospective study.

**Setting:** Outpatient obstetrics/gynecology and adult endocrinology clinics.

**Patient(s):** Unrelated women with PCOS (n ¼ 211) and age-matched control women (n ¼ 215).

**Intervention(s):** None.

**Main Outcome Measure(s):** Utility of adiponectin/leptin and adiponectin/resistin ratios as potential biomarkers of PCOS and associated features.

**Result(s):** Significant differences in adiponectin but not leptin or resistin serum levels were seen between women with PCOS and control women. Ratios of adiponectin/leptin and adiponectin/resistin, but not leptin/resistin ratios, were statistically significantly different

between PCOS cases and control women. Receiver operated characteristics area under the curve demonstrated sensitivity and specificity for adiponectin/leptin and adiponectin/resistin but not leptin/resistin ratios or individual adipokines as predictors of PCOS. Adiponectin/

---

leptin and adiponectin/resistin ratios negatively correlated with body mass index, homeostatic model assessment, insulin resistance, and free insulin, testosterone, and sex hormone-binding globulin. In addition, adiponectin/resistin ratio negatively correlated with menarche.

**Conclusion(s):** Ratios of adiponectin/leptin and adiponectin/resistin constitute novel predictor factors to explain PCOS and associated features and thus may present target for novel therapeutics in PCOS.

## TRADUCCIÓN Y COMENTARIOS

Investigadores del Departamento de Bioquímica Médica de la “Arabian Gulf University” (Manama, Bahrain) y del Departamento de Obstetricia y Ginecología, del Complejo Médico Salmaniya (Manama, Bahrain) publican los resultados de un estudio cuyo objetivo fue evaluar la asociación de cambios en la relación de adipocinas y signos del síndrome de ovario poliquístico (SOP), ya que niveles alterados de adiponectina, leptina y resistina han sido relacionados con la patogenia del SOP.

### Introducción

Los autores recuerdan la importancia del SOP, sus características fundamentales, la heterogeneidad de su fenotipo y su asociación con el síndrome metabólico.

Recuerdan así mismo que el SOP se asocia a obesidad, adiposidad central, dislipidemia y aumento del riesgo de diabetes tipo 2 relacionada con un aumento de la resistencia a la insulina.

Señalan que existe evidencia creciente de la disregulación de la expresión de determinadas citocinas (adiponectina, leptina y resistina) que se relacionan con el inicio de la obesidad y las alteraciones relacionadas con esta (1).

Los autores presentan un resumen de las características bioquímicas y fisiopatológicas de las mencionadas adipocinas:

- Adiponectina: sustancia de propiedades antiinflamatorias, antiaterogénicas, cardioprotectoras y sensibilizadora de la acción de la insulina, presente en diversas formas moleculares (mono, tri y hexaméricas) e inversamente relacionada con la resistencia a la insulina (obesidad, diabetes, SOP). Refieren que la relación de la adiponectina con el SOP es controvertida: nivel circulante similar en mujeres SOP y no SOP con IMC ajustado para unos y menor nivel en mujeres SOP, independientemente del IMC para otros.
- Leptina: sustancia anorexígena producida por el tejido adiposo blanco, de dudosa relación con el SOP.
- Resistina: polipéptido por mononucleares sanguíneos y tejido adiposo, vinculado a la obesidad, a la resistencia insulínica, a la inflamación y al riesgo cardiovascular. Niveles circulantes aumentados o no en el SOP según distintos estudios.

Citan los autores que, estando implicadas las adipocinas en la evolución del SOP y teniendo efectos opuestos sobre la misma, estudios previos mostraron que las relaciones (cocientes) entre las adipocinas son indicadores más fuertes de resistencia insulínica que las propias adipocinas. Esto lleva a especular sobre la utilidad de las relaciones entre las adipocinas como marcador de la progresión del SOP, fundamentalmente en mujeres en tratamiento.

Los autores señalan que este tema ha sido poco estudiado y citan un único antecedente en la literatura (2).

### Material y métodos

*Estudio retrospectivo de cohortes.*

Pacientes: 241 mujeres con SOP y 216 de edad y etnia similares reclutadas; una mujer de control y 30 con SOP excluidas por diversos problemas metodológicos. Incluidas 211 mujeres SOP y 215 controles.

*Diagnóstico de SOP según Rotterdam*

---

Se indica la frecuencia de los distintos rasgos fenotípicos del SOP en el grupo de pacientes y se enumeran los criterios de exclusión, que son los habituales, fundamentalmente, ausencia de datos y violaciones de protocolo.

*Análisis bioquímico:* las muestras fueron tomadas en ayunas y en fase folicular (en el g. de control) para determinaciones hormonales y datos metabólicos. Sensibilidad y coeficientes de variabilidad de los ensayos estuvieron en el rango adecuado.

*Análisis estadístico:* el análisis estadístico incluyó la valoración de diferencias entre grupos (pruebas de Student o U de Mann-Whitney, en dependencia de distribución normal o no), cálculo de odds ratios, según el método de Wolf, una vez controladas las variables IMC, HOMA y SHBG. Curvas ROC fueron utilizadas para calcular sensibilidad y especificidad.

## **Resultados**

Las mujeres del grupo SOP presentaron respecto a las de control:

- mayor IMC
- menores niveles de SHBG y mayores niveles de testosterona libre
- mayores niveles de insulina y glucosa plasmáticas en ayunas (aumento de resistencia insulínica)
- disminución de la sensibilidad a la insulina

No se observaron diferencias significativas en edad, niveles de FSH, LH, testosterona total, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos

Estilos de vida y hábitos dietéticos no mostraron diferencias significativas entre los grupos, aunque la ganancia de más de 5 Kg en un periodo de 6 meses fue más pronunciada en el grupo SOP.

Los niveles de adiponectina fueron significativamente menores en el grupo SOP; leptina y resistina no mostraron diferencias.

Adiponectina/leptina y adiponectina/resistina mostraron diferencias significativas entre SOP y control; leptina/resistina fue similar en ambos grupos.

Los análisis de regresión confirmaron la asociación de las mencionadas relaciones con el SOP, controladas edad, IMC, HOMA y SHBG como covariables fundamentales.

Se observaron diferencias significativas al comparar adiponectina/leptina y adiponectina/resistina entre mujeres no obesas con SOP y controles así como entre mujeres obesas con SOP y obesas control; leptina/resistina no mostró estas diferencias.

Las áreas bajo curva de las curvas ROC mostraron buen poder discriminatorio para adiponectina/leptina y adiponectina/resistina (pero no para leptina/resistina) con similares sensibilidad y especificidad para predecir el SOP. Por contra, individualmente, las adipocinas no mostraron poder discriminatorio.

El coeficiente de correlación de Spearman entre adiponectina/leptina y adiponectina/resistina y SOP fue significativo.

Los resultados del estudio de correlación apoyan la idea de adiponectina/leptina y adiponectina/resistina son útiles predictores del SOP y sus trastornos asociados.

## **Discusión**

Señalando fortalezas y debilidades de su estudio, los autores recuerdan que se trata de un estudio retrospectivo caso-control limitado a una etnia y que ello supone limitaciones.

Señalan como uno de los hallazgos importantes del estudio el carácter predictivo de SOP de adiponectina/leptina y adiponectina/resistina y su asociación negativa con IMC y HOMA, recordando que estudios previos habían informado sobre la relación adiponectina/leptina en situaciones de resistencia insulínica, como diabetes tipo 2, obesidad y SOP (2-4).

Señalan que el SOP se asocia a niveles bajos de adiponectina independientemente del IMC (5), que sobrepeso y obesidad se acompañan de elevaciones de la leptina (6).

---

Concluyen que los cocientes adiponectina/leptina y adiponectina/resistina representan nuevos factores justificativos del SOP y de algunos de sus trastornos asociados.

Terminan señalando que son necesarios más estudios en distintas poblaciones para confirmar el valor de estos biomarcadores que, quizá, representan posibles nuevos abordajes terapéuticos.

### Referencias bibliográficas de interés

1. **Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Odén A, Holm G, et al.** Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E304 -11.
2. **Golbahar J, Das N, Al-Ayadhi M, Gumaa K.** Leptin-to-adiponectin, adiponectin-to-leptin ratios, and insulin are specific and sensitive markers associated with polycystic ovary syndrome: a case-control study from Bahrain. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012;10:98 - 102.
3. **Masquio D, de Piano A, Sanches P, Corgosinho F, Campos R, Carnier J, et al.** The effect of weight loss magnitude on pro-/anti-inflammatory adipokines and carotid intima-media thickness in obese adolescents engaged in interdisciplinary weight loss therapy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79:55 - 64.
4. **Mirza S, Qu H, Li Q, Martinez P, Rentfro A, McCormick J, et al.** Adiponectin/leptin ratio and metabolic syndrome in a Mexican American population. *Clin Invest Med.* 2011;34(5):E290.
5. **Li S, Huang X, Zhong H, Peng Q, Chen S, Xie Y, et al.** Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumor Biol.* 2014;35:3961 - 73.
6. **Dong M, Ren J.** What fans the fire: insights into mechanisms of leptin in metabolic syndrome-associated heart diseases. *Curr Pharm Des.* 2014;20:652 - 8.

### Localizadores de las referencias bibliográficas reseñadas (hipervínculos)

1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21084397?report=abstract>
2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22107332?report=abstract>
3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?cmd=HistorySearch&querykey=5>
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21968271?report=abstract>
5. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=\(\(Li%20S%5BAuthor%20-%20First%5D\)%20AND%20adiponectin%20levels%5BTitle%5D\)%20AND%20\(%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=((Li%20S%5BAuthor%20-%20First%5D)%20AND%20adiponectin%20levels%5BTitle%5D)%20AND%20(%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D%20%3A%20%222014%22%5BDate%20-%20Publication%5D))
6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23688014?report=abstract>

### Comentarios

El síndrome del ovario poliquístico es un frecuente trastorno endocrino de la mujer en edad reproductiva, cuyas más importantes manifestaciones clínicas son hiperandrogenismo y dificultades reproductivas derivadas de la anovulación.

La fisiopatología de este síndrome no es totalmente conocida y poco o nada se conoce con certeza sobre su etiología.

El SOP ha sido relacionado con numerosas alteraciones de los sistemas endocrinos de la mujer, tales como disregulación de los sistemas intraováricos de la biosíntesis esteroidea, alteraciones hipotálamo-hipofisarias que causen un aumento de la secreción de LH (frecuencia y amplitud de los pulsos de GnRH), alteraciones de la biosíntesis esteroidea suprarrenal, aumento de la resistencia a la acción periférica de la insulina e hiperinsulinismo, obesidad, etc.

Recientemente se ha conocido la producción de sustancias de acción hormonal en el tejido adiposo, así como las alteraciones de aquella asociadas al SOP: disminución de los niveles de adiponectina, aumento de los niveles de leptina y controvertido aumento de los niveles de resistina.

Se ha postulado su origen genético, la androgenización excesiva durante la vida fetal, el estrés fetal vinculado al retardo de crecimiento, ... factores todos ellos que motivan una serie de círculos viciosos que se retroalimentan. De hecho, métodos terapéuticos diversos que se caracterizan por romper alguno de estos círculos viciosos, como la pérdida de peso o la cauterización de la corteza ovárica, pueden proporcionar buenos resultados, más o menos pasajeros.

---

Todo ello es importante porque sería hermoso encontrar la causa inicial de un trastorno tan importante, que acarrea tantos problemas a la vida de la mujer: hiperandrogenismo, infertilidad/esterilidad, obesidad, riesgo aumentado de diabetes 2, hipertensión, hiperlipidemia aterogénica, riesgo cardiovascular y posibles incrementos del riesgo de cáncer de endometrio y mama.

Sin embargo, es peligroso confundir la parte con el todo y es muy posible que, aun cuando una nueva terapéutica pudiera desarrollarse a partir del déficit de adiponectina o del exceso de resistina, ésta no resolviera todos los problemas clínicos del SOP, cuyo origen sigue, posiblemente, siendo desconocido.

### **Comentario**

*Dr. Alberto Romeu*