
Relación del efecto de los ácidos grasos omega-3 y el síndrome poliquístico en mujeres

- Modalidad REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA -

Trabajo Final de Máster Nutrición y Salud

Autor /a: Lucía Fernández Orizales
Director/a: Patricia Martínez López

Febrero 2021



Esta obra está bajo una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>)

Índice

Abstract	6
1. Introducción	7
1.1 Síndrome de ovario poliquístico.	7
1.2. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3.	10
2. Objetivos	11
3. Metodología	12
3.1. Estrategia de búsqueda	12
Tabla1. Estrategia de búsqueda.	12
3.2. Criterios de elegibilidad	12
3.3. Selección de artículos	13
4. Resultados	15
4.1. Omega 3 y parámetros relacionados con la insulina y glucosa.	21
4.2. Omega-3 y dislipidemia	24
4.3. Omega 3 y adiponectina	26
4.4. Omega 3 e IMC y circunferencia de cintura	28
4.5. Omega-3 e hígado graso no alcohólico	29
4.6. Omega-3 y Salud Mental	30
4.7. Omega-3 y menstruación	30
5. Discusión	31
5.1. Efectos de los AGPI omega 3 en parámetros relacionados con insulina y glucosa.	31
5.2. Efectos de los AGPI omega 3 en la dislipidemia.	32
5.3. Efectos de los AGPI omega 3 en la adiponectina.	32
5.4. Efectos de los AGPI omega 3 en IMC y circunferencia de la cintura.	33
5.5. Efectos de los AGPI omega 3 en contenido de grasa hepática.	33
5.6. Efectos de los AGPI omega 3 en la salud mental.	34
5.7. Efectos de los AGPI omega 3 en la menstruación.	34
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación	35
7. Conclusiones	36
8. Bibliografía	37

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en mujeres de edad reproductiva. Las mujeres que padecen SOP tienen mayor riesgo de presentar diversas patologías y alteraciones metabólicas como, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes tipo 2, aterosclerosis, disfunción endotelial y vascular, hipertensión, secreción de adipocinas alterada, hirsutismo, acné, infertilidad, hígado graso no alcohólico, marcadores inflamatorios alterados y neoplasias malignas, como cáncer de mama y de endometrio. Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) son beneficiosos para la salud, entre sus efectos destacan regulación de la producción y acción de insulina, reducción del riesgo cardiovascular, mejora de perfil lipídico, posible efecto en la reducción de la grasa hepática, etc. Debido a que muchos de estos beneficios están directamente relacionados con alteraciones propias del SOP, se ha planteado que la suplementación con AGPI omega-3 podría tener efectos positivos para la mejora de algunos de estos parámetros en las mujeres con SOP. A día de hoy todavía no existe evidencia concreta de esta relación, pero se están realizando numerosos estudios al respecto que arrojan efectos prometedores sobre diferentes parámetros. Esta revisión analiza el impacto de suplementos de omega-3 en diferentes alteraciones padecidas por las mujeres con SOP.

Palabras clave

Síndrome de ovario poliquístico, ácidos grasos poliinsaturados omega-3, dislipidemia, resistencia a la insulina.

Abstract

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Women with PCOS are at greater risk of presenting various pathologies and metabolic alterations such as insulin resistance, hyperinsulinemia, glucose intolerance, type 2 diabetes, atherosclerosis, endothelial and vascular dysfunction, hypertension, altered adipokine secretion, hirsutism, acne, infertility, nonalcoholic fatty liver, altered inflammatory markers, and malignancies, such as breast and endometrial cancer. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) are beneficial for health, among their effects include regulation of the production and action of insulin, reduction of cardiovascular risk, improvement of the lipid profile, possible effect in reducing liver fat, etc. As many of these benefits are directly related to alterations inherent to PCOS, it has been suggested that supplementation with omega-3 PUFA could have effects on improving some of these parameters in women with PCOS. Now a days, there is still no concrete evidence of this relationship, but numerous studies are being carried out in this regard that show promising effects on different parameters. This review looks at the impact of omega-3 supplements on different altered parameters of women with PCOS.

Key words

Polycystic ovary syndrome, omega-3 polyunsaturated fatty acids, dyslipidemia, insulin resistance.

1. Introducción

1.1 Síndrome de ovario poliquístico.

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino más común en mujeres de edad reproductiva (1) (2). Se presenta como un conjunto de síntomas y trastornos en el funcionamiento de los sistemas endocrino (3), reproductivo, hormonal y metabólico (2). Tiene una prevalencia del 6-20% en mujeres de edad reproductiva (1) (2). A día de hoy no se conoce con certeza la causa que lo desencadena, pero se considera provocado por la liberación de gonadotropinas desordenada multigenéticamente y a la desregulación de la esteroidogénesis (4). Se caracteriza por la anovulación crónica, que puede presentarse con o sin alteraciones del ciclo menstrual, hiperandrogenismo (5) y ovarios morfológicamente poliquísticos (1) (2) (6). Debido a esta ausencia de ovulación, el SOP es la causa más común de infertilidad femenina (4) (7).

Además, las mujeres que padecen SOP tienen mayor riesgo de presentar diversas patologías y alteraciones metabólicas (8) como, resistencia a la insulina (9), hiperinsulinemia (3), intolerancia a la glucosa en hasta 1/3 de las pacientes, diabetes tipo 2 (6), desarrollada por 1 de cada 5 pacientes antes de los 40 años (10), dislipidemia con colesterol y triglicéridos elevados, aterosclerosis, disfunción endotelial y vascular, hipertensión, secreción de adipocinas alterada, hirsutismo, acné, infertilidad, hígado graso no alcohólico (1), marcadores inflamatorios alterados (4) y neoplasias malignas, como cáncer de mama y de endometrio (2). Existe una relación entre el exceso de andrógenos que caracteriza al SOP y la resistencia a la insulina (1) (4). La resistencia a la insulina se caracteriza por la reducción de la respuesta del tejido periférico a la insulina, se ha observado esta alteración en el 30% de pacientes delgados y 75% de obesos con SOP (11). Además, la hiperinsulinemia puede aumentar la biosíntesis de andrógenos y disminuir los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), por lo que puede ser uno de los principales factores en la patogenia del hiperandrogenismo (12).

En cuanto a la patogenia del SOP, se han implicado la regulación desordenada de la liberación de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) (4). El hiperandrogenismo ovárico funcional primario (FOH) y el hiperandrogenismo suprarrenal funcional primario (FAH) parecen estar causados por la desregulación de la esteroidogénesis (4). Los niveles altos de insulina aumentan la secreción de LH de la pituitaria, elevando la relación LH/FSH y contribuyendo aún más a la anovulación (4).

Por otro lado, el peso también juega un papel importante en el desarrollo de la patología (1) (2). El SOP es más común en mujeres con sobrepeso u obesidad (4) (9). La obesidad prevalece en el 40-60% de las mujeres con SOP (2), (3), (5) y aunque no todas las pacientes con SOP tienen sobrepeso u obesidad, estas condiciones metabólicas se aceleran, contribuyendo al aumento del riesgo de eventos cardiovasculares (1) (4). Al menos el 50% de las pacientes con SOP tienen síndrome metabólico (10). Las mujeres obesas con SOP tienen hiperandrogenismo más severo y una incidencia significativamente mayor de ciclos anovulatorios, oligomenorrea y / o hirsutismo en comparación con las de peso normal. Además, el peso tiene un efecto sobre los niveles de andrógenos, adiponectina y visfatina (13). La adiponectina es una hormona que puede ser secretada por diversos tejidos y aumenta la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, los niveles circulantes de adiponectina son inversamente proporcionales al IMC y al % de grasa corporal. Por otro lado, la visfatina es una adipocina que imita el efecto de la insulina, es secretada por el tejido graso visceral y está relacionada con la resistencia a la insulina (13). La visfatina está relacionada con el índice de masa corporal (IMC) y la relación cintura-cadera (13) La obesidad en el SOP es prevalentemente de tipo abdominal y también se observa aumentada la grasa visceral (2). Dado que la obesidad empeora la presentación clínica del SOP, de acuerdo con las Recomendaciones de la Guía internacional basada en la evidencia para la evaluación y el tratamiento del SOP (14), el control del peso es una de las principales estrategias de tratamiento (15). En resumen, existe una relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina en el SOP, por lo tanto, se ha propuesto que las adipocinas y la resistina desempeñan un papel en la patogenia del SOP (12).

En cuanto a los síntomas presentados por las mujeres con SOP son numerosos y muy variables, afectando a cada mujer de una forma diferente, siendo algunos de ellos más comunes que otros. Se presenta desde síntomas menstruales, problemas de fertilidad, aspecto físico, quistes ováricos, cambios en el peso hasta variaciones a nivel bioquímico, hipertensión, síntomas emocionales y problemas de sueño.

- Menstruales: periodos poco frecuentes, ausencia de periodos y/ o sangrado irregular (4).
- Infertilidad: no poder quedar embarazada debido a anovulación (2) (4).
- Aspecto físico: crecimiento de vello grueso y oscuro en cara, pecho, estómago y espalda conocido como hirsutismo(2) (4). Acné, piel grasa o caspa (4). Calvicie (2) o adelgazamiento del cabello (4). Acantosis nigricans. Acrocordones en gran cantidad en axilas y/ o cuello (4).

- Quistes ováricos (4).
- Peso: aumento de peso u obesidad (2), generalmente acumulado alrededor de la cintura (4).
- Problemas bioquímicos: resistencia a la insulina o diabetes tipo 2 y colesterol, triglicéridos o colesterol LDL altos y HDL bajo (2) (4).
- Hipertensión (4).
- Emocionales: ansiedad o depresión debido a la apariencia y/ o infertilidad (4).
- Problemas de sueño: apnea del sueño, ronquidos excesivos y detención de la respiración mientras se duerme (4).

Para el diagnóstico del SOP, no existe una prueba de identificación definitiva, por lo que el diagnóstico adecuado depende de la consideración de muchos factores (4). Se diagnostica SOP cuando están presentes al menos dos de los tres criterios de Rotterdam (12) (15):

1. Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (3), (12), (15).
2. Presencia de quistes ováricos evaluados mediante examen ecográfico (3) (4) (12) (15).
3. Oligoamenorrea con oligo-anovulación (12) (15).

Además, es importante descartar otras enfermedades que podrían estar causando las alteraciones, como hiperplasia suprarrenal congénita (12), hiperprolactinemia, hipotiroidismo, tumor virilizante y síndrome de Cushing (3). Por último se lleva a cabo el diagnóstico y se pauta un tratamiento (4).

El tratamiento actual del SOP se basa en los síntomas y problemas asociados (3) como dificultad para el embarazo, sobrepeso, riesgo de enfermedad cardíaca, y diabetes (4). La mejora de las manifestaciones del SOP puede contribuir en la mejora de la ovulación, la fertilidad y las concentraciones de lípidos plasmáticos (4). La terapia actual se basa en el uso de fármacos, tratamientos dermatológicos tópicos en combinación con una dieta y estilo de vida adecuados (8) (16). Los fármacos más utilizados: metformina (mejora la resistencia a la insulina y disminuye hiperinsulinemia), espironolactona (antiandrógeno para hirsutismo), eflornitina (para el hirsutismo), lipitor (reducción del colesterol) y anticonceptivos orales (4). La dieta se ha demostrado como una terapia complementaria crucial en el objetivo del tratamiento (3), (4). Debido a las características de la patología se ha observado que los cambios en el estilo de vida son importantes en el tratamiento de las mujeres con SOP (4). Diferentes dietas y nutrientes

pueden jugar un papel importante en el desarrollo y sintomatología de la enfermedad modificando a su vez la progresión de las enfermedades asociadas (1).

1.2. Ácidos grasos poliinsaturados omega-3.

Los ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (AGPI) están caracterizados por una cadena larga, lineal con un doble enlace en el tercer átomo de carbono terminal (4) (17). No se sintetizan en el cuerpo humano por lo que deben obtenerse a través de la dieta (1). Se encuentran principalmente en alimentos como pescado azul y alimentos de origen vegetal como algunos frutos secos como nueces y linaza (1). Los AGPI de cadena larga de omega-3 tienen dos componentes principales, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA) (1) (17).

Los ácidos grasos omega-3 son beneficiosos para la salud, tienen efectos en el metabolismo (9), efectos protectores del síndrome metabólico (4) y enfermedades cardiovasculares (13). Están involucrados en la regulación de la producción y acción de la insulina, así como en la mejora de los procesos inflamatorios (5) (8). Se ha demostrado en numerosos estudios que los AGPI omega-3 pueden reducir el riesgo cardiovascular (17), reducir la activación y agregación plaquetaria, mejorar los perfiles lipídicos con reducción de triglicéridos y lipoproteína de baja densidad (colesterol LDL) y aumento de lipoproteína de alta densidad (colesterol HDL), disminución de la inflamación, reducción de la generación de trombina, reducción de la presión arterial y relajación vascular (1). Por su efecto cardiovascular también se ha planteado que podrían reducir la grasa hepática, otra complicación asociada al SOP (18) También tienen efectos sobre el control de la insulina (9), mejoran la acción de la insulina en los órganos diana periféricos y reducen la secreción de insulina de las células β del páncreas (8). Además, los omega-3 muestran beneficios sobre otras afecciones asociadas al SOP como acantosis nigricans (4) y parece que están implicados en la supresión de la apoptosis que es responsable de la fisiopatología del SOP (8).

Por lo que se ha observado en diferentes ECA las dietas que contienen ácidos grasos omega-3 podrían disminuir muchos de los factores de riesgo de trastornos metabólicos asociados al SOP, como altos niveles de lípidos séricos, resistencia a la insulina y deterioro de la función endotelial (2), y serían especialmente relevante su estudio para las mujeres con esta patología porque como se ha mencionado tienden a tener estos parámetros alterados.

2. Objetivos

La presente investigación se basa en realizar una revisión de documentación científica mediante la utilización de diferentes bases de datos, herramientas de cribado y extracción de datos.

Objetivos generales: establecer la relación de los ácidos omega 3 con el SOP a través de metodología de investigación y búsqueda bibliográfica para saber si existe algún tipo de evidencia.

En base a esto, se establecen los siguientes objetivos específicos:

- Caracterizar el SOP y sus patologías asociadas.
- Definir los ácidos grasos omega-3, qué son, dónde se encuentran y su posible papel con la evolución de la sintomatología y el tratamiento del SOP.
- Valorar el efecto del consumo de ácidos grasos omega 3 en la mejora del SOP.

3. Metodología

A la hora de realizar la investigación sobre la relación entre síndrome de ovario poliquístico con los ácidos grasos omega 3 y la dieta mediterránea, en primer lugar, se determinaron cuáles serán las bases de datos utilizadas para recopilar la documentación científica necesaria. Debido a las características del tema a tratar del tema escogido, se eligió preferentemente la base de datos Scopus, una base muy completa e incluye todo tipo de estudios, de la que además forma parte Pubmed y Sciencedirect, más relacionadas con temas de salud como el que se trata. También se utilizó en programa Abstrackr para el cribado de artículos. Este programa se utiliza para cribar los artículos según el abstract, de esta forma los diferentes investigadores, dos en este caso, a través de la lectura de abstract deciden si el artículo cumple los criterios de inclusión o no. Cada investigador realiza este proceso de forma individual y por último se revisan las diferentes discrepancias de existan. Además, se utilizó el programa zotero como gestor bibliográfico, para recopilar los artículos de forma ordenada, cribarlos en el Abstrackr, realizar las citas correspondientes y referenciar la bibliografía.

3.1. Estrategia de búsqueda

Tabla1. Estrategia de búsqueda.

Palabras Clave	Polycystic ovary syndrome and omega-3
Año de publicación	Entre 1/1/2006 y 31/12/2020
Idioma	No se aplicó ningún filtro

3.2. Criterios de elegibilidad

3.2.1. Proceso de gestión de artículos

Tabla 2. Resultados Scopus.

Resultados Scopus	
Polycystic ovary syndrome and omega-3 1/1/2006 - 31/12/2020	106 artículos

Todos los ítems recopilados fueron exportados al gestor de citas Zotero. Posteriormente se creó una carpeta conjunta que se exportó en formato RIS para ser importada en el sistema de cribado de artículos (Abstrackr). Donde fueron cribados y obtenidos los artículos más representativos para hacer la extracción de datos finales.

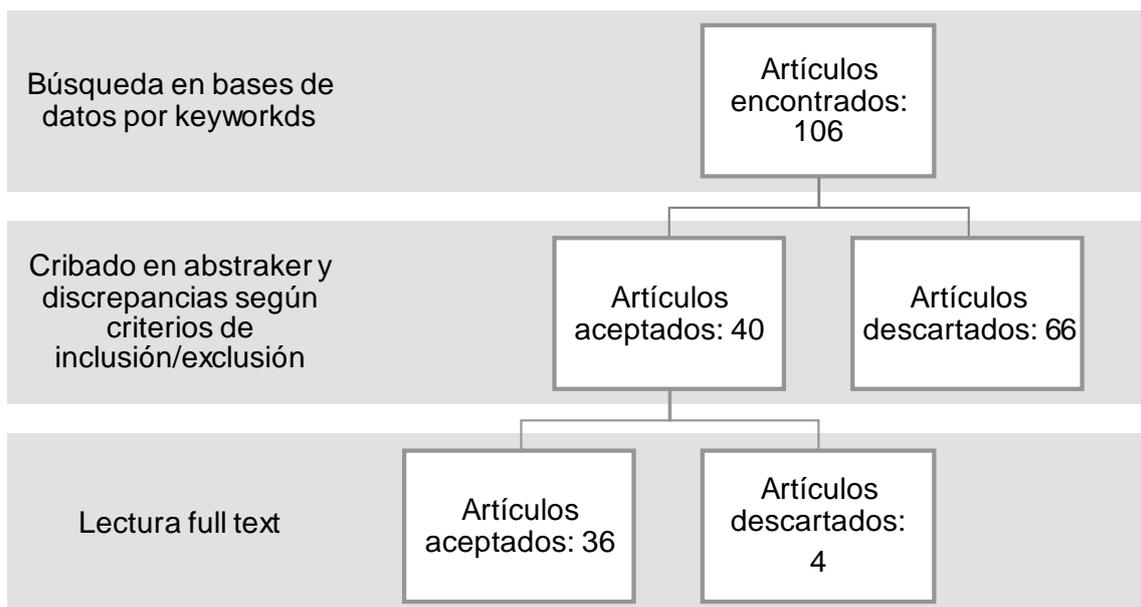


Figura 1. Proceso de gestión de artículos.

3.2.2. Criterios de elegibilidad

Tabla 3. Criterios de elegibilidad.

Población	Mujeres en edad fértil con SOP.
Intervención/factor de exposición	Tratamiento con omega-3 para la mejora de la sintomatología asociada al SOP
Comparador	Mujeres con SOP con alimentación estándar
Outcomes de interés centrados en los pacientes	Observación de mejoras en los diferentes síntomas del SOP asociado a los cambios propuestos
Tipo de diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos controlados y aleatorios, estudio de cohortes, casos y controles

3.3. Selección de artículos

Para seleccionar los estudios en primer lugar se revisaron todos los resultados a las búsquedas realizadas y a partir de la lectura de título y abstract en el programa Abstractkr y se revisó si cumplían o no los criterios de inclusión y exclusión definidos. El cribado se realizó por pares. A continuación, se revisó el texto completo de todos los artículos seleccionados en la fase anterior para determinar si cumplían todos los criterios establecidos. Finalmente, los 37 artículos que cumplieron todos los criterios establecidos fueron los incluidos en la revisión.

3.3.1. Criterios de inclusión/exclusión:

Tabla 4. Criterios de inclusión/exclusión. Pregunta. ¿Existe un impacto del consumo de AGPI omega-3 y la dieta mediterránea en las mujeres con SOP?

<p>1. ¿El estudio evalúa el impacto del consumo de AGPI omega 3 en mujeres que padecen SOP?</p> <p>NO es de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Si no se especifica el tipo de AG. • Si las mujeres estudiadas no presentan SOP en el momento del estudio o presentan otras enfermedades relevantes. <p>*si sólo hay título y no sabemos decir si es de interés o no, se aplica SI</p>	SI	NO	No sabría decir
<p>2. Diseños de estudios de interés</p> <ul style="list-style-type: none"> • Revisiones sistemáticas • Metaanálisis • Ensayos controlados aleatorizados • Estudios de cohortes • Estudios de casos y controles • Protocolos de estudios y registros <p>NO es de interés:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudios en animales • Estudios en células (in vitro) 	SI	NO	No sabría decir
<p>¿Aceptamos el abstract?</p>	<p>SI</p> <p>Se da a SI cuando la respuesta a ambas preguntas sea SI, o si en alguno de los criterios se marca "No sabría decir"</p>	<p>NO</p> <p>Se da a NO en caso de haber marcado un NO en alguno de los dos criterios.</p>	

4. Resultados

Tabla 5. Aportaciones de los diferentes estudios recogidos en la presente revisión.

Nº	Autor y año	Revista	Base de datos	Referencia	Aportación
1	MC Ewen BJ 2017	Advances in Integrative Medicine	Scopus	Ref.1	ECA que estudia el efecto de la suplementación con AGPI omega-3 en el perfil metabólico de 88 mujeres con SOP de entre 25 y 40 años.
2	Faghfoori et al. 2017	Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev	Scopus	Ref.2	Revisión acerca de los diferentes parámetros alterados en mujeres con SOP y su posible reducción con AGPI omega-3.
3	Porcaro G et al. 2016	PCOS Clin Asp Potential Complicat Diet Manag	Scopus	Ref.3	Descripción completa del SOP, características, diagnóstico, problemática asociada y estrategias dietéticas para el tratamiento del SOP en mujeres.
4	Lydic M et al. 2008	Current Nutrition & Food Science	Scopus	Ref.4	Revisión acerca de los parámetros alterados en mujeres con SOP y los efectos de los AGPI omega-3 en estos parámetros.
5	George U et al. 2008	Nutr Clin Pract	Scopus	Ref.5	Revisión acerca de las mejoras en parámetros alterados de mujeres con SOP a través de cambios en la dieta, omega-3.
6	Davis MB et al. 2011	Women´s Health	Scopus	Ref.6	Revisión: SOP como factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares en mujeres y su posible tratamiento, omega-3.
7	Sadeghi et al. 2019	Int J Vitam Nutr Res	Scopus	Ref.7	ECA con una muestra de 62 mujeres con SOP con IMC>25 de las que el grupo intervención reciben omega 3 y vitamina E durante 8 semanas para evaluar sus efectos en los marcadores antioxidantes que contribuyen al aumento de insulina y producción de andrógenos.
8	Mansour A et al. 2016	EXCLI Journal	Scopus	Ref.8	Revisión acerca de posibles nutrientes, como omega-3, como terapia para las alteraciones metabólicas que padecen las mujeres con SOP.

9	Hajishafiee M et al. 2016	Horm Metab Res	Scopus	Ref. 9	Revisión sistemática y metaanálisis acerca de los efectos de la suplementación con AGPI en el estado de andrógenos en mujeres con SOP.
10	Karakas SE et al. 2016	BBA Clin 5	Scopus	Ref. 10	ECA con una muestra de 54 mujeres. El grupo intervención es suplementado con AGPI omega-3 durante 6 semanas para evaluar su efecto en diferentes metabolitos plasmáticos y en la homeostasis de la glucosa.
11	Salek M et al. 2019	EXCLI Journal	Scopus	Ref. 11	Revisión acerca del uso de la suplementación con AGPI omega-3 para atenuar las complicaciones del SOP en mujeres.
12	Oner G et al. 2013	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Scopus	Ref.12	ECA con una muestra de 45 mujeres con IMC<30 que padecen SOP que fueron tratadas con AGPI omega-3 durante 6 meses para evaluar cambios en diferentes parámetros como IMC, glucosa en ayunas, insulina, perfil hormonal, etc.
13	Nadjarzadeh A et al. 2015	J Reprod Infertil.	Scopus	Ref 13	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en el que participaron una muestra de 84 mujeres con SOP d entre 20-40 años e IMC 25-40. Un grupo recibió omega-3 y el otro placebo durante 8 semanas para comparar los cambios bioquímicos como la concentración de adiponectina.
14	Monash University 2018	Monash University	Scopus	Ref 14	Guía internacional basada en la evidencia para la evaluación y manejo de SOP.
15	Barrea L 2019	Nutrients	Scopus	Ref 15	Estudio de casos y controles, de corte transversal, que observó la relación entre la adherencia a la dieta mediterránea, rica en AGPI omega-3, y la severidad de los síntomas relacionados con el SOP en 112 mujeres con SOP.
16	Trent M 2020	Pediatrics	Scopus	Ref 16	Guía acerca de los principios del diagnóstico del SOP, las complicaciones y alteraciones asociadas y los principios de su tratamiento.
17	Phelan N 2012	Clinical Lipidology	Scopus	Ref 17	Se establece la relación entre los AGPI omega-3 como tratamiento para el control de la dislipidemia en mujeres con SOP

18	Cussons AJ et al. 2009	J Clin Endocrinol Metab	Scopus	Ref. 18	Ensayo controlado aleatorizado en el que 25 mujeres con SOP e IMC >25 fueron suplementadas con AGPI omega-3 o placebo 8 semanas para valorar los efectos de la suplementación en el contenido de grasa hepática.
19	Rafraf M et al. 2012	J Am Coll Nutr	Scopus	Ref.19	Ensayo clínico doble ciego controlado con placebo en el que participaron 61 mujeres diagnosticadas con SOP, IMC 25-40 y edad entre 20-35 años. 30 de ellas fueron suplementadas con AGPI omega-3 y el resto con placebo 8 semanas. Finalmente, se compararon parámetros bioquímicos y antropométricos antes y después del estudio de los grupos para evaluar el resultado de la suplementación.
20	Sadeghi A et al. 2016	Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews	Scopus	Ref.20	Metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados sobre la suplementación con AGPI omega-3 en mujeres con SOP y sus efectos sobre la resistencia a la insulina.
21	Nasri K et al. 2016	Horm Metab Res	Scopus	Ref.21	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en una muestra de 60 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años que recibieron AGPI omega-3 o placebo durante 12 semanas. Se analizaron parámetros bioquímicos para evaluar el efecto de la suplementación.
22	Yang K et al. 2018	Biology and Endocrinology	Scopus	Ref.22	Metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados con un total de 591 pacientes con SOP que fueron administradas AGPI omega 3 o placebo. Se analizaron los resultados en busca de relaciones entre la suplementación en los diferentes parámetros bioquímicos estudiados.
23	Khoshkam F et al. 2018	Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility	Scopus	Ref.23	Ensayo clínico realizado en 28 mujeres con SOP que fueron divididas en 4 grupos: suplementación con omega-3, entrenamiento TRX, suplementación + TRX y placebo durante 8 semanas. Finalmente se compararon parámetros bioquímicos y antropométricos para evaluar el efecto de los diferentes grupos a causa del entrenamiento y la suplementación.

24	Ebrahimi FA et al. 2016	Exp Clin Endocrinol Diabetes	Scopus	Ref.24	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado en 68 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años. El grupo intervención recibió AGPI omega-3 y vitamina E durante 12 semanas. Se analizaron los parámetros bioquímicos de los dos grupos antes y después del estudio para conocer el efecto de la suplementación en las mujeres.
25	Mirmasoumi G et al. 2017	Exp Clin Endocrinol Diabetes	Scopus	Ref.25	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo con una muestra de 60 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años que fueron suplementadas con omega-3 o placebo durante 12 semanas para conocer los efectos de la suplementación en los parámetros bioquímicos.
26	Amini M et al. 2018	Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology	Scopus	Ref.26	Ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo en el que suplementa con AGPI omega 3 o placebo a las 60 participantes, mujeres con SOP de entre 18 y 40 años. El periodo de suplementación dura 12 semanas tras las cuales se estudian los resultados obtenidos en los parámetros de salud mental y bioquímicos.
27	Kalgaonkar S et al. 2011	Eur J Clin Nutr	Scopus	Ref.27	Suplementación de 31 mujeres de forma aleatoria con omega 3 u omega 6 durante 6 semanas para observar las variaciones obtenidas al final del estudio en los parámetros antropométricos y bioquímicos recogidos.
28	Vargas ML et al. 2011	Metab Clin Exp	Scopus	Ref.28	Estudio prospectivo, doble ciego, controlado con placebo. Se suplementó a 51 mujeres con SOP durante 6 semanas con AGPI omega 3 para evaluar sus resultados sobre variables antropométricas, factores de riesgo cardiovascular, nivel de andrógenos y test oral de tolerancia a la glucosa.
29	Khani B et al. 2017	J Res Med Sci	Scopus	Ref.29	Ensayo clínico doble ciego en el que 88 pacientes con SOP fueron suplementadas con AGPI omega-3 o placebo durante 12 semanas para observar si existían efectos en parámetros antropométricos y bioquímicos a raíz de la suplementación.

30	Rahmani et al. 2016	Mol Cell Endocrinol	Scopus	Ref.30	Ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en una muestra de 68 mujeres con SOP, edad comprendida entre 18 y 40. El grupo intervención fue suplementado con AGPI omega-3 y vitamina E 12 semanas para finalmente observar si existen resultados en el perfil lipídico y estrés oxidativo.
31	Mejia-Montilla J et al. 2018	Endocrinol Diabetes Nutr	Scopus	Ref.31	Estudio realizado en 195 mujeres con SOP tratadas 95 de ellas con AGPI omega-3 durante 12 semanas y el resto con placebo. Finalmente se compararon las características generales, las concentraciones hormonales, el perfil lipídico y la adiponectina de los diferentes grupos al principio y al final del estudio para conocer la repercusión de la suplementación.
32	Mohannadi E et al. 2012	Asia Pac J Clin Nutr	Scopus	Ref.32	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado realizado en 64 mujeres con IMC>30 de entre 20 y 35 años. Se dividieron en 2 grupos uno suplementado con AGPI omega-3 y el otro con placebo. Se analizan los efectos de la suplementación en los niveles de adiponectina séricos y en los factores de riesgo metabólico.
33	Tosatti JAG et al. 2020	Br J Nutr	Scopus	Ref.33	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres con SOP suplementadas con omega 3 para analizar la evolución de los marcadores del estrés oxidativo y marcadores inflamatorios.
34	Jamilian M et al. 2018	J Affect Disord	Scopus	Ref.34	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en una muestra de 60 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años. Se dividieron en 2 grupos, uno fue suplementado con omega-3 y vitamina D y el otro con placebo durante 12 semanas. Se analizaron parámetros de expresión genética, inflamatoria y bioquímicos antes y después de la intervención para obtener conclusiones sobre estos parámetros.
35	Jamilian M et al. 2018	J Affect Disord	Scopus	Ref.35	ECA realizado en una muestra de 40 mujeres diagnosticadas con SOP. Se dividieron en 2 grupos, uno fue suplementado con omega-3 y vitamina E y el otro con placebo durante 12 semanas. Se analizaron parámetros de salud mental y bioquímicos relacionados con la insulina y la inflamación antes y después de la intervención para obtener conclusiones sobre estos parámetros.

36	Nadjarzadeh A et al. 2013	Int J Reprod Biomed	Scopus	Ref.36	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado realizado en una muestra de 78 mujeres diagnosticadas con SOP cuyo IMC era > 30. Se dividieron en 2 grupos, uno fue suplementado con omega-3 y el otro con placebo durante 8 semanas. Se analizó la regularidad de la menstruación y el nivel de testosterona sérica antes y después de la intervención para obtener conclusiones sobre estos parámetros.
----	---------------------------	---------------------	--------	--------	---

4.1. Omega 3 y parámetros relacionados con la insulina y glucosa.

Las mujeres afectadas con SOP presentan mayor riesgo de diabetes tipo 2 (19). Varios estudios han demostrado que los AGPI omega-3 pueden mejorar la resistencia a la insulina en diversas enfermedades. Sin embargo, el posible efecto de la suplementación con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) sobre la resistencia a la insulina en el SOP todavía no está claro (20). Varios estudios clínicos apuntan a que los AGPI omega-3 disminuyen la secreción de insulina y aumentan la sensibilidad a la insulina (21). A continuación, se recogen diferentes estudios realizados sobre esta hipótesis (20):

Rafraf et al realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado para investigar los efectos de los AGPI omega-3 sobre el estado de obesidad y la resistencia a la insulina en pacientes con SOP (19). 61 mujeres con IMC entre 25 y 40 y edad entre 20 y 35 años participaron en el estudio (19). 30 de las participantes tomaron 4g de AGPI omega-3 por día y las otras 31 recibieron placebo durante 2 meses (19). Se recolectaron muestras de sangre en ayunas, mediciones antropométricas y datos de ingesta dietética al inicio y al final del ensayo (19). Finalmente, se observó disminución significativa de glucosa e insulina en el grupo tratado en comparación con el placebo (19).

Karkas et al realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego de 6 semanas en mujeres de entre 25 y 45 años diagnosticadas con SOP cuyos IMC se encontraban entre 25 y 35 Kg/m² (sobrepeso- obesidad grado 1). Se analizaron los resultados a través de muestra de plasma de 41 pacientes, de las cuales 17 fueron suplementadas con 3,5g de AGPI omega 3 diarios (10). En las mujeres suplementadas se observó cambio en la homeostasis de glucosa, disminuyó el índice de sensibilidad a la insulina de Marsuda, tendió a disminuir la secreción temprana de insulina, pero la secreción general de insulina no disminuyó (10). En cuanto a parámetros bioquímicos disminuyeron los niveles de glucosa (10).

Un metaanálisis que estudió los efectos de la suplementación con AGPI omega-3 y su efecto en la resistencia a la insulina en mujeres con SOP reportó que esta suplementación puede no tener efecto beneficioso en la mejora de la resistencia a la insulina de las mujeres con SOP (20). Este estudio analizó 1202 artículos, quedándose finalmente con 3 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron 72 casos y 73 controles, la suplementación fue de 1,2g-3,6g de omega-3 y el seguimiento de 6 a 8 semanas

concluyendo que no hubo un efecto significativo de los suplementos de ácidos grasos omega-3 en comparación con el placebo sobre la resistencia a la insulina (20).

4 ensayos clínicos aleatorizados informaron de insulina en ayunas de mujeres con SOP suplementadas con omega-3 y un grupo control (22). Se concluyó que no había evidencia suficiente de que el AGPI omega 3 tiene un efecto sobre la hiperinsulinemia porque no hubo diferencia estadística (22). Otros 5 ensayos clínicos aleatorizados informaron de la glucosa en ayunas con los mismos resultados (22).

Un estudio con una muestra de 61 mujeres con SOP que fueron divididas en dos grupos, a unas se les administró 4g diarios de omega-3 y al otro grupo placebo (8). El estudio duró dos meses, al finalizar se observó mejora de la resistencia a la insulina en el grupo suplementado (8).

Tras la suplementación con 1500mg de AGPI omega-3 de 45 mujeres con SOP durante 6 meses se observó disminución significativa de los niveles de insulina, no así en los de glucosa (8) (11). Además, otro ensayo en el que 60 mujeres con SOP recibieron 2,000mg diarios de AGPI omega-3 durante 3 meses se observó aumento significativo en el índice de control de sensibilidad a la insulina y aumento de los niveles de insulina en suero (11). Otro estudio similar realizado en 60 mujeres con SOP, suplementó durante 3 meses con 1,000mg de omega-3 diarios, observando disminución en los valores de insulina, de la resistencia a la insulina, y un aumento en el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina (11).

Un ensayo clínico que consistió en la suplementación con omega-3 durante 8 semanas de mujeres con SOP en el que participaron un total de 28 mujeres divididas al azar en 4 grupos. Uno de los grupo recibió 1g de omega-3 (360 mg de EPA y 280 mg de DHA) diario, el segundo grupo recibió realizó ejercicio TRX, el tercer grupo la misma cantidad de omega-3 y además realizó ejercicio TRX y en el cuarto grupo no se realizó ninguna intervención (grupo control) (23). Se tomaron muestras de sangre antes y después de las 8 semanas para determinar los niveles séricos de glucosa en ayunas, insulina y resistencia a la insulina (23). Al comparar los resultados obtenidos al principio y al final del estudio de los distintos grupos se obtuvieron los siguientes resultados significativos: la diferencia en la media de insulina antes y después de la intervención fue significativa en los grupos de ejercicio, suplementación y combinación. Es decir, ocho semanas de entrenamiento con TRX y el uso de suplementos de omega-3 debido a la pérdida de peso y la resistencia a la insulina pueden ser efectivos para controlar y mejorar las complicaciones del síndrome de ovario poliquístico en mujeres (23).

Ebrahimi et al. realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo para determinar los efectos de los AGPI omega-3 y la co-suplementación de vitamina E sobre los índices de resistencia a la insulina en mujeres con SOP (24). Para ello se reclutó a 68 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años que fueron asignadas aleatoriamente en dos grupos (24). Un grupo (n=34) fue suplementado con 1000mg diarios de AGPI omega-3 y 400 UI de vitamina E mientras que al otro grupo (n=34) recibió placebo (24). La suplementación duró 3 meses y al finar el estudio se observó disminución significativa de insulina y un aumento en el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina en comparación con el grupo placebo (24). En cambio, no se observó ningún efecto significativo de los AGPI omega-3 y la co-suplementación con vitamina E sobre la glucosa plasmática en ayunas (24).

Mirmasoumi et al. realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos de la suplementación con AGPI omega-3 sobre el estado metabólico de pacientes con SOP (25). Se reclutó a una muestra de 60 mujeres con SOP de entre 18 y 40 años que fueron divididas aleatoriamente en dos grupos de 30 (25). Uno de los grupos recibió 2000mg de AGPI omega-3 diarios y el otro placebo durante 3 meses (25). Se cuantificaron datos metabólicos y endocrinos tanto al principio como al final del estudio. Los resultados obtenidos fueron: reducción de los valores de insulina con respecto al grupo placebo y aumento de la sensibilidad a la insulina (25).

Un estudio clínico prospectivo aleatorizado realizado en 45 mujeres con SOP, con edad comprendida entre 17 y 38 años e IMC<30, a las que se les suministró 1.500mg de omega-3 por vía oral durante 6 meses analizó las variaciones producidas en los signos relacionados con el SOP (12). Se observó disminución de insulina en ayunas y no hubo cambios en la glucosa en ayunas al comparar los parámetros analizados al inicio del estudio y a los 6 meses: (12). Este estudio informa que el Omega-3 puede tener una función para disminuir la resistencia a la insulina y el hirsutismo sin alterar el perfil hormonal. Además, se observó una mejora importante en la disminución del crecimiento del cabello (12).

Un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de Amini et al. en el que 60 mujeres con SOP de entre 18 y 40 años participaron (26). Aleatoriamente se dividió a las participantes en dos grupos, al primero se le administró 2000mg de AGPI omega-3 diarios y al otro placebo (26). Tras 3 meses de suplementación se obtuvieron los siguientes resultados: en comparación con el placebo, la ingesta de AGPI omega-3 obtuvo a una mejora significativa en disminución significativa de los niveles de insulina

sérica y aumentó significativamente el índice de comprobación de la sensibilidad a la insulina cuantitativa en comparación con el placebo (26).

Kalgaonkar et al en su estudio, suplementaron con omega-3 a 31 pacientes durante 6 semanas (27). Al finalizar el estudio, no se observaron variaciones de peso, en cambio, si se advirtió aumento de la respuesta a la insulina (27).

Un estudio prospectivo, doble ciego, controlado por placebo de 6 semanas, administró a unos participantes 3,5g de AGPI omega-3 diarios en aceite de pescado (28). El aceite de pescado aumentó la glucosa a los 120 minutos de OGTT, disminuyó el índice de Matsuda y tendió a disminuir la respuesta aguda a la insulina durante la IVGTT (28).

4.2. Omega-3 y dislipidemia

La dislipidemia es la anomalía metabólica más común en mujeres con SOP (17). Tiene una prevalencia de hasta el 70% (21), afectando tanto a mujeres delgadas como obesas con SOP (17). El colesterol HDL bajo es el desajuste más frecuente seguido de triglicéridos (TG) elevados y con menor frecuencia colesterol LDL elevado (11) (17). Los agentes hipolipemiantes tradicionales a menudo no son adecuados, ya que el SOP afecta a mujeres en edad fértil, y estos medicamentos no son adecuados en esta cohorte por lo que la suplementación dietética con AGPI omega 3 representa una potencial opción terapéutica (17). Diferentes estudios muestran su efecto en la reducción de los TG en ayunas y postprandiales en sujetos diabéticos y normales (17). La evidencia reciente sugiere su potencial para las mujeres con SOP, particularmente aquellas con un mayor contenido de grasa hepática (17). Varios estudios han informado una mejora de la regulación de los lípidos después de suplementación con AGPI omega-3 en otros trastornos metabólicos (11). Los AGPI omega-3 ejercerían su efecto en mujeres con SOP inhibiendo las vías mediadas por la proteína de unión al elemento regulador del esteroide (SREBP-1), incluida la activación del Receptor X del Hígado (LXR), los factores de transcripción nuclear, el Receptor X Farnesoide, el Hepatocito Nuclear Factor -4 alfa (HNF4A) y receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPAR) (11).

Se han realizado diversos estudios recientemente que demuestran que las dietas enriquecidas en AGPI omega-3 mejoran el metabolismo de los lípidos disminuyendo los TG tanto en ayunas como postprandiales en pacientes con hipertrigliceridemia y pacientes normales, también afectan favorablemente al metabolismo del colesterol, disminuyendo LDL y aumentando la concentración de HDL (17).

Un estudio en el que participaron 64 mujeres con SOP que fueron suplementadas con 1200mg de AGPI omega-3 diarios durante 2 meses halló aumentos significativos de HDL y disminución de colesterol total (CT), LDL y TG (11). Paralelamente Rahmani et al. obtuvo efectos similares con la co-suplementación de AGPI omega-3 y vitamina E (11).

Por la contra, estudios anteriores como uno en el que se administró, a una muestra de 22 mujeres con SOP, 3,5g AGPI omega-3 durante 6 semanas no observó cambios en concentraciones plasmáticas, tanto en ayunas como postprandiales, de CT, HDL, LDL y TG (8) (11).

Khani et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego en el que 88 mujeres con SOP fueron divididas en dos grupos, un grupo de intervención suplementado con 2g de AGPI omega 3 diarios y un grupo control (29). La suplementación duró 6 meses (29). Al final del estudio se observó aumento de colesterol HDL y disminución de LDL, CT y TG con respecto al grupo control (29).

En el estudio de Karakas et al. aleatorizado, doble ciego de 6 semanas realizado en mujeres de entre 25 y 45 años diagnosticadas con SOP cuyos IMC se encontraban entre 25 y 35 Kg/m² (sobrepeso- obesidad grado 1). Se analizaron los resultados a través de muestra de plasma de 41 pacientes, de las cuales 17 fueron suplementadas con 3,5g de AGPI omega 3 diarios (10). En las mujeres suplementadas, se observó disminución de TG, pero aumentaron CT, LDL y HDL (10).

Un metanálisis que recopiló 5 ensayos clínicos aleatorizados observó en todos ellos mejoras en el colesterol total de mujeres con SOP tratadas con omega-3 con respecto al grupo placebo (22). Paralelamente, otros 5 ECA realizados en mujeres con SOP suplementadas con omega-3 y placebo informaron de que el LDL disminuyó en el grupo tratado con omega-3 pero no se encontró evidencia sobre cambios provocados en el HDL (22).

En cinco ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres con SOP suplementadas con omega-3 y placebo se observó disminución de TG en las mujeres tratadas con AGPI omega-3 (22). Se obtuvieron resultados similares, reducción de los niveles de TG, en un estudio con una muestra de 25 mujeres con SOP que recibieron 4g diarios de AGPI omega-3 durante 8 semanas (8).

Rahmani et al. investigaron el efecto de los AGPI omega-3 y la co-suplementación con vitamina E sobre los perfiles lipídicos en mujeres con SOP (30).

Realizaron un ensayo aleatorizado, doble ciego controlado con placebo en una muestra de 68 mujeres diagnosticadas con SOP de entre 18 y 40 años. Se asignó a las participantes aleatoriamente en dos grupos, el primer grupo (n=34) suplementado con 1000mg de AGPI omega-3 y 400 UI de vitamina E y el segundo grupo (n=34) suplementado con placebo durante 3 meses (30). Al finalizar el ensayo, se observó en el grupo suplementado disminución significativa de TG séricos colesterol LDL y CT en comparación con el grupo placebo (30).

Mirmasoumi et al. también obtuvieron datos relacionados con los lípidos en su ensayo para evaluar los efectos de la suplementación con AGPI omega-3 sobre el estado metabólico de pacientes con SOP (25). Como se mencionó, reclutaron a 60 mujeres con SOP que fueron divididas aleatoriamente en dos grupos de 30 (25). Uno de los grupos recibió 2g de AGPI omega-3 diarios y el otro placebo durante 3 meses (25). Se observó disminución de TG y colesterol LDL en comparación con el grupo placebo, no hubo ningún otro efecto significativo a nivel lipídico (25).

4.3. Omega 3 y adiponectina

Como vimos, la alteración de las adipocinas, concretamente de la adiponectina es una complicación específica del SOP (11). En las mujeres con SOP se suelen encontrar niveles de adiponectina disminuidos (11). Algunos estudios han informado elevación de los niveles de adiponectina circulante después de administrar AGPI omega-3, que se asocia con función mejorada de las mitocondrias del músculo esquelético y, en consecuencia, aumento de la absorción de glucosa (11). Esto se explica con que los AGPI omega-3 normalizan la actividad secretora de los adipocitos y mejora la sensibilidad a la insulina mediada por adiponectina en el músculo esquelético y el hígado (11).

3 ensayos clínicos aleatorizados realizados en mujeres con SOP suplementadas con omega-3 y placebo se observó aumento de los niveles de adiponectina en las mujeres suplementadas con respecto al grupo control (22).

Un estudio en el que se suplementó a con 1200mg de omega-3 diarios a 64 mujeres con SOP durante 2 meses informó de que la adiponectina aumentó en un 19,5% (11). Otro estudio reciente obtuvo resultados similares, aumento significativo de los niveles de adiponectina, suplementando con AGPI a 195 mujeres con SOP durante 3 meses (11).

Paralelamente, un estudio en el que participaron 84 mujeres con SOP suplementadas con 900mg de AGPI omega-3 diario durante dos meses, observó disminución en la concentración media de adiponectina al final del estudio (11).

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo sobre los efectos de la suplementación con AGPI omega-3 en la visfatina, adiponectina y los índices antropométricos en mujeres con SOP (13). La muestra la componían 84 mujeres con SOP de entre 21 y 31 años que presentaban obesidad de grado 1. Durante el ensayo de 8 semanas tomaron 3 cápsulas de 300mg de omega-3 (180mg de EPA y 120mg de DHA) o placebo (13). Tras comparar los resultados de los parámetros estudiados obtenidos al principio y al final del ensayo se obtuvieron los siguientes resultados: la concentración de visfatina no cambió en ninguno de los grupos, la concentración de adiponectina aumentó en el grupo de omega-3 (13).

Un estudio realizado específicamente para estudiar las concentraciones plasmáticas de adiponectina en mujeres con diagnóstico de SOP tratadas con suplementación de ácidos grasos reclutó una muestra de 195 mujeres que dividieron en dos grupos (31). El grupo A (n=97) fue tratado con AGPI omega-3 y el grupo B (n= 98) con placebo. El estudio duró 12 semanas, transcurrido este tiempo se observó aumento en los valores de adiponectina en el grupo A luego del tratamiento (31).

Por otro lado, en un estudio con el objetivo de investigar los efectos de los ácidos grasos omega-3 sobre los niveles de adiponectina sérica y algunos factores de riesgo metabólico en pacientes con SOP (32). Se realizó un ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego se realizó en 64 pacientes con SOP con sobrepeso u obesidad de 20 a 35 años (32). Los sujetos se dividieron aleatoriamente en los grupos: ácidos grasos omega-3 (n = 32), que recibieron 1200mg/día, y placebo (n = 32) (32). El ensayo duró 8 semanas (32). Se recolectaron muestras de sangre en ayunas, mediciones antropométricas y recordatorios dietéticos de 3 días y 24 horas al inicio y al final de la prueba (32). Al final del estudio, que fue completado por 61 sujetos, se obtuvieron los siguientes resultados: los AGPI omega-3 aumentaron significativamente los niveles séricos de adiponectina y disminuyeron la glucosa, insulina, CT, LDL y TG mientras que aumentó HDL en comparación con el grupo placebo (32). Es decir, los ácidos grasos omega-3 tuvieron efectos beneficiosos sobre los niveles séricos de adiponectina, la resistencia a la insulina y el perfil lipídico en pacientes con SOP y puede contribuir a la mejora de las complicaciones metabólicas en estos pacientes (32).

Tossati et al. realizaron una revisión sistemática con metaanálisis de ECA que analizó el papel de la suplementación con ácidos grasos omega-3 en pacientes con SOP observando que la suplementación con AGPI omega-3 produce aumento significativo de las concentraciones de adiponectina en comparación con los grupos placebo (33).

Otros datos que obtuvieron Karakas et al. en su estudio aleatorizado, doble ciego de 6 semanas en mujeres de entre 25 y 45 años diagnosticadas con SOP cuyos IMC se encontraban entre 25 y 35 Kg/m² (sobrepeso- obesidad grado 1). Analizaron los resultados a través de muestra de plasma de 41 pacientes, de las cuales 17 fueron suplementadas con 3,5g de AGPI omega 3 diarios (10). En las mujeres suplementadas se observó aumento significativo adiponectina (10).

Kalgaonkar et al en su estudio, suplementaron con omega-3 a 31 pacientes recibieron al azar durante 6 semanas (27). Al finalizar el estudio se advirtió aumento en la adiponectina (27).

Un estudio prospectivo, doble ciego, controlado por placebo de 6 semanas, administró a unos participantes 3,5g de AGPI omega-3 diarios en aceite de pescado (28). No se observaron variaciones en cuanto a la adiponectina (28).

4.4. Omega 3 e IMC y circunferencia de cintura

Un ensayo realizado en 45 mujeres con SOP a las que se les administró 1,500 mg diarios de omega-3 durante 6 meses mostró disminuciones significativas en el IMC al final del estudio (11). Se observaron diferencias significativas de disminución de la circunferencia de la cintura del grupo tratado con AGPI omega-3 frente al grupo control, tras realizar un ensayo en pacientes con 87 SOP a las que se les administró oralmente 2g de AGPI omega-3 al día o placebo durante 6 meses (11). Paralelamente se obtuvieron resultados similares en un estudio realizado en 88 mujeres, divididas en dos grupos, uno tratado con 2 capsulas de omega-3 diarias, con un total de 600mg y al otro grupo se le administró un placebo. El ensayo duró 6 meses y al finalizar se observó que la circunferencia de la cintura (CC) era significativamente menor en el grupo de omega-3 que en el grupo control (11).

Por el contrario, un estudio realizado en 61 mujeres con SOP en el que se administró 4g de AGPI omega-3 en cápsulas diarios, con una duración de dos meses no mostró efectos significativos sobre el peso, IMC, circunferencia de la cintura o la relación cintura cadera (11).

Khani et al. realizaron un ensayo clínico doble ciego en 88 mujeres con SOP fueron divididas en dos grupos, un grupo de intervención suplementado con 2g de AGPI omega-3 diarios y el grupo control suplementado con dos cápsulas de aceite de oliva durante 6 meses (29). Al final del estudio se observó disminución significativa de CC con respecto al grupo control (29).

Un estudio clínico prospectivo aleatorizado realizado en 45 mujeres con SOP, con edad comprendida entre 17 y 38 años e IMC<30, a las que se les suministró 1.500mg de omega-3 por vía oral durante 6 meses analizó las variaciones producidas en los signos relacionados con el SOP (12). Al comparar los parámetros analizados al inicio del estudio y a los 6 meses se observó disminución significativa del IMC (12)

4.5. Omega-3 e hígado graso no alcohólico

Existe una asociación entre la enfermedad del hígado graso no alcohólico (HGNA) y el SOP (18). Debido a los efectos favorables sobre el riesgo cardiovascular atribuidos a los AGPI omega-3 se han relacionado con una posible reducción de la grasa hepática en HGNA (18).

Cussons AJ et al. realizaron un estudio cruzado aleatorizado con el objetivo de examinar los efectos de los AGPI omega-3 sobre la grasa hepática del SOP y los factores de riesgo CV (18). Para ello se reclutó a 25 participantes y se suplementó a unas con 4g diarios de AGPI omega-3 y al grupo control con placebo durante 2 meses (18). Tanto al principio como al final del estudio se midieron contenido de grasa hepática, lípidos en ayunas y presión arterial y al final del estudio se obtuvieron los siguientes resultados (18): En el grupo intervenido con AGPI omega-3 disminuyó significativamente la grasa hepática en comparación con el placebo (18). También se observó reducción de TG, presión arterial sistólica y diastólica del grupo intervenido con respecto al placebo (18).

Un ensayo en el que se trataron 25 mujeres con SOP y esteatosis hepática con 4g diarios de AGPI omega-3 durante 2 meses obtuvo como resultados disminución de la grasa hepática (11).

4.6. Omega-3 y Salud Mental

Amini et al. Realizaron un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar los efectos de la suplementación con AGPI omega-3 sobre los parámetros de salud mental de mujeres con SOP (26). 60 mujeres con SOP de entre 18 y 40 años participaron en el estudio (26). Aleatoriamente se dividió a las participantes en dos grupos, al primero se le administró 2000mg de AGPI omega-3 diarios y al otro placebo (26). Tras 3 meses de suplementación se obtuvieron los siguientes resultados: en comparación con el placebo, la ingesta de AGPI omega-3 obtuvo a una mejora significativa en el Inventario de Depresión de Beck, cuestionario de salud general y escala de ansiedad y estrés de depresión (26).

Un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado para evaluar el efecto de la coadministración de 2g/día de AGPI omega-3 y 50.000 UI/ 2 semanas de vitamina D en una muestra de 60 mujeres con SOP de edad comprendida entre 18 y 40 años, con una duración de 2 meses, resultó en mejoras significativas de la escala de depresión, ansiedad y estrés con respecto al grupo placebo (34).

Otro estudio co-suplementó AGPI omega-3 y vitamina E para evaluar sus efectos sobre parámetros de salud mental y expresión génica relacionados con la insulina en sujetos con SOP (35). En este caso la muestra de 40 mujeres con SOP se dividió en dos grupos, uno suplementado con 1000mg de AGPI omega-3 y 400UI de vitamina E diarios y el otro grupo con placebo (35). Transcurridos los 3 meses de suplementación se observó que la co-suplementación con omega-3 y vitamina E condujo a mejoras significativas en: cuestionario de salud general y puntuaciones de la escala de ansiedad y depresión de la depresión, en comparación con el placebo (35).

4.7. Omega-3 y menstruación

Nadjarzadeh et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego para determinar el efecto de la suplementación con omega-3 sobre el estado menstrual en mujeres con SOP (36). El estudio se realizó en 78 mujeres con sobrepeso / obesidad con SOP que fueron asignados al azar para recibir omega-3 (3 g / día) o placebo durante 2 meses. 68 pacientes completaron el estudio (36). Al inicio, todas las participantes tenían periodos irregulares, después del ensayo, el porcentaje de menstruación regular en el grupo de omega-3 fue mucho mayor que en el de placebo (47,2% frente a 22,9%, $p = 0,049$) (36).

5. Discusión

5.1. Efectos de los AGPI omega 3 en parámetros relacionados con insulina y glucosa.

De los 15 estudios que analizan esta relación recogidos en esta revisión, 11 de ellos arrojan resultados positivos con la suplementación de 1 a 4g de AGPI omega-3 en los parámetros relacionados con la insulina. Estos beneficios van desde la mejora a la resistencia a la insulina, observada en 7 de los estudios, mejora del índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina, observada en 5 estudios, disminución de insulina, observada en 6 estudios. En cambio, 5 estudios no observaron efectos sobre la resistencia a la insulina.

La disminución de glucosa sanguínea, fue observada en dos estudios con suplementación de 3,5 y 4g de AGPI omega-3. Sin embargo, en otros 6 estudios que analizaron este parámetro, suplementando 1,5g de AGPI omega-3, no observaron cambios. En este caso esta discrepancia podría atribuirse a la cantidad de AGPI omega-3 suplementada, por ello es necesario realizar más estudios a este respecto para determinar si realmente esta relación existe y cuál sería la dosis óptima a suplementar para obtener los beneficios.

En resumen, los estudios sugieren que los AGPI omega-3 pueden alterar la homeostasis de la glucosa: resistencia a la insulina, el índice de control cuantitativo de la sensibilidad a la insulina y los niveles de insulina en mujeres con SOP, pero el pequeño tamaño de la muestra y el amplio rango de IMC de los sujetos del estudio redujeron la capacidad de detección de varios de los cambios en los parámetros de homeostasis de la glucosa. Es necesario realizar más investigaciones, para determinar los mecanismos potenciales con cantidades similares de AGPI omega-3 suplementado para conocer su efecto y determinar la cantidad óptima de suplementación para obtener los beneficios. De cualquier forma, cabe destacar que no se ha observado ningún efecto adverso de los AGPI omega-3 sobre los parámetros mencionados en mujeres con SOP.

5.2. Efectos de los AGPI omega 3 en la dislipidemia.

De los 23 estudios recogidos que abordan el perfil lipídico en 21 se reporta algún efecto positivo tras la suplementación con AGPI omega-3:

- 4 estudios informan de aumentos de colesterol HDL.
- 8 estudios informan de disminución del colesterol total.
- 10 estudios informan de disminución del colesterol LDL.
- 12 estudios informan de disminución de triglicéridos.

Todos estos estudios duraron de 8 a 24 semanas y suplementaron de 1 a 4g de AGPI omega-3.

Por la contra, un estudio no encontró cambios en las concentraciones de CT, HDL, LDL ni TG tras la suplementación con 3,5g de AGPI omega-3 durante 6 semanas y otro estudio con esta misma duración y dosis de suplementación encontró aumentos de LDL y CT. Al ser los estudios más cortos de los analizados, estos resultados se podrían achacar a su duración y en concreto en el último citado la muestra es de sólo 17 mujeres todas ellas con sobrepeso u obesidad y los datos son tan contradictorios al resto de resultados obtenidos que no serán considerados representativos.

Los resultados observados son favorables en cuanto a la mejora del perfil lipídico de mujeres con SOP con la suplementación de AGPI omega-3. No obstante, dado que sólo un número limitado de ensayos ha investigado la suplementación con AGPI omega-3 como un conducto para mejorar las complicaciones del SOP, se necesitan más estudios para aclarar los mecanismos y efectos de AGPI omega-3 sobre el metabolismo de lípidos en el SOP.

5.3. Efectos de los AGPI omega 3 en la adiponectina.

En 10 de los estudios recogidos en esta revisión se hace referencia los niveles de adiponectina. La adiponectina se vio aumentada al suplementar con AGPI omega-3 a mujeres con SOP en 8 de los 10 estudios recopilados que recogían esta relación, en cambio, un estudio observó disminución de la concentración media de adiponectina y en otro simplemente no se observaron variaciones. Todos los estudios tuvieron un periodo de suplementación similar y administraron entre 0,9 y 3,5 g de AGPI omega-3.

En resumen, los estudios que investigan los efectos de los AGPI omega-3 sobre la adiponectina, particularmente en el SOP, son limitados, y se necesitan más estudios

para aclarar la posible eficacia y los mecanismos asociados con la mejora de las complicaciones del SOP.

5.4. Efectos de los AGPI omega 3 en IMC y circunferencia de la cintura.

En 6 de los estudios recogidos se analiza el efecto de la suplementación con AGPI omega-3 en relación al IMC y la circunferencia de la cintura en mujeres con SOP. 5 de estos 6 estudios muestran beneficios como disminución del IMC o disminución de la CC. Estos 5 estudios suplementaron con 1,2-2g de AGPI omega-3 durante 6 meses. Por la contra, un estudio que suplementó con 4g durante 2 meses no encontró cambios significativos en peso, IMC ni CC. La corta duración de este último estudio en comparación con el resto de estudios podrían ser la causa de esta discrepancia.

En cuanto a la relación de AGPI omega-3 con IMC y CC, los resultados contradictorios son limitados y la mayoría de los estudios han informado efectos favorables de la suplementación con AGPI omega-3 sobre IMC y CC. Por lo que, la suplementación con AGPI omega-3 dietéticos podría ser una vía útil para la mejora de estos parámetros en mujeres con SOP. De todas formas, se necesitan más estudios sobre esta relación para establecer los parámetros dosis y tiempo de suplementación más oportunos para lograr efectos favorables.

5.5. Efectos de los AGPI omega 3 en contenido de grasa hepática.

La suplementación con alrededor de 4 g de AGPI omega-3 parece tener un efecto beneficioso sobre el contenido de grasa hepática logrando una notable reducción en mujeres con SOP, incluidas aquellas con esteatosis hepática. Los estudios que investigan los efectos de los AGPI omega-3 sobre el contenido de grasa hepática, particularmente en el SOP, son limitados y se necesitan más estudios para aclarar la posible eficacia con muestras más grandes.

5.6. Efectos de los AGPI omega 3 en la salud mental.

En cuanto a la mejora de la salud mental de mujeres con SOP la suplementación con AGPI omega-3 ha mostrado resultados prometedores en diferentes estudios. A través de esta suplementación se han observado mejoras en el Inventario de depresión de Beck, el cuestionario de salud general y la escala de ansiedad, estrés y depresión. Destacar que, de los estudios recogidos en esta revisión, todos los que evaluaron esta relación mostraron efectos favorables con suplementación de 1 a 3g de AGPI omega-3. No obstante, el número de estudios es limitado y en la mayoría de los casos de co suplementaban diferentes vitaminas por lo que sería necesaria la realización de más estudios sobre esta relación con suplementación exclusiva de AGPI omega 3 para conocer el alcance de esta relación.

5.7. Efectos de los AGPI omega 3 en la menstruación.

En cuanto a las posibles mejoras en la menstruación de las mujeres con SOP, la suplementación con omega-3 podría regular el ciclo menstrual. Estudios realizados muestran mejoras significativas en las menstruaciones de estas mujeres que son frecuentemente irregulares pasando a ser regulares con la suplementación. Estos hallazgos justifican estudios futuros con un período más prolongado de suplementación.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Teniendo en cuenta el trabajo realizado de revisión bibliográfica, no se ha podido realizar más síntesis sobre estos documentos ya que se ha centrado en extraer evidencia acerca de la relación estudiada, SOP y ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en mujeres, dentro del tiempo disponible. En cuanto al cribado de artículos y extracción de información se podría complementar y profundizar en ellos para obtener una evidencia más sólida y completa. Para ello, a continuación del cribado hecho en el programa Abstrakr se realizaría, en primer lugar, un *full text*, que consiste en extraer toda la información contenida en los artículos que hayan llegado hasta este punto, a través de un cuestionario. Este cuestionario se debe realizar a todos y cada uno de los artículos de forma individual, respondiendo, por ejemplo, a preguntas como ¿responde el artículo a la pregunta pico?, ¿la muestra es viable?, entre muchas otras. A continuación, se ha de realizar un cribado en la herramienta Ameasurement TOOL to Assess Systematic Reviews (AMSTAR). AMSTAR se utiliza para realizar un cribado o evaluación más detallada de los artículos. Por último, se pasaría el resultado por el sistema GRADE, que clasifica la calidad de la evidencia en alta, moderada, baja y muy baja según una serie de consideraciones.

En lo que respecta al tema, la relación entre SOP y los AGPI omega-3 en mujeres ha sido estudiada y recogida por gran cantidad de artículos, pero este tema es muy amplio y hay muchos parámetros a estudiar. En general sería preciso realizar más estudios en los que el rango de IMC esté acotado ya que se ha visto que el peso tiene gran relevancia en la evolución del síndrome y debido a los amplios rangos de IMC de muchos estudios, sus resultados con más difusos y disminuye su aplicabilidad. Por otro lado, algunos de los parámetros, como nivel de grasa hepática o regularidad de la menstruación, apenas son contemplados en los estudios, a pesar de que si que se estaban viendo resultados positivos por lo que sería muy interesante continuar y ampliar estas líneas de investigación.

7. Conclusiones

En los indicadores relacionados con la insulina y la glucosa se han observado efectos positivos con la suplementación de AGPI omega-3, pero estos son poco homogéneos y varían dependiendo del estudio, por lo que se necesita más investigación a este respecto. En cuanto a la dislipidemia, los resultados apuntan a la mejora de esta alteración a través de la suplementación durante 8 semanas o más, pero todavía están por esclarecer los mecanismos y efectos de los omega-3 sobre el metabolismo de lípidos. Paralelamente, la suplementación parece tener beneficios prometedores en los niveles de adiponectina de las mujeres con SOP, aunque el número de estudios es limitado por lo que son necesarias más investigaciones para esclarecerlo.

Por otro lado, se han encontrado efectos positivos de la suplementación con omega-3 en la CC y el IMC con lo cual esta podría ser una vía útil para la mejora de estos parámetros en mujeres con SOP. También se han observado efectos positivos sobre el contenido de grasa hepática y la salud mental en todos los estudios recogidos sobre esta relación. En cuanto a la menstruación, normalmente irregular en mujeres con SOP, se ha encontrado una tendencia a la regularización tras la suplementación con AGPI omega-3. Por último, destacar que no se encontraron efectos adversos en ninguno de los parámetros recogidos tras la suplementación con omega 3.

Es crucial seguir investigando esta relación con estudios bien diseñados y muestras representativas para poder definitivamente establecer un tratamiento del SOP a través de los AGPI omega 3.

8. Bibliografía

1. McEwen BJ. Can omega-3 polyunsaturated fatty acids improve metabolic profile in polycystic ovary syndrome (PCOS)? *Adv Integr Med* [internet]. 2017 [consultado: 18 de diciembre 2020];4(2):82-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aimed.2017.09.002>
2. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [internet]. 2017 [consultado: 17 de diciembre 2020];11:S429-32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
3. Porcaro G, Bizzarri M, Monastra G, Filati P, Unfer V. Strategies for the treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) women: The role of myo-inositol (MI) and d-chiro-inositol (DCI) between diet and therapy. *Polycystic Ovary Syndr PCOS Clin Asp Potential Complicat Diet Manag* [internet]. 2016 [consultado: 18 de diciembre 2020];3:1,19. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/310800112_Strategies_for_the_treatment_of_polycystic_ovary_syndrome_PCOS_women_The_role_of_myoinositol_MI_and_d-chiro-inositol_DCI_between_diet_and_therapy/stats
4. Lydic M, Juturu V. Dietary approaches and alternative therapies for polycystic ovary syndrome. *Curr Nutr Food Sci* [internet]. 2008 [consultado: 18 de diciembre 2020];4:265-281. Disponible en: <https://doi.org/10.2174/157340108786263711>
5. Liepa GU, Sengupta A, Karsies D. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and other androgen excess-related conditions: Can changes in dietary intake make a difference? *Nutr Clin Pract* [internet]. 2008 [consultado: 18 de diciembre 2020];23(1):63-71. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/011542650802300163>
6. Davis MB, Duvernoy CS. How to stay heart healthy in 2011: Considerations for the primary prevention of cardiovascular disease in women. *Womens Health* [internet]. 2011 [consultado: 19 de diciembre 2020];7(4):433-451. Disponible en: www.futuremedicine.com
7. Sadeghi F, Alavi-Naeini A, Mardanian F, Ghazvini MR, Mahaki B. Omega-3 and Vitamin E co-supplementation can improve antioxidant markers in obese/overweight women with polycystic ovary syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* [internet]. 2019 [consultado: 19 de diciembre 2020];1-7 Disponible en: <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000588>
8. Mansour A, Hosseini S, Larijani B, Mohajeri-Tehrani MR. Nutrients as novel therapeutic approaches for metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *EXCLI J* [internet]. 2016 [consultado: 19 de diciembre 2020];15:551-564. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2016-422>
9. Hajjshafiee M, Askari G, Iranj B, Ghiasvand R, Bellissimo N, Totosty De Zepetnek J, et al. The Effect of n-3 Polyunsaturated Fatty Acid Supplementation on Androgen Status in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Horm Metab Res* [internet]. 2016 [consultado: 19 de diciembre 2020];48:281-289. Disponible en: <http://dx.doi.org/1055/s-0042-105288>

10. Karakas SE, Perroud B, Kind T, Palazoglu M, Fiehn O. Changes in plasma metabolites and glucose homeostasis during omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in women with polycystic ovary syndrome. *BBA Clin* 5 [internet]. 2016 [consultado: 19 de diciembre 2020]:179-185. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbacli.2016.04.003>
11. Salek M, Clark CCT, Taghizadeh M, Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating pcos complications. *EXCLI J* [internet]. 2019 [consultado: 20 de diciembre 2020];18:558-575. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17179/excli2019-1534>
12. Oner G, Muderris II. Efficacy of omega-3 in the treatment of polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* [internet]. 2013 [consultado: 20 de diciembre 2020];33:289-291. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/01443615.2012.751365>
13. Nadjarzadeh A, Dehghani-Firouzabadi R, Daneshbodi H, Lotfi MH, Vaziri N, Mozaffari-Khosravi H. Effect of omega-3 supplementation on visfatin, adiponectin, and anthropometric indices in women with polycystic ovarian syndrome. *J Reprod Infertil* [internet]. 2015 [consultado: 20 de diciembre 2020];16(4):212-220. Disponible en: PMID: 27110520; PMCID: PMC4819211.
14. Monash University. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Monash University [internet]. 2018 [consultado 21 de diciembre 2020]:1-201. Disponible en: <https://www.endoweb.net/>
15. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Nutrients* [Internet]. 2019 [consultado: 21 de diciembre 2020];11(10):1-21. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85072577297&doi=10.3390%2fnu11102278&partnerID=40&md5=a7c0fbc34340baa367bf5e739b9878ab>
16. Trent M, Gordon CM. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [consultado: 21 de diciembre 2020];145(2):s211-s218. Disponible en: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85086884597&doi=10.1542%2fPIDS.2019-2056J&partnerID=40&md5=0cd242bce4b9877f4a46c5262390ba70>
17. Phelan N, Gibney J. What is the potential role of polyunsaturated fatty acids in controlling dyslipidemia in patients with polycystic ovary syndrome? *Clin Lipidol* [internet]. 2012 [consultado: 22 de diciembre 2020];7(1):5-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/clp.11.68>
18. Cussons AJ, Watts GF, Mori TA, Stuckey BGA. Omega-3 fatty acid supplementation decreases liver fat content in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial employing proton magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Endocrinol Metab* [internet]. 2009 [consultado: 22 de diciembre 2020];94(10):3842-3848. Disponible en: jcem.endojournals.org

19. 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* [internet]. 2012 [consultado: 23 de diciembre 2020];31(5):361-368. disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2012.10720443>
20. Sadeghi A, Djafarian K, Mohammadi H, Shab-Bidar S. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [internet]. 2016 [consultado: 23 de diciembre 2020]:1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2016.06.025>
21. Nasri K, Hantoushzadeh S, Aghadavod E, Taghizadeh M, Asemi Z. The Effects of Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Gene Expression Involved in the Insulin and Lipid Signaling Pathway in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res* [internet]. 2016 [consultado: 24 de diciembre 2020]:1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-122782>
22. Yang K, Zeng L, Bao T, Ge J. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [internet]. 2018 [consultado: 24 de diciembre 2020];16(27):1:13. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12958-018-0346-x>
23. Khoshkam F, Taghian F, Dehkordi KJ. Effect of eight weeks of supplementation of omega-3 supplementation and TRX training on visfatin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* [internet]. 2018 [consultado: 24 de diciembre 2020];21(9):58-70. Disponible en: <https://doi.org/10.22038/ijogi.2018.12136>
24. Ebrahimi FA, Samimi M, Foroozanfard F, Jamilian M, Akbari H, Rahmani E, et al. The Effects of Omega-3 Fatty Acids and Vitamin E Co-Supplementation on Indices of Insulin Resistance and Hormonal Parameters in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [internet]. 2016 [consultado: 25 de diciembre 2020]:1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-117773>
25. Mirmasoumi G, Fazilati M, Foroozanfard F, Vahedpoor Z, Mahmoodi S, Taghizadeh M, et al. The Effects of Flaxseed Oil Omega-3 Fatty Acids Supplementation on Metabolic Status of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* [internet]. 2017 [consultado: 26 de diciembre 2020]:1-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0043-119751>
26. Amini M, Bahmani F, Foroozanfard F, Vahedpoor Z, Ghaderi A, Taghizadeh M, et al. The effects of fish oil omega-3 fatty acid supplementation on mental health parameters and metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* [internet]. 2018 [consultado: 26 de diciembre 2020]: 1-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/0167482X.2018.1508282>
27. Kalgaonkar S, Almarino RU, Gurusinghe D, Garamendi EM, Buchan W, Kim K, et al. Differential effects of walnuts vs almonds on improving metabolic and endocrine parameters in PCOS. *Eur J Clin Nutr* [internet]. 2011 [consultado: 27 de diciembre 2020]; 65:386-393. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.266>

28. 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. *Metab Clin Exp* [internet]. 2011 [consultado: 27 de diciembre 2020]; 1711-1718. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.04.007>
29. Khani B, Mardanian F, Fesharaki SJ. Omega-3 supplementation effects on polycystic ovary syndrome symptoms and metabolic syndrome. *JRes Med* [internet]. 2017 [consultado: 27 de diciembre 2020]; 22:64. Disponible en: https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_644_16
30. Rahmani E, Samimi M, Ebrahimi FA, Foroozanfard F, Ahmadi S, Rahimi M, et al. The effects of omega-3 fatty acids and vitamin E co-supplementation on gene expression of lipoprotein(a) and oxidized low-density lipoprotein, lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in patients with polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* [internet]. 2016 [consultado: 28 de diciembre 2020]; 439(2017):247-255. Disponible: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2016.09.008>
31. Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil E, Domínguez-Brito L, Naranjo-Rodríguez C, Noriega-Verdugo D, Padilla-Samaniego M, et al. Supplementation with omega-3 fatty acids and plasma adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Diabetes Nutr* [internet]. 2018 [consultado: 28 de diciembre 2020]; 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.12.010>
32. 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* [internet]. 2012 [consultado: 29 de diciembre 2020]; 21(4):511-518. Disponible en: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017309/#:~:text=Omega%2D3%20fatty%20acids%20significantly,%3D0.003\)%20compared%20with%20placebo.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23017309/#:~:text=Omega%2D3%20fatty%20acids%20significantly,%3D0.003)%20compared%20with%20placebo.)
33. Tosatti JAG, Alves MT, Cândido AL, Reis FM, Araújo VE, Gomes KB. Influence of omega-3 fatty acid supplementation on inflammatory and oxidative stress markers in patients with Polycystic Ovary Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* [internet]. 2020 [consultado: 30 de diciembre 2020]; 17:1-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0007114520003207>
34. Jamilian M, Samimi M, Mirhosseini N, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Talaei R, et al. The influences of vitamin D and omega-3 co-supplementation on clinical, metabolic and genetic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord* [internet]. 2018 [consultado: 30 de diciembre 2020]; 238:32-38. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.027>
35. Jamilian M, Shojaei A, Samimi M, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Karamali M, et al. The effects of omega-3 and vitamin E co-supplementation on parameters of mental health and gene expression related to insulin and inflammation in subjects with polycystic ovary syndrome. *J Affect Disord* [internet]. 2018 [consultado: 2 de enero 2021]; 229:41-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.049>
36. Nadjarzadeh A, Firouzabadi RD, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Khosravi HM. The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial. *Int J Reprod Biomed* [internet]. 2013 [consultado: 2 de enero 2021]; 11(8):665-672. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24639805/>

