



ARTICULOS ORIGINALES

ORIGINAL PAPERS

ESTRÉS OXIDATIVO EN EL CLIMATERIO Y MENOPAUSIA Y CÁNCER GINECOLÓGICO

Resumen

El climaterio es la etapa de la mujer cuando ella pasa del estado de reproducción a la de no reproducción, ocurriendo la menopausia alrededor de los 51 años. El estrés oxidativo consiste en un desequilibrio entre la producción de oxígeno reactivo (oxígeno no apareado) y la capacidad del sistema biológico de detoxificar rápidamente los radicales libres o reparar el daño resultante. Se ha relacionado el envejecimiento y, dentro de esta etapa, al climaterio y la menopausia, con un estrés oxidativo -con incremento de radicales libres y especies reactivas de oxígeno-, al que se lo vincula con la sintomatología aguda (síntomas neurovegetativos) y crónica (síndrome metabólico, enfermedad cardiovascular, hipertensión, osteoporosis, cáncer) de esta etapa, y que a su vez es dependiente de la disminución de estrógenos. Revisamos en este artículo investigación reciente sobre la relación oxidación-degeneración neoplásica ginecológica en la mujer climaterica, señalando algunos avances sobre la importancia de los elementos antioxidantes naturales en la salud y prevención del cáncer, los cuales obtenemos en la dieta, quedando al momento en suspenso la real utilidad de los suplementos vitamínicos como agentes antioxidantes antitumorales.

Palabras clave: Climaterio, menopausia, estrés oxidativo, radicales libres, especies reactivas de oxígeno, cáncer.

José Pacheco¹

¹ Profesor Principal, Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú

Correspondencia:

Dr. José Pacheco Romero
jpachecoperu@yahoo.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:108-119.

Oxidative stress in menopause and gynecologic cancer

ABSTRACT

The climacteric is the phase when a woman passes from the reproductive stage to the non-reproductive, and menopause occurs at about age 51. Oxidative stress represents imbalance between production of reactive oxygen (unpaired oxygen) and the biologic system capacity to rapidly detoxify from free radicals or repair the resulting injury. Aging and the climacteric and menopause have been related to oxidative stress -including free radicals and reactive oxygen species increase- linked to acute (neurovegetative symptoms) and chronic (metabolic syndrome, cardiovascular disease, hypertension, osteoporosis, cancer) symptomatology of this woman's phase, also dependent from estrogen depletion. In this article we review recent research on gynecologic oxidation-neoplastic degeneration in the climacteric woman, emphasizing advances on the importance of natural antioxidants in health and

cancer prevention, antioxidants that we obtain in our diet, pending at this time the real usefulness of vitamin supplements as antitumor antioxidant agents.

Key words: Climacteric, menopause, oxidative stress, free radicals, reactive oxygen species, cancer

ESTRÉS OXIDATIVO EN EL CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

Los niveles fisiológicos de las especies reactivas de oxígeno (EROs) tienen rol regulador importante -por diversas vías de transducción de señal- en la foliculogénesis, maduración del ovocito, ciclo endometrial, luteólisis, implantación, embriogénesis, embarazo y menopausia. La generación persistente y elevada de EROs lleva a una al-

teración del potencial rédox, que a su vez causa estrés oxidativo⁽¹⁾, con disminución del potencial celular en la capacidad reductora de los pares rédox (reacciones reducción-oxidación de transferencia de electrones), responsable de su deterioro y envejecimiento cuando sobrepasa de manera descontrolada los límites que establecen los mecanismos antioxidantes.

Las células aeróbicas producen EROs como consecuencia del metabolismo celular normal, y un conjunto de sistemas antioxidantes están listos para mantener el balance rédox. Cuando el equilibrio rédox de la célula se altera por estímulos ambientales prooxidantes, tienen lu-



gar respuestas adaptativas al estrés redox, que puede resultar en activación de las proteínas antioxidantes y enzimas detoxificadoras. El advenimiento de tecnologías de microselección y proteómica ha avanzado nuestra comprensión de las baterías de genes activadas por la injuria oxidativa, pero ha puesto de manifiesto la complejidad de la regulación de los genes por factores ambientales ⁽²⁾.

Las hormonas sexuales tienen propiedades antioxidantes. La dificultad en estudiar el rol del estrés oxidativo en las mujeres ha sido en parte debida a la fluctuación de dichas hormonas endógenas durante el ciclo menstrual ⁽³⁾. La actividad antioxidante de los estrógenos, algunos fitoestrógenos y la restricción calórica en estudios experimentales podría ser atribuida a su capacidad de aumentar los niveles de estradiol, el cual es un antioxidante que actúa como un barrendero de especies reactivas de oxígeno ⁽⁴⁾. En el simposio sobre oxidación y antioxidación que publicamos en nuestra Revista, estamos observando como el estrés oxidativo está comprometido en los problemas metabólicos, cardiovasculares, hipertensión, metabolismo óseo y problemas degenerativos neurológicos y el cáncer, durante el envejecimiento de la mujer y la menopausia, y como mucho de ello se relaciona a la disminución de estrógenos en esta edad; queda por conocer cuál ocurre primero.

Uno de los aspectos que conocemos poco es el papel de ciertos microelementos en el mecanismo oxidación-antioxidación, como es el caso del selenio. El selenio ayuda a proteger contra la peroxidación durante el envejecimiento, como parte del sistema antioxidante glutatión

peroxidasa (GPx). El estatus de selenio, sin embargo, es generalmente bajo en personas mayores con ingesta baja de selenio, que viven en instituciones asistenciales y tienen ciertas enfermedades crónicas. Además, se ha observado una relación entre el estrógeno y el estado de selenio, pues el selenio en sangre y la actividad GPx coinciden con las fluctuaciones en estrógeno durante el ciclo menstrual. La disminución en estrógeno luego de la menopausia puede causar disminución en la cantidad de selenio y así acelerar el proceso de envejecimiento y el aumento del riesgo de contraer ciertas enfermedades. En un estudio con ingesta de selenio de 55 microg/día -mayor a la recomendada en la dieta- las mujeres posmenopáusicas tuvieron mayor actividad de GPx en sangre y hematíes que las mujeres premenopáusicas. Ello indicaría que el estatus de selenio en mujeres posmenopáusicas sanas no disminuye con la menopausia y que su capacidad antioxidante, medida por la actividad GPx, se puede mantener con la ingesta dietética de selenio mayor a la recomendada ⁽⁵⁾.

En los próximos párrafos trataremos de ver la relación que existe entre la oxidación y antioxidación y la aparición y comportamiento de tumoraciones benignas y malignas del tracto genital en mujeres posmenopáusicas.

OXIDACIÓN Y TUMORES GINECOLÓGICOS BENIGNOS

Un estudio complejo histológico y espectroscópico del tejido uterino muscular liso en muestras normales y neoplásicas de mujeres en edad reproductiva y en conejillos de indias con normo- e hiperestrogenemia demostró que, comparado con el miometrio

normal, el mioma uterino tiene una extensa vascularización periférica del nódulo miomatoso, con disminución del índice de resistencia, marcador de la actividad proliferativa del miocito en el nódulo. Usando espectroscopia se mostró que el mioma uterino se caracterizaba por la intensificación dependiente de estrógeno de los procesos de oxidación por radicales libres, que se correlacionó con el grado de cambios hormonales. La acumulación de radicales libres y de iones de hierro no ligados a ferritina en el tejido tumoral indica la intensificación de la actividad proliferativa de las células del mioma y es uno de los factores de riesgo del crecimiento neoplásico. La hiperestrogenemia, característica del desarrollo del mioma, es una de las razones para la activación del óxido nítrico que, en el estrés oxidativo, se transforma en peroxinitrito citotóxico, que contribuye a la intensificación del estrés oxidativo y la transformación maligna de los tejidos ⁽⁶⁾.

No hemos encontrado otros estudios relevantes sobre oxidación y tumores ginecológicos benignos. Mas, como cirujanos, los ginecólogos conocemos que la cirugía laparoscópica es generalmente mejor que la laparotomía. Ahora se conoce que durante la cirugía laparoscópica ocurre oxidación proteica e hiperoxidación lipídica, que felizmente desaparece después de la operación. Los radicales libres se generan posiblemente como resultado de un fenómeno de isquemia-reperusión inducida por el pneumoperitoneo y la eliminación del gas, con formación de productos proteicos de oxidación avanzada y malondialdehído ⁽⁷⁾.



OXIDACIÓN Y CÁNCER GINECOLÓGICO

Las especies reactivas de oxígeno y el estrés oxidativo parecen estar involucrados en el inicio y promoción de la carcinogénesis. Los oxidantes estimulan a los oncogenes y a sus productos asociados a activar el crecimiento celular. Mientras tanto, los antioxidantes de la célula protegen contra los efectos dañinos de las EROs. En concentraciones moderadas, las EROs son necesarias para un número de reacciones de protección, pues son mediadoras esenciales de la fagocitosis antimicrobiana, de reacciones de detoxificación llevadas a cabo por el complejo citocromo P-450 y de la apoptosis que elimina

las células cancerosas y otras células que amenazan la vida. El exceso de antioxidantes podría interferir peligrosamente con estas funciones protectoras, mientras que la depleción temporal de antioxidantes puede estimular los efectos de la apoptosis anticáncer. La ingesta de antioxidantes exógenos (vitaminas E, C, beta-caroteno y otras) podría proteger contra el cáncer y otras enfermedades degenerativas en personas con niveles altos de EROs innatos o adquiridos. Por otro lado, los antioxidantes en abundancia pudieran suprimir estas funciones protectoras, especialmente en personas con niveles bajos de EROs de manera innata (8) (tabla 1 y figuras 1 y 2).

La mieloperoxidasa (MPO) es una proteína catiónica presente en los gránulos azurofílicos primarios de los neutrófilos y monocitos, que produce una especie de oxígeno reactivo deletéreo, el ácido hipocloroso (HOCl), usando como sustrato peróxido de hidrógeno (H(2)O(2)) e iones de cloruro. Al medir en sangre los niveles de mieloperoxidasa y autoanticuerpos de la proteína modificada de peroxidación lipídica (LOOH-RSA) en 201 mujeres con cánceres ginecológicos, se ha encontrado niveles elevados de MPO y LOOH-RSA, comparados con 60 controles. Se ha propuesto que el estrés oxidativo y especialmente la mieloperoxidasa de los neutrófilos, monocitos/macrófagos y células asesinas naturales tienen rol en la promoción y progresión del cáncer (9). Esta misma MPO (formada por los neutrófilos) está involucrada en la formación de productos proteicos de oxidación avanzada y mediadores proinflamatorios de estrés oxidativo en pacientes con artritis reumatoide (10), así

Tabla 1. Beneficios y peligros de las especies reactivas de oxígeno y de los antioxidantes (8).

- El ser humano es heterogéneo en relación a los niveles de especies reactivas de oxígeno (EROs), así como a casi todas sus características.
• Las personas que generan demasiadas EROs tienen riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares, cataratas y otras enfermedades degenerativas, debido al daño oxidativo de los constituyentes celulares (ADN, proteínas, lípidos).
• Las personas con niveles bajos de EROs podrían estar en peligro de albergar una actividad pobre de reacciones protectoras muy importantes, como: a) la apoptosis, que elimina las células precancerosas, cancerosas, infectadas por virus y otras que amenazan la salud de las personas; b) la fagocitosis, que combate los microorganismos infecciosos; y, c) las reacciones de detoxificación que proveen los complejos citocromo P-450. Las EROs son los gatillos y mediadores esenciales para todas estas reacciones de protección. Consecuentemente, los niveles bajos de EROs limitan la actividad de estas reacciones.
• Los antioxidantes protegen a la gente con niveles altos de EROs, pero podrían ser perjudiciales en personas con niveles bajos de EROs, al disminuir aún más los mecanismos protectores dependientes de las EROs.
• El rastreo de los niveles de EROs en la población podría proveer una aplicación científicamente bien fundamentada y controlada de los antioxidantes y contribuiría a mejorar la salud del hombre.

Figura 1 (tomada de 8). (a) Las EROs generadas por monooxigenasas del microsoma tienen citocromo P450 como unión central. La oxidación es la manera de transformar las sustancias tóxicas hidrofóbicas, drogas, esteroides y otras, y eliminarlas. La cantidad excesiva de antioxidantes puede inhibir esta función protectora. (b) Las EROs generadas por los fagocitos matan los microorganismos infecciosos y las células cancerosas. Los antioxidantes en exceso pueden inhibir este mecanismo protector.

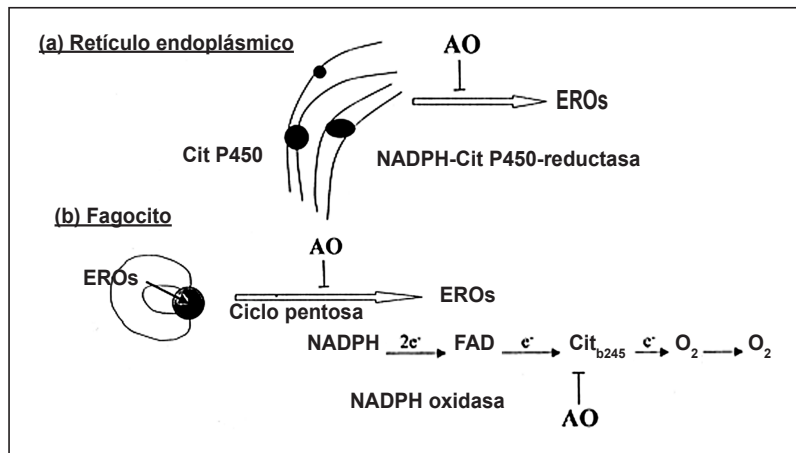
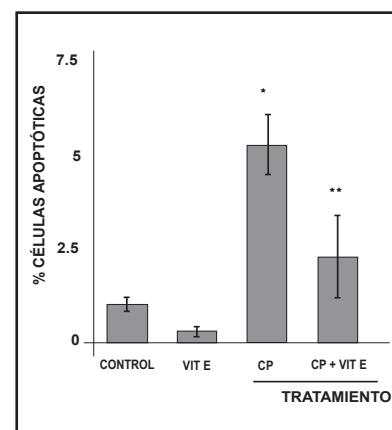


Figura 2 (tomada de 8). La vitamina E, antioxidante, inhibe la generación de EROs inducidas por cisplatino (CP) en las células cancerosas.





como intervendría en el inicio y mantenimiento de la insuficiencia cardíaca crónica, al contribuir en la disminución del reservorio intracelular de óxido nítrico⁽¹¹⁾. Y los anticuerpos anti-MPO pueden activar al MPO a generar un estrés oxidativo deletéreo al endotelio⁽¹²⁾. Observaremos en el resto de esta sección otros casos de participación de la MPO en la carcinogénesis.

El óxido nítrico ((.)ON) en altas concentraciones induce la apoptosis, por acción de proteínas S-nitrosantes, tales como la gliceraldehído-3-fosfato dehidrogenasa. El análisis de la literatura muestra que la falla en mantener concentraciones altas de (.)ON es común a todos los cánceres. En los cánceres cervical, gástrico, colorrectal, de mama y pulmón, la causa de esta falla es la expresión inadecuada de la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS), que resulta de la inhibición de la expresión de iNOS por TGF-beta1, a nivel de ARNm. En los gliomas y sarcomas ováricos, los niveles bajos de (.)ON son causados por la inhibición de iNOS por la N-clorotaurina producida por los neutrófilos infiltrantes. Y en los carcinomas de células escamosas de la piel, cáncer de ovario, linfomas, enfermedad de Hodgkin y cáncer de mama, las concentraciones bajas de (.)ON ocurren por la inhibición de iNOS por N-bromotaurina, producida por eosinófilos infiltrantes que expresan peroxidasa. Los anticuerpos inhibidores de la angiogénesis están siendo actualmente usados para tratar los cánceres; su modo de acción no es, como se pensaba antes, la disminución del oxígeno o de nutrientes en el tumor, sino que realmente disminuye la pérdida de (.)ON de los hematíes⁽¹³⁾.

CÁNCER DE MAMA

Por su mayor frecuencia en la mujer, y en nuestro país en Lima, primeramente haré un recuento de lo encontrado en la literatura sobre oxidación-antioxidación en el cáncer de mama. Se ha propuesto que el número de copias de ADN mitocondrial (ADNmt) por célula refleja las interacciones gen-ambiente entre factores hereditarios y exposiciones desconocidas que afectan los niveles de estrés oxidativo. El número de copias de ADNmt se podría asociar con el riesgo de cáncer de mama, quién sabe por un mecanismo de estrés oxidativo⁽¹⁴⁾.

Como todos conocemos por investigaciones aleatorias recientes, existe fuerte evidencia epidemiológica, experimental y clínica de que la etiología del cáncer de mama se relaciona a la exposición por largo tiempo del epitelio de la mama a las hormonas esteroides sexuales. Los estrógenos pueden estimular el desarrollo del cáncer de mama al incitar la proliferación celular, lo que aumenta el número de errores durante la replicación del ADN, así como causa daño del ADN por sus metabolitos genotóxicos producidos durante las reacciones de oxidación⁽¹⁵⁾. Esto es lo que aparentemente ocurrió con los estudios WHI⁽¹⁶⁾ y Millón de Mujeres⁽¹⁷⁾, en los que se observó leve aumento del riesgo de cáncer de mama con el uso de la terapia hormonal de reemplazo. Otra hipótesis relacionada es de la catalasa, una enzima omnipresente en sangre que cataliza la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno molecular, protegiendo así a las células del estrés oxidativo. Se ha observado que un polimorfismo

C/T en la región promotora del gen catalasa CAT (rs1001179) afecta la actividad de transcripción y los niveles de catalasa en los hematíes. El estrés oxidativo puede explicar el aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal de reemplazo (TH). En el estudio de Exposiciones y Cáncer de Mama en Nueva York Oeste, al examinar el genotipo CAT, la terapia hormonal y el riesgo de cáncer de mama en 616 mujeres posmenopáusicas, se encontró que el genotipo CAT solo no se asoció con el riesgo de cáncer de mama; pero, el uso en cualquier momento de TH se asoció con aumento del riesgo (OR 1,39; IC95% 1,11 a 1,75), especialmente en aquellas con variante del genotipo CT o TT CAT (OR 1,88; IC95% CI 1,29 a 2,75), más en que aquellas con CC (OR 1,15; IC95% 0,86 a 1,54). De manera similar, el riesgo asociado con 5 años de uso de TH o más fue mayor en aquellas con al menos una variante del alelo T (OR 2,32; IC95% 1,50 a 3,59). El aumento del riesgo se limitó a tumores con receptores de estrógeno. Los hallazgos sugieren que el genotipo CAT modifica el efecto del uso de TH sobre el riesgo de cáncer de mama y que la TH puede afectar dicho riesgo al producir estrés oxidativo⁽¹⁸⁾.

Con relación a manejo con antioxidantes, ciertas clases de vitaminas y nutrientes que se encuentran en frutas y vegetales han sido de interés particular en relación a la prevención del cáncer, dadas sus propiedades anticarcinogénicas potenciales. Así, estudios prospectivos han examinado la asociación de carotenoides y micronutrientes en sangre y el cáncer de mama; a la fecha, los estudios solo han



determinado la exposición en un momento único. Al analizar las mediciones de carotenoides, retinol y tocoferoles en sangre, primero las basales y luego de manera repetida, y su asociación con el riesgo de cáncer de mama posmenopáusico, el alfa

caroteno y el beta caroteno se han asociado inversamente con el cáncer de mama y el gamma tocoferol se asoció con mayor riesgo. Las asociaciones positivas observadas para licopeno y gamma tocoferol requerirán confirmación (Ver tabla 3)⁽¹⁹⁾.

Tabla 2. Concentraciones séricas basales y a los 1, 3 y 6 años de retinol, carotenoides y tocoferol, casos y controles, en la Iniciativa de Salud de las Mujeres (*Women's Health Initiative*)⁽¹⁹⁾.

	Año			
	0 ²	1	3	6
Retinol (µg/mL)				
Casos	0,61 ± 0,15 (190)	0,62 ± 0,16 (135)	0,61 ± 0,16 (95)	0,67 ± 0,18 (43)
Controles	0,60 ± 0,16 (5260)	0,60 ± 0,15 (3883)	0,60 ± 0,16 (3414)	0,63 ± 0,17 (3157)
α -Caroteno (µg/mL)				
Casos	0,075 ± 0,0523 (190)	0,076 ± 0,059 (135)	0,053 ± 0,071 (95)	0,060 ± 0,055 (43)
Controles	0,086 ± 0,083 (5260)	0,080 ± 0,075 (3882)	0,066 ± 0,070 (3414)	0,069 ± 0,069 (3156)
β -Caroteno (µg/mL)				
Casos	0,30 ± 0,29 (190)	0,29 ± 0,24 (135)	0,29 ± 0,31 (95)	0,28 ± 0,26 (43)
Controles	0,33 ± 0,33 (5260)	0,32 ± 0,30 (3882)	0,31 ± 0,34 (3414)	0,33 ± 0,37 (3156)
β -criptoxantina (µg/mL)				
Casos	0,10 ± 0,10 (190)	0,09 ± 0,07 (135)	0,10 ± 0,08 (95)	0,09 ± 0,074 (43)
Controles	0,10 ± 0,11 (5260)	0,10 ± 0,10 (3882)	0,11 ± 0,10 (3414)	0,12 ± 0,14 (3156)
Licopeno (µg/mL)				
Casos	0,42 ± 0,19 (190)	0,38 ± 0,19 (135)	0,35 ± 0,20 (95)	0,36 ± 0,21 (43)
Controles	0,41 ± 0,20 (5260)	0,39 ± 0,19 (3885)	0,37 ± 0,20 (3414)	0,37 ± 0,20 (3156)
Luteína + zeaxantina (µg/mL)				
Casos	0,22 ± 0,10 (190)	0,23 ± 0,10 (135)	0,20 ± 0,08 (95)	0,19 ± 0,09 (43)
Controles	0,22 ± 0,11 (5260)	0,22 ± 0,11 (3883)	0,21 ± 0,10 (3414)	0,20 ± 0,11 (3256)
α -Tocoferol (µg/mL)				
Casos	16,79 ± 7,38 (190)	17,14 ± 7,53 (135)	17,40 ± 8,00 (95)	18,99 ± 8,66 (43)
Controles	16,60 ± 7,72 (5260)	16,84 ± 7,74 (3883)	17,95 ± 8,25 (3414)	18,38 ± 8,32 (3157)
γ -Tocoferol (µg/mL)				
Casos	2,16 ± 1,28 (190)	1,78 ± 1,01 (135)	1,69 ± 0,96 (95)	1,51 ± 0,98 (43)
Controles	2,11 ± 1,43 (5260)	1,93 ± 1,40 (3882)	1,75 ± 1,32 (3414)	1,71 ± 1,27 (3157)

1 Todos los valores son medianas ± DE; n en paréntesis. Los casos incluyen cáncer de mama invasivo e *in situ*. Solo se incluye casos incidentales diagnosticados luego de extracción de sangre.

2 Basal.

3 P = 0,005.

4 P = 0,02.

Al examinar la asociación entre ciertas frutas, vegetales, carotenoides y vitamina A y el riesgo de neoplasia maligna de mama en 5 707 mujeres con cáncer de mama (2 363 premenopáusicas y 3 516 posmenopáusicas) comparadas con 6 389 controles (2 594 premenopáusicas y 3 516 posmenopáusicas) de Massachusetts, New Hampshire y Wisconsin, se halló que un consumo alto de carotenoides puede reducir el riesgo de cáncer de mama premenopáusico, pero no el posmenopáusico, particularmente entre las fumadoras⁽²⁰⁾. En contraste, entre las mujeres con ingesta baja de vegetales y frutas, el riesgo bajo de los genotipos CAT CC, NOS3 TT y MPO AA parecieron asociarse con riesgo incrementado de cáncer de mama. Estos resultados respaldan la hipótesis de que existen efectos conjuntos de los antioxidantes endógenos y exógenos⁽²¹⁾. También, al evaluar la asociación entre carotenoides y vitaminas C y E con el riesgo de cáncer de mama definido por estatus de receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), se ha encontrado que la ingesta de ciertos carotenoides podría asociarse de manera diferenciada con el riesgo de cáncer de mama -definido por RE y RP- en mujeres posmenopáusicas (tabla 4)⁽²²⁾. Tampoco se puede excluir un débil efecto protector entre beta caroteno y vitamina E de los alimentos y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas⁽²³⁾.



Tabla 3. Correlaciones entre α caroteno, β caroteno, luteína+zeaxantina y licopeno y sus asociaciones con cáncer de mama invasivo positivo a receptores de estrógenos y a receptores de progesterona, con ajuste mutuo, en el Estudio Observacional Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI)¹ (22).

Coeficiente de correlación ²					
	β caroteno	Luteína+zeaxantina	Licopeno	RR(IC95%),quintiles ³	p por tendencia
α caroteno	0,83	0,49	0,24	0,91 (0,71, 1,17)	0,31
β caroteno		0,67	0,31	0,88 (0,66, 1,18)	0,66
Luteína+zeaxantina			0,29	0,99 (0,79, 1,25)	0,99
Licopeno				0,89 (0,75, 10,5)	0,20

1 Riesgo relativo; límite de confianza

2 $p < 0,0001$ para todos

3 Ajustado para ingesta de energía, edad basal, etnicidad, nivel de educación, edad de menarquía, edad de menopausia, edad al primer embarazo a término, anticonceptivos orales, terapia hormonal posmenopáusica, IMC, actividad física, alcohol, ingesta de folato en la dieta, fumar, histerectomía, ooforectomía bilateral, historia de enfermedad benigna de mama, historia familiar de cáncer de mama y nutrientes.

Los telómeros mantienen la integridad y estabilidad del genoma y son susceptibles a daño oxidativo después del acortamiento del telómero a una longitud crítica. En un Estudio Proyecto de Cáncer de Mama en Long Island en 1 067 casos y 1 110 controles, sobre todo los niveles promedio de longitud del telómero (ratio T/S), 15-F(2t)-IsoP y 8-oxodG no fueron significativamente diferentes entre los casos y los controles. Solo en las mujeres premenopáusicas, ser portadoras de telómeros más cortos (Q3 y Q4), comparados con los más largos (Q1), se asoció con aumento significativo del riesgo de cáncer de mama. Los OR ajustados por edad e IC95% fueron 1,71 (1,10 a 2,67) y 1,61 (1,05 a 2,45). Los biomarcadores 5-F(2t)-IsoP y 8-oxodG no modificaron la asociación telómero-cáncer de mama. Se observó un aumento moderado del riesgo de cáncer de mama en mujeres con los telómeros más cortos (Q4) y menor ingesta en la dieta o en suplementos de beta caroteno, vitaminas C o E, aunque la prueba de tendencia mostró significancia estadística solo en el subgrupo de ingesta baja de vitamina E. Estos resultados representan la evidencia más fuerte a

la fecha de que el riesgo de cáncer de mama puede ser afectado por la longitud del telómero en las mujeres premenopáusicas o en las mujeres con ingesta baja de antioxidantes en la dieta o en suplementos antioxidantes (24).

Avanzando hacia el nivel de genes, las mutaciones del gen 1 (BRCA1) de susceptibilidad al cáncer de mama, un supresor tumoral, confiere aumento del riesgo de los cánceres de mama, ovario y próstata. Se ha encontrado que el BRCA1 aumenta la expresión de múltiples genes involucrados en la respuesta antioxidante citoprotectora, incluyendo a los de glutatión S-transferasa, oxidoreductasa y otros genes antioxidantes. Consistente con estos hallazgos, la sobreexpresión de BRCA1 confiere resistencia, mientras la deficiencia de BRCA1 confiere sensibilidad a diferentes agentes oxidantes (peróxido de hidrógeno y paraquat). Además, en el contexto de estrés oxidativo, BRCA1 modifica el balance redox celular a un mayor ratio de glutatión oxidado. Finalmente, el BRCA1 estimula la actividad de transcripción de la respuesta antioxidante y estimula la actividad de la respuesta

antioxidante del factor nuclear de transcripción derivado del eritroide-2 α similar 2. La capacidad del BRCA1 de estimular la respuesta antioxidante por transcripción dependiente de elemento y de proteger las células contra el estrés oxidativo es atenuado por la inhibición del factor nuclear derivado del eritroide 2 α similar 2. Ello sugiere una nueva función del BRCA1 de proteger las células contra el estrés oxidativo, consistente con el rol postulado del BRCA1 de ser un gen que cuida la integridad del genoma (25).

Evidencia experimental sugiere que el BRCA1 participa en la reparación del daño oxidativo del ADN. El selenio tiene propiedades anticáncer relacionadas a la protección contra el estrés oxidativo. Se ha encontrado que los niveles de 8-oxodG en el ADN de leucocitos son significativamente mayores en las portadoras de mutación del BRCA1. La deficiencia de BRCA1 contribuye a la acumulación de 8-oxodG en el ADN celular, que a su vez puede ser factor responsable del desarrollo de cáncer en mujeres con mutaciones. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en los portadores de mutación del BRCA1 puede reducirse en pacientes suplementados con selenio (26).

Finalizando el tema de cáncer de mama, el estrógeno transdérmico puede ser más efectivo que la forma oral, y los moduladores de los receptores de estrógenos específicos pueden maximizar los beneficios vasculares y reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo. Por ello, se debería determinar las variantes de receptores estrogénicos vasculares en la posmenopausia, en busca de polimorfismos genéticos (27).



CÁNCER DE CÉRVIX

Las EROs generadas durante la oxidación de aminos y catalizadas por la poliamina oxidasa (PAO) y diamina oxidasa (DAO) en las secreciones cervicales, pueden tener rol en la etiología del cáncer cervical. El aumento de la actividad enzimática precede los cambios citológicos y tiene parte en la etiología del cáncer cervical; las células que sufren cambios premalignos son normalmente escamosas en origen, mientras el moco es un producto del epitelio columnar. La mayor actividad enzimática en pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales que en los controles puede ser un reflejo de una mayor exposición a sustratos aminorados en el semen debido a tener múltiples parejas sexuales ⁽²⁸⁾.

El cuello uterino tiene la capacidad de producir óxido nítrico (ON). Los cambios citológicos del cuello sugestivos de infección del virus papilomahumano se acompañan de aumento en la liberación de ON en el cérvix uterino humano. No hay certidumbre sobre el significado de este hallazgo, pero en teoría, la liberación incrementada de ON podría modificar el resultado de la infección cervical ⁽²⁹⁾.

La dismutasa del superóxido de manganeso (DSOMn), la enzima antioxidante primaria en la mitocondria, protege las células del estrés oxidativo. Además, el polimorfismo DSOMn rs4880 se asocia con actividad enzimática. Al evaluar la interacción entre los genotipos DSOMn, el riesgo de carcinogénesis cervical y los efectos moduladores del estado nutricional antioxidante en la sangre (beta caroteno, licopeno, zeaxantina/luteí-

na, retinol, alfa tocoferol y gamma tocoferol), se ha encontrado que un mejor estado de micronutrientes antioxidantes puede disminuir el riesgo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y el cáncer cervical y modificar el efecto del polimorfismo de la DSOMn sobre el riesgo de la enfermedad ⁽³⁰⁾.

Se ha investigado la relación entre ingestas de nutrientes y alimentos selectos con el riesgo de cáncer cervical, en 239 casos con diagnóstico de carcinoma escamoso del cérvix, comparados con 979 con otros diagnósticos y sin neoplasia. Se encontró disminución en el riesgo de 40 a 60% en las mujeres que consumían fibra dietética, vitamina C, vitamina E, vitamina A, alfa caroteno, beta caroteno, luteína, folato e ingesta total de fruta y vegetales. Los hallazgos sugieren que una dieta rica en nutrientes basados en plantas pueden reducir el riesgo de cáncer cervical ⁽³¹⁾.

Asimismo, las mujeres con concentraciones suprafisiológicas de folato en sangre (>19,8 ng/

mL), que también tenían suficiente vitamina B12 en sangre (>200,6 pg/mL), mostraron 70% menos posibilidades de tener diagnóstico de NIC 2+ cuando se las comparó con mujeres con folato sanguíneo de <19,8 ng/mL y vitamina B12 en sangre <200,6 pg/mL ⁽³²⁾.

Un artículo reciente sobre cáncer de cuello uterino halló un aumento estadísticamente significativo de la peroxidación lipídica vis-a-vis con los estadios FIGO de cáncer de cérvix y los controles, mientras que el estatus antioxidante –determinado por glutatión reducido y superóxido dismutasa– disminuyó esta probabilidad. Las vitaminas A y E fueron significativamente menores en los casos de cáncer en comparación con el control. Por lo que, el aumento de la peroxidación lipídica y la reducción de antioxidantes pudieran ser marcadores predictivos y sugieren que los casos con cáncer de cuello uterino pudieran mejorar su peroxidación con suplementos nutritivos que mantengan un balance positivo de antioxidantes, y así demorar las recurrencias (tabla 4) ⁽³³⁾.

Tabla 4. Comparación de glutatión reducido (GR), peroxidación lipídica (POL), superóxido dismutasa (SOD), vitamina A y vitamina E entre controles y los cuatro estadios de cáncer de cuello uterino (media + desviación estándar) ⁽³³⁾.

Variable	Control (n = 40)	Estadio I (n = 12)	Estadio II (n = 29)	Estadio III (n = 43)	Estadio IV (n = 11)	Todos (n = 135)
GR	17,2+1,9	5,2+1,1	4,7+1,2	3,2+0,7	3,0+0,4	7,8+6,3
POL	2,7+0,5	4,0+0,7	4,8+1,4	5,9+1,1	6,3+0,7	4,6+1,7
SOD	5,0+0,8	2,8+0,5	1,6+0,4	1,2+0,4	0,6+0,1	2,5+1,8
Vit A	35,44+2,81	28,88+0,9	26,66+7,0	23,4+5,3	19,58+0,8	μg/L
Vit E	7,02+0,4	5,82+0,6	5,24+0,4	3,76+0,4	3,72+0,4	mg/L

CÁNCER DE ENDOMETRIO

En 80% de los casos de adenocarcinoma de endometrio tipo I existe una clara asociación con la hiperplasia endometrial, lo que es considerado factor clave en el espectro oncológico del endometrio. La pre-

sencia o ausencia de células atípicas determina el potencial oncológico. Las células atípicas en la hiperplasia endometrial inducen una reducción en la peroxidación lipídica, que permitiría la supervivencia y crecimiento de estas células. Esta posible disminución no parece ser mediada por au-



mento en la actividad de la catalasa endometrial ⁽³⁴⁾.

Al evaluar la relación entre la concentración de micronutrientes antioxidantes en sangre y el riesgo de cáncer endometrial, en comparación con mujeres control, se ha encontrado que las concentraciones medias de beta caroteno, licopeno, zeaxantina más luteína, retinol y gamma tocoferol fueron mucho menores en las pacientes con cáncer endometrial. Las mujeres en el tercil más alto de beta caroteno y licopeno tuvieron 0,12 veces y 0,15 veces menos riesgo, respectivamente, de tener cáncer endometrial, comparadas con las mujeres en el tercil más bajo. Así, los niveles de beta caroteno y licopeno en sangre estuvieron inversamente asociados con el riesgo de tener cáncer endometrial ⁽³⁵⁾.

CÁNCER DE OVARIO

Entre los cánceres ginecológicos, el cáncer de ovario es el que tiene la mayor mortalidad. Al momento, no existe técnica precisa para su diagnóstico precoz y se conoce poco sobre la progresión temprana de la enfermedad. El tejido normal del ovario exhibe una capa epitelial uniforme con colágeno altamente estructurado en el estroma, mientras que el tejido anormal tiene epitelio variado, con células grandes y cambios cuantitativos sustanciales en la estructura del colágeno. Las muestras de pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de ovario, por historia personal o familiar de cáncer, exhiben ratios de rédox celular muy variables y cambios en la estructura del colágeno, con tendencia a lo observado en el cáncer, lo que podría conducir a una mejor detección y otra visión del

cáncer de ovario, particularmente en las etapas tempranas de la enfermedad ⁽³⁶⁾.

Al determinarse los cambios en actividades de enzimas antioxidantes y otros parámetros de estrés oxidativo en biopsias de tejido de carcinoma epitelial ovárico, se ha hallado menores niveles de superóxido dismutasa y catalasa, mientras que la glutatión peroxidasa aumentó, en comparación a lo encontrado en el tejido no neoplásico. Los productos de oxidación malondialdehído y 8-oxo-dG están significativamente aumentados en el tejido del tumor, sugiriendo un cambio de los metabolismos oxidativos a un estado de prooxidación e inestabilidad potencial de los genes en las células ováricas malignas ⁽³⁷⁾.

Al evaluar la extensión del estrés oxidativo en pacientes con cáncer de mama u ovárico mediante el análisis de la magnitud de la oxidación y el compromiso de lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDLox) en 32 pacientes, se encontró aumento de las LDLox en comparación con las mujeres control. Ello respalda la idea de la contribución de estrés oxidativo en la carcinogénesis y el posible compromiso de la LDLox en el proceso de malignidad ⁽³⁸⁾.

Se ha comunicado que la pérdida de expresión de una proteína considerada crítica para la homeostasis de la vitamina A, la proteína 1 celular que se une a retinol (CRBP1), es un evento temprano en la carcinogénesis ovárica. La inmunohistoquímica ha mostrado la pérdida de expresión de CRBP1 en lesiones potencialmente preneoplásicas en ooforectomías profilácticas. La alteración de conversión de retinol a ácido

retinoico en células de cáncer ovárico y la disminución de la expresión proteica de CRBP1 en ooforectomías profilácticas respaldan la hipótesis de que la pérdida concomitante del metabolismo de la vitamina A y de la expresión de CRBP1 contribuyen a la oncogénesis ovárica ⁽³⁹⁾.

Las mujeres en el tercil más alto para beta caroteno tienen 0,12 veces el riesgo de tener cáncer de ovario que las del tercil más bajo. Las mujeres con tertiles más altos de licopeno, zeaxantina/luteína, retinol, alfa tocoferol y gamma tocoferol tienen el riesgo más bajo de portar un cáncer de ovario que las mujeres en los tertiles más bajos. Es decir, los micronutrientes -específicamente caroteno, licopeno, zeaxantina, luteína, retinol, alfa tocoferol y gamma tocoferol- pueden tener un papel en reducir el riesgo de cáncer de ovario ⁽⁴⁰⁾.

En otro aspecto, el factor apurínico endonucleasa 1/efector rédox 1 (Ape1/Ref-1 o Ape1) es una proteína esencial con dos funciones. Es una enzima reparadora de ADN al extirpar lesiones de la base del genoma y un factor de señalización de reducción-oxidación (rédox), que mantiene los factores de transcripción en un estado activo de reducción. Ape1 se sobreexpresa en el cáncer de ovario y potencialmente contribuye a la resistencia al tumor, por lo que pudiera servir como un blanco terapéutico ⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, la inmunización con células dendríticas maduras en líneas celulares tumorales oxidadas estimula una respuesta antitumor policlonal que reconoce al tumor autólogo, lo que sugiere una nueva estrategia inmunoterapéutica para la remisión del cáncer de ovario ⁽⁴²⁾.



ESTRÉS OXIDATIVO, ALIMENTACIÓN Y EJERCICIO

Finalizando, me gustaría hacer énfasis en el rol de la alimentación y el ejercicio en la mujer climatérica y menopáusica, con relación al estrés oxidativo.

Hemos observado en los párrafos anteriores la necesidad de una aceptable reserva de micronutrientes y vitaminas en sangre en la mujer y cómo ello incide en alguna forma a diferir el progreso de un cáncer ginecológico y, aún más, posiblemente en prevenirlo. Por otro lado, aunque las pruebas individuales sugieren alguna ventaja, no hay datos suficientes para corroborar la efectividad de cualquier terapia complementaria o alternativa en el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Las pruebas publicadas hasta la fecha generalmente son pequeñas, de corta duración y siguen métodos inadecuados. La estandarización de los productos biológicos es pobre, lo que dificulta la comparación directa. Casi la mitad de los estudios en una revisión sistemática son de mala calidad, debido a estas y otras deficiencias metodológicas.⁽⁴³⁾

Entre las recomendaciones actuales para mantener la salud en la mujer posmenopáusica, se señala la ingesta diaria de vitamina D es 800 a 1000 IU. Sin embargo, en mujeres mayores la administración anual por vía oral de dosis altas de colecalciferol (vitamina D3) ha resultado en un mayor riesgo de caídas y fracturas⁽⁴⁴⁾. La exposición a la luz del sol de las manos, brazos y cara por 10 a 15 minutos varias veces a la semana puede satisfacer el requerimiento corporal de vitamina D. La determinación de los niveles

de 25-hidroxivitamina D en sangre puede considerarse en mujeres con mucho riesgo de déficit de vitamina D, que incluye a mujeres mayores y mujeres con piel oscura⁽⁴⁵⁾.

En el Estudio Salud de las Mujeres (*Women's Health Study*), en 39 876 mujeres, entre los años 1992 y 2004, la investigación indicó que 600 UI de vitamina E tomadas dejando un día no produjo beneficios para eventos cardiovasculares mayores o cáncer, no afectó la mortalidad total ni disminuyó la mortalidad cardiovascular en mujeres sanas (46). Inclusive, hay estudios aleatorios que demuestran que no se ha encontrado evidencia de que los suplementos antioxidantes sean de utilidad para prevención primaria o secundaria, y que la vitamina A, el beta caroteno y la vitamina E pueden, mas bien, aumentar la mortalidad general⁽⁴⁷⁾.

Como ejemplo de las controversias sobre la suplementación con vitaminas, se encuentra un estudio caso-control en 725 mujeres portorriqueñas presentado al Congreso Anual 101 de la Asociación Americana para la Investigación del Cáncer (AACR), que señala que el empleo de multivitaminas se asoció con la disminución del riesgo del cáncer de mama⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, en la misma semana, un estudio observacional en 35 329 mujeres suecas encontró lo opuesto, es decir, que el empleo de multivitaminas se asocia con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (974 lo desarrollaron), con un RR de 1,19, IC95% 1,04 a 1,37⁽⁴⁹⁾. Esto recuerda a los autores los hallazgos similares del Ensayo de cohortes de Cáncer de Próstata, Pulmón, Colorrecto y Ovario (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian*

Cancer Screening Trial cohort), en el que se encontró, en un seguimiento de 1993 a 2003, aumento de 18% del cáncer de mama en las usuarias de las multivitaminas [RR 1,18; IC95% 0,95 a 1,48],⁽⁴⁸⁾.

Es bueno considerar también un artículo sobre un estudio doble ciego sobre la ingesta de ácido fólico antes de la concepción y luego los primeros tres meses del embarazo, con el fin de reducir el riesgo de recurrencia de defectos del tubo neural. Desde 1966 a 1967, 2 928 mujeres fueron aleatorizadas para recibir tabletas de ácido fólico de 0,2 mg o 5 mg a tomar diariamente. Para el año 2002, 210 mujeres habían fallecido y sus historias clínicas fueron cotejadas con el Registro Nacional de Servicios de Salud de Edinburgo, Inglaterra, para determinar las causas de muerte; 40 muertes fueron atribuidas a enfermedad cardiovascular, 112 a cáncer y 31 a cáncer de mama. En las mujeres aleatorizadas a dosis altas de ácido fólico, la mortalidad por cualquier causa fue una quinta parte mayor, y el riesgo de muertes atribuidas a cáncer de mama fue el doble⁽⁵⁰⁾. En el comentario final, los autores dicen que un estudio reciente señaló que ratas alimentadas con dietas deficientes en folatos tuvieron aumento de tumorigénesis mamaria comparadas con ratas alimentadas con ácido fólico suficiente, mientras que aquellas con dietas con dosis altas de folatos tuvieron niveles similares de tumorigénesis que las ratas deficientes en ácido fólico⁽⁵¹⁾. Los autores del estudio en mujeres de Edinburgo señalan que se requerirá más estudios sobre la materia, pues sus hallazgos pueden ser casuales.



Abordando ahora el tema del ejercicio, este siempre ha sido aconsejado en la mujer como una medida de prevención del cáncer. Un artículo se refiere a este tema desde el punto de vista mitocondrial, pues la evidencia reciente sugiere que la restricción calórica y específicamente el metabolismo de la glucosa reducida induce un metabolismo mitocondrial que extiende la vida en varios organismos modelos, como el *Saccharomyces cerevisiae*, *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* y posiblemente los ratones. Dicen los autores que, en conflicto con la teoría del envejecimiento por los radicales libres de Harman, estos efectos pueden deberse a mayor formación de especies reactivas de oxígeno (EROs) dentro de la mitocondria, lo que causa una respuesta adaptativa que culmina en un aumento de la resistencia al estrés, que se asume es la causa final de una reducción del estrés oxidativo a largo tiempo. Este tipo de respuesta retrógrada ha sido denominada hormesis mitocondrial o mitohormesis, y podría ser aplicable a los efectos promotores de salud del ejercicio físico en el ser humano e, hipotéticamente, a la señal alterada insulina/IGF-1 en los organismos modelos. Consistente con ello, la abolición de esta señal de EROs mitocondrial por los antioxidantes afecta la extensión de vida y las capacidades promotoras de salud de restricción de la glucosa y el ejercicio físico, respectivamente. Es decir, las EROs son moléculas de señal esenciales para promover la salud y la longevidad. Por ello, el concepto de mitohormesis provee un denominador común

para los efectos fisiológicos del ejercicio físico, la ingesta calórica reducida, restricción de la glucosa y posiblemente otros⁽⁵²⁾.

En otra investigación, la suplementación con antioxidantes –un complejo de vitaminas y minerales, con énfasis en las vitaminas C (2000 mg), E (800 IU), A (3000 IU) y selenio (200 ug), además de una combinación vitaminas-minerales y ácidos grasos n-3, aumentó el estado antioxidante y atenuó en alguna forma, pero no previno, el aumento significativo de ácidos grasos n-3 luego del ejercicio⁽⁵³⁾. Un estudio determinó que el ejercicio de entrenamiento de cadetes redujo la concentración de lactato en sangre, mejoró la actividad enzimática antioxidante y protegió al organismo contra el estrés oxidativo (peroxidación lipídica y daño del ADN)⁽⁵⁴⁾. Y, con relación al estrés oxidativo, los hombres y mujeres muestran respuestas similares al ejercicio con el mismo tipo de esfuerzo, a pesar de las diferencias en sus características físicas⁽⁵⁵⁾.

Concluyendo, los antioxidantes naturales y el ejercicio son esenciales para la vida y salud de la mujer climática. Los antioxidantes los obtendrá de la ingesta de verduras y frutas y otros alimentos que los contengan. Pero, la suplementación con vitaminas no ha demostrado hasta el momento prevenir el cáncer ni disminuir la mortalidad en la mujer. Esperamos que el futuro nos dé más luces sobre estos aspectos, con estudios aleatorios grandes, como algunos pocos que hemos podido revisar en el presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agarwal A, Gupta S, Sekhon L, Shah R. Rédox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxid Rédox Signal*. 2008 Aug;10(8):1375-403.
2. Mathers J, Fraser JA, McMahon M, Saunders RD, Hayes JD, McLellan LI. Antioxidant and cytoprotective responses to rédox stress. *Biochem Soc Symp*. 2004;(71):157-76.
3. Wactawski-Wende J, Schisterman EF, Hovey KM, Howards PP, Browne RW, Hediger M, Liu A, Trevisan M; BioCycle Study Group. BioCycle study: design of the longitudinal study of the oxidative stress and hormone variation during the menstrual cycle. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009 Mar;23(2):171-84.
4. Hamden K, Carreau S, Ayadi F, Masmoudi H, El Feki A. Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepato-toxicity in aged rats. *Biomed Environ Sci*. 2009 Oct;22(5):381-7.
5. Ha EJ, Smith AM. Selenium-dependent glutathione peroxidase activity is increased in healthy post-menopausal women. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Oct;131(1):90-5.
6. Païlodze MV, Sanikidze TV. [Oxidative metabolism of uterine smooth muscular tissue in norm and neoplastic growth (clinical and experimental studies)]. *Morfologija*. 2005;127(3):55-8.
7. Zhang GL, Wen WQ, Xing FQ. [Effect of enucleation of hystero myoma by laparoscopic surgery on protein oxidation and lipid hyperoxidation]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2005 Jan 19;85(3):177-80.
8. Salganik RI. The benefits and hazards of antioxidants: controlling apoptosis and other protective mechanisms in cancer patients and the human population. *J Am Coll Nutr*. 2001 Oct;20(5 Suppl):464S-472S; discussion 473S-475S.
9. Song M, Santanam N. Increased myeloperoxidase and lipid peroxide-modified protein in gynecological malignancies. *Antioxid Rédox Signal*. 2001;3(6):1139-46.
10. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kilic E, Ates F, Karakukcu C, Ustidal M. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation



- in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct.* 2006 Jul-Aug;24(4):307-11.
11. La Rocca G, Di Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S, Loria T, Martorana A, Di Gangi C, Colombo M, Sansone F, Patanè F, Farina F, Rinaldi M, Cappello F, Giannuzzi P, Zummo G. Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol.* 2009 May;104(3):307-20.
 12. Guilpain P, Servetaz A, Batteux F, Guillemin L, Mouthon L. Natural and disease associated anti-myeloperoxidase (MPO) autoantibodies. *Autoimmun Rev.* 2008 Jun;7(6):421-5. Epub 2008 Apr 10.
 13. Heller A. Apoptosis-inducing high (.)NO concentrations are not sustained either in nascent or in developed cancers. *ChemMedChem.* 2008 Oct;3(10):1493-9.
 14. Shen J, Platek M, Mahasneh A, Ambrosone CB, Zhao H. Mitochondrial copy number and risk of breast cancer: a pilot study. *Mitochondrion.* 2010 Jan;10(1):62-8.
 15. Gadducci A, Biglia N, Sismondi P, Genazzani AR. Breast cancer and sex steroids: critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecol Endocrinol.* 2005 Jun;20(6):343-60.
 16. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2002;288;3:321-33.
 17. Gray S. Breast cancer and hormone-replacement therapy: the Million Women Study. *Lancet.* 2003;362(9392):1332.
 18. Quick SK, Shields PG, Nie J, Platek ME, McCann SE, Hutson AD, Trevisan M, Vito D, Modali R, Lehman TA, Seddon M, Edge SB, Marian C, Muti P, Freudenheim JL. Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 May;17(5):1082-7.
 19. Kabat GC, Kim M, Adams-Campbell LL, Caan BJ, Chlebowski RT, Neuhouser ML, Shikany JM, Rohan TE; WHI Investigators. Colaboradores (55). Longitudinal study of serum carotenoid, retinol, and tocopherol concentrations in relation to breast cancer risk among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):162-9.
 20. Mignone LI, Giovannucci E, Newcomb PA, Titus-Ernstoff L, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Willett WC, Egan KM. Dietary carotenoids and the risk of invasive breast cancer. *Int J Cancer.* 2009 Jun 15;124(12):2929-37.
 21. Li Y, Ambrosone CB, McCullough MJ, Ahn J, Stevens VL, Thun MJ, Hong CC. Oxidative stress-related genotypes, fruit and vegetable consumption and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2009 May;30(5):777-84.
 22. Cui Y, Shikany JM, Liu S, Shagufra Y, Rohan TE. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1009-18.
 23. Nagel G, Linseisen J, van Gils CH, Peeters PH, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Romieu I, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Feb;119(3):753-65.
 24. Shen J, Gammon MD, Terry MB, Wang Q, Bradshaw P, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Telomere length, oxidative damage, antioxidants and breast cancer risk. *Int J Cancer.* 2009 Apr 1;124(7):1637-43.
 25. Bae I, Fan S, Meng Q, Rih JK, Kim HJ, Kang HJ, Xu J, Goldberg ID, Jaiswal AK, Rosen EM. BRCA1 induces antioxidant gene expression and resistance to oxidative stress. *Cancer Res.* 2004 Nov 1;64(21):7893-909.
 26. Dziaman T, Huzarski T, Gackowski D, Rozalski R, Siomek A, Szpila A, Guz J, Lubinski J, Wasowicz W, Roszkowski K, Olinski R. Selenium supplementation reduced oxidative DNA damage in adnexectomized BRCA1 mutations carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Nov;18(11):2923-8. Epub 2009 Oct 20.
 27. Qiao X, McConnell KR, Khalil RA: Sex steroids and vascular responses in hypertension and aging. *Gend Med.* 2008; 5:S46-S64.
 28. Rogers MS, Yim SF, Li KC, Wang CC, Arumanayagam M. Cervical intraepithelial neoplasia is associated with increased polyamine oxidase and diamine oxidase concentrations in cervical mucus. *Gynecol Oncol.* 2002 Mar;84(3):383-7.
 29. Rahkola P, Mikkola TS, Nieminen P, Ylikorkala O, Vaisanen-Tommiska M. Abnormal cervical cytology is associated with increased nitric oxide release in the uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):417-21.
 30. Tong SY, Lee JM, Song ES, Lee KB, Kim MK, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Kwon YI. Functional polymorphism in manganese superoxide dismutase and antioxidant status: their interactions on the risk of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Nov;115(2):272-6.
 31. Ghosh C, Baker JA, Moysich KB, Rivera R, Brasure JR, McCann SE. Dietary intakes of selected nutrients and food groups and risk of cervical cancer. *Nutr Cancer.* 2008;60(3):331-41.
 32. Piyathilake CJ, Macaluso M, Alvarez RD, Bell WC, Heimbarger DC, Partridge EE. Lower risk of cervical intraepithelial neoplasia in women with high plasma folate and sufficient vitamin B12 in the post-folic acid fortification era. *Cancer Prev Res (Phila Pa).* 2009 Jul;2(7):658-64.
 33. Srivastava S, Natu SM, Gupta A, Pal KA, Singh U, Agarwal GG, Singh U, Goel MM, Srivastava AN. Lipid peroxidation and antioxidants in different stages of cervical cancer: Prognostic significance. *Indian J Cancer.* 2009 Oct-Dec;46(4):297-302.
 34. Gómez-Zubeldia MA, Bazo AP, Gabarre JJ, Nogales AG, Palomino JC. Oxidative stress in endometrial hyperplasia. *Menopause.* 2008 Mar-Apr;15(2):363-8.
 35. Jeong NH, Song ES, Lee JM, Lee KB, Kim MK, Yun YM, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Hur SY, Kwon YI. Preoperative levels of plasma micronutrients are related to endometrial cancer risk. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):434-9. Comentario en: *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):371-2.
 36. Kirkpatrick ND, Brewer MA, Utzinger U. Endogenous optical biomarkers of ovarian cancer evaluated with multiphoton microscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Oct;16(10):2048-57.



37. Sanchez M, Torres JV, Tormos C, Iradi A, Muñoz P, Espinosa O, Salvador A, Rodriguez-Delgado J, Fandos M, Sáez GT. Impairment of antioxidant enzymes, lipid peroxidation and 8-oxo-2'-deoxyguanosine in advanced epithelial ovarian carcinoma of a Spanish community. *Cancer Lett.* 2006 Feb 20;233(1):28-35.
38. Delimaris I, Faviou E, Antonakos G, Stathopoulou E, Zachari A, Dionyssiou-Asteriou A. Oxidized LDL, serum oxidizability and serum lipid levels in patients with breast or ovarian cancer. *Clin Biochem.* 2007 Oct;40(15):1129-34.
39. Williams SJ, Cvetkovic D, Hamilton TC. Vitamin A metabolism is impaired in human ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2009 Mar;112(3):637-45.
40. Jeong NH, Song ES, Lee JM, Lee KB, Kim MK, Cheon JE, Lee JK, Son SK, Lee JP, Kim JH, Hur SY, Kwon YI. Plasma carotenoids, retinol and tocopherol levels and the risk of ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(4):457-62.
41. Fishel ML, He Y, Reed AM, Chin-Sinex H, Hutchins GD, Mendonca MS, Kelley MR. Knockdown of the DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 blocks ovarian cancer cell and tumor growth. *DNA Repair (Amst).* 2008 Feb 1;7(2):177-86.
42. Chiang CL, Ledermann JA, Aitkens E, Benjamin E, Katz DR, Chain BM. Oxidation of ovarian epithelial cancer cells by hypochlorous acid enhances immunogenicity and stimulates T cells that recognize autologous primary tumor. *Clin Cancer Res.* 2008 Aug 1;14(15):4898-907.
43. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Terapias complementarias y alternativas para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Revisión sistemática de la evidencia. *Rev Climaterio.* 2009;12(68):43-71.
44. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;303(18):1815-22. Fé de erratas en: *JAMA.* 2010;303(23):2357. Comentario en: *JAMA.* 2010;303(18):1861-2.
45. Rao SS, Singh M, Parkar M, Sugumaran R. Information from your family doctor. Menopause: what you should know. *Am Fam Physician.* 2008;78(5):593-4.
46. Lee I-M, Cook NR, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JAE, Hennekens CH, Buring JE. Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer. The Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:56-65.
47. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD007176.
48. Mucahy N. Multivitamin use and breast cancer: protective or harmful? *Medscape Ob/Gyn & Women's Health.* Publicado el 27 de abril de 2010. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/720853>. Obtenido el 30 de junio de 2010.
49. Larsson SC, Akesson A, Bergkvist L, Wolk A. Multivitamin use and breast cancer incidence in a prospective cohort of Swedish women. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1268-72.
50. Charles D, Ness AR, Campbell D, Smith GD, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ.* 2004;329:1375-6.
51. Kotsopolous J, Kyoung-Jin S, Martin R, Choi M, Renlund R, McKerlie C, et al. Dietary folate deficiency suppresses N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Carcinogenesis.* 2003;24: 937-44.
52. Ristow M, Zarse K. How increased oxidative stress promotes longevity and metabolic health: The concept of mitochondrial hormesis (mitohormesis). *Exp Gerontol.* 2010 Jun;45(6):410-8. Epub 2010 Mar 27.
53. McAnulty SR, Nieman DC, Fox-Rabinovich M, Duran V, McAnulty LS, Henson DA, Jin F, Landram MJ. Effect of n-3 fatty acids and antioxidants on oxidative stress after exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Feb 13. [Epub antes de la impresión].
54. Kim KS, Paik IY, Woo JH, Kang BY. The effect of training type on oxidative DNA damage and antioxidant capacity during three-dimensional space exercise. *Med Princ Pract.* 2010;19(2):133-41.
55. Pepe H, Balci SS, Revan S, Akalin PP, Kurtoğlu F. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes. *Gend Med.* 2009 Dec;6(4):587-95.