

Factores de Riesgo de Leiomiomas Uterinos: Obesidad y Dieta.

Risk Factors for Uterine Leiomyomas: Obesity and Diet.



Trabajo de Fin de Grado

CLAUDIA NARANJO DOMÍNGUEZ

Tutorizado por Aixa Celina Rodríguez Bello y Ana Lancha Bernal

Grado en Biología

Julio 2019

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
INTRODUCCIÓN	1
Definición y características de los leiomiomas uterinos	1
Localización de los leiomiomas en la cavidad uterina	1
Origen y progresión del leiomioma	2
Leiomiomas y su relación con las hormonas	4
Prevalencia, incidencia y síntomas	6
Tratamientos	6
Factores de riesgo	7
OBJETIVOS	6
FACTORES DE RIESGO Y LEIOMIOMAS	7
Edad	7
Raza	7
Antecedentes y genética	7
Estrés	8
Tabaco	8
Disruptores endocrinos	8
Número de partos	9
OBESIDAD Y LEIOMIOMAS	14
Obesidad: definición, origen y prevalencia	14
Síndrome metabólico	16
Efecto de la obesidad y SM en los leiomiomas	17
DIETA Y LEIOMIOMAS	23
Carne roja y carne procesada	23
Pescado	24
Fruta y verdura	24
Productos lácteos	25
Vitamina A	25
Carotenoides	26
Soja	26
Café y alcohol	26
Vitamina D	27

CONCLUSIONES.....	28
CONCLUSIONS	28
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN

Los leiomiomas uterinos son los tumores ginecológicos más frecuentes a lo largo del periodo reproductivo de la mujer. Se pueden desarrollar en distintas localizaciones dentro de la cavidad uterina, siendo considerados benignos, de carácter monoclonal y dependientes del estrógeno y la progesterona. Factores como la edad, el número de partos o la raza son elementos importantes dentro del desarrollo de esta patología. En general, los factores de riesgo están asociados a un aumento de niveles de hormonas gonadales. En este sentido la obesidad, problema de salud pública a nivel mundial actualmente, se postula como uno de los factores más significativos. A la obesidad se le asocia directamente la influencia de la dieta, siendo ambos factores capaces de alterar el metabolismo de las hormonas gonadales mediante un incremento de la aromatasa o una reducción de SHBG (por el acrónimo de globulina fijadora de hormonas sexuales en inglés).

ABSTRACT

Uterine leiomyomas are the most abundant gynecological tumors throughout a woman's reproductive period. They can develop in different locations within the uterine cavity, being considered benign, monoclonal and dependent on estrogen and progesterone. Factors such as age, parity or race are important elements in the development of this pathology. In general, risk factors are associated with increased levels of gonadal hormones. In this sense, obesity, a global public health problem, is currently one of the most significant factors. Obesity is directly associated with the influence of diet, both factors capable of altering the metabolism of the gonadal hormones by the means of an increase in aromatase or a reduction of SHBG (sex hormone binding globulin).



Introducción

INTRODUCCIÓN

Definición y características de los leiomiomas uterinos

Los leiomiomas uterinos son también conocidos como fibromas o miomas, aunque leiomioma es el nombre que mejor los define, ya que hace referencia a su naturaleza y a su origen (del griego *leio*, liso; *myo*, músculo; y *oma*, tumor) (Blake, 2007). Los leiomiomas uterinos están considerados como tumores benignos de carácter monoclonal (Walker, 2005) y dependientes de las hormonas sexuales; presentan una forma redondeada y pueden mostrar diferentes tamaños (Kawaguchi *et al.*, 1989; Stewart *et al.*, 1994; Parker, 2007; Sparic *et al.*, 2016). Se originan a partir de la transformación de una célula del músculo liso del miometrio caracterizándose, histológicamente, por una disposición arremolinada de las fibras musculares y cantidades variables de matriz extracelular (ME), que puede suponer el 50% más de matriz que el miometrio sano (Kawaguchi *et al.*, 1989; Stewart *et al.*, 1994; Parker, 2007; Protic *et al.*, 2016). Además, las fibras de colágeno, proteoglicano y fibronectina que componen ME presentan una orientación anormal y desorganizada (Kawaguchi *et al.*, 1989; Stewart *et al.*, 1994; Parker, 2007). Recubriendo el tumor aparece una especie de pseudocápsula constituida por una mayor cantidad de fibras de colágeno y vasos sanguíneos, los cuales se encargan tanto de nutrir al tumor como de servir como anclaje a los tejidos circundantes del útero (Tinelli *et al.*, 2009; Sparic *et al.*, 2016).

Localización de los leiomiomas en la cavidad uterina

Los leiomiomas se localizan a lo largo de la cavidad uterina, recibiendo distintos nombres en función de su disposición (Figura 1):

- Intramural: aparecen dentro de las paredes del miometrio.
- Subseroso: se proyectan hacia la capa externa del útero.
- Submucoso: se desarrollan hacia la capa interna de la cavidad uterina.

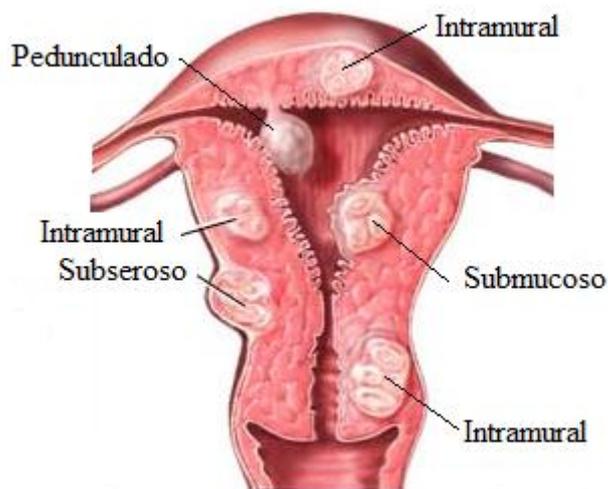


Figura 1. Localización de los leiomiomas. Tomada de clinicadam.com (2018)

Origen y progresión del leiomioma

Teniendo en cuenta su carácter monoclonal, podemos decir que cada leiomioma se origina de manera independiente (Hashimoto *et al.*, 1995; Zhang *et al.*, 2006). Recientemente se ha localizado en el miometrio una población celular que presenta propiedades características de células madre, la cual se ha relacionado con el desarrollo de leiomiomas (Gargett, 2007; Teixeira *et al.*, 2008; Holdsworth-Crason *et al.*, 2014). Todo indica que una serie de factores, como las modificaciones epigenéticas inducidas por factores ambientales o una exposición a hormonas ováricas (Reis *et al.*, 2016) (Figura 2), hacen que estas células madre sufran una alteración en su patrón de expresión y en sus funciones. Esto daría lugar a una alta proliferación celular, responsable del desarrollo del tumor (Gargett, 2007; Teixeira *et al.*, 2008; Holdsworth-Crason *et al.*, 2014).

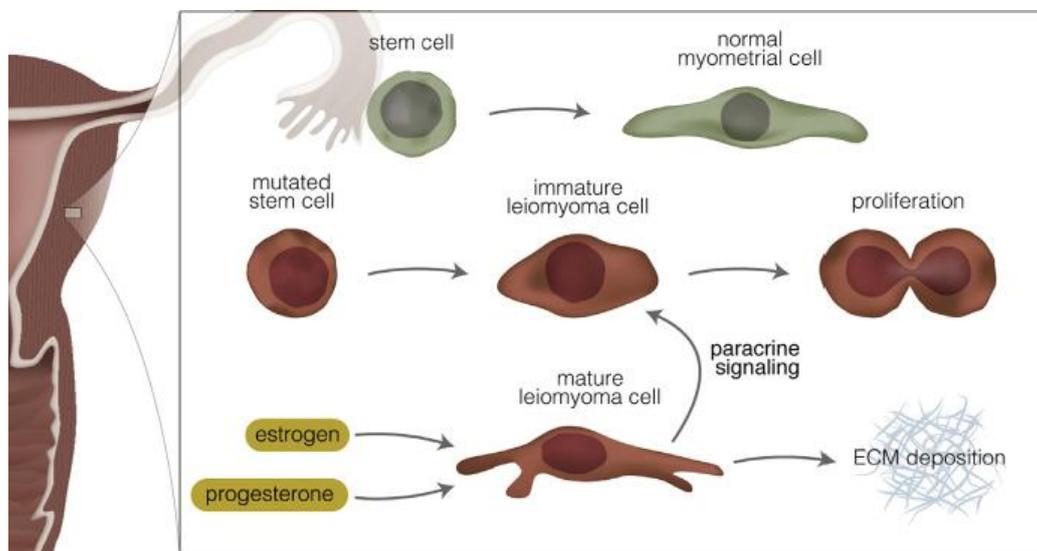


Figura 2. Acción de las hormonas ováricas en la patogénesis de los leiomiomas. Tomado de Reis *et al.*, 2015.

Recientemente, Santamaría *et al.* (2018) también han propuesto la formación de leiomiomas a partir de la transformación de células madre del miometrio (Figura 3).

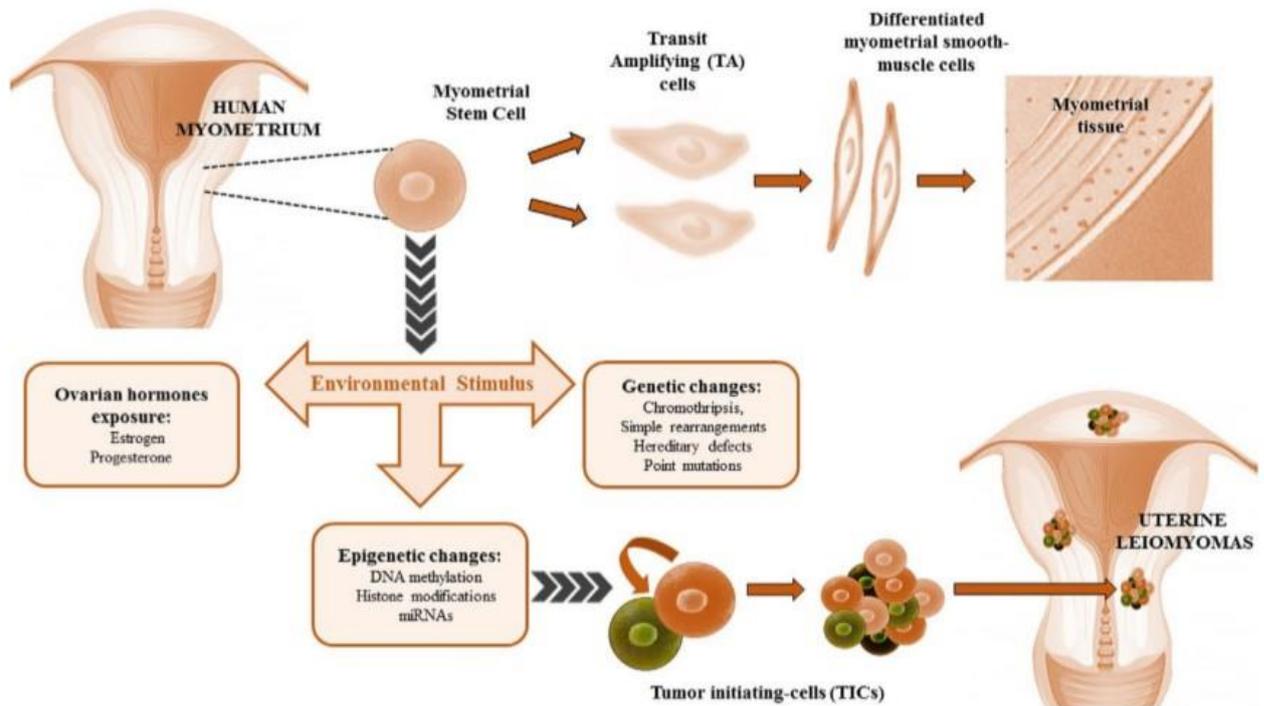


Figura 3. Origen y progresión de los leiomiomas uterinos. En la parte superior podemos ver el desarrollo normal de las células madre, en cambio, en la zona inferior, podemos observar como la inducción por los distintos factores del entorno, incluida la exposición a hormonas ováricas, da lugar a la formación de la población celular del leiomioma. Tomado de Santamaría *et al.*, 2018.

Por otro lado, independientemente de la presencia de alteraciones genéticas que favorezcan o predispongan al desarrollo del leiomioma, Islam *et al.* (2018) propusieron que una respuesta inflamatoria anormal en el tejido miométrico podría ser una de las posibles causas de la aparición de leiomiomas (Figura 4).

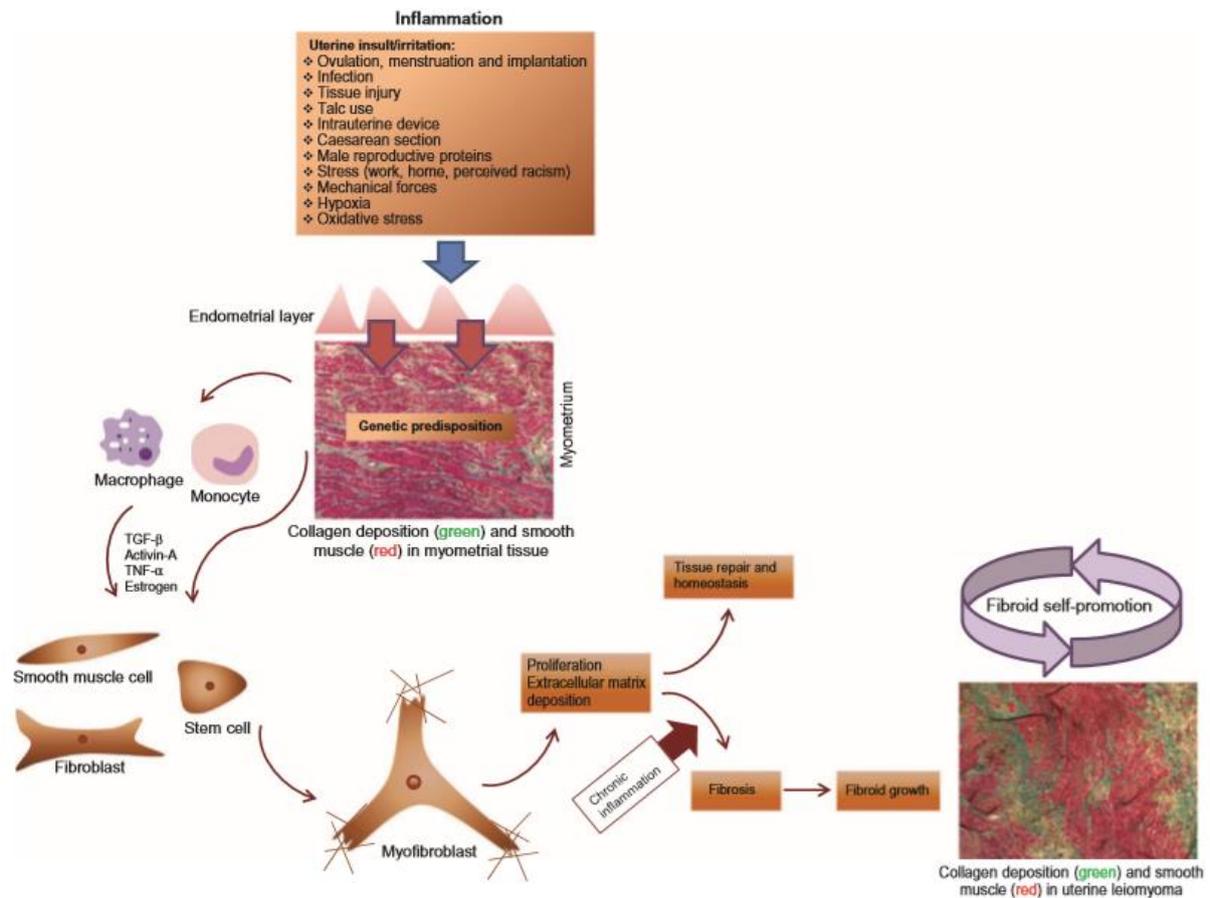


Figura 4. El inicio de la fibrosis comienza por una inflamación, la cual estimula la síntesis de factores de crecimiento, citocinas y hormonas esteroideas. Ello contribuye a la diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, encargados de producir los componentes de ME. Estas células se vuelven resistentes a ser eliminadas por apoptosis, por lo que acaban produciendo mayores cantidades de ME y promoviendo su propio crecimiento. Tomado de Islam *et al.*, 2018.

Leiomiomas y su relación con las hormonas

Debido a la alta abundancia en el desarrollo de miomas durante la edad reproductiva, se considera que este tipo de tumores depende de estrógenos y de la progesterona. Las acciones de estas hormonas ya han sido corroboradas por numerosos estudios *in vitro* en donde las células del leiomioma experimentan un crecimiento proliferativo al estar expuestas a ellas en situaciones hipoestrogénicas (Manta *et al.*, 2016; Stewart *et al.*, 2017). Sin embargo, es conveniente analizar no solo las concentraciones de las hormonas sexuales sino también el número de sus receptores, ya que diversos informes han demostrado que tanto los receptores de tipo α (ER- α) y β (ER- β) de los estrógenos como los receptores A y B de la progesterona se encuentran sobreexpresados en los tejidos del tumor (Ying, 2009; Manta *et al.*, 2016). La unión de la hormona a su receptor desencadena que las células sintetizan factores de crecimiento, proteínas y polipéptidos encargados del efecto tumorigénico.

A pesar de que se conoce muy poco acerca de los mecanismos de acción de los estrógenos frente a las células tumorales, parece aceptado que tienen un papel clave dentro de su desarrollo. Al comienzo se creía que los estrógenos era la única hormona que interactuaba con los leiomiomas, encargándose de mediar la transcripción de genes que influyen en la tumorigénesis como los factores de crecimientos, componentes de ME y la activación de más receptores hormonales. Sin embargo, parece ser que su principal papel, dentro del leiomioma, es la de facilitar la acción posterior de la progesterona, ya que inducen la expresión de su receptor a través de ER- α (Moravek *et al.*, 2015; Reis *et al.*, 2015; Borahay *et al.*, 2017). La acción de los estrógenos ha sido corroborada en modelos con animales de experimentación, indicándose que los estrógenos sin la progesterona no son suficientes para la proliferación celular (Lamminen *et al.*, 1992; Ishikawa *et al.*, 2009; Ishikawa *et al.*, 2010; Moravek *et al.*, 2015). Una vez que el receptor de la progesterona queda activado, su unión con la hormona permite regular la proliferación, apoptosis y el depósito de colágeno en la ME a través de regularización al alza de factores que promueven el crecimiento y diferenciación celular, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento transformante beta 3 (TGF- β 3) y la proteína 2 de la leucemia/linfoma de células B (Bcl-2). Por otra parte, reduce la expresión del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor 11 de transcripción Kruppel-like (KLF11), encargados de promover la muerte celular programada (Shimomura *et al.*, 1998; Arici, 2000; Wang, 2009; Ying, 2009; Islam *et al.*, 2013). De esta forma, los leiomiomas uterinos emplean las hormonas sexuales femeninas para su propio mantenimiento.

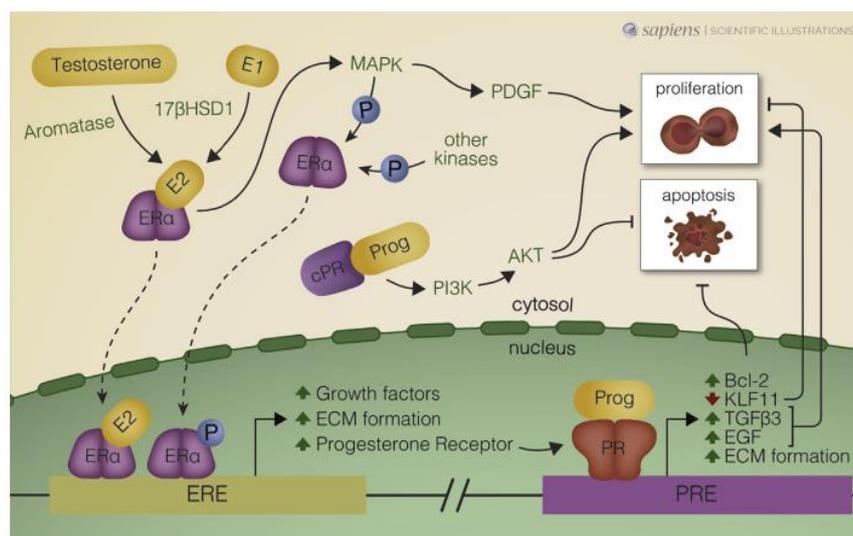


Figura 5. Esquema de los mecanismos de acción de la progesterona y el estrógeno en células del leiomioma. Leyenda: 17 β HSD1, 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinasa; AKT, serina/treonina proteína quinasa B; Bcl-2, proteína 2

de la leucemia/linfoma de células B; KLF11, factor 11 de transcripción Kruppel-like; TGF- β 3, factor de crecimiento transformante β 3; EGF, factor de crecimiento epidérmico; ME, matriz extracelular; Prog: progesterona; RCP, receptor de progesterona en el citosol; y PRE, elemento sensible a la progesterona. Tomado de Reis *et al.*, 2015.

Prevalencia, incidencia y síntomas

Los valores de incidencia y prevalencia de los leiomiomas son variables, como bien recoge la bibliografía, debido a la influencia sobre los mismos del tipo de población estudiada y el método de diagnóstico utilizado (Marshall *et al.*, 1997; Stewart *et al.*, 2017). Por ejemplo, estudios realizados en Estados Unidos (EE. UU.) mostraron que la incidencia de estos tumores puede llegar a afectar a 217 pacientes por cada 100.000 mujeres, según *California Teachers Study* (2016), y a 3.745 pacientes por cada 100.000 mujeres, según *Black Women's Health Study* (2005). El análisis reciente (Stewart *et al.*, 2017) de un gran número de estudios realizados sobre el tema, ha establecido que su incidencia oscila entre el 5.4% y el 77% en mujeres durante el periodo reproductivo, y la prevalencia desde un 4.5% a un 68.8%.

Dentro de estos valores, se estima que entre un 30% -50% de las mujeres que padecen la enfermedad carecen de un cuadro sintomático al momento de ser diagnosticadas clínicamente (Merrill, 2008; Pavone *et al.*, 2017). El porcentaje restante muestra alguna de las siguientes manifestaciones: sangrado menstrual fuerte, lo que trae consigo anemia, fatiga y periodos menstruales dolorosos; protuberancia abdominal; presión pélvica, debido al aumento del tamaño uterino que ejerce una presión sobre los órganos que se sitúan a su alrededor, lo que puede traer incontinencia urinaria y estreñimiento; alteración de la fertilidad y abortos espontáneos.

Tratamientos

Los tratamientos empleados en la actualidad para los leiomiomas consisten en procedimientos quirúrgicos y terapias hormonales. En el caso de la cirugía, el procedimiento más convencional es la **histerectomía**, realizándose vía vaginal o abdominal. En los EE. UU. se realizan al año alrededor de 177 y 366.000 histerectomías (Fábregues, 2002) como consecuencia del desarrollo de leiomiomas. Sin embargo, esta técnica conlleva una serie de inconvenientes, entre ellas la pérdida de la fertilidad además de complicaciones hemorrágicas o infecciosas. En cambio, si se deseara conservar la fertilidad, es posible realizar otro tipo de procedimiento para extraer únicamente los tumores. Este tipo de cirugía, llamada **miomectomía**, se realiza a través de un laparoscopia, por lo que resulta menos invasiva (Li *et al.*, 1999; Fábregues, 2002). En España, la cirugía es la principal terapia para los leiomiomas uterinos (Monleón *et al.*, 2018), siendo el

país de la Unión Europea que presenta más casos de leiomiomas diagnosticados, pero no tratados (Downes *et al.*, 2010).

Por otra parte, considerando el origen hormonal del tumor, se ha propuesto que una posible manera de controlarlo es mediante el empleo de **anticonceptivos** u otro tipo de **terapias hormonales**. Este tipo de tratamientos no permiten la regresión del leiomioma, por lo que son mayoritariamente utilizados como fármacos para reducir el tamaño del tumor y facilitar la intervención quirúrgica. Una de las terapias hormonales más usadas es el empleo de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Se trata del uso de péptidos sintéticos que, una vez unidos al receptor, provocan una liberación masiva de gonadotropinas (efecto “flare up”) para más tarde bloquear los receptores y de esta manera conseguir frenar la actividad ovárica. Otra de las terapias hormonales empleadas es el uso de moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRMs), como el acetato de ulipristal (UPA), que reducen el tamaño del tumor y resultan eficaces en el control del sangrado (Filicori *et al.*, 1983; Fábregues, 2002; Donnez *et al.*, 2012; Sparic *et al.*, 2016; Stewart *et al.*, 2017; Tatti, 2017).

Factores de riesgo

El desarrollo de leiomiomas se ha visto asociado a varios factores de riesgo, entre ellos la edad, el número de partos, genética, disruptores endocrinos, etc. No obstante, el papel exacto de cada uno de ellos es actualmente desconocido, aunque se considera que sus efectos aumentan la síntesis de las hormonas esteroideas. La asociación de cada uno de los factores de riesgo con el proceso de tumorigénesis es difícil de estudiar, y en ocasiones los datos son contradictorios. Por otro lado, se han considerado como factores aislados algunos que en realidad se encuentran solapados como la dieta, el ejercicio y la obesidad (Flake *et al.*, 2003). Este último factor, la obesidad, ha sido relacionado con la formación de diversos tipos de tumores debido a que fomenta tanto la síntesis de factores de crecimiento celulares y citoquinas proinflamatorias como la regulación al alza las concentraciones de estrógeno y progesterona (Shikora *et al.*, 1991; Wise *et al.*, 2005; Baird *et al.*, 2006; Parker, 2007; He *et al.*, 2013; Ciavattini *et al.*, 2017).



Objetivos

OBJETIVOS

Según lo expuesto anteriormente, y con el fin de aportar los datos bibliográficos más relevantes sobre cómo pueden afectar los factores del entorno y del estilo de vida en el desarrollo de los leiomiomas uterinos, se han planteado los siguientes objetivos:

1. Hacer una síntesis de los datos conocidos sobre los factores de riesgo de leiomiomas.
2. Realizar una revisión y análisis bibliográfico sobre uno de los factores de riesgo más importantes en estos momentos, la obesidad, además de la dieta, directamente relacionada con ella.



Factores de riesgo y leiomiomas

FACTORES DE RIESGO Y LEIOMIOMAS

Edad

El riesgo de desarrollo de leiomiomas comienza una vez iniciada la etapa reproductiva, cuando el organismo sintetiza una mayor cantidad de hormonas para preparar la maduración de los órganos sexuales, así como dar paso al desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Dada la dependencia hormonal del tumor, el riesgo de desarrollo de leiomiomas estará presente durante todo el periodo reproductivo de la mujer, hasta que se alcance la menopausia y con ello la reducción de la síntesis de hormonas sexuales. Debido a esto, las mujeres con una menarquía precoz o un retraso en la menopausia estarían más expuestas a los esteroides gonadales y, por tanto, a una mayor probabilidad de desarrollo del tumor. De esta manera, los porcentajes de diagnóstico de leiomiomas se disparan en mujeres de más de 40 años, 30-40%, en comparación con mujeres menores de 35 años, 20-25%. (Cramer, 1990; Kempson, 1999; Wise *et al.*, 2014; Sparic *et al.*, 2016).

Raza

En la mayor parte de la bibliografía nos encontramos que las mujeres de raza negra son más propensas a padecer esta patología, estimándose que su incidencia podría llegar a ser unas 2-3 veces mayor en comparación con mujeres de otras razas (Pavone *et al.*, 2017). Los motivos de esta disparidad aún no están claros, si bien hay varios autores que opinan que pueda deberse a alteraciones en la síntesis y metabolismo de los estrógenos. También podría deberse a modificaciones en los niveles de expresión de los receptores de las hormonas sexuales o por la síntesis de vitamina D, argumentada más adelante (Jacoby *et al.*, 2010; Wise *et al.*, 2013; Radin *et al.*, 2012; Pavone *et al.*, 2017).

Antecedentes y genética

Las mujeres con antecedentes tienen, aproximadamente, una probabilidad tres veces mayor de padecer leiomiomas que aquellas sin antecedentes (Sparic *et al.*, 2016; Pavone *et al.*, 2017). Para comprender mejor las bases genéticas del desarrollo de los leiomiomas, se realizó un análisis citogenético con múltiples leiomiomas procedentes de un mismo paciente (Wise *et al.*, 2014). Dicho estudio demostró que existen distintas modificaciones en los cromosomas que hacen que cada tumor pueda evolucionar de manera independiente, es decir, son varias regiones del genoma las que están implicadas en la patogénesis de los leiomiomas. *HMGA2* (High-mobility group AT-hook 2) y *MED12* (proteína mediadora de la transcripción de la subunidad 12 de la ARN polimerasa II) son las mutaciones somáticas más comunes en este tipo de

patología, detectadas en un 80% de los casos de leiomiomas (Uimari *et al.*, 2006; Gupta *et al.*, 2008; Okolo, 2008; Sparic *et al.*, 2016; Pavone *et al.*, 2017).

Estrés

El efecto del estrés producido por eventos importantes de la vida (MLE), como por ejemplo pérdida o búsqueda de trabajo, nacimiento de hijos, divorcio, etc., produce modificaciones importantes de conducta en un periodo de tiempo muy corto. Recientemente, se ha llevado a cabo un estudio en donde se asociaba MLE en pacientes que presentaban el tumor. Los resultados demostraron una correlación positiva entre ambos parámetros; destacando, de manera especial, esta relación en mujeres africanas (Vines, 2010). Se desconocen los mecanismos por los cuales surge esta asociación, aunque al parecer el responsable de esto sería el cortisol ya que regularía al alza citocinas y factores de crecimiento. (Wise *et al.*, 2007; Vines, 2010; He *et al.*, 2013).

Tabaco

En un principio, se afirmaba que el tabaco actuaba como un agente protector, ya que la nicotina inhibe a la enzima aromatasa y estimula la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). Este efecto fue corroborado por estudios que afirmaban que las fumadoras habituales mostraban una disminución de un 20-50% en el riesgo de desarrollo de leiomiomas. Sin embargo, nuevos estudios muestran que el uso del tabaco se correlaciona negativamente con el riesgo de desarrollo del tumor (Faerstein *et al.*, 2001; Wise *et al.*, 2004; Parker, 2007; Lethaby, 2007; Okolo, 2008; Wise *et al.*, 2014).

Disruptores endocrinos

Los disruptores endocrinos se definen como moléculas químicas que interfieren con el sistema endocrino produciendo efectos adversos en el desarrollo del sistema reproductor, cognitivo e inmune (Katz *et al.*, 2016), pueden ser naturales o sintetizados, como por ejemplo los fármacos, el dietilestilbestrol (DES), componentes de plásticos (BPA), dioxinas, pesticidas o ftalatos.

Se conoce con certeza que los disruptores endocrinos promueven el desarrollo de leiomiomas; por ejemplo, los ftalatos pueden jugar un papel importante sobre la patogénesis de los leiomiomas aumentando la proliferación, ejerciendo un efecto antiapoptótico e incrementando la cantidad de colágeno en células de miometrio (Kim *et al.*, 2016), aunque aún queda por descifrar los mecanismos exactos que llevan a estos efectos. Se estima que el poder tumorigénico de los disruptores endocrinos se debe a una posible reprogramación genética por parte de las células tumorales del miometrio, como consecuencia de la interacción entre los

disruptores y los receptores de las hormonas sexuales (Eskenazi *et al.*, 2007; Katz *et al.*, 2016; Pavone *et al.*, 2017).

Número de partos

Se ha comprobado, con numerosos análisis, que las mujeres nulíparas son más propensas a desarrollar tumores, ya que quedan expuestas a un mayor número de ciclos menstruales. Es tal el efecto de la gestación en estos tumores que, en un estudio, se determinó que el riesgo de leiomiomas en mujeres que habían alumbrado tres o más veces fue menos de 1/5 en comparación con pacientes nulíparas (Laughlin *et al.*, 2010; Sparic, 2014; Pavone *et al.*, 2017).



Obesidad y leiomiomas

OBESIDAD Y LEIOMIOMAS

Obesidad: definición, origen y prevalencia

Se define obesidad como el acúmulo de grasa por parte del tejido adiposo, pudiendo llegar a generar una hipertrofia de este. Su estimación se lleva a cabo mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) o mediante la medida del perímetro abdominal (Sociedad Española de Cardiología, 2009). La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que se considera obesidad cuando una persona supera el umbral de 30 kg/m² en IMC o cuando la circunferencia abdominal adquiere valores iguales o mayores a 102 cm, en hombres, y 88 cm, en mujeres.

Por lo general, la obesidad suele venir acompañada de otras patologías, y éstas incrementan a medida que aumenta la ganancia de peso. Las consecuencias generales son daños dentro del sistema cardiovascular, además de infartos cerebrales o diabetes mellitus de tipo II, aunque otras afecciones son el asma, enfermedades respiratorias, apnea del sueño, trastornos del aparato locomotor y tumores (OMS, 2018).

Determinar el origen de la obesidad es complicado, puesto que son diversos los motivos por los cuales se puede llegar a sufrir de esta enfermedad, el principio fundamental es que el organismo sufre de una inestabilidad metabólica. Una de las causas más comunes de obesidad es el estilo de vida y la dieta elegida, ya que cada vez se consumen más alimentos ricos en grasa. Esta forma de vida es cada vez más frecuente, especialmente en países en desarrollo; llegando a haber más personas con sobrepeso que con un tallaje normal (OMS, 2018).

Otras causas posibles que pueden dar lugar a la obesidad son:

- **Genética:** se considera que la obesidad se origina a través del efecto del entorno conjugado con ciertos polimorfismos génicos, aunque se estima que un 5% de los casos de obesidad se deben a mutaciones puntuales de genes que se encuentran implicados en la codificación de péptidos transmisores de señales de la saciedad, así como en procesos de crecimiento y diferenciación de los adipocitos o en la regulación del gasto energético, entre otros (Jiménez, 2011).
- **Enfermedades y trastornos alimentarios:** de entre todas las enfermedades que provocan una ganancia de peso, tal vez el hipotiroidismo sea una de las más comunes. Una reducción en la secreción de las hormonas tiroideas da lugar a que el metabolismo se ralentice y queme menos calorías. Por otra parte, enfermedades mentales, como la depresión, y las de carácter alimenticias pueden comprometer al organismo a padecer esta patología (Weaver, 2008).

- **Medicamentos:** ya sea porque aumentan el apetito, cambian la manera de absorber los nutrientes o modifiquen el metabolismo en general, existen fármacos que promueven una ligera ganancia de peso, entre ellos, los corticoesteroides, antidepresivos, algunos anticonceptivos y antihipertensivos (Wharton *et al.*, 2018).

Hay que considerar, en referencia a su prevalencia en el mundo, que los casos de obesidad se han triplicado desde hace 45 años. Según alerta la OMS, durante 2016 “más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos”. Común en países con economías en transición y en especial en las áreas urbanas de la mayoría de los estados. En el caso de España, a pesar de mostrar un nivel de prevalencia medio (Figura 6), presenta unos valores de sedentarismo altos, con una media total del 36%. Canarias es una de las comunidades autónomas que sobrepasan dicho margen, en especial dentro del sector de las mujeres (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2017). El efecto de la inactividad queda reflejado en la Figura 7, donde se recoge el porcentaje de personas que sufren obesidad, volviendo a destacar las mujeres canarias, que muestran estar cinco puntos por encima de la media.

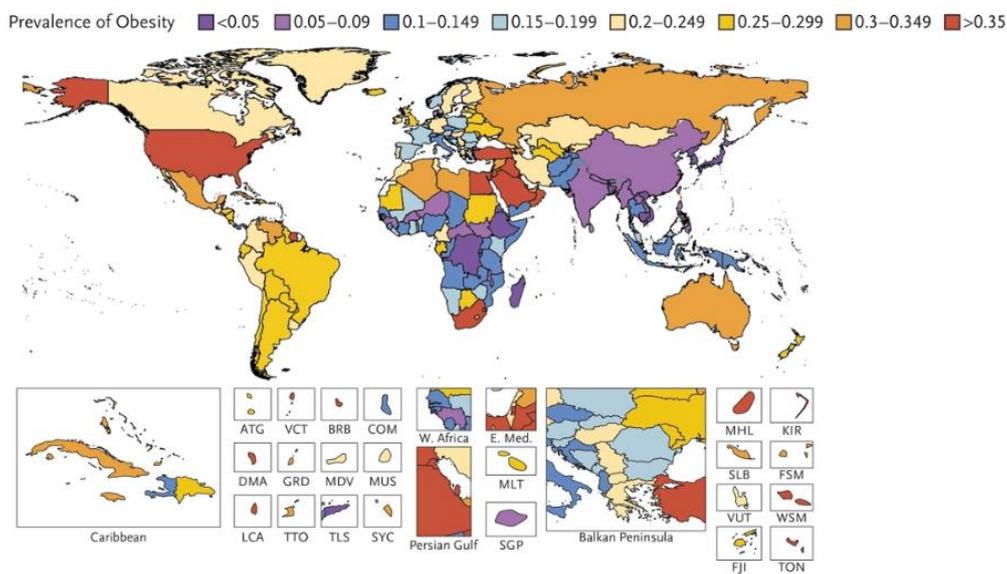


Figura 6. Prevalencia de la obesidad en mujeres adultas (mayores de 20 años) a nivel global. Modificado de Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years, GBD Obesity Collaborators (2015).

	Ambos sexos	Mujeres	Hombres		Más de 18 años		
					Ambos sexos	Mujeres	Hombres
España	36,0	40,0	31,9	España	17,4	16,7	18,2
Andalucía	39,5	44,9	33,9	Andalucía	21,0	19,5	22,5
Aragón	37,3	41,7	32,8	Aragón	15,7	14,2	17,3
Asturias, Principado	33,9	37,7	29,9	Asturias, Principado	21,7	20,4	23,1
Balears, Illes	39,6	46,3	32,9	Balears, Illes	15,5	11,3	19,5
Canarias	41,5	45,3	37,6	Canarias	19,3	21,4	17,2
Cantabria	43,8	48,8	38,6	Cantabria	17,5	15,6	19,3
Castilla y León	26,4	30,3	22,4	Castilla y León	13,2	9,6	16,8
Castilla-La Mancha	43,2	47,4	39,0	Castilla-La Mancha	20,3	20,4	20,3
Cataluña	37,4	42,0	32,6	Cataluña	14,9	17,5	12,3
Comunitat Valenciana	37,3	40,9	33,7	Comunitat Valenciana	18,8	16,9	20,6
Extremadura	29,5	31,5	27,4	Extremadura	19,3	15,7	22,9
Galicia	24,3	26,5	21,9	Galicia	18,4	18,0	18,7
Madrid, Comunidad de	34,5	37,9	30,8	Madrid, Comunidad de	15,9	14,7	17,1
Murcia, Región de	45,0	46,7	43,2	Murcia, Región de	16,1	15,2	17,0
Navarra, C. Foral de	22,0	26,0	17,9	Navarra, C. Foral de	15,4	13,8	17,0
País Vasco-Euskadi	30,5	32,5	28,3	País Vasco-Euskadi	13,8	13,5	14,2
Rioja, La	24,6	26,0	23,1	Rioja, La	15,0	14,5	15,4
Ceuta	65,4	76,0	55,0	Ceuta	24,1	25,1	23,2
Melilla	56,8	65,0	48,8	Melilla	19,7	18,4	21,0

Figura 7. Porcentajes de la población española, separada según comunidad autónoma y sexo, que es sedentaria (a la izquierda) y que presenta sobrepeso (derecha). Según datos recopilados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2017).

Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) ha sido definido a lo largo de la historia por diferentes médicos e investigadores (Reaven, 1988; Reaven, 2006), los cuales fueron capaces de relacionar alteraciones como la diabetes, la obesidad, afecciones coronarias y otras patologías que afectan al metabolismo y el sistema cardiovascular, aunque esta enfermedad ha sido constantemente cuestionada por su definición. En 1998 fue introducida como “entidad diagnóstica” por la OMS. Actualmente, las organizaciones médicas consideran que una persona padece de SM si presenta:

- Obesidad
- Dislipidemia: bajo contenido en HDL, pero grandes concentraciones en sangre de triglicéridos
- Hipertensión
- Glucosa en ayuno elevada

Se estima que la prevalencia del síndrome a nivel mundial ronda entre un 20-30%, y el problema al que se enfrentan los especialistas es que va en aumento, llegando a considerarse por algunos como uno de los principales problemas de salud pública. Se valora el auge de este síndrome viene dado por causas similares a la obesidad, es decir, una mala alimentación y una vida sedentaria, aunque se estima que puede haber una base genética. Se ha sugerido que el factor

desencadenante de este mal reside en la relación entre la obesidad y la resistencia a la insulina, debido a que el acúmulo de grasa en el tejido adiposo del hígado, páncreas y músculo llevaría a la formación de adipocinas, sustancias que promueven los estados proinflamatorios y protrombóticos que acaban por favorecer los estados de diabetes, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial (Reaven, 1988; Reaven, 2006).

Dada las similitudes fisiológicas que presenta con la obesidad, se estima que el SM muestra una correlación positiva con la aparición de leiomiomas, lo cual intentaremos contrastar a continuación.

Efecto de la obesidad y SM en los leiomiomas

Existen numerosas evidencias para demostrar el efecto agresivo de la obesidad en el desarrollo de tumores uterinos (Wise *et al.*, 2005; Baird *et al.*, 2006; Parker, 2007; He *et al.*, 2013; Ciavattini *et al.*, 2017). En el año 2007, Parker informó que la probabilidad de formación de leiomiomas puede incrementar en un 21% por cada 10 kg ganados, independientemente de la etnia. De igual manera, en el mismo estudio se informó que cerca de un 70% de las mujeres que padecían esta patología presentaban un IMC superior a 25, lo que reitera la incidencia del peso con relación a la presencia de leiomiomas.

El efecto del SM ha sido comprobado, fundamentalmente, por Takeda *et al.* (2008) y Tak *et al.* (2016), que realizaron estudios muy similares. En estos, intentan relacionar el progreso del leiomioma con ciertos parámetros del SM como, por ejemplo, una alta presión sanguínea, altos valores de glucosa en sangre durante el ayuno, resistencia a insulina y el perfil lipídico, entre otros. Entre todos los parámetros analizados, únicamente la obesidad y la hipertensión tuvieron diferencias estadísticamente significativas como para que se asociaran positivamente con el crecimiento del leiomioma (Takeda *et al.* 2008). Por otro lado, Tak *et al.* (2016) concluyó que el efecto del SM en los leiomiomas reside en “un cambio en el metabolismo de la hormona esteroidea, la resistencia a la insulina y una bajada en la síntesis de SHBG”. Según este grupo de investigación, este fenómeno es posible gracias a la insulina, ya que es capaz de modificar la expresión de los receptores en las células tumorales a través de la alteración en las vías de señalización de la tirosín-quinasa. Una modificación dentro de esta cascada de información hace que se promueva la tumorigénesis.

Entre las distintas sustancias que permiten impulsar el desarrollo de leiomiomas a través de la obesidad y el SM nos podemos encontrar los siguientes:

Leptina

La leptina es una hormona sintetizada primeramente en los adipocitos del tejido graso y se encarga de modular el apetito, así como del balance metabólico. Su regulación se encuentra sometida a la ingesta diaria, lo que permite cesar la toma de alimentos una vez saciado el hambre. Sin embargo, al igual que sucede con la insulina, las personas que muestran sobrepeso expresan una resistencia a la hormona. De esta forma, el organismo sintetiza cada vez mayores cantidades de leptina con la finalidad de que la señal sea reconocida. Este aumento de leptina supone un problema en relación con la formación de leiomiomas, puesto que investigaciones (Markowska *et al.*, 2005) han determinado que esta hormona es la responsable de inducir la expresión de aromatasa, enzima necesaria para la conversión de andrógenos en estrógenos. De esta forma, se mantiene el desarrollo del leiomioma.

SHBG

SHBG es una glicoproteína sintetizada en el hígado, que presenta una alta afinidad de unión a los andrógenos y al estradiol, lo cual permite regular la concentración de estas hormonas en el plasma. Sus niveles en sangre se reducen en presencia de altas concentraciones de insulina (Peter *et al.*, 2010), aunque se desconoce el mecanismo por el cual existe este tipo de asociación. Selva *et al.* (2007), demostraron que la lipogénesis hepática inducida por una dieta rica en glucosa y fructosa inhibía la expresión hepática de SHBG, mediado a través de la interacción con factores intermedios.

Adipocinas

Se sabe que la inflamación relacionada con la obesidad induce neoplasia. Ello se debe a las adipocinas, conjunto de proteínas producidas por el tejido adiposo encargadas de promover la inflamación, así como otras alteraciones metabólicas. Su síntesis se encuentra regulada por la adiposidad, por lo que cuando el organismo gana grasa se produce un aumento de los niveles de adipocina. Algunas de las adipocinas llevan a cabo, además, acciones relacionadas con la metástasis, diferenciación y crecimiento celular, como sucede con TGF- β 3. Tanto en animales de experimentación como en estudios humanos, se ha encontrado una correlación entre la alta expresión de estos marcadores con una ganancia de peso y el desarrollo de leiomiomas (Kumari *et al.*, 2019).



Dieta y leiomiomas

DIETA Y LEIOMIOMAS

Como hemos podido comprobar, el efecto de la obesidad en la formación de leiomiomas es muy importante, es por ello por lo que una buena alimentación es crucial para mantener un correcto IMC. Por otra parte, los alimentos representan otro factor que contribuye a la modificación del metabolismo de las hormonas endógenas, aportando un mayor riesgo de padecer este tipo de tumores. Igualmente, el estudio de las influencias de las distintas dietas puede abrir un nuevo camino que explicaría la diferencia en la prevalencia de leiomiomas según las poblaciones, ya que son varias las publicaciones que destacan el tipo de alimentación de las mujeres afroamericanas, que presentan mayor prevalencia de leiomiomas, con un menor consumo de frutas, verduras y vitaminas (Sparic *et al.*, 2016) así como una gran abundancia de ácidos grasos de procedencia animal (Pavone *et al.*, 2017). No obstante, este tipo de informes suelen dar lugar a información no concluyente, ya sea por sesgos de selección o por considerar demasiados factores dietéticos. Dado a que se hace complicado analizar un determinado tipo de dieta, los investigadores han optado por estudiar el efecto individual de los alimentos, recalando los siguientes:

Carne roja y carne procesada

El efecto cancerígeno de las denominadas carnes rojas, así como las procesadas, ha sido descrito en infinidad de informes; afectando, en especial a órganos del sistema digestivo (Aykan, 2015). No obstante, sus propiedades cancerígenas llevan a abarcar otro tipo de tumores, incluyendo a los leiomiomas. De esta forma, en un estudio comparativo entre casos y controles (Pavone *et al.*, 2017), se llegó a la conclusión de que la ingesta de carne roja y procesada se correlacionaba positivamente con un mayor desarrollo del tumor, unas 1.7 veces más para las carnes rojas y cerca de 1.3 veces más para el jamón. Aykan (2015) afirmó que el carácter cancerígeno de la carne es debido a ciertos compuestos que lo conforman y a su cocción a altas temperaturas. De esta forma, los componentes a considerar son: compuestos N-nitrosos, agentes alquilantes empleados como conservantes para impedir la germinación de esporas de *Clostridium botulinum*; las aminas heterocíclicas y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, producidos cuando comienza a degradarse la carne por un proceso de pirólisis; hierro animal o de tipo hemo, el cual puede desarrollar compuestos nocivos como los compuestos N-nitrosos o especies reactivas del oxígeno al degradarse por vías independientes; y la grasa animal junto con los ácidos grasos procedentes del omega-6, precursores de los eicosanoides que median los procesos inflamatorios, como las prostaglandinas (Aykan, 2015).

Pescado

Al contrario que las carnes, el pescado destaca por sus altos contenidos en ácidos grasos omega-3, precursores de eicosanoides antiinflamatorios. Dada esta información, cabría esperar que este tipo de alimento produjese en el organismo un efecto contrario a las carnes rojas, no obstante, los informes no aclaran su repercusión en la evolución del leiomioma. Por ejemplo, Wise *et al.* (2014) no encontró correlación ninguna entre los leiomiomas y el marisco, en cambio, sí respaldaron los resultados positivos que ofrecía el pescado de carne oscura (más ricos en omega-3). Sin embargo, los investigadores Chiaffarino (1999), He *et al.* (2013) y Wise *et al.* (2014) no consideraron otro de los aspectos clave dentro de las propiedades del pescado, la vitamina D, elemento del cual trataremos más adelante.

Fruta y verdura

El efecto protector de una dieta más saludable queda constatado gracias a la acción de las frutas y verduras, las cuales no mostraron ningún informe de asociación inversa con los leiomiomas (Chiaffarino, 1999; Wise *et al.*, 2014 y He *et al.*, 2013). Además, una dieta estrictamente vegetariana mostró, a través de análisis urinarios, que las pacientes presentaban entorno a un 15-20% menos de estrógeno que las omnívoras, al igual que mayores concentraciones de SHBG (Chiaffarino, 1999), lo que deja al organismo expuesto a menores cantidades de hormonas estrogénicas. Dentro de la literatura, se les atribuyen sus propiedades a diversos componentes, como por ejemplo la fibra. Ésta, “influiría en las hormonas sexuales y en el metabolismo de los ácidos biliares, principalmente a través de la interrupción parcial de la circulación enterohepática, alterando el metabolismo intestinal y aumentando la excreción fecal de estos compuestos”, según He *et al.* (2013).

Las hortalizas que mayores beneficios han aportado en la reducción del desarrollo de los leiomiomas son las verduras crucíferas. Pertenecientes al género *Brassica*, se caracterizan por sus grandes hojas verdes, siendo algunas de ellas la col, el brócoli, berros, rúcula, etc. Su papel dentro de la prevención de los leiomiomas es debido gracias a la acción de dos compuestos principales: el indol-3-carbinol (I3C) y el sulforafano (SFN). I3C ejerce un efecto antitumorgénico desde distintas vías de acción, ya que es capaz de disminuir tanto los niveles de la actina alfa del músculo liso (α -SMA) y de colágeno de tipo I como de inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), por lo que actúa como un agente antiproliferativo y antiangiogénico. Por otra parte, SFN desempeña una actividad antiinflamatoria al regular a la baja TNF- α y NF- κ B (factor nuclear kappa B). La reducción de este último factor, además de

permitir una disminución en la expresión de las citocinas, posibilita una parada en la expresión de genes que promueven la proliferación celular (Islam *et al.*, 2015).

Otro componente que destacar, abundante en uvas y frutos rojos, es el resveratrol, un antioxidante que presenta efectos antiinflamatorios y antiproliferativos. Su acción contra cánceres de mama y próstata ya ha sido comprobada, pero también parecen influir en los leiomiomas. Este antioxidante actúa principalmente a través de una reducción en la síntesis de las proteínas que conforma ME, entre ellas colágeno tipo I alfa-1 (COL1A1), α -SMA y β -catenina. Asimismo, el resveratrol también es capaz de inducir la apoptosis en las células del tejido enfermo, ya que promueve la síntesis de la proteína X asociada a Bcl-2 (BAX) a la vez que inhibe la acción de Bcl-2 (Chen *et al.*, 2019).

Productos lácteos

Como se ha comentado al principio, las mujeres de ascendencia africana mostraban mayores indicios de desarrollar leiomiomas en comparación con mujeres de otras razas. En un estudio llegado a cabo por *Black Women's Health Study* (2005), quisieron analizar el efecto del calcio y el fósforo dentro de las dietas de estas mujeres a través de diversos productos lácteos, verificando de esta forma que existe una correlación inversa con estos elementos. Wise *et al.* (2014) corroboraron el anterior análisis y, por su parte, concluyeron que las diferencias raciales en la incidencia de leiomiomas podrían ser el resultado de disparidades en la ingesta de lácteos. Sin embargo, la reducción del riesgo debida a una mayor ingesta de estos elementos puede verse atribuido, de nuevo, al efecto de la vitamina D, el cual quedará constado más adelante.

Vitamina A

Esta vitamina liposoluble que se encuentra en infinidad de alimentos, tanto de origen animal como vegetal, desempeña un papel fundamental dentro del sistema visual, inmunitario y reproductivo, entre otros. Durante estos últimos años se ha relacionado la toma de este compuesto orgánico con el desarrollo de cánceres. Los análisis realizados a los tumores uterinos también muestran resultados positivos. Sparic *et al.* (2016) presentan un informe donde recogen una asociación positiva entre los niveles en plasma de la vitamina y el riesgo de leiomiomas. Cabe señalar que la asociación sólo tuvo lugar cuando la toma de vitamina A procedía de alimentos con origen animal proponiéndose que son otros componentes de la dieta los que permiten la reducción del riesgo. Aun así, son varios los autores que defienden que la vitamina A, por sí misma, juega un papel importante en la limitación del crecimiento de los tumores, quedando demostrado su efecto en análisis *in vitro* y con animales de experimentación (Pavone

et al., 2017). En tales casos, la vitamina A, una vez absorbida, pasa a transformarse en ácido retinoico, compuesto activo que unido a su receptor es capaz de llevar a cabo modificaciones transcripcionales para inhibir ciertos marcadores que permiten el crecimiento, angiogénesis y metástasis del tumor, como la ciclina D1 o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (Chen *et al.*, 2014).

Carotenoides

Pigmentos solubles en grasa que se encuentran en las piezas de verduras y fruta se caracterizan por sus propiedades antioxidativas y su actividad como pro-vitamina A. El licopeno, abundante en los vegetales de tonalidad rojiza, presenta además propiedades antiinflamatorias. Su uso en la dieta de animales ha ayudado a reducir tanto el número como el tamaño de los leiomiomas, ya que al parecer inhibe los receptores de los andrógenos (Instituto Nacional del Cáncer, 2017). La actividad de este carotenoide ha sido más estudiada en el cáncer de próstata, indicándose modificaciones de genes, enzimas y diversos factores de crecimiento (Shanbhag, 2016). Sin embargo, y a pesar de haber constancia de su efecto en estudios de experimentación animal, se ha informado en pocas ocasiones de sus efectos sobre el ser humano (He *et al.*, 2013; Terry *et al.*, 2008).

Soja

Se ha comprobado que las mujeres asiáticas son el grupo étnico que menor probabilidades de desarrollo de leiomiomas presentaba. Bajo esta observación, se propone que el efecto impulsor de este hecho sea su dieta rica en soja, alimento que destaca por su aporte en isoflavonas, un compuesto cuya estructura química nos recuerda al estrógeno. Su efecto dentro de los leiomiomas aún no ha sido descrito, aunque se cree que muestra una actividad estrogénica moderada, compitiendo con los estrógenos endógenos (Chiaffarino, 1999). Su acción sobre los leiomiomas ha mostrado resultados diversos, siendo pocos los autores que han informado acerca de un efecto beneficioso sobre el tumor (Nagata *et al.*, 2008). En el otro extremo, informes como el de Stewart *et al.* (2017) o Gao (2018) muestran una correlación directa con el crecimiento del tumor, ya que el consumo de leche de soja reportó un riesgo de 2.5 veces mayor. Esto se relaciona con los componentes de la soja que pueden ejercer como estrógenos (Wang *et al.*, 2004).

Café y alcohol

Los datos de la literatura sobre la incidencia de la cafeína y el alcohol como posibles agentes tumorigénicos son difusos. Se estima que tanto el café como el alcohol pueden cambiar los

niveles de hormonas endógenas, en especial los estrógenos totales disponibles (Sparic *et al.*, 2016), presentándose una asociación mayor entre los bebedores de cerveza por su alto contenido en fitoestrógenos. En cuanto a la cafeína, también se ha publicado una estrecha asociación con los pacientes que toman diariamente concentraciones superiores a 500 µg (Manta *et al.*, 2016). A pesar de esta posible relación, no se han observado más evidencias de este efecto como factor de riesgo (Wise *et al.* 2014; Pavone *et al.*, 2017).

Vitamina D

El calciferol, vitamina antirraquítica o vitamina D, es una prohormona que presenta una estructura de carácter esteroideo. Su principal función radica en la regulación de los niveles séricos de calcio y fósforo, lo que permite mantener una correcta mineralización ósea. Por otro lado, la vitamina D exhibe muchos efectos no-esqueléticos, particularmente dentro de los sistemas inmune, endocrino y cardiovascular. Puede ser tomada a través de alimentos como el pescado, huevos, lácteos y aceites de hígado de pescado, o bien, ser sintetizada por el organismo a partir de un intermediario de la síntesis del colesterol y la acción de la luz solar (Higdon, 2000; Zanuy, 2007). Sin embargo, su síntesis se encuentra limitada por factores como la ubicación geográfica, el clima, el uso de protectores solares, dieta y el color de la piel, lo que dificulta que sus valores séricos sean los correctos para parte de la población. Paradójicamente, se ha observado que los países que están más expuestos a la luz solar muestran mayores valores de deficiencia de la vitamina debido, entre diversos motivos, al uso de ropa que limita la exposición de la piel o por una baja actividad fuera de casa (González-Padilla *et al.*, 2011). Canarias es un ejemplo de esta situación, quedando constatado en un estudio (González-Padilla *et al.*, 2011) que sólo un 39% de los participantes presentaban valores suficientes de calcitriol. Una deficiencia de la vitamina D provoca que únicamente un 15% del calcio y un 60% del fósforo puedan ser absorbidos, pero, además, desde hace unos años se ha ido informando de que la hipovitaminosis también actúa como un factor de riesgo en el desarrollo de tumores. Estudios *in vitro* y con animales confirman su acción como agente antitumorigénico al inhibir su crecimiento y promover la apoptosis. Por otro lado, mediante pruebas inmunohistoquímicas se ha comprobado una disminución en la síntesis de la forma activa de la vitamina sumado al descenso en la expresión de su receptor (VDR) dentro de los tejidos enfermos del leiomioma. Estas reducciones llegaron a afectar al menos a la mitad de los casos analizados (Al-Hendy *et al.*, 2015), en especial en mujeres afroamericanas, cuyo déficit podría verse cumplimentado por factores genéticos, hábitos alimenticios y su pigmentación (Pavone *et al.*, 2017 y Sparic *et al.*, 2016, Al-Hendy *et al.*, 2015).

Para comprobar el efecto de la vitamina D en la reducción del tamaño del tumor, se llevó a cabo un estudio (Halder *et al.*, 2012) donde se utilizaron ratas que presentan una serie de modificaciones genómicas para que desarrollaran leiomiomas. Los animales de experimentación fueron sometidos a una terapia con calcitriol a lo largo de tres semanas (0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ por día) y, tras una comparativa con el grupo control al cual se le administró etilenglicol, se pudo observar que el tamaño del leiomioma disminuyó en un 75% (Figura 8).

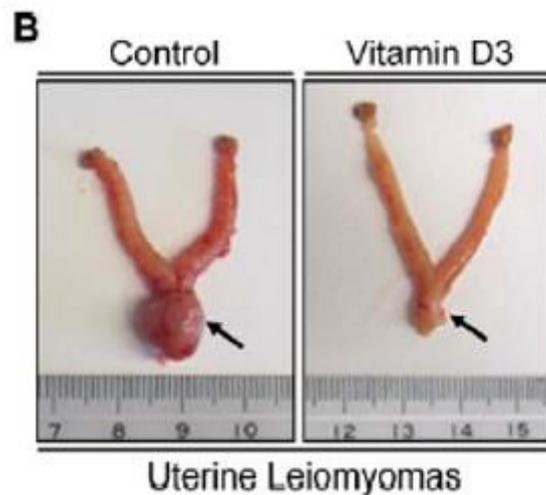


Figura 8. Comparativa entre los tamaños de los leiomiomas en úteros tratados con calcitriol y sin tratar (grupo control), tomado de Halder *et al.* (2012).

Por otra parte, en el mismo experimento se observó que la vitamina permitió mitigar de 2 a 4 veces más la expresión de dos de los componentes principales de ME, la fibronectina y el colágeno de tipo I (Halder *et al.*, 2012).

Años más tarde, se comprobó la existencia de una correlación entre VDR y los receptores de las hormonas ováricas. Análisis comparativos que habían empleado tejido tumoral tratado con calcitriol durante 21 días mostraron una reducción en las expresiones de los receptores hormonales, así como los niveles séricos del estrógeno y la progesterona (Ciebiera *et al.*, 2018), además, se informó que el calcitriol aumentó las concentraciones de VDR en los leiomiomas y en otros órganos. Esta modificación permite que el leiomioma pueda obtener un menor suministro de las hormonas, lo que facilita la reducción de su tamaño (Halder *et al.*, 2012). Al parecer, esta asociación se daría por la presencia de un equilibrio entre VDR y los receptores de las hormonas esteroideas. Una reducción de VDR permitiría que los receptores de las hormonas desempeñaran sus funciones promotoras del crecimiento como, por ejemplo, activando la síntesis de las proteínas coactivadoras de los receptores de esteroides (SRC). Estas

proteínas se caracterizan por interactuar con VDR y reprimirlo, para así permitir el aumento de las células tumorales. Su expresión dentro del leiomioma se da en un 50% de los casos, para SCR2, y en un 40% para SCR3 (Al-Hendy *et al.*, 2015). Sin embargo, cuando se logra inducir la formación de VDR, se produce un efecto contrario. En esta ocasión, VDR forma un heterodímero con el receptor X retinoide (RXRA) y se desplaza hasta los promotores del gen diana VDR, regulando así la expresión de varios genes supresores del crecimiento y división celular, genes antiapoptóticos y los genes que codifican los receptores para el estrógeno y la progesterona (Halder *et al.*, 2012). De entre todas las familias de proteínas que modula la vitamina destaca la supresión de SRC, acción que reduce la transcripción de los receptores hormonales y que, por tanto, induce a la apoptosis de las células cancerígenas. Su impacto se ha verificado en otros estudios, reduciéndose los niveles de SCR a unas concentraciones de 10 nM de calcitriol (Al-Hendy *et al.*, 2015). Otros factores que sufren una disminución en su síntesis por la acción de la vitamina D son los siguientes: **TGF- β 3**, citocina muy implicada dentro de la biología del tumor al promover la angiogénesis y la estimulación en la producción de ME; la enzima endonucleasa Flap 1 (**FEN1**), encargada de la reparación de los daños del ADN, su sobreexpresión activa una vía de reparación del ADN que es inexacta, por lo que provoca un mayor riesgo de mutaciones (Ciebiera *et al.*, 2018); **Bcl-2**, proteína que impide la apoptosis celular; y una serie de factores que promueven la proliferación celular, como la enzima catecol O-metiltransferasa (**COMT**), proteína **MKI-67**, el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y la quinasa 1 dependiente de ciclina (**CDK1**) (Ciebiera *et al.*, 2016).



Conclusiones

CONCLUSIONES

1. La obesidad es una patología que desemboca en un gran almacenamiento de grasa por parte del organismo. Ello trae consigo la aparición de otras enfermedades como la diabetes, una alta presión arterial o la formación de tumores y cánceres. Su efecto dentro de los leiomiomas ha quedado constatado con una reducción de SHBG, una alta síntesis de la enzima aromatasa y la aparición de citocinas.
2. Los alimentos ricos en grasas y carnes rojas se correlacionan directamente con un mayor desarrollo de leiomiomas. Por otro lado, una dieta rica en verduras, frutas y pescado muestra una acción contraria. El alcohol y la cafeína son elementos cuyo efecto queda en entredicho según los informes, aunque la soja sí parece aumentar significativamente el riesgo de leiomiomas. Todos estos datos indican la influencia en el desarrollo de los leiomiomas uterinos.
3. La vitamina D se muestra como un compuesto inhibitorio del tumor induciendo desde una reducción de los receptores de las hormonas hasta una parada en la síntesis de factores de crecimiento, el calcitriol ha resultado ser una nueva opción dentro del tratamiento del tumor.

CONCLUSIONS

1. Obesity is a pathology that leads to a large fat storage by the body. This leads to the appearance of other diseases such as diabetes, high blood pressure, or the formation of tumors and cancers. Its effect within the leiomyomas has been shown with a reduction of SHBG, a high synthesis of the enzyme aromatase and the appearance of cytokines.
2. High-fat foods and red meats are likely to show carcinogenic compounds. On the other hand, a diet rich in vegetables, fruits and fish show a contrary action. Alcohol and caffeine are elements whose effect is reportedly called into question, although soy appears to significantly increase the risk of leiomyomas. All together these data talk for the influence of diet on the development of uterine leiomyomas.
3. Vitamin D is shown as a compound inhibitory of the tumor by inducing not only reduction of the receptors of hormones but also a stop in the synthesis of growth factors, calcitriol, has proved to be a new option in the treatment of the tumor.



Bibliografía

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Hendy, A., Diamond, M., El-Soheby, A., Halder, S. (2015). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Regulates Expression of Sex Steroid Receptors in Human Uterine Fibroid Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100, pp. 572-582.
- Álvarez León, E., Ribas Barba, L., Serra Majem, L. (2003). Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Medicina Clínica*, 120, pp.172-174.
- Arici, A., Sozen, I. (2000). Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation. *Fertil Steril*, 73, pp. 1006–1011.
- Aykan, N. F. (2015). Red Meat and Colorectal Cancer. *Oncology Reviews*, 9, pp. 38-44.
- Baird, D., Dunson, D., Hill, M., Cousins, D. and Schectman, J. (2006). Association of Physical Activity with Development of Uterine Leiomyoma. *American Journal of Epidemiology*, 165, pp. 157-163.
- Black Women's Health Study (2005). Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata, *Obstet Gynecol*, 105, pp. 563–568.
- Blake, R. E. (2007). Leiomyomata uteri: hormonal and molecular determinants of growth. *J Natl Med Assoc*, 99, pp. 1170-1184.
- Borahay, M.A., Asoglu, M.R., Mas, A., Adam, S., Kilic, G.S., et al. (2017). Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reproductive Sciences*, 24, pp. 1235-1244.
- California Teachers Study (2016). Epidemiology of Uterine Fibroids – From Menarche to Menopause, *Clin Obstet Gynecol*, 59, pp. 2-24.
- Chen, H.Y., Lin, P.H., Shih, Y.H., Wang, K.L., Hong, Y.H., et al. (2019). Natural antioxidant resveratrol suppresses uterine fibroid cell growth and extracellular matrix formation in vitro and in vivo, *Antioxidants*, 99, pp. 1-16.
- Chen, M.C., Hsu, S.L., Yang, T.Y. (2014). Retinoic acid and cancer treatment. *Biomedicine*, 4, pp. 1-6.
- Chiaffarino, F. (1999). Diet and uterine myomas. *Obstetrics & Gynecology*, 94, pp.395-398.
- Ciavattini, A., Delli Carpini, G., Moriconi, L., et al. (2017). The association between ultrasound-estimated visceral fat deposition and uterine fibroids: an observational study. *Gynecol Endocrinol*, 23, pp. 1-4.
- Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Ciebiera, M., Zaręba, K., Łukaszuk, K., Jakiel, G. (2018). Vitamin D and Uterine Fibroids—Review of the Literature and Novel Concepts. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, p.2051.
- Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Słabuszewska-Jóźwiak, A., Nowicka, et al. (2016). Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertility and Sterility*, 106, pp.1787-1792.
- Clínica Adam:
<https://www.clinicadam.com/vaporizacion-eficaz-en-terapia-de-miomas.html>
- Cramer, S.E., Patel, A. (1990). The frequency of uterine leiomyomas. *American Journal of Clinical Pathology*, 94, pp. 435-438.
- Donnez, J., Tomaszewski, J., Vazquez, F., Bouchard, P., Lemieszczuk, B., et al. (2012). Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *The New England Journal of Medicine*, 366, pp. 421-432.
- Downes, E., Sikirica, V., Gilabert-Estelles, J., Bolge, S.C., Dodd, S.L. (2010). The burden of uterine fibroids in five European countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 152, pp. 96-102.
- Eskenazi, B., Warner, M., Marks, A.R., et al. (2007). Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 166, pp. 79-87.
- Fábregues, F., Peñarrubia, J. (2002). Mioma uterino. Manifestaciones clínicas y posibilidades actuales de tratamiento conservador. *Medicina Integral*, 40, pp. 183-234.
- Faerstein, E., Szklo, M., Rosenshein, N. (2001). Risk factors for uterine leiomyoma: a practice based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *American Journal of Epidemiology*, 153, pp. 1-10.
- Filicori, M., Hall, D.A., Loughlin, J.S. (1983). A conservative approach to the management of uterine leiomyomata: pituitary desensitization by luteinizing hormone-releasing hormone analog.

- American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 147, pp. 726-727.
- Flake, G.P., Andersen, J., Dixon, D. (2003). Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect.*, 111, pp. 1037-1054.
- Gao, M., Wang, H. (2018). Frequent milk and soybean consumption are high risks for uterine leiomyoma. *Medicine*, 97, pp. 1-4.
- Gargett, C.E. (2007). Uterine stem cells: what is the evidence? *Human Reproduction Update*, 13, pp. 87-101.
- GBD Obesity Collaborators (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine*, 377, pp. 13-27.
- González-Padilla, E., López-Soria, A., González-Rodríguez, E., García-Santana, S., Mirallave-Pescador, A., et al. (2011). Elevada prevalencia de hipovitaminosis D en los estudiantes de medicina de Gran Canaria, Islas Canarias (España), *Original*, 58, pp. 255-322.
- Gupta, S., Jose, J., Manyonda, I. (2008). Clinical presentation of fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22, pp. 615-626.
- Halder, S., Goodwin, J., Al-Hendy, A. (2011). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Reduces TGF- β -Induced Fibrosis-Related Gene Expression in Human Uterine Leiomyoma Cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96, pp. 754-762.
- Halder, S., Osteen, K., Al-Hendy, A. (2013). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Reduces Extracellular Matrix-Associated Protein Expression in Human Uterine Fibroid Cells. *Biology of Reproduction*, 89.
- Halder, S., Sharan, C., Al-Hendy, A. (2012). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Treatment Shrinks Uterine Leiomyoma Tumors in the Eker Rat Model. *Biology of Reproduction*, 86.
- Hashimoto, K., Azuma, C., Kamiura, S., Kimura, T., Nobunaga, T., et al. (1995). Clonal Determination of Uterine Leiomyomas by Analyzing Differential Inactivation of the X-Chromosome-Linked Phosphoglycerokinase Gene. *Gynecol Obstet Invest*, 40, pp. 204-208.
- He, Y., Zeng, Q., Dong, S., Qin, L., Li, G., et al. (2013). Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case control study in China. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 22, pp. 109-117.
- Higdon, J. (2000). Vitamina D. Linus Pauling Institute. Disponible on-line: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-D>
- Holdsworth-Carson, S.J., Zaitseva, M., Vollenhoven, B.J., Rogers, P.A. (2014). Clonality of smooth muscle and fibroblast cell populations isolated from human fibroid and myometrial tissues. *Molecular Human Reproduction*, 20, pp. 250-259.
- Imagen de portada, tomada de: <https://eltesorodelilith.com/2018/12/13/nueva-investigacion-el-utero-y-los-ovarios-afectan-a-la-memoria-y-a-la-orientacion/>
- Instituto Nacional del Cáncer (2017). Obesidad y cáncer. Disponible on-line: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/obesidad/hoja-informativa-obesidad>
- Ishikawa, H., Ishi, K., Serna, V.A., Kakazu, R., Bulun, S.E., et al. (2010). Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology*, 151, pp. 2433-2442.
- Ishikawa, H., Reierstad, S., Demura, M., et al. (2009). High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 5, pp. 1752-1756.
- Islam, M.S., Akhtar, M.M., Ciavattini, A., Giannubilo, S.R., Protic, O., et al. (2015). Use of dietary phytochemicals to target inflammation, fibrosis, proliferation, and angiogenesis in uterine tissues: Promising options for prevention and treatment of uterine fibroids?, *Mol Nutr Food Res*, 58, pp. 1667-1684.
- Islam, M.S., Ciavattini, A., Petraglia, F., Castellucci, M., Ciarmela, P. (2018). Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics, *Hum Reprod Update.*, 24, pp. 59-85.
- Islam, S., Protic, O., Stortoni, P., Grechi, G., Lamanna, P., et al. (2013). Complex networks of multiple factors in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*, 100, pp. 178-193.
- Jacoby, V.L., Fujimoto, V.Y., Giudice, L.C., Kupperman, M., Washington, A.E. (2010). Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. *American*

- Journal of Obstetrics & Gynecology*, 202, pp. 514-521.
- Jiménez, E. (2011). Genes y obesidad: una relación de causa-consecuencia. *Endocrinología y nutrición*, 58, pp. 449-506.
- Katz, T.A., Yang, Q., Treviño, L.S., et al. (2016). Endocrine disrupting chemicals and uterine fibroids. *Fertil Steril*, 106, pp. 967-977.
- Kawaguchi, K., Fujii, S., Konishi, I., Nanbu, Y., Nonogaki, H., et al. (1989). Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menstrual cycle. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 160, pp. 637-641.
- Kempson, R.L., Hendrickson, M.R. (2000). Smooth muscle, endometrial stromal, and mixed Müllerian tumors of the uterus. *Modern Pathology*, 13, pp. 328-342.
- Kim, J.H., Kim, S.H., Oh, Y.S., Ihm, H.J., Dong, H., et al. (2016). In vitro effects of phthalate esters in human myometrial and leiomyoma cells and increased urinary level of phthalate metabolite in women with uterine leiomyoma. *Fertility and Sterility*, 107, pp. 1061-1069.
- Kumari, R., Kumar, S., Kant, R. (2019). An update on metabolic syndrome: Metabolic risk markers and adipokines in the development of metabolic syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13, pp. 2409-2417.
- Lamminen, S., Rantala, I., Helin, H., Rorarius, M., Tuimala, R. (1992). Proliferative activity of human uterine leiomyoma cells as measured by automatic image analysis. *Gynecologic & Obstetric Investigation*, 34, pp. 111-114.
- Laughlin, S.K., Herring, A.H., Savitz, D.A., et al. (2010). Pregnancy-related fibroid reduction. *Fertil Steril*, 94, pp. 2421-2423.
- Lethaby, A., Vollenhoven, B. (2011). Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clinical Evidence*, 814, pp. 1-31.
- Li, T.C., Mortimer, R., Cooke, I.D. (1999). Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Human Reproduction*, 14, pp. 1735-40.
- Linder, D., Gartler, S.M. (1965). Glucose-6-phosphate dehydrogenase mosaicism: utilization as a cell marker in the study of leiomyomas. *Science*, 150, pp. 67-69.
- Manta, L., Suciu, N., Toader, O., Purcarea, R.M., Constantin, A., et al. (2016) The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *Journal of Medicine and Life*, 9, pp. 39-43.
- Markowska, A., Belloni, A.S., Rucinski, M., Parenti, A.R., Nardelli, G.B., et al. (2005). Leptin and leptin receptor expression in the myometrium and uterine myomas: Is leptin involved in tumor development? *International Journal of Oncology*, 27, 1505-1509.
- Marshall, L.M., Spiegelman, D., Barbieri, R.L., Goldman, M.B., Manson, J.E., et al. (1997). Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics & Gynecology*, 90, pp. 967-973.
- Merrill, R.M. (2008). Hysterectomy surveillance in the United States, 1997 through 2005. *Medical Science Monitor*, 14, pp. 24-31.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social (2017). Sanidad en datos, disponible on-line: <http://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/home.htm>
- Monleón, J., Cañete, M., Caballero, V., del Campo, M., Doménech, A., Losada, M., Calaf, J. (2018). Epidemiology of uterine myomas and clinical practice in Spain: An observational study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 226, pp.59-65.
- Moravek, M.B., Yin, P., Ono, M., Coon, J.S., Dyson, M.T., et al. (2015). Ovarian steroids, stem cells and uterine leiomyoma: therapeutic implications. *Human Reproduction Update*, 21, pp. 1-12.
- Nagata, C., Nakamura, K., Oba, S., Hayashi, M., Takeda, N., Yasuda, K. (2008). Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *British Journal of Nutrition*, 101, p.1427.
- Núñez Gil, I.J. (2009). Documento de consenso sobre el síndrome metabólico. Sociedad Española de Cardiología. Disponible on-line: <https://secardiologia.es/blog/1678-documento-consenso-sindrome-metabolico>
- Okolo, S. (2008). Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 22, pp. 571-588.
- Organización Mundial de la Salud (2018). Obesidad y sobrepeso. Disponible on-line: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

- Parazzini, F., Vecchia, C., Negri, E., Cecchetti, G. and Fedele, L. (1988). Epidemiologic Characteristics of Women With Uterine Fibroids. *Obstetrics & Gynecology*, 72, pp.853-857.
- Parker, W. (2007). Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*, 87, pp.725-736.
- Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M. and Petraglia, F. (2017). Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 46, pp. 3-11.
- Peter, A., Kantartzis, K., Machann, J., Schick, F., Staiger, H., et al. (2010). Relationships of Circulating Sex Hormone–Binding Globulin With Metabolic Traits in Humans. *Diabetes*, 59, pp. 3167-3173.
- Protic, O., Toti, P., Islam, M.S., Occhini, R., Giannubilo, W.H., et al. (2016). Possible involvement of inflammatory/repairative processes in the development of uterine fibroids. *Cell and Tissue Research*, 364, pp. 415-427.
- Radin, R.G., Palmer, J.R., Rosenberg, L., Kumanyika, S.K., Wise, L.A. (2010). Dietary glycemic index and load in relation to risk of uterine leiomyomata in the Black Women’s Health Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91, pp. 1281-1288.
- Radin, R.G., Rosenberg, L., Palmer, J.R., et al. (2012). Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women. *Human Reproduction*, 27, pp. 1504-1549.
- Reaven, G.M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37, pp. 1595-1607.
- Reaven, G.M. (2006). The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *American Journal of Clinical Nutrition*, 83, 1237-1247.
- Reis, F.M., Bloise, E., Ortiga-Carvalho, T.M. (2015). Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 34, pp. 13-24.
- Santamaria, X., Mas, A., Cervelló, I., Taylor, H., Simon, C. (2018). Uterine stem cells: from basic research to advanced cell therapies. *Human Reproduction Update*, 24, pp. 673-693.
- Selva, D.M., Hogeveen, K.N., Innis, S.M., Hammond, G.L. (2007). Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene. *Journal Clinical Investigation*, 117, pp. 3979–3987.
- Shanbhag, V.K.L. (2016). Lycopene in cancer therapy. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, 8, pp. 170-171.
- Sharan, C., Halder, S., Thota, C., Jaleel, T., Nair, S., Al-Hendy, A. (2011). Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertility and Sterility*, 95(1), pp.247-253.
- Shikora, S.A., Niloff, J.M., Bistran, B.R., Forse, R.A., Blackburn, G.L. (1991) Relationship between obesity and uterine leiomyomata. *Nutrition*, 7, pp. 251-255.
- Shimomura, Y., Matsuo, H., Samoto, T., Maruo, T. (1998). Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83, pp. 2192–2198.
- Shozu, M., Murakami, K., Inoue, M. (2004). Aromatase and Leiomyoma of the Uterus. *Seminars in Reproductive Medicine*, 22, pp.51-60.
- Sparic R. (2014). Uterine myomas in pregnancy, childbirth and the puerperium. *Serbian Archives of Medicine*, 142, pp. 118-124.
- Sparic, R., Mirkovic, L., Malvasi, A., Tinelli, A. (2016). Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *International Journal of Fertility and Sterility*, 9, pp. 424-435.
- Stewart, E., Cookson, C., Gandolfo, R., Schulze-Rath, R. (2017). Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 124, pp.1501-1512.
- Stewart, E.A., Friedman, A.J., Peck, K., Nowak, R.A. (1994) Relative overexpression of collagen type I and collagen type III messenger ribonucleic acids by uterine leiomyomas during the proliferative phase of the menstrual cycle. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 79, pp. 900–906.
- Tak, Y., Lee, S., Park, S., Kim, Y., Lee, J., Jeong, D., Kim, S., Kim, I., Yi, Y. (2016). Association between uterine leiomyoma and metabolic syndrome in parous premenopausal women. *Medicine*, 95, pp. 5325.

- Takeda, T., Sakata, M., Isobe, A., Miyake, A., Nishimoto, F., Ota, Y., Kamiura, S., Kimura, T. (2008). Relationship between Metabolic Syndrome and Uterine Leiomyomas: A Case-Control Study. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 66, pp.14-17.
- Tatti, S. (2017). *Tratamiento Farmacológico para los Miomas Uterinos*. Disponible on-line: https://www.siicsalud.com/pdf/cr_trata_farmaco_miomas_01917.pdf
- Teixeira, J., Rueda, B., Pru, J. (2008). *StemBook*. Boston, EE. UU.: Harvard Stem Cell Institute.
- Terry, K., Missner, S.A., Hankinson, S.E., Willett, W. De Vivo, I. (2008). Lycopene and other carotenoid intake in relation to risk of uterine leiomyoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 198, pp. 37-45.
- Tinelli, A., Malvasi, A., Rahimi, S., Negro, R., Cavallotti, C., *et al.* (2009). Myoma pseudocapsule: a distinct endocrino-anatomical entity in gynecological surgery. *Gynecology Endocrinology*, 25, pp. 661-667.
- Uimari, O., Suomalainen-Konig, S., Sakkinen, N., Santala, M., Nieminen, P., *et al.* (2006). Natural history of familial myomas. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 125, pp. 255-258.
- Vines, A.I., Esserman, D.A. (2010). The association between self-reported major life events and the presence of uterine fibroids. *Womens Health Issues*, 20, pp. 94-298.
- Walker, C.L., Stewart, E.A. (2005). Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*, 10, pp. 1589-1592.
- Wang, J., Eltoum, I.E., Lamartiniere, C.A. (2004). Genistein alters growth factor signaling in transgenic prostate model (TRAMP). *Molecular and Cellular Endocrinology*, 219, 171-180.
- Wang, X., Lin, Y. (2009). Tumor necrosis factor and cancer, buddies or foes? *Acta Pharmacologica Sinica*, 29, pp. 1275-1288.
- Weaver, J. (2008). Classical Endocrine Diseases Causing Obesity, *Obesity and Metabolism*, 36, pp. 212-228.
- Wharton, S., Raiber, L., Serodio, K.J., Lee, J., Christensen, R.A.G. (2018). Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 11, pp. 427-438.
- Wise, L., Radin, R., Kumanyika, S., Ruiz-Narváez, E., Palmer, J., Rosenberg, L. (2014). Prospective study of dietary fat and risk of uterine leiomyomata. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 99, pp.1105-1116.
- Wise LA, Laughlin-Tommaso SK. (2013) Uterine leiomyomata. In: Goldman MB, Troisi R, Rexrode KM, editors. Women and Health. San Diego: Academic Press, pp. 285-306.
- Wise, L.A., Palmer, J.R., Cozier, Y.C., Hunt, M.O., Stewart, E.A., *et al.* (2007). Perceived racial discrimination and risk of uterine leiomyomata. *Epidemiology*, 18, pp. 747-757.
- Wise, L.A., Palmer, J.R., Harlow, B.L., Spiegelman, D., Stewart, E.A., *et al.* (2004). Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine consumption in the Black Women's Health study. *Human Reproduction*, 19, pp. 1746-1754.
- Wise, L.A., Palmer, J.R., Spiegelman, D., *et al.* (2005). Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology*, 16, pp. 346-54.
- Ying, Z., Weiyuan, Z. (2009). Dual actions of progesterone on uterine leiomyoma correlate with the ratio of progesterone receptor A: B. *Gynecol Endocrinol*, 25, pp. 520-523.
- Zanuy, M.V., Carranza, F. H. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *REEMO*, 16, pp. 63-84.
- Zhang, P., Zhang, C., Hao, J., Sung., C.J., Quddus, M. R., Steinhoff, M.M., Lawrence, W. D. (2006). Use of X-chromosome inactivation pattern to determine the clonal origins of uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *Human Pathology*, 37, pp. 1350-1356.
- Zhang, Y., Hua, K. Q. (2014). Patients' Age, Myoma Size, Myoma Location, and Interval Between Myomectomy and Pregnancy May Influence the Pregnancy Rate and Live Birth Rate After Myomectomy. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*, 24, pp. 95-99.