

Efecto del consumo de una dieta rica en vitaminas C y E sobre marcadores de estrés oxidativo periférico en mujeres con endometriosis

JENNIFER MIER CABRERA,^{a,c} TANIA ABURTO SOTO,^{a,d} XIMENA MUÑOZ TREJO,^{a,d}
PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ,^b ETHEL GARCÍA LATORRE,^c CÉSAR HERNÁNDEZ GUERRERO^a

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el impacto sobre marcadores de estrés oxidativo periférico en mujeres con endometriosis, mediante el diseño y aplicación de un plan de alimentación alto en vitaminas C y E.

Metodología: El estudio incluyó mujeres estériles del Instituto Nacional de Perinatología diagnosticadas con endometriosis mediante laparoscopia exploratoria. En forma aleatoria se formaron dos grupos. El grupo testigo (n = 15) constó de mujeres que siguieron un plan de alimentación con una dieta correcta (PAC). El grupo de intervención (n = 15) constó de mujeres que siguieron un plan alimenticio con un alto contenido de vitaminas (PAA) C y E. Todas las mujeres asistieron a cinco consultas mensuales de nutrición, en las cuales se les tomó una muestra de sangre periférica para determinar hidroperóxidos lipídicos (OHL) y malondialdehído (MDA).

Resultados: El PAA diseñado y aplicado al grupo de intervención otorgó un consumo de 660% de vitamina C y 133% de vitamina E, con respecto a la IDR. Al término del estudio dicho grupo mostró una disminución en la concentración de OHL y MDA en sangre periférica, en comparación con el grupo testigo, a partir del tercer y cuarto mes de intervención, respectivamente. Al comparar a lo largo del estudio el grupo que recibió el PAA se observó una disminución en la concentración de OHL y MDA, a partir del tercer y cuarto mes de intervención, respectivamente.

Conclusión: La aplicación del PAA a mujeres con endometriosis disminuye marcadores de estrés oxidativo en sangre periférica después de cuatro meses de intervención.

PALABRAS GUÍA: Vitamina C, vitamina E, ensayo clínico, estrés oxidativo, endometriosis.

a Departamento de Biología Celular. Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

b Coordinación de Esterilidad e Infertilidad, Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes".

c Departamento de Inmunología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN.

d Estudiante de la Licenciatura en Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Universidad Iberoamericana, Campus Santa Fe.

Correspondencia:

Dr. César Hernández-Guerrero.

Departamento de Biología Celular. Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". 3er. Piso Torre de Investigación. Montes Urales No. 800, Col. Lomas Virreyes, C.P. 11000. México, D.F. Tel.: +52 552-099-00 Fax: +52 552 097-05.

Correo electrónico: biol.cel@servidor.inper.edu.mx

Recibido: 2 de abril de 2008.

Aceptado: 4 de mayo de 2008.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis se define como la presencia de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad uterina.¹ La prevalencia de endometriosis oscila entre 10-15% de la población femenina y entre 30-40% de las mujeres con infertilidad la padecen. Preciado y cols. reportaron en la población mexicana una incidencia de la enfermedad del 34.5% en mujeres con infertilidad.² Por lo que dicha patología representa una de las afecciones ginecológica más frecuentes que aquejan a la mujer durante su vida reproductiva.¹

La presencia y arribo del tejido endometrial irrita de manera constante la cavidad peritoneal, lo que induce un estado proinflamatorio capaz de promover la aparición de tejido fibrótico, cicatrices y adherencias en órganos y estructuras reproductivas de dicha cavidad, fenómenos muy posiblemente asociados con la esterilidad que presentan las mujeres con la patología.³

El estado proinflamatorio en la cavidad peritoneal se genera a partir de la activación de los macrófagos locales, los cuales entran en un proceso denominado, estallido respiratorio, en el que sintetizan y liberan grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (también conocidos como radicales libres). Se ha demostrado que los macrófagos se encuentran en mayor porcentaje y grado de activación en el ambiente peritoneal de mujeres con endometriosis, en comparación con el que presenta dicho grupo celular en las mujeres fértiles.⁴

Como mecanismos de neutralización y defensa, el organismo cuenta con un sistema antioxidante, el cual se encarga de neutralizar a los radicales libres generados para que no ocasionen daño celular alguno. Dicho sistema está conformado por antioxidantes del tipo enzimático (catalasa, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa), no enzimático orgánico (ácido ascórbico, α -tocoferol, glutatión, bilirrubina, etc.) y no enzimático mineral (manganeso, selenio, cinc, cobre).⁵⁻⁷

Las vitaminas C y E del sistema antioxidante no enzimático orgánico, resaltan en

importancia debido al efecto antioxidante que ejercen sobre diferentes radicales libres y en diversos compartimientos. El ácido ascórbico neutraliza los radicales libres de los compartimientos hidrofílicos de la célula, de la matriz extracelular y del sistema circulatorio. Su poder antioxidante se debe a su capacidad para donar electrones, neutralizando al oxígeno singlete, capturando al radical hidroxilo y a los hidroperóxidos. El α -tocoferol, al tener esencia hidrofóbica, previene la propagación de la peroxidación lipídica al proteger a los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares y en las lipoproteínas plasmáticas. Se caracterizan por presentar en su estructura un grupo -OH del cual el átomo de hidrógeno puede removerse fácilmente. Se ha determinado que los radicales peroxil ($\text{ROO}\cdot$) reaccionan 1,000 veces más rápido con el α -tocoferol, que con las cadenas de los ácidos grasos adyacentes, lo que resalta su poder antioxidante.⁸⁻¹⁰

Un adecuado balance oxidativo-reductor en el organismo depende de la presencia adecuada de moléculas antioxidantes orgánicas y no orgánicas. De existir un aumento en la generación de radicales libres y/o una disminución en la presencia de moléculas antioxidantes, se presenta el fenómeno denominado: estrés oxidativo, el cual es capaz de ocasionar alteraciones funcionales en células y tejidos, e incluso inducir muerte celular.

Nuestro grupo de trabajo en el 2006, identificó un consumo deficiente de moléculas antioxidantes en mujeres con endometriosis, lo que podría condicionar a un mayor estado de estrés oxidativo al no existir la cantidad suficiente de antioxidantes capaces de neutralizar a los radicales libres producidos.¹¹

La intención del presente trabajo fue diseñar y aplicar un plan de alimentación alto en antioxidantes a mujeres estériles con endometriosis durante cuatro meses, y evaluar su efecto sobre marcadores de estrés oxidativo periférico, empleando como grupo testigo mujeres con patología que recibieron un plan alimenticio correcto.



MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

El presente estudio del tipo ensayo clínico controlado aleatorizado con diseño longitudinal, incluyó 30 mujeres estériles con endometriosis diagnosticada por vía laparoscópica de la Clínica de Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de Los Reyes (INPerIER), las cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 15 pacientes cada uno. El grupo testigo recibió un plan de alimentación que favorece una dieta correcta (completa, equilibrada, suficiente, variada, inocua y adecuada);¹² mientras que el grupo de intervención recibió un plan de alimentación alto en antioxidantes.

Los criterios de inclusión fueron mujeres con una edad entre 25-35 años, que residieran en el Distrito Federal y área metropolitana, con diagnóstico de endometriosis (mediante laparoscopia diagnóstica), factor de esterilidad masculina excluida y no haber consumido suplementos vitamínicos en el último año. Los criterios de no inclusión fueron: la presencia de enfermedad pélvica inflamatoria, antecedentes de enfermedades autoinmunes y/o metabólicas, no querer participar en el estudio y faltar a dos consultas consecutivas. Todas las pacientes que decidieron participar firmaron una carta de consentimiento informado. Los procedimientos propuestos en esta metodología cumplen con los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki.¹³ A ambos grupos se les cuantificaron marcadores de estrés oxidativo en sangre periférica mensualmente.

Intervención Nutricia

El plan de alimentación alto en antioxidantes (grupo de intervención) se basó en el Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes,¹⁴ de donde se tomó la división de los grupos de alimentos. Las modificaciones realizadas a este sistema para cumplir con los fines de la presente intervención consistieron en añadir dos nuevos grupos de alimentos: "Frutas A" y "Semillas". Para el primer grupo, se seleccionaron alimentos con un alto contenido de vitamina C, con base en las Tablas de

Composición de Alimentos.¹⁵ Posteriormente, se realizó un cálculo para igualar el aporte de vitaminas por parte de las frutas de 100 mg de vitamina C. Se obtuvo la cantidad en peso neto, los macronutrientes aportados por porción según la equivalencia realizada y los valores fueron promediados. El grupo de "Frutas A" consistió en los siguientes alimentos: fresas, guayaba, kiwi, limones, melón valenciano, naranja, jugo de naranja, papaya, toronja y zapote negro.

El grupo referido como "Semillas" consistió de alimentos ricos en vitamina E. Para su elaboración, se preseleccionaron alimentos con alto contenido de esta vitamina, según tablas del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, National Nutrient Database for Standard Reference).¹⁶ Las principales fuentes fueron los aceites vegetales y las oleaginosas. Sin embargo, se decidió excluir a los aceites, ya que se consideró que se podrían encontrar variaciones en cuanto al consumo de vitamina E, debido a que éstos se utilizan principalmente para cocinar alimentos y el calentamiento oxida el α -tocoferol. Por lo tanto, el aporte aquí referido fue a través de semillas de girasol y cacahuete, ya que dichas semillas otorgan los valores más altos de vitamina E por gramo. De esta manera, cuatro cucharadas de semillas de girasol peladas y tres cucharadas de cacahuates, aportaban 16.75 y 3.25 mg de α -tocoferol, respectivamente.

Se realizaron planes de alimentación de 1,400 a 1,599, de 1,600 a 1,799 y de 1,800 a 1,999 Kcal, con una distribución de 55% hidratos de carbono, 15% de proteína y 30% de lípidos. Dichos planes aportaban 500 mg de ácido ascórbico y 20 mg de α -tocoferol (lo que corresponde a los porcentajes de la ingesta diaria sugerida o recomendada planteados: 660% vitamina C y 133% vitamina E). Esto representa cinco equivalentes de "Frutas A" y cuatro cucharadas de semillas de girasol y dos de cacahuete.

Para el grupo testigo, se utilizó un plan de alimentación que favorece una dieta correcta. Al igual que el grupo intervención, el plan fue basado en el sistema de equivalentes, contó con la misma distribución de macronutrientes y

fue según los requerimientos energéticos de las mujeres participantes. Para ambos grupos, la intervención tuvo una duración de cuatro meses (cinco consultas por sujeto), donde una nutrióloga se encargó de explicar el plan de alimentación correspondiente y de llevar el seguimiento. Durante la consulta basal se realizó el Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos para Antioxidantes y Retinol de Mujeres Mexicanas, realizada y validada por el Instituto Nacional de Salud Pública en 1999.¹⁷ Los resultados obtenidos de la frecuencia de consumo fueron vaciados en el programa de cómputo “Sistema de Evaluación de Hábitos Nutricionales y de Consumo de Nutrientes” (SNUT), para calcular el consumo habitual de ácido ascórbico y α -tocoferol, antes de la intervención. En las siguientes cuatro consultas (seguimiento), se realizó un recordatorio de 24 horas de pasos múltiples, utilizando como apoyo réplicas de alimentos, con la finalidad de asegurarse que las cantidades y porciones descritas por las participantes fueran lo más exactas posibles. Los datos obtenidos de este cuestionario fueron analizados con el *software Food Processor*, versión 8.3.0 de ESHA Research.¹⁸ Durante cada consulta se tomó una muestra de sangre periférica a partir de la punción venosa del antebrazo para medir el estrés oxidativo.

Cuantificación de hidroperóxidos lipídicos (OHL) en sangre periférica mediante el ensayo de FOX (Ferrous Oxidation-Xylenol Orange)

La determinación de hidroperóxidos lipídicos (OHL, por sus siglas en inglés) se realizó siguiendo la técnica descrita por Jiang¹⁹ empleando reactivos de la marca Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). Se colocaron 300 μ L de plasma a y 2700 μ L de reactivo de FOX (900 mL de metanol puro con 880 mg de Butiril-HidroxilTolueno (BHT) más 100 mL de ácido sulfúrico 250 mM con 76 mg de xilenol naranja y 98 mg de sulfato de amonio). Se dejaron reaccionar durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Al término de la incubación, las muestras fueron leídas en un espectrofotómetro (Pharmacia Biotech,

Ultraspec 3000) a una longitud de onda de 560 nm. Los resultados fueron interpolados en una curva estándar de peróxido de hidrógeno en concentraciones de 0 a 100 μ M.

Cuantificación de malondialdehído (MDA) en sangre periférica

La determinación de malondialdehído (MDA) se realizó siguiendo la técnica de Ohkawa,²⁰ empleando reactivos de la marca Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, USA). En tubos de vidrio se adicionaron 400 μ L de plasma, 50 μ L de butiril-hidroxiltolueno (BHT) 12.6 mM, 400 μ L de ácido orto-fosfórico y 50 μ L de TBA 0.11 M. Los tubos se colocaron en baño maría a 90 °C por 45 minutos. Después de este lapso se enfriaron en baño de hielo y se adicionó a cada uno 1,000 μ L de butanol y 100 μ L de solución saturada de cloruro de sodio. Las muestras se centrifugaron a 3000 rpm por 3 minutos (centrífuga Heraeus Labofuge 400 R). Al término, la fase orgánica se leyó a una longitud de onda de 535 nm. Los resultados fueron interpolados en una curva estándar de tetrametoxipropano (TMP).

Análisis de datos

Los datos obtenidos se describieron a través de medidas de tendencia central y de dispersión. Los datos paramétricos provenientes de la cuantificación de OHL y de MDA fueron analizados por medio de ANOVA paramétrica (análisis de varianza) y los datos no paramétricos mediante un ANOVA Kruskal-Wallis, como segunda prueba o “*pos hoc*” con el método de Dunn’s, tomando una $p < 0.05$ como diferencia estadística significativa.

RESULTADOS

Ambos grupos estuvieron conformados por mujeres entre 24 a 35 años y tuvieron una media de 31 y 30 años de edad en el grupo de dieta control y dieta con antioxidantes, respectivamente. Asimismo, en cuanto a la composición corporal se encontró una frecuencia de 52.9 y 52.2% de sobrepeso y 5.8 y 5.3% de obesidad, según los puntos de corte



de la OMS ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$ sobrepeso; $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ obesidad), respectivamente.²¹ Con respecto a los estadios de la enfermedad, según la clasificación de American Fertility Society,²² 46 y 40% de las participantes presentaba endometriosis mínima, en ambos casos 33.3% leve y 13.3% moderada; y, finalmente, 16.66 y 13.33% severa en el grupo control y grupo experimental, respectivamente.

Frecuencia de consumo

El consumo basal de vitaminas C y E, el cual refleja el consumo habitual de estos nutrimentos, en los seis meses anteriores a la aplicación del Cuestionario de Frecuencia de Consumo para Antioxidantes y Retinol en Mujeres Mexicanas, se obtuvo en la primera consulta. El consumo habitual promedio de vitamina C fue superior a la IDR para mujeres (75 mg, 100%) en ambos grupos. En el grupo que recibió la dieta correcta la media fue de $201\% \pm 114\%$ (150.75 mg \pm 85.5); mientras que en el grupo que recibió la dieta con antioxidantes fue de $207\% \pm 105$ (155.25 mg \pm 78.75). Sin embargo, el consumo de vitamina E se encontró por debajo de la IDR (13 mg, 100%). La media del grupo que recibió la dieta correcta fue de $65\% \pm 29\%$ (8.47 mg \pm

3.77) y en el grupo de la dieta con antioxidantes fue de $61\% \pm 22\%$ (7.93 mg \pm 2.86).^{12,23-24} No se observó diferencia estadística significativa alguna entre ambos grupos.

Recordatorios de 24 horas en consultas de seguimiento

El consumo de vitaminas antioxidantes durante el transcurso del estudio se calculó mediante recordatorios de 24 horas aplicados a partir de la segunda consulta. No hubo diferencia estadística significativa intragrupal en el consumo de vitaminas C y E durante los cuatro meses del estudio, tanto en el grupo de intervención ($p = 0.129$ y $p = 0.145$, respectivamente) como en el grupo testigo ($p = 0.208$ y $p = 0.191$), respectivamente. En el grupo de intervención, el promedio del consumo de vitaminas E y C se encontró por debajo de lo planteado en la intervención. Para la vitamina E se alcanzó un valor promedio de consumo de 68% (65-78%) tomando como 100% el valor propuesto en el estudio (133% de la IDR) y de 91% con respecto a la IDR. En el caso de la vitamina C se alcanzó un valor promedio de consumo de 75% (61-82%) tomando como 100% el valor propuesto en el estudio (660% de la IDR) y de 520% con respecto a la IDR. En el

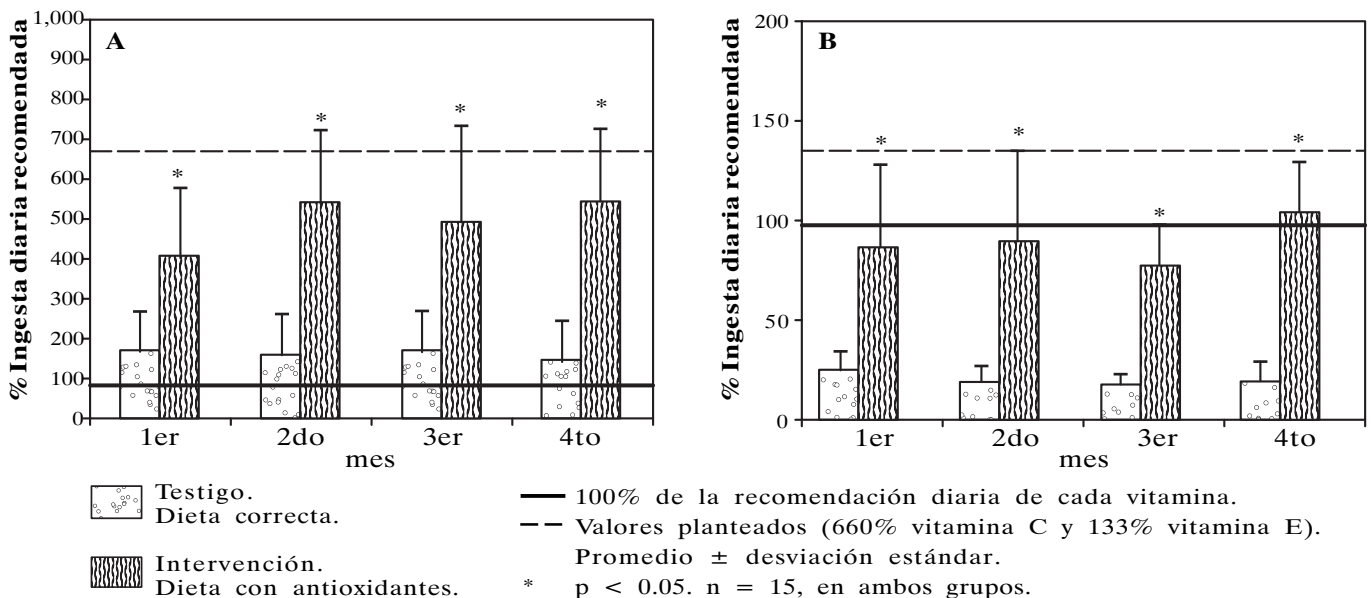


Figura 1. Recordatorios de 24 horas en los grupo que recibieron la dieta correcta y la dieta con antioxidantes durante los cuatro meses de la intervención nutricional. **A.** Consumo de vitamina C. **B.** Consumo de vitamina E.

grupo testigo, el consumo de vitamina C fue en promedio de 193% y de 42% para la vitamina E, ambos con respecto a la IDR. Asimismo, al comparar el grupo de intervención con el grupo testigo, se observó un aumento estadísticamente significativo ($p < 0.05$) en el consumo de las vitaminas C y E a partir del primer mes, el cual se mantuvo hasta el final de la intervención. (Figura 1).

Concentración de hidroperóxidos lipídicos y malondialdehído en plasma sanguíneo

Al evaluar los marcadores de estrés oxidativo en forma intragrupal, las mujeres del grupo

testigo no mostraron cambios en las concentraciones de MDA y OHL durante los cuatro meses de la suplementación. Por otro lado, en el grupo de intervención se observó una disminución en la concentración de MDA a partir del tercer mes de la suplementación, y de OHL, a partir del cuarto mes (Figura 2). Al evaluar los marcadores en forma intragrupal, no se observó diferencia estadística alguna al inicio del estudio. Sin embargo, el grupo de intervención mostró una disminución estadísticamente significativa de MDA y OHL a partir del tercer y cuarto mes del estudio, respectivamente (Figura 3).

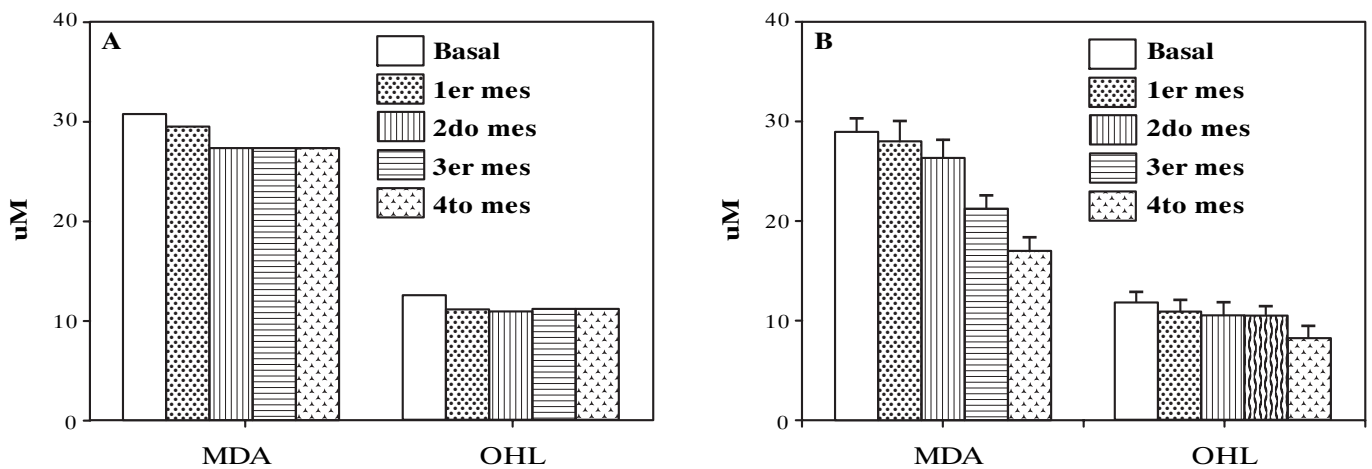


Figura 2. Concentración de malondialdehído e hidroperóxidos lipídicos al inicio y durante la intervención nutricional en ambos grupos. **A.** Grupo que recibió la dieta correcta. **B.** Grupo que recibió la dieta alta en antioxidantes. Promedio \pm desviación estándar. * $p < 0.05$. $n = 15$, en ambos grupos.

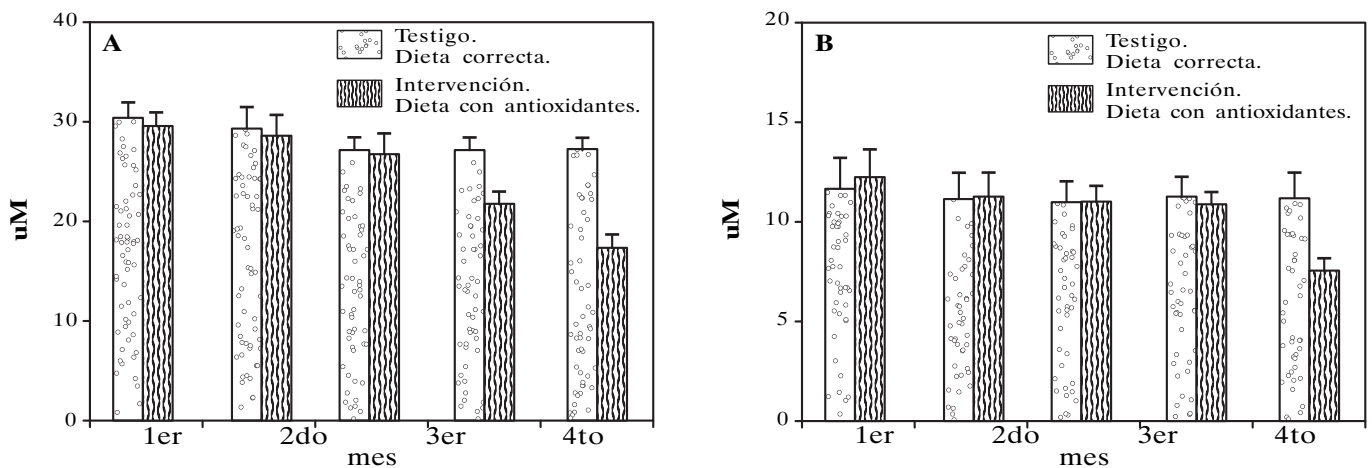


Figura 3. Concentración de malondialdehído (A) e hidroperóxidos lipídicos (B) al inicio y durante la intervención nutricional entre el grupo que recibió la dieta correcta y la dieta con antioxidantes. Promedio \pm desviación estándar. * $p < 0.05$. $n = 15$, en ambos grupos.



DISCUSIÓN

Con el desarrollo del trabajo aquí presentado se obtuvo un plan de alimentación alto en antioxidantes (basado en frutas y semillas), sencillo, realizable y capaz de proveer 660% de la IDR de vitamina C y 133% de la IDR de vitamina E. Cantidades de antioxidantes antes señaladas que no presentaron riesgo alguno para las mujeres participantes en el estudio, ya que dichos valores se encuentran dentro de los límites tolerables establecidos.

De acuerdo con los resultados obtenidos a partir de la frecuencia de consumo de antioxidantes aplicado al inicio del estudio, se encontró un patrón de consumo de antioxidantes muy similar en ambos grupos. Dichos resultados refuerzan observaciones previas al respecto realizadas por nuestro grupo de investigación, donde se observó que las mujeres con endometriosis presentaron un consumo de vitamina C superior al recomendado, mientras que el de vitamina E fue aproximadamente 50%.⁴

A partir de los recordatorios de 24 h fue posible observar que el consumo de vitaminas C y E se duplicó en aquellas mujeres con endometriosis que recibieron la dieta alta en antioxidantes, en comparación con aquellas que recibieron la dieta correcta. Por lo que el empleo del plan aplicado permite de una manera sencilla incrementar el consumo de antioxidantes. Al respecto, es necesario puntualizar que no fue posible alcanzar los porcentajes propuestos para cada vitamina, ya que en el caso de la vitamina E se logró un valor promedio a lo largo de la intervención de 75%, y de 68% para la vitamina C, en relación con el valor propuesto en el plan alimenticio. Sin embargo, estos valores representaron 91 y 520% de las vitaminas E y C con respecto a la IDR, respectivamente. Estos valores fueron suficientes para observar una disminución en los dos marcadores de estrés oxidativo analizados a partir del tercer y cuarto mes del estudio.

En este rubro, mediante la maniobra nutricia fue posible observar una disminución de malondialdehído a partir del tercer mes de la intervención. El malondialdehído se produce bajo dos circunstancias:

1. Por el ataque de los radicales libres sobre los ácidos grasos poliinsaturados, lo que provoca una peroxidación y acortamiento de la cadena.
2. Debido a la peroxidación del ácido araquidónico. La disminución de la concentración de malondialdehído inter e intragrupalmente observada, guarda relación con la capacidad que presenta la vitamina C para capturar y neutralizar los radicales libres en el ambiente hidrosoluble y evitar el progreso de la lipoperoxidación.

En el caso de los hidroperóxidos lipídicos, éstos son productos primarios de lipoperoxidación y su formación es el resultado de procesos oxidativos generados a partir de la oxidación de colesterol, fosfolípidos (presentes en la membrana celular), lipoproteínas (HDL, LDL, VLDL) y triglicéridos; lo cual produce cantidades considerables de peróxido.^{23,24} La disminución de hidroperóxidos lipídicos observada en el grupo de intervención, inter e intragrupalmente en el cuarto mes de intervención, puede relacionarse con el consumo de las semillas ricas en vitamina E, que debido a su carácter hidrofóbico se almacena en el ambiente lipofílico, protegiendo a los lípidos de las membranas celulares de los efectos deletéreos de los radicales libres.

Las vitaminas C y E son potentes antioxidantes no enzimáticos que se han utilizado para evaluar la disminución de marcadores de estrés oxidativo y lipoperoxidación.²⁵⁻²⁷ Las evidencias *in vitro* sugieren que la vitamina C protege a las biomembranas contra la lipoperoxidación en la fase acuosa,²⁸⁻³⁰ mientras que la vitamina E lo hace en la fase lipofílica por ser liposoluble.³¹ Incluso, se ha visto que tienen un efecto sinérgico debido a que la vitamina C regenera a la vitamina E, al reducir el radical tocoferoxilo.^{32,33} Asimismo, al aportar en la dieta las vitaminas antioxidantes en sus fuentes naturales y no en suplementos, se permite que interactúen en forma sinérgica con otros nutrimentos orgánicos e inorgánicos presentes en los alimentos, potenciándose así la capacidad antioxidante. Se ha descrito que

dosis pequeñas y repetitivas de vitaminas a lo largo del día, garantizan una mayor absorción de éstas, en comparación con megadosis dadas en suplementos en un solo momento.

Asimismo, los resultados obtenidos en el presente trabajo están en línea con las observaciones realizadas por diferentes grupos de estudio, los cuales mediante la suplementación con vitaminas C y E en diferentes dosis, periodos de tiempo y patologías, se ha corroborado el efecto de los antioxidantes sobre la disminución de marcadores de estrés oxidativo. Dragsted y cols. compararon el consumo de frutas y verduras *vs.* la suplementación de vitaminas antioxidantes y observaron en el grupo que recibió una dieta con 600 g de frutas y verduras, una disminución significativa de los marcadores de estrés oxidativo, en comparación con el grupo suplementado con vitaminas antioxidantes.³⁴ Brown y cols. observaron una disminución significativa en las concentraciones de OHL y MDA en un grupo de adultos no fumadores, suplementados con 280 mg de dl- α -tocoferol durante diez semanas.³⁵ Huang y cols. suplementaron durante dos meses con 500 mg de ácido ascórbico y 592 mg de dl- α -tocoferol a pacientes no fumadores y observaron una disminución de los marcadores de estrés oxidativo evaluados.³⁶

Por otro lado, la relación entre los antioxidantes y la endometriosis ha sido un tema poco abordado en la literatura. Las evidencias señalan una fuerte relación entre un estado de estrés oxidativo y la patología.³⁷ Jackson encontró niveles más bajos de antioxidantes en la cavidad peritoneal de mujeres con endometriosis comparados con valores de mujeres fértiles.³⁸ Parazzini identificó la posible asociación entre consumir carnes rojas y un mayor riesgo de presentar

endometriosis; así como un menor riesgo de presentar la patología al existir un consumo elevado de frutas y verduras.³⁹

Pensamos que en el caso de las mujeres con endometriosis se requiere una dieta alta en sustancias antioxidantes, ya que existe una propensión a una sobreproducción de radicales libres que necesitan ser neutralizados. Asimismo, el estrés oxidativo parece jugar un papel activo en el proceso de esterilidad, ya que se ha señalado su efecto negativo sobre diversos procesos reproductivos.⁴⁰⁻⁴² Por lo que el plan alimenticio aquí presentado, puede evaluarse en estudios orientados al tratamiento y prevención de la patología y/o de la esterilidad. En los últimos años se ha presentado un aumento en la morbilidad de la población mexicana debido a patologías crónico-degenerativas relacionadas con la aparición de estrés oxidativo, lo cual se sabe es influenciado por el ambiente, las características genéticas y por hábitos alimenticios inadecuados. De aquí que el plan de alimentación alto en antioxidantes, puede servir de base para ser aplicado en forma profiláctica y/o terapéutica en grupos de riesgo en los que el estrés oxidativo forma parte de la etiología del fenómeno.

AGRADECIMIENTOS

Apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT). Proyecto: Respuesta inmunológica peritoneal y antioxidantes en mujeres estériles con endometriosis. Fondo SALUD-2002-C-01-7615/A-1. Becaria CONACYT No. 200396 del Programa de Doctorado en Ciencias Quimicobiológicas de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional (J. Mier Cabrera) y del Programa de COFAA y EDD, Instituto Politécnico Nacional (E. García Latorre).



ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness in diminishing peripheral oxidative stress markers by means of the design and application of a high-in vitamins C and E diet.

Methods: The study included infertile women with laparoscopic diagnosis of endometriosis from the Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes". Two groups were created and women with endometriosis were randomly allocated to the control group (n = 15), which received a normal diet, or the vitamins group (n = 15), which received a high-in vitamins C and E diet. All the patients assisted to 5 follow-up visits and received nutritional council. In each visit, peripheral blood samples were taken to determine lipid hydroperoxides (LHP) and malondialdehyde (MDA) concentrations.

Results: The high-in vitamins C and E diet designed and given to the vitamins group had 660% Recommended Dietary Intake (RDI) of vitamin C (500 mg of ascorbic acid) and 133% RDI of vitamin E (20 mg of α -tocopherol). At the end of the study, the vitamins group showed a lower LHP and MDA concentration in peripheral blood when compared to the control group, from the third and fourth month of intervention ($p < 0.05$), respectively. The intragroup analysis of oxidative stress markers showed a lower concentration of both oxidative stress markers since the third month of intervention in the vitamins group ($p < 0.05$). No differences were found in the control group.

Conclusion: The high-in vitamins C and E diet diminished peripheral oxidative stress markers in women with endometriosis after four months of intervention.

KEY WORDS: *Vitamin C, vitamin E, clinical test, oxidative stress, endometriosis.*

REFERENCIAS

1. Ruiz-Velasco V. Endometriosis. México: Intersistemas Editores; 2004, p. 1-77
2. Preciado R, Torres J, Zúñiga JA, Martínez JC, Manterota D, García A. Incidencia de la endometriosis en mujeres con infertilidad: características clínicas y laparoscópicas. Ginecol Obstet Mex 2005; 73: 471-6.
3. Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F (citar 6 autores) cols. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. Gynecol Obstet Invest 2002; 54: 52-62.
4. Santanam N, Murphy AA, Parthasarathy S. Macrophages, oxidation, and endometriosis. Ann NY Acad Sci 2002; 955: 183-98; discussion 19-200, 396-406. Review.
5. González MC, Betancourt M, Ortiz R. Daño oxidativo y antioxidantes. Bioquímica 2000; 25: 3-9.
6. Céspedes T, Sánchez D. Algunos aspectos sobre el estrés oxidativo, el estado antioxidante y la terapia de suplementación. Rev Cubana Cardiol 2000; 14: 55-60.
7. Willcox JK, Ash SL, Catingnani GL. Antioxidants and prevention of chronic disease. Critical Reviews in Food Science and Nutrition 2004; 44: 275-85.
8. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. Rev Cubana Med Milit 2001; 30: 36-44.
9. Pfeffer F, Casanueva E. Vitamina C. En: Bourges H, Casanueva E, Rosado JL (eds.).

- Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana. México: Editorial Médica Panamericana; 2005, p. 77-87.
10. Cadenas E, Packer L. Handbook of antioxidants. 2a. Ed. Nueva York: Marcel Dekker, Inc.; 2001, p. 1-145.
 11. Hernández C, Bujalil L, De la Jara J, Mier J, Bouchán P. Endometriosis y consumo deficiente de moléculas antioxidantes relacionado con estrés oxidativo periférico y peritoneal. *Ginecol Obstet Mex* 2006; 74: 20-8.
 12. Casanueva E, Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P (eds.). *Nutriología Médica*. 2a. Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2001, p. 443, 537, 541, 598.
 13. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Tokio 2004.
 14. Pérez AB, Marván L. Sistema Mexicano de Alimentos Equivalentes. México: Fondo de Nutrición y Salud A.C.; 2001.
 15. Muñoz M, Chávez A y (citar 6 autores) col. Tablas de valor nutritivo de los alimentos. México: Editorial Pax México; 1996. p. 51-150.
 16. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 18 Vitamin E (alpha-tocopherol) (mg) Content of Selected Foods per Common Measure. 2005. Disponible en: <http://www.nal.usda.gov/fnc/foodcomp/Data/SR18/nutrlist/r18w323.pdf>
 17. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex* 1998; 40: 133-40.
 18. Cox K. Food Processor for Windows Nutrition Analysis Software. Version 8.3.0, Oregon: ESHA Research, 2004.
 19. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Anal Biochem* 1979; 95: 351-8.
 20. Jiang ZY, Hunt JV, Wolf SP. Detection of lipid hydroperoxides using Fox method. *Anal Biochem* 1992; 202: 384-9.
 21. Lee RD, Nieman DC. Nutritional assessment. 3a. Ed. New York: McGraw-Hill Higher Education; 2003. p. 180-95.
 22. Rock J. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril* 1995; 63: 1108-10.
 23. Villalpando S, Caraveo V, Valdés-Ramos R. Vitamina A y carotenos. En: Bourges H, Casanueva E, Rosado JL, (eds.). *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 27-39.
 24. Kaufer-Horwitz M, Aguilar CA. Vitamina E. En: Bourges H, Casanueva E, Rosado JL (eds.). *Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana*. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 55-63.
 25. Jialal I, Fuller CJ. Effect of vitamin E, vitamin C and betacarotene on LDL oxidation and atherosclerosis. *Can J Cardiol* 1995; 11; 97G-113G.
 26. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiological research. *J Nutr* 2003; 933S-40S.
 27. Huang HY, Appel JL, Croft KD, Miller III ER, Mori TA, Puddey IB. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 549-55.
 28. Frei B, England L, Ames BN. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989; 86: 6377-81.
 29. Frei B. Ascorbic acid protects lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 1113S-8S.
 30. Hillstrom RJ, Yacapin-Ammons AK, Lynch SM. Vitamin C inhibits lipid oxidation in human HDL. *J Nutr* 2003; 133: 3047-51.
 31. Esterbauer H, Dieber-Rotheneder M, Striegl G, Waeg G. Role of vitamin E in preventing the oxidation of low density



- lipoprotein. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 314S-21S.
32. Chan Ac. Partners in defense, vitamin E and vitamin. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 725-31.
33. Sato K, Niki E, Shimasaki H. Free radical-mediated chain oxidation of low density lipoprotein and its synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch Biochem Biophys*, 1990; 279: 402-5.
34. Dragsted LO, Pederson A, Remeter A (citar 6 autores) and cols. The 6-a-day study: effects of fruit and vegetables on markers of oxidative stress and antioxidative defense in healthy nonsmokers. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 1060-72.
35. Brown K, Morrice P, Duthie G. Vitamin E supplementation suppresses indexes of lipid peroxidation and platelet counts in plasma lipoprotein concentrations remain unchanged. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 383-7.
36. Huang HY, Appel LJ, Croft KD, Miller ER, Mori TI, Puddey IB. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 549-55.
37. Donnez J, Van Langendonck A, Casanas-Roux F (citar 6 autores) and cols. Current thinking on the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 52-62.
38. Jackson LW, Schisterman EF, Dey-Rao R, Browne R, Armstrong D. Oxidative stress and endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 2014-20.
39. Parazzini F, Chiaffarino F, Surace M (citar 6 autores) and cols. Selected food intake and risk of endometriosis. *Hum Reprod* 2004; 19: 1755-9.
40. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59(1): 2-11.
41. Agarwal A, Gupta S, Sikka S. The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006; 18(3): 325-32.
42. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility - a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(5): 641-50.