

CURSO DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

**CANCRO DO ENDOMÉTRIO:
QUE RELAÇÕES COM A OBESIDADE ?**

ANA CRISTINA GONÇALVES MARTINS

1992

ÍNDICE



	PAG.
INTRODUÇÃO.	1
1- CANCRO DO ENDOMÉTRIO: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES.	3
2- ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS: RESULTADOS.	5
3- MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO.	10
a) Alteração no metabolismo dos estrogénios.	11
b) Alteração do nível plasmático de SHBG.	15
c) Influência da dieta.	17
4- IMPORTÂNCIA DO TIPO DE DISTRIBUIÇÃO ADIPOSA.	23
CONCLUSÃO.	26
BIBLIOGRAFIA.	28

INTRODUÇÃO

A obesidade é a alteração nutricional de maior prevalência nas sociedades industrializadas⁽¹⁾. Definida como excesso anómalo e marcado de tecido adiposo⁽²⁾, tem etiologia multifactorial que permanece mal conhecida⁽³⁾. Envolvidos na sua patogénese estão, provavelmente, factores genéticos e ambientais, entre os quais se incluem a excessiva ingestão calórica, a reduzida actividade física, anormalidades metabólicas e endócrinas⁽⁴⁾.

A obesidade associa-se a um grande número de complicações que lhe conferem extrema gravidade. Alguns inquéritos epidemiológicos demonstraram que as doenças associadas à obesidade que mais contribuem para o aumento da morbidade e da mortalidade são aterosclerose e diabetes, havendo também relação significativa entre obesidade e litíase biliar, esteatose hepática, hiperuricemia, doenças reumatológicas, disfunções hormonais e certos tipos de cancro⁽⁵⁾. Possivelmente, mais importante na ponderação do aparecimento de complicações ligadas ao excesso de peso

poderá ser a distribuição da massa adiposa, visto que a acumulação de gordura no abdómen predispõe a alterações metabólicas⁽⁵⁾.

Conclui-se dos trabalhos em que se procurou avaliar factores de risco para determinados tipos de neoplasias que existe uma relação positiva entre o excesso de peso e a incidência de alguns cancros, nomeadamente do endométrio, da mama, do ovário e da próstata⁽⁶⁾. Estas neoplasias, bem como o cancro do cólon, associam-se à industrialização (excepto no Japão), ao elevado nível socio-económico e à elevada ingestão de gordura *per capita*⁽⁷⁾.

A importância dos agentes ambientais como factores etiológicos tem sido reforçada pelo estudo de populações migrantes, que a partir da segunda geração se afastam dos padrões originais de incidência de cancro e adquirem as taxas de incidência características do país hospedeiro⁽⁸⁾. É exemplo, o aumento verificado na incidência de cancro do endométrio e do ovário entre os emigrantes japoneses nos E.U.A, que provenientes de um país de baixo risco para ambos os cancros se deslocaram para outro de risco muito elevado⁽⁹⁾. Também a existência de diferenças significativas na prevalência de determinados cancros em grupos populacionais que vivendo no mesmo ambiente tem hábitos alimentares diferentes (ex: certos grupos religiosos), e dados da experimentação animal estimulam a hipótese da influência do regime alimentar.

Poucos estudos têm tratado directamente o papel da dieta na etiologia do cancro do endométrio⁽¹⁰⁾. Sabe-se contudo, que a dieta se relaciona com as hormonas sexuais e suas proteínas transportadoras (SHBG)⁽¹⁰⁾.

Em indivíduos com excesso de peso verifica-se uma diminuição dos níveis de SHBG, o que possibilita a existência de níveis elevados de estradiol livre, e pode aumentar o risco de tumores estrogénio-dependentes⁽¹¹⁾. As mulheres obesas tem níveis plasmáticos mais elevados de estrogénios,

presumivelmente devido a um aumento da conversão de androgénios em estrogénios no tecido adiposo^(11,12) . Esta hiperestrogenia associada à obesidade poderá estar relacionada com a incidência aumentada de cancro do endométrio na mulher obesa⁽¹²⁾ .

1-CANCRO DO ENDOMÉTRIO: ALGUMAS CONSIDERAÇÕES.

O número de novos casos de cancro de endométrio diagnosticados por ano, a nível mundial é aproximadamente 150 000; coloca-se assim em quinto lugar entre os principais tipos de cancro na mulher⁽¹³⁾ .

Há indicações de que nas últimas décadas a incidência de cancro do endométrio tem aumentado em vários países^(13,14) . Esse aumento coincide com o aumento da industrialização que, elevando o padrão de vida da população, tem modificado os hábitos alimentares, reduzido a actividade física e conduzido a um aumento no uso de preparados com estrogénios. Esses factores, incluindo a obesidade e a composição da dieta, podem influenciar o ambiente hormonal e explicar parcialmente a maior incidência da doença⁽¹⁴⁾. No entanto, o aumento no número de casos deve-se também

em parte à maior longevidade, à maior vigilância médica e aos melhores métodos de diagnóstico observados nas sociedades industrializadas (15,16,17).

O cancro do endométrio é uma doença típica da mulher pós-menopausica. Cerca de 75% das pacientes incluem-se nesse grupo etário e a idade média no momento do diagnóstico é 59 anos⁽¹⁶⁾. Tem etiologia hormonal, evidenciada por uma estimulação estrogénica do endométrio aumentada ou prolongada e particularmente potenciada pela ausência da acção da progesterona⁽¹⁴⁾. Múltiplos factores tendem a aumentar o risco da doença. São identificados como factores etiológicos, o tratamento na menopausa com estrogénios exógenos, a obesidade e os ciclos menstruais irregulares⁽¹³⁾. Além desses, diabetes, hipertensão, ingestão de gordura, número de filhos, abortos, idade da menarca e da menopausa, entre outros, são também factores possivelmente responsáveis embora permaneça igualmente obscuro o papel por eles desempenhado⁽¹³⁾.

2- ESTUDOS EPIDEMIOLÓGICOS: RESULTADOS.

Na década de 40 Tannenbaum⁽¹⁸⁾, com base na análise de dados estatísticos de companhias seguradoras e na experimentação animal, avançou a hipótese de que o peso corporal poderia influenciar a incidência de cancro. A partir daí, o estudo da natureza dessa relação bem como dos possíveis factores e mecanismos intervenientes tem motivado numerosas investigações, mas os resultados nem sempre coincidentes a que se chegou impedem uma conclusão definitiva⁽¹⁹⁾. Alguns problemas metodológicos poderão explicar esse facto. Advém por exemplo, das dificuldades para avaliar a interacção de outros factores de risco possivelmente envolvidos (e nem sempre considerados de forma uniforme em todos os estudos), da forma de selecção dos indivíduos incluídos nesses estudos, da existência de diferentes critérios de definição de obesidade, da escolha de métodos objectivos para a sua avaliação e da informação apropriada relativamente à duração da obesidade^(19,20).

No entanto, apesar das divergências na metodologia utilizada nos diferentes trabalhos realizados, vários estudos prospectivos e retrospectivos parecem evidenciar uma relação inequívoca e um risco aumentado de cancro do endométrio com o aumento do excesso ponderal⁽²⁰⁾.

Nos estudos prospectivos, "American Cancer Society Study (ACS Study)" e "Framingham Study", as mulheres com sobrecarga ponderal sofreram uma mortalidade significativamente maior por cancro do endométrio⁽²⁰⁾. No "ACS Study", este tipo de neoplasia era o que estava mais fortemente associado à obesidade, verificando-se nas mulheres com um excesso de peso superior a

40% um aumento marcado na mortalidade (a "mortality ratio" foi: 1.36 nas mulheres com um excesso de peso de 10-19%; 1.85 para um excesso de peso de 20-29%; 2.30 para um excesso de peso de 30-39%; 5.42 para um excesso de peso \geq 40%)(6,21). Contrariamente, no "Icelandic Study"(22) não foi observada qualquer relação com o peso ou com o IMC.

Também vários estudos caso-controlo mostram que a frequência de excesso de peso e obesidade é sistemática e substancialmente maior nos casos do que nos controlos(13). O risco desta neoplasia na mulher com excesso ponderal poderá ser duas a dez vezes maior(13) e parece aumentar linearmente com o excesso de peso(1). (Quadro 1).

La Vecchia(40) verificou que a obesidade era a principal causa de cancro do endométrio no norte de Itália e que o risco de neoplasia estava relacionado com o peso corporal, tanto nas mulheres jovens (pré-menopausicas) como nas mais idosas. Nas mulheres pré-menopausicas com um índice de Quetelet (IQ) \geq 30 o RR foi de 20.3 (95% CI 4.0 - 103.5), comparativamente às que tinham um IQ < 20. Também Jeffery e col.(41) num estudo baseado em 22 casos de cancro do endométrio em mulheres com idade inferior a 45 anos, observaram que metade das pacientes tinha excesso de peso \geq 20% do peso ideal. Outro estudo(42), realizado na Califórnia, mostrou relativamente às mulheres pré-menopausicas com peso \geq 86.1 kg um RR de 17.7 comparativamente às que tinham peso < 58.9 kg.

Autores, ano (País) [Ref.]	Resultados principais
Garnet, 1958 (Estados Unidos) [23]	54% dos 50 casos e 36% dos 50 controlos eram "obesas".
Wynder e al., 1966 (Estados Unidos) [24]	As mulheres com excesso de peso de 9.5-22.7 kg ou > 22.7 kg são 3 e 9 vezes mais propensas a desenvolver cancro do endométrio do que com peso normal, respectivamente.
Fox e Sen, 1970 (Reino Unido) [25]	34% dos casos vs 31% dos controlos eram obesas (diferença não significativa).
Elwood e al., 1977 (Estados Unidos) [26]	RR=1.9 para mulheres com IQ ≥ 28 vs < 22; tendência significativa no risco.
Mc Donald e al., 1977 (Estados Unidos) [27]	RR=3.5 (95% CI=2.2-5.3) para mulheres com excesso de peso ($\geq 30\%$ acima do limite superior do peso ideal para determinada estatura) vs mulheres com peso normal.
Hoogerland e al., 1978 (Estados Unidos) [28]	RR=2.8 para mulheres com excesso de peso ($p < 0.001$).

(continua)

<p>Hulka e al., 1980 (Estados Unidos) [29]</p>	<p>52% dos casos vs 40% dos controles ginecológicos e 31% da comunidade de controles pesavam > 77.1 kg.</p>
<p>Jelovsek e al., 1980 (Estados Unidos) [30]</p>	<p>23% dos casos e 9% dos controles pesavam > 90.7 kg (p < 0.001).</p>
<p>Kelsey e al., 1982 (Estados Unidos) [31]</p>	<p>RR=2.3 para mulheres com peso ≤ 57 kg vs ≥ 75 kg: tendência significativa no risco.</p>
<p>Henderson e al., 1983 (Estados Unidos) [32]</p>	<p>RR=17.7 para mulheres com peso > 86.1 kg vs < 58.9 kg: tendência significativa no risco (mulheres com com 45 anos ou menos).</p>
<p>Schwartz e al., 1985 (Israel) [33]</p>	<p>39% dos casos vs 19% dos controles pesavam ≥ 85 kg (p < 0.01).</p>
<p>Tyler e al., 1985 (Estados Unidos) [34]</p>	<p>32% dos casos e 11% dos controles pesavam > 74.8 kg.</p>
<p>Baron e al., 1986 (Estados Unidos) [35]</p>	<p>IQ médio era 31.1 no grupo estudado vs 26.7 no grupo controle.</p>
<p>Lawrence e al., 1987 (Estados Unidos) [36]</p>	<p>RR=11.6 para peso ≥ 81.6 kg vs ≤ 68 kg.</p>

(continua)

<p>Ewertz e al., 1988 (Dinamarca) [37]</p>	<p>RR=2.6 (95% CI = 1.3-4.7) para mulheres com IQ \geq 28 vs < 22; tendência significativa no risco.</p>
<p>La Vecchia e al., 1990 (Itália) [38]</p>	<p>RR=3.4 para mulheres com IQ \geq 28.6 vs < 21.1; tendência significativa no risco.</p>
<p>Koumantaki e al., 1989 (Grécia) [39]</p>	<p>RR=1.0 (95% CI = 0.9-1.1) para um aumento de 5 kg no peso.</p>

QUADRO 1- Principais resultados de estudos epidemiológicos seleccionados da relação entre excesso de peso e cancro do endométrio.

(adaptado de Gynecol. Oncol., 41: 1 - 16, 1991)

IQ= índice de Quetelet; RR= Risco Relativo; CI= "confidence interval".

3- MECANISMOS DE ASSOCIAÇÃO.

A obesidade está associada a numerosas alterações metabólicas. É possível que as alterações, secundárias à obesidade, na produção, metabolismo e acção dos estrogénios constituam os mecanismos através dos quais a obesidade aumenta o risco de cancros hormono-sensitivos⁽⁴³⁾.

Na associação entre obesidade e risco de cancro do endométrio, é provável que o mecanismo biológico subjacente seja diferente nos vários grupos etários⁽⁴⁰⁾. Na mulher pré-menopausica é importante a influência da obesidade na ovulação⁽⁴⁰⁾, e uma possível interpretação etiológica para o risco aumentado deverá ser considerada em termos de uma deficiência relativa de progesterona, já que a obesidade se associa a períodos menstruais irregulares, amenorreia e a uma deficiência de progesterona na fase luteínica⁽⁴⁴⁾. Na mulher pós-menopausica, são factores relevantes a menor concentração de SHBG e o aumento da aromatização de androgénios em estrogénios⁽⁴⁰⁾. Este último efeito, é proporcionalmente mais significativo após a menopausa⁽⁴³⁾, porque neste período torna-se escassa a produção ovárica de estrogénios e de progesterona⁽¹⁶⁾, e a aromatização de androgénios no tecido adiposo passa a ser a principal fonte de estrogénios⁽⁴⁵⁾. Nas mulheres obesas os tecidos sensíveis aos estrogénios estão, portanto, expostos a uma maior estimulação comparativamente às mulheres magras⁽⁴³⁾. Supõe-se que essa maior exposição aos estrogénios não compensados pelo efeito "protector" da progesterona seja responsável pelo risco aumentado da doença⁽⁴⁰⁾.

Por outro lado, tem sido admitida a possibilidade da influência da composição da dieta na associação entre a obesidade e os cancros hormono-sensitivos⁽¹⁹⁾. Parece demonstrar-se que alguns nutrientes da dieta podem alterar o metabolismo e a excreção dos estrogénios e dos androgénios endógenos, proporcionando um potencial mecanismo através do qual a dieta influenciaria o risco de cancros hormono-sensitivos⁽⁴³⁾.

a) Alteração no metabolismo dos estrogénios.

O excesso de gordura corporal aumenta a aromatização de androgénios, que conjuntamente com o decréscimo nas SHBG (também relacionado com a obesidade), está associada a níveis moderadamente elevados de estrona (E1) e de estradiol (E2) livre na mulher pós-menopausica⁽¹⁾. Em mulheres pré-menopausicas obesas apesar de existir a mesma tendência a maior secreção ovárica tende a obscurecer qualquer diferença⁽¹⁾.

Após a menopausa os estrogénios provêm quase exclusivamente da aromatização periférica de androgénios⁽⁴⁶⁾; a obesidade aumenta o índice de produção de estrogénios através do mesmo mecanismo⁽⁴⁶⁾. O principal estrogénio na mulher pós-menopausica é a E1 resultante da aromatização extraglandular (principalmente no tecido adiposo) da androstenediona (A) circulante⁽⁴⁷⁾. O E2 apresenta, nesse período, concentrações extremamente baixas⁽⁴⁸⁾ e a sua síntese depende da aromatização da testosterona (T) plasmática e da redução da E1⁽⁴⁸⁾ (fig. 1).

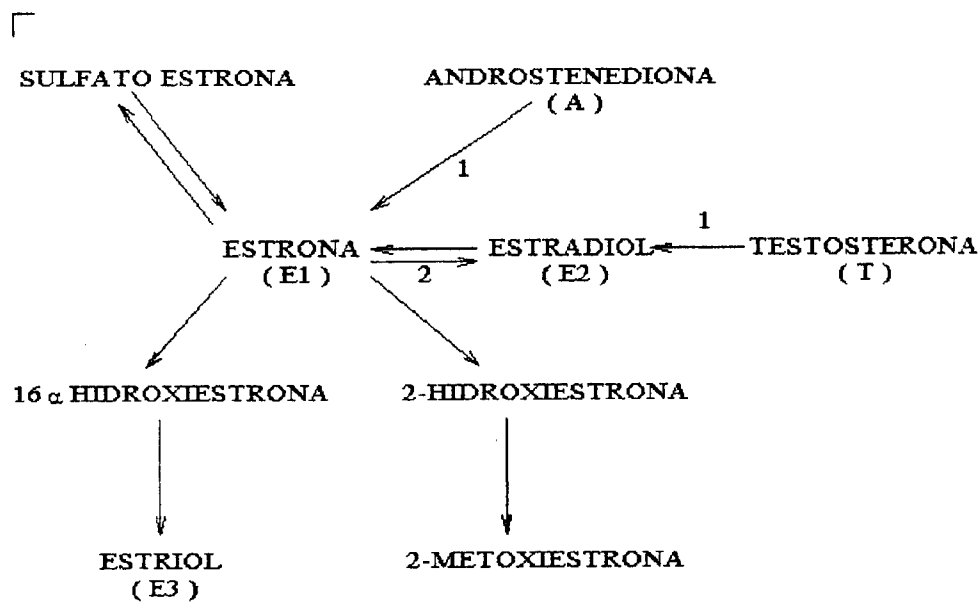


Figura 1- Metabolismo dos estrogénios; formação da estrona e do estradiol.

enzima: (1) Aromatase.

(2) 17 β hidroxisteroide desidrogenase.

[adaptado de Fertil. Steril. 52 (2): 703 - 25, 1989 e Am. J. Clin. Nutr., 45: 283 -

9, 1987]

Na aromatização periférica de androgénios a A é o substrato principal, convertendo-se em E1. A T participa em menor grau, através da conversão em E2. No entanto é provável que esta actividade seja clinicamente significativa devido à maior actividade estrogénica do E2 comparativamente a E1(1).

A conversão periférica de A é regulada pela taxa de produção de A e por outros factores que afectam a aromatização, como o grau de obesidade e a idade⁽⁴⁸⁾. A aromatização periférica aumenta com a idade e nas mulheres pós-menopausicas é 2 a 4 vezes superior⁽⁴⁹⁾.

A aromatização de A em E1, no tecido adiposo humano, foi demonstrada *in vitro* e *in vivo* em mulheres pré e pós-menopausicas⁽¹⁾ e a actividade do sistema enzimático aromatase, responsável pelo processo, foi principalmente detectada nas células do estroma do tecido adiposo, que comparativamente aos adipócitos se mostraram mais activas⁽¹⁾.

O metabolismo dos androgénios está acelerado na obesidade. A taxa de produção e a taxa de *clearance* metabólico dos androgénios ováricos e adrenais estão aumentadas, ao passo que os níveis séricos se mantêm normais⁽¹⁾. O tecido adiposo tem capacidade para sequestrar vários esteróides, constituindo nos obesos um importante e amplo reservatório de esteróides⁽¹⁾. Assim, o *clearance* aumentado dos androgénios pode reflectir o metabolismo ou sequestração pelo tecido adiposo. Possivelmente essa concentração acrescida de androgénios na vizinhança das células do estroma adiposo facilita o aumento da aromatização⁽¹⁾.

O índice de conversão periférica de A em E1 correlaciona-se com o peso corporal em mulheres pré e pós-menopausicas, e foi notada uma taxa aumentada desta reacção em homens e mulheres obesos⁽⁴³⁾. Longcope e al.⁽⁵⁰⁾ também verificaram associação significativa entre o peso corporal e a conversão de T em E2.

Alguns estudos *in vitro*^(51,52) sugerem que o aumento da conversão de A em E1 observado na obesidade se deve ao aumento do número de células adiposas e não a uma alteração da actividade específica da enzima. Verificou-se ainda que a perda de peso não altera significativamente os níveis de

estrogénios circulantes, e que a conversão de A em E1 pode mesmo aumentar⁽¹⁾. No entanto, tendo em consideração que grande parte dos indivíduos com excesso de peso não tem obesidade hiperplásica e que a aromatase do tecido adiposo predomina no compartimento do estroma, será surpreendente o aumento da conversão de A em E1 com o excesso de peso corporal. Este facto levanta a hipótese de um aumento da quantidade do estroma do tecido adiposo independentemente do tipo de obesidade (hiperplásica ou hipertrófica), ou o aumento da actividade noutras fontes de aromatização periférica (ex: aromatização hepática) nos indivíduos obesos, embora não tenha sido claramente demonstrado⁽¹⁾.

Além da aromatase, o tecido adiposo também contém a enzima 17 β hidroxisteróide desidrogenase, responsável pela interconversão de androgénios (A, T) e de estrogénios (E1, E2). A interconversão de E1 em E2 (fig. 1) no tecido adiposo foi demonstrada *in vivo*⁽⁵³⁾ e *in vitro*⁽⁵⁴⁾. No entanto, alguns investigadores⁽⁵⁰⁾ não encontraram relação entre a adiposidade e as taxas de interconversão de estrogénios *in vivo*.

No metabolismo normal dos estrogénios (fig. 1), o E2 é convertido em E1, a qual depois de metabolizada produz estriol (E3) pela via da 16 α -hidroxilação, ou produz catecol estrogénios pela via da C-2 hidroxilação⁽⁵⁵⁾. Os produtos destas duas vias metabólicas são distintos e possuem propriedades biológicas diferentes⁽⁵⁶⁾. Os 2-hidroxiestrogénios, principalmente 2-hidroxiestrone e 2-metoxiestrogénio, estão virtualmente isentos de actividade estrogénica periférica^(57,58). Contrariamente a E1 e os seus produtos 16 α -hidroxilados, 16 α -hidroxiestrone e E3, parecem manifestar potente actividade estrogénica periférica⁽⁵⁶⁾. Também o facto de os produtos 16 α -hidroxilados exibirem uma afinidade mínima para as SHBG⁽⁵⁹⁾,

pode potenciar o impacto destes compostos nos tecidos humanos alvo dos estrogénios⁽⁴³⁾.

Parece demonstrar-se que a obesidade se associa a um decréscimo significativo na C-2 hidroxilação e a um aumento na 16 α -hidroxilação⁽⁶⁰⁾. Essas alterações conduzem a um elevado quociente E3/catecol estrogénio⁽¹⁾. Como a actividade do E3 é significativamente maior do que a da 2-hidroxiestrone (um catecol estrogénio), essa alteração no metabolismo dos estrogénios poderá também contribuir para o hiperestrogenismo funcional observado na obesidade⁽¹⁾.

Em pacientes com carcinoma de endométrio foi documentado o aumento na 16 α -hidroxilação⁽⁶¹⁾.

b) Alteração do nível plasmático de SHBG.

As "sex hormone-binding globulin" (SHBG) são proteínas plasmáticas produzidas pelo fígado que desempenham um papel efectivo no transporte de esteróides sexuais^(1,46). Estas proteínas ligam-se, embora com variada afinidade, a diferentes esteróides circulantes como o E2 e a T⁽⁴⁶⁾. O E2 e a T circulantes podem também ligar-se numa proporção importante à albumina plasmática⁽⁴⁶⁾. Parece que apenas a fracção livre ou não ligada das hormonas esteróides do plasma é biologicamente activa⁽⁶²⁾, mas segundo alguns investigadores os esteróides ligados à albumina constituem igualmente uma fracção disponível ao compartimento extravascular^(1,46).

A concentração plasmática de SHBG é marcadamente diferente nos dois sexos, e maior nas mulheres do que nos homens, mas após a menopausa as SHBG diminuem para valores comparáveis aos encontrados no homem adulto normal⁽⁴⁶⁾.

As alterações na ligação de estrogénios às proteínas plasmáticas poderão ter uma importância considerável em relação ao risco aumentado de cancro do endométrio⁽⁶²⁾, já que as alterações nos níveis de SHBG têm um profundo impacto no metabolismo e acção desses esteróides⁽¹⁾.

O peso corporal está inversamente correlacionado com as concentrações plasmáticas de SHBG e, provavelmente, com a sua produção hepática. O mecanismo de associação permanece por esclarecer, embora possa estar relacionado com o quociente androgénio/estrogénio circulante⁽¹⁾. A queda nas SHBG, correlacionada com o grau de obesidade, tem sido descrita em homens e mulheres adultas ou pós-menopausicas⁽⁴⁶⁾.

O decréscimo nas concentrações plasmáticas de SHBG está associado a um aumento na taxa de *clearance* metabólico e da fracção livre de T e E2, além de um aumento da conversão de T em DHT e de T em A⁽¹⁾. Devido à maior afinidade das SHBG para a T relativamente a E2, a influência do E2 nos tecidos sensíveis estará aumentada, e possivelmente, a fracção de E2 ligada à albumina encontra-se também aumentada na obesidade⁽⁶²⁾.

Davidson e al.⁽⁶³⁾ estudaram 25 mulheres pós-menopausicas com cancro do endométrio e compararam os resultados com aqueles obtidos de mulheres saudáveis de idade e peso similar. Demonstraram em ambos os grupos, uma correlação positiva entre o grau de obesidade e os níveis de E2 total e livre, e uma correlação negativa relativamente aos níveis de SHBG circulante.

Após a menopausa a obesidade poderá, portanto implicar um risco "duplo" para o cancro do endométrio, visto que produz um aumento dos estrogénios

circulantes através do aumento da aromatização e uma subida do E2 livre devido à diminuição das SHBG plasmáticas⁽⁴⁶⁾.

As alterações produzidas pela obesidade na concentração plasmática de SHBG são reversíveis, e a perda de peso tende a normalizar os níveis de SHBG circulante ^(1,46).

Há no entanto necessidade de estudos prospectivos de longa duração para uma avaliação mais completa das relações entre a obesidade, níveis reduzidos de SHBG e cancro de endométrio⁽⁶²⁾.

c) Influência da dieta.

Além da hipótese que salienta as alterações endocrinológicas da obesidade (perturbações no metabolismo dos estrogénios em particular), outros mecanismos têm sido admitidos na ligação da obesidade aos carcinomas hormono-sensitivos, nomeadamente a influência da composição da dieta^(1,19). As dietas ricas em gordura têm sido correlacionadas com esses tumores⁽¹⁹⁾. O consumo de gordura poderá favorecer o aparecimento e o desenvolvimento de tumores através de vários mecanismos considerando que:

- 1) mulheres com sobrecarga ponderal podem ingerir grandes quantidades de pré-carcinogénios lipossolúveis, devido à sua preferência por comidas altamente gordurosas⁽⁶⁴⁾;
- 2) os carcinogénios ou pré-carcinogénios exógenos podem ser lipossolúveis levando a uma maior acumulação no tecido adiposo dos indivíduos obesos⁽⁶⁵⁾;

- 3) pode ocorrer uma modificação na flora entérica da mulher obesa, com produção de carcinogénios endógenos a partir de esteróides biliares⁽⁶⁶⁾;
- 4) a gordura pode ainda induzir alterações no metabolismo dos estrogénios, similares às anteriormente referidas em relação à obesidade⁽¹⁹⁾.

Estudos realizados mostraram em mulheres pré e pós-menopausicas, que a gordura ingerida pode influenciar as concentrações plasmáticas de estrogénios, e que ocorrem reduções significativas quando o consumo de gordura decresce de 35-40% (valor típico na mulher caucasiana americana) para 20% do total calórico⁽⁶⁷⁾.

Goldin e col.⁽⁶⁸⁾ através da análise da composição da dieta e dos estrogénios plasmáticos, encontraram em mulheres pré e pós-menopausicas, correlação positiva entre a ingestão diária de gordura total e de gordura saturada e as concentrações plasmáticas de E1 e E2. Nesse estudo, o consumo de ácidos gordos saturados parece exercer uma maior influência sobre os estrogénios plasmáticos do que o consumo de ácidos gordos poli-insaturados; no entanto, a correlação entre gordura total da dieta e estrogénios parece ser mais forte sugerindo a influência da quantidade de gordura ingerida⁽⁶⁸⁾. Noutro estudo⁽⁶⁹⁾ baseado em 73 mulheres pós-menopausicas saudáveis submetidas a uma dieta de baixo teor lipídico durante 10-22 semanas, a análise das hormonas plasmáticas após esse período mostrou uma redução significativa (17%) no valor de E2 total, bem como no E2 biodisponível e na fracção ligada à SHBG. As concentrações de E2 biodisponível parecem estar correlacionadas com as concentrações plasmáticas de ácidos gordos (dependentes do teor lipídico da dieta)⁽⁷⁰⁾. Recentemente outros investigadores⁽⁷¹⁾ mostraram ainda que os ácidos gordos, particularmente os poli-insaturados e os saturados de cadeia curta

impossibilitam a ligação do E2 às SHBG, o que presumivelmente aumenta as concentrações de E2 biodisponível.

Schultz e col.⁽⁷²⁾, baseados em mulheres pré-menopausicas adventistas do sétimo dia (SDA) e em mulheres pré-menopausicas omnívoras, verificaram que as mulheres SDA vegetarianas consumiam significativamente menos gordura, especialmente ácidos gordos saturados, e que os seus níveis plasmáticos de E1 e E2 eram inferiores aos das omnívoras. Armstrong e al.⁽⁷³⁾ também compararam mulheres pós-menopausicas vegetarianas e omnívoras e encontraram nas vegetarianas níveis mais baixos de estrogénios urinários e níveis mais elevados de SHBG; os níveis de SHBG estavam também correlacionados com os níveis plasmáticos de colesterol-HDL⁽⁶²⁾. As concentrações de SHBG influenciam a fracção relativa de estrogénio biologicamente disponível no sangue, e podem ser importantes no controlo da estimulação estrogénica dos tecidos alvo⁽⁷⁴⁾.

Adlercreutz e al.⁽⁷⁵⁾ consideram que os alimentos ricos em fibra (ex: cereais e legumes) contendo precursores de linhano poderiam, através da produção de linhano no tracto intestinal, estimular a síntese de SHBG no fígado e reduzir dessa forma a concentração de hormonas livres no plasma. Isto poderá explicar os valores superiores de SHBG observados nos vegetarianos que consomem alimentos ricos em fibra⁽⁷³⁾.

Reed e al.⁽⁷⁶⁾ apontaram a ingestão de gordura como um factor adicional envolvido na regulação dos níveis plasmáticos de SHBG. O estudo foi baseado em 6 homens normais que submetidos a uma dieta rica em gordura (> 100g/dia) durante 2 semanas, demonstraram um aumento nos níveis plasmáticos de colesterol e um decréscimo nos níveis de SHBG. Seguidamente, a submissão a uma dieta pobre em gordura (< 20g/dia) resultou numa redução significativa do colesterol plasmático e num aumento

dos níveis de SHBG. O mecanismo através do qual os lípidos da dieta influenciam os níveis plasmáticos de SHBG permanece desconhecido, sendo possível que possam influenciar a sua síntese no fígado através de um mecanismo directo, ou indirectamente através da influência nos níveis de outras hormonas envolvidas na regulação dessas proteínas⁽⁷⁶⁾. Partindo da hipótese de que a ingestão lipídica nas mulheres obesas é provavelmente superior à verificada nas mulheres normoponderais⁽⁷⁶⁾, foi sugerido que o decréscimo nas SHBG observado na obesidade se deve em parte a esse facto⁽¹⁾.

Foram também comparadas as concentrações plasmáticas e a excreção urinária e fecal de estrogénios entre mulheres pré-menopausicas caucasianas americanas e asiáticas emigrantes no Havai. A dieta destas últimas, apesar de não serem vegetarianas, incluía consideravelmente menos gordura e mais fibra embora a diferença na ingestão de fibra não fosse estatisticamente significativa. Comparativamente tinham ainda concentrações de E2 plasmático significativamente menores e maiores de estrogénios fecais. A excreção total de estrogénios urinários também era menor⁽⁶⁸⁾. Goldin e col.⁽⁶⁸⁾ descreveram uma correlação negativa entre a ingestão diária de fibra e as concentrações de E2 plasmático.

O metabolismo dos esteróides sexuais envolve a recirculação entero-hepática. Os estrogénios são conjugados no fígado formando glucuronídeos e sulfoglucuronídeos, e 20-50% dos metabolitos estrogénicos são excretados na bile. Aproximadamente 80% dos estrogénios no lúmen intestinal são reabsorvidos, um processo que requer a prévia desconjugação através de enzimas bacterianas⁽⁶⁷⁾. Como a microflora intestinal possui enzimas reductoras, além da glucuronidase e da sulfatase, a estrona-3-glucuronídeo (excretada na bile) pode ser, no intestino, convertida em E1 e seguidamente

num estrogénio biologicamente mais potente (E2) disponível para a reabsorção⁽⁶⁷⁾.

Parece que uma dieta pobre em gordura e rica em fibra pode diminuir a circulação entero-hepática, resultando numa excreção fecal aumentada⁽⁷⁴⁾. De facto, tem sido demonstrado que os estrogénios livres nas fezes resultam de estrogénios conjugados que foram clivados por bactérias no intestino⁽⁷⁷⁾, e que a ligação no intestino, da fibra aos estrogénios não conjugados impede a sua reabsorção⁽⁶⁷⁾.

Goldin e col.⁽⁷⁸⁾ verificaram que a actividade da β -glucuronidase fecal era menor em mulheres vegetarianas, comparativamente às omnívoras. Este facto sugere a relação com o efeito da dieta na flora intestinal e na circulação entero-hepática dos estrogénios⁽⁷⁸⁾. Assim, a reduzida actividade da β -glucuronidase nas fezes dos vegetarianos apoia a hipótese de que a dieta vegetariana poderia diminuir a capacidade da flora intestinal para desconjugar estrogénios biliares⁽⁷⁸⁾. Ainda outros estudos^(79,80) em seres humanos e em animais, mostraram que a ingestão de fibra ou a administração de antibióticos orais pode reduzir a actividade da β -glucuronidase fecal, ao passo que o consumo de carne ou de gordura a pode aumentar.

Rose e col.⁽⁶⁷⁾ observaram reduções significativas nas concentrações séricas de estrogénios em mulheres pré-menopausicas americanas quando a sua dieta habitual foi suplementada com farelo de trigo. Neste estudo a ingestão diária de fibra foi, durante dois meses, aumentada aproximadamente para o dobro e não houve redução significativa no consumo de gordura⁽⁶⁷⁾. Os resultados obtidos, possivelmente, podem ser explicados pela diminuição da actividade de enzimas bacterianas (particularmente β -glucuronidase) e ainda pela ligação no intestino da fibra aos estrogénios não conjugados. Ainda neste estudo, a realização de manipulações dietéticas similares com

farelo de milho ou aveia como fonte de fibra não tiveram efeito nos estrogénios séricos⁽⁶⁷⁾. Além disso, Reddy e col. referiram ainda que os suplementos de farelo de trigo e de farelo de aveia (embora este em menor grau) causam reduções na actividade da β -glucuronidase fecal, enquanto que o farelo de milho não tem efeito significativo nesta enzima⁽⁶⁷⁾. Whitten e Shultz⁽⁸¹⁾ verificaram, num estudo *in vitro*, que a fibra insolúvel na água, como a proveniente do farelo do trigo tinha grande capacidade de ligação a E2 e a E1.

Woods e al.⁽⁸²⁾ referem também que a alteração de uma dieta com 40% do valor calórico proveniente da gordura e 12g de fibra/dia (dieta tipicamente ocidental) para outra com 20-25% de gordura e 40g de fibra/dia pode reduzir significativamente os níveis circulantes de sulfato estrona. O decréscimo na sulfato estrona pode reflectir uma produção reduzida de E1 e E3, e pode ser indicador de uma circulação entero-hepática interrompida⁽⁷⁷⁾. Outros investigadores⁽⁸³⁾ referiram que, em mulheres omnívoras após a mudança para uma dieta rica em fibra e pobre em gordura, se verificou um decréscimo significativo na excreção urinária de metabolitos estrogénicos 16α -hidroxilados, E3 e 16α -hidroxiestrona.

Em populações específicas cuja dieta é principalmente vegetariana (ex: SDA), as taxas de mortalidade por cancro do endométrio são mais baixas^(84,85). Foi ainda encontrada correlação positiva entre ingestão de carne, ovos, leite, gordura, proteínas e ingestão calórica e a incidência de cancro do endométrio⁽⁸⁶⁾. Contudo, a interpretação destes dados é complicada pelo facto de as proteínas e as gorduras estarem correlacionadas com o total calórico ingerido, que constitui o principal determinante da obesidade⁽¹⁰⁾. Num estudo prospectivo realizado em Iowa, foi ainda observada associação positiva entre níveis plasmáticos de colesterol e cancro do endométrio⁽⁸⁷⁾.

Mais recentemente, La Vecchia⁽⁸⁸⁾ verificou num estudo caso-controlo realizado em Itália, que o risco de cancro do endométrio era elevado para indivíduos que referiram (numa base subjectiva) uma maior ingestão de gordura (manteiga, margarina e óleo); o RR=5.0 para a maior vs menor ingestão. E, ainda uma significativa protecção pelos vegetais verdes (RR=0.2; maior vs menor ingestão) e fruta fresca (RR=0.6; maior vs menor ingestão). Porém, nesse estudo foi recolhida informação sobre poucos tipos de alimentos, e não foi possível fazer uma estimativa do total calórico ingerido.

4- IMPORTÂNCIA DO TIPO DE DISTRIBUIÇÃO ADIPOSITIVA.

Tornou-se evidente que a obesidade não é uma condição homogénea⁽⁸⁹⁾ e que a sua gravidade está ligada ao tipo e ao grau dessa mesma obesidade⁽⁹⁰⁾. Com base na distribuição anatómica do tecido adiposo podem ser descritos dois tipos de obesidade: a obesidade ginóide típica da mulher obesa, em que a gordura se distribui na metade inferior do corpo, nádegas e coxas; e a obesidade andróide, típica do homem obeso em que a gordura se acumula na metade superior do corpo, abdómen⁽⁹¹⁾. Foi Vague quem distinguiu estes dois

tipos de obesidade, baseado em medições das pregas cutâneas e dos perímetros corporais⁽⁹⁰⁾, e quem primeiro associou a obesidade andróide a algumas condições de doença, como diabetes mellitus, gota e aterosclerose⁽⁸⁹⁾. Vários estudos mais recentes confirmaram estes achados, não obstante as diferentes técnicas usadas na avaliação da obesidade andróide ou abdominal⁽⁸⁹⁾, sendo actualmente atribuída grande importância à distribuição de gordura. Os estudos estatísticos que têm relacionado a morfologia com o risco de mortalidade levaram à conclusão que a distribuição troncular ou andróide é mais patogénica e que a distribuição ginóide é mais inofensiva⁽⁹²⁾.

Tonkelaar I. D. referiu que distribuição adiposa abdominal, avaliada pela relação entre os perímetros da cinta e da anca (Pc/Pa), na mulher tem mostrado estar associada independentemente do grau de obesidade, a uma variedade de doenças incluindo diabetes mellitus não insulino-dependente, doença cardio-vascular, hipertensão, litíase biliar, irregularidades menstruais e cancro do endométrio⁽⁹³⁾. Uma característica também associada ao elevado índice Pc/Pa é o baixo nível de SHBG e os elevados níveis de androgénios livres⁽⁹⁴⁾.

As alterações hormonais notadas na mulher com deposição de gordura no segmento superior do corpo parecem expô-la a risco aumentado de cancro do endométrio⁽⁹⁶⁾. As ovulações e as menstruações irregulares são mais frequentes na mulher com adiposidade do tipo abdominal⁽⁹⁷⁾. Assim, a produção de progesterona é muitas vezes anormal na mulher andróide, não havendo uma substituição regular das células do endométrio através da menstruação. Estas células ficam expostas por longos períodos a estrogénios não compensados, situação que aumenta o risco de degeneração maligna das células do endométrio⁽⁴⁶⁾.

Kirschner e col.⁽⁹⁸⁾ num estudo recente analisaram os índices de produção de androgénios e estrogénios em 29 mulheres com obesidade mórbida, do tipo andróide ou do tipo ginóide, determinada através da relação Pc/Pa. A produção de hormonas sexuais nestes dois fenótipos era diferente. Nas obesas do tipo andróide havia maior produção de androgénios e níveis séricos de T e E2 mais elevados. Os níveis de SHBG eram também mais baixos e consequentemente os níveis séricos de T livre e E2 livre eram superiores.

Últimamente vários investigadores^(96,99,100,101,102) têm estudado a relação entre cancro do endométrio e o modo de distribuição topográfica do tecido adiposo. Elliot e col.⁽¹⁰¹⁾ num estudo que incluiu 46 pacientes verificaram que a distribuição tipo andróide (avaliada através do índice Pc/Pa) estava associada a risco aumentado de cancro do endométrio. Do mesmo modo, Schapira e col.⁽⁹⁶⁾ baseados em 40 casos também notaram que a distribuição de gordura na metade superior do corpo era significativamente maior nas pacientes com cancro do endométrio, comparativamente às mulheres que serviram de controlo (de idade e IQ semelhante). Noutro estudo⁽⁹⁹⁾ que incluiu 10 casos de cancro do endométrio foi encontrada associação positiva com a relação Pc/Pa, a prega cutânea sub-escapular e o perímetro da cinta; no entanto não foi observada associação entre cancro do endométrio e obesidade, em geral. Austin e col.⁽¹⁰²⁾ após o estudo de 168 pacientes com este tipo de neoplasia, apesar de terem verificado que a obesidade central, avaliada através do índice prega cutânea sub-escapular/prega cutânea tricipital, era um factor significativo para o cancro do endométrio, não encontraram associação com a relação Pc/Pa. Finalmente, noutro estudo, Folsom e col.⁽¹⁰⁰⁾ concluíram que a associação entre a ocorrência de cancro do endométrio e o excesso de massa gorda estava relacionada com a quantidade e não com a distribuição do tecido adiposo.

CONCLUSÃO

A etiologia do cancro do endométrio parece ser multifactorial, não sendo possível apesar das evidências disponíveis, avaliar de um modo preciso o papel da obesidade.

Reconhece-se, não obstante alguma inconsistência nos diversos estudos realizados, que há uma relação positiva entre a obesidade e a prevalência de cancro do endométrio.

No respeitante à relação entre tipo de distribuição do tecido adiposo e cancro do endométrio, os trabalhos de investigação não são muito abundantes. No entanto, alguns parecem indicar uma associação positiva com a distribuição tipo andróide.

O motivo pelo qual o excesso de gordura corporal pode aumentar a predisposição para o aparecimento deste tipo de neoplasia parece ser a possibilidade de aumentar os níveis séricos de estrogénios, particularmente na forma biologicamente activa. A duração prolongada da obesidade será, possivelmente, uma condição necessária, sendo também provável que os mecanismos biológicos subjacentes sejam diferentes nos vários grupos etários, particularmente nas mulheres pré e pós-menopausicas.

Verifica-se que na associação entre obesidade e cancro do endométrio a dieta será um factor igualmente importante. A sua influência pode manifestar-se não apenas através do simples excesso calórico (que resulta no excesso de tecido adiposo-obesidade), mas também através da sua composição. Há indícios de que determinados nutrientes da dieta podem alterar o metabolismo e a excreção dos estrogénios endógenos, e por isso influenciar o risco de

cancro do endométrio. Essa influência parece depender, particularmente, da quantidade e do tipo de gordura e de fibra ingerida, embora este assunto também seja controverso.

Assim, no sentido de uma prevenção parcial deste tipo de neoplasia conclui-se que:

1- parece ser especialmente importante evitar a obesidade; bem como uma elevada ingestão de gordura e uma baixa ingestão de fibra, em parte também relacionadas com a existência de obesidade;

2- possivelmente, na prevenção e correcção de alterações associadas a variações na fracção livre (biologicamente activa) do estradiol, a intervenção através da dieta poderia ter um papel importante.

BIBLIOGRAFIA

- 1- AZZIZ R. : Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertility and Sterility*, 52 (5) : 703 - 25, 1989.
- 2- GRAY D. S. : *The Medical Clinics of North America*, 73 (1), Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1 - 14, 1989.
- 3- BRAY G. A. : *The Medical Clinics of North America*, 73 (1), Philadelphia, W. B. Saunders Company, 161 - 184, 1989.
- 4- National Institutes of Health Consensus Development Panel on Health Implications of obesity : Health implications of obesity. *Ann. Intern. Med.*, 103 : 147 - 51, 1985.
- 5- MAGALHÃES A., FIGUEIREDO S. : Obesidade como factor de risco. *Arquivos de Medicina*, 4 (supl. 1 E) : 39 - 44, 1990.
- 6- GARFINKEL L.: Overweight and cancer. *Ann. Intern. Med.*, 103 : 1034 - 36, 1985.
- 7- SHILS M. E., YOUNG V. R.: *Modern Nutrition in Health and Disease*, 7ª edição, Philadelphia, Lea and Febiger, 1380 - 1422, 1988.
- 8- Willet W. C., MacMahon B. : Diet and cancer- an overview. *N. Engl. J. Med.* , 310 (10): 633 - 38, 1984.
- 9- MAKAR A. P. H., TROPÉ C.G.: Endometrial and ovarian malignancies: epidemiology, etiology and prognostic factors. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 71: 331 - 36, 1992.
- 10- LA VECCHIA C.: Nutritional factors and cancers of the breast, endometrium and ovary. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 25 (12) : 1945 - 51, 1989.

11- BAPTISTA F., GALVÃO-TELES A.: A obesidade- Comportamentos, Alimentação e Saúde, Galvão-Teles A., Lisboa, Texto Editora, 59 - 66, 1989.

12- GUERRA M. F.: Alterações endócrinas na obesidade. Arquivos de Medicina, 4 (supl. 1 E) : 23 - 27, 1990.

13- PARAZZINI F., LA VECCHIA C., BOCCIOLONE L., FRANCESCHI S.: Review- The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol. Oncol., 41: 1 -16, 1991.

14- JENSEN H.: Endometrial carcinoma. A retrospective, epidemiological study. Dan. Med. Bull., 32: 219 - 28, 1985.

15- DELIGDISCH L., HOLINKA C. F.: Endometrial Carcinoma: Two diseases ?. Cancer Detection and Prevention, 10 : 237 - 246, 1987.

16- JONES III H. W., WENTZ A. C., BURNETT L. S.: Tratado de Ginecologia de Novak, 11ª edição (edição em espanhol), Williams and Wilkins, 645 - 71, 1991.

17- PAGEL J., BOCK J. E.: Endometrial Cancer. A review. Dan. Med. Bull., 31(4): 333 - 45, 1984.

18- TANNENBAUM A.: Relationship of body weight to cancer incidence. Am. J. Clin. Nutr., 38: 509 - 17, 1940 (citado por 20).

19- GALVÃO-TELES A., BAPTISTA F., DO CARMO I.: Obesity and cancer. Medicographia, 13(2): 16 - 18, 1991.

20- OSLER M.: Obesity and cancer. A review of epidemiological studies on the relationship of obesity to cancer of the colon, rectum, prostate, breast, ovaries and endometrium. Dan. Med. Bull., 34: 267 - 74, 1987.

21- KISSEBAH A. H., FREEDMAN D. S., PEIRIS A. N.: The Medical Clinics of North America, 73(1), Philadelphia, W. B. Saunders Company, 111 - 38, 1989.

22- TULINUS H., SIGFUSSON N., SIGVALDASON S., DAY N. E.: Can antropometric and biochemical measurement illustrate the diet-cancer connection ?. *Nähringsforskning*, 29: 17 - 22, 1985 (citado por 20).

23- GARNET J. D.: Constitutional stigmas associated with endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 76: 11 - 19, 1958 (citado por 13).

24- WINDER E. L., ESCHER G. C., MANTEL N.: An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer*, 19: 489 - 520, 1966 (citado por 13).

25- FOX H., SEN D. K.: A controlled study of the constitutional stigmata of endometrial adenocarcinoma. *Br. J. Cancer*, 24: 30 - 36, 1970 (citado por 13).

26- ELWOOD J. M., COLE P., ROTHMAN K. J., KAPLAN S. D.: Epidemiology of endometrial cancer. *J. Natl. Cancer Inst.*, 59: 1055 - 60, 1977 (citado por 13).

27- McDONALD T. W., ANNEGERS J. F., O' FALLON W. M., DOCKERTY M. B., MALKASIAN G. D., KURLAND L. T.: Exogenous estrogen and endometrial carcinoma: case-control and incidence study. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 127: 572 - 80, 1977 (citado por 13).

28- HOOGERLAND D. L., BUCHLER D. A., CROWLEY J. J., CARR W.F.: Estrogen use: Risk of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.*, 6: 451 - 58, 1978 (citado por 13).

29- HULKA B. S., FOWLER W. C., KAUFMAN D. G., GRIMSON R. C., GREENBERG B. G., HOGUE C. J. R., BERGER G. S., PULLIAM C. C.: Estrogen and endometrial cancer: cases and two control groups from North Carolina. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 92 - 101, 1980 (citado por 13).

30- JELOVSEK F. R., HAMMOND C. B., WOODARD B. H., DRAFFIN R., LEE K. L., CREASMAN W.T., PARKER R.T.: Risk of exogenous

estrogen therapy and endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 137: 85 - 91, 1980 (citado por 13).

31- KELSEY J. L., LIVOLSI V. A., HOLFORD T. R., FISCHER D. B., MOSTOW E. D., SCHWARTZ P. E., O'CONNOR T., WHITE C. A.: Case-control study of cancer of the endometrium. *Am. J. Epidemiol.*, 116: 333 - 42, 1982 (citado por 13).

32- HENDERSON B. E., CASAGRANDE J. T., PIKE M. C., MACK T., ROSARIO I., DUKE A.: The epidemiology of endometrial cancer in young women. *Br. J. Cancer*, 47: 749 - 56, 1983 (citado por 13).

33- SCHWARTZ Z., DGANI R., FLUGELMAN M. Y., LANCET M., GELERENTER I.: A novel approach to the analysis of risk factors in endometrial carcinoma. *Gynecol. Oncol.*, 21: 228 - 34, 1985 (citado por 13).

34- TYLER C. W., WEBSTER L. A., ORY H. W., RUBIN G. L.: Endometrial cancer: How does cigarette smoking influence the risk of women under age 55 years having this tumor ?. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 151: 899 - 905, 1985 (citado por 13).

35- BARON J. A., BYERS T., GREENBERG E. R., CUMMINGS K. M., SWANSON M.: Cigarette smoking in women with cancers of the breast and reproductive organs. *J. Natl. Cancer Inst.*, 77: 677 - 80, 1986 (citado por 13).

36- LAWRENCE C., TESSARO I., DURGERIAN S., CAPUTO T., RICHART R., JACOBSON H., GREENWALD P.: Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. *Cancer*, 59: 1665 - 69, 1987 (citado por 13).

37- EWERTZ M., SCHOU G., BOICE J. D.: The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 24: 189 - 94, 1988 (citado por 13).

38- LA VECCHIA C., PARAZZINI F., NEGRI E., FASOLI M., GENTILE A., FRANCESCHI S.: Anthropometric indicators of endometrial cancer risk. *Eur. J. Cancer*, 27, 1991 (citado por 13).

39- KOUMANTAKI Y., TZONOU A., KOUMANTAKIS E., KAKLAMANI E., ARAVANTINOS D., TRICHOPOULOS D.: A case-control study of cancer of endometrium in Athens. *Int. J. Cancer*, 43: 795 - 99, 1989 (citado por 13).

40- LA VECCHIA C., FRANCESCHI S., DECARLI A., GALLUS G., TOGNONI G.: Risk factors for endometrial cancer at different ages. *JNCI*, 73(3): 667 - 71, 1984.

41- JEFFERY J. D., TAYLOR R., ROBERTSON D. I., STUART G. C. E.: Endometrial carcinoma occurring in patients under the age of 45 years. *J. Obstet. Gynecol.*, 156: 336 - 70, 1987.

42- HENDERSON B. E., PIKE M. C., ROSS R. K., MACK T. M., LOBO R. A.: Re-avaluating the role of progestogen therapy after the menopause. *Fertil. Steril.*, suppl 49: 95 - 155, 1988 (citado por 13).

43- HERSHCOPF R. J., BRADLOW H. L.: Obesity, diet, endogenous estrogens and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 283 - 9, 1987.

44- KEY T. J. A., PIKE M. C.: The dose-effect relationship between "unopposed" estrogens and mitotic rate: Its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br. J. Cancer*, 57: 205 - 12, 1988 (citado por 13).

45- SIITERI P. K.: Steroid hormones and endometrial cancer. *Cancer Res.*, 38: 4360 - 66, 1978 (citado por 13).

46- ENRIORI C. L., REFORZO-MEMBRIVES J.: Peripheral aromatization as a risk factor for breast and endometrial cancer in postmenopausal women: a review. *Gynecol. Oncol.*, 17: 1 - 21, 1984.

47- SIMPSON E. R., MENDELSON C. R.: Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 290 - 5, 1987.

48- CAULEY J. A., GUTAI J. P., KULLER L. H., LEDONNE D., POWELL J. G.: The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am. J. Epidemiol.*, 129(6): 1120 - 31, 1989.

49- HEMSELL D. L., GRODIN J. M., BRENNER P. F., SIITERI P. K., MACDONALD P. C.: Plasma precursors of estrogen. II. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 38: 476, 1974 (citado por 1).

50- LONGCOPE C., BAKER R., JOHNSTON C. C.: Androgen and estrogen metabolism: Relationship to Obesity. *Metabolism*, 35(3): 235 - 37, 1986.

51- FORNEY J. P., MILEWICH L., CHEN G. T., GARLOCK G. L., SCHWARZ B. E., EDMAN C. D., MACDONALD P. C.: Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 192, 1981 (citado por 1).

52- CLELAND W. H., MENDELSON C. R., SIMPSON E. R.: Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60: 174, 1985 (citado por 1).

53- LONGCOPE C., LAYNE D. S., TAIT J. F.: Metabolic clearance rates and interconversions of estrone and 17- β - estradiol in normal males and females. *J. Clin. Invest.*, 47: 93, 1968 (citado por 1).

54- DESLYPERE J. P., VERDONCK L., VERMUULEN A.: Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 61: 564, 1987 (citado por 1).

55- KRAYCHY S., GALLAGHER T. F.: 2-Methoxyestrone, a new metabolite of estradiol-17 β in man. *J. Biol. CHEM.*, 229: 519 - 26, 1957 (citado por 43).

56- FISHMAN J., MARTUCCI C.: Biological properties of 16 α -hydroxyestrone: implications in estrogen physiology and pathophysiology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51: 611 - 5, 1980 (citado por 43).

57- MARTUCCI C., FISHMAN J.: Impact of continuously administered catechol estrogens on uterine growth and luteinizing hormone secretion. *Endocrinology*, 105: 1288 - 90, 1979 (citado por 43).

58- JELLINCK P. H., KREY L., DAVIS P. G., et al.: Central and peripheral action of estradiol and catecholestrogens administered at low concentration by constant infusion. *Endocrinology*, 108: 1848 - 54, 1981 (citado por 43).

59- FISHMAN J., MARTUCCI C.: Dissociation of biological activities in metabolites of estradiol. In: McLachlan J. A., ed. *Estrogens in the environment*. New York, Ny: Elsevier/ North Holland, 131 - 45, 1980 (citado por 43).

60- FISHMAN J., BOYAR R. M., HELLMAN L.: Influence of body weight on estradiol metabolism in young women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 989, 1975 (citado por 1).

61- FISHMAN J., SCHNEIDER J., HERSHCOPF R. J., BRADLOW H. L.: Increased estrogen-16 α -hydroxylase activity in women with breast and endometrial cancer. *J. Steroid. Biochem.*, 20: 1077 - 81, 1984 (citado por 43).

62- SIITERI P. K.: Adipose tissue as a source of hormones. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 277 - 82, 1987.

63- DAVIDSON B. J., GAMBONE J. C., LAGASSE L. D., CASTALDO T. W., HAMMOND G. L., SIITERI P. K., JUDD H. L.: Free estradiol in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52: 404, 1981 (citado por 46).

64- MILLER A. V., KELLY A., CHOI N. W., MATTHEWS V., MORGAN R. W., MUNAN L., BURCH J. D., FEATHER J., HOWE G. R., JAIN M.: A study of diet and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 107: 499, 1978 (citado por 1).

65- BEER A. E., BILLINGHAM R. E.: Adipose tissue, a neglected factor in etiology of breast cancer ?. *Lancet*, 2: 296, 1978 (citado por 1).

66- HILL M. J., GODDARD P., WILLIAMS R. E. O.: Gut bacteria and etiology of cancer of the breast. *Lancet*, 2: 472, 1971 (citado por 1).

67- ROSE D. P., GOLDMAN M., CONNOLLY J. M., STRONG L. E.: High-fiber diet reduces serum estrogen concentrations in premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 54: 520 - 5, 1991.

68- GOLDIN B. R., ADLERCRENTZ H., GORBACH S. L., et al.: The relationship between estrogen levels and diets of Caucasian American and Oriental immigrant women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 44: 945 - 53, 1986.

69- PRENTICE R., THOMPSON D., CLIFFORD C., GORBACH S., GOLDIN B., BYAR D.: Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. *JNCI*, 82(2): 129 - 34, 1990.

70- BRUNING P. F., BONFRER J. M. G.: Free fatty acid concentrations correlated with the available fraction of estradiol in human plasma. *Cancer Res.*, 46: 2606 - 2609, 1986 (citado por 69).

71- STREET C., HOWELL R. J. S., PERRY L., et al.: Inhibition of binding of gonadal steroids to serum binding protein by non-esterified fatty acids: The influence of chain length and degree of unsaturation. *Acta Endocrinologica*, 120: 175 - 179, 1989 (citado por 69).

72- SCHULTZ T. D., LEKLEM J. E.: Nutrient intake and hormonal status of premenopausal vegetarian Seventh-day Adventists and premenopausal nonvegetarians. *Nutr. Cancer*, 4: 247 - 59, 1983 (citado por 82).

73- ARMSTRONG B. K., BROWN J. B., CLARKE H. T., et al.: Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *JNCI*, 67: 761 - 7, 1981 (citado por 74).

74- BARBOSA J. C., SHULTZ T. D., FILLEY S. J., NIEMAN D. C.: The relationship among adiposity, diet and hormone concentration in vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 51: 798 - 803, 1990.

75- ADLERCREUTZ H., FOTSIS T., BANNWART C., et al.: Determination of urinary lignans and phytoestrogens metabolites, potential anti-estrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J. Steroid. Biochem.*, 25: 791 - 7, 1986 (citado por 74).

76- REED M. J., CHENG R. W., SIMMONDS M., RICHMOND W., JAMES V. H. T.: Dietary lipids: an additional regulator of plasma levels of sex hormone binding globulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64(5): 1083 - 85, 1987.

77- ADLERCREUTZ H., MARTIN F., JARVENPOD P., FOTSIS T.: Steroid absorption and enterohepatic recycling. *Contraception*, 20: 201 - 23, 1979 (citado por 82).

78- GOLDIN B. R., ADLERCRENTZ H., GORBACH S. L., et al.: Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N. Engl. J. Med.*, 307(25): 1542 - 47, 1982.

79- GOLDIN B. R., GORBACH S. L.: The relation between diet and rat fecal bacterial enzymes implicated in colon cancer. *JNCI*, 57: 371 - 5, 1976 (citado por 78).

80- GOLDIN B. R., GORBACH S. L.: Effect of antibiotics on incidence of rat intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride. *JNCI*, 67: 877 - 80, 1981 (citado por 78).

81- WHITTEN C. G., SHULTZ T. D.: Binding of steroid hormone in vitro by water-insoluble dietary fiber. *FASEBJ*, 1, A 862 (abst), 1988 (citado por 67).

82- WOODS M. N., GORBACH S. L., LONGCOPE C., GOLDIN B. R., DWYER J., MORRIL-LABRODE A.: Low-fat, high-fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 49: 1179 - 83, 1989.

83- LONGCOPE C., GORBACH S., GOLDIN B., et al.: The effect of a low-fat diet on estrogen metabolism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 113 - 22, 1974 (citado por 82).

84- PHILLIPS R. L.: Role of life-style and dietary habits in risk of cancer among seventh-day adventists. *Cancer Res.*, 35: 3513 - 22, 1975 (citado por 88).

85- ARMSTRONG B. K.: The role of diet in human carcinogenesis with special reference to endometrial cancer In: Hiatt H. H., Watson J. D., Winsten J. A., eds. *Origins of Human Cancer*. Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977 (citado por 88).

86- ARMSTRONG B. K., DOLL R.: Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practice. *Int. J. Cancer*, 15: 617 - 31, 1975 (citado por 10).

87- WALLACE R. B., ROST C., BURMEISTER L. F., POMREHN P. R.: Cancer incidence in humans.: relationship to plasma lipids and relative weight. *J. Natl. Cancer Inst.*, 68: 915 - 18, 1982 (citado por 88).

88- LA VECCHIA C., DECARLI A., FASOLI M., GENTILE A.: Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer, 57: 1248 - 53, 1986.

89- BJÖRNTORP P.: Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat. *Am. J. Clin. Nutr.*, 45: 1120 - 5, 1987.

90- ALVES A. C.: A Obesidade - Comportamentos, Alimentação e Saúde, Galvão-Teles A., Lisboa, Texto Editora, 17 - 28, 1989.

91- GALVÃO-TELES A., MASCARENHAS M. R.: A Obesidade - Comportamentos , Alimentação e Saúde, Galvão-Teles A., Lisboa, Texto Editora, 11 - 16, 1989.

92- DO CARMO I.: Obesidade Perspectiva multidisciplinar, Sociedade Portuguesa para o estudo da obesidade, 7 - 13, 1992.

93- DEN TONKELAAR I., SEIDELL J. C., VAN NOORD P. A. H., BAANDERS-VAN E. A., JACOBUS J. H., BRUNING P. F.: Factors influencing waist/hip ratio in randomly selected pre and post menopausal women in the dom-project (preliminary results). *Int. J. Obs.*, 13: 817 - 24, 1989.

94- FINDANZA F.: Anthropometric methodology, In: Fidanza F. ed *Nutritional Status Assessment. A manual per population studies*, first edition, 1 - 44, 1991.

95- EVANS D. J., HOFFMAN R. G., KALKHOFF R. K., KISSEBAH A. H.: Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 57: 304 - 10, 1983 (citado por 89).

96- SCHAPIRA D. V., KUMAR N. B., LYMAN G. H., CAVANAGH D., ROBERTS W. S., LA POLLA J.: Upper-body fat distribution and endometrial cancer risk. *JAMA*, 266(13): 1808 - 11, 1991.

97- BJÖRNTORP P.: The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Medica Scand.*, suppl. 723: 121 - 34, 1988.

98- KIRSCHNER M. A., SAMUJLIK E., DREJKA M., SZMAL E., SCHNEIDER G., ERTEL N.: Androgen-Estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 70(2): 473 - 79, 1990.

99- LAPIDUS L., HELGESSON C., MERCK C., BJÖRNTORP P.: Adipose tissues distribution and female carcinoma: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Int. J. Obes.*, 12: 361 - 68, 1988 (citado por 90).

100- FOLSOM A. R., KAYE S. A., POTTER J. D., PRINEAS R.: Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa women's health study. *Cancer Res.*, 49: 6828 - 31, 1989.

101- ELLIOT E. A., MATANOSKI G. M., ROSENSHEIN N. B., GRUMBINE F. C., DIAMOND E. L.: Body fat patterning in women with endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.*, 39: 253 - 58, 1990.

102- AUSTIN H., AUSTIN J. M., PARTRIDGE E. E., HATCH K. D., SHINGLETON H. M.: Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Res.*, 51: 568 - 72, 1991.