

Efectos a largo plazo de la restricción calórica sobre la función ovárica

Arias, S*; van Noord, PAH**; Bernis, C*

* Unidad de Antropología. Departamento de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

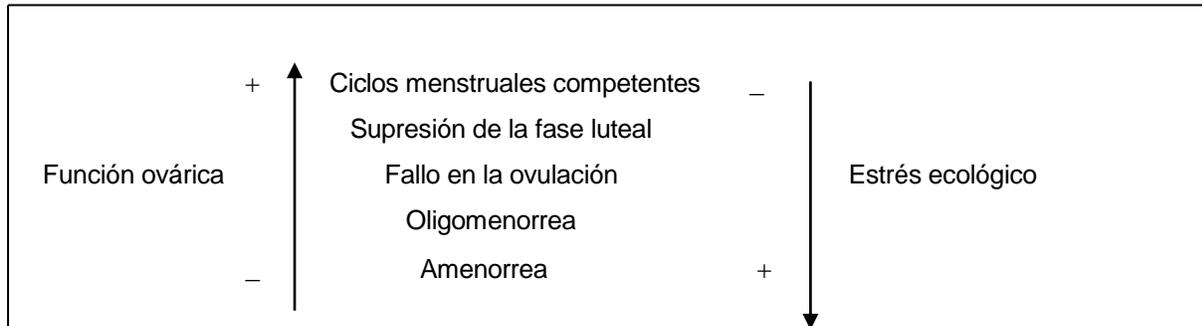
** Julius Center for Patient-Oriented Research. University of Utrecht. The Netherlands

INTRODUCCIÓN

Existen diversos estudios que valoran el efecto que la restricción calórica tiene sobre la función ovárica. La mayoría de ellos se han llevado a cabo con poblaciones que han vivido bajo las duras condiciones de una guerra, sometidas a dietas con baja ingesta calórica, y todos ellos registran los mismos resultados: un importante retraso en la edad de menarquia de mujeres que estaban esperando la aparición de la primera regla cuando sufrieron la restricción calórica, y aparición de amenorreas entre las mujeres ya tenían sus ciclos menstruales regularmente. Todo ello indica de una manera directa o indirecta que existe una respuesta en forma de ajuste de la función ovárica a situaciones de estrés ecológico.

Ellison ha sugerido que la respuesta del ovario a estas situaciones de estrés ecológico no ha de considerarse como una situación patológica sino que ha de ser entendido dentro de un contexto ecológico donde prioriza economizar la energía tan pronto como sea posible, cuando las posibilidades del éxito reproductor son bajas. Una pérdida de peso continua durante varios meses puede ser fisiológicamente interpretada como una evidencia de que las condiciones medioambientales – nutricionales, en este caso-, son adversas y la respuesta es un descenso en la fecundidad incluso antes de que el estado nutricional de la mujer sea malo. De la misma manera, un aumento de peso de forma continua durante varios meses puede ser entendido como una evidencia de que las condiciones nutricionales son muy positivas para asegurar el éxito reproductor, y como respuesta la fecundidad aumenta, aun cuando el estado nutricional de la mujer no sea muy bueno. Desde esta perspectiva la función ovárica refleja como un espejo las condiciones medioambientales.

Según Ellison la aparición de amenorreas representa el final de una escala en la cual a medida que las condiciones medioambientales se van endureciendo el ovario va ajustándose, empezando por la supresión de la fase luteal y terminando con el cese de las menstruaciones (Ellison, 1991)



Cuadro 1. Graduación continúa de la respuesta ovárica al estrés ecológico (adaptado de Ellison, 1991).

No existen, sin embargo, muchos estudios que valoren el efecto a largo plazo que la restricción calórica tiene sobre el proceso normal del envejecimiento reproductor. En este artículo se valora no sólo el efecto puntual de la restricción calórica sobre la función ovárica sino también el efecto que aquella puede tener sobre la edad y el tipo de menopausia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos analizados corresponden a 21.538 mujeres holandesas participantes voluntarias del proyecto DOM (*Diagnostisch Onderzoek Mammacarcinoom*) coordinado por el departamento de epidemiología de la universidad de Utrecht (Holanda). El objetivo principal de este proyecto, iniciado en 1974, es el de investigar los factores de riesgo y la historia natural del cáncer de mama. Las variables específicas utilizadas en el presente estudio relacionadas con la función ovárica son: la edad de menarquia, la edad de menopausia y las relacionadas con el funcionamiento de los ciclos menstruales durante el “invierno del hambre” - presencia o ausencia de irregularidades y número de ciclos menstruales perdidos -. La variable que divide a mujeres expuestas al hambre de mujeres no expuestas al hambre es una variable compleja creada a partir de otras tres variables

que valoran el padecimiento del hambre, de frío y de pérdidas de peso durante la hambruna holandesa de 1944-1945. Todos los análisis relativos a la edad de menopausia están hechos únicamente con mujeres post-menopáusicas mayores de 58 años. Las mujeres fueron definidas como post-menopáusicas si no habían experimentado ninguna menstruación desde hacía al menos 12 meses. Las mujeres con menopausia quirúrgica (histerectomía o intervenciones quirúrgicas en los ovarios) fueron eliminadas de los análisis de cálculo de edad media de menopausia. La división de los grupos de edad fue hecha de acuerdo a las etapas de crecimiento propuestas por Bogin (1988): infancia temprana y media (hasta los 9 años); infancia tardía (10-12 años en niñas); adolescencia (13-17 años en niñas) y etapa adulta (a partir de los 18 años).

El invierno del hambre holandés

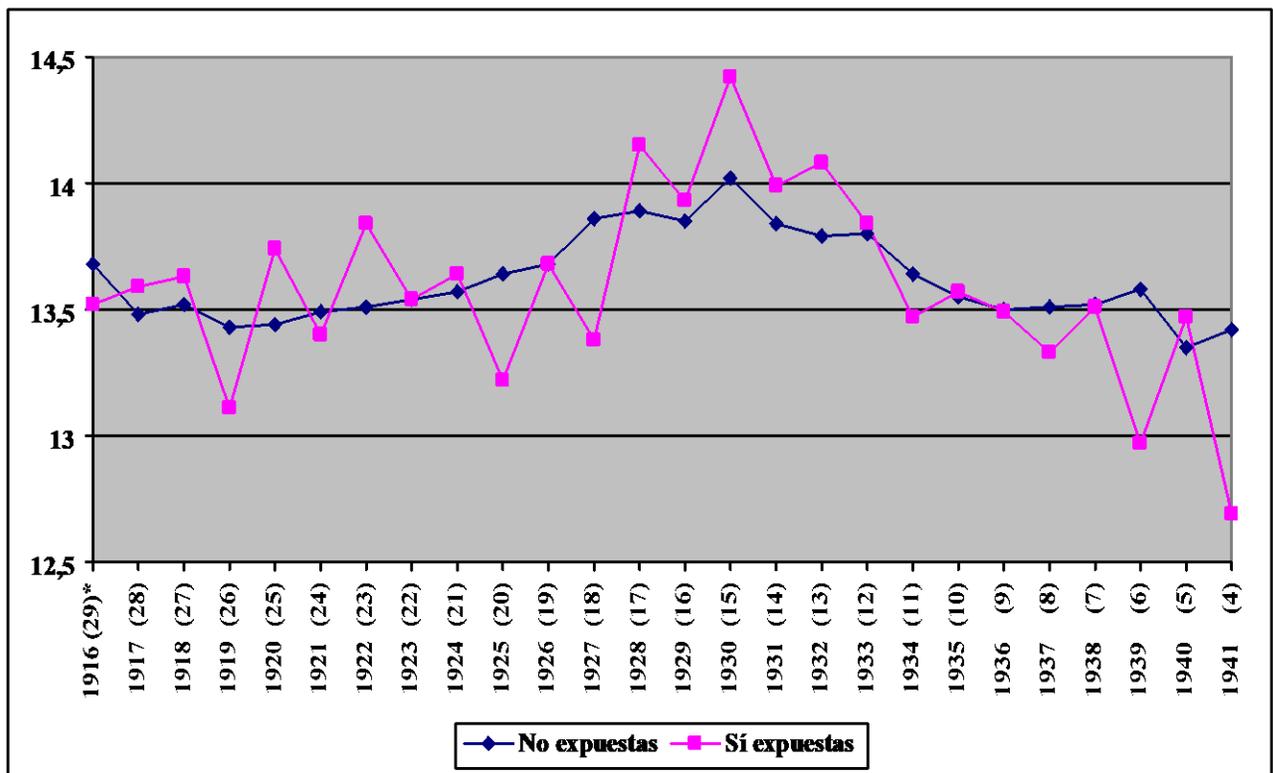
La hambruna holandesa, también conocida como el invierno del hambre, tuvo lugar al final de la segunda guerra mundial, desde octubre de 1944 hasta mayo de 1945. Durante este periodo las provincias del oeste de Holanda, que no serían liberadas hasta el principio de mayo de 1945, sufrieron las consecuencias del embargo que Alemania impuso en comida y gasoleo, como represalia a la huelga de trenes que el gobierno holandés en el exilio pidió a la población para impedir el avance alemán en la zona. La cantidad de comida descendió dramáticamente —el sistema de racionamiento llevaba además en vigencia desde septiembre de 1939—, y la electricidad, calefacción, gas y transporte quedaron inutilizados. Fue además un invierno más crudo de lo esperado y los canales de agua se mantuvieron helados todo el invierno de manera que tampoco hubo posibilidad de transporte de alimento alguno a través de barcos. La gente que habitó estas zonas sufrió de hambre y frío durante 6-9 meses. Se calcula que murieron 20.000 personas por culpa del hambre, principalmente entre la gente más mayor. El balance energético per cápita, que se obtuvo estimando dentro de lo posible las contribuciones caritativas, las del mercado negro y los difíciles y arriesgados aprovisionamientos del campo, fue para la ciudad de Amsterdam de 1.876 Calorías en octubre de 1944, descendiendo a 1.290 en febrero y a 1200-600 en abril de 1945. Los síntomas clínicos de la malnutrición fueron numerosísimos y muy graves; los hospitales no bastaron para acoger a los

pacientes, y muchas escuelas debieron ser convertidas en centros médicos (Burger *et al.*, 1948; Stein *et al.*, 1975)

RESULTADOS

1. Restricción calórica y edad de menarquia

El gráfico 1 muestra las edades medias de menarquia de mujeres que pasaron y no pasaron hambre por años de nacimiento. Se observa un llamativo retraso en la edad de menarquia de las mujeres que estaban esperando la aparición de la primera regla durante el transcurso de la II Guerra Mundial, siendo especialmente retrasada en mujeres que además pasaron hambre durante el invierno el hambre. Las diferencias son significativas para el grupo de edad entre 13-17 años ($p < 0.027$).



* Los números entre paréntesis indican la edad que tenían las mujeres durante el “invierno del hambre”.

Gráfico 1. Distribución de la edad de menarquia por años de nacimiento para mujeres expuestas y no expuestas al hambre.

2. Restricción calórica y funcionamiento de los ciclos menstruales

El cuadro 2 muestra los porcentajes de ciclos irregulares entre mujeres expuestas y no expuestas al hambre. Se observa significativamente un mayor porcentaje de irregularidades entre las mujeres que pasaron hambre.

	No expuestas	Sí expuestas
No irregularidad	94.7 % (n=4806)	64.8 % (n=741)
Sí irregularidad	5.3 % (n=271)	35.2 % (n=403)

Chi-square: Pearson. Valor: 863.39 GL: 1. Probabilidad: 0.0000

Cuadro 2. Distribución de la presencia de ciclos menstruales irregulares durante el “invierno del hambre” según la exposición al hambre.

El cuadro 3 muestra la gravedad en la irregularidad de los ciclos menstruales, observándose significativamente una mayor pérdida de muchos ciclos menstruales seguidos entre las mujeres que pasaron hambre.

	Una vez	Algunas veces	Muchas veces
No expuestas	9.8 % (n=26)	32.1 % (n=85)	58.1% (n=154)
Sí expuestas	3.8 % (n=15)	25 % (n=100)	71.3% (n=285)

Chi-square: Pearson. Valor: 16.53 GL: 2. Probabilidad: 0.00026

Cuadro 3. Porcentajes del número de ciclos menstruales perdidos con la exposición o no al hambre.

3. Restricción calórica y envejecimiento reproductor

No se han encontrado diferencias significativas entre las edades medias de menopausia de mujeres expuestas y no expuestas al hambre nacidas entre 1916 y 1924 (sí expuestas: 50.02 ± 4.49 y no expuestas: 50.25 ± 3.99 ; $p:0.231$). Si se observan, por el contrario, diferencias significativas en el tipo de menopausia según la exposición al hambre (ver cuadro 4). Encontrándose un mayor porcentaje de menopausias quirúrgicas (histerectomías y/o ooforectomías) entre las mujeres que pasaron hambre).

	MENOPAUSIA NATURAL	MENOPAUSIA QUIRÚRGICA
NO EXPUESTAS	78.4% (n=2.419)	21.6% (n=666)
SÍ EXPUESTAS	72.3% (n=716)	27.7% (n=274)

Chi-square: Pearson. Valor: 15.65. Grados de libertad: 1. Probabilidad: 0.00008.

Cuadro 4. Distribución de mujeres expuestas y no expuestas al hambre según el tipo de menopausia.

DISCUSIÓN

1. Edad de menarquia

Liestol (1982) en un estudio sobre la relación entre condiciones socioeconómicas y edad de menarquia en mujeres noruegas, mostró que el periodo cercano al nacimiento o justo después es muy sensible a las condiciones medioambientales y que si éstas resultan adversas en este tiempo la edad de menarquia se verá retrasada. Después de este periodo el sistema reproductor es menos sensible. En la adolescencia unas condiciones adversas pueden retrasar también la edad de menarquia o provocar amenorreas en mujeres que ya tienen la menstruación. En nuestro estudio los efectos de retraso en la edad de menarquia debido a la restricción calórica parecen limitados a las niñas que tenían más de 9 años y no se ha encontrado ningún otro periodo adicional de sensibilidad ambiental post-natal como el propuesto por Liestol (van Noord y Kaaks, 1991). Si que existe por el contrario una tendencia aunque no significativa a un adelanto en la edad de menarquia de niñas que pasaron la hambruna entre los 4 y 9 años. El estudio de Proos *et al.* (1991a), sobre crecimiento y edad de menarquia realizado entre niñas indias adoptadas en Suecia sugiere que los factores asociados con la rápida transición de un medio ambiente menos privilegiado a otro privilegiado son los responsables de una maduración temprana. Nuestros resultados resultan concuerdan con los de niñas Indias y muy probablemente los factores implicados sean los mismos. Todo esto sugeriría que el aumento en la tasa de crecimiento durante la recuperación de una situación de restricción calórica podría resultar en una maduración más temprana siempre que esto ocurra en un periodo crítico. Este periodo podría coincidir con el momento en el que están ocurriendo los cambios en el hipotálamo que conducen a alcanzar la madurez sexual.

2. Ciclos menstruales

Los resultados muestran una clara asociación entre las condiciones de vida establecidas durante la II Guerra Mundial en Holanda y el funcionamiento de los ciclos menstruales: un alto porcentaje de mujeres sufrió amenorreas e irregularidades durante el “invierno del hambre”. Puesto que la restricción calórica se agudizó tremendamente durante el “invierno del hambre” era de esperar que fuera

durante este periodo durante el cual se acentuara la presencia de alteraciones menstruales. Esto es concordante con los registros médicos holandeses que se tomaron durante el “invierno del hambre” que muestran cómo las mujeres que padecieron la hambruna de 1944-45, registraron un alto índice de amenorreas; estos mismos datos fueron registrados durante la I y II Guerra Mundial (Stein *et al.*, 1975). Smith (1947) registró que más del 50% de las mujeres holandesas que vivieron en Rotterdam sufrieron amenorreas durante la hambruna holandesa -Rotterdam fue una de las ciudades más afectadas por la hambruna -. Registros de amenorreas asociados a periodos de guerra han sido recogidos por varios autores (Murray, 1924; Antonov, 1947).

3. Envejecimiento reproductor

La tendencia observada en nuestros resultados de una edad de menopausia más temprana aunque no significativa entre las mujeres holandesas que pasaron hambre, no es nueva entre estudios que relacionan edad de menopausia con estatus nutricional y/o socioeconómico. Diversos estudios han encontrado que las mujeres de poblaciones actuales de países industrializados presentan una edad de menopausia más tardía que poblaciones de países no industrializados o mal nutridos (Burch y Gunz, 1967; Gray, 1979, 1982; Goodman *et al.*, 1985; Beall, 1983; Varea 1990), y dentro de una misma población se ha evidenciado también que las mujeres de niveles socioeconómicos más desfavorecidos presentan una menopausia más temprana (Stanford *et al.*, 1987; Snowdon *et al.*, 1989; WHO, 1996; Cassou *et al.*, 1997; van Noord *et al.*, 1997). Los estudios que muestran una relación entre estatus nutricional y edad de menopausia son referidos a poblaciones con malnutrición crónica, que no es el caso de la muestra de mujeres holandesas, que sufrió restricción calórica de una manera puntual, muy concreta en el tiempo. Nuestros resultados podrían sugerir que la velocidad de atresia folicular (proceso de degeneración de ovocitos y células foliculares), que es en definitiva la que va a determinar una edad de menopausia temprana o tardía, no se ve afectada por una restricción calórica aguda, pero puntual, y seguida por una mejora importante de las condiciones nutricionales. Sin embargo, cuando las condiciones adversas son vividas durante una gran parte del ciclo vital, como lo pueden ser para mujeres

pertenecientes a una clase social desfavorecida, entonces sí existe un efecto de dichas condiciones sobre la edad de menopausia. Los factores que puedan estar actuando sobre la velocidad de dicha atresia folicular podrían ser nutricionales (Stanford *et al.*, 1987; Leidy, 1996). El estudio de Cassou *et al.*(1997), con dos generaciones de mujeres francesas, nacidas en 1938 y en 1943, encontró una edad de menopausia significativamente más temprana en las mujeres más mayores, sugiriendo que es posible que la edad de menopausia de estas mujeres estuviera directamente influenciada por las condiciones nutricionales de la II Guerra Mundial que vivieron durante su infancia.

La existencia de mayor número de menopausias quirúrgicas entre las mujeres que sufrieron las consecuencias del hambre resulta llamativo e interesante. Las diferencias encontradas en cuanto al funcionamiento de los ciclos menstruales durante el “invierno del hambre” tampoco parecen explicar que las mujeres expuestas al hambre tuvieran más menopausias quirúrgicas ya que aunque éstas sufrieron más irregularidades que las no expuestas, no sufrieron más que las expuestas con menopausia natural. De todas formas la presencia de irregularidades menstruales durante cierto periodo de tiempo debida, en este caso, a una severa restricción calórica, deberá ser tenida en cuenta en futuras investigaciones, dado además que esta variable aparece en otros estudios asociada a la edad de menopausia (Stanford *et al.*, 1987; Bromberger *et al.*, 1997). No conocemos hasta ahora ningún estudio que relacione el tipo de menopausia con otras variables posibles. El estudio de Creswell *et al.* (1997), encontró una relación entre un retraso en el crecimiento del feto durante los últimos meses de embarazo, que conduce a una talla pequeña al nacer y a una ganancia de peso muy pequeña durante el primer año de vida, con una menopausia temprana debido a una reducción de los folículos del ovario. Al final del artículo los autores comentan la posibilidad de que las menopausias quirúrgicas puedan estar asociadas a algún factor que opere durante el desarrollo y maduración, sugiriendo un interesante campo de investigación. Nuestros resultados ofrecen el primer paso para futuras investigaciones en esta línea.

AGRADECIMIENTOS

A Isolde den Tonkelaar, por la cesión de los datos de menopausia.

BIBLIOGRAFÍA

Antonov, AN. 1947. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *Journal of Pediatrics*, 30: 250-259. Citado en: Liestol, K. 1982. Social conditions and menarcheal age: the importance of early years of life. *Annals of Human Biology*, 9, 6: 521-537.

Beall, C. 1983. Ages at menopause and menarche in a high-altitude Himalayan population. *Annals of Human Biology*, 10: 365-370.

Bromberger, JT.; Matthews, KA.; Kuller, LH.; Wing, RR.; Meilahn, EN.; Plantinga, P. 1997. Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 145, 2: 124-133.

Burch, P.; Gunz, F. 1967. The distribution of menopausal age in New Zealand. An exploratory study. *New Zealand Medical Journal*, 66: 6-10.

Burger, GCE.; Drummond, JC; Sandstead, HR. (eds.). 1948. *Malnutrition and Starvation in Western Netherlands, Sep. 1944-July 1945*. The Hague General State Printing Office, parts 1 and 2 (resumido en *Lancet*, 1945, 282-283).

Cassou, B.; Derriennic, F.; Monfort, C.; Dell'Accio, P.; Touranchet, A. 1997. Risk factors of early menopause in two generations of gainfully employed French women. *Maturitas*, 26: 165-174.

Cresswell, JL.; Egger, P.; Fall, CHD.; Osmond, C.; Fraser, RB.; Barker, DJP. 1997. Is the age at menopause determined in-utero? *Early Human Development*, 49: 143-148.

Ellison, PT. 1991. Reproductive ecology and human fertility. En: GW Lasker y CGN Mascie-Taylor (eds.): *Applications of Biological Anthropology to Human Affairs*: 14-54. New York: Cambridge University Press.

Goodman, M.; Grove, JS.; Gilber, F. 1985. Recalled characteristics of menstruation in relation to reproductive history among Caucasian, Japanese and Chinese women living in Hawaii. *Annals of Human Biology*, 11: 242-325.

Gray, R. 1979. Biological factors other than nutrition and lactation which may influence natural fertility. En: Leridon y Menken (eds.). *Natural Fertility*: 253-271. Ordina.

Gray, B. 1982. Enga birth maturation and survival: physiological characteristics of the life cycle in the New Guinea Highlands. En: MacCormack (ed.). *Ethnography of fertility and birth*: 75-114.

Leidy, LE. 1996. Timing of menopause in relation to body size and weight change. *Human Biology*, 68, 6: 967-982.

Liestol, K. 1982. Social conditions and menarcheal age: the importance of early years of life. *Annals of Human Biology*, 9, 6: 521-537.

Murray, MB. 1924. Child life investigations. The effect of maternal, social conditions and nutrition upon birth-weight and birth-length. *M.R.C. Special report*. Series nº 81. (London: H.M.S.O.). Citado en: Liestol, K. 1982. Social conditions and menarcheal age: the importance of early years of life. *Annals of Human Biology*, 9, 6: 521-537.

van Noord, PAH.; Dubas, JS.; Dorland, M.; Boersma, H.; te Velde, E. 1997. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertility and Sterility*, 68, 1.

van Noord, PAH.; Kaaks, R. 1991. The effect of wartime conditions and the 1944-45 'Dutch Famine' on recalled menarcheal age in participants of the DOM breast cancer screening project. *Annals of Human Biology*, 18,1: 57-70.

Pross, LA.; Hofvander, Y.; Tuveno, T. 1991a. Menarcheal age and growth pattern of Indian girls adopted in Sweden. I. Menarcheal age. *Acta Paediatric Scandinavica*, 80:852-858.

Smith, GA. 1947. Effects of wartime starvation in Holland on pregnancy and its products. *American Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 53: 599-608.

Snowdon, DA.; Kane, RL.; Beeson, WL.; Burke, GL.; Sprafka, JM.; Potter, J.; Iso, H.; Jacobs, DR.; Phillips, RL. 1989. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *American Journal of Public Health*, 79:709-714.

Stanford, JL.; Hartge, P.; Brinton, LA.; Hoover, RN.; Brookmeyer, R. 1987. Factors influencing the age at natural menopause. *Journal of Chronic Diseases*, 40: 995-1002.

Stein, ZA.; Susser, MW.; Saenger, G.; Marolla, F. 1975. *Famine and Human Development. The Dutch Hunger Winter of 1944-1945*. London: Oxford University Press.

Varea, C. 1990. La etapa final del periodo reproductor femenino: biología y sociedad en una población del Marruecos rural (Amizmiz, Marrakesh). En: Bernis, Demonte, Garrido y Calbet, (eds.). *Los estudios de la mujer, de la investigación a la docencia*: 141-149. Instituto de la Mujer. Madrid.

WHO. 1996. *Research on Menopause in the 1990s*. WHO. Geneva.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los efectos de una severa restricción calórica sobre la edad de inicio de la maduración sexual y sobre el funcionamiento de los ciclos menstruales ha sido ampliamente estudiado, encontrándose importantes retrasos en la edad de menarquia y aparición de amenorreas más o menos severas. Sin embargo, existen pocos estudios que valoren el efecto que a largo plazo puede tener la restricción calórica sobre el envejecimiento reproductor, en concreto sobre la edad de menopausia y sobre el tipo de menopausia (natural o quirúrgica)

MATERIAL Y MÉTODOS

El hambre sufrida en Holanda al final de la Segunda Guerra Mundial (1944-45) provocó una severa restricción calórica en gran parte de la población. En 1974, el proyecto DOM para la detección del cáncer de mama en Holanda, recogió información sobre la exposición al hambre y datos fisiológicos y antropométricos de 21.538 mujeres con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años.

RESULTADOS

Los resultados muestran una asociación significativa entre restricción calórica, edad de menarquia, funcionamiento de los ciclos menstruales y tipo de menopausia. La edad de menarquia resultó significativamente más tardía en las mujeres expuestas al hambre que tenían entre 13-17 años durante el “invierno del hambre”. Los ciclos menstruales durante el “invierno del hambre” fueron significativamente más irregulares en las mujeres que pasaron hambre. La edad de menopausia no muestra diferencias significativas entre mujeres expuestas y no expuestas al hambre pero si resulta significativo el tipo de menopausia con respecto a la exposición al hambre: mujeres expuestas al hambre durante la vida adulta (mayores de 21 años) tienen significativamente mayor número de histerectomías y/o ooforectomías.