

Reproducción, envejecimiento y riesgo cardiovascular en el marco del ciclo vital de las mujeres

Life Course Approach to evaluate the influence of women's reproductive events on Cardiovascular Risk in later life

Cristina Bernis

Departamento de Biología. Universidad Autónoma de Madrid. cristina.bernis@uam.es

Palabras clave: Riesgo cardiovascular, función reproductiva, programación metabólica, adiposidad

Key words: cardiovascular risk, reproductive function, metabolic programming, adiposity

Resumen

Numerosas evidencias indican que el estrés nutricional en etapas tempranas del ciclo vital pueden aumentar el riesgo cardiovascular en etapas avanzadas de la vida, a través de procesos de programación fetal. Recientemente se ha sugerido que situaciones de estrés nutricional durante la vida reproductora, pueden igualmente generar riesgo cardiovascular diferencial en mujeres, de manera que los cambios fisiológicos destinados a aumentar la eficiencia metabólica durante el embarazo, podrían convertirse en permanentes tal y como ocurre durante la programación fetal; por ello hay un interés creciente en conocer cómo afecta la vida reproductiva al riesgo cardiovascular de las mujeres. En una muestra transversal de 1244 mujeres de 45-65 años, se evalúa la capacidad predictiva de indicadores de la función reproductora sobre perfiles de riesgo cardiovascular previamente identificados a través de ACP; se ajusta para adiposidad, otros indicadores de ciclo vital, factores socioeconómicos y de calidad de vida. Los resultados evidencian que una maduración sexual temprana y niveles elevados de FSH, aumentan significativamente el riesgo de hipertensión e hiperlipemias; no se han detectado efectos directos del número de nacidos vivos y de las edades de maternidad sobre el riesgo cardiovascular, pero sí efectos indirectos, mediados por la adiposidad.

Summary

Numerous evidences suggest that early nutritional stress may increase metabolic and cardiovascular risk later in life, through fetal programming. Recently, it has been suggested that women under nutritional stress during their reproductive life might experience a similar process. Normal physiological changes occurring to increase metabolic efficiency during pregnancy and breast-feeding could become permanent in stressful circumstances, (through a process similar fetal programming), and increase the risk of metabolic and cardiovascular risk later in life. Because of this, there is an increasing interest to understand to which extent reproductive life affects cardiovascular risk in women, and in which particular environmental circumstances. Using a cross-sectional sample of 1244 women aged 45-65, the predictive capacity of reproductive function for predicting cardiovascular risk profiles is evaluated, after adjusting for adiposity, other indicators of life cycle, socioeconomic and quality of life factors. Results show that both early sexual maturation, and advanced ovarian aging, significantly increase the risk for hypertension and hiperlipemias. No direct effects on cardiovascular risk have been detected for number of births or age at last maternity, however, results show indirect effects, mediated by adiposity

Las características biológicas que definen nuestro ciclo vital han experimentado cambios revolucionarios a lo largo de los últimos 100 años, coincidiendo con una rápida transformación de todos los componentes del ecosistema humano, así, se han modificado la dinámica de los procesos ontogénicos, los procesos reproductivos, las edades en que ocurren y el número de descendientes, y las tasas de mortalidad por sexo, edad y causas. La aproximación a esos cambios ambientales y sus consecuencias sobre la economía, biodemografía y la salud de las poblaciones se ha modelizado desde diferentes áreas de conocimiento a través de las llamadas cuatro transiciones: demográfica, (Notestein 1954), epidemiológica (Omran 1971), nutricional (Popkin 2001) y sanitaria (Robles et al. 1995); esta última es la responsable del aumento continuo de la longevidad entre personas ya ancianas, debido al control de las enfermedades cardiovasculares como causa de muerte (Meslé & Vallin, 2002).

El envejecimiento biológico y la muerte son hechos inevitables, pero la manera de envejecer y de retrasar o evitar la aparición de enfermedades, está íntimamente ligada con el ambiente en el que transcurren los ciclos vitales; desde mediados de los años setenta se usa el término calidad de vida para especificar las circunstancias que influyen en el bienestar de los individuos (Brown et al. 2004; Deep & Jeste, 2004), que reflejan la interacción de los factores propios (genoma, procesos ontogénicos y reproductivos), con los factores ambientales que definen el ecosistema humano (socio-culturales, físicos psicológicos y biológicos) (Rowe & Kahn, 1997; WHO, 2002, Bernis, 2005; Fernández-Ballesteros, 2008).

Salud percibida y satisfacción con la propia vida son los indicadores más frecuentemente utilizados para evaluar calidad de vida. La monitorización del ambiente para proporcionar un calidad de vida óptima, ha sido la base de los programas de envejecimiento saludable y también de su éxito (WHO, 2002; Montero et al 2011), especialmente notable en la reciente reducción de las muertes cardiovasculares (Robles et al 1996; Gomez-Redondo, 1995; 2011; Rojo y Fernández-Mayorales, 2011). A pesar de ello las enfermedades cardiovasculares, que cursan de manera silenciosa durante años, se mantienen como principal causa de morbimortalidad en hombres y mujeres de edades avanzadas; ambos sexos comparten factores de riesgo cardiovascular (edad, tabaquismo, hipertensión, hiperlipemias, hiperglucemia, diabetes, y obesidad (Beck-Nielsen, 1990; WHO 2003, 2006), pero presentan singularidades tanto en las edades de manifestación, como en la gravedad como en las causas de muerte asociadas a unos u otros factores de riesgo, y ello se debe tanto a factores biológicos ligados a los procesos ontogénicos y reproductivos, como a factores culturales ligados a la interacción de género y clase, que, en cada etapa del ciclo vital, singularizan los entornos a hombres y mujeres (Adams & White 2004; Gluckman et al. 2007; Lavery & Lee, 2009). El riesgo cardiovascular de las mujeres podría reflejar singularidades relacionadas aspectos reproductores, mediados por la adiposidad y moldeados por factores culturales. A finales de los noventa las evidencias acumuladas sobre estos hechos, plantearon

desterrar el modelo de salud cardiovascular de “sexo único”, basado en el hombre (Newell-Morris 1995), pero todavía pesan circunstancias relacionadas con ese modelo, porque con frecuencia no se tienen en cuenta la singularidad de los factores socioculturales y biológicos que rodearon los ciclos vitales de hombres y mujeres, especialmente en las generaciones en las que la igualdad de género no existía (Lavery & Lee, 2009).

La bioantropología y la ecología humana proporcionan un modelo útil para comprender la variabilidad del envejecimiento humano en ese doble contexto ecológico y de ciclo vital, aportando información relevante sobre diferencias sexuales, de género, de clase y entre poblaciones (Pollard & Hyatt, 1999). La ecología del envejecimiento humano analiza los mecanismos que ligan cambios en los hábitats locales con diferentes perfiles de envejecimiento y su asociación con enfermedad como resultado de la expresión fenotípica del desarrollo en ambientes diferentes. Los procesos ontogenéticos son el conjunto de procesos biológicos que ocurren de manera diferencial a lo largo del ciclo vital como resultado de la expresión secuencial del genoma en ambientes dados, lo que genera variabilidad fenotípica en tamaño, forma función y composición corporal en cada momento del ciclo vital; también genera diferencias en los sistemas de protección ambiental (inmune, reparación celular y reparación de mutación somática) y origina riesgos diferenciales frente a la enfermedad

Las relaciones mejor establecidas son las que ligan estrés nutricional en etapas tempranas con aumento de riesgo cardiovascular en etapas avanzadas de la vida en hombres y mujeres, y establecen los posibles mecanismos biológicos implicados en la programación fetal y el aumento de riesgo cardiovascular en edades avanzadas (Barker, 1997; Hales & Barker 2001; Ellison 2003, 2005, 2009; Wells 2011) (Figura 1). Más recientemente, se ha sugerido que diferencias en la disponibilidad energética, pueden afectar a la fisiología de la función reproductora, de su maduración y de su envejecimiento, y además, generar riesgo cardiovascular diferencial en mujeres (Virthum 2009; Stevenson et al. 2011). La reproducción es energéticamente muy costosa para las mujeres, que durante cada embarazo experimentan importantes cambios fisiológicos y metabólicos que aumentan su eficiencia energética (Ellison 2003; Jasienska 2009). Algunas evidencias sugieren que los cambios fisiológicos destinados a aumentar la eficiencia metabólica durante el embarazo, pueden convertirse en permanentes de manera semejante a lo que ocurre durante la programación fetal, lo que podrían aumentar su riesgo cardiovascular en etapas medias y avanzadas de la vida; por ello hay un interés creciente en conocer cómo afecta la vida reproductiva al riesgo cardiovascular en las mujeres (Virthum, 2009). Se ha observado por ejemplo, que en algunas poblaciones, la maduración sexual temprana y ó un número elevado de nacidos vivos se asocian con mayor riesgo cardiovascular, tanto de episodios vasculares como de diabetes (Ness et al. 1993; Kleijn et al. 1999; Lawlor et al. 2003; Hinkula et al. 2006; Simmons et al. 2006).

La edad de menopausia, es un indicador de envejecimiento fisiológico, modifica significativamente el riesgo cardiovascular de las mujeres, de manera que una temprana edad de menopausia, se asocia con peor salud y aumenta la probabilidad de muerte temprana (Portaluppi et al. 1995; Gagnon et al. 2009; Stevenson et al. 2011), además, también se ha observado que mujeres pre y postmenopáusicas de igual edad cronológica, difieren en el riesgo cardiovascular, (Custodio et al., 2003; Bernis 2007; Bernis 2012) y en las tasas de muerte, de manera que las premenopáusicas, tienen menor riesgo cardiovascular y sus tasas de muerte son entre 3 y 5 veces inferiores (Kannel & Wilson, 95); finalmente algunas evidencias sugieren que las mujeres que manifiestan síntomas vasomotores durante su transición menopáusica, tienen su riesgo cardiovascular aumentado (Thurston et al 2008).

Nuestra hipótesis es que los sucesos reproductores ligados a diferentes disponibilidades energéticas, afectan de manera diferencial el riesgo cardiovascular de las mujeres. Se plantean dos objetivos:

1. Identificar perfiles de riesgo cardiovascular en mujeres de 45-65 años y su asociación diferencial con adiposidad y con características específicas de ciclo vital (indicadores de desarrollo, de la vida reproductiva, de envejecimiento reproductivo y de envejecimiento general).
2. Evaluar la capacidad predictiva de indicadores de la función reproductora en diferentes etapas del ciclo sobre los perfiles independientes de riesgo cardiovascular.

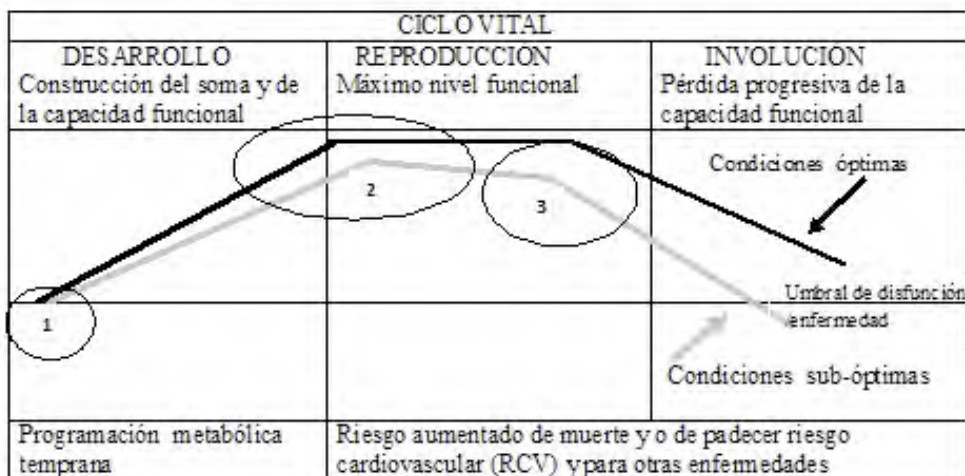


Figura 1. Riesgo cardiovascular y ciclo vital. 1: Estrés nutricional en las etapas tempranas de desarrollo se asocian a programación metabólica y a aumento de riesgo metabólico y cardiovascular en edades avanzadas, afecta a hombres y mujeres. 2: Estrés nutricional en infancia y adolescencia retrasa la edad de maduración sexual; los cambios fisiológicos destinados a aumentar la eficiencia metabólica durante el embarazo, pueden determinar programación metabólica semejante a la fetal, y aumentar el RCV en etapas posteriores 3: diferentes edades en la edad de menopausia y algunas características del envejecimiento reproductor (pe los síntomas vasomotores) también se han asociado con aumento del RCV .

Figure 1. Cardiovascular risk across the vital cycle. 1: nutritional stress in early developmental stages linked with metabolic programming increases metabolic and CV risk later in life; affects both men and women. 2: In women, nutritional stress affects the age at sexual maturation, whereas the physiological changes increasing metabolic efficiency during pregnancy may result in metabolic programming similar to that occurring in early life. Age at menopause and some characteristics of reproductive aging (ie vasomotor symptoms) have been associated with ioncreased cardiovascular risk.

Material y métodos

Se analiza una muestra transversal de 1244 mujeres de 45-65 años, del proyecto EER (Ecología del envejecimiento reproductor, FIS 94/0372 y FIS 97/0487), pertenecientes a un nivel socioeconómico medio bajo, que participan en un programa preventivo de salud reproductiva, organizado por la Concejalía de Salud del Ayuntamiento de Alcobendas, la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid, y la Unidad de Antropología de la Universidad Autónoma de Madrid. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado.

De cada mujer se dispone de la siguiente información: historia clínica, que incluye examen ginecológico, ecografía vaginal, mamografía y un análisis de sangre rutinario y de hormonas gonadotrópicas y ováricas. El equipo de bioantropólogos realizaba las medidas antropométricas y encuestas de 30 minutos, con información sobre sus características socio demográficas, nutricionales, de su vida reproductiva, de la transición menopáusica, y de diferentes aspectos de salud objetiva y subjetiva.

Son mujeres de origen mayoritariamente rural, protagonistas de las grandes migraciones que transformaron la realidad social de España entre 1960-1980. Además, representan a las primeras generaciones que viven el inicio de la revolución social que reivindica la igualdad de género y la revolución tecnológica que proporciona métodos modernos de anticoncepción y contribuye a que las mujeres puedan controlar aspectos esenciales de su vida, como la sexualidad y la fertilidad. En la actualidad tiene entre 60 y 80 años y si se mantuvieran las condiciones sanitarias actuales, se verán favorecidas por la revolución cardiovascular, aunque probablemente sufran mayor morbimortalidad por enfermedades mentales; su mayor longevidad respecto a los hombres será más reducida que en cohortes previas. La gran mayoría nació y creció en circunstancias difíciles (Montero et al. 2000; Barroso 2003), con una ingesta energética escasa y

sometidas a un elevado esfuerzo físico (trabajo agrícola) desde la infancia (Arias 1998); en el momento del estudio tenían un IMC medio superior a 27 Kg/ talla² y presentaban una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (Custodio et al. 2003; Bernis y Reher 2007).

Los análisis estadísticos se realizan con el paquete SPSS.17. Los perfiles de riesgo cardiovascular se establecen mediante un análisis de componentes principales (ACP), con rotación Varimax. Se estima la contribución relativa de los indicadores de la vida reproductora a cada uno de los tres perfiles de riesgo cardiovascular identificados, mediante una regresión lineal múltiple, ajustando para indicadores de envejecimiento, adiposidad, socioeconómicos y de calidad de vida. Las variables categóricas son binarias y codificadas (0, 1).

Resultados

Identificación de perfiles de riesgo cardiovascular independientes

La tabla 1 muestra los resultados del análisis de componentes principales (ACP) realizados para reducir a un menor número de variables complejas los 7 indicadores de riesgo cardiovascular utilizados; los tres primeros componentes acumulan el 71% de la variabilidad y se identifican con tres perfiles independientes de riesgo cardiovascular independiente. El C1 que recoge el 36% de la varianza, está definido por las tensiones y la utilización de medicamentos para la tensión; el C2 que recoge el 18,5%, está definido por los lípidos (colesterol y triglicéridos) y el C3 recoge el 16,5% y está definido por glucosa y diabetes.

	Componentes rotados, ^(a, b)		
	C1 TENSIONES	C2 GLUCOSA- DIABETES	C3 LIPEMIAS
Varianza explicada	36,00	18,50	16,5
Tensión arterial sistólica (mmhg)	,903		
tensión arterial diastólica (mmHg)	,916		
Medicamentos para tensión (0 no, 1si)	,575		
Glucosa en suero (mg/dL)		,812	
Diabetes (0 no; 1si)		,856	
Colesterol total en suero (mg/dL)			,871
Triglicéridos en suero (mg/dL)			,740

Tabla 1. Perfiles independientes de riesgo cardiovascular en mujeres de 45-65 años. a: La rotación ha convergido en 4 iteraciones. b: Se excluyen valores inferiores a 0,4

Table 1. Independent cardiovascular risk factors in women aged 45-65

Contribución relativa de indicadores de la vida reproductora a los perfiles de riesgo cardiovascular

Se realiza una regresión logística para cada uno de los tres perfiles identificados, y se introduce en todos el mismo abanico de indicadores etiquetados de la siguiente manera: de vida temprana (edad menarquía, índice de masa corporal prerreproductor), de envejecimiento general (edad, capacidad pulmonar) y reproductor (estado menopáusico, FSH), de adiposidad (IMC, ICC), hábito nocivos (tabaquismo) de calidad de vida (salud percibida, satisfacción con la propia vida).

La tabla 2 muestra el resultado de la regresión lineal realizado sobre del perfil 1 de RCV; el modelo explica el 21,5% de la variabilidad asociada a las tensiones, que aumentan con la edad, con la reducción de la capacidad funcional, con el índices de masa corporal en el momento de la encuesta, con el tabaquismo y con la insatisfacción con la vida; su relación es inversa con el IMC prerreproductor, de manera IMC Pr bajos, aumentan el perfil de riesgo de hipertensión.

La tabla 3 muestra el resultado de la regresión lineal realizado sobre perfil 2 de RCV correspondiente glucosa-diabetes, el modelo explica el 18,5% de la variabilidad y está definido por las mujeres mayores, con un envejecimiento reproductor avanzado, medido por niveles de FSH, con elevados índices cintura /cadera y con mala salud percibida.

La tabla 4 muestra los resultados de la regresión lineal realizada sobre el perfil 3 de riesgo cardiovascular, definido por las hiperlipemias, corresponde a mujeres de más edad y envejecimiento reproductor avanzado, con elevada adiposidad, especialmente su índice cintura cadera y con temprana edad de maduración sexual.

Modelo	Coeficientes tipificados		
	Beta	t	Sig.
(Constante)		-3,338	,001
Edad	,228	4,286	,000
Capacidad pulmonar	-,068	-1,674	,095
IMC	,330	8,102	,000
IMCPr	-,131	-3,475	,001
Fuma (0 no, 1 sí)	,078	2,058	,040
Satisfacción con la vida (0 insatisfecha, 1 satisfecha)	,092	2,513	,012

Tabla 2. Variables predictivas del perfil de RCV1 (Tensiones)**Table 2.** Predictive indicators for the profile RCV1 (Tensions)

Modelo	Coeficientes tipificados ^a		
	Beta	t	Sig.
(Constante)		-1,764	,078
Edad	,104	1,812	,070
InCIN/CAD	,188	4,530	,0001
Folitropina (mUI/mL)	-,184	-3,476	,001
saludp01	-,123	-3,160	,002

Tabla 3. Variables predictivas del perfil de RCV2 (glucosa y diabetes). a: Variable dependiente: Perfil RCV2: hiperglucemia-diabetes**Table 3.** Predictive indicators for the profile RCV2 (glucose and diabetes)

Modelo	Coeficientes tipificados ^a		
	Beta	t	Sig.
(Constante)		-,969	,333
Edad	,126	2,220	,027
IMC	,079	1,804	,072
InCIN/CAD	,139	3,373	,001
Edad de menarquía	-,117	-2,954	,003
Folitropina (mUI/mL)	,144	2,736	,006

Tabla 4. Variables predictivas del perfil de RCV 3: lipemias. a: Variable dependiente: Perfil RCV3, lípidos**Table 4.** Predictive indicators for the profile RCV3: lipemias

Discusión

Resultados previos evidenciaron que las mujeres estudiadas de 45-65 años, a pesar de percibirse mayoritariamente con buena salud, presentaban perfiles de elevada adiposidad, riesgo cardiovascular (Custodio *et al.* 2003; Bernis, 2007, 2012). Los perfiles de riesgo cardiovascular identificados en este trabajo, son independientes entre sí, se asocian respectivamente con las tensiones, la glucosa y los lípidos y presentan un abanico no plenamente coincidente de factores predictivos (Tabla 5). Los tres perfiles de riesgo cardiovascular comparten como factor de riesgo la edad, y todos ellos incluyen al menos un indicador de adiposidad, global en el perfil de hipertensión, central en el perfil de hiperglucemia-diabetes, y ambos en el caso de las hiperlipemias. Indicadores de vida temprana se incluyen en el perfil que define hipertensión (índice de masa corporal prerreproductor) y en el perfil de hiperlipemias (edad de menarquía). Finalmente las mujeres incluidas en el perfil de hipertensión y en el de diabetes, incluyen un indicador de calidad de vida, diferente en cada caso, de manera que las mujeres hipertensas están poco satisfechas con su vida, pero no se perciben con mala salud, mientras que las mujeres con hiperglucemia o diabetes si se perciben con mala salud (Tabla 5).

De los tres perfiles de riesgo cardiovascular, el definido por las tensiones (C1) recoge la mayor variabilidad, la hipertensión aumenta en mujeres fumadoras, con peor calidad de vida, de edad avanzada y con elevada adiposidad global (IMC) asociada a un elevado aumento de peso a lo largo de su vida reproductora, (indicado por su bajo índice de masa corporal prerreproductor); es independiente de cualquier otro bio-indicador del ciclo vital y de los indicadores socioculturales. La hipertensión es un factor de riesgo clave en la prevención de sucesos cardiovasculares secundarios, y a pesar de las costosas campañas preventivas realizadas durante más de 40 años, las estadísticas sobre el control de la hipertensión son preocupantes. Se estima que en el año 2025 la prevalencia de hipertensión habrá aumentado un 24 % en los países desarrollados y hasta un 80

% en aquéllos en desarrollo (Messerli et al. 2007), afectando especialmente a las personas mayores de 65 años; en España el 32,8 % de los pacientes diagnosticados de hipertensión, hipercolesterolemia o diabetes que fueron atendidos en atención primaria no consiguen controlar sus valores de Presión arterial (Banegas 2005; Graciani et al. 2008; Roca et al. 2008); nuestras mujeres no difieren en estos aspectos, ya que un 18 % de ellas desconocían que eran hipertensas (9% tenían TAS mayor de 15, y un 9,3% tenían la TAD mayor de 9,5) y entre las que tomaban medicamentos para la tensión, un 35% mantenía su PAS superior a 15 y el 27% la presión arterial diastólica superior a 9,5.

PERFILES DE RIESGO CARDIOVASCULAR				
INDICADORES		Perfil RCV 1 tensiones	Perfil RCV 2 diabetes	Perfil RCV 3 lipemias
DE VIDA TEMPRANA	Edad de menarquía			X
	IMCPrerreproductor	X		
DE ENVEJECIMIENTO GENERAL Y REPRODUCTOR	Edad	X	X	X
	Capacidad pulmonar	X		
	Folitropina (mUI/mL)		X	X
DE ADIPOSIDAD	IMC	X		X
	ICINT/CAD		X	X
DE HÁBITOS	Fuma	X		
DE CALIDAD DE VIDA	Satisfacción con vida	X		
	Salud percibida		X	

Tabla 5. Comparación de los indicadores que singularizan cada uno de los perfiles de riesgo cardiovascular. (Indicadores introducidos en los modelos y no incluidos en ningún perfil: regularidad de primeros ciclos, edad primera maternidad, nacidos vivos, abortos espontáneos, edad última maternidad, talla, estado menopáusico, estado civil, ocupación, origen).

Table 5. Comparisson of the indicators which define each one of the Cardiovascular risk profiles (Indicators introduced in all models and not included cycles: regularity, age at first maternity, life births, abortions, age at last maternity, height, menopausal status, cecil status, occupation, origin)

El Segundo perfil de riesgo cardiovascular, definido por glucosa y diabetes (C2), recoge la segunda mayor variabilidad. La hiperglucemia y la diabetes aumentan con el envejecimiento global y reproductor y con la adiposidad visceral, siendo independientes de otros bioindicadores del ciclo vital; las mujeres singularizadas en este perfil, también presentan peor calidad de vida, medida por la salud percibida. Las elevadas tasas de azúcar en sangre tiene importantes consecuencias para la salud y la calidad de vida, especialmente en las personas más ancianas en los que aumenta significativamente su riesgo de muerte (Millán-Calenti et al. 2012); la prevalencia de sucesos cardiovasculares como la aterosclerosis en mujeres diabéticas es mayor que en hombres diabéticos, (Hsia et al. 2006), especialmente en las edades medias de la vida (Doteval et al. 2004).

El tercer perfil de riesgo cardiovascular (C3), corresponde a la presencia de ambas lipemias, se asocian a envejecimiento (global y reproductor), adiposidad visceral (índice cintura/cadera) y global (IMC), y a una temprana edad de maduración sexual. El colesterol es un importante factor de riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria en hombres y mujeres especialmente en la edad mediana de la vida, mientras que los elevados niveles de triglicéridos tienen un mayor impacto negativo sobre las mujeres de edad media, especialmente cuan van ligados a diabetes (Doteval et al, 2004). La edad de maduración sexual, es un bioindicador de función reproductiva, de manera que las maduradoras tempranas tienen aumentado el riesgo de hiperlipemias; es interesante resaltar que una de las tendencias de cambio temporal ligadas a la urbanización y a la mejora de las condiciones de vida es la reducción de la edad de maduración sexual. Este perfil no se asocia con ningún indicador socioeconómico ni de calidad de vida.

Nuestros resultados solo identifican dos indicadores reproductores asociados a perfiles de riesgo cardiovascular en las mujeres estudiadas, la edad de menarquía y la FSH, que corresponden a las etapas de maduración y de envejecimiento de la función ovárica, La maduración sexual temprana y el envejecimiento ovárico temprano aumentan el riesgo de hiperlipemias, este último también aumenta el riesgo de hiperglucemia. El limitado efecto de los factores reproductivos

sobre el riesgo cardiovascular puede deberse tanto un papel mediador de la adiposidad entre factores reproductores y riesgo cardiovascular señalado por otros autores (Harris & Ellison, 1997; Brown et al.1992; Bastian et al. 2005), como a los cambios la disponibilidad energética a lo largo del ciclo vital, como al cambio temporal ; observado en todos los aspectos reproductores en los últimas décadas, (maduración sexual más temprana, retraso en edades de primera y última maternidad y reducción del número de nacimientos, Varea, 2009).

Resultados previos en este mismo grupo de mujeres (en prensa) son sugerentes sobre el papel mediador de la adiposidad . En ellas los factores reproductivos, (edad de maduración sexual, edad de primera maternidad, nacidos vivos, abortos espontáneos, y edad de última maternidad), contribuyen a explicar una fracción significativa de su variabilidad en adiposidad,(independientemente de cómo se evalúe: pliegues, indicios o perímetros). Con los matices que muestra la Tabla 6, se puede decir que todos los indicadores de adiposidad se ven afectados simultáneamente por varios indicadores reproductivos. La edad de maduración sexual, la presencia de primeros ciclos irregulares el estado postmenopáusico y la presencia de sofocos afectan a un mayor número de indicadores de adiposidad, mientras que las edades de primera y última maternidad tienen efectos mucho más limitados. La adiposidad aumenta en maduradoras tempranas, con ciclos regulares (6 indicadores), con el número de embarazos (4 indicadores) y con el de abortos (3 indicadores). Finalmente un mayor grado envejecimiento reproductor (postmenopausia) y la presencia de sofocos, explican el aumento de adiposidad en 6 y 4 indicadores respectivamente (Tabla 6)

	INDICADORES DE ADIPOSIDAD						
	IMC	ICC	PLTric	PLSubesc	PLSuprail	PECint	PECad
Edad menarquia	(***)	ns	(*)	(***)	(**)	(***)	(**)
irregularidad en primeros ciclos 0 no, 1 sí	ns	(RNS)	(RNS)	(**)	(*)	(**)	(RNS)
Edad maternidad 1	(*)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Nacidos vivos	(*)	(RNS)	(*)	ns	ns	ns	(RNS)
abortos espontáneos	ns	ns	ns	(*)	ns	(**)	ns
Edad última maternidad	(*)	ns	ns	ns	ns	ns	ns
Estado menopáusico 0 pre, 1 post	(*)	(**)	ns	(RNS)	(**)	(*)	(RNS)
Sofocos 0no, 1 sí	(RNS)	(RNS)	ns	ns	(RNS)	(***)	ns

Tabla 6. Variables reproductoras y adiposidad. Resultados de regresiones lineales múltiples realizadas para cada indicador de adiposidad. [(***) : p<,0001; (**): p<,001; (*), p<,01; (RNS): roza el nivel de significación (,051 a ,080); (ns): no significativa].

Table 6. Reproductive variables and adiposity. Results from multiple lineal regressions done for each indicator of adiposity. (RNS): p between,051 and ,080; (ns): no significant.

Los resultados indican que no se puede descartar una influencia diferencial de los factores reproductores sobre el riesgo cardiovascular diferencial entre hombres y mujeres, especialmente en poblaciones como la estudiada, en la que un efecto generacional podría estar alterando el papel predictivo de los factores reproductor sobre el riesgo cardiovascular en las mujeres, ya que las de más edad pasaron las etapas de su vida perreproductora en un hábitat rural con grandes limitaciones energéticas, con escasez nutricional y trabajo infantil y adolescente; de jóvenes emigran a núcleos urbanos, donde cambia tanto la disponibilidad energética como los aspectos esenciales de la reproducción y la familia a lo largo de su vida reproductora; por el contrario, las más jóvenes nacieron y se desarrollaron en ambientes con un aporte mas estable de energía a lo largo de su ciclo vital. Es importante señalar que un estímulo común (aporte constante de energía) puede originar diferentes respuestas biológicas dependiendo de las condiciones ambientales en que se produzca (Virthum, 2009). En cualquier caso, el aumento de la longevidad es una expresión más de los cambios seculares que se detectan en el ciclo vital humano, resultantes primero del control de la mortalidad infecciosa y nutricional en las etapas infantiles y en la actualidad del control de la mortalidad cardiovascular en la ancianidad.

Las previsiones son que en 2025, la población de 80 y más años, supondrá casi un tercio de las personas mayores de 65 años. Y este hecho es un logro no solo sanitario, sino también social que se ha de mantener y en su caso mejorar, a fin de afrontar los retos que conlleva vivir más

años, pero en condiciones de mayor vulnerabilidad. La variabilidad social refleja como un espejo los cambios en la ontogénesis, pero también en la prevalencia de riesgo cardiovascular (Adams y White, 2004; Bjerregaard y Dahl-Petersen, 2011), por ello debemos plantearnos hasta qué punto las políticas derivadas de la crisis económica y financiera permitirán mantener o mejorar los procesos de envejecimiento saludable y la longevidad, y si se verán afectados de manera diferente hombre y mujeres.

Este trabajo ha sido financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria, proyectos FIS 94/0372 y FIS 97/0487 y parcialmente por el Ministerio de Ciencia e Innovación, proyecto CSO2010-18925.

Referencias

- Adams, J.M., Whitte M., 2004, Biological ageing. A fundamental, biological link between socio-economic status and health? *European Jof Public Health* 14, 331–334.
- Arias S., 1998, Consecuencias a largo plazo de la restricción calórica: valoración en mujeres europeas. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Madrid
- Banegas, J.R., 200,. Epidemiología de la hipertensión arterial en España. Situación actual y perspectivas. *Hipertensión*.22:353-62.
- Barker, D.J.P., 1997, Maternal nutrition, fetal nutrition, and disease in later life. *Nutrition* 13: 807-813.
- Barroso, A. 2003. Envejecimiento reproductor en mujeres españolas desde una perspectiva ecológica y de ciclo vital. Tesis Doctoral. Madrid, Universidad Autónoma de Madrid.
- Bastian, L.A., West, N.A, Corcoran, C., Munger, R.G., 2005, Number of children and the risk of obesity in older women. *Prev Med* 40:99–104.
- Beck-Nielsen, H., 1990, Impairment of glucose tolerance: Mechanism of action and impact on the cardiovascular system. *Am J Obstet Gynecol*, 163:292-5
- Bernis, C., Reher, D., 2007, Environmental contexts of menopause in Spain: comparative results from recent research . *Menopause*, 14(4): 1-17
- Bernis, C., 2007, Gender, reproductive ageing, adiposity, fat distribution and cardiovascular risk factors in spanish women aged 45-65. *The Anthropologist*: 241-249
- Bernis, C., 201,. Ciclo vital, envejecimiento y salud mental. En *Edad, género y derechos, envejecer en femenino*, editado por Pilar Folguera, Yolanda Guerrero, Rosario López , Pilar Montero. Ed UAM en prensa
- Bjerregaard, P., Dahl-Petersen, I. K., 2011, How Well Does Social Variation Mirror Secular Change in Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in a Country in Transition? *Am J Hum Biol* 23:774–779
- Brown, J.E., Kaye, S.A., Folsom, A.R., 1992, Parity-related weight change in women. *Int J Obstet* 16:627–631.
- Custodio, E., Bernis, C., Barroso, A-, Montero, P., Varea, C.. 2003, Riesgo cardiovascular en mujeres españolas de 45-68 años: el papel de la ferritina. *Antropo*, 4: 1-15.
- Depp, C. A., Jeste, D. V.. 2006, Definitions and predictors of successful ageing: a comprehensive review of larger quantitative studies. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 6–20.
- Doteval, A., Johansson, S., Wilhelmsen, L., Rosengren, A., 2004, Increased levels of triglycerides, BMI and blood pressure and low physical activity increase the risk of diabetes in Swedish women. A prospective 18-year follow-up of the BEDA study. *Diabetic Medicine* 21 (6), 615-622
- Ellison, P.T., 2003, Energetic and reproductive effort. *Am J Hum Biol*. 15:342-351. Ellison, P.T., 2005, Evolutionary perspectives on the fetal Origins Hypothesis. *Am J Hum Biol* 17: 113-118.
- Ellison, P.T., 2009. Developmental plasticity in a biocultural context. *Am J Hum Biol* 21:1
- Gagnon, A., Smith, K.R., Tremblay, M., Vezina, H., Pare, P.P., Desjardins, B., 2009, Is There a Trade-Off Between Fertility and Longevity? A Comparative Study of Women from Three Large Historical Databases Accounting for Mortality Selection. *Am. J Hum Biol*, 21:533–540

- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Beedle, A.S., 2007, Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol.* 19: 1-19.
- Gomez-Redondo, R., 1995, Vejez prolongada y juventud menguada. Tendencias en la evolución de la esperanza de vida de la población española, 1970-1990. *Reis* 71-72:79-108
- Graciani, A., Zuluaga, M.C., Banegas, J.R., León, L.M., de la Cruz, J.J., Rodríguez-Artalejo, F., 2008, Mortalidad cardiovascular atribuible a la presión arterial elevada en población española de 50 años o más. *Med Clin (Barc).* 131:125-129.
- Hales, C.N., Barker, D.J., 2001, The thrifty phenotype hypothesis. *Br. M. Bull* 60: 5-20. Harris, H.E., Ellison, G.T.H., 1997, Do the changes in energy balance that occur during pregnancy predispose parous women to obesity? *Nutr Res Rev* 10:57-81.
- Hinkula, M., Kauppila, A., Nayha, S., Pukkala, E., 2006, Cause-specific mortality of grand multiparous women in Finland. *Am J Epidemiol* 163: 367-373
- Hsia, J., Langer, R.D., Manson, J.E., et al., 2006, Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*;166(3):357-65.
- Jasienska, G., 2009, Reproduction and lifespan: trade-offs, overall energy budgets, intergenerational costs and costs neglected by research. *Am. J Hum Biol* 21:254-532.
- Kannel, W.B., Wilson, P.W., 1995, Risk factors that attenuate the female coronary disease advantage. *Arch Intern Med* 155 : 57-61
- de Kleijn, M.J.J., van der Schouw, H.Y., van der Graaf, Y., 1999, Reproductive history and cardiovascular disease risk in postmenopausal women. A review of the literature. *Maturitas* 33 7-36
- Lavery, D., Lee, M., 2009, Effects of early life on elderly health. *Today's Research on aging*, 16, 1-5.
- Lawlor, D.A., Emberson, J.R., Ebrahim, S., Whincup, P.H., Wannamethee, S.G., Walker, M., Smith G.D., 2003, Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing?—Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation* 107:1260-1264
- Meslé, F., Vallin, J., 2002, La transition sanitaire: tendances et perspectives, in: Graziella Caselli Jacques Déterminants de la mortalité, p. 439-462. -Paris, INED, VIII
- Messerli, F., Williams, B., Ritz, E., 2007, Essential hypertension. *Lancet*.370:591-603
- Millán-Calenti, J.M., Sánchez, A., Lorenzo-López, L., Maseda, A., 2012, Laboratory values in a Spanish population of older adults: A comparison with reference values from younger adults. *Maturitas* 71: 396-401
- Montero, P., Bernis, C., Varea, C., Arias, S., 2000, Lifetime dietary change and its relation to increase in weight in Spanish women. *International Journal of Obesity and related metabolic disorders.* 24:14-19
- Montero, P., Fernández-Ballesteros, R., Zamarrón, M., Rodríguez, S., 2011, Anthropometric, body composition and health determinants of active ageing: a gender approach. *J. Biosoc. Sci.*, (2011) 43, 597-610
- Newell-Morris, L., 1995, Thoughts on gender-related Research: Models Myths and medicine. *Am J Hum. Biol.* 7, 2 : 207-212
- Ness, R.B., Harris, T., Cobb, J., Flegal, K.M., Kelsey, J.L., Balanger, A., Stunkard, A.J., Dagostino, R.B., 1993, Number of pregnancies and the subsequent risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 328:1528-1533.
- Notestein, F., 1953, "Economic Problems of Population Change". En *Proceedings of the Eighth International Conference of Agricultural Economists* :13 a 31. Londres: Oxford University Press
- Omran, A.R., 1971, The epidemiologic Transition: A theory of the epidemiology of Population Change, *Milkbank Mem. Fund., Quart*,49 (4i):509-538
- Pollard, T.M., y Hyatt, S.B., 1999, Sex, gender and health. Cambridge University press
- Popkin, B.L., 2001, The Nutrition Transition and Obesity in the Developing World. *J. Nutr.* 131, 3: 871S-873S
- Portaluppi, F., Pansini, F., Manfredini, R., Mollica, G., 1997, Relative influence of menopausal status, age and body mass index on blood pressure. *Hypertension*, 29: 976-79

- Robles, E., García, F., Bernabeu, J., 1996. La transición sanitaria en España desde 1900 a 1990. *Rev Esp Salud Publica*, 70: 2221-233
- Rojo, F., Fernández-Mayorales, G., 2011, Calidad de vida y envejecimiento: la visión de los mayores sobre sus condiciones de vida. Fundación BBVA
- Roca, G.C., Alonso, F.J., Banegas, J.R., Barrios, V., González, D., et al., 2008. Control de la presión arterial en la población hipertensa española atendida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2006. *Med Clin (Barc)*;130:681-687.
- Simmons, D., Shaw, J., McKenzie, A., Eaton, S., Cameron, A.J., Zimmet, P., 2006, Is grand multiparity associated with an increased risk of dysglycaemia? *Diabetologia* 49:1522–1527
- Snowdon, D.A., Kane, R.L., Beeson, L., Burke, G.L., Sprafka, M., Potter, J., Iso, H., Jacobs, Sowers, M.F., La Pietra, M.T., 1995, Menopause: its epidemiological and potential association with chronic diseases. *Epidemiologic Reviews* 12,2:287-302
- Stevenson, J.C., 2011, A woman's journey through the reproductive, transitional and postmenopausal Periods of life: Impact on cardiovascular and musculo-skeletal risk and the role of estrogen replacement. *Maturitas* 70 :197– 205
- Thurston, R.C., Sutton-Tyrrell, K., Everson-Rose, S.A., Hess, R., Matthews, K.A., 2008, Hot flashes and subclinical cardiovascular disease. Findings from the study of women's health across the nation heart study. *Circulation*;118:1234–40.
- Varea, C., 2009, "El debate sobre un nuevo patrón reproductor en España y la contribución del colectivo de mujeres emigrantes," en *Determinantes Biológicos, Psicológicos y Sociales de la Maternidad en el S XXI. Mitos y Realidades*, C. Bernis, R. López, and P. Montero, Eds., pp. 303–315, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid
- Wells JCK. 2011. The thrifty phenotype: an adaptation in growth metabolism. *Am J Hum Biol* 23: 65-75
- Virzthum, V.J., 2009, The ecology and evolutionary endocrinology of reproduction in the human female. *Yearbook of Physical Anthropology* 52: 95-136
- WHO, 2002, Active Aging. A Policy Framework. World Health Organization, Geneva.
- WHO, 2003, http://www.who.int/health_topics/cardiovascular_diseases/en/.
- WHO, 2006, Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia, report of a WHO/IDF consultation. <http://www.who.int/en/>