



Bernis, C., 2004, Envejecimiento, poblaciones envejecidas y personas ancianas. *Antropo*, 6, 1-14.
www.didac.ehu.es/antropo

Artículo de revisión – Review article

Envejecimiento, poblaciones envejecidas y personas ancianas

Aging, aged populations and elderly persons

Cristina Bernis

Catedrática de Antropología. Departamento de Biología. Universidad Autónoma de Madrid. España

1. Introducción

El envejecimiento es un proceso multifactorial que tiene lugar durante la última etapa del ciclo vital y que se caracteriza por la disminución progresiva de la capacidad funcional en todos los tejidos y órganos del cuerpo, y de la consiguiente habilidad de ajustarse a estímulos ambientales (Figuras 1 y 2).

Se consideran poblaciones envejecidas aquéllas en las que existen proporciones elevadas de personas mayores de 65 años. En su conjunto, *Homo sapiens* no es una especie muy envejecida, aunque probablemente lo sea en un futuro próximo (en el año 2000, un 8% de personas era mayor de 60 años y en el 2025 lo será el 16%). La distribución no es homogénea ni entre países, ni entre sexos, ni entre sectores sociales diferentes de un mismo país; las poblaciones más envejecidas se encuentran en los países occidentales y Japón, y las que menos en los países en desarrollo. Entre los ancianos hay más mujeres y más población de sectores sociales favorecidos. La variabilidad en el nivel de envejecimiento poblacional se debe a la mortalidad y la fertilidad diferenciales. El control de la mortalidad infantil permite que cada vez más personas lleguen a edades avanzadas, mientras que el control de la fertilidad reduce los primeros escalones de la pirámide poblacional, aumentando la proporción absoluta y relativa de ancianos; la combinación de ambos fenómenos aumenta la proporción de ancianos (Tabla 1).

Independientemente del grado de envejecimiento poblacional, el número absoluto de ancianos ha crecido de manera espectacular en todas las poblaciones del mundo; de hecho, dos tercios de los 600 millones de ancianos se concentran en el mundo en el desarrollo, especialmente en China e India, que mantienen poblaciones todavía jóvenes.

Esta población creciente de ancianos representa una situación biosocial nueva en la Historia de nuestra especie, y requiere un conocimiento profundo del proceso de envejecimiento, de su variabilidad en diferentes circunstancias ambientales, de las singularidades del envejecimiento en hombres y mujeres, del control genético del proceso y de la influencia de los estilos de vida para conseguir vivir más años y vivirlos en buena salud. A principios del siglo XXI las bases de las políticas sanitarias, sociales, económicas y de investigación deben estar coordinadas y enfocadas a borrar las desigualdades, a retrasar los síntomas de envejecimiento, a conseguir un etapa final de

la vida más libre de discapacidades y de enfermedades, y a mantener una red de apoyo sanitario, social y afectivo adecuado.

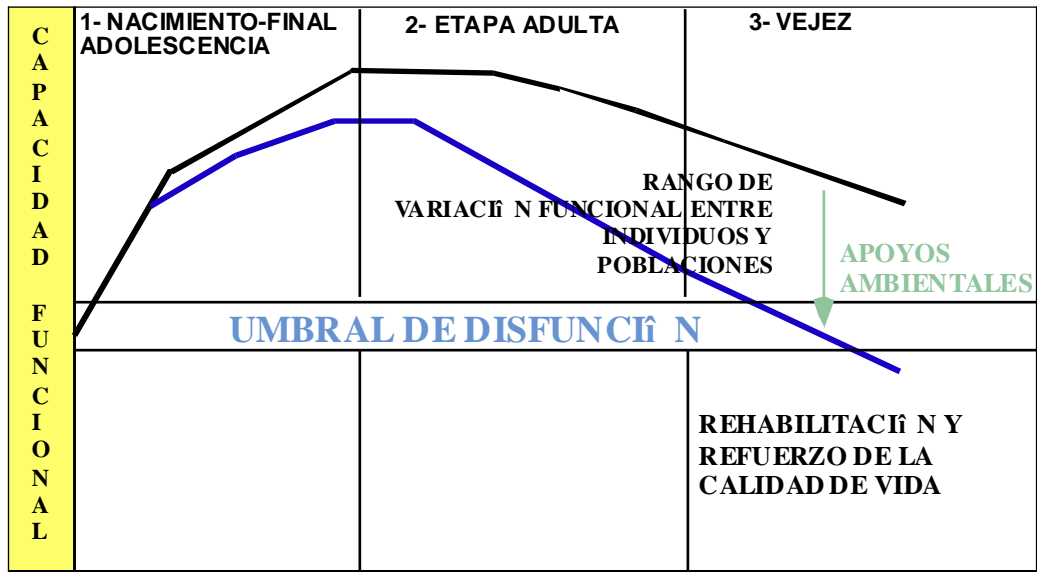


Figura 1. Representación de la pérdida de capacidad funcional a lo largo del ciclo vital. El nivel de máxima funcionalidad alcanzado en etapas tempranas, y la edad cronológica a la que se alcanza, determinan respectivamente la capacidad funcional en la vejez, y su velocidad de pérdida.

Masa ósea

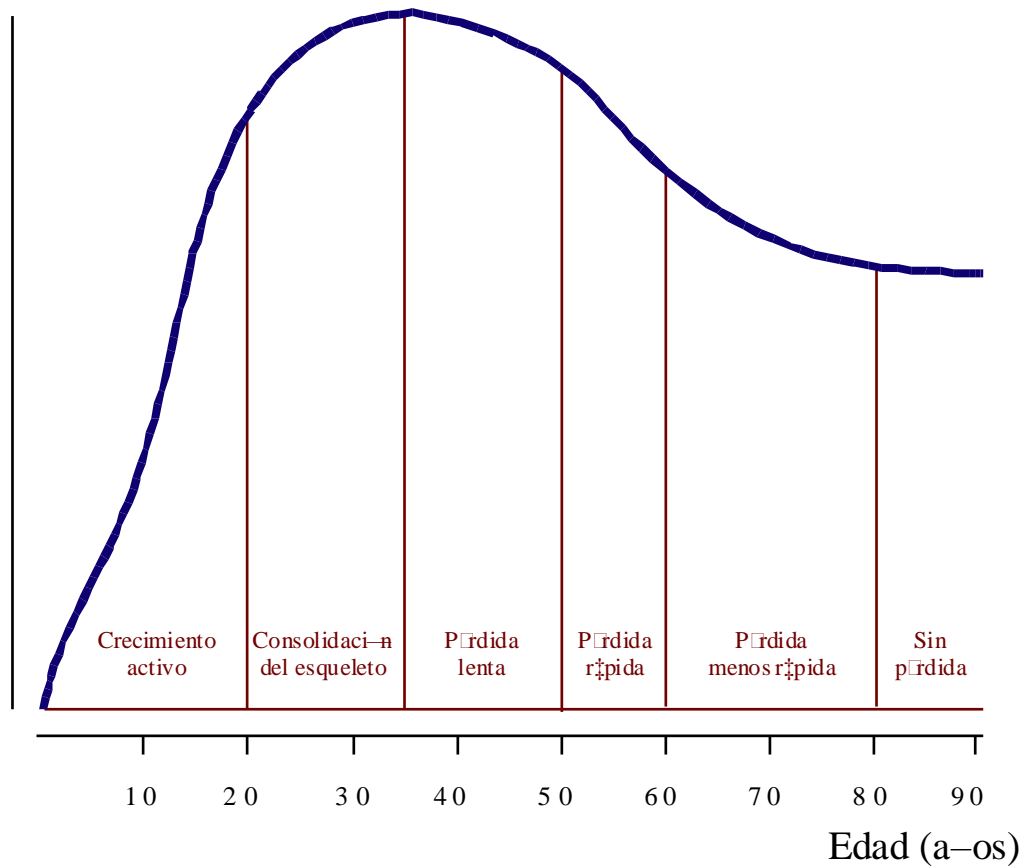


Figura 2. La cantidad de masa ósea conseguida hasta los 35 años, la actividad física que se realiza, y en parte el contenido en Ca de la dieta, determina la velocidad de pérdida, la situación en la que se estabiliza la pérdida de masa ósea, por encima o por debajo de la línea de fractura.

País	% Mayores de 65 años	Tasa global de fecundidad	% Supervivientes (lx) a los:				H EV ₀	M EV ₀	Edad mediana de muerte (H+M)	Mort. infantil (%)(H+M)
			65 años		80 años					
			H	M	H	M				
Afganistán	3	6,5	33,6	38,5	9,1	12,2	44,1	45,0	2	154
Nigeria	3	6,3	38,4	44,3	11,1	16,1	49,8	51,4	7	75
Pakistán	4	2,1	46,5	35,1	31,4	24,3	60,1	60,7	7	91
Papua N. G.	4		47,0	51,1	15,6	22,7	55,1	57,4	22	69
La India	4	4,6	53,8	17,6	62,2	18,7	59,7	62,8	37	70
Indonesia	4		60,8	72,1	21,6	57,3	63,3	67,4	47	46
China	7	1,8	59,1	69,5	43,4	46,1	68,8	72,9	64	31
España	17	1,6	81,3	92,1	45,8	69,5	75,3	82,3	75	4,9
Suecia	17	1,8	85,9	90,8	50,9	67,2	77,3	81,9	78	3,4
Japón	17	1,5	84,3	92,7	52,6	75,1	77,5	84,3	78	3,4
EEUU		1,9	77,9	86,4	42,6	57,9	73,9	79,4	74	7
Total <i>Homo sapiens</i>	7	3,6					65	69	55	56

Tabla 1. Proporción de personas mayores de 65. Sobrevivientes (lx), a los 65 años y a los 80 años. Esperanza de vida al nacer en hombres y en mujeres, y mortalidad infantil en algunos países del mundo y en el conjunto de nuestra especie en 2001. (La edad mediana de muerte corresponde a 1990.)

2. Ciclo vital, envejecimiento y longevidad

El ciclo vital es una característica específica, definida por una duración potencial máxima entre la concepción y la muerte y una serie de etapas durante las que tienen lugar los procesos ontogenéticos —crecimiento, desarrollo, maduración e involución. Los procesos ontogenéticos, la secuencia en que ocurren y su expresión fenotípica están genéticamente programados y ambientalmente limitados. La expresión de los genes que determinan las características bioquímicas, somáticas y cognitivas que singularizan nuestros ciclo vitales requiere el aporte constante de energía y materia para poder mantener las funciones vitales, además de mecanismos de protección frente a factores ambientales que, como las radiaciones o los productos acumulados del metabolismo celular o de errores de codificación, pueden dañar la estabilidad y alterar la expresión génica. La expresión secuencial y diferencial de un mismo conjunto de genes en ambientes concretos origina el continuo de fenotipos sucesivos que corresponden a un mismo individuo a lo largo de su ciclo vital, es decir, “Somos un ciclo vital” (Bonner, 1993). Lo que ocurre en cada etapa está condicionado por lo que ha ocurrido en las anteriores, de manera que la acción de factores limitantes del medio en etapas tempranas del ciclo vital pueden tener consecuencias a largo plazo sobre el proceso de envejecimiento, por ejemplo, algunas evidencias sugieren que la aceleración en los procesos de desarrollo se acompañan de un inicio más temprano de los procesos involutivos, y otras, que el riesgo de padecer algunas enfermedades en la vejez se asocia con situaciones de privación ambiental en las etapas tempranas (Barker 1993 y 1996; Cameron y Demethat, 2002; Lucas, 1994).

La capacidad que tiene un mismo genotipo de expresarse de manera diferencial en función de las condiciones ambientales en las que viven los individuos se llama ecosensibilidad, y es el resultado de respuestas o ajustes biológicos a través de los factores hormonales y de reguladores metabólicos de la energía (Bernis, 2003 y 2004); cuando estas respuestas tienen lugar en las etapas tempranas del ciclo se suele denominar plasticidad, muy característica de los mamíferos (Pigliucci, 2001).

Los procesos involutivos asociados al envejecimiento se manifiestan a nivel molecular, celular y funcional con una expresión evidente en el fenotipo visible. Utilizando indicadores de estos cambios moleculares, morfológicos, fisiológicos, funcionales y conductuales se obtiene una visión global del proceso. Es difícil, sin embargo, definir “envejecimiento normal”, debido tanto a la ausencia de sincronía en el inicio y velocidad de los procesos involutivos entre los diferentes tejidos y órganos corporales, como a la enorme variabilidad individual y poblacional que existe en estos aspectos y en su asociación con la enfermedad. Se ha definido “envejecimiento satisfactorio” como aquél en el que se retrasan los cambios involutivos, en el que la alteración de estructuras corporales y la pérdida de las capacidades funcionales es más lenta y que, además, se mantiene libre de problemas y enfermedades discapacitantes o que aumenten el riesgo de muerte (Rowe y Kahn, 1987).

La longevidad es la capacidad de desarrollar ciclos vitales largos, y puede aplicarse a especies, a individuos y a poblaciones. El hombre y los elefantes son especies longevas. Aplicado a individuos se entiende como la capacidad de algunos miembros de una especie para aproximarse más que otros a la duración potencial que tienen fijada como especie, y se mide por la edad de muerte. En *Homo sapiens* esta duración se estima en torno a 100 ± 15 años, por lo que se consideran longevas a los individuos (hombres y mujeres) que sobrepasan los 85-90 años; en *Pan troglodytes* la duración potencial de su ciclo es de unos 60 años, por lo que se considera longevo un chimpancé que sobrepasa los 50.

La longevidad de las poblaciones depende del porcentaje de sus miembros que se aproximen a la duración potencial que caracteriza a cada especie. Esta capacidad específica de desarrollar ciclos longevos puede ser *saboteada* por factores ambientales que producen muertes en etapas tempranas o medias del ciclo vital; así, por ejemplo, la mortalidad infantil por enfermedades infecciosas y nutricionales reduce extraordinariamente la tasa de supervivientes hasta edades avanzadas en poblaciones. El control de determinantes ambientales como la nutrición y la enfermedad, y la ausencia de situaciones de guerra, genocidio y bloqueos económicos determinan un aumento del número de personas que llegan a edades avanzadas. En los humanos la esperanza de vida al nacer y la edad mediana de muerte se utilizan como indicadores de longevidad. La esperanza de vida al nacer se calcula en función del número de sobrevivientes en cada grupo de edad, y presenta una gran variabilidad temporal geográfica y sexual en función de condiciones ecológicas.

La esperanza de vida ha oscilado entre 20 y 50 años durante la mayor parte de nuestra historia como especie, aumentando de manera exponencial y mantenida a partir del inicio del siglo XX —a excepción de situaciones puntuales de contiendas civiles o mundiales, o la gran pandemia de la gripe del 1918. En las poblaciones no occidentales el aumento en esperanza de vida ha sido más tardío, más variable y menos sostenido, y para las poblaciones del África Subsahariana la tendencia a aumentar se invierte a partir de los años 80 con la extensión del SIDA, que en algunos países ha reducido en 20 años la esperanza de vida de las poblaciones. Los países del Este de Europa, especialmente los que formaban parte de la antigua Unión Soviética, tuvieron también un retroceso en

su esperanza de vida al nacer tras el fin de los sistemas socialistas, pero que está siendo gradualmente remontada (Notzon *et al.*, 2001).

En resumen, podemos decir que la duración potencial del ciclo vital de *Homo sapiens* no ha variado desde hace al menos 100.000 años, que su duración real (medida por la esperanza de vida al nacer) ha oscilado entre 20 y 50 años en función de las condiciones del medio, y que a comienzos del siglo XX, al controlarse eficazmente la mortalidad infantil, cada vez más humanos aproximan la duración real de su ciclo vital a la potencial que tiene como especie, aumentando así el número de longevos en las poblaciones.

Todo ello implica que la vejez es una característica de nuestra especie y que en todas las épocas y condiciones ecológicas ha habido personas ancianas, si bien la novedad actual es el gran aumento —absoluto y relativo— de ancianos debido al control de la mortalidad en edades tempranas, pero sobre todo por la extraordinaria reducción de la natalidad.

3. ¿Porqué envejecemos?

El control genético del ciclo vital es un proceso diferencial, secuencial y coordinado, durante el cual ocurren fenómenos de activación/represión génica que dan lugar al conjunto de rasgos bioquímicos, fisiológicos, histológicos, morfológicos y conductuales que caracterizan a cada individuo en diferentes momentos de su ciclo vital. Algunos genes, como los *homeobox* —implicados en diferenciación y regionalización— son activos en periodos muy limitados en el desarrollo. Otros tienen periodos alternantes de actividad /represión, como los implicados en regulación de la GnRh, que determinan una producción intensa de gonadotropinas entre la etapa perinatal, reprimiéndose hasta el inicio de la pubertad, en que se activan de nuevo. Algunos genes, como el de la telomerasa, son activos durante la mayor parte del ciclo vital, y se reprimen permanentemente en la vejez —los telómeros alcanzan un número crítico de bases (entre 4 y 6). Finalmente otros genes permanecen activos hasta el final construyendo proteínas plásticas y funcionales que forman parte de nuestro cuerpo, como los que codifican para los grupos sanguíneos. El “programa” determina tanto la expresión de genes que regulan las características específicas que nos identifican como *Homo sapiens*, como las características bioquímicas, morfológicas y cognitivas resultantes de polimorfismos en esos *loci* comunes, que nos hacen individuos singulares de la especie (Hirvonen, 1995).

El principal mecanismo de modificación de la expresión génica que funciona a lo largo del ciclo vital es la metilación del ADN, que tiene funciones múltiples, de manera que interviene en la diferenciación celular, en la impregación genética, en la inactivación del cromosoma X en la supresión de ADN parásito, en la supresión del ruido transcripcional y en la estabilidad de la estructura de la cromatina (Richardson, 2003). A medida que se avanza en el ciclo vital aumentan los “fallos en la expresión génica” por hiper o hipometilación; la reducción de la expresión génica puede disminuir la “cantidad” de proteínas, desde aquéllas que forman parte del paquete muscular, hasta enzimas diversos implicados en funciones básicas, como las participantes en los mecanismos de reparación de ADN o en la eliminación de productos metabólicos oxidados. La hipermetilación, puede activar genes relacionados con cáncer.

3.1. ¿Porqué se para el ‘reloj’ de la edad?

En el desarrollo de la ontogénesis intervienen también genes de acciones múltiples, simultáneas o sucesivas en el tiempo (pleiotrópicos), algunos de los cuales pueden tener una acción beneficiosa en etapas tempranas del desarrollo, pero

consecuencias negativas en etapas finales del ciclo vital (pleiotropía antagonista), y cuyo papel se considera crucial en el envejecimiento (Williams, 1957; Hamilton, 1966, Woods *et al* , 1994). El control genético de la síntesis de la telomerasa es un buen ejemplo de gen pleiotrópico antagonista.

Las células tiene un número limitado de divisiones mitóticas que, una vez alcanzado, conducen a su muerte (Hyflic, 1980), de manera que se sugirió la existencia de un “reloj mitótico” que regula el número de divisiones que pueden tener lugar antes de la muerte celular (Harley 1991). El número de divisiones mitóticas depende de la longitud de los telómeros y de la velocidad de pérdida de las secuencias. Los telómeros son los extremos cromosómicos, no codificadores y con secuencias muy conservadoras de bases que aparecen con los vertebrados hace unos 400 millones de años, y cuya misión es estabilizar al cromosoma durante la mitosis, evitando que se pierdan secuencias básicas. En todas las células del organismo salvo las embrionarias indiferenciadas, los gametos, y algunas cancerígenas, tras cada división mitótica se pierden un número variable bases teloméricas según los tejidos. Se ha estimado una media de 12 a 15 kilobases por año (Allsopp *et al.*, 1992). En la mayor parte de las células somáticas con envejecimiento “normal” la actividad de la telomerasa está reprimida y, por tanto, la división celular se suprime. Se ha sugerido que en estas células se activa un gen supresor de tumores (el *p53*), que bloquea la proliferación celular, protegiendo contra el cáncer en etapas tempranas y medias de la vida, pero haciendo inevitable el envejecimiento. Es decir, la regulación génica de la telomerasa permite explicar el envejecimiento celular por pleiotropía antagonista, de manera que la acción beneficiosa temprana del gen sería mantener libre de cáncer somático a los individuos durante el desarrollo y la reproducción, mientras que el coste sería el envejecimiento celular, el aumento de riesgo de tumoración y la muerte en etapas avanzadas del ciclo vital.

El hombre, como los demás mamíferos, dispone de complejos sistemas reguladores, algunos de los cuales son responsables de su gran longevidad, mediando en su más lenta tasa metabólica, mientras que otros son sistemas de protección para mantener la homeostasis frente a cambios del ambiente interno y externo durante nuestro prolongado ciclo vital, como son la detoxificación, la reparación o el sistema inmune. Todos estos sistemas se relajan con la edad cronológica, y determinan que se acumulen cantidades importantes productos tóxicos resultantes de fallos en estos mecanismos, o que se reduzca la inmunoprotección.

De hecho, se ha definido el envejecimiento como el proceso resultante de una protección imperfecta de los principales componentes celulares frente a los radicales libres producidos durante el metabolismo aeróbico normal en la cadena respiratoria mitocondrial (Harman 1993), de manera que el envejecimiento se produce por acumulación de daño en tejidos somáticos, especialmente a partir del momento en que la capacidad reproductora disminuye, cuando el coste de mantener en “buen estado” sistemas de reparación relativamente eficaces es mayor que la ventaja reproductora (Kirkwood, 1977 y 2002). El daño macromolecular, incluido el que se produce en el ADN, y la inestabilidad genómica se interpretan así por muchos autores como las fuerzas determinantes de los procesos involutivos y de enfermedades relacionadas. La acumulación de productos de glicosación no enzimática tienen consecuencias semejantes.

3.2. Radicales libres, productos de glicosilación no enzimática y envejecimiento

El oxígeno molecular es fundamental para el metabolismo energético y la producción de energía, pero también produce restos muy reactivos que pueden dañar los

tejidos. Cada célula del organismo humano está expuesta cada día a unos 10.000 impactos oxidativos (Rusting, 1995). Durante las primeras etapas del ciclo vital, el 1% del oxígeno utilizado en las mitocondrias se transforma en radicales libres, que se *limpian* con bastante eficacia hasta llegar a la edad mediana, cuando comienzan a fallar los mecanismos de limpieza. Se plantea también que pequeñas cantidades de los radicales libres de oxígeno pueden tener un cierto papel en la regulación de la expresión génica durante las etapas previas a la vejez. El ADN-mitocondrial codifica para una docena de proteínas que la mitocondria necesita para su funcionamiento; su capacidad para generar energía disminuye con la edad, a causa de los radicales libres, ya que las mitocondrias son la principal fuente de radicales libres en el organismo y el ADN-mitocondrial es especialmente vulnerable a la agresión oxidativa porque carece de histonas.

Además del transporte mitocondrial de electrones, las fuentes más importantes de radicales libres de oxígeno son el metabolismo de peroxidación de ácidos grasos, las reacciones del citocromo *P450*, y las células fagocíticas (*respiratory burst*), aunque también existen numerosos enzimas capaces de originar ROS tanto bajo condiciones normales, como patológicas. Se ha sugerido que las principales dianas atacadas por los radicales libres son las membranas celulares y el genoma. El genoma nuclear y el mitocondrial son especialmente vulnerables frente al daño producido por la acumulación de radicales, y el envejecimiento resulta por acumulación de este daño no reparado. Recientemente se ha sugerido que el óxido nítrico (generado por la enzima nitrato-óxido-sintetasa) y otros óxidos del nitrógeno conocidos como radicales libres de nitrógeno (RNS) pueden contribuir a la peroxidación de lípidos (Drew y Leuwenburg 2002), que aumenta con la edad. Aunque su papel en el proceso de envejecimiento no está demostrado (Balazy y Nigam, 2003), es interesante recordar que las membranas celulares del sistema nervioso son muy ricas en lípidos y por tanto sensibles al ataque de ROS.

Algunos autores consideran que el envejecimiento, puede ser resultado también de metabolismo alterado de la glucosa por glicosilación no enzimática (Cerami *et al.*, 1995). La glucosa es el azúcar menos reactivo de nuestro organismo, pero el más abundante, por lo que tiene mayor efecto potencial sobre las proteínas. La glucosa se une normalmente a las proteínas en un lugar específico sobre moléculas determinadas y con un fin concreto; esta unión funcional se llama “unión enzimática”. Existen uniones no enzimáticas, llamadas “reacciones de Maillard” o de “oscurecimiento”, que añaden glucosa al azar sobre cadenas polipeptídicas; esto desencadena una serie de reacciones químicas que culminan en la formación y acumulación de enlaces cruzados entre moléculas proteicas próximas. Inicialmente son productos inestables, pero se transforman en los llamados productos Amadori, de naturaleza más estable, que se deshidratan lentamente dando lugar a formas irreversibles conocidas como “productos finales de glicosilación avanzada” (PFGA), que parece juegan un papel importante en los procesos de envejecimiento y degenerativos de algunos tejidos. Los diabéticos tienen concentraciones de productos Amadori dobles y triples que los no diabéticos. La formación de cataratas y la transformación del colágeno con la edad pueden ser también resultado de glicosilación no enzimática.

4. ¿Porqué ‘Homo sapiens’ es una especie longeva?

La singularidad humana reside en el tamaño de su cerebro, en la complejidad estructural de la corteza cerebral, y en las capacidades y comportamientos derivados de ello: lenguaje articulado y pensamiento consciente.

Se ha sugerido que la evolución del cerebro requirió tanto importantes cambios anatómicos, fisiológicos y de comportamiento, como cambios en el número y duración de las etapas de ciclo vital. Así se prolonga el tiempo entre el destete y la maduración sexual introduciendo una nueva etapa, la niñez (Bogin, 1999), se establece claramente una adolescencia en ambos sexos y se prolonga considerablemente la vejez. El prolongado período de crecimiento y desarrollo humano va ligado a bajos requerimientos metabólicos por unidad de peso corporal (Aiello, 1995). El cerebro es un órgano energéticamente caro, que compite con otras partes del cuerpo en la utilización de energía nutricional. Esta competencia por recursos nutricionales durante la etapa prenatal siempre favorece al cerebro, de tal manera que situaciones carenciales se asocian con determinados problemas de salud en la vejez, como la hipertensión u otros que veremos más adelante.

Durante el desarrollo postnatal, el rápido crecimiento del cerebro entre los 0 y los 9 años, coincide con una fase latente del sistema reproductor, que no inicia su rápido desarrollo púberal hasta que no termina el crecimiento del cerebro. Se plantea que el elevado coste energético derivado del mantenimiento del cerebro humano (entre un 25-40 % de la Tasa Metabólica Basal, TMB) requiere un metabolismo más lento, al que se ajustan todos los sistemas y órganos del cuerpo (salvo el ritmo de atresia de folículos ováricos, Bernis, 2004), retrasando así su proceso de envejecimiento y muerte respecto a otras especies.

Las evidencias que relacionan radicales libres y envejecimiento se basan más en correlaciones que en pruebas directas; en teoría, si el daño no reparado causado por radicales libres es causa de envejecimiento, los animales con una alta TMB (los que queman oxígeno con relativa rapidez), vivirían menos que los de TMB lenta —de hecho, el metabolismo basal de una especie es inversamente proporcional a la duración de su vida. Los tejidos del hombre producen más superoxidodismutasa y son más resistentes a la oxidación que los de especies menos longevas, y ello *protege* contra el envejecimiento; quizás en esta enzima (u otras semejantes) esté el *truco* de la longevidad humana.

Resumiendo se puede decir las características del ciclo vital están determinadas por la encefalización, determinan adaptaciones fundamentales como la locomoción, la reproducción y la obtención y utilización de alimentos, y una tasa metabólica óptima para simultanear la formación y el mantenimiento del cerebro, y asegurar al mismo tiempo el éxito reproductor (Aiello, 1995; Rose y Muller, 1998)

4.1. Longevidad, polimorfismos y envejecimiento diferencial.

En el apartado anterior se ha revisado brevemente el funcionamiento de genes asociados con la regulación de la ontogénesis prolongada de los humanos y su proceso de envejecimiento, que, entre otras cosas, mantienen TMB lentas y retrasan los fallos de transcripción y de otros mecanismos reguladores respecto a otras especies. Abordamos aquí un problema distinto, que es el de determinar si las diferencias evidentes en edad fisiológica, en la velocidad de envejecimiento, en la longevidad y en la presencia de determinadas enfermedades, se puede explicar por la existencia de polimorfismos en características bioquímicas, morfológicas y cognitivas resultantes, al menos en parte, de la expresión de determinados genes que se expresan de manera diferencial en las etapas finales del ciclo vital. Se han identificado algunos genes polimórficos implicados en la regulación del envejecimiento y la muerte, que actúan de manera independiente entre sí, algunos de los cuales son filogenéticamente antiguos y están muy extendidos en el reino animal.

Para identificar posibles mecanismos genéticos que confieren extraordinaria longevidad a algunos humanos frente a otros se han utilizado dos tipos de aproximaciones:

- 1) Valorar polimorfismos de algunos *loci* que puedan estar implicados en procesos de envejecimiento y comparar las frecuencias alélicas de estos genes en personas muy ancianas con las de controles jóvenes, ajustando para grupo étnico y área geográfica.
- 2) Identificar genes polimórficos implicados en enfermedades multifactoriales de los ancianos y buscar la contribución probable de un alelo específico en el fenotipo de la población anciana (Muiras, 2003)

Respecto al primer punto, las únicas asociaciones confirmadas entre longevidad humana y polimorfismos se encuentra en el complejo HLA (Ivanova *et al.*, 1998), APOE, ACE y en la tirosina hidrolasa (Tan *et al.*, 2002). Respecto al segundo, se ha sugerido que los sistemas de protección celular (el sistema inmune y los enzimas implicados en los sistemas xenobióticos) pueden mediar en la resistencia a enfermedades asociadas con la edad y con el propio envejecimiento. Los enzimas implicados en el metabolismo xenobiótico son muy polimórficos, tanto a nivel genético como funcional, y se ha encontrado que algunos alelos aumentan el riesgo de enfermedades relacionadas con la exposición ambiental y química (Hiroven, 1995). Algunas revisiones recientes sugieren que la familia derivada de PARP-1 (poli ADP-ribosa- polimerasa-1) pueden tener un papel importante en el mantenimiento diferencial de la estabilidad del genoma, y contribuir a la longevidad de los mamíferos, y que polimorfismos en algunos *loci* de control podrían generar diferencias en envejecimiento y enfermedades asociadas (Richardson, 2003).

Altos índices de mutación están relacionados con el envejecimiento celular, con algunas enfermedades hereditarias y con el incremento del riesgo de desarrollar cáncer. Los mecanismos de reparación frente a mutación somática disminuyen en la vejez y son menos eficaces en individuos con determinadas variantes alélicas asociadas con fragilidad cromosómica, con predisposición tumoral, como la anemia de Franconi, la ataxia talangiectásica, el Síndrome de Nijmegen y algunos tipos hereditarios de cáncer de mama con mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2.

Respecto al sistema inmune se han descrito polimorfismos para al menos seis genes de las citocinas, aunque no hay resultados consistentes para ambos sexos sobre su relación con longevidad. Algunas evidencias —todavía muy fraccionarias— podrían sugerir que hombres y mujeres siguen diferentes estrategias para llegar a ser longevos, ya que en los primeros —y no en las segundas— se encuentran frecuencias más elevadas en los muy ancianos, respecto a los menos ancianos, de algunos genotipos como el -1802Gc (Muiras, 2003).

También se han demostrado que las proteasas disminuyen con la edad en ambos sexos, y que en los centenarios están mejor preservadas, aunque desconocemos todavía las relaciones entre la disminución de la respuesta inmune con la edad, el cáncer, las infecciones, el cambio en el repertorio de auto-antígenos y las bases genéticas de la actividad inmune de las proteasas.

5. Envejecimiento y estilos de vida

Hace años que se conocen los efectos inequívocos de factores ambientales sobre los procesos de envejecimiento y sus enfermedades asociadas, especialmente los relacionados con la alimentación y la actividad física. Están recogidos en diversos informes de la OMS (WHO, 2004) y reflejan la culminación del enfoque ecológico de la salud iniciado por Lalonde en 1974 y promovido por la OMS a partir de 1986 con el programa *Salud para todos en año 2000*. Este conocimiento no solo permitió establecer recomendaciones nutricionales y de estilos de vida, sino también realizar programas de

intervención para reducir mortalidad cardiovascular (OMS, 1986), con resultados exitosos en la prevención de muerte prematura por enfermedad cardiovascular y también de algunos tipos de cáncer (WHO, 1991; Norum, 1997; Puska, 1997; Sulander, 2003) que permitieron, no solo años a la vida, sino vida a los años. Además aumentan los programas establecidos por las instituciones sanitarias que incluyen medidas pro-activas para que los ancianos puedan promover su propia calidad de vida (Kahana *et al.*, 2003).

La certeza de que el proceso de envejecimiento y muchas de las enfermedades degenerativas y tumorales que le acompañan pueden controlarse mediante “estilos de vida adecuados”, surge de tres fuentes principales: a) la experimentación animal, b) la comparación de los procesos de envejecimiento y c) de las incidencias de enfermedad degenerativa y tumoral asociadas a la vejez en poblaciones que desarrollan sus ciclos vitales en diferentes condiciones ecológicas (Bernis, 2003).

5.1 Periodos sensibles, daño oxidativo y envejecimiento.

No solamente se ha demostrado un efecto diferencial de factores ambientales sobre el envejecimiento y las enfermedades asociadas, sino también que los efectos son diferentes dependiendo del momento del ciclo vital en que se produzcan. Los trabajos pioneros de Barker (1993 y 1996) y sus colaboradores (Eriksson *et al.*, 2001) demostraron como la privación nutricional temprana tiene consecuencias para la salud en la vejez, abriendo un nuevo campo de aproximación a la biología de la vejez —que algunos denominan “epidemiología auxológica”— que, basado en la perspectiva de ciclo vital, permite explicar las diferencias en envejecimiento y enfermedad dependiendo de las condiciones ambientales tempranas, muy especialmente de la nutrición (OMS, 2003; Cameron y Demetath, 2002).

La exposición a restricciones o excesos nutricionales en la vida fetal, infancia, niñez y adolescencia puede afectar en gran medida el riesgo de contraer enfermedades crónicas en edades avanzadas, como cardiovasculares y diabetes. Además, los efectos inducidos durante las etapas tempranas del ciclo vital pueden perpetuarse a lo largo de generaciones. La reciente revisión de Cameron y Demetath (2002) sobre la relación entre situaciones limitantes en periodos críticos de crecimiento y la aparición de enfermedades en la vejez, permite concluir que los cambios en la expresión génica con la edad determinan cambios involutivos irreversibles en las células, con manifestación morfológica y funcional. La restricción calórica postnatal aumenta la longevidad porque retrasa la represión génica y, con ello, la pérdida de eficacia inmune, de pérdida ósea y muscular, de cambios en colágeno, en miocardio y en nefropatías, entre otros procesos. Se ha visto también como el estrés oxidativo acelera la atrición telomérica (von Zglinicki, 2000), por lo que la restricción calórica retrasa el envejecimiento vía disminución de la tasa de replicación celular (restricción del crecimiento) y, relacionado con ello, disminuyendo la exposición a radicales libres secundarios del metabolismo de los nutrientes; por ello determinan a igual edad cronológica telómeros más largos y un mayor número de divisiones posibles en el futuro.

En nuestra especie se ha demostrado que la restricción de crecimiento *in útero*, seguido de crecimiento postnatal de compensación, puede determinar envejecimiento prematuro. La atrición de telómeros se acelera en tejidos vasculares expuestos a presión oxidativa. De manera que la longitud del telómero podría ser un biomarcador del envejecimiento endotelial y del inicio de aterosclerosis. Las células blancas de individuos con diabetes insulino-dependientes tienen telómeros reducidos comparados con controles (Jeanclous *et al.*, 1998).

Simplificando, podemos decir que los factores ambientales generadores de diferencias en longevidad, envejecimiento satisfactorio y presencia de determinadas enfermedades son los que afectan de manera diferencial a la expresión génica. La expresión génica se puede ver modificada por ajustes a la ingesta calórica disponible durante la etapa de crecimiento y desarrollo, de manera que grandes cantidades de energía aceleran el proceso, lo cual se traduce en cambios fenotípicos cuantificables (menarquia más temprana, mayor tamaño, mayor IMC, etc.), mientras que situaciones de disponibilidad energética muy justas o deficientes retrasan la maduración y el crecimiento y determinan fenotipos de menores tamaños e IMC (Ellison, 1990, 1996 y 2001; Lelidy, 1994). En este sentido, es interesante recordar que algunos autores han encontrado una correlación positiva entre edad de maduración de un órgano o sistema y el inicio de su involución (Wolanski, 1999). Si esto fuera así, la propia dinámica del desarrollo ambientalmente limitada, determinaría el inicio de la involución, es decir, generaría diferencias entre edad cronológica y edad fisiológica que se mantendrían lo largo del ciclo vital.

Diferencias cuantitativas y cualitativas en la dieta se asocian con producción diferencial de radicales libres que, a su vez, son capaces de modificar la expresión génica. El mecanismo asociado a los beneficios de la restricción calórica está relacionado con un menor consumo de oxígeno en las mitocondrias en animales con restricción calórica y la consecuente menor producción de radicales libres. La restricción de nutrientes específicos que aumentan el estrés oxidativo, como las grasas y el hierro, pueden tener efectos igualmente beneficiosos. Estos hallazgos se han confirmado en otros mamíferos, pero no en el hombre, por razones obvias, aunque es lógico pensar que los mecanismos sean semejantes. De hecho, la certeza de que es así y, ante la dificultad de establecer un nivel adecuado de “restricción calórica en humanos” (Weindruch, 1996), se está trabajando para desarrollar a medio plazo tecnologías que permitan simular químicamente restricción calórica para retrasar el envejecimiento y sus consecuencias.

Unido a dietas hipocalóricas la mejor manera de neutralizar la acción de los radicales libres mediados por estrés oxidativo en los mayores es la restricción de nutrientes con fuerte poder oxidativo (grasas y hierro) e ingesta de una dieta rica en antioxidantes —que son muy abundantes en la naturaleza— o, en su caso, incluir suplementos de antioxidantes. Son conocidos desde hace tiempo los efectos antioxidantes del ácido ascórbico y de otras vitaminas presentes en alimentos vegetales. Recientes revisiones aumentan la lista de alimentos muy utilizados por algunas poblaciones y que tienen potentes antioxidantes *naturales*, como el té verde (Nakachi *et al.*, 2003) y el ajo (Rahman, 2003). Respecto al té verde, hay evidencias, tanto sobre animales de experimentación como sobre humanos, de que su consumo frecuente protege contra el desarrollo de tumores y enfermedades cardiovasculares: más de 10 tazas diarias de té verde prolonga la vida, evitando muertes prematuras de cáncer (Nakachi *et al.*, 2003). Respecto al consumo continuado de ajo, Rahman (2003) afirma que puede prevenir o disminuir la incidencia de las principales enfermedades crónicas ligadas a la edad (arteriosclerosis, infarto, cáncer, desordenes inmunes, envejecimiento cerebral y formación de procesos artríticos y cataratas); experimentación animal ha demostrado que reduce además la hipercolesterolemia inducida, y estudios epidemiológicos en humanos sugieren una disminución de la agregación plaquetaria y de la incidencia de cáncer (Bianchini y Vainio, 2001) debido al potente antioxidante que posee (aliina). El ajo podría incluso tener efectos beneficiosos sobre el cerebro y su capacidad cognitiva, ya que a pesar de ser un sustrato importante de oxidación y poseer

un gran número de membranas celulares ricas en ácidos grasos polinsaturados (muy susceptibles a la peroxidación lipídica) es, en cambio, pobre en sustancias antioxidantes.

El papel del hierro como potente oxidante capaz de acelerar el envejecimiento general y aumentar el riesgo de hipercolesterolemia y de enfermedades cardiovasculares ha sido discutido en diversas ocasiones, sugiriéndose que la mayor longevidad de las mujeres respecto a los hombres podrían relacionarse con su menor nivel de hierro (Polla y Polla, 2003), así como que precisamente la pérdida de la capacidad reproductora produce un aumento de los niveles de hierro en las mujeres postmenopáusicas que puede estar asociado con el aumento de su riesgo cardiovascular (Berge *et al.*, 1994, Klipstein-Grobush *et al.*, 1999; Custodio, *et al.*, 2003).

6. Diferencias sexuales y diferencias de género

La ontogénesis y su expresión fenotípica presentan diferencias sexuales genéticamente reguladas y diferencias de género ligadas a la valoración social de la mujer y a sus comportamientos diferentes de los del hombre (Bernis, 1990).

Respecto a las diferencias sexuales, la mujer, a igual edad cronológica, tiene desde su nacimiento una edad fisiológica más avanzada, menor tamaño, diferente composición (más grasa y menos músculo) y, por tanto, menores requerimientos nutricionales excepto durante el embarazo y el período de lactancia. Las mujeres son más longevas, tienen los telómeros más largos y, mientras mantienen su capacidad reproductora, presenta un perfil hormonal con elevada concentración de estrógenos. Las diferencias en envejecimiento reproductor, son especialmente llamativas, ya que, si bien el envejecimiento en los órganos reproductores se manifiesta en ambos sexos, solo las mujeres pierden la capacidad reproductora cuando les queda por cubrir un tercio de su ciclo vital potencial.

La mayor longevidad de la mujer se atribuye con frecuencia al efecto cardio-protector de los estrógenos ováricos. Los estrógenos estimulan la síntesis de telomerasa lo que reduce la velocidad de atrición del telómero. Se ha sugerido que ello podría formar parte del sistema cardio-protector, al permitir conservar más tiempo los telómeros en el sistema vascular de las mujeres, al tiempo que permitiría comprender por qué después de la menopausia las mujeres mantienen ventaja en longevidad, cuando pierden los estrógenos ováricos y aumentan sus niveles de hierro.

Al comenzar este siglo, la esperanza de vida de la mujer es mayor que la del hombre practicante en todos los países, lo que evidencia una mejora considerable de las condiciones de vida de las mujeres, si bien esto no ha sido siempre así ni en Europa ni en el resto del mundo en situaciones en las que la mujer era menos valorada que el hombre y, como consecuencia, ha estado menos protegida frente a la enfermedad y la malnutrición durante su infancia y adolescencia (Bernis, 1987; Acsadi y Nemeskeri, 1970; UNICEF, 1985 y 2000). Esta situación refleja que las diferencias de género se borran lentamente, pero que la lentitud del cambio en sistemas de valores respecto a la situación de la mujer y la fragilidad de los sistemas sanitarios en algunas poblaciones con elevada prevalencia de SIDA podría traducirse en una inversión de la esperanza de vida más intensa en las mujeres.

El singular envejecimiento reproductor de las mujeres determina peculiaridades en su proceso general de envejecimiento tras la menopausia que deben ser tomadas en consideración. Especialmente si tenemos en cuenta que en el mundo hay el doble de mujeres ancianas que de hombres, conviene considerar algunas medidas específicas para que las mujeres, además de vivir más, lo hagan en las mejores condiciones posibles. Son muy numerosos los artículos en los que se valoran las consecuencias que la pérdida de hormonas ováricas tienen sobre el envejecimiento general de las mujeres y

su riesgo de desarrollar enfermedades específicas como la osteoporosis y las fracturas óseas asociadas, y en los que se recomiendan tratamiento hormonal para su prevención. Sin embargo, resultados recientes evidencian que estos tratamientos ni son inocuos ni son la panacea para todos los males supuestos y reales de las mujeres postmenopáusicas (Bernis 1987, 1991a y 1999), y que, además, son eficaces otras medidas preventivas.

Así, la promoción de otras intervenciones de control ambiental, además de las nutricionales, deberían priorizarse en las políticas sanitarias, especialmente algunas muy sencillas destinadas a reducir las caídas: una actividad física para mantener el tono muscular y masa ósea, la remodelación de aceras, utilización de bastones y de aparatos auditivos, etc., y la mejora de los tratamientos posteriores a las fracturas para restaurar la función y evitar nuevas caídas (Marks *et al.*, 2003).

Consideración final

Las diferencias en longevidad y en las características del proceso de envejecimiento y de su asociación con enfermedades reflejan mayoritariamente el ambiente en el que desarrollan su ciclo vital los individuos (Mathers *et al.*, 2002). La longevidad y la morbimortalidad específica asociada a algunos polimorfismos son detectables en poblaciones como las occidentales, en las que se ha controlado la mortalidad temprana y la mayoría de las personas que nacen alcanzan edades avanzadas. Por eso, las políticas sanitarias de modulación ambiental deben tener en cuenta que el envejecimiento satisfactorio es un privilegio y un logro social que debe estar al alcance de todos los ancianos y las ancianas, así como que todos los países deben esforzarse por contribuir a que las diferencias sistemáticas dentro y entre las poblaciones en mortalidad, morbilidad y esperanza de vida sean corregidas (Tablas 2 y 3).

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO. HOMBRES (2000)		PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO. MUJERES (2000)	
		(% sobre total de muertes)	
1- Cardiopatía Isquémica	11,3	1- Cardiopatía Isquémica	12,7
2- Enfermedades cerebrovasculares	8,2	2- Enfermedad cerebrovascular	10,9
3- Infecciones tracto respiratorio inferior	6,9	3- Infecciones tracto respiratorio inferior	6,9
4- Condiciones perinatales	4,8	4- Enf. obstructivas crónicas del pulmón	4,9
5- SIDA	4,7	5- SIDA	4,5
6- Enf. obstructivas crónicas pulmón	4,5	6- Condiciones perinatales	4,2
7- Enfermedades Diarreicas	3,6	7- Enfermedades diarreicas	3,7
8- Tuberculosis	3,5	8- Malaria	2,2
9- Cáncer tráquea, bronquios y pulmón	3,0	9- Enfermedades hipertensivas	2,1
10- Accidentes de tráfico	2,9	10- Tuberculosis	2,1

Tabla 2. Diferencias sexuales en las 10 primeras causas de muerte en el mundo. Coinciden en 8 enfermedades como causas de muerte, y difieren en 2, de manera que en los hombres el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y los accidentes de tráfico ocupan los puestos 9 y 10, mientras que en las mujeres la malaria y las enfermedades hipertensivas ocupan los puestos 8 y 9. La malaria, y los accidentes de tráfico, contribuyen a la mortalidad en todos los grupos de edad, las otras tres contribuyen a mortalidad diferencial en edades avanzadas. Las enfermedades hipertensivas en las mujeres afectan a edades avanzadas, donde predominan las mujeres.

PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO. (2000) PAISES DESARROLLADOS		PRINCIPALES CAUSAS DE MUERTE EN EL MUNDO. (2000) PAISES EN DESARROLLO	
		(% sobre total de muertes)	
1- Cardiopatía Isquémica	23,3	1- Cardiopatía Isquémica	9,2
2- Enfermedades cerebrovasculares	13,4	2- Enfermedades cerebrovasculares	8,4
3- Cáncer tráquea, bronquios pulmón	4,4	3- Infecciones tracto respiratorio inf.	7,9
4- Infecciones tracto respiratorio inf.	3,6	4- Condiciones perinatales	6,0

5- Enf. obstructivas crónicas pulmón	3,2	5- SIDA	6,0
6- Cáncer de colon y recto	2,3	6- Enf. obstructivas crónicas pulmón	5,2
7- Lesiones autoinflingidas	1,8	7- Enfermedades diarreicas	4,6
8- Diabetes Mellitus	1,7	8- Tuberculosis	3,6
9- Cáncer de estómago	1,7	9- Malaria	2,7
10- Enfermedad hipertensiva	1,7	10- Accidentes de trafico	2,4

Tabla 3. En los países desarrollados, donde se ha completado la transición epidemiológica, 8 de las 10 principales causas de muerte son tumorales y degenerativas asociadas a la vejez, mientras que en los países en desarrollo, todavía en plena transición epidemiológica, 6 de las principales causas de muerte son infecciosas, y la cuarta afecta a condiciones perinatales.

Bibliografía

- Acsádi, G. Y Nemeskéri, J., 1970, *History of Human Life Span and Mortality*. Budapest: Akademia Kiado.
- Aiello, L.C., 1995, *Body Size and Energy Requirements*. In S. Jones & M. R. Pilbeam (eds) *The Cambridge Encyclopaedia of Human Evolution*: 41-44. Cambridge University Press.
- Allsopp RC, Vaziri H, Patterson C, Goldstein S, Younglai EV, Futcher AB, Greider CW, Harley CB, 1992, *Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts*. *Proc. Nat, Acad Sci USA*, 89: 10114-10118
- Balazy, M., Nigam, S., 2003, *Aging, lipid modification and phospholipases- new concepts*. *Ageing Research Reviews*. 2,2:191-209
- Barker, D.J.P., 1993, *The foetal and infant origins of adult disease*. Londres: the British Medical Journal Books
- Barker, D.J.P., 1996, *Fetal growth and long term consequences*. En Boulton J, Laron Z Rey J (eds). *Long term consequences of early feeding*. Filadelfia: Lipincot-Raven:83-98 et al 19
- Bernis, C., 1987, "Biocultural systems and sexual differences in longevity in the Human life cycle". In C. Bernis & M. Sandín (eds) *Prospecting Human Ecology*: 277-308. Universidad Autónoma de Madrid.
- Bernis, C., 1990, *Diferencias sexuales en los patrones de salud y enfermedad a lo largo del ciclo vital*. En Bernis, Garrido, Demonte, Calvet y Torre Rds. *Los estudios sobre la mujer de la investigación a la docencia*: 15-31. Universidad Autónoma de Madrid.
- Bernis, C., 1999, "Health of women: changing lifestyles and reproductive health". In M. Honary & Th. Boleyn (eds) *Health Ecology*: 153-170 Routledge.
- Bernis, C., 2001, *Cambio ambiental reciente y sus consecuencias sobre los procesos de envejecimiento reproductor en las mujeres*. *Revista Española de Antropología Biológica*, 22: 89-95.
- Bernis, C., 2003a, *Viellissement*. Dans Susanne Ch.; Rebato E.; Chiarelli B (Eds) *Anthropologie biologique. Evolution et biologie humaine*: 257-539. De boek.
- Bernis, C., 2004, *Aspectos evolutivos y ecológicos del envejecimiento*. *Encuentros multidisciplinares*. 16,21:2-11
- Berge, L.N., Bona, K.H., Nordoy, A., 1994, *Serum ferritin, sex hormones, and cardiovascular risk factors in healthy women*. *Arterioscler Thromb*, 14:857-861.
- Bianchini, F., Vainio, H., 2001, *Allium vegetables and organosulfur compounds: do they help prevent cancer?*. *Environ. Health. Perspec.* 109, pp. 893-902.
- Bogin, B., 1999, *Patterns of Human Growth*, Cambridge University Press
- Bonafe, M., Barbi, C., Storci, G., Salvioli, S., Capri, M., Olivieri, F., Valensin, S., Monti, D., Gonos, E.S., De Benedictis, G. and Franceschi, C. *What studies on human longevity tell us about the risk for cancer in the oldest old: data and*

- hypotheses on the genetics and immunology of centenarians. *Exp. Gerontol.* 37: 10–11
- Bonner, J.T., 1993, *Life Cycles: Reflections of an Evolutionary Biologist*. New Jersey: Princeton University Press.
- Cameron, N., Demetath, E., 2002, Critical periods in human growth and their relationship to disease of aging.
- Cerami, A., Vlassara, H., Brownlee, M., Glucosa y envejecimiento . *Biología del envejecimiento . Temas Investigación y Ciencia* 11:74-81.
- Drew, B., Leeuwenburgh, C., 2002, Aging and the role of reactive nitrogen species. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 959: 66-81
- 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. (A)
- Ellison, P.T., 1990, Human ovarian function and reproductive ecology: a new hypothesis. *Am. Anthropol.* 92:933-952
- Ellison, P.T., 1996, Developmental influences on adult ovarian hormonal function. *American Journal of Human Biology*, 8:725-734.
- Ellison, P.T., 2001, *On Fertile Ground. A Natural History of Human Reproduction*. Harvard University Press.
- Erikson, J.G., Forsen, T., Toumulehto, J., Osmond, C., Barker, D.J.P., 2001, Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Br. Med. J (clin. Res)* 310:428-432.
- Hamilton, W.D., 1966, The moulding of senescence by natural selection. *Journal of Theoretical Biology*, 24,395-411
- Harman, D., 1993, Free radical involvement in aging. *Pathophysiology and therapeutic implications. Drugs Aging* 3 pp. 60–80
- Harley, C.B., 1991, Telomere loss: mitotic clock or genetic time bomb?. *Mutat Res*, 256:271-282
- Hayflick, L., 1980, The cell biology of Human Ageing. *Scientific American* 242,58-65
- Hirvonen, A., 1995, Genetic factors in individual responses to environmental exposures. *J. Occup. Environ. Med.* 37 : 37–43.
- Ivanova, R., Henon, N., Lepage, V., Charron, D., Vicaud E., Schachter, F., 1998, HLA-DR alleles display sex-dependent effects on survival and discriminate between individual and familial longevity. *Hum. Mol. Genet.* 7, pp. 187–194
- Jeanclous, E., Krolewski, A., Skurnick, J.H., 1998, Shortened telomere length in white blood cells of patients with IDDM. *Diabetes* 47: 482-486
- Klipstein-Grobush, K., Froster, J., Grobde, D.E., Lindemans, U.J., Boeing, H., Hofman, A., Whittman, J., 1999, Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69:1231-1236.
- Leidy, L., 1994, Biological aspects of menopause: across the lifespan. *Annu.Rev. Anthropol*, 23:231-253
- Kahana, E., Kahana, B., Kercher, K., 2003, Emerging lifestyles and proactive options for successful ageing. *Ageing International*, 28,2:255-183
- Kirkwood, T.B., 1977, *Evolution of ageing*. Nature (London).
- Kirkwood, T., 2002, El fin del envejecimiento. *Circulo de lectores*
- Lucas, A., 1994, Role of nutritional programming in determining adult morbidity *Arch Dis Child* 71:288-290
- Marks, R., Allegrante, J., Mackenzie, C.R., Lane, J.M., 2003, Hip fractures among the elderly: causes, consequences and control. *Ageing Research Reviews*, 2,1:57-93

- Mathers, C.D., Stein, C., Fat, D.M., Rao, C., Inoue, M., Tomijima, T., Bernard, C., Lopez, A.D., Murray, C.J.L., 2002, Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results.
- Muiras, M-L., 2003, Mammalian longevity under the protection of PARP-1's multifacets. *Ageing research reviews*. 2, 2:129-148
- Nakachi, K., Hidekata, E., Imai, K., 2003, Can teatime increase one's lifetime?. *Ageing Research Reviews*. 2,1:1-10
- Norum, K.R., 1997, Some aspects of Nowegian nutrition and food poliocy en Diet, nutrition and chronic diseases. Lessons frm a contrasting world. Shetty P & McPherson k, eds. Wiley:195-205.
- Notzon, F., Komarov, Y., Ermakov, S., Dempos, C., Marks, J., Sempos, E., 2001, Causes of declining life expectancy in Russia.In Davey B (Ed.) *Health and Disease: A Rader*. 3d Edition: Open University Press,.
- Pigliucci, M., 2001, Phenotipic plasticity, beyond Nature and Nurture. John Hopkins University Press.
- Polla, A.S., Polla, L.L., Polla, B.S., 2003, Iron as the malignant spirit in succesful ageing. *Ageing Research Reviews*. 2,1:25-37
- Puska, P., 1997, Some aspects of Nowegian nutrition and food poliocy en Diet, nutrition and chronic diseases. Discussion. Lessons frm a contrasting world. Shetty P & McPherson k, eds. Wiley :206-211
- Rose, M.R., Muller, L.D., 1998, Evolution of Human Life span: past, future and present. *Am. J.Human Biol*: 409-420 .
- Rahman, K., 2003, Garlic and aging: new insights into an old remedy. *Ageing Research Reviews*, 2,1: 57-93
- Richardson, B., 2003, Impact of aging on DNAMethylatiuon. *Ageing Research Reviews*. 2:245-261
- Rowe, J.W., Kahn, R.L., 1987, Human ageing: usual and successful. *Science* 237,143-149.
- Rusting, 1995, ¿Porqué envejecemos. *Biologia del envejecimiento*. IC
- Shetty, P.D., Tedstone, A.E., 1997, The problem of obesity word-wide. Prenatal influences on disease in later life. In Shetty PS & McPherson KM eds. *Diet, Nutrition and Chronic Diseases. Lessons from Contrasting Worlds*. John Wiley & Sons: 213-216.
- Sulander, T., Helakorpi, S., Rahkonen, O., Nissinen, A., Uutela, A., 2003, Changes and associations in healthy diet among the Finnish elderly, 1985-2001.: *Age & Ageing*,. 32, 4: 394-404
- Tan, D., Bellizzi, G., Rose, S., Garasto, C., Franceschi, T., Kruse, J., Vaupel, G., 2000, De Benedictis and A. Yashin. The influences on human longevity by HUMTHO1.STR polymorphism (Tyrosine hydroxylase gene). A relative risk approach. *Mech. Ageing Dev*. 123: 1403-1010
- UNICEF, 1985-2000 *Estado mundial de la Infancia*. Ed Crítica. Barcelona
- Weindruch, R., 1996, Restri ción calórica y envejecimiento *Investigación y Ciencia*, marzo, 15-19
- Williams, G.C., 1957, Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence. *Evolution* 11,398-411
- Wolaski, N., 1999, Human Health as an Ecological Problem. En *Health Ecology*. Honari E ; Boleyn T, (eds). outledge.London & NY
- WHO, 1991, Study Group Report. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Who technical report n° 797,Who, ginebra

Woods, J.W., Weeks, S.C., Bentley, G.R., Weiss, K.M., 1994, Human population biology and the evolution of ageing. En Biological Anthropology and ageing. Crews DE y Garruto RM eds. Oxford Un. Press:19-75

von Zglinicki, T., 2000, The role of oxidative stress in telomere length regulation and replicative senescence. Ann NY Acad Sci, 908:99-110.

WHO 2004 [http://:www. who.int/](http://www.who.int/)