

## EL ENVEJECIMIENTO SATISFACTORIO: UNA META ALCANZABLE

Artículo resumen de la conferencia inaugural en la  
Real Academia de Medicina de Valencia

*Prof. Dr. José Viña Ribes\**

**Resumen:** El envejecimiento es un proceso fisiológico caracterizado por los cambios morfológicos, funcionales y bioquímicos que conducen a la muerte. La teoría del envejecimiento por radicales libres es la más extendida y propone a éstos como responsables del estrés oxidativo asociado a la edad. Se ha demostrado que se puede disminuir el daño molecular de estos radicales libres con la toma de antioxidantes exógenos (vitaminas C y E) y la estimulación de los endógenos (flavonoides). Existe una base biológica, y no sólo sociológica, para explicar las diferencias de longevidad entre machos y hembras, como lo demuestra el distinto perfil de estrés oxidativo mitocondrial. La medicina anti-envejecimiento pretende disminuir los déficits y la morbilidad que aparecen con la edad, lo cual parece conseguirse con ejercicio físico moderado, una dieta rica en productos vegetales e integración socio-familiar.

**Palabras clave:** Envejecimiento, radicales libres, antioxidantes.

**Abstract:** Ageing is a physiologic process due to morphologic, functional and biochemical changes that lead to death. The most extended theory is the one involving free radicals, which are responsible of the oxidative stress related to age. It has been proved that the molecular damage of these free radicals can decrease with the intake of exogenous antioxidants (vitamins C and E) and the stimulation of endogenous antioxidants (flavonoids). There is a biologic, and not just sociologic, background to explain the different life span between males and females, as it is shown by the different mitochondrial

\* Catedrático de Fisiología de la Universitat de València. Patrono de la Fundación Universidad Católica de Valencia "San Vicente Mártir".



oxidative stress. The anti-ageing medicine tries to decrease the deficits and morbidity that appear with age, what is reachable with moderate exercise, vegetables-rich-diet and social and family integration.

*Keywords:* ageing, free radicals, antioxidants.

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un fenómeno fisiológico cuyo estudio se inició en Valencia gracias al gran Arnau de Vilanova, que ya en el siglo XIV, en concreto en 1310, escribió un opúsculo titulado *De conservacio juventus et retardanda senectute*.

Envejecer es normal. El envejecimiento, qué duda cabe, tiene aspectos sociológicos (de gran importancia), económicos, psicológicos y patológicos, esto es, las enfermedades asociadas a éste. Pero el fenómeno fundamental del envejecimiento es algo que ocurre en el organismo normal y, por tanto, cabe catalogar el envejecimiento como un fenómeno fisiológico.

### 1. DEFINICIÓN DE ENVEJECIMIENTO

Podemos definir el envejecimiento como la suma de todos los cambios que ocurren en un organismo con el paso del tiempo y que conducen a pérdidas funcionales y a la muerte.<sup>2</sup> Esta definición apunta hacia la idea de establecer mecanismos fisiológicos comunes entre el desarrollo y el envejecimiento. De hecho, el envejecimiento puede entenderse mejor desde el prisma del desarrollo.

Un problema fundamental y relacionado con la definición del envejecimiento es la determinación del momento en el que éste empieza. Se puede considerar que el envejecimiento empieza a partir del momento en el que termina el desarrollo. El comienzo del envejecimiento debe tomarse como un parámetro relativo. Una atleta dedicada a la gimnasia rítmica puede considerarse "mayor" a la edad de 25 años; sin embargo, para la mayor parte de las actividades de la vida, no podemos considerar que esta persona sea vieja. Se considera que el envejecimiento se manifiesta a partir del momento de la máxima vitalidad: alrededor de los treinta años en el ser humano. En cualquier caso, la mayoría de los autores coinciden en señalar que cuando termina el proceso del desarrollo somático, empieza el proceso del envejecimiento.

El estudio del envejecimiento se complica por el hecho conocido como envejecimiento diferencial: no todos los individuos envejecen al mismo ritmo ni todos los órganos y sistemas del mismo individuo lo hacen a la vez. Existe, pues, un envejecimiento diferencial entre individuos de la misma especie y entre órganos de un mismo individuo.

Parece ser que la longevidad máxima de una especie está genéticamente predeterminada. En la especie humana, alrededor de unos 120 años. No hay registros adecuados de la longevidad máxima en nuestra especie. En algunas aldeas del Cáucaso, en Siberia y en algunos poblados andinos en Ecuador se ha informado de la existencia de personas de 130 años, y aún más. La edad de estas personas no está claramente documentada y, de momento, debemos cifrar en unos 120 años la máxima longevidad de nuestra especie.

## 2. CARACTERÍSTICAS DEL ENVEJECIMIENTO

Con el envejecimiento aparece una serie de cambios (morfológicos, funcionales y bioquímicos) que conducen a fallos funcionales y a la muerte. Estos cambios han sido bien sistematizados del siguiente modo:

1. Con el envejecimiento existe un aumento de la tasa de mortalidad después de la maduración. En efecto, la observación de las curvas de supervivencia (ver más adelante) nos lleva a concluir que la tasa de mortalidad se mantiene relativamente constante, para luego acelerarse bruscamente en las fases tardías de la vida.
2. El envejecimiento conlleva cambios en la composición del organismo. Estos cambios moleculares conducen a sutiles alteraciones en las células y los tejidos que suponen una dificultad en el organismo para mantener la homeostasis, que es típica de los organismos viejos.
3. Existe una gran cantidad de cambios funcionales progresivos que tienden a un deterioro general del organismo.
4. Existe una mayor susceptibilidad del organismo envejecido a enfermedades de varios tipos.

Posiblemente esto se deba, al menos en parte, a un marcado deterioro del sistema inmune: de hecho, en el viejo se altera la práctica totalidad de las funciones de este sistema. Mientras que la respuesta a los antígenos exógenos se ve disminuida, la respuesta a los endógenos aumenta. Esto conduce a un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes. Estudios recientes han demostrado que es posible mejorar la competencia del sistema inmune mediante la administración de antioxidantes, como las vitaminas C y E. El hecho de que existan enfermedades que se relacionan con el envejecimiento no significa que el envejecimiento en sí se pueda considerar como una patología.



### 3. TEORÍAS DE ENVEJECIMIENTO

Hay más de 300 teorías del envejecimiento y el número sigue aumentando. Esto es la consecuencia natural del progreso muy rápido de nuestra comprensión de los fenómenos biológicos y de la aplicación de la investigación gerontológica, de muchos enfoques y métodos nuevos.

Las teorías del envejecimiento se refieren al envejecimiento normal *in vivo* (caracterizado por la involución fisiológica) y no a las enfermedades asociadas al envejecimiento que pueden incluir uno o más síndromes degenerativos específicos. Así pues, podemos afirmar que existen muchas teorías para dar una explicación al fenómeno del envejecimiento y aún hoy en día no se sabe a ciencia cierta cuáles son las causas que lo provocan.

Una de las teorías más relevantes para explicar el envejecimiento es la Teoría del Envejecimiento por Radicales Libres, que fue propuesta inicialmente por Harman en la década de los años cincuenta.<sup>6</sup>

La Teoría de los Radicales Libres propone que éstos son los responsables del daño oxidativo asociado a la edad. Los sistemas antioxidantes no son capaces de hacer frente a todas las especies reactivas de oxígeno que se generan continuamente a lo largo de la vida de la célula, lo que acaba provocando un daño oxidativo en ella, y por extensión sobre los tejidos.

Existen muchas pruebas experimentales a favor de esta teoría. Los animales viejos presentan mayores índices de oxidación que los jóvenes y se acumulan proteínas oxidadas, formas oxidadas de DNA y de lípidos.<sup>7y8</sup>

En el laboratorio hemos usado la base de esta teoría del envejecimiento para ponerla a prueba experimentalmente. La idea es determinar si la administración de antioxidantes modifica el daño oxidativo asociado al envejecimiento y, por tanto, si esto podría alargar la vida o, al menos, disminuir el deterioro que se asocia a la edad.

Vimos que la administración de antioxidantes tales como las vitaminas C y E puede disminuir el daño molecular asociado al envejecimiento. En concreto, observamos que la administración de vitaminas C y E disminuye la tasa de oxidación del glutatión mitocondrial y disminuye también el daño oxidativo al DNA mitocondrial.<sup>15</sup> Igualmente, observamos que nunca es tarde para empezar. Cuando administramos vitaminas a ratones en etapas tardías de su vida, percibimos ciertas mejoras en parámetros bioquímicos asociados al envejecimiento tales como la oxidación de lípidos y de proteínas. Por tanto, la idea de que la administración de antioxidantes debía hacerse desde el nacimiento no es exacta. Es verdad que cuanto antes se empieza mayores serán los efectos, pero se pue-

de, desde luego, mejorar los daños asociados al envejecimiento aunque se empiece en la edad madura.<sup>16</sup>

Los experimentos que refiero hasta aquí nos muestran la posibilidad de obtener efectos beneficiosos sobre el envejecimiento administrando antioxidantes exógenos. Sin embargo, dado que la célula posee enzimas antioxidantes, esto es, sistemas catalíticos que permiten detoxificar los radicales libres, pensamos que en lugar de administrar antioxidantes exógenos quizá sería mejor estimular la actividad de los endógenos. Así, iniciamos una serie de estudios en la cual se administran compuestos llamados flavonoides de gran interés porque, según se vio más tarde, más que actuar como antioxidantes ellos mismos, actúan estimulando la expresión de genes que codifican enzimas antioxidantes. El primero de estos estudios fue realizado mediante la administración del extracto de la raíz de Ginkgo biloba que se toma habitualmente en países del Lejano Oriente como Corea, Japón, China y otros. El extracto de raíz de Ginkgo posee flavonoides que estimulan la síntesis endógena de enzimas antioxidantes. Vimos en el laboratorio que la administración de dosis relativamente pequeñas de este extracto tenía un potente efecto antioxidante.<sup>17</sup>

#### 4. BIOMARCADORES DE ENVEJECIMIENTO

Llamamos biomarcadores de envejecimiento a parámetros o grupos de parámetros que permiten determinar la edad real, biológica, no cronológica, de un individuo. El tiempo es solamente un modo indirecto de medir el envejecimiento. Esta observación tiene mucho interés si se considera la expectativa de vida de una especie, como la humana, cuya longevidad máxima sea de unos 120 años, y de otra especie cuya longevidad máxima, como la *Drosophila*, sea de sólo 60 días. El tiempo absoluto es, por tanto, un concepto relativo de envejecimiento que depende, fundamentalmente, de las especies, pero también de modificaciones individuales en cada especie y de cambios en el "bienestar" del grupo. Es, por tanto, del mayor interés el poder disponer de marcadores de envejecimiento.

Las características que deben reunir los marcadores de envejecimiento son las siguientes:

- a) Un parámetro de envejecimiento debe ser fácil de determinar y poco invasivo.
- b) Debe ser muy reproducible. Es decir, debe presentar poca variabilidad entre individuos de la misma especie.
- c) Debe poder reflejar con claridad cambios que ocurren en períodos cortos de tiempo.



- d) Los cambios estudiados deben ser esenciales. Efectivamente, no puede considerarse como un parámetro biológico de envejecimiento aquello que suponga cambios accesorios. Así, la aparición de arrugas cutáneas no debe considerarse como un índice biológico de envejecimiento, ya que es un fenómeno accesorio y no esencial para la vida.

## 5. LA ESPERANZA DE VIDA AL NACER

La esperanza de vida al nacer es un índice que nos muestra el número de años que estadísticamente vivirá un individuo de una población que nace en un momento determinado. Es un concepto teórico, ya que la esperanza de vida al nacer puede cambiar durante el período vital de un individuo, en concreto si las condiciones de bienestar en la sociedad mejoran.

## 6. ENVEJECIMIENTO DE POBLACIONES: LA CURVA DE SUPERVIVENCIA

Llamamos curva de supervivencia a la que representa el porcentaje de individuos de una población que sobreviven en función del tiempo. La curva puede adoptar diversas formas dependiendo del "bienestar" de la población. Se observa que la curva en un medio favorable tiende a la rectangularización: un gran porcentaje llega a edades avanzadas. En la curva que representa a una población en un medio hostil sólo una pequeña parte de la población llega a edades avanzadas, próximas a la edad máxima. Sin embargo, debe notarse que la edad máxima de la especie en ambas circunstancias es la misma. Jaime Miquel<sup>18</sup> señaló que existe una gran semejanza entre las curvas de mortalidad en especies tan distintas como las moscas *Drosophila*, los ratones y la especie humana. En las tres especies son prácticamente superponibles si en el eje de abscisas ponemos días para las moscas, meses para los ratones y años para la especie humana. Esta notable similitud de las curvas de población nos indica que su estructura se ha mantenido a lo largo de la evolución de las especies y es, por tanto, un fenómeno biológico de carácter general.

## 7. LA DURACIÓN MÁXIMA DE LA VIDA

He señalado antes que la existencia de una población de cualquier especie en un medio favorable u hostil no altera la vida máxima; sólo "rectangulariza" la curva de supervivencia. La longevidad máxima, o mejor, el potencial de longevidad máxima (en el término inglés acuñado internacionalmente: *maximum life span potential*, mlsp), depende de la naturaleza de la información génica codificada para cada especie. Puede ser modificada mediante mutaciones, pero no mediante mejoras en las condiciones de vida

de cada especie. Se ha podido establecer una relación entre varios parámetros celulares y la duración máxima de la vida.

La duración máxima de la vida es muy distinta entre especies relativamente próximas en la escala filogenética. Así, un chimpancé tiene una longevidad máxima de unos 45 años, un gorila, de 39 años y, sin embargo, un ser humano, de 120 años.

#### 8. LA LONGEVIDAD MEDIA HA AUMENTADO MÁS EN EL SIGLO XX QUE EN TODA LA HISTORIA DE LA HUMANIDAD

Uno de los mayores logros de la Medicina ha sido conseguir que en las naciones civilizadas la esperanza de vida al nacer haya cambiado más en los últimos 70 años que en los 2.000 años anteriores. En efecto, los avances de la Medicina, especialmente de la Medicina preventiva y la aparición de los antibióticos, junto con los grandes progresos en la nutrición, han hecho que la esperanza de vida al nacer, que era aproximadamente de 35 años a principios del siglo xx, sea de unos 80 años en la actualidad. Siempre es superior en la mujer que en el hombre, por razones que hemos investigado y que se detallarán más adelante.

Es muy poco probable que en el futuro ocurran cambios que supongan aumentos en la esperanza de vida del calibre del que acabamos de comentar. Se ha demostrado que la eliminación total de enfermedades que tienen una gran incidencia y causan muchas muertes, como las enfermedades cerebrovasculares o la diabetes, causaría un aumento muy modesto en la esperanza de vida. Por ejemplo, la eliminación de la diabetes supondría un aumento de sólo 0,2 años en la esperanza de vida, y la de todas las enfermedades cardiovasculares, de 1,3 años. La curación de todas las formas de cáncer no supondría un avance en la esperanza de vida mayor de 2 años. Estas cifras nos muestran que es muy difícil aumentar la esperanza de vida muy por encima de los niveles en que se encuentra en la actualidad. Los cambios que se han producido en el siglo pasado, resultado del esfuerzo común de la medicina social e higiene, de la nutrición y, en general, de las mejoras ocurridas en la sociedad, es muy poco probable que puedan repetirse.

#### 9. LA DIFERENTE LONGEVIDAD ENTRE MACHOS Y HEMBRAS

Es conocido el hecho de que las mujeres viven más que los hombres. Como he dicho antes, la esperanza de vida, en Europa, se ha duplicado entre 1900 y 1992. En todos los casos la esperanza de vida de las mujeres supera a la de los hombres. Es más, el porcentaje de diferencia de longevidad entre ambos sexos es mayor en aquellas épocas en las que la mortalidad es debida fundamentalmente a enfermedades asociadas al envejecimiento. De hecho, en España en 1900, la esperanza de vida para los hombres era de 33,7 años



y para las mujeres de 35,1, es decir, un 3,8% mayor en las mujeres que en los hombres. En 1992, la esperanza de vida de los hombres era de 73,7 años, mientras que la de las mujeres era de 83,8, lo que supone un 9,9% más en las mujeres que en los hombres.

La base de la diferencia de esperanza de vida entre hombres y mujeres está aún por esclarecer. Este fenómeno no es atribuible exclusivamente a diferencias sociológicas, puesto que también se reproduce en otras especies. En nuestro laboratorio, las ratas Wistar hembras muestran un 16% más de vida media que las ratas Wistar machos, y en este caso ambos sexos están sometidos a las mismas condiciones de vida.

#### 10. EL PAPEL DE LOS RADICALES LIBRES EN EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO. IMPORTANCIA PARA EXPLICAR LA DIFERENTE LONGEVIDAD ENTRE SEXOS

Como he indicado antes, existen muchas teorías sobre el envejecimiento.<sup>3y4</sup> He puntualizado, asimismo, que una de las teorías más relevantes es la de los radicales libres (6), la cual propone que éstos están implicados en el daño celular que acompaña al envejecimiento y a enfermedades relacionadas con éste. En este sentido, las mitocondrias constituyen la fuente principal de radicales libres de las células. Los daños producidos por los radicales libres asociados al envejecimiento se centran fundamentalmente en los componentes mitocondriales.<sup>15,18y19</sup>

Nuestro grupo ha estudiado el estrés oxidativo mitocondrial en machos y hembras para tratar de dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales las hembras son más longevas que los machos. Las mitocondrias aisladas de ratas hembra producen aproximadamente la mitad de peróxidos en comparación con las mitocondrias aisladas de sus congéneres machos. Sin embargo, la ovariectomía de las ratas conduce a una producción de peróxidos comparable a la obtenida en los machos. La terapia sustitutiva con estrógenos previene el efecto causado por la ovariectomía. Además, los niveles de glutatión son mayores en mitocondrias aisladas de ratas hembra en comparación con los niveles obtenidos en los machos. Una vez más, la ovariectomía disminuye los niveles de este antioxidante, y el reemplazo con estrógenos previene esta disminución.<sup>10</sup> Todas estas diferencias se deben a una mayor expresión de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y Mn-superóxido dismutasa en las ratas hembra respecto a los machos. Las hembras se comportan como dobles transgénicos que sobre-expresan estas dos enzimas antioxidantes, las cuales les confieren una protección extra frente al estrés oxidativo asociado al envejecimiento.

En conclusión, existen datos experimentales que apoyan la existencia de una base biológica para las diferencias de longevidad halladas entre machos y hembras, y no sólo las diferencias sociológicas subyacen de ellas.<sup>20,21y22</sup>



## 11. LA MEDICINA ANTIENVEJECIMIENTO

Es del mayor interés definir este concepto en sus correctos términos. Empezaré describiendo qué no es la medicina antienvjecimiento, y lo haré así porque existe una enorme cantidad de errores que llevan a no entender esta rama de la medicina. La medicina antienvjecimiento no es una ciencia que pretenda detener el envejecimiento, ya que esto es imposible. Tampoco es una ciencia que proponga remedios mágicos para evitar el envejecimiento del organismo. Esto llevaría directamente a pensar que la medicina antienvjecimiento es un negocio sucio que intenta engañar a tontos. Naturalmente, la medicina antienvjecimiento no propone remedios mágicos y no es un negocio que pretenda engañar a la población. Tampoco es una ciencia que pretenda volver jóvenes a los viejos, esto es, revertir los daños asociados al envejecimiento, lo cual de nuevo es imposible. Por último, y esto es muy importante, la medicina antienvjecimiento no es geriatría. La geriatría es una rama de la medicina que trata del cuidado de los ancianos y del tratamiento de sus enfermedades y de su mejor atención. Ningún geriatra entendería que la geriatría debe hacerse cargo de personas de cuarenta años. Sin embargo, la medicina antienvjecimiento no es una parte de la medicina que deba tratar a personas en la última edad de su vida (para esto está la geriatría), sino durante la madurez, para tratar de evitar a toda costa los daños que se asocian al envejecimiento de esa persona. Y llegado a este punto debemos plantearnos qué es la medicina antienvjecimiento. La medicina antienvjecimiento sí que es la ciencia que persigue los siguientes objetivos: adaptarse a los cambios que trae el tiempo y llegar a la vejez con los mínimos déficits y alteraciones, y asimismo comprimir la morbilidad, esto es, conseguir que las enfermedades se acumulen, en caso de ocurrir, en las etapas muy terminales de la vida.

Esto, naturalmente, nos llevará a reducir considerablemente el gasto sanitario. Si mediante medidas *anti-aging* conseguimos que la población llegue más sana a las etapas finales de la vida, podremos disminuir de modo muy considerable el serio problema que plantea el aumento de los gastos médicos asociados a la afortunadamente larga longevidad que hemos logrado.

## 12. EL ENVEJECIMIENTO SATISFACTORIO

Recientemente, una revista de información general, la revista *Time* (23), dedicó su prestigiosa portada y un artículo de fondo al fenómeno del envejecimiento y a la pregunta de cómo envejecer mejor. En aquélla, con su característico estilo periodístico, se mostraba a una serie de personas que han envejecido satisfactoriamente. Las llamaba *men ageing gracefully*. Entre éstas se encontraban el actor Paul Newman, de 80 años, el militar y político Colin Powell, de 68 años, y el también actor Robert Redford, de 69 años. En



todos los casos se indicaba que estas personas en sus etapas tardías de la vida, como ha ocurrido con tantas otras, habían llevado a cabo tareas de gran trascendencia en sus diversas actividades. En el campo científico, existe un caso reciente de gran notoriedad: el científico americano Robert F. Furchgott, una vez jubilado, descubrió el llamado factor endotelial relajación de los vasos, que después fue identificado como óxido nítrico. Por este descubrimiento, que, repito, realizó durante la jubilación, el Dr. Furchgott recibió el Premio Nobel de Medicina hace unos años.

### 13. ¿QUÉ PODEMOS HACER PARA ENVEJECER DE UNA MANERA SATISFACTORIA?

Recientemente se ha publicado que hay grupos de población en los cuales muchos individuos llegan a centenarios. Estos grupos de personas tienen unos comportamientos comunes. Por ejemplo, en la isla de Okinawa sus habitantes mantienen durante mucho tiempo amistades sólidas, comen relativamente poco y encuentran un sentido a la vida. De manera similar, en Estados Unidos los adventistas toman una dieta basada en los productos vegetales y tienen una fe religiosa muy profunda. Más próximos a nosotros, en Cerdeña, sus habitantes beben vino con prudencia, tienen una vida familiar muy marcada y comen pequeñas cantidades de alimentos ricos en ácidos grasos polidesaturados, además de condimentar sus comidas con aceite de oliva. El factor común que se ha encontrado en todas estas poblaciones es que no fuman, hacen ejercicio físico moderadamente, tienen un arraigado sentido familiar, se encuentran integrados socialmente y además comen gran cantidad de productos de origen vegetal. Un importante estudio de carácter periodístico-sociológico fue publicado en la revista *National Geographic*, en su número de noviembre del 2005.<sup>24</sup> Existe una gran cantidad de evidencia sociológica que nos orienta hacia dónde podemos ir para tener una vejez que requiera menos cuidados y que, por tanto, sea más satisfactoria para el individuo.

### 14. CONCLUSIONES FINALES

El objetivo final de los estudios sobre envejecimiento es entender sus mecanismos. Entendiéndolos, podremos actuar de modo científico para mejorar la vida de las personas mayores. Hoy sabemos que esto puede lograrse mediante la aplicación de procedimientos que propone la medicina anti-envejecimiento, la cual se basa en estudios que derivan de la gerontología y de la observación de conductas saludables que han llevado personas que han llegado a la senectud conservando la calidad de vida y el vigor que les hace sentirse realizadas y felices y, por tanto, capaces de ayudar a otras personas de su edad y de iluminar, con su ejemplo, el camino que debemos seguir las generaciones posteriores.<sup>25</sup>

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Krebs HA. *Reminiscences and Reflections*. Oxford: Clarendon Press; 1980.
2. Fernandez-Tresguerres JA. *Fisiología Humana*. 3.<sup>a</sup> ed.
3. Hayflick L. (1991). Aging under glass *Mutation Research* 256, 69-80. Madrid, 2005.
4. Viña J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing: A review, *IUBMB Life* (en prensa).
5. Medvedev ZA. An attempt at a rational classification of theories of aging. *Biol Rev*. 1990; 65: 375-98.
6. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology*. 1956; 11: 298-300.
7. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science*. 1992; 257: 1.220-4.
8. Dillard CJ, Tappel AL. Fluorescent damage products of lipid peroxidation. *Methods Enzymol*. 1984; 105: 337-41.
9. Corbisier P, Remacle J. Involvement of mitochondria in cell degeneration. *European J. Cell. Biol*. 1990; 51: 173-82.
10. Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson Jr. JE. Mitochondrial role in cell aging. *Exp. Gerontol*. 1980; 15: 575-91.
11. Viña J, Sastre J, Anton V, Bruseghini L, Esteras A, Asensi M. EXS. Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants. 1992; 62: 136-44.
12. Orr WC, Sohal R. Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*. *Science*. 1994; 263: 1.128-30.
13. Boveris A, Chance BC. The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J*. 1973; 143: 707-16.
14. Chance B, Schoener B, Oshino R, Itshak F, Nakase Y. Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freeze-trapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals. *J Biol Chem*. 1979; 254: 4.764-71.
15. García de La Asunción J, Millán A, Plá R, Bruseghini L, Esteras A, Pallardó FV, Sastre J, Viña J. Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA *FASEB Journal*. 1996; 10: 333-8.
16. Pallardó FV, Asensi M, García de la Asunción J, Antón V, Lloret A, Sastre J, Viña J. Late onset administration of oral antioxidants prevents age-related loss of motor co-ordination and brain mitochondrial DNA damage. *Free Radical Research*. 1998; 29: 617-23.
17. Lang C, Schneider D, Naryshkin S. Further evidence on blood glutathione as an index of aging women. In *Proceedings of the 35th Meeting of the Gerontological Society of America*. 1982: 54.



18. Miquel J. An integrated theory of aging as the result of mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. Arch. Gerontol. Geriatr. 1991; 12: 99-17.
19. Sastre J, Pallardó FV, Plá R, Pellín A, Juan G, O'Connor E, Estrela JM, Miquel J, Viña, J. Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes. Hepatology. 1996; 24: 1.199-205.
20. Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Lloret A, Pallardó FV, Viña J. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. Free Radical Biology & Medicine. 2003; 34: 546-52.
21. Vina J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardo FV. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. FEBS Letters. 2005; 57: 2.541-5.
22. Vina J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardo FV. Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. Science (SAGE). Jun 8; 2005; 23: 17.
23. Time: 24 octubre 2005, Living longer better.
24. National Geographic (Noviembre) 2005. The secrets of living longer.
25. Viña-Giner y Real Academia de Medicina de la Comunidad Valenciana. Fisiología del envejecimiento. Aspectos básicos y clínicos. Discurso de apertura de curso 1997.