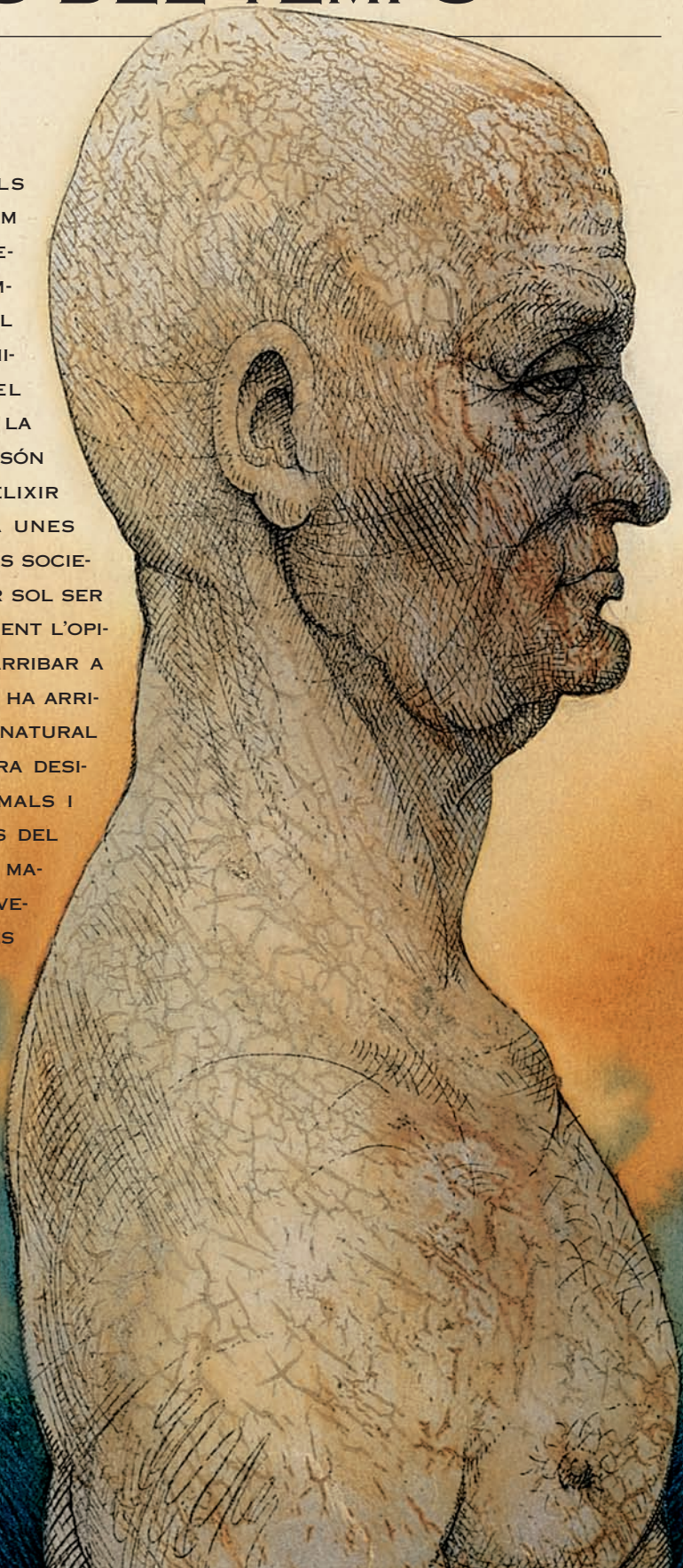


ENVELLIMENT EL PAS DEL TEMPS

Monogràfic coordinat per
Francisco J. Morales-Olivas i Ester Desfilis

DES DEL PRINCIPI DELS TEMPS, ELS HUMANS HEM CERCAT L'ELIXIR DE L'ETERNA JOVENTUT, SER JOVE O SEMBLAR-HO HA ESTAT UN VALOR AL LLARG DE LA HISTÒRIA DE LA HUMANITAT. ENCARA AVUI, I A PESAR DEL DESENVOLUPAMENT DE LA CIÈNCIA, LA RECERCA CONTINUA I ELS RESULTATS SÓN INFRUCTUOSOS. ACCEPTAR QUE L'ELIXIR NO EXISTEIX ÉS MÉS DIFÍCIL PER A UNES CULTURES QUE PER A ALTRES, I EN LES SOCIETATS OCCIDENTALS, EN QUÈ ENVELLIR SOL SER CAUSA DE MARGINACIÓ, ES MANTÉ VIGENT L'OPINIÓ DE QUEVEDO: "TOTS DESITGEM ARRIBAR A VELLs PERÒ NINGÚ RECONeix QUE HI HA ARRIBAT." L'ENVELLIMENT ÉS UN PROCÉS NATURAL I PROGRESSIU QUE AFECTA DE MANERA DESIGUAL LES DISTINTES ESPÈCIES ANIMALS I QUE S'INICIA QUAN ACABA EL PROCÉS DEL DESENVOLUPAMENT I S'ARRIBA A LA MADURESA. NO S'HA DE CONFONDRE ENVELLIMENT AMB VELLESA, EL PRIMER ÉS





UN PROCÉS QUE COMENÇA RELATIVAMENT PROMPT; LA VELLESA, UNA ETAPA DE LA VIDA A QUÈ ALGUNS ARRIBEN. DES DEL PUNT DE VISTA BIOLÒGIC CADA VEGADA CONEIXEM MILLOR ELS MECANISMES IMPLICATS EN L'ENVELLIMENT I S'APUNTEN PROCEDIMENTS PER A RETARDAR-LO RELACIONATS MÉS AMB ELS HÀBITS DE VIDA QUE AMB L'EXISTÈNCIA DE POCIONS MÀGIQUES. PERÒ DES D'UNA PERSPECTIVA POBLACIONAL, L'ENVELLIMENT D'UN SECTOR CADA VEGADA MÉS AMPLI DE LA POBLACIÓ ESTÀ DONANT LLOC A SITUACIONS QUE ENS RESULTEN DESCONEGUDES I PER A LES QUALS LA SOCIETAT NO ESTÀ PREPARADA. L'ENVELLIMENT COM A PROCÉS ENS AFECTA O ENS AFECTARÀ A TOTS I DES DEL PUNT DE VISTA DE LA CIÈNCIA SÓN MOLTES LES DISCIPLINES IMPLICADES EN EL SEU ESTUDI I EN LA RECERCA DE SOLUCIONS ALS NOUS REPTES QUE SORGEIXEN. AQUEST MONOGRÀFIC PRETÉN DONAR UNA VISIÓ, NECESSÀRIAMENT PARCIAL, DE L'AMPLITUD I COMPLEXITAT DEL TEMA.

Francisco J. Morales-Olivas. Departament de Farmacologia, Universitat de València.

Ester Desfilis. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València.

ENVELLIMENT: EL RELLOTGE BIOLÒGIC

José Viña

AGING: THE BIOLOGICAL CLOCK. AGING IS THE SUM OF ALL THE CHANGES THAT TAKE PLACE IN AN ORGANISM, LINKED WITH THE PASSING OF TIME, AND LEADING TO FUNCTIONAL DEFICIENCIES AND DEATH. APPARENTLY, THE LONGEST LIFE SPAN IN OUR SPECIES IS A HUNDRED AND TWENTY YEARS, AND OUR AVERAGE LIFE SPAN HAS INCREASED FROM THIRTY TO EIGHTY YEARS IN THE LAST CENTURY. AGING IS A NORMAL PHYSIOLOGICAL PROCESS THAT HAS MOLECULAR BASES: THE NUMBER OF TIMES A CELL CAN DIVIDE IS LIMITED BECAUSE THE TELOMERES CANNOT BE MAINTAINED AFTER A NUMBER OF CELL DIVISIONS. IN NON-DIVIDING CELLS, FREE RADICALS CAUSE DAMAGE TO ESSENTIAL STRUCTURES, LEADING TO SENESCENCE AND EVENTUAL DEATH. THE CRITICAL CHANGE ASSOCIATED WITH AGING IS A LACK IN THE CONTROL OF HOMEOSTATIC MECHANISMS. UNDERSTANDING AGING CAN VASTLY IMPROVE NOT ONLY LIFE SPAN, BUT ALSO THE ULTIMATE AIM OF DYING AS LATE AS POSSIBLE.

■ QUÈ ÉS L'ENVELLIMENT?

Podem definir l'envelliment com la suma de tots els canvis que ocorren en un organisme amb el pas del temps i que condueixen a pèrdues funcionals i a la mort. Aquesta definició apunta cap a la idea que es poden establir mecanismes fisiològics comuns entre el desenvolupament i l'envelliment. De fet, l'envelliment es pot entendre millor des del prisma del desenvolupament.

Un problema fonamental relacionat amb la definició de l'envelliment és la determinació del moment en què aquest comença. Es pot considerar que l'envelliment comença a partir del moment en què acaba el desenvolupament. El començament de l'envelliment s'ha de prendre com un paràmetre relatiu. Una atleta dedicada a la gimnàstica rítmica pot considerar-se "gran" a l'edat de 25 anys; però, per a la major part de les activitats de la vida, no podem considerar que aquesta persona siga vella. Ruiz Torres (Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, Instituto de Investigación Gerontológica) considera que l'envelliment es manifesta a partir del moment de la màxima vitalitat: al voltant dels trenta anys en l'home. En qualsevol cas, la majoria dels autors coincideixen a assenyalar que quan acaba el

procés del desenvolupament somàtic (corporal, físic), comença el procés d'envelliment.

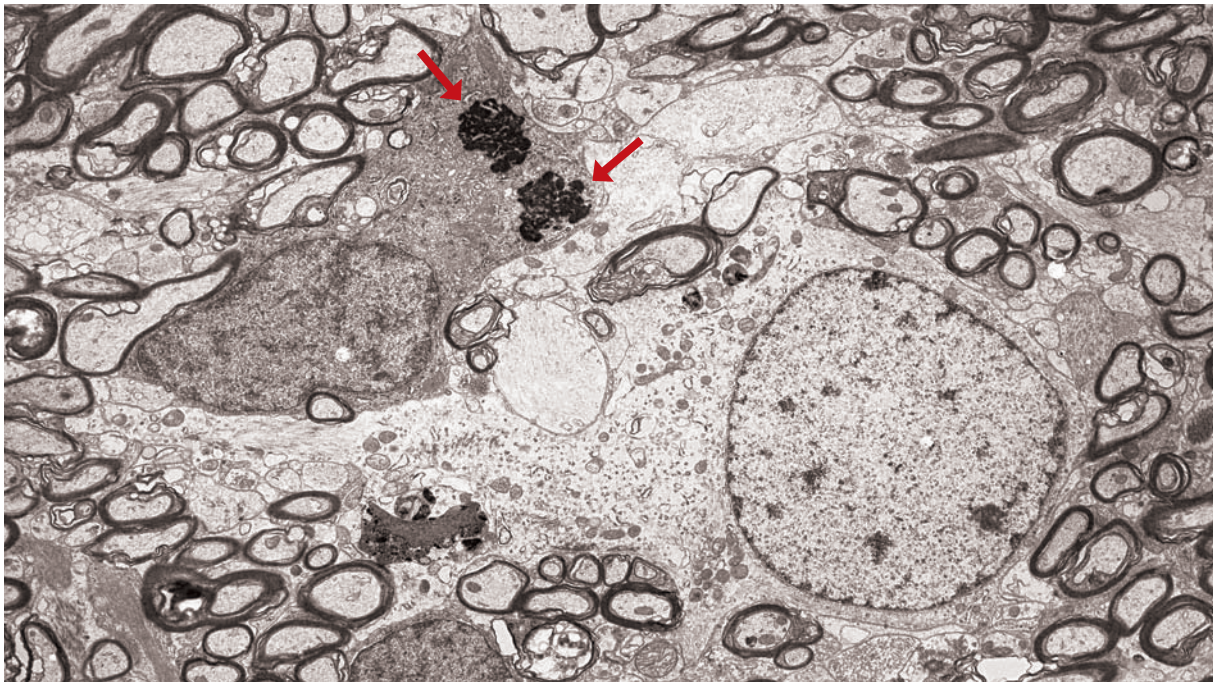
L'estudi de l'envelliment es complica pel fet conegut com a envelliment diferencial: no tots els individus envelleixen al mateix ritme ni tots els òrgans i sistemes del mateix individu ho fan al mateix temps. Hi ha, doncs, un envelliment diferencial entre individus de la mateixa espècie i entre òrgans del mateix individu.

«NO TOTS ELS INDIVIDUS ENVELLEIXEN AL MATEIX RITME NI TOTS ELS ÒRGANS I SISTEMES DEL MATEIX INDIVIDU HO FAN AL MATEIX TEMPS»

Des del punt de vista cel·lular, un aspecte important és que, per a alguns autors, només envelleixen les cèl·lules postmitòtiques, és a dir, les que han perdut la capacitat de dividir-se. Hayflick (University of California, San Francisco, EEUU) en estudis ja clàssics dels anys seixanta, utilitzant cèl·lules en cultiu, va determinar que el nombre de divisions que pot experimentar una cèl·lula és determinat genèticament i va definir el "límit

de Hayflick" com el màxim nombre de divisions que poden donar-se en una cèl·lula abans que aquesta degeneri i mori. No obstant això, aquest concepte presenta el problema que el límit de Hayflick es pot considerar relacionat amb la diferenciació i no amb l'envelliment cel·lular. Així, les cèl·lules deixen de dividir-se perquè s'han diferenciat i no perquè han envellit.





© Mario Soriano Navarro

Figura 1: Grànuls densos de lipofuscina –anomenada també “pigment de l'envelliment”–, corresponents a l'acumulació d'òrgànuls subcel·lulars oxidats (fletxes) en l'interior d'una cèl·lula de l'escorça cerebral humana tal com s'observen amb el microscopi electrònic.

Anàlogament al “límit de Hayflick”, sembla que la longevitat màxima d'una espècie està genèticament determinada. No hi ha registres adequats de la longevitat màxima en la nostra espècie. En alguns llogarets del Caucas, a Sibèria, i en alguns poblats andins de l'Equador s'ha informat de l'existència de persones de 130 anys i encara més. L'edat d'aquestes persones, però, no està clarament documentada i, de moment hem de situar en uns 120 anys la màxima longevitat de la nostra espècie.

Un concepte relacionat i, potser més restrictiu que el d'envelliment, és el de senescència. Es pot definir la senescència com el conjunt de canvis involutius que ocorren en les fases finals de la vida. Aquests canvis condueixen a alteracions morfològiques i funcionals que al capdavant porten a la mort. Així, mentre que l'envelliment comença en edats primerenques, potser juvenils, de la vida, la senescència la reservem per a les edats finals de la vida, en les quals els canvis involutius que condueixen a la mort es fan més patents.

■ CARACTERÍSTIQUES DE L'ENVELLIMENT

Amb l'envelliment apareixen una sèrie de canvis (morfològics, funcionals i bioquímics) que porten a errors funcionals i a la mort. Aquests canvis han estat sistematitzats de la manera següent:

1. Amb l'envelliment hi ha un augment de la taxa de mortalitat després de la maduració. En efecte, l'observació de la corba de supervivència (vegeu més endavant) ens porta a concloure que la taxa de mortalitat es manté relativament constant per a accelerar-se després bruscament en les fases tardanes de la vida.

2. L'envelliment comporta canvis en la composició de l'organisme. En els mamífers es produeix una disminució de la “massa magra” i un augment de la proporció de greix en l'organisme. Hi ha molts canvis característics més que s'observen en les cèl·lules envellides. Podem veure augments en el contingut de lipofuscina (figura 1) en les cèl·lules i augment d'entrecreuaments entre les matrius d'algunes molècules, com per exemple del col·lagen. Nosaltres hem estudiat l'evolució dels enzims de la defensa antioxidant amb l'envelliment en diversos teixits dels rosegadors i hem observat una important disminució de l'activitat dels enzims que redueixen les molècules derivades dels radicals lliures d'oxigen (per exemple: el glutatió reductasa i la glucosa 6 fosfat deshidrogenasa, figura 2). Açò, junt amb el fet que la generació dels radicals lliures (en bona part independent de les activitats enzimàtiques específiques) augmenta amb l'edat, fa que la cèl·lula vella es trobe especialment desprotegida contra l'acció danyosa de les espècies reactives d'oxigen i que es lesionen proteïnes, àcids nucleics i altres molècules.



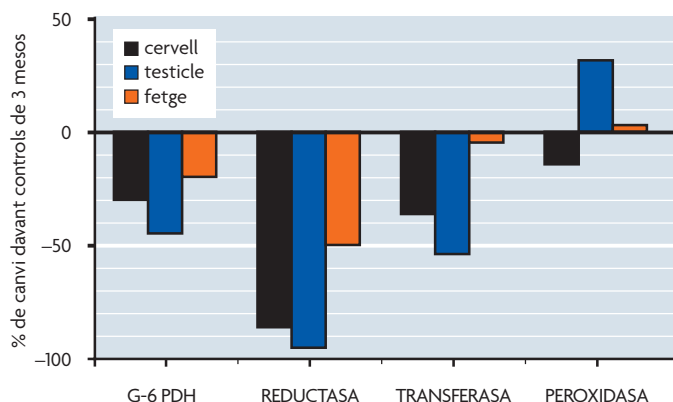
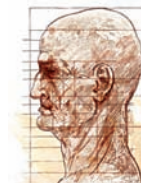


Figura 2: Efecte de l'envelliment sobre enzims del cicle del glutatió en òrgans del ratolí. G-6 PDH: glucosa 6 fosfat deshidrogenasa; reductasa: glutatió reductasa; transferasa: glutatió transferasa; peroxidasa: glutatió peroxidasa. (Elaborada amb dades de Viña i col·laboradors.)

«LA CARACTERÍSTICA MÉS SIGNIFICATIVA DE L'ENVELLIMENT ÉS, PROBABLEMENT, LA DISMINUCIÓ DE LA CAPACITAT DE L'ORGANISME PER A ADAPTAR-SE A L'ESTRÈS»

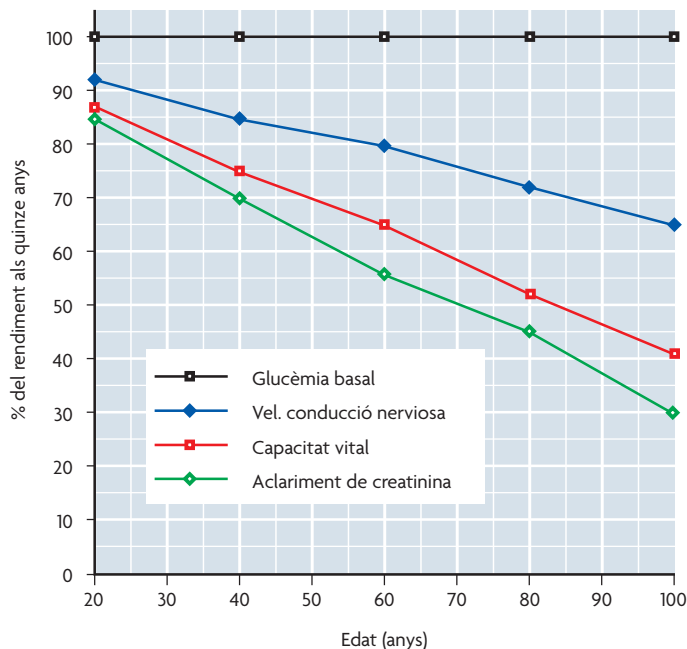


Figura 3. Evolució d'alguns paràmetres fisiològics: noteu que no tots envelleixen a la mateixa velocitat: envelliment diferencial. (Elaborat amb dades de N. W. Shock.)

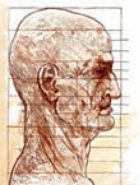
3. Una característica fonamental de l'organisme envellit és la pèrdua de la capacitat per a recuperar-se de les agressions. Els canvis moleculars condueixen a subtils alteracions en les cèl·lules i teixits que fan difícil mantenir l'homeòstasi. Hi ha una gran quantitat de canvis funcionals progressius que tendeixen a provocar un deteriorament general de l'organisme. Més que canvis en els valors de l'estat estacionari, el que es perd és la capacitat de mantenir els valors normals. En una paraula, es perd capacitat homeostàtica. Per exemple, la glucèmia basal quasi no decau amb l'edat; no obstant això, la capacitat per a recuperar el seu valor després de la ingesta de carbohidrats disminueix molt. A més, no tots els paràmetres canvien igual amb l'envelliment. A diferència del que ocorre amb la glucèmia basal, la funció renal decau molt amb els anys. La figura 3 resumeix alguns aspectes essencials dels canvis a què em referesc. Podem dir que la característica més significativa de l'envelliment és, probablement, la disminució de la capacitat de l'organisme per a adaptar-se a l'estrès.

4. Hi ha una major susceptibilitat de l'organisme envellit a malalties de diversos tipus. Possiblement açò és degut, almenys en part, a un marcat deteriorament del sistema immune: de fet, en el vell s'altera la pràctica totalitat de les funcions d'aquest sistema. Mentre que la resposta a antigens exògens¹ disminueix, la resposta als endògens augmenta. Açò condueix a un augment en la incidència de malalties autoimmunes. Estudis recents han demostrat que és possible millorar la competència del sistema immune mitjançant l'administració d'antioxidants, entre ells les vitamines C i E.

■ ENVELLIMENT DE POBLACIONS: LA CORBA DE SUPERVIVÈNCIA

L'envelliment de poblacions és un concepte que pot induir a confusió, ja que s'utilitza tant en biologia com en demografia. Des del punt de vista demogràfic, no sols depèn de la supervivència sinó també dels moviments d'immigració i d'emigració. En aquest article, em limite al concepte biològic i analitzaré l'envelliment de grups d'individus en poblacions tancades (sense moviments migratoris). Per a l'anàlisi de la cinètica de la mortaldat hem de citar l'equació de Gompertz, segons la qual, en una població definida i tancada, la relació entre el nombre d'individus que moren en un interval de temps determinat i el nombre de supervivents al principi d'aquest interval

1. Substàncies alienes a l'organisme capaces de provocar respostes immunitàries.



BIOMARCADORS D'ENVELLIMENT

Anomenem biomarcadors d'envelliment els paràmetres o grups de paràmetres que permeten determinar l'edat real, biològica, no cronològica, d'un individu. El temps és només una manera indirecta de mesurar l'envelliment. Aquesta observació té molt d'interès si es considera l'expectativa de vida d'una espècie com la humana, en què la longevitat màxima és d'uns 120 anys, i en una altra espècie, com la mosca del vinagre (*Drosophila*) en què aquesta longevitat màxima és de només seixanta dies. El temps absolut és, per tant, un concepte relatiu d'envelliment que depèn, fonamentalment, de les espècies, però també de modificacions individuals en cada espècie i de canvis en el "benestar" del grup. És, per tant, del major interès poder disposar de marcadors d'envelliment.

La determinació de l'edat biològica d'un individu és multifactorial i requereix una bateria de proves. Així, hi ha marcadors antropomètrics, per exemple l'índex de massa corporal, que decreix amb l'edat; marcadors psicològics, com la capacitat de reaccionar a estímuls sensorials o de resoldre operacions matemàtiques mentalment; marcadors fisiològics, com la capacitat vital; o marcadors bioquímics, com la taxa de colesterol-LDH o el nivell de glutatió en sang.

Les característiques dels marcadors d'envelliment són les següents:

1. El paràmetre d'envelliment ha de ser fàcil de determinar i poc invasiu. Per exemple, obtenir mostres de tei-

xit cerebral d'un individu seria un mal paràmetre, ja que no podria utilitzar-se mantenint la vida d'aquest individu.

2. Ha de ser molt reproducible. És a dir, ha de presentar poca variabilitat entre individus de la mateixa espècie.

3. Ha de poder reflectir amb claredat canvis que ocorren en períodes curts de temps. Evidentment, quan s'estableixen modificacions experimentals que tendesquen a "millorar" l'envelliment d'un individu, els canvis s'han de poder observar al cap de períodes de temps relativament curts. Per exemple, si pretenem administrar vitamines antioxidants a un grup de persones i determinar si milloren la seua situació psíquica i física, haurem de plantejar la suplementació de la dieta d'aquestes persones durant un període d'un any o com a màxim dos. Els marcadors d'envelliment que estudiem han de canviar prou en aquest període de temps d'aproximadament l'un per cent de la durada màxima de la vida. No tindria sentit plantejar un paràmetre d'envelliment que canviara només entre edats extremes de la vida com la infància i la senectut.

4. Els canvis estudiats han de ser essencials. Efectivament, no es pot considerar com un paràmetre biològic d'envelliment allò que supose canvis accessoris. Així l'aparició d'arrugues cutànies no ha de considerar-se com un índex biològic d'envelliment, ja que són fenòmens accessoris i no essencials per a la vida.

J. V.



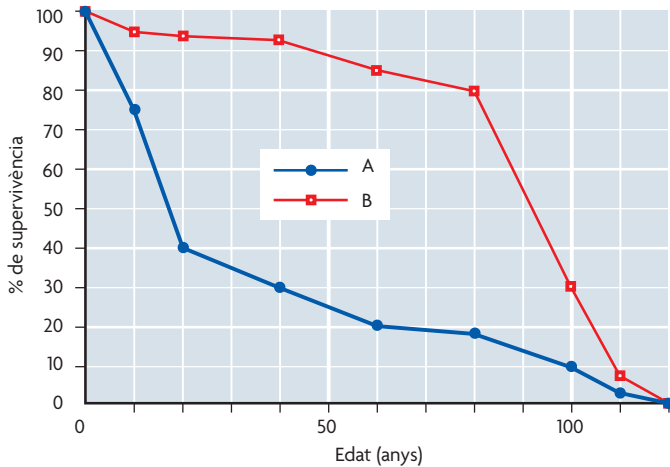


Figura 4. Corba de supervivència de dues poblacions: En la A les condicions de vida són dolentes. En la B, las condicions són bones. Observeu que s'hi produeix una "rectangularització" de la gràfica quan les condicions de vida són bones.

augmenta exponencialment amb l'edat de la població. Recentment s'han trobat mutants del nemàtode *Caenorhabditis elegans* que tenen una major longevitat i un menor índex de Gompertz que els individus normals. Açò demostra la implicació del genoma en la longevitat màxima.

Anomenem corba de supervivència la que representa el percentatge d'individus d'una població que sobreviuen en funció del temps. La corba pot adoptar diverses formes depenent del "benestar" de la població. En la figura 4 es mostra una corba de supervivència. S'observa que la corba en un medi favorable (B) tendeix a la rectangularització, és a dir, un gran percentatge de la població que arriba a edats avançades. En la corba que representa una població en un medi hostil (A), només una petita part de la població arriba a edats avançades, pròximes a l'edat màxima. No obstant això, ha de notar-se que l'edat màxima de l'espècie en ambdues circumstàncies és la mateixa.

Jaime Miquel (excap de Patologia Experimental de la NASA, EEUU) va assenyalar que hi ha una gran semblança entre les corbes de mortalitat en espècies tan distintes com les mosques del vinagre (*Drosophila melanogaster*), els ratolins i l'espècie humana. Les corbes de supervivència d'aquestes tres espècies són pràcticament superposables si en l'eix d'abscisses

posem dies per a les mosques, mesos per als ratolins i anys per a l'espècie humana. Aquesta notable similitud de les corbes de població ens indica que la seua estructura s'ha mantingut al llarg de l'evolució de les espècies i és, per tant, un fenomen biològic de caràcter general.

■ LA DURADA MÀXIMA DE LA VIDA

He assenyalat abans que l'existència d'una població de qualsevol espècie en un medi favorable o hostil no altera la vida màxima; només "rectangularitza" la corba de supervivència (figura 4). La longevitat màxima, o millor, el potencial de longevitat màxima (en el terme anglès acceptat internacionalment: *maximum life span potential*, MLSP) depèn de la informació gènica de cada espècie. Pot ser modificada mitjançant mutacions, però no mitjançant millores en les condicions de vida. S'ha pogut establir una relació entre diversos paràmetres cel·lulars i la durada màxima de la vida. Una de les teories sobre l'envelliment més acceptades i fecundes és la dels radicals lliures. Es postula que aquests causen danys en components cel·lulars que condueixen a les pèrdues en la funció associades a l'envelliment. La cèl·lula es defensa contra aquests radicals mitjançant l'acció dels antioxidants.

La durada màxima de la vida és molt distinta entre espècies relativament pròximes en l'escala filogenètica. Un ximpanzé té una longevitat màxima d'uns 45 anys, un goril·la d'uns 39 anys i, un ésser humà d'uns 120 anys. Cutler (National Institute of Aging, EEUU) ha aclarit alguns mecanismes moleculars que expliquen aquestes variacions, ja que ha trobat una relació directa entre la longevitat màxima i la capacitat total antioxidant de les cèl·lules en

diverses espècies, incloent-hi l'espècie humana.

■ L'ESPERANÇA DE VIDA EN NÀIXER

L'esperança de vida en nàixer és un índex que ens mostra el nombre d'anys que estadísticament viurà un individu d'una població que naix en un moment determinat. És un concepte teòric, ja que l'esperança de vida en nàixer pot canviar durant el període vital d'un individu si les condicions de benestar social

«EL POTENCIAL DE LONGEVITAT MÀXIMA DEPÈN DE LA INFORMACIÓ GÈNICA DE CADA ESPÈCIE. POT SER MODIFICADA MITJANÇANT MUTACIONS, PERÒ NO MITJANÇANT MILLORES EN LES CONDICIONS DE VIDA»



milloren. Açò ha ocorregut en la nostra espècie en el present segle. Un dels majors èxits de la medicina ha estat aconseguir que en les nacions desenvolupades l'esperança de vida en nàixer haja canviat més en els últims setanta anys que en els dos mil anys anteriors. En efecte, els avenços de la medicina (especialment de la medicina preventiva) i l'aparició dels antibiòtics, junt amb els grans progressos en la nutrició, han fet que l'esperança de vida en nàixer, que era d'aproximadament cinquanta anys a principis de segle, siga de setanta-cinc anys en l'actualitat. El valor per a les dones és lleugerament superior al dels homes. Els canvis en l'esperança de vida en nàixer, units al fet que, en la majoria dels països, la jubilació s'aconsegueix als 65 anys, han fet que s'introdueixca un concepte semblant a l'esperança de vida en nàixer: l'esperança de vida als 65 anys. Aquesta pot definir-se com el nombre d'anys que, estadísticament, en una població, viurà un individu que tinga 65 anys en un moment determinat.

És molt poc probable que en el futur s'esdevinguen canvis que suposen augments en l'esperança de vida del calibre del que acabem de comentar. En efecte, la major part de les malalties, exceptuant els accidents de trànsit i algunes formes de càncer, ocorren fonamentalment en edats relativament avançades de la vida. S'ha demostrat que l'eliminació total de malalties que tenen una gran incidència i causen moltes morts, com per exemple les malalties cerebrovasculares o la diabetis, des del moment del naixement o bé després de l'edat de 65 anys, causarien el mateix augment en l'esperança de vida. A més aquest seria molt modest. Per exemple l'eliminació de la diabetis suposaria un augment de només 0,2 anys en l'esperança de vida i el de totes les malalties cardiovasculars d'1,3 anys. La curació de totes les formes de càncer no suposaria un avanç en l'esperança de vida major de dos anys. Aquestes xifres ens mostren que és molt difícil augmentar l'esperança de vida molt per damunt dels nivells en què es troba en l'actualitat. Els canvis que han ocorregut en el present segle, resultat de l'esforç comú de la medicina social i de la higiene, de la nutrició, i en general de les millores ocorregudes en la societat, és molt poc probable que es puguen tornar a repetir.

■ ENVELLIMENT FISIOLÒGIC I PATOLÒGIC. LA MALALTIA I L'ENVELLIMENT

Envellir és normal, almenys en éssers pluricel·lulars. Els éssers unicel·lulars, com a part del seu cycle vital, tenen la capacitat de dividir-se en cèl·lules

filles. Açò evita l'envelliment. No obstant això, en els éssers pluricel·lulars amb cèl·lules postmitòtiques, que no es divideixen, envellir és normal i inevitable. Hi ha, doncs, un envelliment fisiològic. La tendència a considerar l'envelliment patològic com un procés semblant al fisiològic per bé que complicat per la presència de malalties és un error. Envelliment patològic és l'envelliment accelerat. Per exemple, el que ocorre en la progèria.

Hi ha, és cert, malalties relacionades amb l'envelliment, però es tracta d'entitats nosològiques en si mateixes i no tenen a veure amb l'envelliment patològic. El que ocorre és que l'organisme vell és més vulnerable que el jove a agents patògens externs, per exemple microorganismes, per la disminució de les defenses immunitàries. D'altra banda, hi ha una sèrie d'afeccions essencialment associades a l'envelliment, com la cataracta senil, que es desencadenen per alteracions en la bioquímica cel·lular que són pròpies de l'envelliment.

En resum, envellir és un procés fisiològic, normal en éssers pluricel·lulars. Podem anomenar envelliment patològic l'envelliment accelerat. Aquest és diferent de les malalties associades a l'envelliment, que han de tractar-se com a tals i no com un fenomen intrínsecament relacionat amb el fet d'envellir. ☺

BIBLIOGRAFIA

- FERRER, J. V.; J. SASTRE; F. V. PALLARDÓ; M. ASENSI; V. ANTÓN; J. M. ESTRELLA; J. VIÑA; J. MIQUEL (1991): "Senile cataract: a review on free radical related pathogenesis and antioxidant prevention", *Archives of Gerontology and Geriatric*, 13: 51- 59.
- GOLDSTEIN, S. (1990): "Replicative Senescence - The Human Fibroblast Comes of Age", *Science*, 249: 1.129-1.133.
- HAYFLICK, L. (1991): "Aging under glass", *Mutation Research*, 256: 69- 80.
- MIQUEL, J.; A. C. ECONOMOS; J. E. jr. JOHNSON (1984): "A systems analysis-thermodynamic view of cellular and organismic aging", dins JOHNSON, J. E. jr. (ed.): *Aging and cell structure*, Nova York, Plenum Press, vol. 2, 247- 280,
- OLSHANSKY, S. J.; B. A. CARNES; C. CASSEL (1990): "In Search of Methuselah - Estimating the Upper Limits to Human Longevity", *Science*, 250: 634-640.
- PRIETO SEVA, A. J.; A. FERMOSE DE LA FUENTE; D. RIBERA DOMENE, J. MIQUEL (1987): "Perfil de edad biológica (biograma): método y aplicación a la medicina preventiva geriátrica", *Geriatrka*, 3: 33-38.
- RUIZ TORRES, A. (1990): "Biología del envejecimiento", dins SALGADO, A.; GUILLÉN, F. (eds.): *Manual de geriatría*, Barcelona, Salvat Editores, SA.
- SPROTT, R. L., E. L. SCHNEIDER (1985): "Biomakers of aging", *Drug-Nutrient Interactions*, 4: 43-52.
- TIMIRAS, P. S. (1988): *Physiological basis of aging and geriatrics*, Nova York, Macmillan Publishing Company.
- VIÑA, J.; J. SASTRE; V. ANTON; L. BRUSEGHINI; A. ESTERAS; M. ASENSI (1992): "Effect of aging on glutathione metabolism. Protection by antioxidants", dins EMERIT, I.; CHANCE, B. (eds.): *Free radicals and aging*, Basilea, Birkhauser Verlag, 136- 144.

José Viña. Departament de Fisiologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València.

GENS QUE MODIFIQUEN L'EXTENSIÓ DE LA VIDA: LONGEVITAT I ENVELLIMENT PREMATUR

M. Dolores Moltó i Carmen Nájera

GENES MODIFYING THE LENGTH OF LIFE: LONGEVITY AND PREMATURE AGING. AGING IS ONE OF THE MOST COMPLEX BIOLOGICAL PROCESSES DETERMINED BY BOTH GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS. ACCORDING TO DEVELOPMENTAL GENETICS THEORIES, AGING IS A GENETICALLY AND CONTROLLED CONTINUUM OF DEVELOPMENT AND MATURATION. ALTERNATIVELY, THE GENETIC CONTRIBUTION TO AGING COULD BE LIMITED TO PROVIDING A PREDISPOSITION FOR THE ORGANISM TO RESPOND TO CHANGES OR THE OTHER CHALLENGES LIFE DEMANDS. REGARDLESS OF HOW GENETIC ELEMENTS PARTICIPATE IN AGING, THE GENETIC APPROACH HAS BEEN USED AS A TOOL TO IDENTIFY THESE ELEMENTS. CONSIDERABLE PROGRESS HAS BEEN MADE IN DISCOVERING GENES THAT REGULATE LONGEVITY BY IDENTIFYING SINGLE GENE MUTATIONS THAT LEAD TO INCREASED LONGEVITY IN WORMS, FLIES AND RODENTS. IN HUMANS SEVERAL GENETIC DISEASES DISPLAY SOME FEATURES OF ACCELERATED AGING. IN CONTRAST, CENTENARIANS ARE THE BEST EXAMPLE OF SUCCESSFUL AGING. TO ACHIEVE THEIR EXTREME AGE, CENTENARIANS ARE LIKELY TO LACK NUMEROUS GENE VARIANTS THAT ARE ASSOCIATED WITH PREMATURE MORTALITY, AND THEY MAY BE MORE LIKELY TO CARRY PROTECTIVE VARIANTS AS WELL.

L'envelliment és un dels processos biològics més complexos dels organismes pluricel·lulars i les seues causes cal buscar-les tant en factors ambientals com genètics. S'han proposat dos possibles mecanismes d'acció dels factors genètics en el control d'aquest procés. D'acord amb les teories genètiques del desenvolupament, l'envelliment no és més que un *continuum* del desenvolupament i la maduració des de la formació del zigot, es tracta d'un procés programat genèticament. Com a alternativa, la contribució genètica podria més aviat modular la diferent capacitat dels individus a respondre davant els canvis soferts al llarg de la vida. Aquesta seria una concepció menys determinista del paper dels gens, més en sintonia amb les teories estocàstiques que proposen com a causa de l'envelliment el dany que aleatòriament poden sofrir les molècules vitals. En aquest sentit, alguns autors donen suport al fet que molts dels canvis soferts durant l'envelliment són deguts a les alteracions provocades pels radicals lliures,

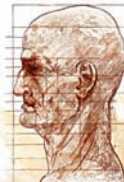
molt especialment per les espècies reactives de l'oxigen generades pel metabolisme aerobi. Si els gens controlen la capacitat de defensa dels organismes enfront de les alteracions degeneratives, podrien, per tant, determinar la durada de la vida i el procés d'envelliment.

Independentment de si els gens participen de forma activa (a través de rutes més o menys establertes) o de forma menys directa (conferint major o menor vulnerabilitat), s'han desenvolupat nombroses estratègies encaminades a identificar aquests elements genètics. Els estudis realitzats en organismes model han contribuït de manera decisiva en aquest projecte.

■ MODELS GENÈTICS PER A L'ESTUDI DE L'ENVELLIMENT

La primera aproximació experimental que la durada de la vida és un caràcter hereditari es va realitzar en mosques del gènere *Drosophila*. Es va observar que diferents soques i línies derivades d'individus adults

«L'ENVELLIMENT ÉS UN DELS PROCESSOS BIOLÒGICS MÉS COMPLEXOS DELS ORGANISMES PLURICEL·LULARS I LES SEUES CAUSES CAL BUSCAR-LES TANT EN FACTORS AMBIENTALS COM GENÈTICS»



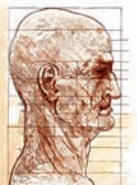


Figura 1. Les mutacions en el gen *daf-2* poden augmentar al doble la vida del nemàtode *C. elegans*.

© Pilar González-Cabo

capturats de les poblacions naturals tenien diferents però reproduïbles expectatives de vida. Posteriorment, els experiments de selecció van assenyalar l'existència de gens amb capacitat d'augmentar de forma significativa aquestes expectatives. Aquests experiments van demostrar la plasticitat del caràcter, en què intervenen dos elements principals: el genoma de l'individu i l'ambient en el qual es desenvolupa. No obstant això, és molt difícil identificar, quants i quins gens estan involucrats en aquest procés. L'estratègia més comuna ha estat la recerca d'aquells gens que quan experimenten mutacions en la seua seqüència alteren la durada de la vida. La majoria dels estudis s'han centrat més en l'allargament de la vida que en la seua reducció, ja que aquest últim cas sol anar acompanyat d'alteracions patològiques que dificulten l'estudi del procés. S'ha vist que aquests gens poden participar en funcions molt diferents: en el metabolisme respiratori, en la defensa antioxidant, en la replicació i reparació del DNA, en el control del cicle cel·lular...

Mutacions que allarguen la vida

L'aïllament del gen *daf-2* en el nemàtode *Caenorhabditis elegans* va demostrar que les mutacions en un sol gen poden estendre la vida d'un organisme

sense que aquest perda eficàcia biològica de forma significativa (figura 1). Els mutants *daf-2* poden viure el doble de temps que els individus normals. El gen afectat forma part de la família de receptors de la insulina. És activat per l'equivalent de la insulina en el cuc i després transmet el missatge des de la membrana cel·lular a la maquinària metabòlica de la cèl·lula. Els cucs viuen més quan el receptor està inactiu perquè és quan les cèl·lules cremen menys glucosa i produeixen menys radicals lliures. En principi, alimentant menys aquests animals es disminuiria l'acció del receptor i s'allargaria el seu temps de vida. L'increment de longevitat associat amb la disminució del senyal de *daf-2* és anàleg a l'increment de longevitat en mamífers associat amb la restricció calòrica. Alguns investigadors intenten comprovar en si mateixos si una dieta hipocalòrica pot retardar l'envelliment en humans.

Des de la identificació del gen *daf-2* es va iniciar la recerca del que s'han anomenat "gens de la longevitat". Els candidats són aquells que participen en la ruta d'acció de la insulina i vies acoblades, en definitiva gens reguladors de la utilització de l'energia. Molts d'ells, com els que participen en la transducció del senyal insulínic, apareixen conservats en els animals. La plasticitat en la durada de la vida, evident en

**«ALGUNOS INVESTIGADORES
INTENTEN COMPROVAR
EN SI MATEIXOS SI UNA
DIETA HIPOCALÒRICA POT
RETARDAR L'ENVELLIMENT
EN HUMANOS»**

la filogènia animal, es podria deure a la variació en el temps de l'alliberament d'hormones que controlen la vitalitat i la mortalitat, així com a la variació a la resposta a aquestes hormones.

En *Drosophila* s'han descrit dos exemples molt notables de gens que prolonguen la vida. Una reducció parcial del nivell d'expressió del gen *methuselah* resulta en un 35% d'increment de la durada de la vida mitjana. Les mosques mutants són, a més, resistents a diversos tipus d'estrès, incloent-hi la dessecació, l'augment de la temperatura, la inanició i els radicals lliures. Aquest gen codifica un probable receptor acoblat a la proteïna G i s'especula amb la possibilitat que aquesta proteïna intervinga en el cost sensitiu de la mosca en la via insulínica. L'altre locus que augmenta la longevitat en *Drosophila* és *Indy* (*I'm not dead yet*, "encara no sóc mort"), que codifica per a un possible transportador en el cicle de Krebs, amb certa homologia amb el transportador del dicarboxilat de mamífers. Una reducció de l'expressió d'*Indy* augmenta al doble l'expectativa de vida mitjana i més del 40% la vida màxima possible. Les mosques no perden la seva capacitat de reproducció ni tampoc la seua activitat física. S'ha proposat que les mutacions en *Indy* poden induir un estat similar a la restricció calòrica.

La hipòtesi de l'estrès oxidatiu, com a causa de l'envelliment és una de les que més s'ha tingut en compte. Si aquesta hipòtesis és correcta, es pot esperar que l'augment de la dosi d'aquells gens que codifiquen per a enzims antioxidants puguen allargar la vida. De fet els mutants de *Drosophila* amb pèrdua de funció gènica en qualsevol dels tres enzims antioxidants catalasa, superòxid dismutasa dependent de Cu/Zn (SOD) i tioredoxin reductasa (TxR), exhibeixen una vida més curta en la fase adulta. No obstant això, la introducció d'una còpia addicional del gen SOD no ha donat lloc a mosques més longeves com es podria esperar. Tampoc les mosques transgèniques que sobreexpressen el gen de la catalasa tenen vides més llargues. En general, els resultats obtinguts dels experiments d'augment de dosi en aquest tipus de gens han estat bastant contradictoris. En una sèrie de treballs molt interessants, s'ha descrit un increment de la vida de les mosques entre un 40-50% quan qualsevol dels gens humans *SOD1* o *SOD2* se sobreexpressa en un teixit específic en *Drosophila*: les motoneurons de l'adult.

També s'ha plantejat el possible paper de les proteïnes de plegament (*chaperons*) en l'envelliment. Tenen un paper de protecció en la cèl·lula: prevenen l'agregació de molècules defectuoses, dissolen agregats proteics, ajuden al correcte plegament de les pro-

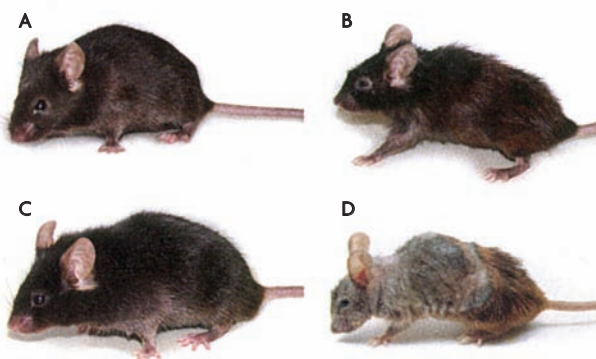


Figura 2. Els ratolins deficientes en el gen XPD es desenvolupen normalment durant els primers mesos, però comencen a mostrar símptomes d'envelliment de forma prematura al voltant dels tres mesos. A i C, ratolins normals B i D, ratolins mutants A i B, als 3 mesos C i D, als 15-16 mesos

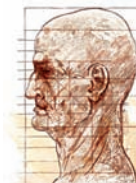
teïnes alterades. La proteïna de xoc tèrmic HSP70 constitueix una de les proteïnes de plegament més importants i el seu nivell augmenta amb l'edat. S'ha publicat que un moderat xoc tèrmic en una soca de *Drosophila* portadora de dotze còpies addicionals del gen *hsp70* condueix a un descens significatiu de la mortalitat en els adults. Recentment, s'ha demostrat que la sobreexpressió d'aquesta proteïna pot protegir de la degeneració observada en els models establerts en *Drosophila* per a les malalties de Huntington, Parkinson i altres patologies neurodegeneratives.

Mutacions que redueixen la vida

S'han estudiat un menor nombre de mutants que exhibeixen vides més curtes perquè solen sofrir de certes patologies (defectes de desenvolupament, degeneració neuronal, major vulnerabilitat a infeccions) que dificulten l'estudi de l'envelliment. En *Drosophila* s'han descrit uns pocs casos, com són els mutants *Shaker* i *Hiperkinetic*. Les mosques presenten alteracions en el comportament atès que els canals de potassi estan afectats. La reducció de l'expectativa de vida és del 20-40% i els adults mostren augment en l'activitat física i en la taxa metabòlica. En les corbes de mortalitat s'observa, en ambdós casos, un canvi en el pendent que suggereix certa acceleració en el procés normal d'envelliment.

En els mutants de ratolí, a més d'observar-se una reducció en la durada de la vida, es detecta de forma prematura la presència de certes alteracions que van associades a l'envelliment, com osteoporosi, pèrdua de greix subcutani, pèrdua de pèl i atròfia general de diversos òrgans (figura 2). És el cas, per exemple, dels ratolins amb alteracions funcionals en els gens

Imatge tretada del treball publicat per de Boer et al., (2002, Science, 17: 1276-1279)





XPD, o *p53*. El primer codifica per a una DNA helicasa, implicada tant en la reparació del DNA danyat com en la transcripció. La hipòtesi amb la qual actualment es treballa per explicar l'efecte de la disminució de l'activitat d'aquest gen en els ratolins és una important disminució en el recanvi cel·lular a causa d'un alt nivell de apoptosi causat per la falta de reparació dels errors en el DNA. També es postula un increment de mort cel·lular i una falta de recanvi cel·lular en els ratolins mutants amb un guany de funció del gen *p53*, un gen clau en el cycle cel·lular.

■ LONGEVITAT I ENVELLIMENT EN HUMANS

Centenaris i la síndrome de la longevitat

En algunes famílies s'ha observat una gran agregació de la longevitat. Així, els parents de les persones centenàries tenen una probabilitat major de fer els cent anys que la resta de la població. S'especula que per arribar a aquestes edats, les persones han de mancar d'aquelles variants genètiques associades amb un major risc de morir prematurament i, a més, ser portadors d'aquelles altres variants genètiques amb caràcter protector. S'ha fet una llista de possibles gens candidats on buscar aquestes variants, com ara, a més dels descrits en els models animals, aquells altres involucrats en el control de la resposta immunitària, en el metabolisme carcinogènic i en el metabolisme del colesterol o en el seu transport per la sang. En principi, és plausible que les variants al·lèliques dels gens involucrats en el metabolisme del colesterol, per exemple, puguin tenir cert efecte en la durada de la vida als humans. S'ha vist que els descendents dels centenaris tenen majors nivells de lipoproteïnes d'alta densitat (colesterol bo) i nivells més baixos de lipoproteïna de baixa densitat (colesterol dolent). De fet s'ha qualificat de "síndrome de la longevitat" la major expectativa de vida d'aquelles famílies amb nivells extremadament baixos de partícules lipoproteïques de baixa densitat. Fins avui, el resultat més significatiu és l'obtingut per al gen *ApoE*, que codifica per a l'apolipoproteïna E, un constituent important de les lipoproteïnes de baixa densitat. En concret l'al·lel *E4* d'aquest gen és considerat com un factor de risc per a la malaltia d'Alzhei-

mer i la malaltia coronària. Els centenaris, en canvi, tendeixen a mostrar una major prevalença de l'al·lel *E2*, que es considera un factor de protecció.

Recentment, s'ha identificat una regió en el cromosoma 4 humà, portadora d'un gen possiblement implicat en la longevitat. Dels 50 gens presents en aquesta regió, s'ha prestat atenció al gen *MTP* (que codifica per a una proteïna microsomal) donada la seua implicació en el muntatge de les lipoproteïnes. S'ha observat l'associació entre diversos polimorfismes d'aquest gen amb la resistència a la insulina i amb la distribució del greix, i s'ha observat la menor prevalença d'alguns d'aquests polimorfismes en les persones longeves. Altres gens candidats s'han localitzat tots en una mateixa regió cromosòmica: en 11p15.5. Es tracta dels gens *TH* (tirosina hidroxilasa), *INS* (proinsulina), *IGF2* (factor 2 de creixement similar a insulina), *HRAS1* (protoncogen) i *SIRT3* (sirtuina 3). Tots formen part de rutes funcionals conservades en l'evolució i s'ha postulat que podrien coordinar la durada de la vida des dels invertebrats a l'home, controlant el metabolisme energètic i la resposta enfront de l'estrès. Alguns d'aquests gens s'han considerat dianes per a l'acció de nous medicaments que puguin prolongar la vida en condicions saludables.

**«S'HA VIST QUE ELS
DESCENDENTS DELS
CENTENARIS TENEN MAJORS
NIVELLS DE LIPOPROTEÏNES
D'ALTA DENSITAT
(COLESTEROL BO) I NIVELLS
MÉS BAIXOS DE LIPOPROTEÏNA
DE BAIXA DENSITAT
(COLESTEROL DOLENT)»**

mer part de rutes funcionals conservades en l'evolució i s'ha postulat que podrien coordinar la durada de la vida des dels invertebrats a l'home, controlant el metabolisme energètic i la resposta enfront de l'estrès. Alguns d'aquests gens s'han considerat dianes per a l'acció de nous medicaments que puguin prolongar la vida en condicions saludables.

Síndromes d'envelliment prematur en humans

Alguns canvis en un sol gen són responsables de l'acceleració de l'envelliment en l'ésser humà, com és el cas de la progèria i la síndrome de Werner. La progèria o síndrome de Hutchinson-Gilford (HGP) és una patologia molt rara de la qual s'ha estimat una incidència de 1/8.000.000. Apareix en les edats més primerenques i els nens tenen l'aspecte d'una persona anciana i pateixen les degeneracions físiques i les malalties típiques d'aquesta edat (figura 3). El seu aspecte es descriu com el d'un ocell plomat, sense celles ni pestanyes, ulls petits i sortits, nas en forma de bec i mentó retret. Són baixos, prims i deformats, amb cap gran i prematurament calbs o coberts de cabells blancs. A l'abril de l'any 2003 es va descobrir que aquesta síndrome es devia a mutacions en el gen *Lamin A*, implicat en nombroses funcions incloent-hi la replicació del DNA, la transcripció i l'organització de la cromatina i del nucli durant



© Hayleys Progeria Page | The Progeria Research Foundation homepage

Figura 3. Els nens amb progèria mostren un aspecte més propi dels ancians.



Figura 4. L'efecte de la síndrome de Werner es pot observar en aquesta dona comparant la seua imatge quan era una adolescent i als 48 anys.

la divisió cel·lular. La mutació més freqüent és una substitució C→T que activa un lloc críptic de processament i elimina 150 nucleòtids en el RNA missatger madur.

La síndrome de Werner va ser descrita en l'any 1904 i té una incidència molt variable, entre 1 i 20 casos per milió. Els pacients desenvolupen prematurament arteriosclerosi, intolerància a la glucosa, osteoporosi, pèrdua de pèl, atròfia de la pell i menopausa en el cas de les dones. L'envelliment progressiu fa que el seu aspecte siga d'uns trenta anys més que l'edat real i la majoria mor, generalment, abans dels cinquanta anys (figura 4). El gen responsable es va localitzar, el 1991, en el cromosoma 8p mitjançant l'anàlisi de lligament en famílies afectades. La malaltia s'hereta amb un patró recessiu. El 1993 es va concretar que aquest gen devia participar en el recompte de les divisions cel·lulars, ja que els cultius de fibroblasts dels pacients només es divideixen unes vint vegades en lloc de cinquanta o seixanta com ocorre en les cèl·lules normals. Aquest gen, anomenat *WRN*, codifica una helicasa de la família RecQ, amb capacitat de desenrotllar el DNA i implicada en processos de replicació i reparació del DNA. En les cèl·lules dels pacients s'observa un augment d'aberracions cromosòmiques, elevades taxes de mutacions gèniques i recombinació no homòloga. Per aquestes característiques, aquesta síndrome es classifica dintre de les síndromes amb inestabilitat cromosòmica.

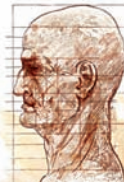
El paper dels telòmers i de la telomerasa

El que podríem considerar el rellotge mitòtic de l'envelliment, que determinaria la capacitat potencial

de divisió de les cèl·lules, està influït per la pèrdua de les seqüències telomèriques. Els telòmers són regions de DNA no codificant constituïts per seqüències altament conservades (TTAGGG) repetides en tàndem que estableixen els extrems dels cromosomes. La grandària dels telòmers en l'home presenta una elevada heretabilitat (78%) d'acord amb els estudis en bessons monozigòtics i dizigòtics. S'ha estimat que els cromosomes humans perden uns 31 parells de bases per any, i això és degut al fet que la maquinària de replicació no és capaç de copiar fins l'extrem del cromosoma lineal en cada cicle cel·lular. La longitud del telòmer pot, per tant, donar una idea de quantes divisions ha realitzat la cèl·lula i quantes li queden abans de tornar-se senescent.

La telomerasa és l'enzim responsable de mantenir la longitud del telòmer. És activa durant la gametogènesi, i permet la viabilitat a llarg termini de les cèl·lules germinals. Aquest enzim es troba reprimit durant la diferenciació de les cèl·lules somàtiques, per aquest motiu aquestes van perdent seqüència telomèrica en cada cicle de replicació. La presència de telomerasa en diversos tipus de càncers humans està en sintonia amb l'elevada capacitat de divisió de les cèl·lules tumorals. Actualment, s'ha aconseguit demostrar *in vitro* que les cèl·lules poden viure més temps si s'allarguen artificialment els telòmers dels seus cromosomes. Falta veure si aquesta tècnica seria aplicable a un ésser viu perquè poguera gaudir d'una vida més llarga de la que és pròpia de la seua espècie. ☺

M. Dolores Moltó i Carmen Nájera. Departament de Genètica, Facultat de Ciències Biològiques, Universitat de València.





© Miguel Lorenzo

SEXE I LONGEVITAT: PER QUÈ LES DONES VIUEN MÉS QUE ELS HOMES?

Consuelo Borràs Blasco

SEX AND LONGEVITY: WHY WOMEN LIVE LONGER THAN MEN. MITOCHONDRIA ARE A MAJOR SOURCE OF FREE RADICALS IN CELLS. IN FEMALE RATS, THEY GENERATE HALF AS MUCH PEROXIDE AS THOSE IN MALE RATS. THIS DOES NOT OCCUR IN OVARIETOMIZED ANIMALS. ESTROGEN REPLACEMENT THERAPY PREVENTS THE FALL IN GLUTATHIONE LEVELS WHICH OCCURS IN OVARIETOMIZED ANIMALS. THIS IS DUE TO FEMALES BEHAVE AS DOUBLE TRANSGENIC OVER EXPRESSING ANTIOXIDANT ENZYMES. MOREOVER, 16S RRNA EXPRESSION, WHICH DECREASES SIGNIFICANTLY WITH AGING, IS FOUR TIMES HIGHER IN MITOCHONDRIA IN FEMALES THAN IN MALES OF THE SAME CHRONOLOGICAL AGE. THESE FACTS PROVIDE MOLECULAR EVIDENCE TO EXPLAIN THE DIFFERENT LIFE SPAN IN MALES AND FEMALES.

■ DIFERÈNCIA DE LONGEVITAT ENTRE MASCLES I FEMELLES

Un dels majors èxits del segle XX és l'augment de l'esperança de vida en la nostra espècie. A Europa, aquesta s'ha duplicat entre 1900 i 1992. En tots els casos l'esperança de vida de les dones supera la dels homes. És més, el percentatge de diferència de longevitat entre aquests dos sexes és major en aquelles èpoques en què la mortalitat és deguda fonamentalment a malalties associades a l'envelliment. De fet, a Espanya el 1900, l'esperança de vida per als homes era de 33,7 anys i per a les dones de 35,1, és a dir, un 3,8% superior en les dones. El 1992, l'esperança de vida

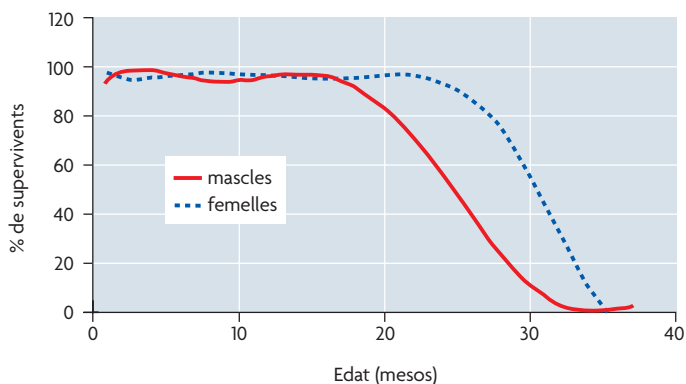


Figura 1. Corba de supervivència de rates Wistar mascles i femelles. Les rates femelles viuen més que els mascles. Aquests dos sexes van ser establats sota condicions estàndard a la Facultat de Medicina de la Universitat de València.

dels homes era de 73,7 anys, mentre que la de les dones era de 83,8, la qual cosa suposa un 9,9% més en les dones.

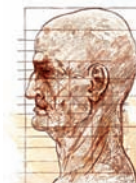
La base de la diferència d'esperança de vida entre homes i dones encara no s'ha aclarit. Aquest fenomen no és atribuïble exclusivament a diferències sociològiques, ja que també es produeix en altres espècies. En el nostre laboratori, les rates Wistar femelles mostren una vida mitjana un 16% superior a la dels mascles, a pesar que aquests dos sexes estan sotmesos a les mateixes condicions de vida (figura 1).

Les diferències de longevitat entre mascles i femelles tenen una base biològica: els estrògens suposen un avantatge per a la supervivència de les femelles, ja que indueixen l'expressió d'enzims antioxidants, i això les protegeix de l'estrès oxidatiu, i per tant les confereix una major longevitat.

Els estrògens posseeixen un efecte cardioprotector, actuen com a antioxidants *in vitro* i s'ha postulat que podrien ser agents protectors enfront de la malaltia d'Alzheimer. No obstant això, encara que hi ha molts estudis sobre el paper dels estrògens en la prevenció de malalties relacionades amb l'envelliment, el seu mecanisme d'acció encara no s'ha investigat.

■ ESTRÈS OXIDATIU MITOCONDRIAL EN MASCLES I FEMELLES

Hi ha moltes teories sobre l'envelliment. Una de les més rellevants és la teoria dels radicals lliures pro-





posada per Harman el 1956 que afirma que aquests estan implicats en el dany cel·lular que acompanya l'envelliment i les malalties que s'hi relacionen. Aquesta teoria es recolza en els experiments que mostren que la sobre-expressió d'enzims antioxidants, catalasa i superòxid dismutasa, prolonga la vida de la mosca *Drosophila melanogaster*. A més, hi ha una relació entre la producció mitocondrial de peròxids i la longevitat dels mamífers.

Les mitocondries constitueixen la font principal de radicals lliures de les cèl·lules i els danys produïts pels radicals lliures durant l'envelliment se centren fonamentalment en els components mitocondrials.

L'estrès oxidatiu mitocondrial en els mascles és superior al de les femelles, la concentració de peròxid d'hidrogen en les mitocondries hepàtiques i cerebrals aïllades de mascles és superior a l'existent en les de les femelles i els nivells de glutatió reduït, un antioxidant endogen, són majors en les mitocondries dels mascles. El nostre grup ha demostrat que, com a conseqüència d'aquest major estrès oxidatiu en els mascles, el seu DNA mitocondrial està fins a quatre vegades més oxidat que el de les femelles i això s'associa amb una menor longevitat, i també ha demostrat que l'oxidació del glutatió mitocondrial

durant l'envelliment i l'apoptosi (mort cel·lular programada) està precisament relacionada amb el dany oxidatiu del DNA mitocondrial.

■ L'OVARIECTOMIA INCREMENTA L'ESTRÈS OXIDATIU EN LES FEMELLES. LA REPOSICIÓ HORMONAL AMB ESTRÒGENS PREVÉ AQUEST AUGMENT

L'extirpació quirúrgica dels ovaris en rates incrementa la producció de peròxids per les mitocondries hepàtiques, fins a assolir els nivells produïts per les mitocondries dels mascles. El tractament de les rates ovariectomitzades amb estradiol reverteix els nivells de peròxids als produïts per les rates no ovariectomitzades (figura 2).

Així mateix, els nivells de glutatió reduït en mitocondries hepàtiques disminueixen després de l'ovariectomia i tornen als valors normals quan s'administren estrògens.

Tot això demostra que els estrògens disminueixen la producció mitocondrial de peròxid d'hidrogen i augmenten els nivells de glutatió reduït i per

tant representen un paper protector molt important contra el dany oxidatiu mitocondrial associat a l'envelliment.

«ELS ESTRÒGENS REPRESENTEN UN PAPER PROTECTOR MOLT IMPORTANT CONTRA EL DANY OXIDATIU MITOCONDRIAL ASSOCIAT A L'ENVELLIMENT»

■ ELS ESTRÒGENS INDUEIXEN L'EXPRESSIÓ DE GENS DE LONGEVITAT

La dosi diària d'estrògens recomanada en humans és molt baixa perquè manifeste un efecte antioxidant directe. Per això, ens vam plantejar que els estrògens actuaren com a antioxidants de manera indirecta, per mitjà de la inducció de l'expressió d'enzims antioxidants i estudiarem els enzims antioxidants manganoso-superòxid dismutasa (Mn-SOD) i glutatió peroxidasa (GPx). L'expressió gènica i l'activitat d'aquests enzims són majors en mitocondries hepàtiques de femelles que en les dels mascles de la mateixa edat (figura 3), el que pot explicar la menor taxa de producció de peròxids. Orr i Sohal van demostrar, l'any 1994, que la sobreexpressió de SOD o catalasa tota sola no augmenta la vida mitjana, però sí que ho aconsegueix la sobreexpressió d'ambdós enzims conjuntament.

Per tant, la major longevitat de les femelles es pot explicar perquè es comporten com a dobles transgè-

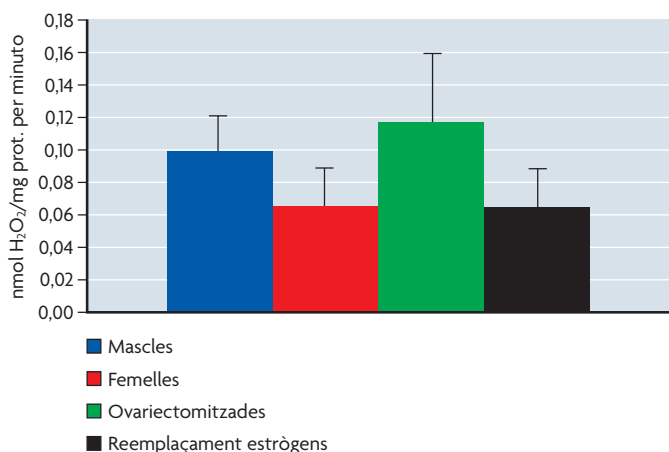


Figura 2. Producció mitocondrial de peròxid d'hidrogen en fetge de mascles i femelles. Efecte de l'ovariectomia i de la reposició hormonal amb estrògens. La generació de peròxid d'hidrogen és major en mitocondries hepàtiques de mascles que de femelles. L'ovariectomia augmenta la producció de peròxid d'hidrogen i aquesta es reverteix per la reposició amb estrògens.

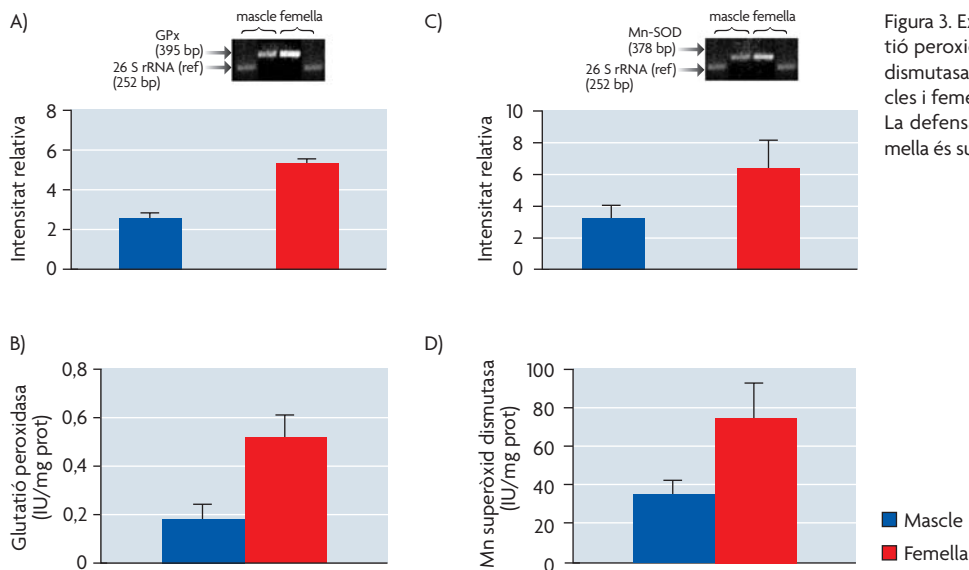


Figura 3. Expressió i activitat de la glutatió peroxidasa (A i B) i la Mn-superòxid dismutasa (C i D) en fetge de rates mascles i femelles.

La defensa antioxidant de les rates femella és superior a la de les rates mascle.

nics, que sobreexpressen els enzims antioxidants glutatió peroxidasa i manganés superòxid dismutasa. A més, la telomerasa –un altre paràmetre relacionat amb la longevitat (vegeu Moltó i Nájera en aquest monogràfic)– és influïda pels estrògens, i les femelles posseeixen una activitat telomerasa superior a la dels mascles.

■ PARÀMETRES D'ENVELLIMENT INDIQUEN QUE LES FEMELLES POSSEIXEN UNA EDAT BIOLÒGICA MENOR QUE ELS MASCLES

L'expressió del gen 16S rRNA mitocondrial disminueix significativament amb l'edat. Aquesta disminució es correlaciona amb la corba de supervivència de la mosca *Drosophila*. A més, l'estrès oxidatiu també causa la disminució de l'expressió del 16S rRNA i l'expressió d'aquest marcador d'envelliment disminueix en els mascles en comparació amb les femelles. Això significa que amb una mateixa edat cronològica, les femelles posseeixen una edat biològica menor que els mascles, és a dir, les femelles són biològicament més joves que els mascles.

■ ELS FITOESTRÒGENS COM A ANTIOXIDANTS

La genisteïna, el fitoestrogen més abundant present en la soja, mimetitzava els efectes antioxidants de l'estradiol. Per això es fa servir en el tractament de diversos símptomes desagradables associats a la menopau-

sa. Estudis en curs en el nostre laboratori demostren que els fitoestrògens posseeixen moltes de les propietats beneficioses dels estrògens, pel que fa a la seua capacitat per a induir gens de longevitat. Això obre una interessant possibilitat d'utilitzar aquests compostos, en compte dels estrògens, per intentar pal·liar efectes desagradables associats a l'envelliment. ☺

BIBLIOGRAFIA

- BORRÀS, C.; J. SASTRE; D. GARCÍA-SALA; A. LLORET; F. V. PALLARDÓ; J. VIÑA (2003): "Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males", *Free Radic. Biol. Med.*, 34: 546-52.
- ESTEVE, J. M.; J. MOMPÓ; J. GARCÍA DE LA ASUNCIÓN; J. SASTRE; J. BOIX; J. R. VIÑA; J. VIÑA; F. V. PALLARDÓ (1999): "Oxidative damage to mitochondrial DNA and glutathione oxidation in apoptosis studies in vivo and in vitro", *FASEB Journal*, 13: 1.055-64.
- GARCÍA DE LA ASUNCIÓN, J.; A. MILLÁN; R. PLA; L. BRUSEGHINI; A. ESTERAS; F. V. PALLARDÓ; J. SASTRE; J. VIÑA (1996): "Mitochondrial glutathione oxidation correlates with age-associated oxidative damage to mitochondrial DNA", *FASEB Journal*, 10: 333-8.
- HARMAN, D. (1956): "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry", *J. Gerontol.* 11: 298-300.
- MIQUEL, J.; A. C. ECONOMOS; J. FLEMING; J. E. JOHNSON (1980): "Mitochondrial role in cell aging", *Exp. Gerontol.*, 15: 575-91.
- ORR, W. C.; R. SOHAL (1994): "Extension of Life-Span by Overexpression of Superoxide Dismutase and Catalase in *Drosophila melanogaster*", *Science*, 263: 1.128-30.
- RUIZ-LARREA, M. B.; A. M. LEAL; C. MARTÍN; R. MARTÍNEZ; M. LACORT (1997): "Antioxidant action of estrogens in rat hepatocytes", *Rev. Esp. Fisiol.*, 53: 225-30.
- SASTRE, J.; F. V. PALLARDÓ; R. PLA; A. PELLÍN; G. JUAN; E. O'CONNOR; J. M. ESTRELA; J. MIQUEL; J. VIÑA (1996): "Aging of the liver: Age-associated mitochondrial damage in intact hepatocytes", *Hepatology*, 24: 1.199-205.

Consuelo Borràs Blasco. Departament de Fisiologia, Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València.

**«AMB UNA MATEIXA EDAT
CRONOLÒGICA,
LES FEMELLES SÓN
BIOLÒGICAMENT MÉS
JOVES QUE ELS MASCLES»**

PER QUÈ ENS FEM VELLS? UNA VISIÓ EVOLUTIVA

Fernando González Candelas

WHY DO WE AGE? AN EVOLUTIONARY VIEWPOINT. IN BIOLOGY, EVOLUTIONARY THEORY PROVIDES A CONCEPTUAL FRAMEWORK IN WHICH THE MOST DIVERSE PROCESSES AND FEATURES OF LIVING ORGANISMS ARE UNITED AND EXPLAINED. ONE OF THE MOST INTRIGUING PHENOMENA OF LIFE IS THE PROGRESSIVE DECLINE OF BIOLOGICAL FUNCTIONS THAT PRECEDES DEATH, KNOWN AS AGING OR SENESCENCE. FOR THIS, EVOLUTIONARY THEORY OFFERS A GENERAL EXPLANATION FOR ALL LIVING ORGANISMS, BASED ON THE REDUCED EFFICIENCY OF NATURAL SELECTION WHICH ACTS THROUGHOUT AN INDIVIDUAL'S LIFETIME. MOREOVER, THIS THEORY PROVIDES AN EXPLANATION FOR THE MOST RELEVANT EXCEPTION TO AGING, SINCE THIS IS ONLY PRESENT IN ORGANISMS WITH A CLEAR SEPARATION BETWEEN GERMINAL AND SOMATIC LINES. THIS IS A CONSEQUENCE OF DIFFERENTIATION AND DEVELOPMENTAL PROCESSES ASSOCIATED WITH COMPLEX ORGANISMS, MAINLY THOSE WITH SEXUAL REPRODUCTION, BUT IS ABSENT FROM THOSE WITH ASEQUAL REPRODUCTION BY FISSION.

“No vull passar a la immortalitat per les meues obres, sinó per no morir-me.” La biologia evolutiva té una gran afinitat amb el pensament i les obres de Woody Allen. No en va els temes habituals d'evolucionistes i de les pel·lícules del famós director són comuns: el sexe, la mort i la religió. I és la mort o, més precisament, les seues etapes prèvies, l'envelliment, l'objecte d'aquest monogràfic, i l'aportació de la teoria evolutiva a la comprensió d'aquest el tema d'aquesta contribució.

Podríem començar preguntant-nos quin sentit pot tenir analitzar l'envelliment des d'una perspectiva evolutiva si, al capdavall, l'envelliment no és sinó una etapa més de la història de la vida de tots els organismes. No obstant això, la realitat dista de ser tan simple: no tots els organismes envelleixen, ni tan sols tots moren per causes naturals, intrínseques, sense que hi intervinga l'acció d'agents externs, siguen físics, químics o biològics. Per exemple, ni els bacteris, ni les meduses i corals presenten cap dels signes que ens permeten definir l'envelliment de forma comuna per a (quasi) tots els éssers vius: una deterioració de les capacitats

fisiològiques internes que es tradueix en una disminució de la probabilitat de supervivència i de la capacitat de deixar descendència i que culmina amb l'extinció dels processos bioquímics i metabòlics que caracteritzen la matèria viva. Entre els components de deterioració considerats per la teoria evolutiva queden excloses causes externes que no tinguen origen en un declinar orgànic intern.

Per què uns organismes manifesten aquests senyals d'envelliment i altres no? Al cap i a la fi, el mandat bíblic “creixeu i multipliqueu-vos” no fa menció ni a envellir ni a la mort i aquests no estan necessàriament lligats a aquells que, d'altra banda i sense necessitat d'invocar creences religioses, sí que són comuns a tots els éssers vius.

«NO TOTS ELS ORGANISMES ENVELLEIXEN, NI TAN SOLS TOTS MOREN PER CAUSES NATURALS, INTRÍNSEQUES, SENSE QUE HI INTERVINGA L'ACCIÓ D'AGENTS EXTERNES»

■ HISTÒRIA NATURAL DE L'ENVELLIMENT

La història natural de l'envelliment s'inicia en un període no ben definit fa entre 600 i 1.000 milions d'anys. Fins aquell moment, durant més de 2.000 milions d'anys, la Terra va estar habitada per organismes unicel·lulars, primer bacteris i arquees (caracterit-





Figura 1. Sexe i mort són dues cares d'una mateixa moneda. La teoria considera l'envelliment com una característica que ha evolucionat amb el soma. A la fotografia, hemípters de la subfamília *Lygaeinae* copulant.

zades per no disposar el seu material hereditari, el seu DNA, en un nucli separat de la resta del material cel·lular), posteriorment, també eucariotes unicel·lulars (amb nucli diferenciat), semblants a les amebes i paramecis actuals. L'èxit d'aquests organismes és innegable si es mesura per paràmetres com la persistència evolutiva de centenars i fins i tot milers de milions d'anys, la capacitat de colonització de nínxols (des de les fumaroles de les profunditats oceàniques fins a les neus perpètuas), la seua capacitat de generació de noves espècies, o per la fracció de la biomassa total que representen, pròxima al 50%. Tots ells comparteixen un mateix sistema de reproducció, la reproducció asexual per fissió cel·lular, en què una cèl·lula mare es divideix i dona lloc a dues cèl·lules filles amb què comença una nova generació. El per què –i especialment el com– aquest sistema de reproducció va ser substituït pel sexe, per la unió de dues cèl·lules procedents habitualment de diferents progenitors per a donar lloc a una nova generació, representa un altre dels grans misteris de la biologia. El cas és que en el precambrià, una sèrie de protistes, que fins llavors havien avançat fins a constituir-se en organismes multicel·lulars per agregació i sense diferenciació de les cèl·lules components, comencen a posar en marxa un procés d'especialització i diferenciació cel·lular que va conduir amb el temps als fenòmens de la sexualitat, d'una banda, i la senescència o envelliment, de l'altra. Sexe i mort són dues cares d'una mateixa moneda (figura 1).

El procés que porta a l'aparició de la sexualitat i la senescència és la separació entre línies cel·lulars germinals, encarregades de la formació dels gàmetes i, per tant, de la reproducció, i els llinatges cel·lulars somàtics encarregats de facilitar totes les tasques i funcions necessàries per a assegurar aquesta funció. L'especialització és escassa i incipient en les primeres etapes, però poc temps després permet la gran explosió de diversitat animal que marca l'arribada del cambrià. Aquestes línies somàtiques donen lloc a teixits i òrgans, a l'aparició de funcions especialitzades i a la possibilitat d'adaptació a condicions ambientals canviants, cosa que facilita la colonització de nous hàbitats. Però el preu de l'especialització és la pèrdua de la capacitat infinita de divisió, implícita en la reproducció asexual abans mencionada, i restringida a algunes cèl·lules de la línia germinal en les espècies amb reproducció sexual. El límit en el nombre de divisions de què és capaç una cèl·lula somàtica marca una nova propietat dels éssers vius: l'envelliment.

■ TEORIA EVOLUTIVA DE L'ENVELLIMENT

La teoria evolutiva de l'envelliment va ser plantejada en el seu format modern per P. Medawar i G. C. Williams cap a mitjan segle XX i formalitzada en el context teòric de la genètica de poblacions per W. D. Hamilton i B. Charlesworth, entre 1966 i 1980, si bé se'n troben precedents més o menys directes en



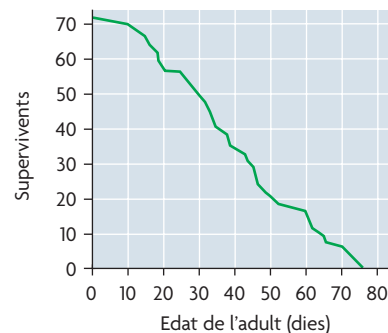
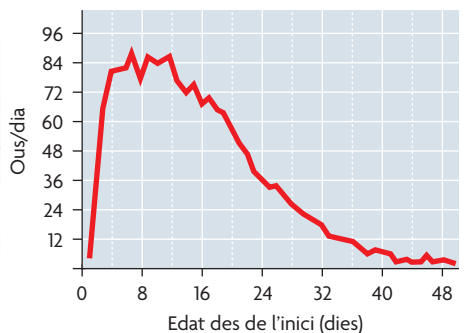
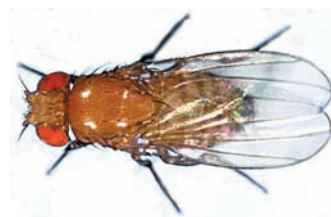
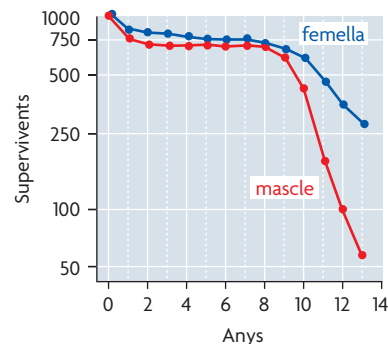
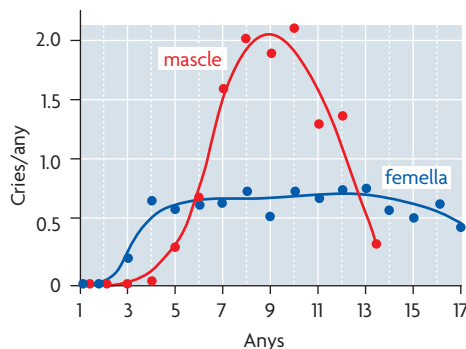


Figura 2. El procés d'envelliment es mostra com una reducció en diversos components de l'eficàcia biològica dels individus al llarg de la vida. En les figures es mostra la variació en dos d'aquests components, fecunditat i probabilitat de supervivència, en funció de l'edat en cèrvids (a dalt) i en la mosca del vinagre (a sota).

treballs d'A. Weissman i A. R. Wallace, en el segle XIX i de R. A. Fisher i J. B. S. Haldane, en la primera meitat del XX. Per exemple, Weismann, gran teòric alemany de la biologia del segle XIX, va ser el primer a separar els enfocaments fisiològic i evolutiu del problema de l'envelliment:

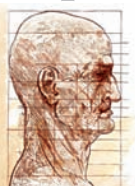
Les consideracions fisiològiques no poden, per si soles, determinar la durada de la vida... [al contrari] la durada de la vida depèn realment de l'adaptació a condicions externes, és a dir, la seua longitud, llarga o curta, és governada per les necessitats de l'espècie.

En la seua formulació més senzilla la teoria evolutiva de l'envelliment explica per què augmenta la mortalitat amb l'edat a mesura que salut i funcionalitat entren en declivi. Segons aquesta teoria, a mesura que els individus avancen en edat, la seua prolongada supervivència contribueix cada vegada menys a l'eficàcia reproductiva, perquè queda menys de la seua fertilitat total (figura 2). Com a conseqüència, la selecció natural actua menys intensament per a reduir la mortalitat en les edats avançades. La demostració formal, d'aquest postulat, present ja en els primers plantejaments evolucionistes cap a la dècada de 1880, va haver d'esperar al tractament matemàtic de Charlesworth, qui, el 1980, va demostrar que, donada l'existència de poblacions en què s'estableix una

estructura d'edats i en què es presenta variació genètica per als paràmetres que les caracteritzen, l'envelliment és un corollari directe de la teoria de la genètica de poblacions.

Però una cosa és demostrar la correcció formal d'una teoria i una altra demostrar que siga correcta. Això ha de comprovar-se empíricament, i des de 1980 són nombrosos els estudis que han permès corroborar-la. Molts d'aquests estudis han demostrat tant l'existència de variació genètica per als diferents paràmetres descrits en la teoria plantejada per Charlesworth com la correspondència entre les seues prediccions i els resultats de diferents manipulacions experimentals. L'organisme favorit dels biòlegs que treballen en aquesta àrea és *Drosophila melanogaster*, la mosca del vinagre, acompanyada d'altres organismes com el escarabat de la farina, *Tribolium castaneum*, el nemàtode *Caenorhabditis elegans* i alguns rotífers.

El plantejament general de la teoria evolutiva de l'envelliment deixa obertes nombroses qüestions, moltes de les quals amb gran interès pràctic. Entre aquestes destaca l'estudi dels mecanismes genètics que porten a l'envelliment. Aquests mecanismes solen agrupar-se en dues categories que, sense ser incompatibles, ofereixen vies alternatives per a explicar un mateix fenomen. Com que la teoria està formulada en termes genètico-poblacionals, els dos mecanismes



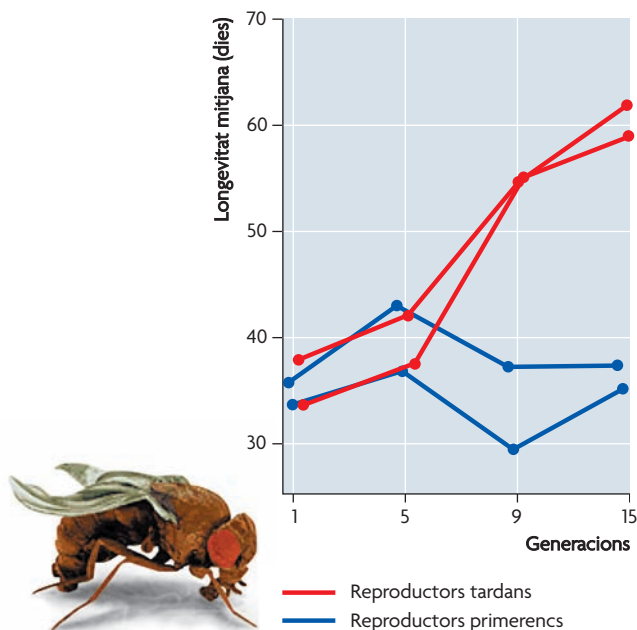


Figura 3. La gràfica mostra com la selecció artificial sobre l'etapa de la vida en què té lloc la reproducció en 4 poblacions de la mosca de la fruita, *Drosophila melanogaster*, dona com a resultat un canvi en la longevitat mitjana de la població. El retard en l'acció de la selecció ve acompanyat d'una major durada de la vida.

en qüestió també segueixen aquest plantejament. Així, parlem de la pleiotropia antagonista i de l'especificitat de l'acció gènica, com els mecanismes bàsics invocats per la teoria evolutiva i que passem a explicar amb més detall a continuació.

Per pleiotropia antagonista s'entén l'expressió de variants genètiques (al·lels d'un gen) que afecten diversos caràcters, de manera positiva en les primeres etapes de la vida i de manera negativa en les posteriors. No és més que la formulació genètico-poblacional d'una idea molt difosa en el pensament evolutiu, la de les restriccions o compensacions, present ja en els escrits de Darwin. G. C. Williams va ser un dels més fervents defensors d'aquest mecanisme, com veiem en l'argument següent:

La selecció d'un gen que confereix un avantatge a certa edat i un desavantatge en una altra dependrà no sols de la magnitud dels seus efectes, sinó del temps en què aquests es produeixen. Un avantatge durant el període de màxima probabilitat reproductiva augmentarà la probabilitat de reproducció total més que el que la disminuirà un desavantatge proporcionalment semblant que actue posteriorment. D'aquesta manera la selecció natural freqüentment maximitzarà el vigor durant la joventut a costa del vigor en etapes posteriors, i això produirà un declivi [en l'envelliment] durant la vida adulta. [Williams, 1957]

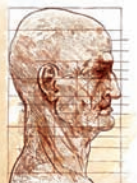
Distints estudis teòrics demostren la validesa d'aquest mecanisme per a mantenir variabilitat genètica abundant en els caràcters rellevants en condicions naturals, el que facilita, en principi, la seua validació per mitjà de l'estudi de poblacions silvestres. Hi ha dos tipus d'evidència experimental que poden indicar l'acció de mecanismes de pleiotropia antagonista: l'existència de correlacions negatives entre caràcters primerencs i tardans en la història vital i respostes contraposades a la selecció sobre els uns i els altres tipus de caràcters. El primer d'aquests ha estat demostrat en diverses espècies de *Drosophila* i en *Caenorhabditis*, on un mutant del gen *age-1* confereix un augment apreciable en la longevitat a costa d'una important reducció en la fecunditat. Aquest patró es repeteix en experiments semblants amb altres espècies, no sols amb variació genètica, sinó, per exemple, en experiments de prolongació de la durada de la vida per mitjà d'alteracions de la dieta que van acompanyades d'una disminució de la fecunditat que fins i tot pot ser total. També es disposa d'exemples amb *Drosophila* que verifiquen que la selecció sobre la major longevitat, per exemple, comporta una disminució de la fecunditat en les edats primerenques de les mosques (figura 3). En conseqüència, la pleiotropia antagonista és un mecanisme genètic plausible per a explicar l'envelliment segons la teoria evolutiva i que té certa validació experimental, sense que açò ens permeta excloure'n l'acció d'altres mecanismes alternatius o complementaris.

La situació respecte al segon mecanisme genètic proposat és molt semblant. Se solen reconèixer tres mètodes diferents d'acció gènica específica de l'edat que afecten l'evolució de l'envelliment: 1) la constància (estasi) de l'adaptació tardana; 2) el retard de les malalties genètiques; i 3) l'acumulació de mutacions. Considerem cada una per separat.

W. D. Hamilton va proposar ja el 1996 que, atès que la intensitat de la selecció és major com menor és l'edat dels organismes, els caràcters que es manifesten a aquestes edats estarien més millorats, en una escala temporal evolutiva, que els que es manifesten a edats tardanes. Com que aquests no podrien millorar al mateix ritme, els individus més vells no podrien "mantenir el ritme" en la seua lluita evolutiva amb altres individus. Aquest mecanisme generaria un envelliment de tipus "relatiu", en què els caràcters d'expressió tardana representen formes ancestrals no millorades per l'acció de la selecció natural. Aquesta alternativa planteja un greu problema teòric: ignora la pressió de mutació, que portaria a una degeneració encara major de les variants genètiques expressades en les etapes tardanes



ORGANISMES MODEL, ENVELLIMENT I EVOLUCIÓ



Quin interès té entendre com encaixa el procés d'envelliment en la teoria evolutiva? Un dels grans èxits de la biologia en l'inici del segle XXI és la disponibilitat d'un nombre cada vegada major de seqüències dels genomes complets de diversos organismes. L'estudi dels gens i les seues seqüències entre organismes emparentats evolutivament ens ha permès posar de manifest l'equivalència profunda entre nombrosos processos a pesar de manifestar-se i estudiar-se en espècies aparentment molt poc relacionades. De fet, són nombrosos els estudis del procés d'envelliment que empren organismes model, en què és fàcil i èticament acceptable realitzar els experiments i manipulacions necessàries per a analitzar el procés d'envelliment i els gens, proteïnes i processos bioquímics i fisiològics implicats en aquest. Les principals espècies utilitzades en aquests experiments són el llevat *Saccharomyces cerevisiae*, el cuc nemàtode *Caenorhabditis elegans*, la mosca del vinagre *Drosophila melanogaster* i el ratolí domèstic, *Mus musculus*. Com es pot veure, tots ells, excepte el ratolí, prou allunyats, en termes evolutius, de la nostra espècie. Fins a quin punt és útil estudiar el procés d'envelliment en aquestes espècies per entendre el que ens succeeix a nosaltres? La clau per a l'aplicació d'organismes model en l'estudi de processos biològics de l'espècie humana és que tant el procés com el o els organismes en què s'estudia compartescen tant les manifestacions orgàniques i fisiològiques com els determinants bioquímics i genètics que permeten la correcta extensió de les conclusions obtingudes amb l'estudi dels models a la nostra espècie. La qüestió, per tant, es pot replantejar en els termes següents: quins dels processos que caracteritzen l'envelliment i els seus determinants genètics i moleculars compar-

teixen tots els éssers vius o, almenys, els organismes model i la nostra espècie? Són la universalitat de la deterioració física i el declivi en la capacitat reproductiva producte dels mateixos processos en el cuc, en el ratolí i en l'home? Si no ho són totes, quines manifestacions de la senescència compartim amb altres espècies? L'estudi de caràcters homòlegs, aquells que són compartits per dues espècies perquè provenen d'un ancestre comú d'aquests, pot ser tremendament enrevessat quan les característiques a

analitzar són tan complexes com la senescència. Aquest, com molts altres camps de la biologia comparativa, està infestat de convergències evolutives, caràcters anàlegs que, com que són molt semblants en les seues manifestacions, suggereixen una descendència comuna que no és tal. Disposar d'una teoria sobre l'evolució d'un caràcter és imprescindible per a entendre'l en totes les manifestacions i, per extensió, per a discriminar quins dels seus components podem estudiar en quins organismes model i quins en altres o no formen part de la nostra his-

tòria evolutiva. Aquesta teoria, naturalment, ha de ser compatible i encaixar en la teoria central de la biologia, la teoria evolutiva, sense que això impedisca el desenvolupament de formulacions teòriques que expliquen l'arrel immediata –les causes pròximes– dels mateixos processos. Veurem així que, lluny d'entrar en conflicte, les teories fisiològiques i evolutives de l'envelliment són complementàries i, conjuntament, ens ofereixen una visió molt més completa que qualsevol d'elles per separat.

«LLUNY D'ENTRAR EN CONFLICTE, LES TEORIES FISIOLÒGIQUES I EVOLUTIVES DE L'ENVELLIMENT SÓN COMPLEMENTÀRIES I, CONJUNTAMENT, ENS OFEREIXEN UNA VISIÓ MOLT MÉS COMPLETA QUE QUALSEVOL D'ELLES PER SEPARAT»

F. G. C.



de la vida. Per això no pot explicar adequadament l'extrema debilitat d'individus longeus que no sofreixen els efectes de la malaltia, la prelació o la competència en el laboratori.

Tant Haldane com Medawar van proposar en la dècada dels quaranta del segle passat que l'envelliment sorgeix com a conseqüència de l'extensió d'al·lels en loci modificadors que posposen l'edat de començament de greus malalties generades per altres gens. La teoria sosté que, pel fet que els efectes que s'expressen tard en la vida també tenen un menor impacte en l'eficàcia biològica, els loci modificadors que posposen els efectes deleteris actuen com un escut protector dels efectes mutacionals. Aquest mecanisme presenta alguns problemes teòrics, com ara que la selecció sobre aquests loci modificadors ha de ser molt dèbil perquè pugua retardar l'edat d'inici de les malalties genètiques, però és possible comprovar-la experimentalment en els dos organismes més adequats per al seu contrast, nosaltres mateixos i les mosques *Drosophila*. Si la teoria és correcta, esperaríem trobar un gran nombre de trastorns genètics associats amb l'envelliment i manca d'aquests trastorns expressats en edats primerenques. Cal assenyalar que les malalties genètiques en qüestió han de ser d'etiologia genètica i específiques de l'edat, no simplement malalties associades amb l'envelliment. L'evidència de què disposem no sembla abonar aquesta teoria, perquè són abundants les malalties genètiques que s'inicien de manera congènita o en edats primerenques, com la fenilcetonúria, l'hemofília, la síndrome de Tay-Sachs, i tantes altres, mentre que escassegen les que s'inicien tard en la vida, com la malaltia de Huntington o l'hemocromatosi idiopàtica. En resum, el retard en les malalties genètiques no sembla haver tingut importància en l'evolució de la senescència.

El tercer dels mecanismes d'aquest grup, l'acumulació de mutacions, també va ser suggerit per Medawar ja el 1952. Com que la intensitat amb què actua la selecció disminueix amb l'edat, la seua capacitat d'eliminar mutacions amb efectes negatius es veu cada vegada més limitada. D'aquesta forma, la senescència sorgiria com a resultat de l'acumulació de mutacions deletèries amb efectes exclusivament tar-

dans, sempre que es mantinguen les característiques normals en les etapes primerenques en què la selecció natural és més efectiva. Les etapes més tardanes de la vida dels organismes actuarien com autèntics "poals de fem", en què s'acumulen els al·lels amb efecte deleteri. És important destacar que aquest mecanisme ha de distingir-se de la deterioració mutacional progressiva que es produeix en la línia somàtica, com a conseqüència de l'acumulació de mutacions no reparades al llarg de la vida d'un organisme. En aquest cas, el mecanisme es basa en les mutacions que són transmissibles d'una generació a la següent, i que per tant apareixen en la línia germinal, i el principal efecte de la qual es produeix en les edats més avançades, per la qual cosa la selecció natural no és efectiva en la seua eliminació. De nou tenim una situació perfecta-

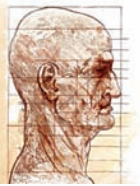
ment plausible en teoria que es pot sotmetre a l'escrutini experimental, si bé els dissenys i les interpretacions dels resultats han de ser extremadament acurats per a eludir les dificultats que planteja l'estudi en el laboratori d'organismes transferits des de la naturalesa. No obstant això, hi ha diversos experiments, novament amb *Drosophila*, que abonen aquesta teoria, en especial aquells que es basen en la selecció de caràcters relacionats amb un retard de la senescència i que analitzen el comportament de les poblacions en caràcters d'acció primerenca una vegada cessa la pressió de la selecció.

Altres dissenys alternatius ofereixen resultats contradictoris, però, en general, hi ha un relatiu consens a considerar que l'acumulació de mutacions ofereix un mecanisme vàlid per a la teoria evolutiva de la senescència.

En conjunt, la millor evidència sobre els mecanismes genètics implicats per la teoria evolutiva de la senescència prové de distints experiments amb *Drosophila*, encara que hi ha alguns indicadors positius addicionals en altres espècies. Tant la pleiotropia antagonista com l'acció gènica específica de l'edat, en concret l'acumulació de mutacions, poden explicar l'evolució de la senescència, però no disposem encara d'una avaluació sobre la seua importància relativa ni en el conjunt de l'evolució ni sobre espècies concretes.

A falta de validació experimental directa, excepte en els casos adés mencionats, la teoria evolutiva de la

**«L'EVOLUCIÓ DE
L'ENVELLIMENT CAL
TROBAR-LA EN LA
DISMINUCIÓ PROGRESSIVA
AMB L'EDAT DE L'EFICÀCIA DE
LA SELECCIÓ NATURAL EN
AQUELLS ORGANISMES QUE
TENEN REPRODUCCIÓ
SEXUAL I EN QUÈ HI HA UNA
CLARA DIFERENCIACIÓ ENTRE
SOMA I GERMOPLASMA»**



senescència pot rebre (o restar) suports per mitjà de l'aplicació del mètode comparatiu. En concret, és possible aplicar aquesta metodologia tant per explicar els patrons de senescència comparant unes espècies amb altres com per contrastar aquests patrons. Aquests estudis permeten, per exemple, verificar una predicció crítica de la teoria evolutiva de la senescència, derivada de la diferenciació entre soma i germoplasma: aquelles espècies en què la línia somàtica i la línia germinal no estan clarament diferenciades no presentaran els patrons característics de l'envelliment. La teoria considera l'envelliment com una característica que ha evolucionat amb el soma i que no es presenta en la seua absència. Aquesta és una predicció fàcilment comprovable i, de fet, és una de les prediccions més fortes en biologia evolutiva. No obstant això, hi ha alguns organismes en què la separació entre soma i germoplasma no està ben definida i aquesta ambigüitat comporta dificultats afegides. Una altra font de problemes per a contrastar aquesta predicció consisteix en la diferenciació entre senescència i declivi de l'eficàcia per causes extrínseques, o intrínseques però diferents a les pròpies d'aquella (per exemple, l'acumulació de mutacions somàtiques) quan s'estudien poblacions naturals. Per a evitar-los, és necessari detectar l'envelliment com una deterioració progressiva en els components de l'eficàcia biològica específics de l'edat. Finalment, és necessari considerar la complicació dels cicles de vida que impliquen alternança entre reproducció sexual i asexual, especialment en aquells casos en què hi ha certa flexibilitat en el nombre de generacions que transcorren amb l'una i l'altra. Si no s'arriben a donar les condicions perquè un organisme entre en la fase sexual del seu cicle reproductiu, pot observar-se una disminució progressiva del seu vigor, sense que açò pugui interpretar-se com un cas de senescència, sinó de falta de reproducció.

Amb totes aquestes consideracions en ment, l'evidència disponible, des de vertebrats a protozoos, passant per plantes i invertebrats, és prou clara: no hi ha casos en la literatura comparativa que refuten amb claredat la teoria evolutiva de l'envelliment. A banda de la predicció forta mencionada adés, la teoria evolutiva proporciona altres prediccions de menor rang susceptibles de comprovació per mètodes comparatius. Entre les més rellevants es troben els següents corol·laris de la teoria plantejats per Williams (1957):

1. Les baixes (altes) taxes de mortalitat adulta haurien d'estar associades amb baixes (altes) taxes d'envelliment.

2. L'envelliment ha de ser més ràpid en aquells organismes que no augmenten substancialment la

fecunditat després de la maduresa que en aquells que sí que presenten aquest increment.

3. Sempre que hi haja diferències entre els sexes, el sexe amb major taxa de mortalitat i menor taxa d'augment de la fecunditat hauria d'experimentar un envelliment més ràpid.

4. La reproducció primerenca s'ha de correlacionar amb un envelliment primerenc i, recíprocament, els organismes més longeus han de presentar taxes de reproducció primerenca més baixes.

Aquest últim corol·lari es deriva del mecanisme de pleiotropia antagonista exposat adés i no de la teoria general evolutiva de l'envelliment.

Què ens diu l'evidència experimental disponible? En general, les dades abonen les quatre prediccions anteriors, però es presenten excepcions que encara no han estat acomodades en el marc teòric.

La teoria evolutiva ofereix per a l'envelliment una explicació raonable, ben integrada en el seu marc teòric i amb suficients evidències empíriques. S'hi estableix que l'evolució de l'envelliment cal trobar-la en la disminució progressiva amb l'edat de l'eficàcia de la selecció natural en aquells organismes que tenen reproducció sexual i en què hi ha una clara diferenciació entre soma i germoplasma. En aquest marc general, la teoria exposada no té rival en l'actualitat, però, a mesura que descendim en els nivells explicatius i busquem mecanismes que li permeten actuar efectivament, el que trobem és una pluralitat d'alternatives, amb nivells variables de plausibilitat i validació experimental, cap de les quals aconsegueix, en el seu nivell, explicar de forma necessària i suficient per si sola la varietat de processos fisiològics i evolutius implicats en l'envelliment. Per tant, hem d'acceptar que la pluralitat de mecanismes proposats també ha de correspondre, en una mesura encara per determinar, amb una varietat de causes operatives, sempre que no entren en col·lisió les unes amb les altres ni, per descomptat, amb la teoria general plantejada. Aquesta pluralitat de mecanismes és una font constant de controvèrsia, però també d'estímul per a la investigació. ☺

BIBLIOGRAFIA

- BELL, G. (1988): *Sex and Death in Protozoa. The History of an Obsession*, Cambridge Univ. Press.
 CHARLESWORTH, B. (1980): *Evolution in Age-Structured Populations*, Cambridge Univ. Press.
 ROSE, M. R. (1991): *Evolutionary Biology of Aging*, Oxford Univ. Press.
 WILLIAMS, G. C. (1957): "Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence", *Evolution*, 11: 398-411.

Fernando González Candelas. Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva i Departament de Genètica, Universitat de València.

ANCIÀ FRÀGIL: LA VULNERABILITAT I L'ENVELLIMENT

Juan Antonio Avellana Zaragoza

FRAILTY AND OLD AGE. THE AGING POPULATION HAS BROUGHT WITH IT ILLNESSES AND DISABILITIES ASSOCIATED WITH OLD AGE. CONSEQUENTLY, TWO BRANCHES OF SCIENCE HAVE ARISEN: GERONTOLOGY AND GERIATRICS, BOTH CONVERGING IN THE STUDY OF FUNCTIONAL DETERIORATION, COMING TOGETHER AT THE POINT WHERE LIFE EXPECTANCY AND QUALITY OF LIFE JOIN. THE SOONER WE DETECT THE RISK OF LOSING FUNCTIONALITY, THE MORE EFFECTIVE THE INTERVENTION WILL BE. THUS THE CONCEPT OF FRAILTY AND OLD AGE APPEARS: A COMBINATION OF DEFICIENCIES OR CONDITIONS THAT INCREASE WITH AGE AND CONTRIBUTE TO MAKING THE AGED PERSON MORE VULNERABLE TO CHANGES IN THEIR ENVIRONMENT AND TO STRESS. THIS IS A RECENT CONCEPT, WHICH FIRST APPEARED IN 1985, BUT IT WAS NOT UNTIL THE END OF THE NINETIES THAT RENOWNED PUBLICATIONS BEGAN TO APPEAR TRYING TO DEFINE FRAILTY, HOW TO DETECT, QUANTIFY AND ANTICIPATE IT. THIS IS STILL AN UNFINISHED WORK IN THE FIELD OF GERIATRICS.

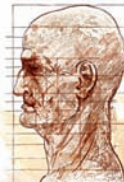
L'interès de l'ésser humà per l'estudi dels canvis dependents de l'edat per tal d'identificar mesures que possibiliten el benestar i l'extensió de la vida és una constant històrica. No obstant això, no s'aconsegueix prolongar el període vital fins al segle XIX, quan l'home descobreix vies per a atenuar l'efecte de processos morbosos que comprometen la supervivència. Com a conseqüència comencen a emergir les malalties i manifestacions clíniques derivades dels processos associats a l'edat i sorgeix la necessitat de separar el que és malaltia del que és envelliment. Es planteja un nou repte metodològic en la definició de models d'investigació dirigits a delimitar la frontera entre allò que és normal i allò que és anormal, allò fisiològic i allò patològic. Apareixen dues ciències complementàries: la gerontologia, que estudia l'envelliment en condicions biològiques de normalitat, i la geriatria, compromesa amb tots els aspectes relacionats amb la malaltia en la vellesa. Ambdues ciències convergeixen en la idea de distingir entre l'envelliment habitual (*usual ageing*) i l'envelliment reeixit (*successful ageing*), modificant ambdues el seu enfo-

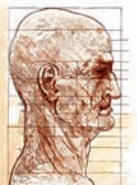
cament cap a la prevenció de la incapacitat i l'estudi de la capacitat funcional, nexa entre l'expectativa de vida i la qualitat de vida.

Actualment l'expectativa de vida d'una persona que ha fet els 65 anys, als països occidentals, és de prop de quinze anys en els homes i de vint per a les dones, dels quals, quatre en els homes i set en les dones es caracteritzen per una restricció en el nivell d'activitat, restricció relacionada, en la meitat dels casos, amb alguna discapacitat. A Espanya, el 70% dels majors de 65 anys està funcionalment bé i només el 10% presenta deteriorament funcional (definit com la incapacitat de cuidar-se d'un mateix), que és la primera causa d'institucionalització i d'ús desproporcionat dels serveis sanitaris per part de la població anciana.

Històricament, en la geriatria, ha existit certa confusió a l'hora de definir i quantificar el que és la seua raó de ser: l'atenció mèdica d'una etapa vital caracteritzada per una reducció multisistèmica de la capacitat fisiològica d'un individu, amb la finalitat de posposar la seua principal conseqüència: la pèrdua d'autonomia i de qualitat de vida.

**«LA FRAGILITAT BIOLÒGICA
ASSENYALA UNA MENOR
ADAPTABILITAT ALS CANVIS
QUE SE SUCCEEIXEN
EN L'AMBIENT INTERN
I EXTERN»**





© Lourdes Sogas

A Espanya, el 70% dels majors de 65 anys està funcionalment bé i només el 10% presenta deteriorament funcional.

Els primers treballs adreçats a detectar de manera precoç el deteriorament utilitzaven termes com “ancià vulnerable” o “ancià de risc”. Posteriorment es va implantar el terme d’“ancià fràgil”. Actualment s’estima que el 10-25% dels majors de 65 anys són fràgils i que aquesta proporció va en augment. En el *Llibre blanc de la salut en la vellesa de l’Associació Americana de Metges (AMA) (AMA white paper in elderly health)* el 46% dels majors de 85 anys que viuen en la comunitat compleixen criteris de fragilitat.

■ CONCEPTE D’ANCIÀ FRÀGIL

En essència, fragilitat és sinònim d’instabilitat, i designa la major probabilitat o risc d’un element de perdre la seua condició, i per tant, de canviar d’estat. En l’ésser humà, la fragilitat biològica tradueix, d’acord amb el segon principi de la termodinàmica, la progressiva disminució de rendiment en la transfor-

mació d’energia. Quan aquest rendiment es fa nul es produeix la mort, moment en què l’ésser viu ja no transforma energia, sinó que és transformat. La fragilitat biològica assenyalava una menor adaptabilitat als canvis que se succeeixen en l’ambient intern i extern. Inicialment només s’observa sota circumstàncies d’intens estrès, per a manifestar-se posteriorment davant mínimes lesions. És per això que la fragilitat biològica ha de ser jutjada com un *continuum* entre l’autonomia, generalment representada per la maduresa, i la premort.

És un concepte relativament nou, ja que és al final dels anys vuitanta quan comença a aparèixer en la literatura especialitzada i a finals dels noranta és un dels temes que més atenció i nombre d’estudis suscita, quasi tots relacionats amb la seua definició o el seu mesurament. No obstant això, l’existència de múltiples reflexions sobre la seua naturalesa i els factors que poden influir-hi ha generat confusió, perquè s’ha



L'exercici millora la capacitat musculoesquelètica i aeròbica de l'individu i ajuda a prevenir la fragilitat.

aplicat de manera indiscriminada com a sinònim de: deteriorament funcional i pèrdua de mobilitat; alteració de l'estat mental; mal estat de salut amb malalties agudes o cròniques; dependència i necessitat d'institucionalització; individus molt vells; etc.

Inicialment, Brocklehurst, el 1985, descriu la fragilitat com l'existència d'un equilibri entre múltiples factors positius i negatius, tant mèdics com psicològics i socials, que fan que l'individu mantinga la seua independència. La fragilitat apareix davant la ruptura d'aquest equilibri i llavors augmenta el risc d'institucionalització i de mort. Diversos autors modifiquen aquesta teoria, però sempre se n'emfatitza el caràcter social i és considerat fràgil aquell ancià amb risc d'institucionalització. Els estudis s'adrecen a la detecció precoç de discapacitat i dependència funcional que després exigisca atenció a llarg termini.

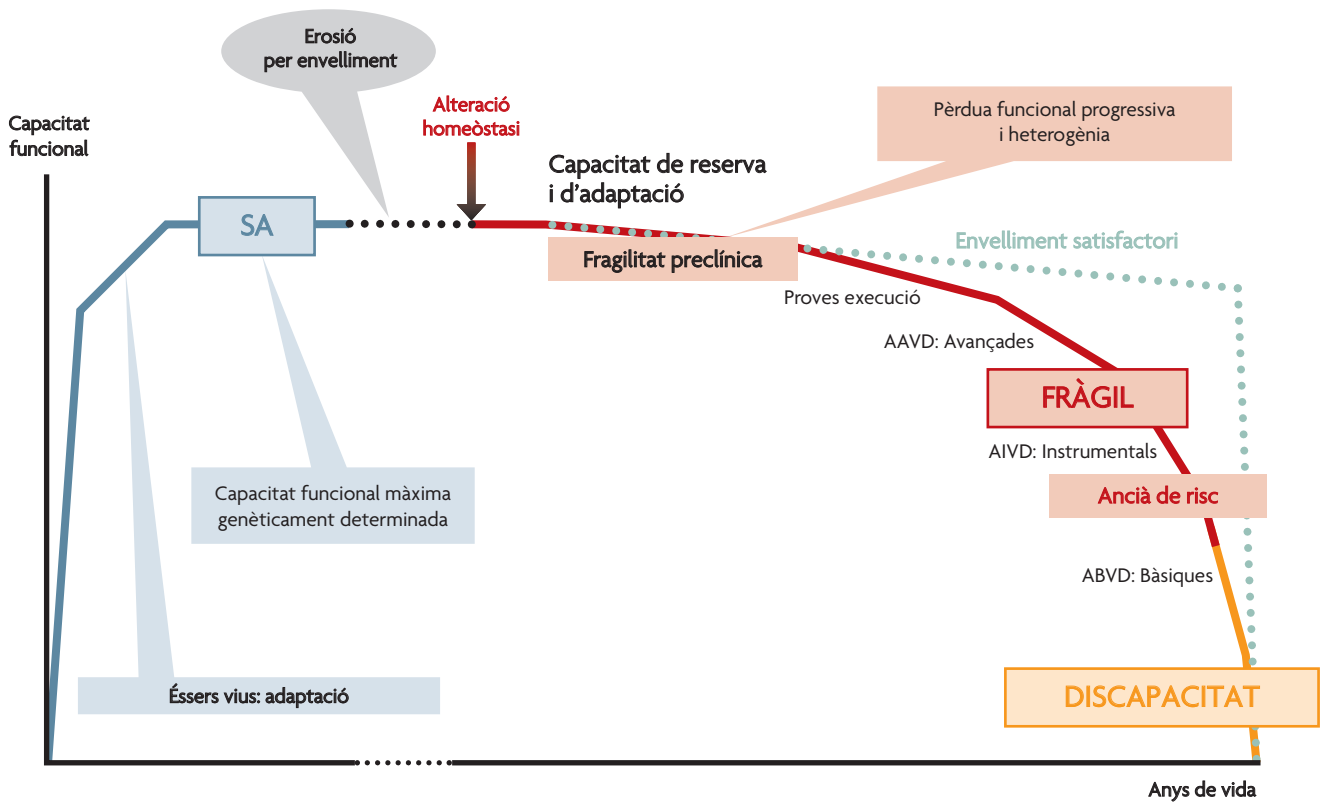
L'any 1992 Buchner i Wagner defineixen la fragilitat com aquella situació inestable resultant de la

reducció en la capacitat de reserva que fa augmentar el risc d'incapacitat i mort davant un estrès extern menor, per impossibilitat per a mantenir l'homeòstasi. Aquest model preveu una etapa prèvia en què encara no hi ha pèrdua d'activitats de la vida diària i els dèficits que hi haja es poden compensar per estratègies alternatives. No hi ha discapacitat, i suposa que l'ancià fràgil està més prop del sa i advoca per una detecció més precoç de la fragilitat.

Apareixen més tard teories integradores que entenen la fragilitat des d'un punt de vista dinàmic, ja que hi haurà individus en estadis precoços subclínic, amb alteracions fisiològiques mínimes, difícils de detectar, i d'altres amb major afectació i més fàcils d'identificar.

Arribar a comprendre els mecanismes que produeixen la fragilitat i el deteriorament funcional i com evitar-lo o retardar-lo no sols podria estabilitzar els costos sanitaris que aquest provoca, sinó una cosa





Envelliment habitual: Naixem dependents, aconseguim la capacitat funcional màxima i l'erosió per l'envelliment altera l'homeòstasi del medi intern, disminueix la capacitat de reserva i d'adaptació a l'estrés i augmenta la vulnerabilitat davant factors externs, i perdem capacitats (proves d'execució: menys força, velocitat, agilitat mental...). Posteriorment es perden les activitats avançades (AAVD) no s'acudeix a reunions socials, deixen de viatjar, disminueixen les aficions, etc. Progressa el deteriorament i es perden activitats de menor complexitat –activitats instrumentals de la vida diària (AIVD): anar a la compra, utilitzar el telèfon, manejar els diners, controlar la medicació, posar la llavadora, guisar, etc.–. Finalment es perden les activitats bàsiques de la vida diària (ABVD): d'autoatenció (banyar-se, endreçar-se, anar a l'excusat, vestir-se, menjar), mobilitat (caminar, pujar escales) i continències (urinària, fecal). Les pèrdues de les AIVD i les ABVD són pronòstics de morbiditat i mortalitat.

més important: podria millorar la qualitat de vida dels ancians mantenint-ne l'autonomia.

■ VALORACIÓ DE L'ANCIÀ FRÀGIL

Per a la detecció i avaluació de l'ancià fràgil es proposen actualment mesures de la funció, amb l'ànim de trobar un llindar a partir del qual anticipar, predir i graduar fiablement el risc de discapacitat, identificant els individus d'alt risc i les possibles accions que retarden l'aparició de fragilitat. Fins al moment actual, la fragilitat ha estat avaluada de diferents formes a mesura que se n'ha anat modificant el concepte:

1. Clàssicament, mitjançant la valoració geriàtrica integral, s'han detectat problemes físics, psíquics, cognitius, sensorials o socials que podrien col·locar

«ARRIBAR A COMPRENDRE
ELS MECANISMES QUE
PRODUEIXEN LA FRAGILITAT
I EL DETERIORAMENT
FUNCIONAL I COM EVITAR-LO
O RETARDAR-LO PODRIA
MILLORAR LA QUALITAT
DE VIDA DELS ANCIANS
MANTENINT-NE L'AUTONOMIA»

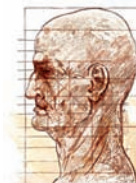
l'ancià en una situació d'instabilitat que el predisposaria a l'aparició de discapacitats.

2. Posteriorment alguns autors van utilitzar com a marcador evident de fragilitat l'aparició de síndromes geriàtriques (caigudes, incontinència, deteriorament cognitiu, etc.). S'han objectivat factors de risc comú per a certes síndromes geriàtriques, la qual cosa ha fet plantejar la possibilitat que siguin distintes manifestacions d'una mateixa entitat

subjacent, la fragilitat.

3. En tercer lloc, la forma més utilitzada per a reconèixer la fragilitat ha estat mitjançant la detecció de dependència funcional, utilitzant escales d'activitats bàsiques, instrumentals i avançades de la vida diària.

4. S'estan realitzant estudis adreçats a monitoritzar



la capacitat de reserva biològica, en un intent de detectar la fragilitat en una situació preclínica. És el que s'ha descrit com a proves d'execució: força en extremitats, habilitat manual, avaluació de la marxa i equilibri, resistència a l'exercici o avaluació nutricional i altres tècniques més costoses que també s'han demostrat útils en la investigació, com ara la mesura de l'activitat cerebral mitjançant PET (tomografia d'emissió de positrons) o SPECT (tomografia de fotó únic), de la densitat òssia o del consum màxim d'oxigen. Encara que les respostes definitives possiblement encara no han arribat, sembla que hi ha cinc pilars bàsics sobre els quals es basa la capacitat de reserva i interacció amb l'ambient que envolta l'ancià, i que per tant la seua alteració predisposa a la fragilitat: funció musculoesquelètica, capacitat aeròbica, funció cognitiva i neurològica, reserva nutricional i capacitat visual. Tots cinc tenen en comú que disminueixen amb l'envelliment i la malaltia, són predictores de pèrdua funcional i mort, i poden ser modificats en alguna mesura per programes d'intervenció. Sobre ells actuaran factors sumatoris com l'envelliment, processos crònics, l'aparició de malalties agudes, o l'hospitalització (en diversos estudis longitudinals s'ha mostrat com el factor més important: una de cada tres persones majors de 65 anys es deteriora després d'un ingrés hospitalari). No podem oblidar les situacions de risc des del punt de vista social.

5. Prèviament a la pèrdua de la capacitat de reserva, l'erosió per l'envelliment fa que s'altere l'homeòstasi del medi intern. Hi ha evidències indirectes *in vitro* i *in vivo* que apunten que durant la fase post-madurativa es produeix un increment exponencial de la intensitat de la lesió i un declivi de la capacitat de reparació, sense seguir un patró establert. En l'actualitat comença a guanyar importància l'existència de biomarcadors de fragilitat i deteriorament funcional en humans i s'ha demostrat relació entre l'estrès oxidatiu i el deteriorament funcional a nivell experimental i en ancians.

També s'han desenvolupat instruments per a detectar la fragilitat en distints àmbits: investigació (test d'equilibri de Guralnik, *get up and go* cronometratge, prova d'esforç submàxima, etc.), hospitalització (HARP, Yale-New Haven) i atenció primària (qüestionari de Barber, Moore, etc).

■ PREVENCIÓ DE LA FRAGILITAT

La prevenció ha d'anar adreçada a mantenir la capacitat de reserva i per tant a: augmentar l'activitat física (l'exercici millora la capacitat musculoesquelètica i aeròbica de l'individu i hi ha una alta incidència de sedentarisme entre els ancians); rehabilitació en aquells ancians fràgils; pràctica de dietes completes i equilibrades; tractament eficaç dels problemes sensorials (visuals i auditius); diagnòstic i tractament precoç del deteriorament cognitiu; i altres intervencions per a la prevenció de malalties com poden ser les campanyes de vacunació, el control dels factors de risc vascular o l'eliminació d'hàbits tòxics.

Però per a tot això és fonamental que els professionals que presten atenció a l'ancià incloguen en el dia a dia l'avaluació de la fragilitat, per a poder identificar tots aquells ancians de risc. Ⓞ

«UNA DE CADA TRES PERSONES MAJORS DE 65 ANYS ES DETERIORA DESPRÉS D'UN INGRÉS HOSPITALARI»

BIBLIOGRAFIA

- AVELLANA, J. A.; A. LLORET; F. SERRANO i altres. (2004): "Edad, deterioro funcional y estrés oxidativo", *1ª Reunión Nacional SEMEG (València, 21-23 abril 2004). Actualizaciones en Neurología, Neurociencias y Envejecimiento*, 2: 164-165.
- BAZTÁN, J. J.; C. VALERO; P. REGALADO; E. CARRILLO (1997): "Evaluación de la fragilidad en el anciano", *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 32: 26-34.
- BUCHNER, D. M.; E. H. WAGNER (1992): "Preventing frail health", *Clin. Geriatr. Med.*, 8: 1-17.
- CAMPBELL, A. J.; D. M. BUCHNER (1997): "Unstable disability and the fluctuations of frailty", *Age and Aging*, 26: 315-318.
- FRIED, L.; J. WALSTON (1999): "Frailty and failure to thrive", dins HAZZARD, W. R.; J. P. BLASS; W. H. ETTINGER; J. B. HALTER; J. G. OUSLANDER (eds.): *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, Nova York, Mc Graw-Hill, 1.387-1.403.
- HAMERMAN, D. (1999): "Toward an understanding of frailty", *Ann. Intern. Med.*, 130: 945-950.
- INE (2000): *Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud 1999*, Madrid.
- LEEUWENBURGH, C.; S. LEICHTWEIS i altres (1998): "Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems", *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 864: 102-117.
- PÉREZ MARTÍN, A.; J. A. AVELLANA (2001): "La atención sanitaria al anciano con enfermedad aguda en riesgo de incapacidad", dins RODRÍGUEZ MAÑAS, L.; J. J. SOLAN (eds.): *Bases de la atención sanitaria al anciano*, Madrid, SEMEG: 125-144.
- ROCKWOOD, K. i altres (1994): "Frailty in elderly people: an evolving concept", *Can. Med. Assoc. J.*, 150: 489-95.
- SOHAL, R. S.; R. WEINDRUCH (1996): "Oxidative stress, caloric restriction and aging", *Science*, 273: 59-63.
- SPROTT, R. L.; E. L. SCHNEIDER (1985): *Biomarkers of aging. Drug-nutrient Interactions*, 4: 43-52.

Juan Antonio Avellana Zaragoza. Geriatre, coordinador de la Unitat de Geriatria de l'Hospital de la Ribera (Alzira).



© Miguel Lorenzo

QUÍMICA PER A LA VIDA, ENVELLIMENT I ÚS DE MEDICAMENTS

Francisco J. Morales-Olivas i Luis Estañ

AGING AND MEDICINE. AGING INCREASES THE DEMAND ON HEALTH SERVICES AND MEDICINE CONSUMPTION. FIFTY PER CENT OF MEDICINES ARE CONSUMED BY PEOPLE OVER 65, ESPECIALLY THOSE INDICATED FOR ILLNESSES RELATED TO CARDIOVASCULAR, DIGESTIVE AND METABOLIC FUNCTIONS AND THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM, WITH AN AVERAGE OF MORE THAN THREE MEDICINES PER PATIENT, AND WITH WOMEN AS MAIN CONSUMERS. NOWADAYS, ANTIOXIDANTS ARE USED TO TRY TO DELAY AGING, THOUGH THEIR EFFECTIVENESS IS NOT CLEARLY PROVEN AND SECONDARY EFFECTS HAVE NOT BEEN RULED OUT. ON THE OTHER HAND, AGEING PRODUCES PHYSIOLOGICAL CHANGES THAT MODIFY ORGAN AND SYSTEM FUNCTIONING AND WITH IT THE RESPONSE TO MEDICATION, MAKING IT NECESSARY TO MODIFY DOSAGE. ADVANCED AGE CAN ALSO MAKE IT DIFFICULT TO ADMINISTER CERTAIN MEDICINES, WHICH OFTEN HINDERS THERAPY. FOR ALL THESE REASONS IT IS OF UTMOST IMPORTANCE TO STUDY THE PROBLEMS RELATED TO MEDICINE AND AGE, IN ORDER TO IMPROVE ITS USE.

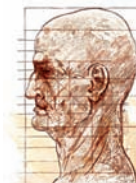
L'envelliment poblacional, és a dir, que el grup de persones majors de 65 anys en una població siga cada vegada més nombrós, és un dels grans èxits de la humanitat, però alhora, afrontar les necessitats d'aquest grup s'ha convertit en un dels grans reptes de les societats desenvolupades. Mentre que als països en desenvolupament els principals problemes de salut són les malalties infeccioses, la desnutrició i la mortalitat infantil, als països desenvolupats hem d'atendre els problemes relacionats amb una expectativa de vida cada vegada major, com l'increment de la freqüència de les discapacitats i de les malalties cròniques i les seues conseqüències, no sols sanitàries sinó també socials.

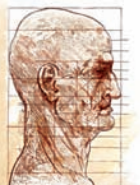
Se sol afirmar que l'envelliment incrementa la demanda de serveis sanitaris i el consum de medicaments, tendència que té repercussions econòmiques que, segons els més pessimistes, no podran ser ateses en un futur immediat. Alguns estudis han posat de manifest que aquest increment del consum de recursos sanitaris es relaciona més

amb una atenció sanitària cada vegada més intensa en aquest grup d'edat, amb el desenvolupament de noves tecnologies mèdiques i amb el major cost dels nous tractaments. Més encara, el cost final de l'atenció als majors hauria de calcular-se tenint en compte el valor d'una major qualitat de vida i de períodes més llargs lliures de malaltia.

Als països desenvolupats, el cost dels medicaments suposa un percentatge creixent de la despesa sanitària i lògicament les persones de major edat són les que consumeixen més medicaments, d'una banda perquè és freqüent que patescen diverses malalties simultàniament i d'una altra, perquè hi ha una tendència a solucionar tots els problemes amb medicaments deixant de costat altres procediments com ara la modificació dels hàbits de vida o les terapèutiques no farmacològiques que a vegades poden contribuir a la salut més que els medicaments, entre altres raons perquè presenten menys riscos. En la nostra societat el medicament s'ha convertit en un bé de consum i alguns pensen que tot ha de tractar-se

**«HI HA UNA TENDÈNCIA
A SOLUCIONAR TOTS ELS
PROBLEMES AMB MEDICAMENTS
DEIXANT DE COSTAT ALTRES
PROCEDIMENTS QUE A VEGADES
PODEN CONTRIBUIR A LA SALUT
MÉS QUE ELS MEDICAMENTS»**





amb medicaments, fins i tot les manifestacions normals de l'envelliment (quadre 1).

Des de fa més d'una dècada ha aparegut un nou tipus de fàrmacs, els anomenats fàrmacs de l'estil de vida (*life-style drugs*), dirigits al tractament de problemes que fa poc de temps no eren considerats malalties i per tant no es tractaven: la timidesa, la calvícia, la menopausa i l'envelliment solen aparèixer entre les situacions a què es dirigeixen aquests fàrmacs. En una enquesta sobre entitats que no han de considerar-se malaltia i per tant no requereixen tractament farmacològic realitzada pel *British Medical Journal* el 2002, l'envelliment apareixia en primer lloc.

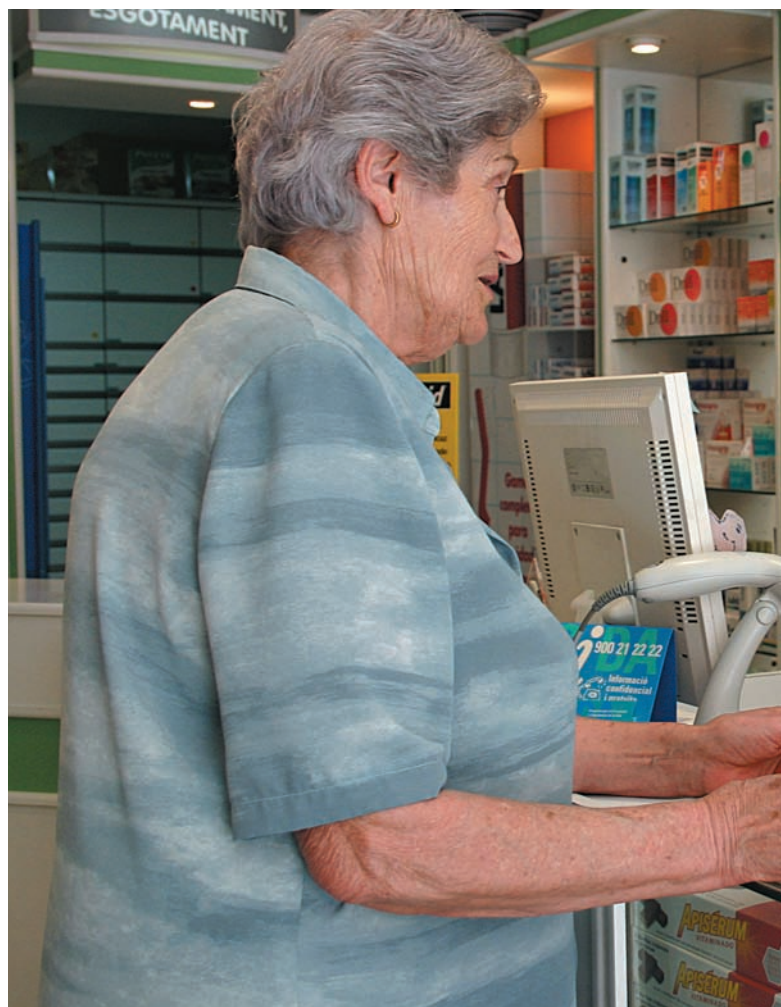
Quadre 1. Relació entre medicaments i envelliment.

<p>Des d'un punt de vista poblacional</p>	<p>Conseqüències de la major utilització de medicaments respecte a altres grups d'edat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Increment del cost econòmic - Increment del risc de patir efectes indesitjables, hospitalitzacions o de morir per l'ús correcte o no dels medicaments.
<p>Des d'una perspectiva biològica</p>	<p>Existència o no de fàrmacs que poden alentir el procés biològic de l'envelliment</p> <p>Particularitats del tractament farmacològic dels vells:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Per patir malalties específiques - Per les modificacions de l'organisme com a conseqüència de l'edat avançada.

■ EL CONSUM DE MEDICAMENTS EN ELS ANCIANS

Aquest és un dels aspectes millor estudiats. Es considera que entre un 25 i un 50% dels medicaments consumits en una població estan dirigits als majors de 65 anys, un percentatge que es relaciona amb la freqüència de malalties cròniques, que poden afectar fins a un 80% de les persones d'aquesta edat. Els fàrmacs més utilitzats es destinen al tractament de malalties cardiovasculars, del sistema nerviós central, de l'aparell locomotor, del sistema digestiu i del metabolisme.

Segons diferents estudis, un 75% dels majors de 65 anys consumeixen una mitjana de més de tres medicaments de forma simultània, i això pot afavorir els errors en l'administració i les reaccions adverses degudes a la interacció entre fàrmacs. A més, alguns dels fàrmacs que es consumeixen no han estat prescrits per professionals sanitaris sinó que és el pacient mateix qui decideix prendre'ls; és el que coneixem com a automedicació i afecta aproximadament el 20% dels medicaments usats. El risc d'aquesta pràctica és



Entre un 25 i un 50% dels medicaments consumits en una població van dirigits als majors de 65 anys

gran a qualsevol edat, però es fa més evident en els ancians. En l'automedicació també s'ha d'incloure la utilització d'herbes medicinals i altres productes naturals, que encara que solen considerar-se innocus, no estan exempts de produir efectes indesitjables o de modificar la resposta a altres medicaments (quadre 2).

Les dones prenen més medicaments que els homes, i això es relaciona amb una major utilització de recursos sanitaris motivada perquè les dones pateixen més problemes de salut que els homes de la mateixa edat. Quan es quantifica de manera global el consum, també hi predominen les dones perquè aquestes solen viure més que els homes i per tant representen major percentatge de població.

Quadre 2. Factors que afavoreixen les reaccions adverses en ancians

- Alteracions farmacocinètiques
- Alteracions farmacodinàmiques
- Polifarmàcia i interaccions
- Coexistència de diverses malalties
- Confusió entre efectes adversos i símptomes propis de l'edat



© Lourdes Sogas

■ L'AVALUACIÓ DELS EFECTES DELS MEDICAMENTS

Ha de tenir-se en compte que assistim a un fenomen absolutament nou, mai abans hi havia hagut un percentatge tan elevat de persones d'edat avançada. El 1950 el 6% dels espanyols tenia més de 65 anys, el 1993 era el 13% i l'any 2000 arribava al 17,5%. Per això el tractament farmacològic de les persones d'edat avançada planteja problemes específics que no havien estat abordats fins fa pocs anys i encara avui hi ha pocs estudis sobre terapèutica medicamentosa dels ancians.

La major part de les dades procedeixen d'estudis descriptius sobre tots els medicaments que es prescriuen o quins són aquests, però no solen analitzar la resposta ni la relació cost-benefici. Cada vegada són més freqüents les publicacions sobre efectes indesitjables (reaccions adverses) en persones grans que ens informen de les conseqüències negatives de l'ús de medicaments, no obstant això són escassos els estudis en què es valoren els beneficis que es poden obtenir amb el tractament farmacològic de persones majors de 65 anys. Alguns fàrmacs que s'utilitzen massivament en ancians no han estat avaluats en persones d'edat avançada abans de ser

comercialitzats. L'aspecte més curiós és que això és degut, en part, a raons ètiques, ja que la legislació sobre assajos clínics (estudis de tipus experimental realitzats en humans per a avaluar els efectes dels medicaments) ha intentat protegir els pacients en edats extremes de la vida dels riscos de sotmetre's a l'experimentació. Aquest és un fenomen que es donava també amb els xiquets i els joves de menys de divuit anys i que està sent progressivament resolt mitjançant modificacions legislatives i fins i tot incentius per a la realització d'estudis específics; als Estats Units es pot aconseguir una pròrroga de la patent d'un medicament durant sis mesos si es realitzen assajos clínics en xiquets. En el cas dels ancians, només en l'última dècada han començat a realitzar-se estudis que inclouen exclusivament persones de més de setanta anys.

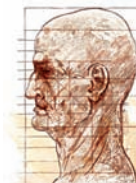
■ FÀRMACS QUE FRENEN L'ENVELLIMENT

Els humans hem intentat retardar l'envelliment des de l'inici dels temps i sempre s'han cercat substàncies que pogueren contribuir a aconseguir-ho. En l'antiguitat es va fer fonamentalment amb productes procedents del regne animal, i aquesta pràctica va continuar, en els inicis de la terapèutica científica, amb l'ús d'extractes de glàndules i, més recentment, amb hormones obtingudes per biotecnologia, com ara l'hormona del creixement. Cap d'aquests procediments ha demostrat cap efecte positiu.

Avui s'intenta retardar l'envelliment mitjançant productes antioxidants, un mètode que es basa en el fet contrastat que la producció de radicals lliures, amb efecte oxidant, és una de les causes d'envelliment biològic. Han estat assajats, entre altres, la vitamina E, la vitamina C, la melatonina, alguns aminoàcids, els bioflavonoides i els estrògens. Hi ha experiments en animals que apunten a la utilitat d'aquests compostos, però fins al moment no ha estat possible demostrar, mitjançant assajos clínics, efectes clars en humans, a pesar d'això el consum d'algunes d'aquestes substàncies és freqüent i la seua venda, fins i tot a través d'Internet, mou grans sumes de diners cada any. Ha d'assenyalar-se que el fet que no produeixen efectes beneficiosos no significa que no puguin danyar i que el seu ús no està exempt de riscos, sobretot perquè la major part de les vegades es fa com a automedicació.

■ PECULIARITATS DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC EN LES PERSONES GRANS

L'envelliment biològic produeix canvis fisiològics que modifiquen el funcionament dels òrgans i sistemes





i, com a conseqüència, la resposta als medicaments. Aquesta modificació es pot explicar, a vegades, per alteracions en els mecanismes d'absorció, metabolisme o excreció; és el que anomenem processos farmacocinètics (quadre 3), i que produeixen increment o disminució de les concentracions del fàrmac en la sang. Però altres vegades el que es modifica és la capacitat de resposta de l'organisme davant fàrmacs concrets. Per exemple, amb l'edat augmenta la sensibilitat als efectes dels hipnòtics, mentre que la resposta a certs fàrmacs per a malalties cardiovasculars és cada vegada menys intensa. Això, ens porta a acceptar que l'envelliment pot modificar els llocs d'acció del fàrmac i la conseqüència més immediata seria que la dosificació de medicaments en les persones grans ha de ser diferent de la de l'adult jove.

Les modificacions de la resposta farmacològica estan molt pitjor estudiades que els canvis en la farmacocinètica i haurien de dissenyar-se estudis per a investigar la influència de l'edat en el mecanisme d'acció dels fàrmacs. El fet que els efectes dels medicaments siguin diferents en les persones grans no sols és important des del punt de vista mèdic, comporta també aspectes socials. Per exemple, que un fàrmac actiu sobre el sistema nerviós pugui produir símptomes incapacitants o afavorir les caigudes té diferents conseqüències en una persona de quaranta anys que en una de setanta. Aquesta és una qüestió que presenta, fins i tot, aspectes ètics particulars.

Quadre 3.- Canvis fisiològics en l'ancià amb influència en els efectes dels fàrmacs

– Disminució de la massa corporal total
– Disminució del contingut d'aigua corporal
– Increment de la proporció de greix corporal
– Disminució de l'albumina plàsmica
– Disminució de flux i grandària hepàtica
– Disminució de la funció renal

La incapacitat pròpia de l'edat pot dificultar l'administració d'algunes formes farmacèutiques: engolir una càpsula o un comprimit de certa grandària pot ser un problema per a una persona gran, sobretot si pateix alguna alteració del seu estat mental; l'ús de solucions o gotes pot facilitar l'administració. També els envasos de medicaments haurien d'adaptar-se a les condicions d'aquest grup de persones que poden tenir certa incapacitat motora; les dificultats per a obrir alguns envasos amb tapa de rosca dels anomenats "anti-nens" o traure un comprimit d'un envàs de plàstic dur poden ser insal-

«L'EDUCACIÓ SANITÀRIA ÉS UN DELS ELEMENTS CLAU PER MILLORAR LA SALUT DE LA POBLACIÓ»

vables; una cosa semblant pot dir-se d'algun comptagotes de disseny futurista. No hi ha dubte que si es tingueren en compte aquestes qüestions es podria facilitar el compliment terapèutic, és a dir que la medicació fóra administrada segons la norma prescrita pel metge, tant pel

que fa a les dosis o l'interval entre elles com a la via d'administració o a la durada del tractament. S'ha de tenir en compte que l'incompliment terapèutic, que segons alguns afecta més del 50% dels pacients tractats, és un greu problema que motiva el fracàs terapèutic.

Com hem comentat, una característica del tractament farmacològic dels ancians és la polifarmàcia, és a dir, el consum simultani de diversos medicaments. Si els majors de 65 anys reben generalment més de tres fàrmacs diaris, fins i tot tenint plenament conservada la capacitat mental pot ser difícil recordar quan cal prendre cada medicament, especialment si això ha de fer-se en diferents moments del dia o si els tractaments són discontinus. Si cal prendre tres medicaments, sempre serà més fàcil prendre els tres tots els dies que prendre'n un diari, un altre en dies alterns i un tercer una vegada la setmana.

D'altra banda, hauríem de reflexionar sobre fins a quin punt la informació sobre medicaments que reben els majors és comprensible per a ells. En aquest sentit, no hem d'oblidar que l'OMS considera que l'educació sanitària és un dels elements clau per millorar la salut de la població.

La investigació dels problemes relacionats amb l'ús de medicaments en els ancians pot millorar l'atenció sanitària per a aquest grup d'edat i a més pot disminuir els costos econòmics i socials derivats d'actuacions inadequades que no sempre es basen en criteris científics. ⊕

RBIBLIOGRAFIA

- BEERS, M. H.; J. G. OUSLANDER (1989): "Risk factors in geriatric drug prescribing: a practical guide to avoiding problems", *Drugs*, 37: 105-12.
- CASADO MARÍN, D. (2000): "Los efectos del envejecimiento demográfico sobre el gasto sanitario: mitos y realidades", *Gac Sanit*, 15: 154-63.
- CROME, P. (2003): "What's different about older people", *Toxicology*, 192: 49-54.
- MANGONI, A. A.; S. H. D. JACKSON (2003): "Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications", *Br J Clin Pharmacol*, 57: 6-14.
- MORALES-OLIVAS, F. J.; L. ESTAÑ (1992): "Peculiaridades del tratamiento farmacológico en pacientes geriátricos", *Neurol (Barcelona)*, 20: 65-72.
- TURNHEIM, K. (2003): "When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly", *Exp. Gerontol.*; 38: 843-53.
- VALDERRAMA, E.; F. RODRÍGUEZ; A. PALACIOS (1998): "Consumo de medicamentos en los ancianos: resultados de un estudio poblacional", *Revista Española de Salud Pública*, 72: 202-9.
- WOLF, R. (1996): "General medical and ethical problems of drug treatment in the elderly", *Therapie*, 51: 424-8.

Francisco J. Morales-Olivas i Luis Estañ. Departament de Farmacologia, Universitat de València.

L'ENVELLIMENT POBLACIONAL I LA INTEGRACIÓ DE SERVEIS

María Victoria Zunzunegui

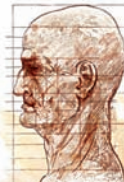
AGING POPULATION AND INTEGRATED SERVICES. CARE FOR THE DEPENDENT ELDERLY IS COMPLEX AND REQUIRES MEDICAL AND SOCIAL SERVICES TO ACT IN A CONTINUOUS AND FLEXIBLE WAY TO PREVENT FUNCTIONAL DECLINE. IN MANY DEVELOPED COUNTRIES, GOVERNMENTS HAVE PROMOTED A MOVE TOWARDS DEINSTITUTIONALISATION AND COMMUNITY-BASED CARE FOR THE DEPENDENT OLDER POPULATION TO FACE COSTS AND TO IMPROVE THE QUALITY OF CARE. IN SOUTHERN EUROPEAN COUNTRIES, MOST OF THE CARE IS GIVEN BY THE FAMILY IN A COMMUNITY SETTING AND INSTITUTIONALISATION IS STILL INFREQUENT.

RESEARCH INTO ORGANIZATION AND INTEGRATION OF SERVICES FOR THE ELDERLY, SHOWS THAT MANAGING INTEGRATED COMMUNITY-BASED SERVICES USING AN INTERDISCIPLINARY APPROACH COULD SAVE COSTS. THE ONLY STUDIES WITH CONCLUSIVE RESULTS, CARRIED OUT IN NORTHERN ITALY, SHOW CLEAR SAVINGS AND IMPROVEMENTS IN THE QUALITY OF LIFE FOR OLDER PEOPLE RECEIVING CARE IN AN INTEGRATED SYSTEM. THE EXISTENCE OF MASSIVE FAMILY CARE IS THE MAIN REASON FOR THE SUCCESS OF THE ITALIAN SYSTEM, THE FORMAL SYSTEM BEING COMPLIMENTARY. AN INTEGRATED SYSTEM OF CARE FOR THE OLDER DEPENDENT POPULATION COULD BE IMPLEMENTED IN SPAIN, BASED ON LOCAL HEALTH CENTERS WITH INPUT FROM GERIATRIC HOSPITAL SERVICES AND COMMUNITY SOCIAL SERVICES, COORDINATED BY A CASE MANAGER.

El 1993 es va publicar el Pla Gerontològic Nacional, en què s'abordava l'envelliment de la població espanyola i les noves necessitats de serveis. En aquest pla s'establien objectius orientats a la provisió de serveis sanitaris i socials per promoure un envelliment saludable i prestar l'atenció necessària a aquells majors amb discapacitats que requereixen serveis de llarga durada. El Pla Gerontològic Nacional va servir d'inspiració per a l'elaboració de diversos plans en les comunitats autònomes. Algunes d'elles, com ara Navarra i Castella - La Manxa han implantat programes d'atenció residencials i comunitaris, i amb el desenvolupament de la geriatria i els serveis socials s'ha augmentat la cobertura i s'han diversificat els serveis oferts.

**«ALS PAÏSOS MEDITERRANIS
LA FAMÍLIA ÉS EL CENTRE
DE LA VIDA SOCIAL
DE LES PERSONES MAJORS;
RELATIVAMENT POCQUES
PERSONES GRANS VIUEN
SOLES»**

Deu anys més tard, ens trobem amb un desenvolupament desigual de serveis al territori nacional. Només en algunes comunitats autònomes els plans gerontològics s'han vist acompanyats dels recursos necessaris per a executar-los. A Navarra s'ha publicat recentment una avaluació del Pla Gerontològic per al període 1997-2000. En aquesta avaluació s'observa que els majors desitgen romandre als seus domicilis el major temps possible i que els programes d'adequació de l'habitatge i el servei d'ajuda a domicili (SAD) són molt demandats per la població, mentre que els centres de dia tenen una menor demanda. La inversió en noves places de residències ha estat major que la pressupostada. S'han posat en marxa alguns serveis i s'ha ampliat la cobertura d'altres, però no hi ha prou





© Ester Desfilis



© Lourdes Sogas



© Lourdes Sogas

La problemàtica social de la persona major dependent a Espanya és diferent de la d'altres països desenvolupats, a causa del tardà i escàs desenvolupament dels serveis socials d'ajuda a les persones grans amb pèrdues d'autonomia.

integració entre els serveis sanitaris i els serveis socials ni entre els diversos nivells d'atenció sanitària (primària o especialitzada) o social (comunitària o residencial). La preocupació actual se centra a integrar els nous serveis per a millorar-ne la continuïtat i la qualitat assegurant l'efectivitat de les noves inversions.

En aquest article, revisem les propostes actuals de serveis integrats destinats a les persones grans en els diferents països desenvolupats i la seva possible aplicació a la situació nacional.

■ LA SITUACIÓ INTERNACIONAL

Els països de la Comunitat Europea i els països de l'OCDE (Organització per a la Cooperació i el Desenvolupament Econòmic) han iniciat un moviment cap a la desinstitucionalització de les persones majors per afrontar les pressions econòmiques de les assistències de llarga durada en el medi residencial. Al mateix temps s'inverteix per reforçar els serveis comunitaris (serveis de salut i socials que es presten al barri o àrea de residència, com ara ajuda a domicili, servei de neteja de la llar, centres de dia, consulta de metge i infermera a domicili) de manera que les persones

grans continuen vivint als seus domicilis el major temps possible. En els últims anys la proporció de persones majors en institucions ha baixat, mentre que augmenta la proporció de persones que es mantenen al seu domicili.

Les conseqüències d'aquestes reformes no són clares. Des d'un punt de vista econòmic, els primers estudis sobre les atencions comunitàries com a alternativa a la institucionalització van ser realitzats als Estats Units, amb un sistema en què es paga cada servei en l'acte (*fee for service*). Aquests primers estudis van concloure que els programes d'atencions comunitàries no servien per a abaratir costos, ja que entre els residents en la comunitat, només una petita proporció presentava risc d'institucionalització. En aquesta situació, a atencions comunitàries hi recorrien principalment persones que no serien institucionalitzades i les taxes d'institucionalització no es reduïen de forma suficient per compensar la inversió en serveis comunitaris. Des del punt de vista del pacient, els resultats en salut i en satisfacció amb aquestes atencions eren poc clars i limitats. Altres estudis més recents han demostrat que els serveis comunitaris redueixen també els dies d'hospitalització i en països on hi ha un sistema públic de serveis sanitaris i



© Lourdes Sogas

L'ajuda de l'entorn familiar als ancians espanyols és immensa, a pesar del poc suport que reben de l'estat.

socials, les assistències comunitàries poden estalviar costos als governs. Alguns autors afirmen que establir una xarxa d'assistència comunitària de manera eficaç i eficient requereix modificar tot el sistema assistencial i no sols establir nous serveis en la comunitat.

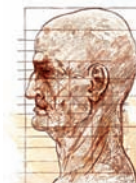
A més de l'estructura i el funcionament dels sistemes de serveis sanitaris i socials, l'èxit de les atencions comunitàries, tant des de la perspectiva econòmica com des de la perspectiva del pacient, depèn dels valors i les normes socials sobre l'atenció de les persones grans. Aquestes normes varien en diferents cultures. Als països mediterranis la família és el centre de la vida social de les persones majors, relativament poques persones grans viuen soles, tradicionalment les famílies s'han responsabilitzat de l'atenció de les persones ancianes i aquestes passen a viure amb els fills o altres familiars a mesura que disminueix la seua capacitat funcional. Als països nòrdics i anglosaxons, la dependència interfamiliar és menys acusada al llarg de la vida; les persones majors tendeixen a viure soles a mesura que envelleixen i recorren

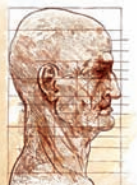
a fonts formals de suport per a les activitats de la vida diària a mesura que perden la seua capacitat funcional.

■ LA SITUACIÓ A ESPANYA

La problemàtica social de la persona major dependent a Espanya és diferent de la d'altres països desenvolupats, a causa de la forta presència de la família en la xarxa social dels nostres majors i al tardà i escàs desenvolupament dels serveis socials d'ajuda a les persones grans amb pèrdues d'autonomia. D'altra banda, l'estat espanyol és compost per comunitats autònomes amb variacions culturals i socials que influeixen en les formes de participació comunitària, les relacions entre institucions i individus i els sistemes de serveis socials i sanitaris. En el període 1993-2000, mentre que la proporció de majors de 65 anys ha passat del 13% al 17,5% en la població espanyola, la proporció de persones grans en residències ha pujat lleugerament del 2,3% al 2,9%. Els serveis comunitaris han

«LA IMMIGRACIÓ PAREIX LA PRINCIPAL FONT DE RECURSOS HUMANS PER A L'ATENCIÓ DE LES PERSONES MAJORS QUE DESITGEN CONTINUAR ALS SEUS DOMICILIS»





augmentat també lleugerament, però aquest creixement és molt inferior al marcat en els objectius del Pla Gerontològic de 1993, on es fixava que el 8% dels majors de 65 anys haurien de rebre ajuda a domicili per a les tasques de la llar i per a les atencions personals. L'ajuda de l'entorn familiar als ancians espanyols és immensa, a pesar del poc suport que reben de l'estat. A pesar d'això, al voltant del 15% dels ancians incapaços de realitzar les activitats de cura i higiene corporal queden sense cap ajuda. Aquestes persones, que estan entre les més vulnerables, representen per a totes les polítiques socials i totes les institucions responsables del benestar dels majors una urgència absoluta.

L'ajuda familiar prové essencialment de l'esposa i de la filla i d'aquells que comparteixen el domicili. Aquesta observació és particularment certa en el cas de les activitats d'higiene corporal, que representen les tasques més pesades. Ni les altres persones pròximes, ni les agències de l'estat, ni les empreses privades hi tenen un pes real. Per a les activitats domèstiques, l'esposa i la filla, i en menor grau l'espòs, són les fonts d'ajuda més importants. No obstant això, apareixen aquí els fills barons i les fonts d'ajuda pagades. Les institucions estatals hi són pràcticament absents.

En estudiar les fonts d'ajuda s'observa una conjunció de dos factors molt característics de la societat espanyola: 1) la responsabilitat de les dones (esposes i filles), de les quals depèn el benestar de les persones majors vulnerables, 2) la cohabitació com a requisit per a rebre ajuda. Açò converteix les persones sense fills que viuen soles en el grup en major risc. Aquesta situació pot encara mantenir-se avui, però, a causa de les transformacions demogràfiques i els canvis de valors, serà inviable en el futur. En efecte, la disminució del nombre de fills per família, les necessitats econòmiques per a mantenir el nivell de vida de la família, el treball de les dones i el seu desig de participar en el món professional, la penetració cada vegada major dels valors d'autonomia i independència en les persones majors faran que disminuesca fortament en les pròximes generacions la disponibilitat d'ajuda femenina i la cohabitació.

A l'hora d'estimar les necessitats d'atencions no cobertes de les persones grans es van identificar les característiques dels ancians dependents amb major risc de no rebre l'ajuda necessària per a mantenir una

vida digna en la comunitat. El 40% de les persones que necessiten atencions diàries no les reben o les reben amb menys freqüència de la necessària. Aquest resultat reflecteix fonamentalment les dificultats que suposen les atencions per a la higiene i la neteja personal. Les necessitats d'atencions no cobertes són independents de l'edat i del sexe de la persona gran, i a més, els indicadors de salut s'hi associen feblement. Les anàlisis de les dades demostren que hi ha dos factors que determinen de forma independent el fet de no tenir les necessitats d'ajuda cobertes: 1) les barreres econòmiques, indicades pels baixos ingressos i el baix nivell educatiu, i 2) l'absència d'una dona de la família com a font d'ajuda. Aquests resultats apunten a l'existència de grans desigualtats en la disponibilitat d'ajuda essencial per a mantenir una vida digna en la comunitat i a l'origen clarament social i econòmic d'aquestes desigualtats.

Recentment, la immigració pareix la principal font de recursos humans per a l'atenció de les persones majors que desitgen continuar als seus domicilis, però no tenim estudis sobre les condicions de vida i treball d'aquests curadors, ni tampoc de la seua formació.

**«NOMÉS EN ALGUNES
COMUNITATS AUTÒNOMES,
ELS PLANS
GERONTOLÒGICS S'HAN
VIST ACOMPANYATS DELS
RECURSOS NECESSARIS
PER A EXECUTAR-LOS»**

■ **ELS SISTEMES D'ASSISTÈNCIES
INTEGRADES: DEFINICIÓ
I COMPONENTS**

Les persones grans amb discapacitats plantegen reptes al sistema sanitari actual, en què predomina una orientació curativa dels problemes aguts de salut. Aquestes persones requereixen una certa complexitat en la seua atenció. Poden patir diversos trastorns crònics, algun grau de dèficit cognitiu, simptomatologia depressiva, pèrdues de mobilitat i dèficits sensorials. Les seues necessitats d'atencions mèdiques són complexes i poden beneficiar-se d'intervencions multidisciplinàries de nutricionistes, fisioterapeutes, psicòlegs, infermers i altres professionals de la salut amb experiència en el maneig de processos crònics i en prevenció de discapacitats.

S'han realitzat ja diverses experiències internacionals utilitzant diferents mètodes de finançament i organització del treball. Entre aquestes destaquen dues experiències italianes a les quals dedicarem una atenció especial, donada la similitud cultural dels països de l'àrea mediterrània. Abans d'explicar els resultats de la integració de serveis a Itàlia, exposarem

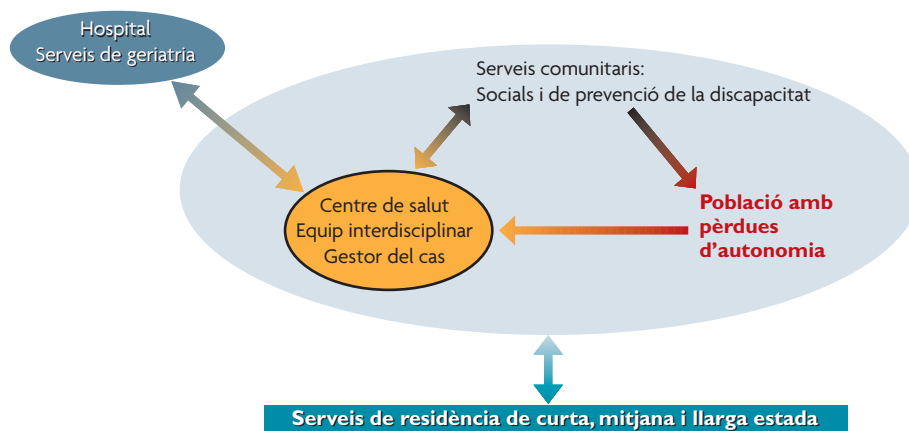


Figura 1. Sistemes de serveis integrats

alguns elements comuns als sistemes integrats d'atencions de llarga durada.

En les experiències internacionals s'ha intentat establir *un punt d'entrada únic* al sistema d'assistència d'una *població gran ben definida*, generalment sobre una base territorial. En aquest punt d'entrada es realitza una *avaluació interdisciplinària* de l'estat de salut, de la capacitat funcional i dels recursos socials de la persona major amb discapacitats. El resultat d'aquesta avaluació és proposar un *pla d'atencions de llarga durada* i assignar la persona major a un *gestor de cas*. El gestor del cas s'encarregarà d'assignar els *recursos necessaris* a la persona segons s'haja establert en l'avaluació (establint un pla d'atencions de llarga durada que pot incloure fisioteràpia, ajuda a domicili, neteja de la llar...), garantir la continuïtat dels serveis en la comunitat i gestionar l'entrada en una residència en el cas que siga necessari (figura 1).

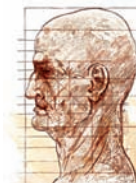
■ LA SOLUCIÓ ITALIANA

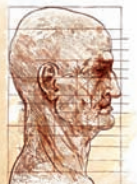
Dues intervencions per a establir serveis integrats d'atenció per a les persones grans s'han dut a terme a Itàlia. La primera a Rovereto i la segona a Vittorio Veneto. Ambdues utilitzen un punt d'entrada únic, un gestor de cas, l'avaluació geriàtrica i l'equip interdisciplinari (metge, infermera, assistent social i altres professionals com ara ergoterapeuta, psicòleg, farmacèutic o nutricionista, segons les necessitats de la persona gran) per a integrar i coordinar les atencions a les persones majors amb discapacitats que viuen en una comunitat. Els pacients podien continuar rebent l'atenció dels seus metges d'atenció primària i aquests metges generals eren incorporats a l'equip interdisciplinari. A Rovereto es va utilitzar un disseny experimental on es van assignar aleatòriament 200

persones al grup d'intervenció (serveis integrats) i al grup control amb les atencions habituals que ja rebien en la comunitat. Al cap d'un any de seguiment es van comparar els resultats de salut, utilització de serveis i costos. Es van trobar disminucions significatives en la utilització de serveis comunitaris i institucionals en el grup d'intervenció. El grup que rebia les assistències integrades va experimentar menys hospitalitzacions i menys institucionalitzacions, encara que la diferència en la proporció d'institucionalitzacions no era significativa entre els dos grups. A més, els ancians que rebien les assistències integrades tardaven més a ser hospitalitzats i institucionalitzats i ho feien amb menor freqüència. Els resultats de salut també eren millors per al grup que rebia els serveis integrats. Aquest programa era capaç d'estalviar diners, és a dir no sols era efectiu, sinó que també permetia l'estalvi per any i per pacient.

La segona intervenció italiana té un disseny quasi experimental on es compara la situació abans i després de la intervenció d'integració d'assistència per a examinar-ne els efectes en l'ús de les hospitalitzacions i els costos. Es van observar millories en diverses mesures de l'estat funcional en 115 pacients que rebien serveis en el sistema d'atenció a domicili en Vittorio-Veneto el 1997-1998. Quan es van comparar els períodes de sis mesos abans i després de la intervenció, es van observar reduccions significatives tant en el nombre d'hospitalitzacions com en el nombre de dies d'hospitalització. Tot això va produir un estalvi considerable per pacient i any.

Hem de destacar que aquests dos estudis italians han estat els únics que han demostrat un estalvi en el sistema de serveis integrats. Ni els estudis realitzats a Amèrica del Nord ni els realitzats al Regne Unit han demostrat un estalvi quan es comparen costos en el





sistema d'assistència integrada amb el sistema convencional d'atencions. Suggerim una hipòtesi per a explicar aquesta diferència. A Itàlia, així com a Espanya, la família presta més del 90% de les atencions que reben les persones majors amb discapacitats i això ocorre sense formació específica en aquestes atencions i amb escassa coordinació amb els serveis sanitaris i socials. Aquestes atencions familiars són molt més reduïdes a Amèrica del Nord o al Regne Unit, on algunes investigacions estimen que entre el 50 i el 70% de les atencions rebudes per les persones grans amb discapacitats que resideixen en la comunitat provenen de la família. Suggerim que en la cultura mediterrània el suport familiar pot ser la causa de l'èxit dels sistemes d'assistència integrada. La família immediata, i en particular els fills, senten l'obligació de cuidar els seus pares en la mesura que siga possible com a part d'un contracte intergeneracional. Per això, quan les institucions ofereixen suport en l'organització d'atencions, la família col·labora maximitzant els beneficis en salut i integració social de la persona major i reduint la utilització dels serveis més costosos: els hospitals i les residències. Aquesta hipòtesi de treball podria ser posada a prova en el nostre país mitjançant comparació de resultats d'intervencions en poblacions amb distint grau d'urbanització, situació econòmica, condicions d'habitatge i tipus de cuidadors familiars.

■ PERSPECTIVES DE FUTUR PER A ESPANYA

Algunes característiques del sistema de serveis sanitaris a Espanya poden facilitar la implantació d'un sistema de serveis integrats: la cobertura universal del Servei Nacional de Salut, la partició geogràfica del territori en zones bàsiques de salut, la lliure elecció de metge de família i l'existència de les consultes d'infermeria. No obstant això, hi ha altres característiques de l'actual sistema sanitari que requereixen canvis importants: l'orientació curativa, l'escàs desenvolupament de l'atenció als problemes crònics i a la prevenció de la discapacitat, la falta d'experiència en el treball multidisciplinari i la insuficiència de serveis de geriatría i de professionals de la salut l'activitat dels quals se centre en la prevenció. Quant al sistema de serveis socials, seria necessari augmentar la cobertura dels serveis d'ajuda a domicili, adequar els habitatges per a persones amb discapacitats i coordinar les intervencions amb el sistema de salut i la família per aconseguir el manteniment de l'autonomia, la integració social i evitar l'aïllament de les persones majors amb discapacitats.

Les revisions i els articles sobre sistemes de serveis integrats rares vegades tenen en compte la família com a proveïdora de la major part –en el cas dels països mediterranis quasi la totalitat– de l'ajuda que reben les persones grans. En aquests països, on les famílies tenen la voluntat de cuidar els seus majors, bastaria una ajuda professional, organitzada i integrada, perquè les famílies continuaren exercint el seu important paper d'ajuda el major temps possible. Com s'ha demostrat a Navarra, les persones grans desitgen continuar als seus domicilis amb l'ajuda de la família i dels serveis. ☉

BIBLIOGRAFIA

- ANDERSON, G. F.; P. S. HUSSEY (2000): "Population aging: a comparison among industrialized countries", *Health Affairs* (Millwood), 19: 191-203.
- BÉLAND, F.; M. V. ZUNZUNEGUI (1995): "La ayuda recibida por las personas mayores", *Rev. Gerontol.* 5: 294-308.
- BERNABEI, R.; F. LANDI; G. GAMBASSI, i altres (1998): "Randomised trial of impact of a model of integrated care and case management for older people living in the community", *BMJ*, 316: 1.348-1.351.
- BRANCH L. G.; R. F. COULAM; Y. A. ZIMMERMAN (1995): "The Pace evaluation: initial findings", *The Gerontologist*, 35: 49-359.
- CHALLIS, D.; R. DARTON; L. JOHNSON i altres (1991): "An evaluation of an alternative to long stay hospital care for frail elderly patients: I The model of care", *Age and Ageing*, 20: 236-244.
- (1991b): "An evaluation of an alternative to long stay hospital care for frail elderly patients: II Costs and effectiveness", *Age and Ageing*, 20: 245-254.
- ENG, C.; J. PEDULLA; G. P. ELEAZER i altres (1997): "Program of all-inclusive care for the Elderly (PACE): an innovative model of integrated geriatric care and financing", *Journal of American Geriatrics Society*, 45: 223-232.
- HOLLANDER, M. J.; I. SUBSTUDY: "Comparative Cost Analysis of Home Care and Residential Services", *National Evaluation of the Cost-Effectiveness of Home Care Study Series*, Health Transition Fund, Health Canada. (www.homecarestudy.com/reports/index.html)
- IMERSO (2000): *Las personas mayores en España, Informe 2000*, vol. II, Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.
- JOHRI, M.; F. BÉLAND; H. BERGMAN (2003): "International experiments in integrated care for the elderly: a synthesis of the evidence", *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 18: 222-235.
- LANDI, F.; G. GAMBASSI; R. POLA i altres (1999): "Impact of integrated home care services on hospital use", *Journal American Geriatrics Society*, 47: 1.430-1.434.
- LANDI, F.; F. LATTANZIO; G. GAMBASSI i altres (1999): "A model for integrated home care of frail older persons: The Silver Network project Silvernet-HC Study Group", *Aging* (Milà), 11: 262-272.
- MINISTERIO DE TRABAJO Y ASUNTOS SOCIALES (1993): *Plan Gerontológico Nacional*, Madrid.
- OSLÉ, C.; S. ANAUT (2003): "Revisión de un Plan Gerontológico. El caso de Navarra", *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 38: 243-304.
- OTERO, A.; M. J. GARCÍA DE YEBENES; A. RODRÍGUEZ LOSADA; M. V. ZUNZUNEGUI (2003): "Unmet home care needs of older people in Spain", *Aging Clin Exp Res*, 15: 234-242.
- OTERO, A.; M. V. ZUNZUNEGUI; A. RODRÍGUEZ-LASO; P. LÁZARO (2004): "Volumen y tendencia de la dependencia asociada al envejecimiento en la población española", *Revista Española de Salud Pública*, 78: 201-211.
- RODRÍGUEZ, R.; M. V. ZUNZUNEGUI; H. BERGMAN; F. BÉLAND (1998): "Sistema de servicios sanitarios y sociales para ancianos vulnerables en Québec: la experiencia SIPA", *Atención primaria*, 21: 405-412.
- SOLIDAGE: *Système de services intégrées pour les personnes âgées avec pertes d'autonomie* [en línia], Montréal (Quebec, Canadà), Université de Montréal-Université McGill, <www.solidage.ca>

María Victoria Zunzunegui. Professora, Departament de Medicina Social i Preventiva, Universitat de Montreal, Quebec, Canadà.

ENVELLIMENT DEMOGRÀFIC O DEMOCRATITZACIÓ DE LA SUPERVIVÈNCIA?

Julio Pérez Díaz

DEMOGRAPHIC AGING OR DEMOCRATIZATION OF SURVIVAL? THE ARTICLE SUMMARIZES THE AGE STRUCTURE TRENDS ON OUR PLANET, BETTER KNOWN AS "DEMOGRAPHIC AGING" AND ANALYSES THE HISTORIC CAUSES, VIEWING ALL THIS WITHIN THE WIDER CONTEXT OF THE CHANGES THAT THE POPULATIONAL AND REPRODUCTIVE DYNAMICS OF THE HUMAN RACE HAVE UNDERGONE IN THE LAST CENTURIES. A PROPER UNDERSTANDING OF ITS CONSEQUENCES REQUIRE PRIOR UNDERSTANDING OF THE CHANGES IN WHAT MEANING THE DIFFERENT AGES IMPLY, WHICH RESULT MAINLY FROM THE DEMOGRAPHIC REVOLUTION ITSELF.

■ QUÈ ÉS L'ENVELLIMENT DEMOGRÀFIC?

Tot el món n'ha sentit a parlar, però la denominació mateixa d'"envelliment demogràfic" o "envelliment de la població" provoca equívocs sobre el concepte que denomina. Les poblacions no envelleixen.

Darrere d'aquesta denominació s'al·ludeix a un canvi en l'estructura per edats visible en les piràmides de població, que perden la seua forma triangular tradicional: es fan més estretes en la base i més grosses en les edats madures i majors. Quan es va prendre consciència del fenomen, allà per les primeres dècades del segle XX, se li va posar un nom que reflectia la por a la decadència i la degeneració "nacional". L'organicisme i el biologisme consideraven que també les poblacions tenien una "vida", amb la seua fase d'esplendor, però també amb la seua "vellesa" i desaparició.

Avui sabem que les poblacions no tenen edat, i hem tingut quasi un segle per comprovar que la "decadència" prevista era una fal·làcia, però la trampa conceptual continguda en la denominació del fenomen continua exercint la seua funció. El "vell" continua tenint connotacions negatives, de manera que qualsevol sap, en aquest tema, que l'envelliment de les poblacions no pot ser bo.

Com que no compartesc aquesta conclusió, i la història no la confirma, em propose aquí proporcionar algu-

nes claus conceptuals amb què aconseguir una visió més equànime del fenomen i de les seues conseqüències.

■ PER QUÈ?

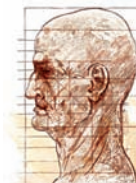
Les causes que poden modificar la figura d'una piràmide de població són ben conegudes: per separat, o combinades, es tracta de les inflexions o els alts i baixos de les migracions, la mortalitat o la natalitat. La supervivència escassa, la immigració de molts joves o la natalitat abundant tendeixen a generar piràmides de base àmplia, mentre que els seus oposats produeixen l'efecte contrari. Al llarg de la història humana poden trobar-se abundants exemples de totes les modalitats i combinacions.

Però, des del punt de vista històric, aquesta vegada no es tracta d'un fenomen local o esporàdic.

Aquesta vegada, amb un calendari més primerenc i pausat als països més desenvolupats, i amb un altre més tardà però molt accelerat en els altres, és tota la humanitat la que s'hi troba implicada. No assistim a un esdeveniment conjuntural, sinó a una transformació de gran calat en les dinàmiques poblacionals de tota l'espècie (figura 1).

Si cal cercar algun canvi desencadenant d'aquesta transformació tan important, sens dubte és la democratització de la supervivència fins a la maduresa. Es tracta d'un canvi de la mortalitat, és clar, però no és només

**«L'ENVELLIMENT
DE LA POBLACIÓ NO HA
TOCAT SOSTRE CONTINUEM
IMMERSOS EN EL PROCÉS
I EL SEU CARÀCTER
AUTOACUMULATIU
L'ACCENTUARÀ ENCARA MÉS»**



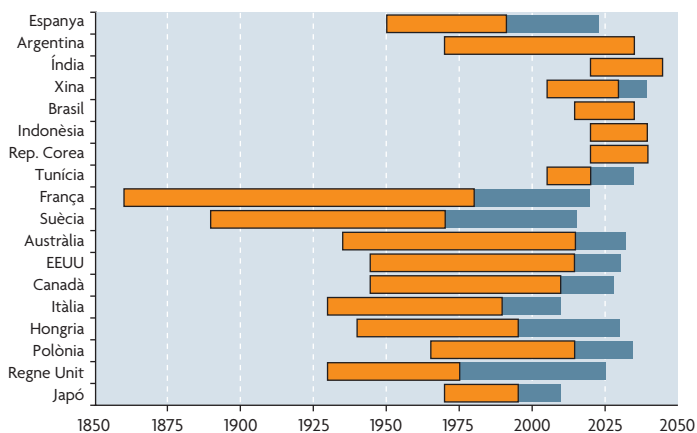


Figura 1. Moment històric en què els majors de 64 anys arriben a ser el 7% (inici del 1r tram en color taronja), el 14% (inici del 2n tram en color blau) i el 21% (final del 2n tram) de la població en distints països del món. (Font: Basat en Mirkin (2001) i reelaborat per incloure-hi les dades d'Espanya).

Nota: els països que no es preveu que arriben al 21% abans de l'any 2050 no inclouen gràficament el segon tram.

qüestió d'uns anys més o menys en l'esperança de vida, sinó de l'eficiència global del sistema reproductiu.

La dinàmica poblacional característica de l'espècie humana ha implicat sempre que només una petita part dels naixements arribara finalment a reproduir-se. Com en tantes altres espècies, es procreava "de més" per garantir una reproducció efectiva mínima. La mortalitat sempre va ser superior al 200‰ en el primer any de vida, i continuava sent alta en les altres edats primerenques fins a reduir les generacions en més de la meitat del seu efectiu inicial abans que arribaren a edats reproductives.

De fet, el que en un altre lloc he denominat "la maduresa de masses" (és a dir, que almenys la meitat de l'efectiu inicial de qualsevol generació sobrevisca fins a edats madures) és un requisit imprescindible perquè els sistemes demogràfics aconseguisquen l'eficiència òptima. Mentre no es compleix aquest requisit, l'extinció només pot evitar-se si les poques dones que sobreviuen fins a les edats adultes tenen un nombre mitjà de fills molt alt.

En aquesta dinàmica, per descomptat, les estructures per edats són aclaparadorament favorables a una gran presència infantil i juvenil, mentre que els adults majors són molt escassos, però la ineficiència del sistema també influeix en altres àmbits. Per posar alguns exemples: l'esforç

**«DE MOMENT, NO SOLS
NO ARRIBEN LES CRISIS
I CATÀSTROFES PREVISTES,
SINÓ QUE ENTRE LA
PROPORCIÓ DE MAJORS
I EL NIVELL DE RIQUESA
I DESENVOLUPAMENT DELS
DISTINTS PAÏSOS DEL MÓN
HI HA UNA CORRELACIÓ
PRÀCTICAMENT PERFECTA»**

reproductiu de les dones és tal que constitueix la seua principal ocupació i el nucli definitori de la pròpia feminitat; el desenvolupament i els interessos individuals no tenen sentit, perquè l'individu és inviable de forma aïllada; la maximització de les descendències s'aconsegueix sempre en la corda fluixa d'uns recursos escassos i inestables, de manera que les formes familiars resulten sovint extenses i complexes simplement perquè les parelles no disposen dels mitjans ni de la seguretat suficient per emprendre l'"empresa" reproductiva en solitari.

Tot això és el que canvia una vegada que la major part dels nascuts aconseguix sobreviure fins a la maduresa. La democratització de la supervivència mínima fins tals edats és ja un factor d'èxit reproductiu en si mateix (les poblacions són molt majors, encara que la fecunditat disminuesca, perquè els seus "inquilins" hi passen molt més temps), però aquest èxit s'autoalimenta: distribueix millor el treball de tenir fills, abans limitat a la part supervivent de cada generació. Açò, al seu torn, permet descendències reduïdes a les quals es pot dedicar més atencions i recursos, cosa que redunda en la seua major supervivència. Un cercle, en suma, que condueix a la reeixida dinàmica poblacional actual i, és clar, a una piràmide de població completament nova (figura 2).

■ QUINES CONSEQÜÈNCIES TÉ?

Certament, una reestructuració com l'actual en el pes de les distintes edats constitueix en si mateix un factor de transformació per a molts altres equilibris previs. Cal preguntar-se com afectarà les estratègies, recursos o sistemes socials basats en l'anterior relació entre edats.

Per a evitar respostes estereotipades i fallides convé, d'entrada, deixar clar que:

—No hi ha precedents. El canvi demogràfic que acaba de descriure's es va iniciar fa menys de dos segles per als països més primerencs, i fa només algunes dècades en la major part del món. No es tracta d'un procés gradual i acumulatiu, sinó d'un autèntic salt qualitatiu.

—L'envelliment de la població no ha tocat sostre encara. Continuem immersos en el procés i el seu caràcter autoacumulatiu l'accentuarà encara més.

—Només en les dues últimes dècades la millora en la supervivència a edats avançades s'ha

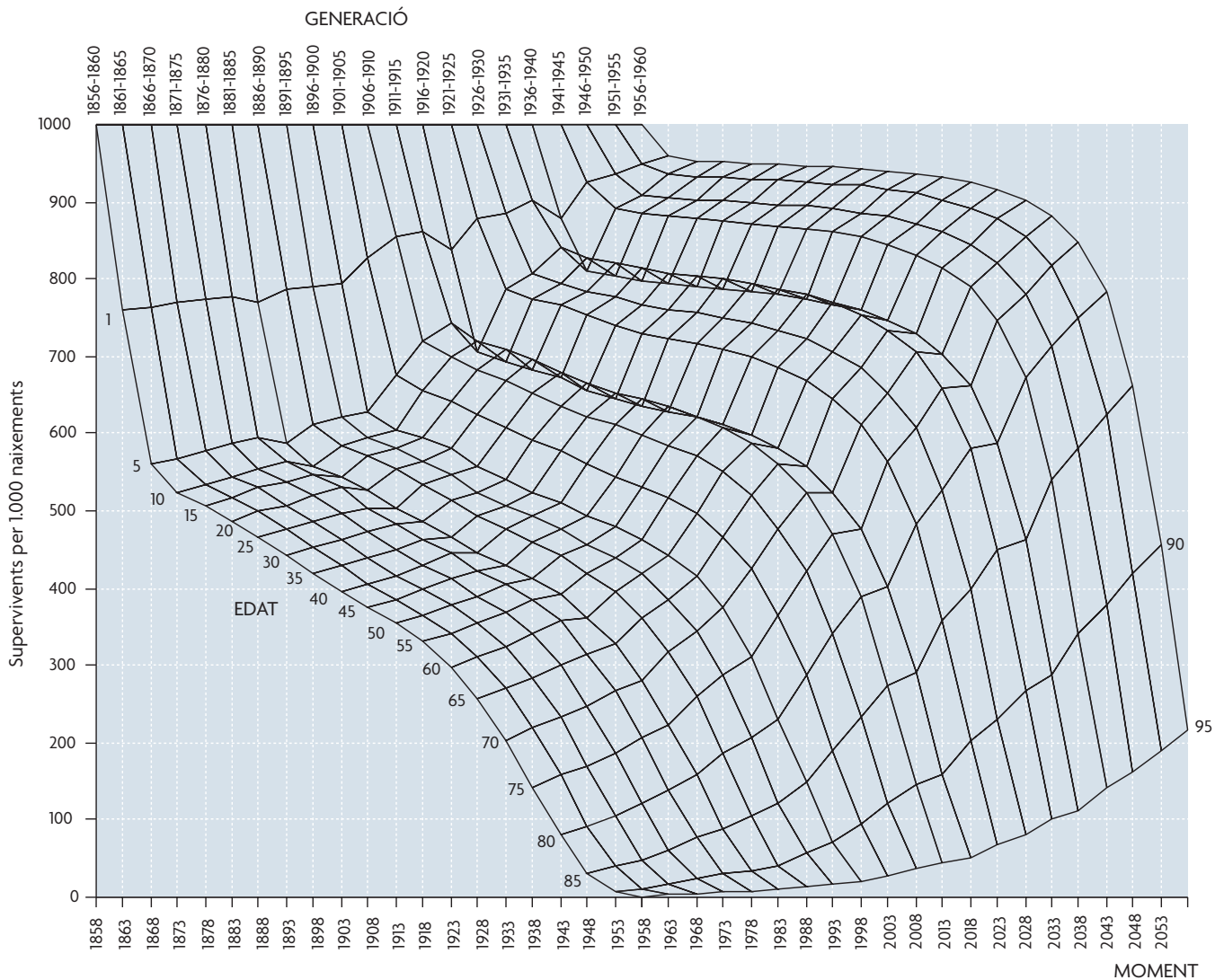


Figura 2. Espanya: Corbes de supervivència de les generacions femenines 1856-1960. (Font: Dades preses de Cabré Pla, A. (1999), *El sistema català de reproducció. Cent anys de singularitat demogràfica*, Barcelona, Ed. Proa, col. "La mirada").

convertit en un factor important per al canvi de l'estructura per edats (fins llavors l'impuls es devia principalment a les defuncions "prematures" evitades, sobretot les infantils). Aquesta millora és imprevista, de manera que les projeccions de població més recents subestimen una vegada i una altra els efectius reals en les edats avançades.

Com a resultat d'aquestes transformacions han canviat els pesos relatius de les distintes edats, però també els cicles vitals humans i, per tant, la significació social de cada edat.

Aquest últim punt és la clau principal per a l'avaluació i previsió de les conseqüències de l'envelliment demogràfic. El supòsit que poden congelar-se les característiques de cada edat, i projectar-se cap al futur amb l'únic canvi del seu pes relatiu, està en l'origen de tots els alarmismes lligats a aquest tema. El que no inclouen les projeccions, però forma part intrínseca del canvi adés descrit, és que ni la infància,

ni la joventut, ni l'etapa adulta ni, per descomptat, la vellesa, tornaran a ser com antany.

Aquests canvis han anat detectant-se fa moltes dècades, però s'ha avançat poc en la seua predicció. Les ciències socials (però també l'economia, la política i fins i tot la medicina) segueixen ancorades en un suposat coneixement definitiu dels rols i característiques associats al sexe i a l'edat, segons el qual la vellesa és una fase de dependència, escassetat de recursos materials i educatius, mala salut, poca valoració social, etc. Mentrestant, la revolució vital i reproductiva associada a l'envelliment demogràfic no fa més que proporcionar sorpreses.

Hi ha un enfocament de les edats diferent, en el qual no constitueixen nínxols permanents i ja coneguts pels quals van transitant les persones a mesura que compleixen anys. Aquest enfocament és el generacional, i en ell les edats són etapes en el transcurs vital d'un mateix grup de persones al llarg del temps.



«LES CARACTERÍSTIQUES DE LA POBLACIÓ D'UNA CERTA EDAT SÓN RESULTAT DE LA SEUA VIDA ANTERIOR. ELS GRANS NO SÓN IGUALS EN TOT TEMPS I LLOC, PERQUÈ LES SEUES VIDES TAMPOC HO HAN ESTAT»



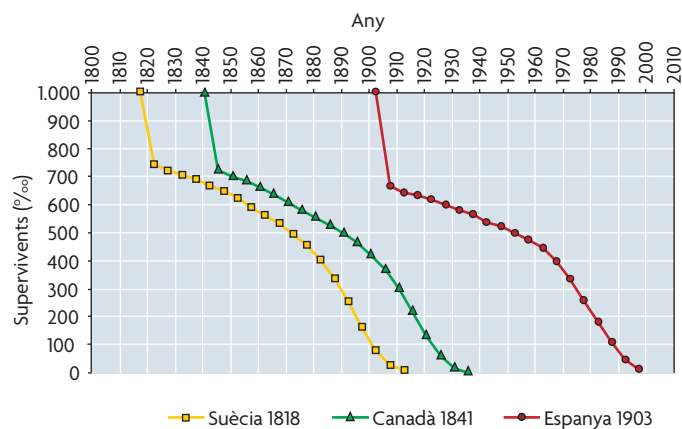


Figura 3. Corbes de supervivents per edat de les primeres generacions a assolir la maduresa de masses a Suècia, Canadà i Espanya (Font: Pérez Díaz (2002)).

L'òptica generacional és tant o més característica de la demografia que l'altra, la transversal, i resulta molt més adequada per a abordar la previsió de les conseqüències de l'envelliment demogràfic.

Com a teló de fons, l'òptica generacional integra una obvietat massa ignorada en la sociologia de les edats, és a dir: que les característiques de la població d'una certa edat són resultat de la seua vida anterior. Els grans no són iguals en tot temps i lloc, perquè les seues vides tampoc no ho han estat. Açò és especialment cert en els últims dos segles, de canvi vertiginós, i encara més especialment en països com Espanya, on aquests canvis s'han concentrat pràcticament en el que dura la vida d'una persona. Encara en 1900 l'esperança de vida espanyola era inferior als 35 anys, mentre que cent anys després figuràvem entre els països més avançats en aquest terreny (figura 3).

Amb aquesta perspectiva deixa de sorprendre que el nivell de benestar estiga millorant més de pressa entre els grans que entre qualsevol altre grup d'edat; que, en compte de dependents, resulten ser cada vegada més curadors tant dels discapacitats molt ancians com dels néts; que la seua salut i longevitat no facen més que millorar; que el seu paper com a avaladors i finançadors siga cada vegada més rellevant en l'emancipació dels seus fills. Comportaments tan particulars com la proporció de persones grans amb permís de conduir o amb nivell d'estudis superior, que augmentarà molt ràpidament en el futur immediat per a sorpresa d'alguns, estan ja perfectament prefigurats si s'adopta una òptica generacional.

És atenciu a aquest nou significat de la vellesa, reconeixent-la com una realitat dinàmica i en procés de transformació profunda, com ha d'abordar-se la comprensió de les conseqüències socials de l'envelliment demogràfic. De moment, no sols no arriben les crisis i catàstrofes previstes, sinó que entre la propor-

ció de majors i el nivell de riquesa i desenvolupament dels distints països del món hi ha una correlació pràcticament perfecta.

I no són només significacions o conceptes els que es veuen transformats per aquesta revolució vital. Ha canviat fins i tot el nostre propi cos. Els mateixos factors que han democratitzat la supervivència fins a la vellesa estan produint també tipus físics més robustos, de més estatura, amb menys seqüeles per episodis traumàtics, amb uns nivells de salut i supervivència creixents a edats avançades. D'altra banda, la superació de la fase històrica en què la medicina s'abocava a la salut materno-filial, avui pràcticament garantida, i l'arribada de la nova estructura per edats, han reorientat el gruix de la investigació mèdica i farmacològica cap a les patologies de la vellesa, amb la qual cosa els progressos futurs en supervivència i en salut per als més grans resulten impredecibles però pràcticament segurs. I tot això, fins ara, per mitjans summament convencionals, com les vacunes, els antibiòtics o les simples atencions de les mares cap als seus fills. El que el futur ens prepara després de la revolució de la biologia molecular és difícilment imaginable. Ⓢ

BIBLIOGRAFIA

- L'autor edita un portal temàtic en Internet sobre "demografia i vellesa" (vegeu <<http://www.ced.uab.es/jperez>>) en què es poden trobar descarregables i, de manera gratuïta, totes les seues publicacions i gran part de les citades en aquesta bibliografia.
- GAVRILOV, L. A.; N. S. GAVRILOVA (2001): "Epidemiology of Human Longevity: The Search for Appropriate Methodology", *Journal of Anti-Aging Medicine*, 4(1): 13-30.
- GEE, E. M.; G. M. GUTMAN (2000): *The Overselling of Population Ageing. Apocalyptic Demography, Intergenerational Challenges, and Social Policy*, Oxford University Press.
- HORIUCHI, S. (2000): "Demography: Greater lifetime expectations", *Nature* 405, 744-745.
- KIRKWOOD, T. (1999): *El fin del envejecimiento*, Ed. Tusquets.
- LE BOURG, E. (2001): "A mini-review of the evolutionary theories of aging", *Demographic Research*, vol. 4. n° 1.
- LEE, R. D. (2003): "Rethinking the evolutionary theory of aging: Transfers, not births, shape senescence in social species", *PNAS*, 100 (16): 9637-9642.
- LORIAUX, M. (1995): "Les conséquences de la révolution démographique et du vieillissement sociétal: restructuration des âges et modification des rapports entre générations", *Sociologie et sociétés*, vol. 27 (2): 9-26.
- MÉRETTE, M. (2002): "The Bright side: a Positive view on the economics of Aging", *Choices*, 8 (1): 1-28.
- MESLÉ, F.; J. VALLIN (2002): "Comment améliorer la précision des tables de mortalité aux grands âges", *Population*, 57 (4-5): 603-632.
- MIRKIN, B.; B. WEINBERGER (2001): "The demography of population ageing", *Population Bulletin of the United Nations*, (42/43): 37-53.
- PÉREZ DÍAZ, J. (2003): "¿Cómo ha mejorado tanto la vejez en España?", dins CEDDAR: *II Jornadas sobre "Políticas Demográficas y de Población"*, Saragossa, Gobierno de Aragón, 81-107.
- PÉREZ DÍAZ, J. (2003a): "Feminización de la vejez y Estado del Bienestar en España", *Revista Española de Investigaciones Sociológicas*, 104: 91-121.
- (2003b): *La madurez de masas*, Madrid, Imerso.
- WILMOTH, J. R. (1998): "The future of human longevity: A demographer's perspective", *Science*, 280 (5362): 395-397.

Julio Pérez Díaz. Centre d'Estudis Demogràfics, Universitat Autònoma de Barcelona.

