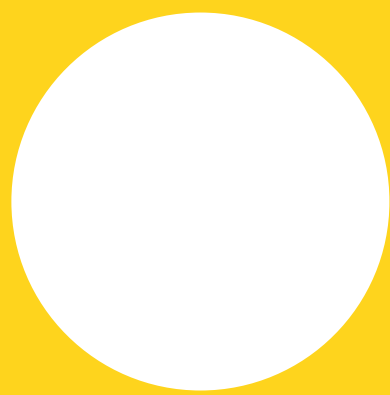


**REVISTA DE LA
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA**



VOLUM 20 - NÚMERO 2 - 2005

Iniciada l'any 1798 amb el llibre «Memorias de la Academia Médico Práctica de la ciudad de Barcelona»

continuadora directa de:

Anales de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Barcelona (1915-1931)

Annals de l'Acadèmia de Medicina de Barcelona (1932-1935)

Anales de Medicina y Cirugía (1945-1982)

Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona (1986-1993)

Any 91, volum 80, núm. 322

REVISTA DE LA REIAL ACADEMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

JUNTA DIRECTIVA DE LA REIAL ACADEMIA

President: Jacint Corbella i Corbella
Vicepresident: Josep Traserra i Parareda
Secretari General: Ramon Trias i Rubiès
Vicesecretari: Antoni Tejedo i Mateu
Secretari d'Actes: Manuel Camps i Surroca
Tresorer: Josep M. Massons i Esplugas
Bibliotecari: Francesc Solé i Balcells
Arxiver: Joan Uriach i Marsal
Vocal: Guillem Lòpez i Casasnovas
Vocal: Francesc Doménech i Torné
President d'Honor: Moisès Broggi i Vallès

CONSELL DE REDACCIÓ DE LA REVISTA

Director: Màrius Foz i Sala
Redactor en Cap: Ferran Nonell i Gregori
Coordinador Editorial: Antoni Tejedo i Mateu

REDACCIÓ: Ediciones Doyma, S.L. Travessera de Gràcia 17-21. 2on.
08021 Barcelona

Dipòsit legal: B-3338-86 • ISSN: 1133-3286 Rev. R. Acad. Med. Catalunya

**REVISTA DE LA
REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
DE CATALUNYA**

VOLUM 20 - NÚMERO 2 - 2005

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

REVISTA DE LA REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

SUMARI

VOL. 20

Núm. 2

MAIG-AGOST 2005

COL-LOQUI: L'ENVELLIMENT... POT ENDERRERIR-SE?

L'envelliment, comença en néixer?

A. Ballabriga i Aguado

41

L'envelliment clínic

M. Vilardell i Tarrés i Albert Selva O'Callaghan

47

Nutrició i envelliment

M. Foz i Sala

50

Radicals lliures i antioxidants en el procés de l'envelliment biològic

J. Sabater i Tobella

55

Causes de l'envelliment: telòmers i gens de llarga vida

A. Cardesa

60

ACTIVITATS DE L'ACADÈMIA

64

Col·loqui: L'envelliment... pot endarrerir-se?

L'ENVELLIMENT, COMENÇA EN NÉIXER?

Ángel Ballabriga
Departament de Pediatria, Universitat Autònoma de Barcelona

Amb aquest títol volem expressar la nostra intenció d'exposar les controvèrsies que hi ha sobre les possibilitats que alguns factors clau en l'envelliment, com ara l'ateromatosis i algunes malalties cròniques, les quals tenen un paper important en l'acceleració de l'envelliment, tinguin el seu origen, tot i que aparentment latent, en els primers estadis de la vida, fins i tot abans del naixement, durant els períodes organogenètic i de creixement fetal. Al principi de la dècada dels 70, Roeder i Chow¹ ja van plantejar la qüestió de si la mala nutrició materna podria tenir efectes a llarg termini sobre les cries. Entre les dècades dels 70 als 90, i partint dels estudis de Dobbing² al Regne Unit sobre els períodes de *brain growth spurt* amb especial vulnerabilitat, el nostre grup ens vam interessar en diversos aspectes sobre les variacions de la composició de diversos òrgans en relació amb el desenvolupament del cervell humà i l'alimentació^{3,4}.

La qüestió de les diferències de composició de la dieta en diferents àcids grassos i la seva influència en la composició dels òrgans en creixement i els canvis que es produeixen en situacions de mala nutrició, han permès conèixer el que passa en diferents òrgans durant el desenvolupament i en relació amb l'alimentació⁵. Es tractava de valorar la composició diferent dels teixits en àcids grassos essencials en relació amb les variacions d'aportació d'àcids grassos de les sèries omega 3, omega 6 i omega 9 i de les variacions pròpies del desenvolupament, i en situacions de mala nutrició, i que més endavant esmentarem en relació amb la seva influència en els processos d'ateromatosis tenint en compte els coneixements actuals sobre la patogènia de l'aterosclerosi i el paper clau de la disfunció de la cèl·lula endotelial.

Al començament dels 90, en el simposi de la Ciba Foundation celebrat a Londres, Alan Lucas⁶, del Dunn Nutrition Unit de Cambridge, va presentar el concepte de "la programació biològica precoç", que es referia al seu concepte de *programming*, que succeeix quan un estímul o un insult precoç, en actuar en els períodes sensibles de l'embaràs, pot conduir a un dany permanent de l'estructura o de la funció d'alguns òrgans. Aquests períodes sensibles o crítics depenen d'influències genètiques, nutricionals o d'ordre fisicoquímic i també de la seva durada i intensitat, i poden conduir a malalties cròniques importants a llarg termini.

Gairebé en la mateixa època, David Barker i el seu grup de Southampton⁷ van iniciar una sèrie de publicacions sobre les

repercussions en l'edat adulta d'afeccions de la nutrició en la vida intrauterina. L'insult nutricional i altres que poden afectar el creixement i el desenvolupament intrauterí tindrien com a conseqüència trastorns estructurals i funcionals a llarg termini a causa dels fenòmens d'adaptació que es produeixen en l'úter. Aquesta adaptació es refereix especialment a la redistribució del volum cardíac de sortida, la vasoconstricció en els llits vasculars, el manteniment del flux sanguini cerebral, coronari i adrenal, així com a l'aparició d'hipertensió fetal, el ritme cardíac baix i el manteniment del creixement cerebral.

El pes en néixer pot ser dependent de la mida de la mare, de factors genètics, de fumar i drogoaddicció per part de la mare, de l'aportació intrauterina dels substrats adequats i de la disponibilitat que tenen els teixits d'àcids grassos de cadena llarga. L'error d'aportació placentària per cobrir les necessitats nutricionals del fetus obliga a una sèrie d'adaptacions i canvis en el desenvolupament per part d'aquest fetus, que, tot i que puguin ser favorables a curt termini, condicionen canvis estructurals i metabòlics notables a llarg termini.

Des del 1988, amb el terme de síndrome X⁸ s'ha discutit una agrupació de factors de risc aterogènic en què s'inclou hiperinsulinèmia, obesitat amb un patró abdominal de distribució del greix, un cert grau d'intolerància als hidrats de carboni, hipertensió i un patró anormal de lípids plasmàtics amb augment dels valors de triglicèrids i disminució de les HDL. El quartet dislipèmia, resistència a la insulina, obesitat i elevació de la pressió arterial caracteritzaria aquesta síndrome. Posteriorment, s'hi han afegit característiques noves en què s'inclou una facilitat més gran d'oxidació de les LDL, l'augment de l'activitat de la coagulació i l'elevació de la concentració d'àcid úric. La relació entre el baix pes en néixer i l'aparició posterior en la vida d'una resistència a la insulina ha estat motiu de molts estudis que han intentat extreure'n una explicació. La hipòtesi de Halis i Barker⁹ el 1992 del fenotip estalviador suggereix que la mala nutrició intrauterina condueix a una resistència a la insulina amb un descens de la massa de cèl·lules B que predisponeix a una diabetis no insulíndependent en l'adult. Les alteracions endocrines induïdes per la mala nutrició intrauterina suposen una aportació nutritiva limitada que és destinada a mantenir la supervivència i el desenvolupament d'òrgans com el cervell a expenses del creixement en general. La hipòtesi del "salvament fetal", de Hoffman i altres col·laboradors¹⁰ el 1997, parteix de la base que els nens amb retard de

creixement intrauterí, quan arriben a l'edat puberal, desenvolupen una redistribució de nutrients. Aquesta hipòtesi suggereix que la resistència perifèrica a la insulina induïx a la redistribució de nutrients com la glucosa cap a òrgans essencials, la qual cosa motiva una reducció del transport en nombre i funció de glucosa als músculs esquelètics. La reducció de la sensibilitat perifèrica a la insulina estimula les cèl·lules B a produir una quantitat més gran d'insulina per mantenir la glucèmia normal i s'arriba a una etapa d'esgotament de les cèl·lules B.

La hipòtesi del "catch up growth"¹¹ suposa que els teixits crònicament deplecionats d'insulina i de IgF1 durant la vida fetal, i que després són exposats bruscament a l'augment de concentració d'aquestes dues hormones immediatament després del naixement, poden restar les seves accions tipus insulíniques i desenvolupar una resistència a la insulina com a mecanisme de defensa protector de l'organisme enfront de la hipoglicèmia. És a dir, que es produiria una restricció de l'aportació de nutrients que en comptes de ser destinats al creixement anaven a motivar la supervivència dels òrgans vitals induint una adaptació metabòlica amb efectes a llarg termini.

Més recentment, Hattersley i Tooke¹² han emès la hipòtesi de la insulina fetal com una explicació alternativa a l'associació d'un baix pes en néixer amb diabetis i malaltia vascular. L'esquema d'ambdues explicacions alternatives per a l'associació de nens de baix pes per a l'edat de gestació amb la resistència a la insulina, la diabetis no insulíndependent i la malaltia cardíaca isquèmica posterior, estaria en relació amb l'ambient intrauterí i la genètica fetal. D'acord amb aquesta teoria de la insulina fetal, la mida del nounat estaria influïda per factors genètics d'herència paterna més factors genètics d'herència materna i de l'ambient matern intrauterí, especialment la seva concentració en glucosa sanguínia. Els factors que poden alterar l'ambient fetal, com ara la mala nutrició, l'exposició als esteroides i fumar, també poden afectar el creixement fetal. Per això, tant els factors genètics com els de l'ambient fetal són probablement molt importants en la determinació del creixement fetal i influeixen d'una manera important en la susceptibilitat per a malalties en l'adult. Això pot condicionar, com veurem més endavant, la possibilitat precoç d'una inducció de l'activació de la cèl·lula endotelial vascular i pot ser important com a començament del procés ateromatós, que, posteriorment, contribuirà en l'acceleració de l'envelliment i en el manteniment de l'estrès oxidatiu, el qual té un paper important en aquest envelliment.

En els casos en què hi ha un augment de la resistència a la insulina, s'ha trobat un augment de la peroxidació dels lípids plasmàtics precoçment i la concentració d'hidroperòxids lipídics és més gran en els insulinoresistents i tenen una quantitat menor d'antioxidants, carotinoides i tocoferols. Per tant, aquests factors també contribueixen a la llista de factors ambientals capaços de modular els efectes de la insulina.

Els nens amb perfils més adversos per a un risc cardiovascular eren petits en néixer i tenien molt de pes als 8 anys¹³. S'hi ha trobat una associació entre una tolerància pobra a la glucosa i un guany ràpid de pes als 7 anys d'edat, i la concentració als 8 anys de colesterol, LDL i resistència a la insulina estan en relació inversa amb el pes en néixer. Els nens amb un perfil pitjor i amb més de risc són els que han nascut petits, però són relativament grassos i alts als 8 anys, a més a més, l'elevada massa grassa és particularment perillosa en termes de risc cardiovascular en nens nascuts amb baix pes.

L'augment dels percentatges de massa grassa observada en adults que tenen l'antecedent d'haver tingut un retard de creixement intrauterí es pot interpretar com anomalies persistents en el creixement del teixit adipós a causa de les circumstàncies especials que van tenir durant el període fetal i neonatal. La diabetis tipus 2, caracteritzada per una resistència primària a la insulina i un descens relatiu de la seva secreció, es considerava típica per als adults i actualment s'ha començat a observar d'una manera creixent en l'edat pediàtrica. Assenyalem que des del naixement fins després de la pubertat hi hauria uns factors d'amplificació com ara l'obesitat, l'estil de vida sedentari, la història familiar de la malaltia, el tipus de dieta que rep el nen i les característiques de la dieta occidental, caracteritzada per una aportació excessiva d'aliments pobres en nutrients bàsics, baixa en fibra, abundant en carbohidrats refinats, combinada amb el tabaquisme passiu, que pot afavorir l'aparició de la síndrome plurimetabòlica. Aquesta obesitat, que es desenvolupa en l'adolescència, ja es pot associar amb un augment de factors de risc per a una mort cardiovascular posteriorment.

La combinació dels efectes genètics, de les influències ambientals i dels diferents estils de vida, així com dels tipus d'alimentació i el coneixement del concepte de programació, ja sigui en úter i/o durant el primer any de la vida, que poden tenir conseqüències tardanes, ha portat a recomanar la necessitat d'una intervenció precoç i la recerca dels marcadors de risc corresponents.

La prevenció ha de començar per un coneixement més gran de la nutrició fetal i de l'obtenció d'un nombre major de dades sobre la incidència de nounats de baix pes per a l'edat de gestació, la seva freqüència major en mares amb edats inferiors als 20 anys, la seva relació amb l'hàbit de fumar, l'ocupació de dietes poc equilibrades i fins i tot amb mancances. De les causes que condicionen el retard del creixement intrauterí, cal que ens fixem especialment en dos grups. El primer comprèn l'existència d'un potencial limitat de creixement fetal per: a) anomalies genètiques, b) una utilització pobra dels nutrients administrats, c) una aportació d'aquests nutrients en una baixa quantitat, d) un bloqueig de l'expressió genètica dels factors de creixement fetals. I el segon grup comprèn una disminució important de l'aportació de nutrients al fetus per: a) disfuncions i anomalies placentàries i b) causes d'origen matern.

Mecanismes potencials d'empremta metabòlica que poden conduir a malalties cròniques

Partint de la base que l'evidència epidemiològica en els éssers humans i experimental en els animals, com la rata i els primats, plantegen la qüestió de com les alteracions en la nutrició en la vida intrauterina o immediatament després del naixement poden afectar la susceptibilitat per a malalties cròniques tardanament en la vida adulta, Waterland i Garza¹⁴ han estudiat els mecanismes potencials que poden memoritzar els efectes metabòlics de l'ambient nutricional precoç i que han descrit com *metabolic imprinting*. Han assenyalat:

- i) Variacions induïdes en l'estructura dels òrgans.
- ii) Alteracions en el nombre de cèl·lules.
- iii) Selecció clonal.
- iv) Diferenciació metabòlica. I dins d'aquesta: a) el patró d'autoregulació de les proteïnes lligants a l'ADN, b) la modulació persistent de l'estructura cromatínica i c) la metilació de l'ADN. Aquests tres últims mecanismes no són independents, sinó que funcionen conjuntament i permeten mantenir la diferenciació tissular.
- v) Poliploidització dels hepatòcits.

La metilació de l'ADN es correlaciona amb l'expressió gènica, i, generalment, el grau de metilació al nivell del terminal 5' d'un gen està en relació inversa amb el seu nivell d'expressió, mentre que la metilació al nivell de llocs específics del terminal 3' i dins dels gens va associada amb la pròpia activitat del gen.

La poliploidització dels hepatòcits suposa que les cèl·lules contenen un complement de cromosomes superior al normal. En l'ésser humà aquest període de poliploidització ocorre durant el desenvolupament postnatal i després no continua. S'arriba a la conclusió que l'associació en éssers humans de baix pes en néixer i les malalties cròniques suggereix que la nutrició prenatal pot afectar el metabolisme d'una manera permanent.

Actualment, quines són les dades més rellevants per relacionar la idea d'un desenvolupament precoç de l'inici d'aterosclerosi amb les alteracions de la nutrició en la vida intrauterina?

Homes de 59 a 70 anys d'edat de Hertfordshire, al Regne Unit¹⁵, amb un pes baix en néixer i a l'any d'edat van mostrar una prevalença alta de diabetis tipus 2 i alteracions de la tolerància a la glucosa. Un estudi a Preston, també al Regne Unit, en homes de 50 anys¹⁶ confirmava aquesta associació i assenyalava que era més clara en els nomenats petits per a l'edat de gestació que en els nomenats prematurs adequats per a la seva edat gestacional. La resistència a la insulina va associada amb alteracions del desenvolupament en la vida fetal, tal com assenyalen Phillips, Barker i altres col·laboradors¹⁷.

S'ha discutit si la insulina té realment un paper important en la regulació fisiològica del creixement fetal o simplement té un paper permissiu. Sembla evident que el seu paper és essencial en el subministrament de substrats als teixits fetals. Tot i que el mecanisme d'acció de la insulina en la inducció de l'augment de creixement no queda clar; s'ha suggerit que aquesta insulina podria potenciar la secreció de IgF1 al fetus. La placenta també és un òrgan sensible a la insulina i en la placenta de l'ésser humà s'ha provat que hi ha receptors d'insulina.

El nostre grup ha trobat un descens marcat del nombre de receptors d'insulina en la placenta sense diferències en l'afinitat en placentes corresponents a casos de retard de creixement intrauterí comparades amb les placentes a terme i preterme de pes adequat. El descens del nombre de receptors d'insulina en la placenta dels fetus amb retard de creixement intrauterí pot ser conseqüència d'un desenvolupament placentari defectuós o d'una acció menys intensa de la insulina fetoplacentària. Les diferències dels valors de lligam de la insulina a les membranes placentàries en una concentració de 20 nm d'insulina expressats en nmol/mg eren notablement més baixos en els nomenats amb retard de creixement intrauterí que en els de preterme i en els nomenats a terme de pes adequat per a la seva edat de gestació. Aquestes diferències eren significatives¹⁸.

Es considera que l'envelliment és el resultat d'una acumulació de defectes en les macromolècules i que això succeeix per la capacitat limitada del manteniment somàtic i de la reparació. Més dades de l'estudi ja esmentat de Hertfordshire¹⁹ assenyalen que, actualment, ja hi ha una bona evidència que el creixement fetal i l'edat en relació amb els fenòmens de l'envelliment estan relacionats i es considera que aquesta relació és deguda a l'alteració dels mecanismes dels sistemes de reparació. L'estudi molecular de la capacitat de reparació de l'ADN, en què s'utilitzen marcadors com ara la quantificació de mutacions de gens específics, la longitud de telòmers i els ADN *strand breaks*, segurament hi podran aportar més dades.

Dades més recents publicades per Sayer i altres col·laboradors²⁰ sobre aquesta qüestió mostren que els participants de l'estudi de Hertfordshire amb edats amb una mitjana de 67,5 anys mostraven que el percentatge d'opacitats del cristallí i la seva disminució de la capacitat auditiva era menor comparat amb adults de la mateixa edat que no havien tingut baix pes en néixer. Aquestes diferències no existien pel que fa a degeneració macular o pressió intraocular. D'altra banda, les proves de pressió amb la mà i l'aprimament de la pell mostraven una bona correlació.

L'estudi de Lecson i altres col·laboradors²¹ ha intentat establir la relació entre el pes en néixer i la disfunció endotelial, que és una alteració clau en la iniciació d'aterosclerosi. Per a això ha estudiat 333 nens britànics d'edats compreses entre els 9 i els 11 anys, dels quals es posseïa informació sobre el pes en néixer, dels factors materns i dels factors de risc, com l'expo-

sició a fumar i les fraccions lipídiques de la mare. S'hi va utilitzar una tècnica ultrasònica no invasiva per valorar la capacitat de l'artèria braquial anterior per dilatar-se com a resposta a un augment del flux sanguini induït per un braçat de pressió sobre el braç que suposa una resposta endoteliodependent. En aquests casos el pes en néixer mostrava una correlació molt positiva amb la dilatació del flux intervingut en l'artèria braquial. La conclusió que se'n podia extreure era que un pes baix en néixer anava associat amb un trastorn de la funció endotelial en la infància quan ja tan sols tenien de 9 a 11 anys d'edat. Naturalment, la interpretació de la influència dels factors fetals sobre el risc cardiovascular en aquest estudi es complica per la presència possible potencial de factors de confusió com ara fumar en el medi ambient, la dieta i les diferències en estils de vida durant el llarg període fins a arribar a l'estudi d'intervenció. No obstant això, aquestes observacions confirmen amb força la idea que una alteració primària de la paret vascular pot variar la fisiologia arterial ja detectable en els primers períodes de la vida.

Entre 2.232 nens que van néixer a l'hospital maternal de Sheffield²² entre els anys 1922 i 1926, sobre els quals es posseïen dades completes del pes en néixer, del pes a l'any d'edat i de les circumstàncies que havien envoltat el naixement, es va poder seguir 829 sobrevivents en l'edat pròxima als 70 anys. Van convidar a prendre part en el seu estudi 395 sobrevivents, dels quals hi van acceptar 322. Es va estudiar l'aterosclerosi tot practicant ultrasonografies de la caròtida i tota mena d'exàmens en relació amb lipoproteïnes, LDL, HDL i fibrinogen. De 181 participants, les caròtides dels quals havien estat completament estudiades, un 25% dels homes i un 39% de les dones no tenien evidència de formació de placa d'arteriosclerosi; un 44% d'homes i un 42% de dones tenien estenosi *minor* amb reducció de la llum interior de < 30 %, però un 11% dels homes i un 5% de les dones tenien una estenosi major del 50 %. El risc d'estenosi de la caròtida era més gran en els que en néixer havien pesat menys de 6,5 lliures i menor per a aquells que en néixer havien tingut un pes de més de 7,5 lliures. Tot això després d'un ajustament per als factors de risc cardiovascular i l'edat gestacional en el moment del naixement. La interpretació que es dona a l'estudi és que l'augment de l'aterogènesi pot ser un dels mecanismes mitjançant els quals l'observació epidemiològica uneix entre una alteració del creixement fetal i la malaltia cardiovascular.

Les adaptacions dutes a terme pel fetus com a resposta a les influències que endarrerixen el creixement en la vida fetal poden tenir, per tant, conseqüències a llarg termini per a l'estructura i el metabolisme del sistema vascular.

Singal i altres col·laboradors²³ també han estudiat en nens preterme si el baix pes en néixer anava associat a una reducció del flux intervingut per la vasodilatació dependent de l'endotelium vascular. La mesura de la funció endotelial es va fer en l'artèria braquial per ultrasonografia d'alta resolució (FMD). Els resultats mostren que un pes baix en néixer com a resultat

d'un part preterme no va associat a una alteració de la funció endotelial, que és un punt clau del procés arterioscleròtic. Però anàlisis més profundes que s'han dut a terme en els grups estudiats van mostrar que, si se separaven els que eren prematurs de pes adequat per a l'edat gestacional i els casos amb retard del creixement intrauterí, és a dir, els petits per a l'edat de gestació, hi havia una disfunció endotelial. Els primers 216 que van participar en l'estudi havien estat revisats a l'edat de 13 a 16 anys. Tots els participants i controls eren no fumadors, estaven clínicament bé en el temps de l'estudi i en aquell moment no tenien cap discapacitat o malaltia crònica. L'FMD és una mesura important per establir la relació clara amb la biologia vascular de l'arteriosclerosi. Indica una biodisponibilitat d'òxid nítric i mostra una relació dosi resposta amb els factors clàssics de risc cardiovascular. A més a més, la disfunció endotelial mesurada a través de l'artèria braquial és en una relació molt tancada amb la disfunció dels vasos coronaris. Així mateix, aquest treball mostra que pel fet de ser simplement prematurs de pes adequat aquest grup de nens no estaria en una situació de tenir un alt risc per desenvolupar posteriorment lesions cardiovasculars, a diferència del que passa amb els retards de creixement intrauterí. Aquesta diferència es va mantenir significativa després de fer un ajustament per a l'edat i el sexe.

Com a part de l'estudi Bogalusa²⁴, s'han reunit dades epidemiològiques que demostren que els factors de risc cardiovascular que són identificables en la infància són predictius de risc cardiovascular i ateroscleròtic en l'adult. Es refereixen a nens de 4 a 17 anys i de joves adults de 18 a 38 anys que havien estat estudiats periòdicament cada 3 a 4 anys, i s'hi va intentar aclarir la mesura de la càrrega acumulativa de factors de risc que se anaven produint des de la infància. Van arribar a la conclusió que l'examen del gruix íntim mitjà de la caròtida en joves aparentment sans sense cap simptomatologia és un mètode molt vàlid per detectar factors de risc cardiovascular des de la infància, que es correlaciona bé amb les mesures de colesterol LDL (LDL-col). Igualment, en estudis necròpsics de joves menors de 25 anys s'ha mostrat la correlació entre la presència d'estries grasses i valors d'LDL-col, i això fins i tot en nens i adolescents²⁵.

L'estudi recent de risc cardiovascular en joves finlandesos publicat per Raitakari i altres col·laboradors²⁶ també confirma que l'estudi del gruix íntim mitjà de la caròtida és un bon marcador preclínic d'aterosclerosi. Es refereix a l'estudi d'una població àmplia de persones entre 24 i 39 anys que havien estat estudiades prèviament dels 3 als 19 anys, és a dir, 21 anys abans. Les mesures de prevenció d'aterosclerosi seran més efectives quan s'iniciïn ja en la infància i adolescència.

Dades recollides de fills nascuts de mares amb desnutrició en diferents períodes de l'embaràs afectades pel brot de fam a Holanda el 1944-45, durant la segona guerra mundial, van mostrar que la mala nutrició al començament de la gestació afectava els descendents. Així, l'estudi de Ravelli i altres col·la-

boradors²⁷ mostrava que 50 anys més tard aquests descendents tenien un índex corporal més alt que els normals i un augment del perímetre abdominal que només afectava les dones, però no els homes. La desnutrició en l'úter, per tant, havia pogut condicionar una disfunció hipotalàmica o anomalies sobre el nivell de greix en la cèl·lula. En aquest cas es va atribuir a una alteració de la regulació endocrina central. L'adaptació no restringiria el creixement lineal, però sembla que produiria un trastorn en la regulació central d'acumulació de greix en l'organisme. Els perfils de lípids plasmàtics que van ser estudiats 50 anys després de l'exposició en úter també mostraven un perfil lipídic aterogènic diferent dels no exposats.

Pel que fa al paper de la nutrició, tant en la mare durant l'embaràs com en el nen durant els primers estadis de la vida i en el període del creixement i desenvolupament postnatal, l'alimentació figura com un factor molt important. L'aportació d'àcids grassos essencials de cadena llarga és fonamental, i especialment les quantitats adequades d'àcid araquidònic i decosahexanoic. Tenint en compte la feble activitat de les elongases i les desaturases, les cèl·lules endotelials vasculares tenen una síntesi reduïda d'àcid araquidònic a partir de l'àcid linoleic, i per aquesta raó aquest últim s'acumula²⁸. Utilitzant cultius de cèl·lules endotelials humanes activades per citocines proinflamàtòries s'ha demostrat l'efecte antiaterogènic dels àcids grassos poliinsaturats de la família omega 3, particularment el decosahexanoic²⁹. Els omega 3 produeixen una inhibició de l'expressió de les molècules d'adhesió cel·lular i també s'ha demostrat que l'estimulació en la producció de l'òxid nítric a nivell de l'endoteli vascular és més gran amb una aportació alta d'omega 3 que amb omega 6. D'altra banda, s'ha de tenir en compte que una reducció en la producció d'òxid nítric pot representar una qüestió negativa important i afavorir una part dels mecanismes d'aterogènesi.

Finalment, a la resposta de la pregunta de si l'envelliment comença en néixer, avui dia es pot respondre que en alguns casos els estímuls negatius durant el desenvolupament intrauterí, particularment les alteracions de la nutrició i altres que condicionen l'existència de retards de creixement intrauterí i les alteracions en l'alimentació que afavoreixen la iniciació de disfunció endotelial vascular, poden avançar alguns dels condicionants de l'envelliment.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Roeder LM, Chow BF. Maternal undernutrition and its long-term effects on the offspring. *Am J Clin Nutr* 1972;25: 812-21.
2. Dobbing J. Vulnerable periods of brain development. En: *Lipids, Malnutrition and the Developing Brain*. Ciba Foundation Symposium. Amsterdam: Elsevier, 1972:9-23.
3. Martínez M. Biomedical changes during early myelination of the human brain. En: *Evrad PE, A Minkowski A, ed. Develop Neurobiol* 1989:185-200.
4. Ballabriga A. Some aspects of clinical and biochemical changes related to nutrition during brain development in humans. En: *Evrad PE, A Minkowski A, ed. Develop Neurobiol* 1989:271-86.

5. Ballabriga A, Carrascosa A. Los ácidos grasos en la nutrición en la infancia. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia, segunda edición*. Madrid: Ed. Ergon, 2001:299-342.
6. Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: *The childhood environment and adult disease*. Ciba Foundation Symposium 156. Chichester: Wiley, 1991:38-55.
7. Barker DJP. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46(Suppl. 3):3-9.
8. Reaven GM, Laws A. Insulin Resistance: The Metabolic Syndrome X. Totowa NJ: Humana Press, 1999:197-262.
9. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 1992;35:595-601.
10. Hofman PL, Cutfield WS, Robinson EM, et al. Insulin resistance in short children with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:402-6.
11. Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F71-F73.
12. Hattersley AT, Tooke JE. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999;353:1789-92.
13. Bavdekar A, Yajnik CS, Fall CHD, et al. Insulin resistance syndrome in 8 year old Indian children. *Diabetes* 1999;48:2422-9.
14. Waterland RA, Garza C. Potential mechanisms of metabolic imprinting that lead to chronic disease. *Am J Clin Nutr* 1999;69:179-97.
15. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-22.
16. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, et al. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993;36:225-8.
17. Phillips DIW, Barker DJP, Hales CN, et al. Thinness at birth and insulin resistance in adult life. *Diabetologia* 1994;37:150-4.
18. Potau N, Riudor E, Ballabriga A. Insulin receptors in human placenta in relation to fetal weight and gestational age. *Pediatr Res* 1981;15:798-802.
19. Sayer AA, Cooper C, Barker DJP. Is lifespan determined in utero? *Arch Dis Child* 1997;77:F161-F162.
20. Sayer AA, Rauf A, Evans JR, et al. Is human aging related to early growth? *Pediatr Res* 2001;50 (Suppl 2 of 2):53-4.
21. Lecson CPM, Whincup Ph, Cook DG, et al. Flow-mediated dilation in 9 to 11 year old children. *Circulation*. 1997;96:2233-8.
22. Martyn CN, Gale CR, Jespersen S, et al. Impaired fetal growth and atherosclerosis of carotid and peripheral arteries. *Lancet* 1998;352:173-8.
23. Singhal A, Kattenhorn M, Cole TJ, et al. Preterm birth, vascular function, and risk factors for atherosclerosis. *Lancet* 2001;358:1159-60.
24. Li S, Chen W, Srinivasan SR, et al. Childhood cardiovascular risk factors and carotid vascular changes in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *JAMA* 2003;290:2271-6.
25. Strydom HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis*. 1989;9(Suppl.1):119-32.
26. Raitakari OT, Juonala M, Kahönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *JAMA* 2003;290:2277-83.
27. Ravelli ACJ, van der Meulen JPH, Osmond C, et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr* 1999;70:811-6.
28. Christon RA. Mechanisms of action of dietary fatty acids in regulating the activation of vascular endothelial cells during atherogenesis. *Nutr Rev* 2003;61:272-9.
29. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96:60-8.

L'ENVELLIMENT, COMENÇA EN NÉIXER?

Diversos investigadors apunten la possibilitat que alguns factors claus en l'envelliment, com l'ateromatosis, o en l'acceleració de l'envelliment, com algunes malalties cròniques de naturalesa metabòlica, tinguin el seu origen en els

primers estadis de la vida, fins i tot, abans del naixement. Tant factors genètics com factors de l'ambient fetal són molt importants en la determinació del creixement fetal i influeixen de manera decisiva en la susceptibilitat per a sofrir malalties en l'edat adulta. A més, des del naixement fins després de la pubertat, hi podrien haver uns factors d'amplificació, com ara l'obesitat, l'estil de vida sedentari, la història familiar, el tipus de dieta o el tabaquisme passiu, que podrien afavorir l'aparició de la síndrome metabòlica i el consegüent augment del risc vascular.

S'han comunicat dades rellevants que demostren la relació entre un retard en el creixement intrauterí i l'inici primerenc de l'aterosclerosi, fet provocat per l'existència de disfunció endotelial durant la infantesa en aquests nens.

D'altra banda, els factors de risc vascular identificables en la infantesa prediuen el risc vascular i l'aterosclerosi en l'edat adulta. Per això, les mesures de prevenció de l'aterosclerosi seran més efectives si s'inicien en la infantesa i l'adolescència; entre elles, ocupa un lloc important la nutrició, amb una especial rellevància de l'aportació d'àcids grassos poliinsaturats de la família omega 3.

EL ENVEJECIMIENTO, EMPIEZA AL NACER?

Diversos investigadores apuntan la posibilidad de que algunos factores claves en el envejecimiento, como la aterosclerosis, o en su aceleración, como algunas enfermedades crónicas de naturaleza metabólica, tengan su origen en los primeros estadios de la vida, incluso antes del nacimiento. Tanto factores genéticos como factores del ambiente fetal son muy importantes en la determinación del crecimiento fetal e influyen de manera decisiva en la susceptibilidad para sufrir enfermedades en la edad adulta. Además, desde el nacimiento hasta después de la pubertad existirían unos factores de amplificación como la obesidad, el estilo de vida sedentario, la historia familiar, el tipo de dieta o el tabaquismo pasivo, que podrían favorecer la aparición del síndrome metabólico y el consiguiente aumento del riesgo vascular.

Se han comunicado datos relevantes que demuestran la relación entre un retraso en el crecimiento intrauterino y el inicio temprano de la aterosclerosis, hecho provocado por la existencia de disfunción endotelial durante la infancia en estos niños.

Por otra parte, los factores de riesgo vascular identificables en la infancia predicen el riesgo vascular y la aterosclerosis en la edad adulta. Por ello, las medidas de prevención de la aterosclerosis serán más efectivas si se inician en la infancia y la adolescencia; entre ellas, ocupa un lugar importante la nutrición, con una especial relevancia del aporte de ácidos grasos poliinsaturados de la familia omega 3.

AGING: DOES IT BEGIN AT BIRTH?

Several investigators have pointed out that some key factors in aging, such as atherosclerosis, or in its acceleration, such as some chronic metabolic diseases, may originate in the first stages of life, even before birth. Both genetic factors and the fetal environment are highly important in determining fetal growth and have a decisive influence on susceptibility to disease in adulthood. Moreover, from birth until after puberty there are other factors such as obesity, a sedentary lifestyle, family history, type of diet, and passive smoking, which could encourage the development of metabolic syndrome and the consequent increase in vascular risk.

Important data have shown an association between intrauterine growth restriction and the early onset of atherosclerosis, provoked by endothelial dysfunction in the infancy of these children.

Vascular risk factors that can be identified in childhood predict vascular risk and atherosclerosis in adulthood. Therefore preventive measures against atherosclerosis will be more effective if started in childhood and adolescence. Among these measures nutrition occupies a central role, with intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids being particularly important.

L'ENVELLIMENT CLÍNIC

Miquel Vilardell Tarrés i Albert Selva O'Callaghan
Servei de Medicina Interna. Hospital General de la Vall d'Hebron. Barcelona.

L'envelliment és un procés heterogeni en si mateix. La velocitat a la qual es produeix varia d'un individu a un altre; encara més, en el mateix individu té lloc un envelliment dispar entre els diferents òrgans i sistemes. Tot això afavoreix el concepte d'envelliment satisfactori contraposat al d'envelliment patològic o anòmal, si bé la majoria de subjectes estarien en un terme mitjà; és el que coneixem com a envelliment usual.

El concepte de fragilitat facilita l'aproximació a l'envelliment clínic. La fragilitat representaria la disminució de la capacitat de resposta fisiològica dels diferents òrgans i sistemes a situacions externes, principalment a la malaltia. La fragilitat màxima portaria a un procés proper o molt pròxim a la mort. Hi ha múltiples exemples de com aquests canvis fisiològics que es produeixen durant l'envelliment condicionen la resposta a les agressions externes i afavoreixen, d'una banda, l'aparició de manifestacions peculiars i pròpies de les malalties en els ancians –aquí s'hi inclourien les síndromes geriàtriques– i, d'altra banda, determinats trastorns que són més freqüents en aquest grup d'edat.

La disminució progressiva de l'aigua corporal i l'increment del greix en el nostre organisme –en els homes, en l'abdomen, i en les dones, en les mames i en la cintura pèlvica– no només repercuteix en la imatge corporal, sinó que també afavoreix alguns trastorns. L'administració en els ancians de benzodiazepines, amb característiques lipofíliques, s'acompanya de variacions en la seva farmacocinètica a causa del seu dipòsit en el greix i l'alliberament sostingut, la qual cosa produeix que el seu efecte es prolongui excessivament, i això pot tenir conseqüències en la clínica i pot afavorir l'aparició d'un quadre confusional, per exemple. Així mateix, la massa òssia disminueix amb l'edat, la qual cosa facilita l'aparició de l'osteoporosi senil i les seves principals complicacions, les fractures. L'aparició de fàrmacs nous en l'última dècada, com els bifosfonats d'última generació, ha contribuït a la disminució de la morbiditat associada a aquest procés. Aconseguir una bona massa òssia en el període de la vida de màxima plenitud –entorn els 30 anys– ajuda, indiscutiblement, que les conseqüències de la pèrdua de la massa òssia siguin menors durant l'envelliment. El mateix concepte és aplicable al deteriorament cognitiu que es produeix inexorablement en major o menor grau amb el pas dels anys; per això, en els individus amb una major activitat intel·lectual en la seva joventut o maduresa, aquesta pèrdua es notarà menys i, en qualsevol cas, costarà més que condi-

cionari la discapacitat que implica el diagnòstic de demència. És precisament en el terreny del deteriorament cognitiu que acompanya l'edat on val la pena realitzar algunes precisions i alguns comentaris. Si bé és cert que l'atròfia cerebral global acompanya l'envelliment, es discuteix la rellevància d'aquesta troballa. També s'hi ha implicat l'acetilcolina, el principal neurotransmissor cerebral involucrat en la majoria dels processos d'aprenentatge en el deteriorament cognitiu propi de l'ancià. És curiós observar que hi ha estudis de ressonància magnètica espectroscòpica que s'han dut a terme en ancians voluntaris sans que detecten una alteració en la incorporació d'aquest neurotransmissor en determinats nuclis del cervell en comparació d'un grup de joves voluntaris també sans. Així mateix, és ben conegut l'efecte que desenvolupen determinats fàrmacs anticolinèrgics en la gènesi del *delirium* en l'ancià, i també hem de recordar que la malaltia degenerativa cerebral tipus Alzheimer en part s'explica a partir de la teoria colinèrgica. Molts dels fàrmacs que s'han utilitzat en el seu tractament únicament afavoreixen la recaptació del neurotransmissor en la fenedura sinàptica. Per tant, no és desafortunat interpretar aquestes alteracions com un procés continu d'envelliment, i encara més quan apareixen estudis necròpsics que demostren que la demència que apareix en l'ancià és de naturalesa mixta en la major part dels casos, és a dir, vascular i degenerativa.

La repercussió de l'envelliment sobre el sistema cardiovascular genera l'aparició de trastorns o malalties pròpies de l'ancià que s'han de conèixer i tractar adequadament, com ara la hipertensió arterial sistòlica aïllada que s'atribueix a l'enduriment arterial o la insuficiència cardíaca diastòlica per alteració de la relaxació ventricular. També són freqüents les alteracions del ritme cardíac, com ara els blocatges cardíacs i les síncope, que n'adquireixen la màxima expressió en la hipersensibilitat en el si carotídi per alteració dels baroreceptors i en la síndrome taquicàrdia-bradicàrdia o la síndrome del si –node sinusal– malalt, a causa de la fibrosi i la isquèmia del teixit específic de conducció cardíac.

No només els òrgans i els sistemes clàssics –cardiovascular, articular...– experimenten una alteració en el seu funcionament, sinó que també pateixen canvis els sistemes de control com l'hipotàlem, que regula la temperatura corporal –recordem que l'ésser humà és un animal homeoterm–, la qual cosa condiciona situacions tan peculiars com la presència d'infec-

cions sense febre o l'aparició de trastorns secundaris a una mala gestió de la calor, com ara la hipotèrmia (temperatura rectal < 32 °C), la hipertèrmia o el cop de calor. Tinguem en compte que, en les grans onades de calor i de fred que es produeixen periòdicament en diferents parts del món, les principals víctimes són els ancians. Això s'agreuja, encara més, pels canvis fisiològics del sistema excretor, el ronyó, que fonamentalment perd la capacitat de concentrar l'orina, per la qual cosa, independentment de la calor ambiental, l'orina de l'ancià és isostenúrica, i això, juntament amb una alteració del centre hipotalàmic de la set, afavoreix la deshidratació. Per aquest motiu és tan important recomanar als ancians una ingesta d'un o dos litres aproximadament d'aigua al dia de manera obligatòria. Així mateix, el sistema immune, un altre sistema ampli de control, sembla alterat parcialment en els ancians. Tot i que sembla que les conseqüències d'un mal funcionament d'aquest sistema són més apreciables en els ancians –infeccions, neoplàsies, autoimmunitat–, és probable que altres factors externs, com ara una nutrició inadequada o l'alteració de les barreres mucoses, també hi desenvolupin algun paper, per la qual cosa seria més oportú parlar d'immunosenescència –canvis que es produeixen en la vellesa– que no pas d'immunodepressió.

La prevenció de processos respiratoris com la grip o la infecció per gèrmens capsulats com el pneumococ o l'*Haemophilus influenzae* adquireix un sentit especial si s'interpreta en clau de fragilitat. L'aparell respiratori perd capacitat de reacció i això és degut, d'una banda, a la calcificació dels cartílags costals, la qual cosa converteix la caixa toràctica en una autèntica gàbia rígida amb dificultat per expandir-se, i, d'altra banda, a la pèrdua d'elasticitat i distensibilitat del teixit pulmonar, que dificulta el procés fisiològic de la ventilació i afavoreix la retenció de secrecions, la broncoplegia i la mort.

La concatenació de circumstàncies determinades, com ara l'alteració del plexe mientèric, encarregat de la motilitat intestinal, la tendència al restrenyiment de naturalesa multifactorial en l'ancià i la debilitat de la paret colònica, afavoreix l'aparició de diverticles, especialment en el còlon esquerre i la sigma, àrees de màxima pressió. Per tant, les complicacions derivades de la patologia diverticular –la diverticulitis i l'hemorràgia diverticular– seran freqüents en l'ancià.

Tots aquests canvis fisiològics que es produeixen en l'envelliment i que de vegades s'acompanyen de determinats trastorns o malalties pròpies dels ancians també afavoreixen un comportament clínic diferent en aquest grup de pacients pel que fa a la seva resposta a les malalties, la qual cosa condiciona un espectre clínic peculiar, que va des de l'infart de miocardi sense dolor fins a la pneumònia sense febre ni semiologia, passant per l'apendicitis silent, entre d'altres. L'expressió màxima d'aquesta simptomatologia atípica s'assoleix amb l'aparició de les síndromes geriàtriques (*delirium*, incontinència, caigudes, immobilitat...), les quals poden ser la manifestació de diverses malalties. Cal que recordem que en geriatria no exis-

teix el principi de la causalitat ni sempre és vàlid el raonament d'Occam o el principi de la parsimònia, en què es tendeix a explicar els símptomes i els signes d'un pacient per un mateix procés nosològic.

En l'ingrés hospitalari i en la recuperació d'una determinada malaltia, també és extraordinàriament útil el concepte de fragilitat i els canvis fisiològics que l'acompanyen. En el primer cas, poden ser els responsables d'una suma de circumstàncies patològiques que generin el que s'ha anomenat la cascada de la dependència i, en el segon, és important introduir el concepte de convalsència com a aquell espai de temps, generalment prolongat, que l'ancià necessitarà per restituir-se tant com pugui a la situació prèvia a la malaltia. És en aquests últims tres punts on la geriatria, com a disciplina, i els geriatres o internistes, com a metges responsables en un entorn de multidisciplinarietat, hauran de desenvolupar les seves habilitats amb la màxima eficàcia per tal d'aconseguir una bona evolució del pacient.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol* 2001;56:146-56.
2. Baztán JJ, Gonzalez Montalvo JJ, Solano Jaurrieta JJ, Fogons Calvo M. Atenció sanitària a l'ancià fràgil: de la teoria a l'evidència científica. *Med Clin (Barc)* 2000;115:704-17.
3. Newman AB, Arnold AM, Naydeck BL, Fried LP, Burke GL, Enright P et al. "Successful aging": effect of subclinical cardiovascular disease. *Arch Intern Med* 2003;163:2315-22.
4. Selva A, San José A, Solans R, Vilardell M. Característiques diferencials de la malaltia en els ancians. *Fragilitat. Medicine* 1999;7:5789-96.

L'ENVELLIMENT CLÍNIC

L'envelliment és un procés heterogeni, la velocitat del qual varia d'un individu a un altre. Per a entendre'l, és útil definir el concepte de fragilitat, definit per la disminució de la capacitat de resposta fisiològica dels diferents òrgans i sistemes a situacions externes, especialment a la malaltia.

Els trastorns associats a l'envelliment estan provocats per diferents canvis i malalties: la disminució progressiva de l'aigua corporal, i l'increment del greix abdominal, en els homes, i pèlvica, en les dones, fet que pot condicionar no només canvis en la percepció de la pròpia imatge corporal, sinó que pot ocasionar alteracions en la farmacocinètica de diversos fàrmacs; la disminució de la massa òssia; les alteracions en els neurotransmissors, especialment l'acetilcolina; la hipertensió arterial sistòlica aïllada, la insuficiència cardíaca diastòlica i les alteracions del ritme cardíac; les alteracions en la regulació de la calor, que poden condicionar l'aparició d'infeccions sense febre, d'hipotèrmia, d'hipertèrmia maligna o de cop de calor; la pèrdua de la capacitat de concentrar l'orina per part del ronyó i les alte-

racions del centre de la set, el que comporta una deshidratació; el mal funcionament del sistema immunològic, les conseqüències del qual són l'aparició d'infeccions, de neoplasmes i de malalties autoimmunes; l'empitjorament de la ventilació pulmonar i la retenció de secrecions, i el restrenyiment, que afavoreix l'aparició de diverticles en el coló i de patologies que s'hi relacionen.

Tots aquests canvis condicionen l'aparició de malalties amb un espectre clínic ben peculiar, com ara l'infart de miocardi sense dolor, la pneumònia sense febre i l'apendicitis silenciosa. El paradigma d'aquesta simptomatologia atípica el constitueixen les denominades síndromes geriàtriques: delírium, incontinència, caigudes, immobilitat. També s'han de tenir en compte el concepte de convalescència, definit com a l'espai de temps que l'ancià necessita per a tornar a la situació prèvia a la malaltia.

EL ENVEJECIMIENTO CLÍNICO

El envejecimiento es un proceso heterogéneo, cuya velocidad varía de un individuo a otro. Para entenderlo, es útil definir el concepto de fragilidad, definido por la disminución de la capacidad de respuesta fisiológica de los diferentes órganos y sistemas a situaciones externas, especialmente a la enfermedad.

Los trastornos asociados al envejecimiento vienen provocados por diferentes cambios y enfermedades: disminución progresiva del agua corporal e incremento de la grasa abdominal en los varones y pélvica en las mujeres, hecho que puede condicionar no sólo cambios en la percepción de la propia imagen corporal, si no que puede ocasionar alteraciones en la farmacocinética de diversos fármacos; disminución de la masa ósea; alteraciones en los neurotransmisores, especialmente la acetilcolina; hipertensión arterial sistólica aislada, insuficiencia cardíaca diastólica y alteraciones del ritmo cardíaco; alteraciones en la regulación del calor, que pueden condicionar la aparición de infecciones sin fiebre, hipotermia, hipertermia maligna o golpe de calor; pérdida de la capacidad de concentrar la orina por parte del riñón y alteraciones del centro de la sed, lo que conlleva una deshidratación; mal funcionamiento del sistema inmunológico, cuyas consecuencias son la aparición de infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes; empeoramiento de la ventilación pulmonar y retención de secreciones, y estreñimiento, que favorece la aparición de divertículos en el colón y de patología relacionada con los mismos.

Todos estos cambios condicionan la aparición de enfermedades con un espectro clínico bien peculiar, como el infarto de miocardio sin dolor, la neumonía sin fiebre y la apendicitis silenciosa. El paradigma de esta simptomatología atípica lo constituyen los denominados síndromes geriátricos: delirium, incontinencia, caídas, inmovilidad. También debe tenerse en cuenta el concepto de convalecencia, definido como el espacio de tiempo que el anciano necesita para volver a la situación previa a la enfermedad.

CLINICAL AGING

Aging is a heterogeneous phenomenon and its speed varies from one individual to another. To understand this process, it is useful to define the concept of fragility, which is characterized by a reduced physiological response of the various organs and systems to external situations, especially disease.

The disorders associated with aging are provoked by a variety of changes and diseases: body water is progressively reduced and there is an increase in abdominal fat in men and pelvic fat in women, leading not only to changes in perception of body image but also to alterations in the pharmacokinetics of several drugs. Other changes are a reduction of bone mass; alterations in neurotransmitters, especially acetylcholine; isolated systolic hypertension, diastolic cardiac insufficiency and alterations in cardiac rhythm; alterations in heat regulation, which can lead to the development of infections without fever, hypothermia, malignant hyperthermia or heat stroke; loss of the kidney's ability to concentrate urine and alterations in the thirst center, which can lead to dehydration; poor functioning of the immune system, with the development of infections, neoplasms, and autoimmune diseases; breathing difficulties and retention of secretions, and constipation, which encourages the development of colonic diverticula and related disorders.

All these changes lead to the development of diseases with a distinctive clinical spectrum, such as painless myocardial infarction, pneumonia without fever, and silent appendicitis. Paradigmatic of this atypical symptomatology are what are known as the geriatric syndromes: delirium, incontinence, falls, and immobility. The concept of convalescence, defined as the time required by an elderly individual to return to the situation before the disease, should also be borne in mind.

NUTRICIÓ I ENVELLIMENT

Màrius Foz

Catedràtic de Medicina. Professor Emèrit de la Universitat Autònoma de Barcelona.
Director del Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans (CCNIEC)

Com és ben conegut, els aspectes nutricionals tenen una importància decisiva perquè l'ésser humà pugui mantenir la seva salut i gaudir d'una bona qualitat de vida. Aquest fet, que es concreta en realitzar una alimentació suficient, diversificada i equilibrada, té una gran transcendència en totes les etapes de la vida i, per tant, també en la fase d'envelliment i en la vellesa.

Durant l'envelliment fisiològic, sense importants comorbilitats associades, es produeixen canvis importants en la composició corporal que estan fermament analitzats en molts diversos estudis des de fa molts anys. És convenient recordar aquests canvis fisiològics per relacionar-los amb possibles alteracions patològiques i perquè poden tenir importància en el moment de donar consells alimentaris a les persones en fase d'envelliment i a la gent gran.

En un treball, ja clàssic, publicat per Cohn et al' el 1980, es va mesurar la quantitat de teixit magre (61 kg), de greix (14 kg) i de substància mineral (6 kg) en persones de 20 a 29 anys en relació amb la quantitat que tenien les persones de 70 a 79 anys: teixit magre, 52 kg; greix, 24 kg, i substància mineral, 5 kg. En el mateix estudi, la mesura de les proteïnes corporals en els mateixos grups d'edat demostrava que en els homes joves les proteïnes corporals pesaven 4,5 kg, mentre que en els homes grans aquest pes no arribava als 3 kg. En les dones s'observava el mateix fenomen: en les joves les proteïnes pesaven 2 kg i en les dones grans aquest pes no arribava a 1 kg. Aquest estudi constata la reducció fisiològica del teixit magre i de les proteïnes corporals en la gent d'edat, mentre que, en canvi, la quantitat de greix corporal augmenta de forma molt notable amb l'edat. Un aspecte important que s'ha de considerar en relació amb els canvis de la composició corporal que es produeixen com a conseqüència de l'edat i que, per tant, podem considerar "fisiològics" és que en la composició corporal dels humans influeixen molts diversos factors que el metge ha de conèixer en el moment de valorar fins a quin punt un canvi determinat en la composició corporal durant l'envelliment o la vellesa és o no fisiològic. Entre els factors que poden influir en la composició corporal es poden esmentar, a part dels genètics, que són immodificables, l'obesitat i el seu tractament, les malalties (especialment les cròniques), la ingesta i el grau d'activitat física.

Per poder definir amb més certesa quins canvis de la composició corporal en la gent gran són fisiològics i quins poden re-

presentar canvis patològics, seria molt important poder disposar de dades fiables i estandarditzades en la població d'edat per poder valorar adequadament la composició corporal amb mètodes disponibles en la clínica (antropometria, impedanciometria bioelèctrica). D'altra banda, també hauríem de disposar de dades fiables que ens permetessin valorar adequadament la possible transcendència dels consells i de les prescripcions mèdiques (nutrició, activitat física, medicaments) sobre els canvis de la composició corporal en les persones d'edat. Amb relació als aspectes esmentats, s'ha arribat a algunes conclusions relatives a la influència de l'activitat física en els canvis de la composició corporal en les persones grans. D'una banda, es pot afirmar que l'increment del greix corporal amb l'edat està en relació amb l'establiment d'un balanç calòric positiu i, d'altra banda, sembla demostrat que el manteniment d'un grau elevat d'activitat física pot contribuir al fet que no es produeixi aquest balanç calòric positiu, però és dubtós que pugui evitar la disminució de la massa corporal magra que està vinculada al procés de l'envelliment.

Intervenció nutricional i envelliment

Un tema de permanent debat és fins a quin punt el consell i la intervenció nutricional poden retardar l'envelliment i augmentar la longevitat en els humans.

Hi ha dades molt sòlides que demostren que la restricció calòrica (30-40 %) és la única intervenció nutricional que retarda l'envelliment en els models animals. Aquesta dada ha estat ben documentada en diverses espècies, des d'organismes unicel·lulars fins a rosegadors. En aquests últims animals la restricció calòrica no només augmenta la durada de la vida, sinó que retarda l'inici de trastorns associats amb l'edat (resposta immunitària, metabolisme glucídic, trofisme muscular). El mecanisme d'acció d'aquest efecte no està aclarit, però és específic de la restricció calòrica i no d'algun dels seus components (per exemple, el greix). D'altra banda, tampoc es pot atribuir a l'administració de suplementos de vitamines o antioxidants.

Fins ara no disposem de dades en primats ni en humans i, per tant, el possible efecte de la restricció calòrica sobre l'envelliment i la longevitat en l'ésser humà encara és desconegut. Actualment hi ha estudis en marxa sobre aquest tema en pri-

mats, que en el futur ens podran aportar informació de notable interès.

Trastorns nutricionals en les persones d'edat

En iniciar aquest apartat, cal afirmar que el principal trastorn nutricional que s'associa a l'edat és la malnutrició. Aquesta situació patològica produeix en les persones grans que en són afectades un important increment de riscos i morbiditats associades. Aquest fet va motivar que la Direcció General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya sol·licités al Centre Català de la Nutrició de l'Institut d'Estudis Catalans (CCNIEC), el qual tinc l'honor de dirigir, un informe sobre l'estat nutricional de la gent gran a Catalunya. En aquesta revisió^{2,3} es va estudiar el grau de malnutrició de les persones grans ingressades en residències geriàtriques o bé hospitalitzades mitjançant els resultats obtinguts en diversos estudis realitzats al nostre país. L'estudi de les dades recollides fins a aquell moment permetia concloure que la prevalença d'alteracions nutricionals de la gent gran al nostre medi és similar a la que s'havia observat en altres països desenvolupats. En un extens i minuciós estudi realitzat a la comarca del Baix Camp⁴, es va constatar que la prevalença global de malnutrició proteicoenergètica (MPE) en la població de gent gran estudiada resident en institucions va ser del 26,7 % (61 individus d'un total de 228). Segons el tipus d'institució, aquesta prevalença va ser del 9,1 % a les residències i del 50,5 % als hospitals. Amb relació al tipus de malnutrició, el 7,4 % de la mostra presentava malnutrició predominantment calòrica, l'11 %, malnutrició predominantment proteica, i el 8,3 %, malnutrició mixta.

En les conclusions de la revisió del CCNIEC s'afirmava: "El procés d'envelliment implica tot un seguit de canvis en diferents aspectes, des del biològic al psicoemocional, que incrementen la susceptibilitat a patir deficiències nutricionals que converteixen la població de gent gran en el grup d'edat de major risc nutricional als països desenvolupats. Per això, i tenint en compte els efectes adversos que aquestes alteracions exerceixen sobre la morbimortalitat i la qualitat de vida, així com el fet que a Catalunya, com a la resta d'Europa, la població envella, la promoció i el manteniment d'un correcte estat nutricional de la població de gent gran esdevenen grans reptes socio-sanitaris al nostre medi".

I, d'acord amb aquestes conclusions, s'hi feien algunes recomanacions, entre les quals es poden destacar les que tot seguit esmentem.

En l'àmbit descriptiu:

- Conèixer la prevalença de deficiències específiques en vitamines i minerals en la gent gran.
- Conèixer la prevalença i la transcendència clínica del sobrepès i/o l'obesitat en aquesta població.

En l'àmbit comunitari:

- Conèixer la prevalença real de malnutrició en les persones grans que viuen soles o sense un suport familiar que assegurí el cobriment de les seves necessitats.

- Establir mecanismes d'identificació de la població de risc i desenvolupar estratègies d'atenció social i sanitària domiciliària que assegurin el correcte estat nutricional de la gent gran que viu a casa seva.

En l'àmbit de les institucions geriàtriques:

- Assegurar la dotació de personal i mitjans per tal de garantir l'avaluació i el seguiment nutricional de qualsevol persona resident a una institució.

- Garantir la identificació i el correcte tractament d'aquelles persones que necessiten un suport alimentari individualitzat.

En l'àmbit hospitalari:

- Assegurar la correcta avaluació de l'estat nutricional de qualsevol malalt gran ingressat, tant en el moment de l'ingrés com en el de l'alta hospitalària.

- Establir els mecanismes de coordinació que garanteixin que els malalts subsidiaris d'atenció nutricional rebuin un correcte seguiment i tractament després de l'alta hospitalària.

Sobrepès i obesitat en la gent gran

En el moment actual el sobrepès i l'obesitat representen un problema de gran transcendència social i sanitària a tot el món, però molt especialment en els països desenvolupats. La prevalença de l'acumulació adiposa ha augmentat de forma molt espectacular en els dos últims decennis; n'és un exemple molt representatiu l'increment que s'ha observat als Estats Units. Aquest augment de prevalença amb les seves importants conseqüències socials i sanitàries (l'increment de la diabetis *mellitus* de tipus 2, la dislipoproteïnèmia, la hipertensió arterial i l'aterosclerosi) ha fet que l'OMS considerés l'obesitat com "una epidèmia del segle XXI". Els efectes negatius sobre la salut del sobrepès i l'obesitat en la població infantojuvenil i adulta estan perfectament constatats. En la població adulta el pes més sa correspon a un índex de massa corporal (IMC) entre 18,5 i 25 kg/m². A partir d'un IMC de 25, i sobretot de 27, les comorbiditats associades a l'acumulació adiposa, i també la mortalitat, es comencen a incrementar, primer de forma lleugera, però després de manera molt més notable en graus d'obesitat més avançats.

¿Quina és la situació del sobrepès i l'obesitat en la gent gran?

¿L'acumulació adiposa representa en aquest grup d'edat el mateix risc que en la població adulta?

Pel que fa a la primera pregunta, les dades de què disposem actualment són menys fiables, per diverses raons metodològiques, de les que disposem en relació amb la població infantojuvenil i adulta. No obstant això, es pot afirmar que també en la gent gran s'observa la mateixa tendència a l'increment de l'acumulació adiposa. En l'"Examen de salut de la població de Catalunya, 2002" es va constatar que en homes de 60 a 74

anys la prevalença d'obesitat (IMC >30) era aproximadament d'un 20 % i la de sobrepès (IMC 25-29) superava lleugerament el 55 %. En les dones de la mateixa edat, la situació encara era pitjor, ja que la prevalença d'obesitat era aproximadament d'un 35 % i la del sobrepès era més o menys d'un 45 %.

És important intentar contestar a la segona pregunta, relativa a la importància clínica de l'acumulació adiposa en la gent gran. ¿És la mateixa que en l'edat adulta? Malgrat que encara no disposem de dades definitives la impressió actual és que no és així.

L'any 1997 Allison et al⁵ van publicar un treball prospectiu, en població d'edat superior als 70 anys, de mortalitat relacionada amb l'IMC. En aquest estudi es va comprovar que de manera molt diferent a la població adulta, la menor mortalitat en les dones es trobava en un IMC entre 30 i 33, i en els homes en un IMC entre 28 i 30. L'any 1998 Stevens et al⁶ van publicar dades relatives a risc relatiu de mortalitat general relacionada amb l'increment de l'IMC. Aquest risc relatiu disminuïa clarament amb l'edat (en els homes a partir dels 30-44 anys i en les dones a partir dels 45-54 anys). En dones d'edats avançades el risc de mortalitat associat a l'increment de l'IMC s'invertia. En el mateix treball, les dades relatives a la mortalitat cardiovascular eren molt similars a les de la mortalitat general. La publicació d'aquests treballs va motivar l'increment d'interès de la comunitat científica sobre aquest tema. Aquest interès va motivar la realització i la publicació d'una metaanàlisi sobre aquest tema (Heiat et al, 2001)⁷. Aquesta metaanàlisi va ser efectuada sobre tretze treballs que van estudiar la relació entre l'IMC i mortalitat en persones d'edat igual o superior als 65 anys amb un seguiment mínim de tres anys. Els resultats van constatar que no existeix relació entre un lleu increment de l'IMC (25-27) i mortalitat en general i d'origen cardiovascular en persones d'edat. Només tres dels estudis van demostrar que un IMC >27 és un factor relacionat amb la mortalitat en general i d'origen cardiovascular en persones de 65 a 74 anys d'edat. En les conclusions d'aquesta metaanàlisi es feia constatar que les dades obtingudes no demostraven que el sobrepès sigui un factor de risc de mortalitat en general i d'origen cardiovascular en les persones d'edat i que, ja que existeixen riscos en la restricció de la ingesta en les persones grans i que es disposa d'escassa informació sobre l'eficàcia dels programes de pèrdua de pes en aquest grup d'edat, no semblen aconsellables les intervencions per intentar aconseguir una disminució ponderal en les persones grans afectades de sobrepès.

Consideracions finals

El manteniment d'una alimentació suficient i equilibrada és important en totes les edats per ajudar a conservar la salut i a fruit d'una bona qualitat de vida. Aquests consells són, també, molt importants en la fase d'envelliment i en la vellesa. En

aquestes etapes de la vida les necessitats calòriques de l'organisme disminueixen, per la qual cosa la quantitat de calories de la ingesta diària ha de disminuir, i molt especialment en les persones que tenen una tendència a l'acumulació adiposa.

El risc nutricional més gran de les persones d'edat és la malnutrició en les seves diverses formes. Aquest risc augmenta en les persones grans institucionalitzades i, sobretot, en les hospitalitzades. Les alteracions nutricionals més freqüents en la gent gran són: el dèficit proteicoal·lòric, els dèficits minerals (Fe, Ca, Zn) i els dèficits vitamínics (A, D, B₆, B₁₂, àcid fòlic). Aquests fets obliguen als professionals de les ciències de la salut a vigilar atentament la possible aparició de trastorns nutricionals en la gent gran, i molt especialment en les situacions de més risc, com solen ser les que motiven una hospitalització per agudització d'una malaltia crònica o per un procés tributari d'una intervenció quirúrgica.

Com ja s'ha comentat, les mesures de restricció calòrica amb l'objectiu de perdre pes no estan indicades en les persones grans amb sobrepès. Àdhuc quan hi ha una obesitat important, aquestes mesures han de ser molt prudentes i s'ha d'assegurar que no es produeixi cap dèficit en la ingesta mínima aconsellable dels principis immediats, de minerals i de vitamines. En canvi, els consells sobre activitat física, en què es procura que aquesta sigui gratificant, són sempre de la màxima importància tant en la situació de sobrepès com en la d'obesitat⁸.

Per finalitzar, resulta convenient donar alguns consells relatius a l'alimentació per a les persones en fase d'envelliment i per a la gent gran. En aquestes etapes de la vida és important no canviar els hàbits alimentaris, mantenir el plaer de menjar i conservar tant com es pugui les tradicions gastronòmiques habituals pròpies de la "dieta mediterrània". El contingut de la ingesta diària sempre hauria de ser variat i equilibrat i s'haurien de seguir, en la mesura del possible, els consells de les porcions alimentàries que es descriuen en les guies alimentàries de les societats científiques i que es resumeixen en les "piràmides" dels aliments que han estat àmpliament difoses en els mitjans de comunicació.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Cohn SH, Vartsky D, Yasumura S, Sawitsky A, Zanzi I, Vaswani A et al. Compartmental body composition based on total body nitrogen, potassium and calcium. *Am J Physiol* 1980; 239: E524-530.
2. García-Lorda P, Salas-Salvadó J, Foz M. Estat nutricional de la població de gent gran a Catalunya. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. Centre Català de la Nutrició de l'IEC. Xarxa temàtica en Nutrició. Barcelona, 2002.
3. García-Lorda P, Foz M, Salas-Salvadó J. Estado nutricional de la población anciana de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 707-715.
4. Esteban M, Fernández-Ballart J, Salas-Salvadó J. Estado nutricional de la población anciana en función del régimen de institucionalización. *Nutr Hosp* 2000; 15: 105-113.
5. Allison DB, Gallagher D, Heo M, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the Longitudinal Study of Aging. *Int J Obes* 1997; 21: 424-431.

6. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
7. Heiat A, Vaccarino V, Krumholz HM. An evidence-based assessment of Federal Guidelines for overweight and obesity as they apply to elderly persons. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1194-1203.
8. Barbany M, Carrillo M, Foz M. La obesidad en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000; 35 (S4): 55-62.

NUTRICIÓ I ENVELLIMENT

Els aspectes nutricionals, igual que en la resta d'etapes de la vida, tenen una gran rellevància en la fase d'envelliment i durant la vellesa. És un fet conegut que, amb l'edat, es produeix una reducció fisiològica del teixit magre i de les proteïnes corporals, mentre que augmenta de forma notable la quantitat de greix corporal. D'altra banda, no s'ha d'oblidar que en la composició corporal influeixen, a banda dels genètics, diversos factors: l'obesitat, les malalties cròniques, la ingesta i el grau d'activitat física. L'increment del greix corporal amb l'edat es relaciona amb l'establiment d'un balanç calòric positiu i sembla demostrat que un grau elevat d'activitat física pot contribuir al fet que no es produeixi aquest balanç calòric positiu; malgrat tot, encara no es coneix el possible efecte de la restricció calòrica sobre l'envelliment i la longevitat en l'ésser humà.

El principal trastorn nutricional associat amb l'edat és la mala nutrició, la qual provoca un important increment de riscos i morbiditats associades. En un estudi dut a terme en una població d'ancians institucionalitzats a Catalunya, s'ha constatat una prevalença de mala nutrició proteicoenergètica del 26,7 %. Per això, atès que la població envella, la promoció i el manteniment d'un correcte estat nutricional de la població d'edat avançada són importants reptes socio-sanitaris en el nostre mitjà.

En els ancians també s'ha observat un augment de la prevalença de sobrepès i d'obesitat. Malgrat tot, l'acumulació adiposa no té, en aquesta població, les mateixes repercussions que en les persones més joves, ja que no s'ha trobat relació entre increments lleus de l'índex de massa corporal amb la mortalitat en general ni amb la d'origen cardiovascular en particular. Així doncs, no semblen aconsellables les intervencions per aconseguir una disminució ponderal en persones d'edat afectades de sobrepès.

NUTRICIÓN Y ENVEJECIMIENTO

Los aspectos nutricionales, igual que en el resto de etapas de la vida, tienen una gran relevancia en la fase de envejecimiento y durante la vejez. Es un hecho conocido que,

con la edad, se produce una reducción fisiológica del tejido magro y de las proteínas corporales, mientras que aumenta de forma notable la cantidad de grasa corporal. Por otra parte, no debe olvidarse que en la composición corporal influyen, aparte de los genéticos, diversos factores: obesidad, enfermedades crónicas, ingesta y grado de actividad física. El incremento de la grasa corporal con la edad se relaciona con el establecimiento de un balance calórico positivo y parece demostrado que un grado elevado de actividad física puede contribuir a que no se produzca este balance calórico positivo; sin embargo, todavía no se conoce el posible efecto de la restricción calórica sobre el envejecimiento y la longevidad en el ser humano.

El principal trastorno nutricional asociado con la edad es la malnutrición, la cual provoca un importante incremento de riesgos y morbilidades asociadas. En un estudio realizado en una población de ancianos institucionalizados en Catalunya se ha constatado una prevalencia de malnutrición proteicoenergética del 26,7 %. Por ello, dado que la población envejece, la promoción y el mantenimiento de un correcto estado nutricional de la población de edad avanzada son importantes retos socio-sanitarios en nuestro medio.

En los ancianos también se ha observado un aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad. Sin embargo, la acumulación adiposa no tiene, en esta población, las mismas repercusiones que en las personas más jóvenes, ya que no se ha encontrado relación entre incrementos leves del índice de masa corporal con la mortalidad en general ni con la de origen cardiovascular en particular. Así pues, no parecen aconsejables las intervenciones para conseguir una disminución ponderal en personas de edad afectadas de sobrepeso.

NUTRITION AND AGING

As in other stages of life, nutrition is highly important in aging and during old age. With age, there is a well-known physiological reduction of lean tissue and body proteins while body fat increases markedly. In addition to genetic factors, body composition influences several other elements: obesity, chronic diseases, intake, and degree of physical activity. The age-related increase in body fat is associated with a positive calorie balance, which can be prevented by a high level of physical activity. However, the effect of calorie restriction on aging and longevity in humans is still unknown.

The main nutritional disorder associated with age is malnutrition, which substantially increases associated risks and morbidities. A study performed in elderly institutionalized individuals in Catalonia reported a prevalence of pro-

tein-energy malnutrition of 26.7%. Consequently, given that the population ages, promoting and maintaining adequate nutritional status in the elderly are important social and health challenges in our environment. The prevalence of overweight and obesity in the elderly has also increased. However, in this population, the accu-

mulation of adipose tissue does not have the same effects as in younger persons, since no relationship has been found between a slight increase in body mass index and mortality in general or with mortality from cardiovascular causes in particular. Thus, interventions to reduce body weight in elderly overweight individuals do not seem advisable.

RADICALS LLIURES I ANTIOXIDANTS EN EL PROCÉS DE L'ENVELLIMENT BIOLÒGIC

Joan Sabater i Tobella

Tots sabem què significa "envelliment". Tot i això, científicament és difícil definir-lo perquè és un procés biològic complex, difícil d'avaluar a un nivell cel·lular, tissular i orgànic. Quan parlem d'envelliment no ens referim tan sols al pas del temps.

L'envelliment biològic està lligat a dos processos fonamentals:

- Deshidratació cel·lular, que no s'evita amb un augment de la ingestió d'aigua, (atès que es una pèrdua intracel·lular i no del fluid extracel·lular).
- Procés d'oxidació molecular, originat per la producció de radicals lliures.

En aquest segon nivell, es pot actuar amb l'adopció d'uns hàbits de vida determinats que minimitzin la producció de radicals lliures (exercici, dieta, prevenció de l'estrès, etc.) i els neutralitzin, mitjançant suplementes dieteticofarmacològics (antioxidants) que impedeixin, per tant, la seva acció nociva sobre lípids, glúcids, proteïnes i DNA.

Efectes de l'envelliment

Els efectes de l'envelliment es fan evidents principalment per:

- Atròfia de la majoria dels òrgans i teixits.
- Descens progressiu de l'eficiència i el vigor de totes les funcions fisiològiques, especialment del rendiment cardíac, la força muscular i la lucidesa mental, entre d'altres.
- Augment de la susceptibilitat als processos malignes, a les malalties autoimmunes i als processos infecciosos, és a dir, un funcionament deficient del sistema immunitari.
- Augment de la vulnerabilitat als traumes.
- Disminució del VO₂ màxim (capacitat d'oxigen).

Aquest procés afecta totes les persones, però, quantitativament, no totes en la mateixa edat. És a dir, que pot haver-hi persones que als 60 anys aparentment siguin "velles" i d'altres que encara siguin "joves"; o bé que mentre que unes persones als 80 anys ja són "ancianes", d'altres "no aparenten l'edat que tenen". Per tant, hem d'acceptar que existeixen variables individuals que fan que l'edat cronològica i l'edat biològica siguin diferents en cada persona.

La ciència intenta descobrir quins són els mecanismes que causen l'envelliment i establir com s'hi pot intervenir per tal que el pas cronològic dels anys es produeixi amb els menors signes d'envelliment o, si més no, que aquests apareguin al més tard possible. Això significa que s'ha de buscar una major

qualitat de vida, és allò de "donar vida als anys" i no només "anys a la vida".

Teories de les causes de l'envelliment

No podem endinsar-nos a comentar totes les teories sobre les causes de l'envelliment. Una d'aquestes teories –potser la més important– és la dels processos lligats a la formació de radicals lliures i reaccions d'oxidació-reducció en l'organisme, que és la que ens correspon resumir en la nostra ponència.

La teoria sobre l'acció dels radicals lliures com una de les causes principals del procés d'envelliment va ser proposada per Harman el 1957 (Harman, D. *Aging. A theory based on the free radical and radiation chemistry*. J Geront. 1957; 2: 298-300). Aquesta teoria actualment està demostrada en un gran nombre de publicacions científiques.

Un radical lliure és un àtom, una molècula o un compost que conté un electró no aparellat. Aquesta definició inclou l'àtom d'hidrogen i la majoria dels ions metàl·lics de transició. També inclou la molècula d'oxigen, la qual és biradical, ja que els dos electrons externs són en diferents òrbites i tenen spins paral·lels, és a dir, no estan aparellats. Els radicals lliures poden ser elèctricament neutres o poden estar carregats positivament o negativament.

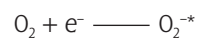
Els radicals lliures són molt electrofílics i ataquen vigorosament els llocs amb una densitat electrònica alta, com ara les unions C = C (per exemple, els enllaços d'àcids grassos insaturats) i els compostos que contenen grups nitrogen i -SH (glutació i cisteïna, que són els més freqüents).

El radical lliure OH· és el radical lliure més reactiu i més destructiu dels que hi ha en el metabolisme natural.

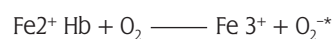
Formació intracel·lular de radicals lliures

Tot i que la formació de radicals lliures en la naturalesa es coneix des de fa temps, la primera reacció que es va fer evident va ser la dissociació homolítica de l'aigua per una radiació ionitzant que forma un àtom d'hidrogen i un radical hidroxil. Posteriorment, es va demostrar que els radicals derivats de l'oxigen també es produïen en organismes vius mitjançant diverses reaccions, la més freqüent de les quals és la que s'ini-

cia per l'adhesió d'un electró (e) a l'oxigen molecular, que produeix un radical superòxid:



El més freqüent és que aquesta reacció en les cèl·lules es produeixi per la "fuga" d'un electró de la cadena de transport electrònic a un nivell mitocondrial o de les del reticle endoplàsmic. El superòxid també es forma a partir de diverses reaccions enzimàtiques, com per exemple les catalitzades per les flavinioxidases, xantinoxidases i monoaminioxidases, així com per l'autoxidació de diversos tiols (com ara el glutatió), les catecolamines i l'àcid ascòrbic, entre d'altres. Així mateix, una quantitat important de radicals superòxid es produeix per l'oxidació no catalítica de l'oxihemoglobina, el procés de la qual, aproximadament un 3 %, s'oxida diàriament a metahemoglobina:



Posteriorment, la metahemoglobina reductasa catalitza la reducció de la metahemoglobina novament a oxihemoglobina. Hi ha moltes altres reaccions en les cèl·lules que produeixen radicals lliures i, concretament, radicals superòxid. No ens estendem en aquest punt perquè el concepte que pretenem exposar en aquesta introducció és que en l'organisme constantment es formen importants quantitats de radicals lliures, els quals poden originar reaccions adverses per a l'organisme si no són eliminats ràpidament per d'altres reaccions bioquímiques.

El 1993 Ames i altres col·laboradors (Proc Natl Acad Sci USA; 90: 7915-7922) van estimar que les cèl·lules humanes produeixen cada dia 10.000 situacions en què es produeix un radical lliure que, generalment, és eliminat per diversos mecanismes que tot seguit comentarem, però que, en cas de funcionar malament, es pot donar temps als radicals lliures esmentats perquè exercixin les seves accions nocives en molècules o processos biològics determinats.

Principals reaccions produïdes per radicals lliures en l'organisme

De les moltes reaccions que els radicals lliures produeixen en l'organisme, n'esmentarem les més significatives i les que estan lligades a patologies conegudes.

Peroxidació lipídica

Els dobles enllaços dels àcids grassos insaturats o fosfolípids poliinsaturats són molt susceptibles a l'acció dels radicals lliures, en un procés autocatalític que tendeix a perpetuar-se

amb el resultat de fragmentació dels àcids grassos i la formació de hidroperòxids i aldehids citotòxics.

Les estructures lipídiques bicapa de les membranes cel·lulars són molt susceptibles a la peroxidació lipídica. Aquest fet pot produir la lesió de les membranes cel·lulars esmentades i d'altres components intracel·lulars, la qual cosa pot portar el procés a la mort cel·lular. Aquest procés de la peroxidació lipídica dóna lloc a la formació de compostos com hidrocarburs (etè, pentà, etc.), alkenals i aldehids, dels quals el malonildialdehid és un bon marcador biològic d'aquest procés.

Els lipoperòxids tenen un paper molt important en el procés de l'aterosclerosi.

Oxidació de proteïnes

Aquest ha estat el mecanisme menys estudiat, possiblement perquè les proteïnes tenen un gran turnover i els seus metabòlits no s'acumulen. Actualment s'obre una via d'investigació en l'oxidació d'enzims pel fet que alguns aminoàcids carboxilats poden convertir, per l'acció de radicals lliures, els seus grups carboxil en grups carbonil i en aquesta situació molecular són molt més susceptibles a la degradació proteolítica i els enzims s'inactiven. Per aquest motiu, es modifica l'eficàcia de les reaccions que catalitzen. Com a marcador de l'oxidació de proteïnes, s'utilitza la determinació dels grups carbonil mitjançant la reacció d'Ellman.

Peroxidació de l'òxid nítric (NO)

L'òxid nítric (NO) és un radical lliure gasós i un mediador important en molts processos fisiològics i patològics. Creua fàcilment les membranes i actua com a missatger intercel·lular tot modulant el flux sanguini, i fa un paper important a un nivell endotelial com a agent antitrombòtic. Així mateix, s'ha vist que té una acció antimicrobiana i que pot actuar com a destructor de cèl·lules cancerígenes. Es produeix per l'acció del òxid nítric sintetasa, enzim que té tres isoformes.



Tot i que el NO és un radical lliure, té molt poca toxicitat atès que és molt volàtil i no s'acumula. No obstant això, es torna altament tòxic per la reacció amb un radical superòxid i la formació de peroxinitrit, un oxidant molt potent.



El peroxinitrit (ONOO⁻) s'ha relacionat amb malalties renals, cròniques i inflamatòries, amb processos neurodegeneratius i amb artritis reumatoide. Si els nivells de NO són molt alts, po-

den competir amb altres superòxids per l'enzim superòxid dismutasa.

Lesió oxidativa del DNA

Els radicals lliures poden produir una lesió important en el DNA, tant mitocondrial com cel·lular. S'ha demostrat que la formació de 8-hydroxi-2'-deoxiguanosina és un indicador de la lesió oxidativa del DNA i la seva determinació en orina pot ser un marcador útil d'aquest procés.

La lesió oxidativa del DNA pot induir mutagènesis espontànies que poden tenir un paper important en l'envelliment i en la carcinogènesi.

Observacions sobre la teoria dels radicals lliures i l'envelliment

És evident que el procés de l'envelliment –amb més o menys intensitat en cada individu– va paral·lel a l'aparició de pigmentacions en la pell. Els patòlegs de fa més de cent anys ja van anomenar aquests pigments els "pigments de la vellesa". Són lipopigments ceroides i de lipofucsina que s'acumulen principalment dins dels lisosomes secundaris de les cèl·lules post-mitòtiques.

Ara bé, no només apareixen a la pell –que és allò que es veu de forma natural–, sinó en tots els òrgans, principalment en el cor, el fetge i el cervell, tal com es pot veure en les necropsies. Aquestes pigmentacions poden arribar a ocupar el 12 % del volum cel·lular miocàrdic del vell i fins a un 80 % de les cèl·lules piramidals cerebrals. Aquests pigments de color groc-marró deuen el seu origen a productes originats per l'acció dels radicals lliures i la peroxidació lipídica. Això sembla demostrar que en l'envelliment hi ha un procés continu de peroxidació lipídica i que la seva quantia és proporcional a la incapacitat dels sistemes antioxidants interns o externs de l'organisme per evitar-los.

Restricció calòrica i longevitat

Com més aportació calòrica per ingestió, major *turnover* metabòlic i major formació de radicals lliures, que, al seu torn, condiciona una major possibilitat que aquests actuïn de manera lesiva per a les cèl·lules i, per tant, que s'acceleri l'envelliment. En treballs experimentals en animals, s'ha vist que les dietes hipocalòriques allarguen la vida. Rates amb una ingestió del 60 % a la consumida pel grup control *ad libitum*, allargaven en un 30-50 % la vida dels animals. Així mateix, hi ha treballs que mostren que persones que, per hàbits alimentaris, han mantingut una dieta hipocalòrica tenen menys risc de tenir diabetis, aterosclerosi, malalties renals i càncer.

D'acord amb aquesta teoria, hi ha treballs experimentals en animals que mostren que la restricció calòrica incrementa l'activitat de la catalasa, que és un important enzim antioxidant. També s'ha observat que en condicions hipocalòriques el dany del DNA en nuclis i mitocondries de rates és quinze vegades inferior al grup control amb alimentació *ad libitum*. Hi ha altres treballs que mostren una millora dels sistemes immunes lligats als limfòcits T en micos sotmesos a dietes hipocalòriques. No ens podem estendre més en la revisió de treballs experimentals, però són moltes les publicacions que mostren que les dietes hipocalòriques –menys formació de radicals lliures– allarguen la vida i retarden els signes de l'envelliment.

Com neutralitzar l'efecte dels radicals lliures

En la nostra exposició ha quedat establert que en l'organisme hi ha una producció constant de grans quantitats de radicals lliures que tenen efectes nocius per a aquest. Conseqüentment, han d'existir mecanismes que contrarestin els radicals lliures formats i les seves accions d'oxidació sobre cèl·lules i teixits. Aquests mecanismes són molts i en diferents nivells. Tot i que no podem comentar-los monogràficament, els enunciarem tot seguit de manera resumida.

- Enzims antioxidants:
 - catalasa (CAT)
 - glutatió peroxidasa (GPx)
 - glutatió reductasa (GR)
 - superòxid dismutasa (SOD), tant la Mn com la Cu-Zn
- Proteïnes fixadores de metalls:
 - ceruloplasmina
 - hemoglobina/mioglobina
 - citocrom oxidasa
 - lactoferrina
 - ferritina
 - transferrina
- Eliminadors de radicals lliures/neutralitzants d'oxidants:
 - vitamines A, C i E
 - carotenoides (beta-carotè, licopè, etc.)
 - flavonoides (rutina, quercetina, etc.)
 - àcid úric, bilirubina, molècules amb grups SH, glutatió
 - ions metàl·lics components d'enzims antioxidants (Mn, Zn i Se)

Radicals lliures i aterogènesi

Actualment hi ha publicacions suficients per establir una relació directa entre l'oxidació de les LDL pels radicals lliures i el procés de l'aterogènesi.

Les cèl·lules endotelials dels vasos sanguinis tenen molts mecanismes de defensa contra l'oxidació. Encara que tenen una activitat baixa de catalasa, tenen xantioxidasa i citocromoxigenasa i són riques en àcids grassos poliinsaturats.

L'oxidació de les LDL, per la qual es formen molècules d'ox-LDL, origina la formació de les *foam cells*, que, en dipositar-se en l'endoteli, poden actuar com a iniciadors de tot el procés ateroscleròtic, al qual segueixen les etapes de formació en l'endoteli de la banda lipídica, la placa fibrosa i la placa calcificada.

La producció de radicals lliures està directament relacionada amb isquèmia, malalties pulmonars, processos neurodegeneratius, sistema immune, funcions hormonals i càncer, mitjançant els processos d'oxidació del DNA mitocondrial i citoplasmàtic. Cada un d'aquests temes mereixeria un tractament monogràfic.

Tots aquests processos arriben a un final comú: el deteriorament de les funcions fisiològiques generals de l'organisme, és a dir, el procés de l'envelliment. Per tant, per frenar –no evitar– el procés de l'envelliment, s'han d'establir dietes i hàbits que produeixin la menor quantitat possible de radicals lliures i s'ha d'establir una dieta que aporti antioxidants i, si és el cas, les seves aportacions suplementàries.

Cada dia es perfilen més les revisions mèdiques que tendeixen a avaluar l'estat d'"oxidació" de l'individu i emergeixen les proves de laboratori que avaluen, d'una banda, el nivell de producció de radicals lliures i, de l'altra, el nivell d'antioxidants i enzims protectors de l'oxidació que té cada persona. Basant-nos en les dades aportades, cal establir una dieta, uns hàbits de vida i, si és el cas, una terapèutica adequada.

En aquests controls de salut el laboratori té una importància fonamental. En el nostre laboratori ens hem especialitzat en la realització de proves per avaluar l'estat redox de l'organisme, així com els antioxidants a la sang, el nivell de vitamines i oligoelements i les determinacions hormonals.

Les proves de laboratori han d'anar encaminades a una avaluació biològica de la persona i han d'aportar indicadors sobre els processos o les funcions següents:

- Marcadors de l'estrès oxidatiu sobre lípids, proteïnes, DNA, etc.
- Avaluació del nivell d'antioxidants interns i externs més habituals.
- Avaluació del risc cardiovascular.
- Estat nutricional respecte de les vitamines i els oligoelements.
- Nivells hormonals bàsics.

Segons les dades de l'anamnesi i l'exploració clínica de cada persona, es podran incloure marcadors del sistema immune o aprofundir en l'exploració d'alguna glàndula endocrina o d'algun òrgan concret.

És obvi que, prèviament, s'ha de disposar d'unes dades bàsiques de salut mitjançant una hematologia i una bioquímica general per tal de descartar-ne qualsevol patologia associada. Recordem el concepte que ja hem exposat: el control antienvelliment es refereix a les exploracions en les persones en principi sanes amb la finalitat d'instaurar un tractament preventiu, encaminat a retardar-ne l'envelliment biològic. Si hi hagués una patologia associada, el tractament esmentat no s'in-

valida, sinó al contrari, tot i que la prioritat ha de ser un tractament adequat a la patologia que sigui portat per l'especialista pertinent.

Conclusió

Com a reflexió final, podem dir que una medicina antienvelliment no és donar uns medicaments miraculosos "d'elixir de la joventut". Tampoc no es poden crear ni s'han de crear falses expectatives. És una nova especialitat de la medicina preventiva que, basant-se en els coneixements bàsics del metabolisme cel·lular, uns sòlids coneixements de medicina interna i amb la interpretació correcta de les dades objectives d'uns perfils analítics i altres proves fisiològiques, tracta de retardar el procés natural de l'envelliment biològic mitjançant uns hàbits de vida, una alimentació adequada i uns complementos dietètics o farmacològics.

Per tant, és sobretot una acció preventiva, amb la qual, amb un tractament adequat, s'aconsegueixen alguns resultats positius a curt termini, com ara la millora en el rendiment físic, hormonal i intel·lectual, a més a més d'un risc menor de processos cardiovasculars i càncer. En molts casos es pot notar en el dia a dia, però el seu objectiu principal és a llarg termini i cerca una asincronia que retardi l'envelliment biològic en relació amb el cronològic.

RADICALS LLIURES I ANTIOXIDANTS EN EL PROCÉS DE L'ENVELLIMENT BIOLÒGIC

L'envelliment biològic està lligat a dos processos fonamentals: la deshidratació cel·lular (no evitable amb un augment de la ingestió d'aigua) i el procés d'oxidació molecular (originat per la producció de radicals lliures). En aquest segon nivell, es pot actuar amb l'adopció d'uns hàbits de vida determinats que minimitzin la producció de radicals lliures (exercici, dieta, prevenció de l'estrès) i amb la presa de suplementos dieteticofarmacològics (antioxidants) que impedeixin la seva acció nociva sobre els lípids, els glúcids, les proteïnes i el DNA.

Entre les reaccions que poden produir els radicals lliures en l'organisme, les més significatives i les que estan lligades a malalties conegudes són les següents: la peroxidació lipídica, amb producció de lesions en la membrana i en d'altres components cel·lulars (important paper en el procés d'aterosclerosi); l'oxidació de proteïnes; la peroxidació de l'òxid nítric (NO), relacionada amb malalties renals, cròniques i inflamatòries, amb processos neurodegeneratius i amb artritis reumatoide, i la lesió oxidativa del DNA, que pot produir mutagènesis espontànies (paper important en l'envelliment i en la carcinogènesi).

Moltes publicacions demostren que les dietes hipocalòriques, que ocasionen una menor formació de radicals lliures, allarguen la vida i retarden els signes de l'envelliment. D'altra banda, hi ha una relació directa entre l'oxidació de les LDL pels radicals lliures i el procés d'aterogènesi. Entre les substàncies capaces d'eliminar radicals lliures destaquen les vitamines A, C i E, els carotenoides, els flavonoides i les molècules amb grups SH, entre d'altres.

Avui dia es perfilen revisions mèdiques encaminades a avaluar l'estat d'"oxidació" de l'individu i apareixen proves de laboratori encaminades a conèixer el nivell de producció de radicals lliures i el nivell d'antioxidants i d'enzims protectors de l'oxidació.

RADICALES LIBRES Y ANTIOXIDANTES EN EL PROCESO DEL ENVEJECIMIENTO BIOLÓGICO

El envejecimiento biológico está ligado a dos procesos fundamentales: deshidratación celular (no evitable con un aumento de la ingestión de agua) y el proceso de oxidación molecular (originado por la producción de radicales libres). En este segundo nivel, se puede actuar con la adopción de unos hábitos de vida determinados que minimicen la producción de radicales libres (ejercicio, dieta, prevención del estrés) y con la toma de suplementos dietético-farmacológicos (antioxidantes) que impidan su acción nociva sobre los lípidos, los glúcidos, las proteínas y el DNA.

Entre las reacciones que pueden producir los radicales libres en el organismo, las más significativas y las que están ligadas a enfermedades conocidas, son las siguientes: peroxidación lipídica, con producción de lesiones en la membrana y otros componentes celulares (importante papel en el proceso de aterosclerosis); oxidación de proteínas; peroxidación del óxido nítrico (NO), relacionada con enfermedades renales, crónicas e inflamatorias, procesos neurodegenerativos y artritis reumatoide, y lesión oxidativa del DNA, que puede producir mutagénesis espontáneas (papel importante en el envejecimiento y en la carcinogénesis).

Muchas publicaciones demuestran que las dietas hipocalóricas, que ocasionan una menor formación de radicales libres, alargan la vida y retardan los signos de envejecimiento. Por otra parte, existe una relación directa entre la oxidación de las LDL por los radicales libres y el proceso

de aterogénesis. Entre las sustancias capaces de eliminar radicales libres destacan las vitaminas A, C y E, los carotenoides, flavonoides y moléculas con grupos SH, entre otras.

Hoy en día se perfilan revisiones médicas encaminadas a evaluar el estado de "oxidación" del individuo y aparecen pruebas de laboratorio encaminadas a conocer el nivel de producción de radicales libres y el nivel de antioxidantes y de enzimas protectoras de la oxidación.

FREE RADICALS AND ANTIOXIDANTS IN BIOLOGICAL AGING

Biological aging is linked to two fundamental processes: cellular dehydration (which cannot be prevented by increased water intake) and molecular oxidation (caused by free radical production). The latter process can be modified by certain lifestyle habits that minimize free radical production (exercise, diet, stress prevention) and by dietary-pharmacological supplements (antioxidants) that ameliorate the harmful effects of free radicals on lipids, carbohydrates, proteins and DNA.

Among the reactions that free radicals can provoke in the human body, those that are most significant and linked to known diseases are the following: lipid peroxidation, with production of lesions in the cell membrane and other cellular components (important in atherosclerosis); protein oxidation; nitric oxide (NO) peroxidation, which is related to chronic and inflammatory renal diseases, neurodegenerative processes and rheumatoid arthritis, and oxidative DNA damage, which can produce spontaneous mutagenesis (important in aging and carcinogenesis).

Multiple reports demonstrate that hypocaloric diets, which produce fewer free radicals, prolong life and delay the signs of aging. Low-density lipoprotein oxidation by free radicals is directly related to atherogenesis. Among the substances able to eliminate free radicals are vitamins A, C and E, carotenoids, flavonoids and molecules with SH-groups, among others.

Currently, medical check-ups aimed at evaluating a person's "oxidation" status are being designed and laboratory tests to identify the level of free radical production and concentrations of antioxidants and enzymes protecting against oxidation are beginning to appear.

CAUSES DE L'ENVELLIMENT: TELÒMERS I GENS DE LLARGA VIDA

Antonio Cardesa
Acadèmic numerari
Catedràtic d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic, Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona

Avui dia es considera que l'envelliment és causat per l'efecte acumulatiu de lesions cel·lulars produïdes per múltiples agents. D'una banda, és la conseqüència d'agressions de desgast procedents del medi extern i, d'altra banda, és el resultat d'influències hormonals, així com d'un programa molecular intrínsec d'envelliment cel·lular¹.

Les agressions de desgast procedents del medi extern, causades per factors com els tòxics i les radiacions ionitzants, donen lloc, en els mitocondris, a la producció de radicals lliures d'oxigen, que són els causants últims del dany cel·lular. La capacitat de generació de radicals lliures pels mitocondris guarda una relació inversa amb la longevitat de les diferents espècies. La reducció progressiva dels mecanismes de defensa antioxidants, que s'incrementa amb l'avançament de l'edat, és causa d'envelliment cel·lular. Inversament, la sobreexpressió dels enzims antioxidants, com ara el superòxid dismutasa, la catalasa i el glutatió peroxidasa, prolonga la supervivència en animals de laboratori. Substàncies antioxidants com l'àcid ascòrbic provenen la formació de compostos causants de lesió cel·lular irreversible². Els radicals lliures danyen tant la membrana cel·lular com els mitocondris, les proteïnes intracel·lulars i extracel·lulars, així com l'ADN nuclear. Diàriament els radicals lliures poden ocasionar diversos milers de modificacions moleculars en cada cèl·lula. L'activitat de les cèl·lules es deteriora gradualment amb l'avançament de l'edat i decreix la fosforilació oxidativa mitocondrial i també les síntesis de proteïnes tant estructurals com receptores i enzimàtiques. Les cèl·lules senescents mostren menys capacitat per captar nutrients i per reparar danys en l'ADN. Això s'associa amb canvis ultraestructurals, com ara el reticle endoplàsmic disminuït, l'aparell de Golgi desestructurat, mitocondris anormals i cromatina irregular¹. Histològicament aquestes lesions a més a més s'acompanyen del dipòsit intracitoplasmàtic de lipofuscina, la qual, encara que molt ostensible, sembla un simple marcador d'envelliment, atès que fins avui no s'ha demostrat que la lipofuscina sigui tòxica per a les cèl·lules. Macroscòpicament, l'acumulació de lipofuscina es correlaciona amb l'anomenada atròfia bruna d'òrgans com ara el fetge i el cor.

La glucosilació excessiva, característica dels diabètics, és un altre mecanisme important de desgast cel·lular que dona lloc a enllaços entre proteïnes veïnes. S'observa especialment en les proteïnes de la col·làgena del cristal·lí, en què són la causa de les cascades senils. S'hi ha vist que la restricció calòrica in-

crementa la longevitat experimentalment en tota una sèrie d'organismes que van des dels llevats al ratolí³.

La troballa de factors d'envelliment cel·lular endogen implica que la senescència cel·lular es deu, en una bona part, a una programació genètica preestablerta. El 1961 Hayflick i Moorhead ja van observar que els cultius de fibroblasts humans normals tenen una capacitat de replicació finita i que això estava relacionat amb l'envelliment. Per a això van fer créixer un cultiu consistent en una barreja de cèl·lules femenines "velles" amb cèl·lules masculines "joves", i distingien unes de les altres mitjançant la diferent dotació cromosòmica. El resultat va ser que les cèl·lules femenines "velles", que prèviament havien experimentat quaranta divisions en cultiu, van deixar de dividir-se primer. Per contra, les cèl·lules masculines "joves", que prèviament només havien realitzat unes deu divisions, es van continuar dividint unes trenta vegades més. Els fibroblasts humans adults interrompen la seva divisió i envelleixen després d'unes cinquanta a seixanta duplicacions, la qual cosa es coneix com "límit de Hayflick"⁴. En altres espècies com la rata, de vida molta més curta, el límit de Hayflick és d'unes deu a quinze duplicacions. En els nens amb la síndrome de Werner, que envelleixen de manera molt prematura, els fibroblasts només es poden duplicar unes trenta-cinc vegades⁵.

Recentment, s'ha pogut observar una via de "circumval·lació" en l'envelliment de fibroblasts humans en cultiu mitjançant la inactivació de les proteïnes supressores de tumors pRb i p53. Això permet a les cèl·lules que se segueixin multiplicant durant generacions successives fins que entren en un estat de "crisi". L'estat de "crisi" està caracteritzat per una mort cel·lular massiva, per la desorganització del cariotip associada amb la fusió terminoterminal de cromosomes i per l'aparició ocasional (1 en 10.000.000) d'una nova variant cel·lular que adquireix la propietat de multiplicar-se sense límit⁶. Aquest fenomen, que es coneix com "immortalització" i que és característic de les cèl·lules neoplàstiques, ha portat a suggerir que el límit de Hayflick podria representar un mecanisme cel·lular de protecció contra el càncer.

S'han postulat diversos mecanismes per explicar com les cèl·lules de les diferents espècies han evolucionat genèticament cap a l'envelliment:

1r) L'escurçament d'unes estructures especials d'ADN situades en els extrems dels cromosomes i conegudes com telòmers. Als telòmers se'ls atribueix la funció protectora d'evitar

que els cromosomes tinguin caporals solts d'ADN i que es degradin o s'uneixin uns amb els altres accidentalment. Els telòmers s'han comparat amb els petits maneguts de plàstic que es posen en les parts terminals dels cordons de les sabates per evitar que s'esfilagarsin. En cada divisió cel·lular normal es produeix una replicació incompleta dels extrems dels cromosomes, i això dóna lloc a una còpia lleugerament escurçada de cada cromosoma. Sense aquest mecanisme, un dels múltiples que protegeixen la precisió dels processos de replicació, els gens més pròxims als extrems dels cromosomes acabarien per perdre's després d'un nombre de duplicacions, amb la qual cosa les cèl·lules deixarien de funcionar normalment. Els telòmers estan formats, característicament, per unes seqüències repetitives curtes d'ADN (TTAGGG) que no transcriuen. Estan emplaçades en els extrems dels cromosomes i es poden escurçar repetidament sense alterar la replicació dels gens funcionals. En les cèl·lules somàtiques, una petita part de cada telòmer no es duplica durant el procés de divisió, per la qual cosa aquestes estructures cada vegada es fan més curtes. Es postula que, una vegada s'ha assolit el nombre de divisions cel·lulars establertes pel límit de Hayflick, l'escurçament sofert pels telòmers aconseguiria una mida mínima que posaria en marxa el procés de l'envelliment cel·lular. Per contra, en les cèl·lules germinals i en les cèl·lules mares, que tenen la propietat de replicar-se sense límit, la longitud dels telòmers es recupera després de cada divisió mitòtica a causa de l'acció d'un enzim que està activat en aquestes cèl·lules i que es coneix com telomerasa. La telomerasa també està activada en les cèl·lules canceroses, i la conservació de la longitud dels telòmers és un dels passos suposadament imprescindibles per al desenvolupament dels tumors⁷.

2n) L'existència de gens que regulen el procés de l'envelliment. En alguns cucs, com per exemple en el nematode *Caenorhabditis elegans*, s'ha observat que la mutació d'un gen, el gen *clk -1*, es tradueix en una supervivència un 50 % més gran que la que s'observa en els seus homòlegs normals. A més a més, quan existeix la doble mutació *daf -2 clk -1*, aquests cucs prolonguen la seva vida cinc vegades més que els controls normals⁸. En aquests moments s'està realitzant una intensa recerca de gens similars en rosegadors, principalment en el ratolí, per intentar comparar-los amb els seus possibles homòlegs en mamífers superiors i amb l'home. El ratolí promet ser un model experimental excel·lent per estudiar la importància del funcionament correcte del genoma en el manteniment de la longevitat. Avui dia hem après que els mecanismes de manteniment del genoma generalment estan molt ben preservats en la línia evolutiva, així com que els genomes humà i murí tenen moltes similituds. Recentment, s'han aconseguit mutants defectives en gens que regulen la preservació del genoma del ratolí i que produeixen quadres patològics bastant similars a les síndromes de progèria observades en éssers humans⁹, la qual cosa que resulta d'un gran interès.

3r) La supervivència cel·lular es troba especialment regulada per la capacitat que té per reparar la producció constant de danys que es produeixen en les cèl·lules. La preservació i la reparació adequada de l'aparell genètic resulten necessàries per mantenir la longevitat cel·lular. Per això les cèl·lules destinen recursos importants a reconèixer i reparar l'ADN danyat. No obstant això, encara que els mecanismes de reparació són molt elaborats i precisos, ocasionalment es produeixen errors genètics l'acumulació progressiva dels quals dóna lloc a lesions de desgast i a l'envelliment. El ritme d'aparició d'aquests errors s'incrementa amb l'edat, i guarda una correlació estreta amb la progressió de la senescència. En l'home es coneix tota una sèrie de malalties, la majoria hereditàries, que cursen amb un envelliment accelerat i que són degudes a mutacions en gens que regulen la reparació de l'ADN. Entre aquestes malalties hi ha les síndromes següents: Hutchinson-Gilford, Werner, Rothmund-Thomson, Cockayne, tricotiodistròfia i ataxiatelangièctasi. En totes aquestes malalties, llevat de la síndrome de Hutchinson-Gilford, es coneix el mecanisme hereditari i el defecte genètic⁹. En els pacients amb la síndrome de Werner s'ha constatat la presència de defectes en una *helicasa*, un enzim que obre l'ADN i que participa en la seva reparació i replicació correcta. En els pacients amb ataxiatelangièctasi s'ha observat un defecte en el gen ATM que regula la via de p53. En la síndrome de Down, que també és causa de progèria, la mutació no és hereditària, sinó que apareix *de novo*.

4t) Els experiments en la mosca de la fruita *Drosophila melanogaster* suggereixen que l'envelliment de les espècies és propiciat evolutivament quan el poder de la selecció natural no té el temps suficient per actuar durant el període reproductiu de la vida. Per observar aquest fenomen es va utilitzar un grup de mosques (controls joves) a les quals se'ls va permetre la reproducció poc després d'haver arribat a la maduresa, amb la qual cosa se'n limitava el període de selecció natural. Alhora, a un segon grup (experimentals menys joves) no se li va permetre la reproducció fins a una edat més avançada, amb la qual cosa se'n prolongava el període de selecció natural. L'estudi repetit durant múltiples generacions va tenir com a resultat final un retard significatiu de l'envelliment i una longevitat major en les mosques del segon grup¹⁰. Una extrapolació d'aquests experiments resulta molt suggeridora a l'hora de considerar les possibilitats d'incrementar la longevitat en éssers humans, atès que la tendència actual de les societats modernes és la de posposar la reproducció fins a edats més madures. Això permet una actuació més prolongada de la selecció natural, per la qual cosa en la nostra espècie potser es podria estar iniciant un procés d'allargament de la vida en certa manera similar al que es va observar en l'experiment descrit més amunt.

Les causes principals de mort que, per tant, redueixen la longevitat en els països occidentals són l'arteriosclerosi i el càncer. Certament, la seva curació permetria un allargament de l'esperança de vida. No obstant això, si tenim en compte to-

tes les causes i tots els mecanismes possibles de malaltia que, especialment en persones d'edat avançada, poden escurçar la vida, sembla necessari que, per allargar-la de manera significativa, cal que la medicina desenvolupi uns mitjans de prevenció i de curació més bons no només per a les dues causes principals esmentades, sinó per a totes. Això requereix un coneixement més gran dels mecanismes genètics programats de senescència i del seu possible condicionament per forces de la selecció natural, així com de la seva interacció amb múltiples factors lesius ambientals d'envelliment. Cal tenir en compte que, entre els canvis nombrosos que es produeixen en l'expressió gènica durant l'envelliment, encara no s'ha resolt la incògnita de quins d'aquests en són causa i no simplement efecte secundari. Finalment, encara que l'envelliment programat sembla una explicació plausible de la senescència, això només és vàlid per a les cèl·lules amb capacitat mitòtica, ja que aquest mecanisme no explica de cap manera l'envelliment de cèl·lules que, pel seu alt grau de diferenciació, han perdut la capacitat de dividir-se. Aquest és el cas de les neurones, en les quals freqüentment ocorren processos degeneratius tan propis de la senescència com ara la malaltia d'Alzheimer, entre d'altres.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. Patologia Humana, 7.^a edició. Elsevier -Saunders 2004, pag 28-31.
2. Cardesa A, Mirvish SS, Haven GT, Shubik P. Inhibitory effect of ascorbic acid on the acute toxicity of dimethylamine plus nitrite in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 1974; 145: 124-128.
3. Longo VD, Finch CE. Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians. Science 2003; 299: 1342-1345.
4. Kirkwood T. El fi de l'envelliment. Ciència i longevitat. Tusquets Editors, 2000.
5. Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. Biochemistry 1997; 1180-1190.
6. Wright WE, Pereira-Smith OM, Shay JW. Reversible cellular senescence: implications for immortalization of normal human diploid fibroblasts. Molecular Cell Biol 1989; 9:3088-3092.
7. Alberts A, Jonson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Molecular Biology of the Cell, fourth edit. Garland Science, 2002; pag 263-266.
8. Hekimi S, Guarente L. Genetics and the specificity of the aging process. Science 2003; 299: 1351-1354.
9. Hasty P, Campisi J, Hoeijmakers J, Steeg H van, Vijg J. Aging and genome maintenance: lessons from the mouse?. Science 2003; 299: 1355-1359.
10. Rose MR. Can human aging be postponed?. Sci Am, December 1999; 68-73.

CAUSES DE L'ENVELLIMENT: ELS TELÒMERS I ELS GENS DE LLARGA VIDA

Avui dia es considera que l'envelliment és causat per l'efecte acumulatiu de lesions cel·lulars produïdes per múltiples agents, associat amb un programa molecular intrínsec d'envelliment cel·lular. Els radicals lliures d'oxigen són els causants últims del dany cel·lular i la reducció progressiva dels mecanismes de defensa antioxidants, que s'incrementa amb l'edat, és la causa de l'envelliment cel·lular; per

contra, la sobreexpressió d'enzims antioxidants, com el superòxid dismutasa o la catalasa, prolonguen la supervivència en animals de laboratori.

La troballa de factors d'envelliment cel·lular endogen implica que la senescència cel·lular es deu, en part, a una programació genètica preestablerta. En aquest sentit, s'ha observat que els fibroblasts humans en cultiu tenen una capacitat finita de replicació: interrompen la seva divisió i envelleixen després d'entre 50 i 60 duplicacions; aquest fet, conegut com a límit de Hayflick, es relaciona amb l'envelliment. En altres espècies, com ara la rata, de vida més curta, aquest límit és d'entre unes 10 i 15 duplicacions.

S'han postulat diversos mecanismes per a explicar com les cèl·lules de les diferents espècies han evolucionat genèticament cap a l'envelliment: 1) escurçament d'unes estructures especials d'ADN situades en els extrems dels cromosomes, denominades telòmers (en les cèl·lules somàtiques, aquestes estructures s'escurcen després de cada divisió, fins a assolir una mesura mínima que posaria en marxa el procés de l'envelliment; en les cèl·lules germinals i en les cèl·lules mare, així com en les cèl·lules canceroses, la longitud dels telòmers es recupera després de cada divisió mitòtica, gràcies a l'acció de la telomerasa); 2) existència de gens que regulen el procés de l'envelliment; 3) capacitat per a reparar la producció constant de danys que es produeixen en les cèl·lules, i 4) envelliment propiciat evolutivament, quan el poder de la selecció natural no té el temps suficient per a actuar durant el període reproductiu de la vida.

CAUSAS DEL ENVEJECIMIENTO: LOS TELÓMERS Y LOS GENES DE LARGA VIDA

Hoy día se considera que el envejecimiento es causado por el efecto acumulativo de lesiones celulares producidas por múltiples agentes, asociado con un programa molecular intrínseco de envejecimiento celular. Los radicales libres de oxígeno son los causantes últimos del daño celular y la reducción progresiva de los mecanismos de defensa antioxidantes, que se incrementa con la edad, es la causa del envejecimiento celular; por el contrario, la sobreexpresión de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa o la catalasa, prolongan la supervivencia en animales de laboratorio.

El hallazgo de factores de envejecimiento celular endógeno implica que la senescencia celular se debe, en parte a una programación genética preestablecida. En este sentido, se ha observado que los fibroblastos humanos en cultivo tienen una capacidad finita de replicación: interrumpen su división y envejecen después de una 50 a 60 duplicaciones; este hecho, conocido como límite de Hayflick, se rela-

ciona con el envejecimiento. En otras especies como la rata, de vida más corta, este límite es de unas 10 a 15 duplicaciones.

Se han postulado diversos mecanismos para explicar cómo las células de las diferentes especies han evolucionado genéticamente hacia el envejecimiento: 1) acortamiento de unas estructuras especiales de ADN situadas en los extremos de los cromosomas, denominadas telómeros (en la células somáticas, estas estructuras se acortan después de cada división, hasta alcanzar una medida mínima que pondría en marcha el proceso del envejecimiento; en las células germinales y en la células madre, así como en las células cancerosas, la longitud de los telómeros se recupera después de cada división mitótica, gracias a la acción de la telomerasa); 2) existencia de genes que regulan el proceso del envejecimiento; 3) capacidad para reparar la producción constante de daños que se producen en las células, y 4) envejecimiento propiciado evolutivamente, cuando el poder de la selección natural no tiene el tiempo suficiente para actuar durante el periodo reproductivo de la vida.

CAUSES OF AGING: TELOMERES AND LONG LIFE GENES

Today, aging is considered to be caused by the cumulative effect of cellular lesions produced by multiple agents, associated with an intrinsic molecular program of cellular

aging. Free oxygen radicals are what cause cell damage, while the progressive reduction of antioxidant defense mechanisms, which increases with age, gives rise to cellular aging; in contrast, overexpression of antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase or catalase, prolongs survival in laboratory animals.

The identification of factors of endogenous cellular aging implies that cellular senescence is partly due to preestablished genetic programming. In this sense, cultured human fibroblasts have been observed to have a finite ability to reproduce: they stop dividing and age after 50 to 60 divisions; this phenomenon, known as the Hayflick limit, is related to aging. In other species such as rats, with a shorter life span, this limit is between 10 and 15 divisions.

Several mechanisms have been postulated to explain how the cells of the distinct species have genetically evolved toward aging. These mechanisms include: 1) shortening of special DNA structures situated at the ends of chromosomes, called telomeres (in somatic cells, these structures are shortened after each division, until reaching a minimum size that sets the process of aging in motion; in germ and stem cells, as well as in cancer cells, telomere length is recovered after each mitotic division, due to the action of telomerase); 2) the existence of genes regulating the aging process; 3) the ability to repair the constant damage produced in cells, and 4) evolutionary causes of aging, when the power of natural selection has insufficient time to act during the reproductive period of life.

Activitats de l'Acadèmia

El doctor James D. Watson nomenat acadèmic d'honor

El doctor James D. Watson és el científic viu amb més reconeixement per la seva obra investigadora. Nascut a Chicago el 6 d'abril de 1928, va descobrir, juntament amb Francis Crick, l'estructura helicoidal de l'ADN, la famosa "doble hèlix". El treball es va dur a terme l'any 1953 i algun temps després, el 1962, va rebre, amb Crick i Maurice Wilkins, el premi Nobel de Medicina. Aquest descobriment ha estat cabdal per al creixement del coneixement científic en el camp de la genètica i és una de les aportacions científiques que, com la penicil·lina o la teoria de la relativitat, ha passat d'una manera més directa a mans del coneixement popular.

El mes de maig d'aquest any, Watson va visitar Barcelona principalment amb motiu de la seva investidura com a doctor *honoris causa* de la Universitat Autònoma de Barcelona. Fou una cerimònia brillant que tingué lloc a la Casa de Convalescència de l'Hospital de Sant Pau, i fou apadrinat pel doctor Antoni Bayés, membre de la nostra Acadèmia. El dia anterior, el dilluns 23 de maig del 2005, va fer una visita a l'edifici de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, on se li mostrà la magnífica arquitectura neoclàssica del segle XVIII, amb la Sala Gimbernat, l'amfiteatre anatòmic més important d'Europa entre els d'aquell segle. Així mateix, acompanyat de nombrosos acadèmics, va fer un recorregut pel recinte del vell Hospital de la Santa Creu, on encara es conserven estructures que daten de l'Edat Mitjana.

En el curs de l'acte de visita a l'Acadèmia fou nomenat acadèmic d'honor de la nostra institució, la qual se sent honorada amb aquesta visita i aquest reconeixement. Això ens fa recordar la visita que ens va fer sir Alexander Fleming l'any 1948, que també tingué lloc en el mes de maig. El doctor Watson fou acompanyat per la seva esposa Theresa i pels doctors William Roberts, director del Baylor Heart and Vascular Institute de Dallas, i Prakash Deedwania, cap del Departament de Cardiologia de la Universitat de Califòrnia a San Francisco. Igualment com féu Fleming, el doctor Watson visità els Laboratoris Esteve, que patrocinaren la seva intervenció en una reunió científica a Barcelona.

L'estada de Watson a Barcelona va tenir un bon ressò en els mitjans de comunicació, principalment mitjançant la seva conferència, que fou magistral però molt personal i que tingué lloc en l'acte d'investidura de l'Hospital Sant Pau. Així mateix,

tingué molt de ressò gràcies a algunes entrevistes i al contacte que tingué amb els estudiants, que fou multitudinari i llarg. Watson ha publicat alguns llibres entorn el seu descobriment destinats a facilitar-ne coneixement, alguns dels quals han estat traduïts al castellà, com *La doble hélice*, *Pasión por el ADN* i *ADN. El secreto de la vida*.

Constitució de la International Academy of Perinatal Medicine (IAPM)

El dimarts dia 25 de maig del 2005, a l'amfiteatre Gimbernat de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, es va constituir una nova associació científica, al nivell d'acadèmia internacional, que aplega experts en neonatologia procedents de tres societats i àmbits diferents: la World Association of Perinatal Medicine, l'European Association of Perinatal Medicine i la International Society of the Fetus as a Patient. En aquest moment, els seus presidents respectius són els doctors Asim Kurjak, de Croàcia; Aris Antsaklis, de Grècia, i Frank Chervenak, dels Estats Units. Es van nomenar trenta membres de la nova acadèmia, deu dels quals van ser proposats per cadascuna de les societats científiques esmentades, i entre els quals hi ha els doctors Àngel Ballabriga, membre de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, i Josep M. Carrera Macià, que fou escollit secretari general de la nova acadèmia. També ha estat nomenat membre d'honor el doctor Josep Maria Dexeus, acadèmic numerari de la nostra institució. La nova acadèmia aplega membres de disset països.

El professor Erik Saling, de Berlín, va ser elegit president de la nova acadèmia (IAPM). Saling va néixer a Stasnislau (Galitzia) el 21 de juliol de 1925, inicià els seus estudis a la Universitat de Jena i després estudià a la Universitat Lliure de Berlín, de la qual fou professor des del 1968. Actualment, és la personalitat més coneguda en el camp de la medicina perinatal, de la qual ha estat l'impulsor inicial més eficaç. Des del seu treball a la Universitat Lliure de Berlín i com a cap de servei en el Berlin Neukölin Hospital ha fet créixer l'interès per l'atenció ràpida, el diagnòstic i la recuperació dels nadons en dificultats després del part. Ha aconseguit la col·laboració mixta de pediatres i obstetres no solament en el camp assistencial, fet ja habitual en molts hospitals, sinó donant-hi

una dimensió científica i creant de fet l'especialitat de la neonatologia. La seva influència en la formació d'escola ha estat gran.

Centenari del naixement del doctor Frederic Duran i Jordà (1905-1957)

Frederic Duran i Jordà ha estat un dels científics catalans que ha estat autor d'una obra més important des del punt de vista de l'eficàcia assistencial directa per al malalt. El seu treball bàsic va consistir en l'organització d'un servei de transfusions per a l'exèrcit de la República, durant la Guerra Civil, amb l'activitat de recerca i l'activitat aplicada tant en la recollida de material, de sang (primer a Barcelona), com en la utilització directa allà on feia més falta, és a dir, en les unitats assistencials a prop del front. Per això va haver de muntar un servei que, amb el temps, ha estat reconegut com a modèlic, ateses les possibilitats de què disposava. Va ser un precedent important, per l'eficàcia i per l'experiència, de cara al que es necessitaria després durant la Segona Guerra Mundial.

Duran Jordà va néixer a Barcelona el 25 d'abril del 1905. Féu els estudis de medicina a la nostra facultat i treballà un temps a l'Hospital Clínic. Cap al començament de la Guerra, muntà i dirigí el laboratori del servei de sanitat militar al carrer de Mallorca 216, que centralitzava els serveis de transfusions. L'any 1939 va haver de marxar a l'exili i fou acollit a Manchester, on treballà durant gairebé vint anys fins a la seva mort, el 30 de març de 1957, amb només cinquanta-un anys. Entre la seva obra escrita anterior a la Guerra, cal esmentar que ja havia col·laborat en les monografies mèdiques dirigides per Jaume Aiguader amb els textos "Anàlisi i tècnica coprològica" i "Anàlisi i tècnica exploratòria de la glàndula hepàtica".

L'Acadèmia va organitzar la sessió d'homenatge del seu centenari el 17 de maig de 2005, amb les intervencions de Carola Duran, filla del científic, que tractà dels anys de formació; Josep Carol, en la intervenció llegida pel doctor Ciril Rozman; Josep L. Ausín i Carles Hervàs, que tractaren de l'obra mèdica, i Lluís Martínez, sots-director del suplement dominical del diari *Avui*, que tractà dels aspectes socials.

Nous acadèmics corresponents de l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic

Dins el marc del Conveni entre les Acadèmies de Medicina de Catalunya i Mèxic, es va procedir a la recepció de quatre nous acadèmics corresponents estrangers, tots ells membres numeraris de l'Acadèmia Nacional de Medicina de Mèxic. La sessió va tenir lloc el 25 de gener de 2005 i hi ingressaren els doctors Misael Uribe Esquivel, ara president de l'Acadèmia mexicana, amb un text sobre "Hepatitis C en México y en el resto del mundo"; Emilio Garcia Procel, vicepresident, amb el text "Herencia educativa de la España trasterrada"; Roberto Medina Santillana, amb el text "Optimización del uso del praziquantel en el tratamiento de la neurocisticercosis", i Alejandro Mohar Betancourt, amb el tema "Asociación entre carga viral del virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino en México". La relació amb l'Acadèmia de Mèxic ja és antiga i es va consolidar amb la tramesa a Mèxic d'una reproducció de l'estàtua de l'Escolapi d'Empúries, que també és a la seu de la nostra Acadèmia, i que substituï la que es malmeté a causa del terratrèmol del 1985. Des d'aleshores, i per la intervenció inicial principalment dels doctors García Valdecasas, de Barcelona i Mèxic, s'intensificà una relació que es consolidà amb la signatura a Barcelona del Conveni el 23 d'octubre de 2000 entre els doctors Enrique Wolpert Barraza, president aleshores de l'Acadèmia mexicana, i Josep Laporte Salas, president de l'Acadèmia catalana.

Elecció de nous acadèmics

Durant el primer semestre de l'any 2005, el dia 13 de març, s'ha formalitzat l'ingrés de l'acadèmic numerari doctor Joaquim Tornos i Mas, que ocupa el setial número 41, i substitueix el doctor Jordi Gras, acadèmic emèrit.

Van ser elegits acadèmics numeraris els doctors Josep Antoni Bombí Latorre, per a la secció primera, i Miquel Vilardell i Tarrés, per a la secció segona.

Ha estat elegit acadèmic d'honor el doctor Xavier Pi-Sunyer i Díaz, de Nova York, membre il·lustre de la nissaga dels Pi-Sunyer, que, des del segle XVIII i de manera continuada al llarg de les generacions, ha donat diversos acadèmics a la nostra institució. Així mateix, ha estat elegit acadèmic d'honor el doctor James D. Watson, el qual ja hem esmentat.

La Fundació Pere Virgili dóna suport a la publicació de la Revista de la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya

FUNDACIÓ PERE VIRGILI

Patrons Fundadors

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya
Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i de Balears
Banc Sabadell
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Dr. Antoni Esteve
Fundació Espriu
Fundació Mèdica Catalana
Fundació Puig
Fundació Uriach 1838
Nestlé Espanya S.A.

Membres Honorífics de la Fundació

Almirall Prodesfarma S.A.
CETIR Grup Mèdic
Col·legi Oficial de Metges de Barcelona
Fundació Uriach 1838
Grup Ferrer Internacional S.A.
Grup Novartis a Espanya
Laboratorios Menarini S.A.
Laboratoris del Dr. Esteve S.A.
Química Farmacèutica Bayer S.A.

Protectors de la Fundació

Grup Bristol Myers Squibb
Laboratoris Astra
Laboratoris Fardi S.A.
Sanofi Winthrop S.A.