

¿Por qué las mujeres viven más que los hombres? Una revisión desde el punto de vista biológico

Porquê as mulheres vivem mais que os homens? Uma revisão do ponto de vista biológico

Why do women live longer than men? A review from a biological point of view

Covadonga López Ramos

Universidad Francisco de Vitoria de Madrid.

Cita: López Ramos C. ¿Por qué las mujeres viven más que los hombres? Una revisión desde el punto de vista biológico. Rev. salud ambient. 2020; 20(2):160-166.

Recibido: 12 de marzo de 2020. **Aceptado:** 23 de noviembre de 2020. **Publicado:** 15 de diciembre de 2020.

Autor para correspondencia: Covadonga López Ramos

Correo e: covadonga.lopez.ramos@gmail.com

Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España.

Financiación: No se ha contado con financiación para el desarrollo de este trabajo.

Declaración de conflicto de intereses: La autora declara que no existen conflictos de intereses que hayan influido en la realización y la preparación de este trabajo.

Resumen

Una observación que se ha repetido a lo largo de los últimos 200 años es que las mujeres viven más que los hombres. Esta diferencia de longevidad entre sexos no puede atribuirse, por tanto, únicamente al distinto papel sociocultural que adquiere cada uno en el seno de una determinada comunidad, ya que se produce de forma consistente en sociedades con costumbres, lugares de asentamiento y hábitos de vida muy diversos. Por ello, desde hace décadas, se ha buscado comprobar si existe un mecanismo biológico subyacente que pueda explicar dicha diferencia. Estas investigaciones han culminado en una gran variedad de resultados que pueden agruparse principalmente en cuatro hipótesis basadas, respectivamente, en las diferencias genéticas, el papel de las hormonas sexuales, el dimorfismo sexual del sistema inmune y la distribución corporal de la grasa. Sin embargo, resulta complejo determinar qué hipótesis es más determinante en la biología de la brecha de género en cuanto a esperanza de vida; además, estas explicaciones sobre sus bases moleculares no son mutuamente excluyentes, sino que todas ellas se suman a las diferencias que existen entre los estilos de vida de hombres y mujeres para intentar dilucidar las razones detrás de que las mujeres vivan más que los hombres, un hecho altamente peculiar y llamativo de la existencia humana.

Palabras clave: longevidad; brecha de género; esperanza de vida; sistema inmune; hormonas sexuales; dimorfismo genético.

Resumo

Uma observação que se tem constatado ao longo dos últimos 200 anos é que as mulheres vivem mais que os homens. Portanto, esta diferença de longevidade entre sexos não se pode atribuir unicamente ao distinto papel sociocultural que adquire cada um no seio de determinada comunidade, já que se produz de forma consistente em sociedades com costumes, locais de residência e hábitos de vida muito diversos. Por este motivo, desde há décadas, se tem procurado demonstrar que existe um mecanismo biológico subjacente que possa explicar esta diferença. Estas investigações culminaram numa grande variedade de resultados que se podem agrupar principalmente em quatro hipóteses baseadas, respetivamente, nas diferenças genéticas, no papel das hormonas sexuais, no dimorfismo do sistema imunitário e na distribuição da gordura corporal. No entanto, concluir quais destas hipóteses desempenha o papel mais decisivo na biologia da diferença de longevidade de género revelou-se uma difícil tarefa; além disso, estas explicações de base molecular não são mutuamente excludentes, ao contrário, unem-se às diferenças no comportamento do estilo de vida de homens e mulheres na tentativa de elucidar a razão das mulheres viverem mais que os homens, um facto altamente peculiar e notável da existência humana.

Palavras-chave: longevidade; diferença de género; esperança de vida; hormonas sexuais; dimorfismo genético.

Abstract

A fact that has been repeatedly observed over the last 200 years is that women live longer than men. Therefore, this difference in longevity cannot be solely accounted for by the different sociocultural roles played by each of the sexes in the core of a community since this gap remains consistent in societies that greatly differ in their customs, settlement locations, and lifestyles. Thus, over several decades an effort has been made to determine whether there is a biological mechanism that could explain this difference. This research has produced a wide range of results that could be summarized in four main hypotheses based on genetic disparities, the role of sex hormones, immune system dimorphism, and body fat distribution. However, determining which one of these hypotheses plays the most decisive role in the biology of the gender longevity gap has proven quite an arduous task. Moreover, these hypotheses are not mutually exclusive; instead, they link the differences in lifestyle behaviour of men and women in an attempt to elucidate the reason why women live longer than men, a highly peculiar and remarkable fact of human existence.

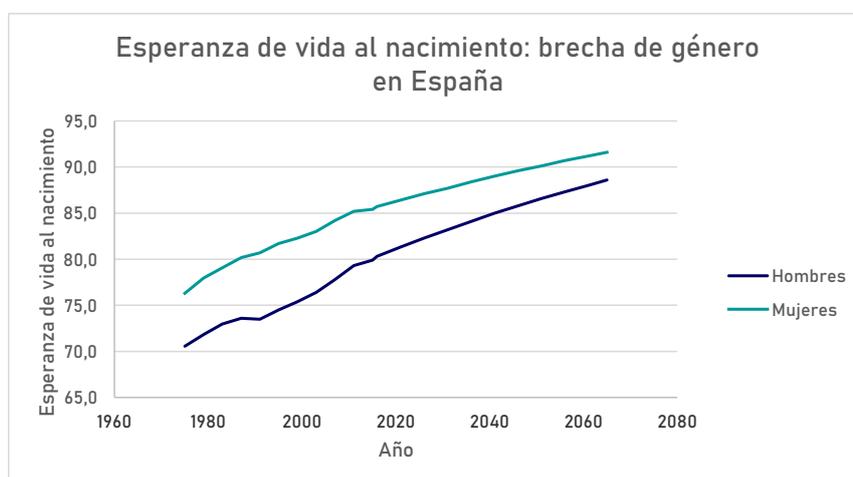
Keywords: longevity; gender gap; life expectancy; immune system; sex hormones; genetic dimorphism.

INTRODUCCIÓN

Desde hace casi dos siglos se ha descrito una tendencia enormemente curiosa en la especie humana: las mujeres viven más que los hombres. Esto se refleja en los datos de McKeown de Inglaterra y el País de Gales para el período entre 1841 y 1971, donde las tasas de mortalidad fueron superiores en los hombres¹, y se verifica en las estadísticas

de Doll del siglo XX, que recogen una mayor esperanza de vida en las mujeres americanas². La mayor esperanza de vida del sexo femenino respecto al masculino se traduce en la llamada brecha de género en cuanto a esperanza de vida (BGEV)³. En la figura 1 se muestra la BGEV en España desde 1975 y la proyección hasta 2065, según los datos del Instituto Nacional de Estadística, donde la diferencia se sitúa en una media de en torno a 5,2 años⁴.

Figura 1. Esperanza de vida al nacimiento: brecha de género en España



Proyección realizada en noviembre de 2019 con los datos disponibles hasta esa fecha.

Esta observación no se da únicamente en países desarrollados con bajos índices de mortalidad, sino que la BGEV también se presenta en países en vías de desarrollo, donde la tasa de mortalidad es más elevada⁵. Tampoco estamos hablando de un hecho aislado en el tiempo o propio del siglo XXI, ya que en la base de datos *The Human Mortality Database*, que recoge datos fiables sobre la mortalidad de 41 países (incluyendo España)⁶ remontándose al siglo XIX, la esperanza de vida al nacer

es mayor para las mujeres en todos los años registrados para todos los países. Asimismo, el modelo desarrollado por Kontis *et al.* indica que hay una alta probabilidad de que la esperanza de vida siga creciendo en los países industrializados, fundamentalmente en las mujeres⁷.

Esta consistencia a lo largo del espacio y del tiempo sugiere que la brecha de esperanza de vida no puede atribuirse únicamente al diferente papel que asumen

hombres y mujeres en la sociedad, es decir, no es solo una cuestión de género, sino también de sexo; no es meramente sociocultural, sino que la brecha es intrínseca a la biología humana. Si bien es imposible negar que el estilo de vida de los hombres varía respecto al de las mujeres, el que la diferencia de esperanza de vida se observe en épocas diferentes, donde el papel de la mujer ha evolucionado acercándose cada vez más al del hombre, así como en países con grandes disparidades en cuanto a costumbres y nivel socioeconómico, parece indicar que puede haber un mecanismo biológico subyacente. En la longevidad influyen numerosos factores de naturaleza cultural, socioeconómica y ambiental, pero también otros de carácter biológico⁸.

Por otro lado, es bastante notable que la diferencia en mortalidad entre los dos sexos no se debe a una protección frente a algunas enfermedades concretas, que pudiesen afectar más a hombres que a mujeres, aumentando las tasas de mortalidad de los primeros. Así, durante el año 2010 en Estados Unidos, las mujeres murieron en menor medida por 12 de las 15 enfermedades más frecuentes, con la excepción de la enfermedad de Alzheimer, la única donde los índices de mortalidad resultaron mayores en el sexo femenino. En parkinson y accidente cerebro vascular, las otras dos excepciones, las tasas fueron parecidas para los dos sexos⁵. Asimismo, en España en 2016 la tasa de mortalidad fue mayor en el sexo masculino en 13 de las 15 principales causas de muerte, siendo esta muy similar en los dos sexos para enfermedad hipertensiva y solamente superior en las mujeres en el caso del alzhéimer. Estos resultados no muestran prácticamente cambios respecto a los de 2001 en nuestro país⁹.

Sin embargo, la salud de las mujeres es peor a lo largo de su vida, como manifiestan los índices de enfermedad física, de estancia hospitalaria y de consumo de medicamentos. De nuevo, este hecho se repite en todo el mundo, con independencia del nivel de desarrollo^{10,11}. Es muy notable que, a pesar de enfermar más, las mujeres vivan durante más tiempo que los hombres, lo que ha captado el interés de la comunidad científica resultando en diversas investigaciones destinadas a explicar las causas de la brecha.

Una de las grandes trabas en estas investigaciones es la dificultad para realizar estudios en humanos, lo que deriva en la necesidad de emplear a los animales como modelo. No obstante, no todas las especies animales con dos sexos presentan la BGEV. Así, la especie preferida por excelencia para el estudio de la biología humana, el ratón, tiene muchas limitaciones en esta línea de investigación debido a que, aunque hay trabajos concretos que concluyen que las hembras viven más, también hay otros en los machos que muestran una longevidad mayor, así como algunos donde no hay diferencias entre los dos sexos¹². Algunas de las especies que comparten la BGEV son los chimpancés, los gorilas y los orangutanes, así

como otros simios, donde las hembras viven más que los machos tanto en condiciones de libertad como de cautividad, lo que sugiere que la brecha en humanos proviene de sus antepasados simios¹³. Debido a la falta de consistencia de los resultados en los ratones, las ratas se han postulado como un mejor modelo de investigación, pero en esta especie el arsenal de herramientas genéticas es mucho menos potente que en el ratón¹⁴, lo que contribuye a que los mecanismos moleculares sigan siendo un misterio.

Las dificultades en cuanto a modelos animales no han evitado que se hayan intentado dilucidar los mecanismos detrás de la BGEV. De forma general, los resultados de estos estudios pueden agruparse en cuatro teorías principales basadas, respectivamente, en las diferencias genéticas, el papel de las hormonas sexuales, el dimorfismo del sistema inmune y la distribución corporal de la grasa. El objetivo de este artículo no es centrarse en cómo el estilo de vida de hombres y mujeres influye en la BGEV, aunque puntualmente se comentará este aspecto, sino en ilustrar los aspectos más relevantes de estas cuatro hipótesis.

1. DIFERENCIAS GENÉTICAS ENTRE SEXOS

Los procesos celulares involucrados en el envejecimiento y la longevidad son múltiples y están regulados por muchos genes¹⁵. Debido a su gran número, en este trabajo no se profundizará en ellos, sino en cómo las diferencias en la herencia genética y en la dotación cromosómica de hombres y mujeres pueden influir sobre la BGEV. Por un lado, la presencia de un único cromosoma X en los hombres hace que cualquier fenotipo mutante asociado a este cromosoma se exprese en los hombres, pero no así en mujeres, ya que el segundo cromosoma X podría aportar una copia sana del gen, evitando que el fenotipo enfermo se manifieste. Así, es más probable que un hombre experimente una enfermedad ligada a este cromosoma, lo que puede suponer una desventaja en cuanto a su supervivencia. Esto conduce a que el cromosoma X en los varones se denomine comúnmente como el cromosoma X "desprotegido"¹⁶. No obstante, al forzar la expresión de genes recesivos codificados en el cromosoma X en hembras de *Drosophila melanogaster*, no se observa una disminución en su tiempo de vida¹⁷.

Pero la presencia de un único cromosoma X puede afectar a la BGEV en otro aspecto más: puesto que el cromosoma Y solamente puede ser heredado por varones, sus genes han sido optimizados por la selección natural para su funcionamiento en hombres, por lo que suelen estar relacionados con funciones masculinas como la espermatogénesis o los caracteres sexuales masculinos. Sin embargo, algo diferente ocurre para el X, donde la selección natural se ha producido en mayor medida en las mujeres, debido a que ellas poseen dos

copias en lugar de una¹⁸. El que el cromosoma Y esté optimizado para funcionar en los varones no supone ningún hándicap para las mujeres, pero, en cambio, el que el X lo esté para ellas sí lo es para los hombres, al poseer una copia de este cromosoma. Esta optimización está relacionada especialmente con el control de la expresión del DNA cromosómico y mitocondrial, y puede suponer una ventaja evolutiva para las mujeres¹⁹.

Algo similar sucede en el genoma mitocondrial, ya que estos genes solo se transmiten desde la madre, por lo que la selección natural solo puede actuar sobre los alelos mitocondriales en las mujeres, optimizando las interacciones genéticas entre el núcleo y la mitocondria. Esta optimización conduce a que en las mujeres haya un mayor control de la función mitocondrial y de su mantenimiento. Por ello, las células de las mujeres soportan mejor el estrés, al reducirse los efectos tóxicos de las especies reactivas de oxígeno, lo que podría ser la base de la mayor resistencia que muestran las mujeres ante los infartos de miocardio en comparación con los hombres²⁰. Además, las mutaciones en el genoma mitocondrial normalmente causan más enfermedades en hombres, lo que se explica por la hipótesis de Frank y Hurst, ya que la optimización para las mujeres perjudica a los varones, hecho conocido como "la maldición de la madre"¹⁶. Así, los hombres sufren un deterioro mayor en la función mitocondrial²⁰. Este fenómeno podría contribuir a la BGEV, puesto que la disfunción mitocondrial está relacionada con el estrés oxidativo y el envejecimiento en diversas especies²¹.

2. EL PAPEL DE LAS HORMONAS SEXUALES

Muchos estudios han buscado una explicación para la BGEV en la influencia de las hormonas sexuales sobre la esperanza de vida, defendiéndose que los estrógenos tienen un papel protector o que la testosterona tiene uno perjudicial⁵. Sigue sin estar claro si una de estas dos hipótesis es más correcta que la otra, si bien la evidencia se inclina ligeramente hacia la segunda: existen numerosos registros que muestran que los eunucos viven más que sus coetáneos masculinos, incrementándose su esperanza de vida de forma inversamente proporcional a la edad de castración^{22,23}. Sin embargo, una baja concentración de testosterona en sangre se relaciona con una mortalidad mayor²⁴.

Por otro lado, diversas enfermedades aparecen coincidiendo con la menopausia (diabetes, osteoporosis, aterosclerosis...)²⁵, lo que podría apoyar la hipótesis de que los estrógenos tienen cierta capacidad protectora. No obstante, la terapia sustitutiva con estrógenos durante la menopausia no siempre se traduce en un aumento de la esperanza de vida de las pacientes, sino que sus efectos sobre la longevidad dependen del patrón de mortalidad de la población estudiada. Así, si la causa predominante de muerte es la cardiopatía isquémica, se

observa un incremento significativo de la longevidad en las mujeres tratadas con terapia sustitutiva, mientras que este tratamiento puede llegar a reducir la esperanza de vida de las mujeres en países donde el cáncer de mama es una causa de muerte más común²⁶. Por ello, sigue habiendo una gran incertidumbre respecto al papel de los estrógenos sobre la longevidad.

Lo que sí parece claro es que las hormonas sexuales pueden influir de forma diferente en algunos procesos fisiológicos más allá de las funciones reproductivas, y esto puede derivar en una mayor susceptibilidad de desarrollar ciertas enfermedades por parte de los hombres. Un ejemplo de esto es cómo la testosterona estimula la lipasa hepática, que cataboliza las HDL, lo que podría explicar que los niveles plasmáticos de HDL sean menores en hombres. En cambio, en las mujeres los estrógenos aumentan el número de receptores de LDL celulares, lo que incrementa la internalización de estas lipoproteínas y reduce su concentración en sangre²⁷. Esto es muy interesante porque los niveles bajos de HDL se consideran un marcador de riesgo cardiovascular mientras que una concentración baja de LDL en sangre disminuye la probabilidad de desarrollar un proceso arterioesclerótico²⁸.

Por otro lado, se ha postulado que los estrógenos pueden tener un efecto antiinflamatorio²⁹, ya que se ha observado que la severidad del cuadro clínico de algunas enfermedades inflamatorias está relacionada con el sexo y los niveles de estrógenos^{29,30}. Así, en enfermedades neuroinflamatorias, se ha visto que los tratamientos con moduladores de los receptores de estrógenos α y β previenen la aparición de un cuadro clínico y reducen la inflamación del sistema nervioso central³¹. Esto estaría controlado por diversos mecanismos, entre ellos la disminución de mediadores inflamatorios³². Asimismo, el efecto antiinflamatorio explicaría la aparición de patologías inflamatorias coincidiendo con la menopausia en las mujeres y el que los niveles de algunas citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-8 o TNF- α) sean mayores en mujeres posmenopáusicas que en mujeres fértiles³³. No obstante, a pesar de que se ha descrito que los estrógenos pueden actuar como supresores de la inflamación en modelos animales de enfermedades inflamatorias crónicas, también pueden comportarse como proinflamatorios en cuadros de autoinmunidad³⁴.

Además, la capacidad protectora de los estrógenos también podría ser atribuida a su efecto antioxidante, ya que el estrés oxidativo está relacionado con numerosas enfermedades que se presentan de forma diferente en hombres y mujeres²¹. Se ha visto que el estrés oxidativo es mayor en machos que en hembras de rata³⁵, hecho que se reproduce en humanos, donde varios marcadores de estrés oxidativo presentan unos niveles superiores en los hombres respecto a las mujeres de su misma edad³⁶, lo que los haría más susceptibles a los

daños mediados por especies reactivas de oxígeno. Sin embargo, esta diferencia en los daños por estrés también puede explicarse por el menor deterioro de la función mitocondrial que se produce en las mujeres²⁰.

Este efecto antioxidante se ha postulado como una posible causa de la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares en las mujeres premenopáusicas³⁷. Además, la presencia de receptores estrogénicos en el corazón sugiere que estas hormonas pueden actuar sobre la actividad cardíaca, mejorándola en animales de experimentación³⁸. Sin embargo, la terapia sustitutiva de estrógenos en mujeres posmenopáusicas no reduce el riesgo de eventos cardiovasculares, sino que aumenta significativamente el de sufrir un accidente cerebrovascular³⁹, lo que pone en duda sus posibles propiedades cardioprotectoras.

3. EL DIMORFISMO SEXUAL EN EL SISTEMA INMUNE

Las mujeres y los hombres presentan también diferencias a nivel inmunológico; algunas de ellas son una cuestión de género, más que de sexo, como sucede con la exposición a ciertos antígenos asociados a trabajos típicamente masculinos, especialmente aquellos relacionados con la construcción⁴⁰. Estos antígenos incluyen numerosos químicos y metales pesados, que pueden causar patologías y modificar la respuesta inmune⁴¹.

Sin embargo, las singularidades de la respuesta inmune en hombres y mujeres también tienen una base biológica, por lo que son atribuibles al sexo y se dice que el sistema inmune presenta dimorfismo sexual⁴². Los principales factores que influyen en este aspecto son las hormonas sexuales, aunque también encontramos una base genética. En cuanto a este último aspecto, en el cromosoma X encontramos los genes codificantes de elementos importantes para la respuesta inmune como la interleucina 9 o los receptores tipo Toll, por lo que la optimización de este cromosoma en las mujeres podría determinar una respuesta diferente en cada sexo⁴⁰.

Además, la inflamación es un mecanismo muy presente en numerosas enfermedades⁴³ y, como ya se ha discutido previamente en este trabajo, los estrógenos pueden jugar un papel muy importante en este proceso³⁴. No obstante, puede que el factor más determinante sea el papel de las hormonas sexuales, ya que los estrógenos y los andrógenos influyen en las células del sistema inmune. A grandes rasgos, los estrógenos tienen un efecto estimulante mientras que los andrógenos atenúan la respuesta inmune⁴⁴. Cada hormona induce la producción de un patrón de citoquinas diferente y afecta a las células de este sistema, especialmente a los monocitos y a los linfocitos, junto a los granulocitos y a las células NK⁴⁵.

Aunque aún no esté completamente clara la base molecular, lo que sí parece evidente es que los hombres sufren más enfermedades de carácter infeccioso (parasitarias, bacterianas...) que las mujeres, quienes, en cambio, tienden a padecer trastornos autoinmunes⁴⁶. Esto podría explicarse por el principio del hándicap en inmunocompetencia: el presentar niveles altos de andrógenos tiene efectos positivos en los caracteres sexuales y el éxito reproductivo, pero puede resultar perjudicial, produciendo cierta inmunosupresión⁴⁷. Así, la testosterona impide que el organismo se defienda eficazmente contra las infecciones, mientras que en las mujeres el sistema inmune es más sensible a estímulos y más activo, facilitando esta defensa, pero aumentando las probabilidades de sufrir una patología autoinmune⁴⁸.

4. DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL

La distribución del tejido adiposo varía en función del sexo; los hombres tienden a acumular más grasa visceral, mientras que las mujeres premenopáusicas suelen presentar un porcentaje mayor de tejido adiposo subcutáneo. Esta distribución se traduce en las dos formas corporales características de varones y mujeres: manzana y pera, respectivamente. En las mujeres la grasa suele situarse predominantemente en las caderas y los muslos; en cambio, en los hombres, el tejido adiposo se encuentra preferentemente en el abdomen⁴⁹. Esta diferencia es importante desde el punto de vista de la BGEV, puesto que la grasa visceral se ha relacionado con un mayor riesgo cardiovascular mientras que, por el contrario, el tejido subcutáneo actúa como factor protector frente al síndrome metabólico^{50,51}, ya que la grasa visceral es una fuente de citoquinas proinflamatorias que contribuyen a un proceso de resistencia a la insulina. Además, tiene mayor grado lipolítico, de forma que genera una mayor cantidad de ácidos grasos libres que aumentan la producción hepática de glucosa, contribuyendo a que haya una hiperinsulinemia compensatoria que puede desembocar en una diabetes mellitus tipo II⁵³.

Esto vuelve a relacionarse con las propiedades protectoras de los estrógenos, ya que estos, al unirse a los receptores de estrógenos presentes en los adipocitos, favorecen su localización subcutánea. Por otro lado, se ha visto que al inhibir los receptores de estrógenos tipo α , se desarrolla obesidad visceral⁵⁴. Asimismo, la ingesta calórica varía a lo largo del ciclo menstrual, de forma que el pico máximo en la concentración de estradiol coincide con la menor ingesta diaria. Estos cambios cíclicos en la alimentación no se producen en las mujeres con ciclos anovulatorios⁵⁵. Además, los estrógenos aumentan el gasto energético, dificultando la ganancia de peso, lo que hace que las mujeres posmenopáusicas tiendan a ganar peso como consecuencia de la pérdida de estrógenos^{52,56}.

CONCLUSIONES

La longevidad es un proceso complejo en el que intervienen numerosos factores como el ambiente, la genética o el estilo de vida. Por ello, sería prácticamente imposible hallar una razón única que explicase la BGEV. En este trabajo se ha intentado recoger la información más relevante en cuanto a los mecanismos moleculares detrás de la BGEV, agrupando los diferentes estudios en cuatro teorías distintas: las diferencias genéticas entre los dos sexos, el complejo papel de las hormonas sexuales, el dimorfismo sexual del sistema inmune y la distribución corporal de la grasa.

Lo más probable es que estas cuatro hipótesis se complementen entre sí y, junto con otros mecanismos aún por descubrir, expliquen la base biológica de la BGEV. No obstante, muchos datos siguen siendo contradictorios y se necesitan más investigaciones al respecto, sin olvidar la importancia de otros factores ambientales que son determinantes en la esperanza de vida. Dilucidar los motivos detrás de la BGEV podría resultar clave para orientar los recursos destinados a aumentar la supervivencia y la calidad de la vida de la población.

BIBLIOGRAFÍA

- McKeown T. *Los Orígenes de Las Enfermedades Humanas*. Barcelona: Editorial Crítica; 1990.
- Doll R. Health and the environment in the 1990s. *Am J Public Health*. 1992; 82(7):933-941. doi:10.2105/ajph.82.7.933.
- Ginter E, Simko V. Women live longer than men. *Bratisl Lek List*. 2013; 114(2):45-49. doi:10.4149/BLL_2013_011.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Esperanza de Vida al Nacimiento según sexo. Indicadores de Mortalidad. Resultados nacionales. [actualizado en 2019; citado 10/01/2020] Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=1414>.
- Austad SN, Bartke A. Sex Differences in Longevity and in Responses to Anti-Aging Interventions: A Mini-Review. *Gerontology*. 2016; 62(1):40-46. doi:10.1159/000381472.
- Universidad de California (Berkeley), Instituto Max Plank para la Investigación Demográfica. Human Mortality Database. [actualizado en 2019; citado 10/01/2020] Disponible en: <https://www.mortality.org/>.
- Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017; 389(10076):1323-1335.
- Kaeberlein M. Longevity and aging. *F1000Prime Rep*. 2013; 5:5. doi:10.12703/P5-5.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. *Patrones de mortalidad en España, 2016*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2019.
- Verbrugge LM, Wingard DL, Features Submission HC. Sex Differentials in Health and Mortality. *Women Health*. 1987;12(2):103-145. doi:10.1300/J013v12n02_07.
- Wingard DL. The Sex Differential in Morbidity, Mortality, and Lifestyle. *Annu Rev Public Health*. 1984; 5(1):433-458. doi:10.1146/annurev.pu.05.050184.002245.
- Austad SN, Fischer KE. Sex Differences in Lifespan. *Cell Metab*. 2016; 23(6):1022-1033. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.019.
- Bronikowski AM, Altmann J, Brockman DK, et al. Aging in the natural world: comparative data reveal similar mortality patterns across primates. *Science*. 2011; 331(6022):1325-1328. doi:10.1126/science.1201571.
- Austad SN. Why women live longer than men: sex differences in longevity. *Gend Med*. 2006; 3(2):79-92.
- Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010; 464(7288):504-512. doi:10.1038/nature08980.
- Maklakov AA, Lummaa V. Evolution of sex differences in lifespan and aging: Causes and constraints. *BioEssays*. 2013;35(8):717-724. doi:10.1002/bies.201300021.
- Brengdahl M, Kimber CM, Maguire-Baxter J, Friberg U. Sex differences in life span: Females homozygous for the X chromosome do not suffer the shorter life span predicted by the unguarded X hypothesis. *Evolution (N Y)*. 2018; 72(3):568-577.
- Tower J, Arbeitman M. The genetics of gender and life span. *J Biol*. 2009; 8(4):38. doi:10.1186/jbiol141.
- Tower J. Sex-specific regulation of aging and apoptosis. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:705-718. doi:10.1016/j.mad.2006.05.001.
- Tower J. Sex-Specific Gene Expression and Life Span Regulation. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(10):735-747. doi:10.1016/j.tem.2017.07.002.
- Spector A. Review: Oxidative Stress and Disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2000;16(2):193-201. doi:10.1089/jop.2000.16.193.
- Min K-J, Lee C-K, Park H-N. The lifespan of Korean eunuchs. *Curr Biol*. 2012;22(18):R792-R793. doi:10.1016/j.cub.2012.06.036.
- Hamilton JB, Mestler GE. Mortality and Survival: Comparison of Eunuchs with Intact Men and Women in a Mentally Retarded Population. *J Gerontol*. 1969; 24(4):395-411. doi:10.1093/geronj/24.4.395.
- Shores MM, Matsumoto AM, Sloan KL, Kivlahan DR. Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans. *Arch Intern Med*. 2006; 166(15):1660-1665. doi:10.1001/archinte.166.15.1660.
- Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN. Prevención de enfermedades después de la menopausia. *Climacteric*. 2014; 17:540-556.
- Panico S, Galasso R, Celentano E, Ciardullo AV, Frova L, Capocaccia M et al. Large-scale hormone replacement therapy and life expectancy: results from an international comparison among European and North American populations. *Am J Public Health*. 2000; 90(9):1397-1402. doi:10.2105/ajph.90.9.1397.
- Sacks FM, Walsh BW. The Effects of Reproductive Hormones on Serum Lipoproteins: Unresolved Issues in Biology and Clinical Practice. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 592:272-285. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb30339.x.
- Hao W, Friedman A. The LDL-HDL profile determines the risk of atherosclerosis: a mathematical model. *PLoS One*. 2014; 9(3):e90497-e90497. doi:10.1371/journal.pone.0090497.
- Nilsson BO. Modulation of the inflammatory response by estrogens with focus on the endothelium and its interactions with leukocytes. *Inflamm Res*. 2007; 56(7):269-273. doi:10.1007/s00011-007-6198-z.

30. Candore G, Balistreri CR, Colonna-Romano G, Lio D. Gender-Related Immune-Inflammatory Factors, Age-Related Diseases, and Longevity. *Rejuvenation Res.* 2010;13(2-3):292-297. doi:10.1089/rej.2009.0942.
31. Spence RD, Voskuhl RR. Neuroprotective effects of estrogens and androgens in CNS inflammation and neurodegeneration. *Front Neuroendocrinol.* 2012; 33(1):105-115. doi:10.1016/j.yfrne.2011.12.001.
32. Vegeto E, Belcredito S, Etteri S, Ghisletti S, Brusadelli A, Meda C et al. Estrogen receptor- α mediates the brain antiinflammatory activity of estradiol. *Proc Natl Acad Sci.* 2003; 100(16):9614 LP - 9619. doi:10.1073/pnas.1531957100.
33. Malutan AM, Dan M, Nicolae C, Carmen M. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine changes related to menopause. *Prz menopauzalny = Menopause Rev.* 2014; 13(3):162-168. doi:10.5114/pm.2014.43818.
34. Straub RH. The Complex Role of Estrogens in Inflammation. *Endocr Rev.* 2007; 28(5):521-574. doi:10.1210/er.2007-0001.
35. Kayali R, Çakataş U, Tekeli F. Male rats exhibit higher oxidative protein damage than females of the same chronological age. *Mech Ageing Dev.* 2007; 128(5):365-369. doi:10.1016/j.mad.2007.03.003.
36. Ide T, Tsutsui H, Ohashi N, Hayashidani S, Suematsu N, Tsuchihashi M et al. Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22(3):438-442. doi:10.1161/hq0302.104515.
37. Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2017; 21(5):1024-1032. doi:10.1111/jcmm.13038.
38. Czubyrt MP, Espira L, Lamoureux L, Abrenica B. The role of sex in cardiac function and disease. *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84(1):93-109. doi:10.1139/y05-151.
39. Yang D, Li J, Yuan Z, Liu X. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(5):e62329-e62329. doi:10.1371/journal.pone.0062329.
40. Oertelt-Prigione S. The influence of sex and gender on the immune response. *Autoimmun Rev.* 2012; 11:479-485. doi:10.1016/j.autrev.2011.11.022.
41. Lawrence DA, McCabe MJ. Immunomodulation by metals. *Int Immunopharmacol.* 2002;2(2):293-302. doi:10.1016/S1567-5769(01)00180-1.
42. McCombe PA, Greer JM. Capítulo 24. Sexual Dimorphism in the Immune System. In: Rose NR, Mackay IRBT-TAD (Fifth E, eds. *The Autoimmune Diseases.* Boston: Academic Press; 2014:319-328. doi:10.1016/B978-0-12-384929-8.00024-1.
43. Hunter P. The inflammation theory of disease. The growing realization that chronic inflammation is crucial in many diseases opens new avenues for treatment. *EMBO Rep.* 2012;13(11):968-970. doi:10.1038/embor.2012.142.
44. Roved J, Westerdahl H, Hasselquist D. Hormones and Behavior Sex differences in immune responses : Hormonal effects, antagonistic selection, and evolutionary consequences. *Horm Behav.* 2017;88:95-105. doi:10.1016/j.yhbeh.2016.11.017.
45. Bouman A, Jan Heineman M, Faas MM. Sex hormones and the immune response in humans. *Hum Reprod Update.* 2005; 11(4):411-423. doi:10.1093/humupd/dmi008.
46. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talal N. Sex hormones, immune responses, and autoimmune diseases. Mechanisms of sex hormone action. *Am J Pathol.* 1985; 121(3):531-551. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3907369>.
47. Desprat JL, Lengagne T, Dumet A, Desouhant E, Mondy N. Immunocompetence handicap hypothesis in tree frog: trade-off between sexual signals and immunity? *Behav Ecol.* 2015; 26(4):1138-1146. doi:10.1093/beheco/arv057.
48. Olsson M, Wapstra E, Madsen T, Silverin B. Testosterone, ticks and travels: a test of the immunocompetence-handicap hypothesis in free-ranging male sand lizards. *Proceedings Biol Sci.* 2000; 267(1459):2339-2343. doi:10.1098/rspb.2000.1289.
49. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012; 3(1):13. doi:10.1186/2042-6410-3-13.
50. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006; 2(4):367-373.
51. Matsuzawa Y, Shimomura I, Nakamura T, Keno Y, Kotani K, Tokunaga K. Pathophysiology and Pathogenesis of Visceral Fat Obesity. *Obes Res.* 1995; 3(S2):187s-194s. doi:10.1002/j.1550-8528.1995.tb00462.x.
52. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 402:113-119. doi:10.1016/j.mce.2014.11.029.
53. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med.* 2014; 371(12):1131-1141.
54. Xu Y, Nedungadi TP, Zhu L, Sobhani N, Irani BG, Davis KE et al. Distinct hypothalamic neurons mediate estrogenic effects on energy homeostasis and reproduction. *Cell Metab.* 2011; 14(4):453-465. doi:10.1016/j.cmet.2011.08.009.
55. Buffenstein R, Poppitt SD, McDevitt RM, Prentice AM. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol Behav.* 1995; 58(6):1067-1077.
56. Mauvais-Jarvis F, Clegg DJ, Hevener AL. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev.* 2013; 34(3):309-338. doi:10.1210/er.2012-1055.