

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Relación entre longevidad y tiempo generacional en mamíferos

Relationship between longevity and generation time in mammals

Jenny Andrea Rodríguez Carrillo¹, Helena Groot de Restrepo¹.

1. MSc., Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes.

Resumen

La longevidad, definida como el límite máximo de esperanza de vida más allá del promedio de una especie en un momento dado, es un fenómeno biológico complejo que se ha estudiado durante décadas. Este artículo de revisión explora la relación entre la longevidad y el tiempo de generación en los mamíferos, centrándose en la literatura que lo respalda y qué implicación biológica tiene esta relación. El tiempo de generación se refiere al intervalo de tiempo entre generaciones sucesivas y está estrechamente vinculado a la reproducción y las estrategias de vida de una especie. Sostenemos que la longevidad puede considerarse una herramienta, más que un propósito, que puede seleccionarse mediante la reproducción. En este sentido, la reproducción, medida en este artículo a través del tiempo generacional, podría actuar como un mecanismo de selección positiva para la longevidad. Considerando factores genéticos y ambientales, exploramos varias teorías que respaldan esta relación entre longevidad y tiempo de generación. Un análisis crítico de la literatura y las bases de datos existentes propone finalmente una relación lineal positiva entre la longevidad y el tiempo generacional a través del Cociente TG/L.

Recibido:
24 de marzo de 2024

Aceptado:
26 de marzo de 2024

Correspondencia:
ja.rodriguez2@
uniandes.edu.co

DOI: 10.56050/01205498.2338

Palabras clave: Longevidad; Número básico de reproducción; Reproducción.

Abstract

Longevity, defined as the upper limit of life expectancy beyond the average of a species at a given time, is a complex biological phenomenon that has been studied for decades. This review article explores the relationship between longevity and generation time in mammals, focusing on the literature supporting it and the biological implications of this relationship. Generation time refers to the time interval between successive generations and is closely linked to the reproduction and life strategies of a species. We argue that longevity can be considered a tool rather than a purpose that can be selected through reproduction. In this sense, reproduction, measured in this article through generation time, could be a positive selection mechanism for longevity. Considering genetic and environmental factors, we explore several theories that support this relationship between longevity and generation time. A critical analysis of the literature and existing databases finally proposes a positive linear relationship between longevity and generational time through the TG/L Ratio.

Keywords: Longevity; Basic reproductive Number; Reproduction.

Introducción

La longevidad, como fenómeno biológico, se define como la duración de la vida de un organismo más allá del promedio de vida esperado para su especie **(1)**. Este fenómeno abarca los factores biológicos, genéticos y ambientales que contribuyen a la duración de la vida y al proceso de envejecimiento **(1)**. Para explicar la relación envejecimiento-longevidad se debe comprender el envejecimiento como la manifestación de fenómenos biológicos que ocurren en un periodo determinado de la vida de un individuo, y que llevan irremediamente a la muerte. El fenómeno de envejecer es deletéreo (pérdida de función), progresivo, intrínseco (propio de cada individuo) y universal (fenómenos comunes a toda la especie) **(2)**. Por lo tanto, un individuo excepcionalmente longevo puede ser entendido como un individuo con un ritmo de envejecimiento particular, tal vez más lento o tal vez libre de enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

El otro término central de este artículo es el tiempo generacional, que emerge como una variable crucial en el estudio de la reproducción y las estrategias de vida de las especies **(3)**. Se refiere al intervalo de tiempo entre el nacimiento de un organismo y el nacimiento de su descendencia. Es una medida fundamental en la biología reproductiva, ya que está estrechamente relacionada con la tasa de reproducción y la eficacia de la transmisión de genes a través de las generaciones. Asimismo, el tiempo generacional proporciona información valiosa sobre la dinámica poblacional y la estructura demográfica de una especie. En este contexto, los mamíferos emergen como un grupo de estudio particularmente interesante debido a la diversidad de esperanzas de vida y tiempos generacionales que exhiben.

Este artículo de revisión analiza la relación entre la longevidad y el tiempo generacional en mamíferos, describiendo cómo estas variables se relacionan. A través de una revisión crítica de la literatura existente y la revisión de bases de datos, se busca profundizar la comprensión de estos conceptos y su importancia en el estudio de la longevidad en los mamíferos.

Teorías de la longevidad y la reproducción

Existen diversas teorías propuestas para explicar el proceso de envejecimiento y la longevidad en los seres vivos. Una de las teorías más conocidas es la teoría del envejecimiento programado, de August Weismann (1891) (4), la cual postula que el proceso de envejecimiento es programado genéticamente y que tiene como objetivo limitar la vida de los organismos para favorecer la evolución de las especies. Esta teoría, descartada incluso por su propio autor, implicaría que los organismos tendrían un reloj biológico interno que les indica cuándo deben morir, independientemente de las condiciones externas (5).

De la teoría de Weismann saltamos en el tiempo a tres teorías que resultan pertinentes al poner en contexto la longevidad en función de la reproducción. La primera, la teoría de la acumulación de mutaciones, propuesta por Peter Medawar en 1946 (6), postula que el envejecimiento es el resultado de la acumulación de mutaciones genéticas mortales que se expresan en los individuos en edades avanzadas. Según esta teoría, las mutaciones mortales que ocurren en edades tempranas son eliminadas de la población rápidamente, pues afectan el éxito reproductivo. Pero las mutaciones mortales que ocurren luego del periodo reproductivo pueden permanecer en las poblaciones (6). Estas mutaciones acumuladas en los individuos pueden afectar negativamente la función y la salud del organismo, conduciendo al envejecimiento y la disminución de la longevidad.

Este planteamiento destaca el papel de la selección natural en la retención de mutaciones mortales post-reproducción y su impacto en la vida útil de los organismos. Para esta teoría no existen evidencias sólidas ni a favor ni en contra.

La segunda, la teoría de la pleiotropía antagonista (6,7), propuesta por George Christopher Williams en 1957, se centra en que los mismos genes pueden tener efectos opuestos en diferentes etapas de la vida. Según el autor, ciertos genes pueden tener beneficios reproductivos en edades tempranas, pero pueden tener consecuencias negativas para la salud y la longevidad en edades avanzadas (7). Esta teoría destaca un desequilibrio evolutivo a favor de la reproducción y en contra de la longevidad.

La última teoría que relaciona longevidad con reproducción es la teoría del soma desechable, propuesta por Thomas Kirkwood en 1977 (6,8), la cual sugiere que los organismos tienen recursos limitados para la inversión en el mantenimiento y la reparación de los tejidos y órganos. Según esta teoría, los recursos disponibles se distribuyen entre la reproducción y la supervivencia, y a medida que el organismo envejece, se asignan menos recursos al mantenimiento del soma y más recursos a la reproducción (8). Esto resulta en un deterioro gradual de los tejidos y órganos, lo que conduce al envejecimiento y la reducción de la longevidad. Esta teoría subraya la necesidad de comprender los compromisos evolutivos entre la inversión en reproducción y el mantenimiento del organismo.

Estas teorías representan diferentes enfoques para explicar el proceso de envejecimiento y la longevidad en los seres vivos. Cada una de ellas aporta una perspectiva única y resalta diferentes aspectos del fenómeno. Por ejemplo, la teoría del envejecimiento programado, aunque refutada, destaca que la muerte de las generaciones adultas garantiza los recursos suficientes para las siguientes, mientras que las teorías de acumulación de mutaciones, pleiotro-

Estas teorías representan diferentes enfoques para explicar el proceso de envejecimiento y la longevidad en los seres vivos. Cada una de ellas aporta una perspectiva única y resalta diferentes aspectos del fenómeno. Por ejemplo, la teoría del envejecimiento programado, aunque refutada, destaca que la muerte de las generaciones adultas garantiza los recursos suficientes para las siguientes, mientras que las teorías de acumulación de mutaciones, pleiotro-

“La longevidad puede considerarse una herramienta que puede seleccionarse mediante la reproducción.”

pía antagonista y soma desechable subrayan el compromiso evolutivo a favor de la reproducción. En conjunto, estas teorías presentan un escenario antagonista entre la reproducción y la longevidad, pero en el estudio de los factores ambientales y genéticos de este fenómeno revisaremos situaciones en la que ambas pueden ser optimizadas.

Factores ambientales

La dieta es el factor ambiental más estudiado en longevidad y reproducción con estudios comparativos para ambos parámetros (9), lo que nos permite analizar relaciones entre ellos. No fue posible relacionar estudios de resistencia al estrés (choque térmico y oxidativo), actividad física y calidad del ambiente, pues no tienen resultados decisivos para ambos parámetros. En los estudios sobre la dieta se ha encontrado que las dietas restringidas en calorías sin llegar a la malnutrición pueden aumentar la longevidad en una variedad de organismos, desde levaduras hasta mamíferos (9–11). Este factor es, sin duda, la intervención más poderosa para mejorar la salud y la esperanza de vida. Además, iniciar la restricción en edades tempranas tiene un potencial mayor para inducir beneficios para la salud (12).

Según las teorías revisadas en este artículo esto podría deberse, de manera adaptativa, a la reasignación de recursos desde la reproducción al mantenimiento somático, probablemente programado para sobrevivir a periodos de hambruna en la naturaleza. Esta idea plantea que las dietas restrictivas de calorías disminuyen la tasa reproductiva y por tanto aumentan el tiempo generacional, lo que pareciera apoyar la concepción antagonista entre los parámetros planteada por las teorías expuestas. Pero diversos estudios argumentan que, aunque inicialmente la respuesta de una generación a la dieta restrictiva es adaptativa, la exposición crónica a la dieta en subsiguientes generaciones puede aumentar la fuerza de selección, lo que resulta en genotipos más robustos, es decir, con mejores maneras de convertir los recursos en energía, que asig-

nan principalmente a la reproducción (13). Por lo tanto, la dieta restrictiva crónica aumenta la salud y la esperanza de vida de los individuos sin comprometer el tiempo generacional de la población a costa de perder variabilidad genotípica. Lo anterior permite replantear la relación teóricamente antagonista de la reproducción y la longevidad.

Factores genéticos

La regulación de la longevidad implica una compleja red de genes y vías metabólicas que interactúan para afectar la respuesta del organismo al ambiente y al estrés celular. Estudios en diferentes organismos han identificado varios genes que afectan la longevidad y están relacionados con procesos como el metabolismo, la reproducción, la reparación del ADN y la senescencia celular.

Dentro de los factores genéticos que se han estudiado en relación con la reproducción, se encuentran los genes que están involucrados en la regulación de hormonas sexuales, como los estrógenos (14) y la testosterona (15). Se ha encontrado que los niveles más bajos de testosterona en hombres están asociados con una mayor longevidad, mientras que los niveles más altos de estrógenos en mujeres se relacionan con una mayor longevidad (15,16). Por ejemplo, un estudio realizado en 2006 encontró que una variante genética que se asocia con niveles más bajos de testosterona en hombres estaba relacionada con una mayor longevidad en una población japonesa (17). Otro estudio de 2016 encontró que los niveles más bajos de estradiol en mujeres posmenopáusicas se relacionaban con una menor longevidad (16).

Estos datos pueden ayudar a explicar, al menos desde el punto de vista biológico, por qué la esperanza de vida de las hembras es mayor que la de los machos en los mamíferos, en promedio un 18,6 % (18).

Longevidad y tiempo generacional

Todos los organismos han evolucionado para reproducirse y asegurar la supervivencia de su especie. Dicha reproducción tiene costos asociados, como la reducción de la esperanza de vida y el tamaño. Cada especie tiene una estrategia de vida, donde existe un equilibrio entre el número de descendientes y la cantidad de energía (recursos físicos y cuidado) invertida en cada uno de ellos (19). El caso extremo es la semelparidad, donde los individuos de la especie se reproducen y mueren dejando su energía invertida en una gran cantidad de huevos (cada huevo cuesta “poco”) y sin cuidado parental (20). También es el caso extremo para el tiempo generacional porque en ese caso es igual a la esperanza de vida y la longevidad. En mamíferos es muy inusual encontrar esta estrategia, pero hay algunas especies que están cerca de este límite. Para los demás mamíferos la norma es la iteroparidad donde los individuos alcanzan la madurez sexual, y tienen un periodo de tiempo para reproducirse y luego un periodo postreproductivo. El inicio del periodo reproductivo disminuye e incluso detiene el crecimiento, por lo tanto, hay costo-beneficio en el momento de la primera reproducción (20).

Una reproducción temprana y por tanto un tiempo generacional pequeño disminuye la posibilidad de morir sin dejar descendencia, pero deja a los individuos adultos con un tamaño pequeño y más accesibles para la depredación. Mientras que una reproducción tardía (tiempo generacional grande) permite a los adultos crecer más, tener una descendencia más sana y proveer mayores cuidados para garantizar su supervivencia, con el potencial riesgo de morir sin reproducirse (20). Esta última estrategia podría seleccionar positivamente la longevidad como herramienta para garantizar que los individuos lleguen sanos a la madurez sexual. La longevidad en los individuos con tiempos generacionales grandes se explicaría con una presión de selección que potencie tamaño, mantenimiento y reproducción a costa de la fecundidad (7). Esto ocurre debido a que los genes con esta presión se seleccionan

para mantener la integridad celular y prevenir el daño oxidativo en los gametos y en otros tejidos, a costa de producir menos gametos.

Implicaciones de la relación entre longevidad y tiempo generacional: Cociente Tg/L

Para analizar visualmente esta relación entre la longevidad (L) y el tiempo generacional (TG) tomamos los datos de 786 mamíferos dentro de la base de datos AnAge (21–23). Como el dato relacionado en este artículo con longevidad se tomó el dato que la plataforma registra como “Maximum longevity” (longevidad máxima). El dato acá mencionado como tiempo generacional suma los parámetros presentados en la plataforma como “Female sexual maturity” (madurez sexual de la hembra) y “Gestation” (gestación). Ambos datos fueron ajustados a años para tener una escala igual en ambos ejes, como se observa en la **Figura 1**.

Los datos organizados en el gráfico de dispersión muestran una correlación positiva entre el tiempo generacional y la longevidad luego de realizar una regresión. Esta correlación tuvo su coeficiente de determinación R^2 más alto (0,85) cuando la línea de tendencia fue lineal (regresión lineal). Lo siguiente más cercano fue un polinomio de segundo grado, pero dado que sería biológicamente difícil explicar el término independiente, preferimos ceñirnos a la correlación lineal de ecuación $y = 7,6685x$ donde se puede interpretar que por cada año de tiempo generacional ganado las especies aumentan su longevidad cerca de 8 años.

Para encontrar datos relevantes a nivel biológico en la relación TG vs L planteamos manejar los datos como un cociente con dos opciones posibles. La primera plantea *Longevidad/Tiempo generacional*, y deja un rango de 1 a potencialmente infinito, pero es fácilmente interpretable biológicamente dado el tamaño del número cociente. No obstante, este cociente L/TG presenta un problema para ser comparado porque cada set de datos va a tener un límite superior diferente.

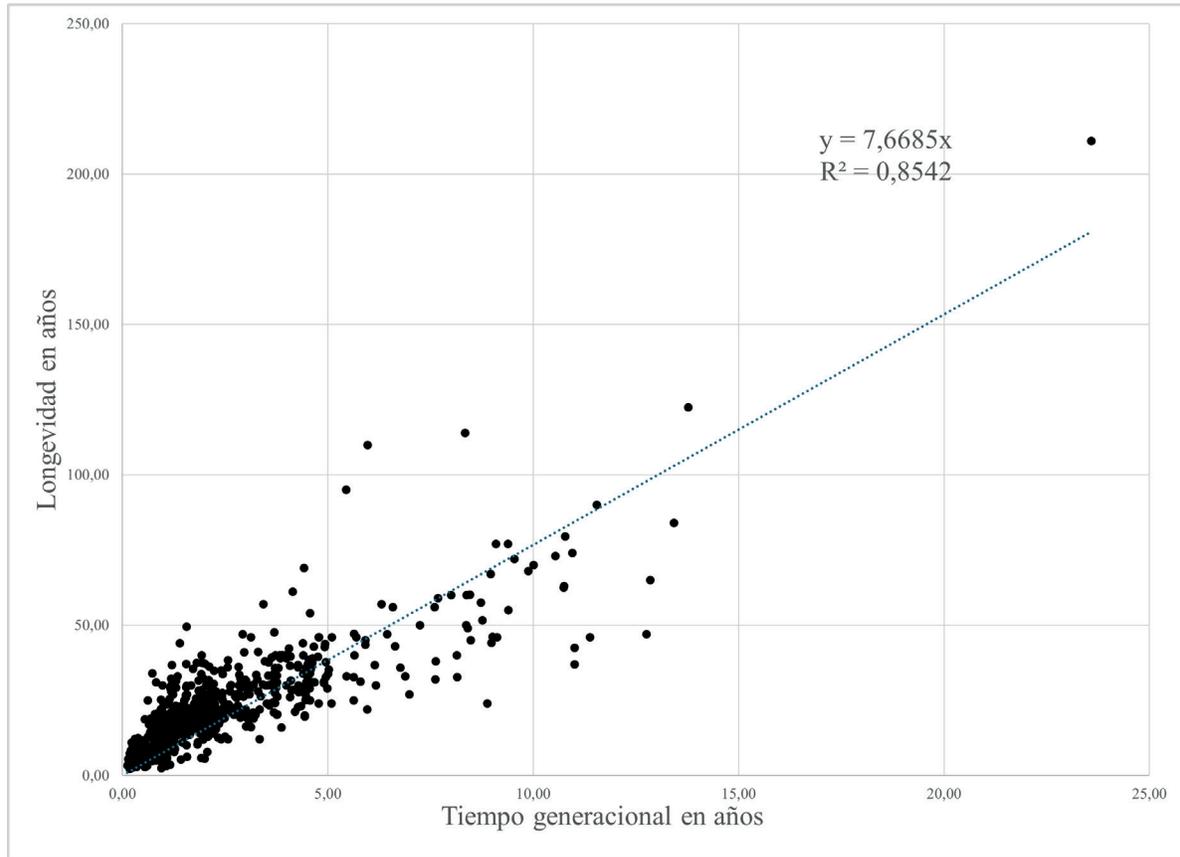


Figura 1. Gráfico de dispersión de los datos de tiempo generacional versus longevidad en años para 786 mamíferos con línea de tendencia lineal con coeficiente de determinación de 0,85. Elaboración propia.

La segunda opción resulta de considerar *Longevidad/Tiempo generacional*. En este caso el rango del cociente es de $0 < y \leq 1$. Esto permite asegurar que pueda ser usada multiplicando a otras ecuaciones al igual que la anterior opción, pero su rango definido la hace interpretable sin tener problemas de escala y con la posibilidad de convertirla en porcentaje de ser necesario. Esta opción fue la elegida por las autoras y se denominó Cociente TG/L.

El análisis biológico del rango del Cociente TG/L, (0,1], se realiza a partir de los casos extremos. El caso donde el TG/L es 1 se compone de los animales con iteroparidad porque tanto TG como L son técnicamente iguales. Y los casos donde este cociente es muy cercano a 0 representan aquellas

especies que tienen un dato longevidad muy alto comparado con su tiempo generacional. Entonces, los datos analizados tienen como mediana un número cercano a 0,1 y un promedio de 0,102 que se puede interpretar como un porcentaje de 10 % de la longevidad invertida antes de la madurez sexual. Es decir, los mamíferos invierten una décima parte de su vida en estar listos para la reproducción.

Los datos biológicamente interesantes surgen en los extremos y en las comparaciones por grupos filogenéticamente cercanos. En el extremo inferior de los cocientes cercanos a 0 la interpretación que proponemos es que son especies que pasan menos del 7 % de su esperanza de vida creciendo antes de la madurez sexual. Lo anterior concuerda con lo observado

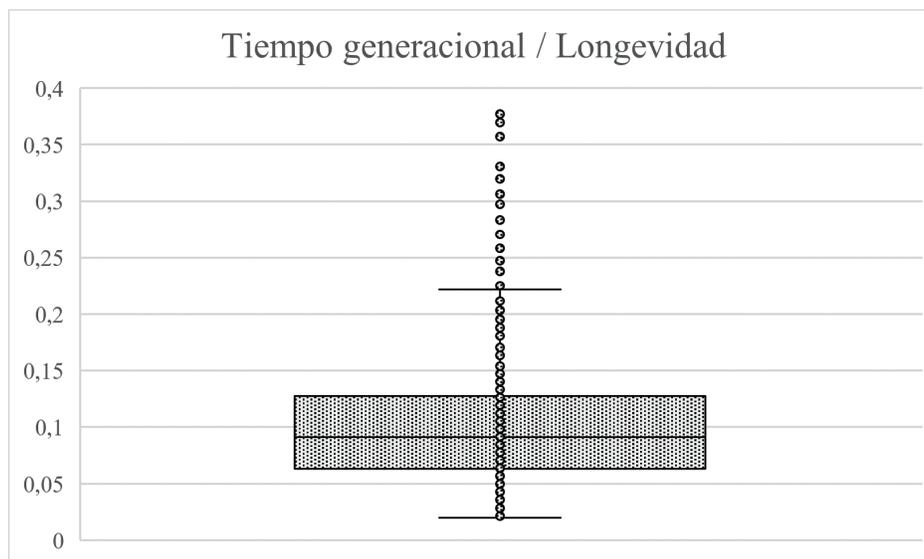


Figura 2. Boxplot de los datos del cociente *Tiempo generacional/Longevidad*. Muestra la ubicación de la mediana cerca de 0.1. Los rangos de dispersión de los datos se muestran con las líneas horizontales. Elaboración propia.

en la **Figura 2**, pues el grupo de datos que se sale de la caja por debajo son mamíferos pequeños y con altas tasas de reproducción en su mayoría. En el extremo superior están los cocientes cercanos a 1, en nuestro caso el número más alto es de casi 0,4 (0,37). En este caso son mamíferos para los cuales su periodo de vida antes de la reproducción representa entre el 30 % y el 40 %. Dentro de los animales que componen este grupo extremo están especies con comportamientos reproductivos restrictivos como es el caso de la especie *Dusky antechinus*, en las que los machos mueren en la época de apareamiento y presentan canibalismo de machos y crías (24).

En la comparación por grupos filogenéticamente cercanos está el caso de los animales más longevos. Ocho de los primeros diez puestos los ocupan las ballenas Bowhead whale, Fin whale, Blue whale, Humpback whale, Killer whale, Baird's beaked whale y Gray whale. La mayoría de este grupo tiene un Cociente TG/L cercano a 0,1 (10 %) por lo que parece que no sacrifican ni crecimiento, ni longevidad, ni tiempo generacional. Esto probablemente se deba a una disposición muy alta de calorías, con

pocos depredadores y mucho cuidado parental. Más destacable aún es que tres de ellas (Fin whale, Blue whale, Humpback whale) tienen Cociente TG/L menor al 0,65 (6,5 %) por lo que posiblemente están sacrificando tamaño y/o longevidad potencial para disminuir el tiempo generacional.

Realizar estudios de genómica y transcriptómica comparativa en este grupo podría dar luz sobre los genes o mecanismos regulatorios que expliquen este comportamiento, lo que aportaría en la comprensión de la longevidad y su selección positiva. Para las comparaciones, resultaría útil plantear conjuntos en base al Cociente TG/L (menores a 0,1, iguales a 0,1 y mayores a 0,1) para analizar a nivel molecular y regulatorio las interacciones del tiempo generacional y la longevidad por medio de enriquecimiento de rutas o expansiones en familias de genes.

Conclusiones

Es viable entender la longevidad como una herramienta seleccionable por las presiones selectivas hasta tener un efecto demográfico y finalmente evolutivo. En este escenario, la reproducción, entendida en este artículo como el tiempo generacional, puede seleccionar la longevidad especialmente en especies con reproducción tardía y poca fecundidad para asegurar la eficacia biológica en periodo reproductivo, lo que ocasiona un ritmo de envejecimiento diferencial en el periodo postreproductivo. A través del análisis de los datos de AnAge se pudo comprobar una relación linealmente positiva entre el tiempo generacional y la longevidad, con una tasa de cambio de casi 8 años de longevidad por cada año de tiempo generacional ganado en mamíferos. Usando los datos planteamos un cociente con estas variables y describimos las posibles implicaciones biológicas de la relación del tiempo generacional y la longevidad. Finalmente, este artículo plantea el uso del Cociente TG/L para estudios de genética y transcriptómica comparativa en mamíferos.

Conflictos de interés

Ninguno que declarar.

Financiación

Beca trabajo para doctorado de la Facultad de Ciencias, Universidad de los Andes. No tuvo influencia en el diseño del artículo de revisión.

Referencias

1. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tietri P, Castellani G, et al. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2008 Sep [cited 2024 Mar 22];8(9):1393–405. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14712598.8.9.1393>
2. González J, Gago DE. Teorías de Envejecimiento. *Tribuna del Investigador* [Internet]. 2010 [cited 2024 Mar 22];11(1 y 2). Available from: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ti/article/view/3192
3. Radespiel U, Lutermann H, Schmelting B, Zimmermann E. An empirical estimate of the generation time of mouse lemurs. *Am J Primatol* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2024 Mar 22];81(12):e23062. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ajp.23062>
4. André Klarsfeld, Frédéric Revah. *Biología de la muerte* [Internet]. Carmen Peris, editor. Editorial Complutense. 2002 [cited 2023 May 6]. Available from: https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=B3ps51WBIMIC&oi=fnd&pg=PA13&dq=Teor%C3%ADa+del+Envejecimiento+Programado+August+Weismann&ots=Ro0TWMJtiz&sig=xRZjBsmRsREdMvVi1Wbv8C2IU-5Y&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false
5. Consideraciones generales sobre algunas de las teorías del envejecimiento [Internet]. [cited 2024 Mar 23]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-03002003000100008&script=sci_arttext
6. Gavrilov LA, Gavrilova NS. Evolutionary Theories of Aging and Longevity. *The Scientific World Journal* [Internet]. 2002 [cited 2023 May 6];2:339–56. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2002/704240/>
7. Wu D, Wang Z, Huang J, Huang L, Zhang S, Zhao R, et al. An antagonistic pleiotropic gene regulates the reproduction and longevity tradeoff. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2022 May 3 [cited 2023 May 6];119(18):e2120311119. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.2120311119>
8. Thomas B.L. Kirkwood. The disposable soma Theory. In: Richard P. Shefferson, Owen R. Jones, Roberto Salguero-Gómez, editors. *The Evolution of Senescence in the Tree of Life* [Internet]. Cambridge; [cited 2023 May 6]. Available from: https://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=8TQEDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA23&dq=disposable+soma+theory&ots=El7scaxt8_&sig=qqHOD7NAU-cf-qU-QuBA7sdDtpXY&redir_esc=y#v=onepage&q=disposable%20soma%20theory&f=false

9. Belinha I, Amorim MA, Rodrigues P, De Freitas V, Moradas-Ferreira P, Mateus N, et al. Quercetin Increases Oxidative Stress Resistance and Longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2007 Mar 21 [cited 2023 May 6];55(6):2446–51. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf063302e>
10. Cheney KE, Liu RK, Smith GS, Leung RE, Mickey MR, Walford RL. Survival and disease patterns in C57BL/6J mice subjected to undernutrition. *Exp Gerontol*. 1980;15(4):237–58.
11. Li C, Xu B, Wang Y, Yang Z, Yang W. Protein content in larval diet affects adult longevity and antioxidant gene expression in honey bee workers. *Entomol Exp Appl*. 2014;151(1):19–26.
12. Becker F, Behrends MM, Rudolph KL. Evolution, mechanism and limits of dietary restriction induced health benefits & longevity. *Redox Biol* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Mar 22];63:102725. Available from: [/pmc/articles/PMC10245103/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4010245103/)
13. Zajitschek F, Zajitschek SRK, Canton C, Georgopoulos G, Friberg U, Maklakov AA. Evolution under dietary restriction increases male reproductive performance without survival cost. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. 2016 Feb 2 [cited 2024 Mar 22];283(1825). Available from: [/pmc/articles/PMC4810831/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2831825/)
14. Viña J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardó F V. Why females live longer than males: control of longevity by sex hormones. *Sci Aging Knowledge Environ*. 2005;2005(23).
15. Roshan S, Nader S, Orlander P. Review: Ageing and hormones. *Eur J Clin Invest*. 1999;
16. Comhaire F. Hormone replacement therapy and longevity. *Andrologia*. 2016 Feb 1;48(1):65–8.
17. Uchida A, Bribiescas RG, Ellison PT, Kanamori M, Ando J, Hirose N, et al. Age related variation of salivary testosterone values in healthy Japanese males. *The Aging Male*. 2006 Dec 1;9(4):207–13.
18. Lemaître JF, Ronget V, Tidière M, Allainé D, Berger V, Cohas A, et al. Sex differences in adult lifespan and aging rates of mortality across wild mammals. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 Apr 14 [cited 2024 Mar 23];117(15):8546–53. Available from: <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.1911999117>
19. Life History Evolution | Learn Science at Scitable [Internet]. [cited 2024 Mar 22]. Available from: <https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/life-history-evolution-68245673/>
20. Randall DJ, Burggren WW, French K, Eckert R. *Ecckert Animal Physiology: mechanisms and adaptations* 5th edition. 2002 [cited 2024 Mar 22];752. Available from: <https://search.worldcat.org/title/47081417>
21. de Magalhães JP, Costa J, Toussaint O. HAGR: The Human Ageing Genomic Resources. *Nucleic Acids Res*. 2005 Jan 1;33(DATABASE ISS).
22. De Magalhães JP, Costa J. A database of vertebrate longevity records and their relation to other life-history traits. *J Evol Biol* [Internet]. 2009 Aug [cited 2024 Mar 22];22(8):1770–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19522730/>
23. Tacutu R, Thornton D, Johnson E, Budovsky A, Barardo Di, Craig T, et al. Human Ageing Genomic Resources: new and updated databases. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Mar 22];46(D1):D1083–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121237/>
24. Redacción. Del apareamiento desenfrenado al canibalismo. 2024 [cited 2024 Mar 22]; Available from: <https://noticiasdelaciencia.com/art/49310/del-apareamiento-desenfrenado-al-canibalismo>