

***EL ENVEJECIMIENTO Y
EL EJERCICIO COMO
PARTE DEL
TRATAMIENTO***

Dr. Mauricio Herrera

Indice

- 3 Introducción
- 4 Principios de la medicina antiaging
- 4 Teorías del envejecimiento
- 10 Mecanismos del envejecimiento
- 15 Organización de los marcadores biológicos
- 16 Determinación y utilidades de los marcadores biológicos
- 17 Aplicaciones de los marcadores biológicos en el antienvjecimiento
- 18 El ejercicio como tratamiento
- 19 Tipos de ejercicios
- 30 Conclusiones
- 32 Bibliografía

Introducción

Hace apenas 100 años atrás, la esperanza de vida era muy diferente a nuestros días. A medida que el sistema sanitario y la nutrición han ido avanzando este panorama ha presentado cambios importantes. En 1900 el porcentaje de personas mayores de 65 años era un 1 % de la población. Las cifras de supervivencia han ido aumentando, tanto en niños como en adultos, y hacia el año 2000 los mayores de 60 años habían pasado a ser un 10 %. De acuerdo a Naciones Unidas, hacia el 2050 se calcula que las personas de ese grupo pasarán a ser la quinta parte de la población mundial. El segmento que crece más rápidamente son los llamados "ancianos más ancianos" (the oldest old), aquéllos con 80 o más años. En 2000, había 69 millones de personas en esa categoría y en el 2050 su número podrá alcanzar los 377 millones.¹

Pero no se trata simplemente de vivir más si esto se acompaña de enfermedad y dependencia. La meta es ahora vivir mejor a medida que aumenta la longevidad. Los esfuerzos científicos se centran en comprender los mecanismos del envejecimiento. Se están investigando métodos para ralentizar el reloj biológico, así como también la degradación que el tiempo impone en el cuerpo y la mente. Se está buscando combatir las enfermedades que acompañan el envejecimiento, incluyendo las enfermedades cardíacas y el cáncer.

En este contexto surge la Medicina Antiaging, término acuñado por Ronald Klatz en 1992, como una rama de la medicina basada en la aplicación de tecnologías médicas y científicas para la detección precoz, prevención, tratamiento e inversión de los trastornos y enfermedades relacionados con la edad.²

La geriatría trata los síntomas y enfermedades propios de la vejez. La gerontología se ocupa del estudio del proceso de envejecimiento. La medicina antiaging se centra en la longevidad.³

Según los últimos estudios, el material genético del homo sapiens tiene su límite natural de vida en los 120-125 años aproximadamente. Pero no sólo intervienen los genes, sino también el modo en que éstos interaccionan con nuestro medio ambiente.⁴

La Medicina Antiaging no propone una píldora milagrosa ni "el elixir de la eterna juventud", simplemente porque no existen. La forma de prevenir el envejecimiento sólo puede llevarse a cabo si se comprenden e investigan los factores que aceleran ese proceso y producen enfermedad.

La búsqueda de una solución que nazca de nosotros y que suponga asumir la responsabilidad de nuestro cuerpo parece una solución muy incómoda pero es la única realmente viable. La clave del Antiaging está en la toma de conciencia del individuo de la responsabilidad para consigo mismo.³

Principios de la Medicina Antiaging

1. Científicos: las prácticas diagnósticas y terapéuticas están avaladas por evidencia científica.
2. Basada en la evidencia: todos los datos sirven para elaborar valoraciones objetivas y científicas, a resultas de las cuales se instauran tratamientos eficaces.
3. Holística: utiliza un marco adecuado para la exploración y valoración de la cabeza a los pies, con el consiguiente cuadro terapéutico.
4. Sinérgica: muchas veces se utilizan enfoques multimodales y multiterapéuticos para obtener mejores resultados (por ejemplo, se puede recurrir tanto a nutracéuticos, como a hormonas y medicamentos).
5. Bien documentada.

Teorías del envejecimiento ⁵

Hay dos grandes grupos de teorías sobre el envejecimiento. Un grupo de teorías lo abordan como el resultado de eventos programados. El otro, como el resultado de alteraciones impredecibles causadas por el medioambiente o los procesos metabólicos diarios. Cada grupo tiene sus defensores y detractores.

Muchas de estas teorías no son concluyentes, porque probablemente el envejecimiento sea debido a más de un mecanismo o explicado por más de una teoría.

Teorías del envejecimiento genéticamente programado

1. Teoría de Hayflick

El Dr. Leonard Hayflick sugirió que las células se dividen un número limitado de veces que varía en función de las diversas especies. Los fibroblastos humanos tendrían un número limitado de divisiones (más o menos 50), posteriormente dejan de dividirse y por lo tanto mueren.

Observó que la nutrición tiene un efecto en las células, ya que las sobrealimentadas se dividen mucho más rápido que las subalimentadas. La teoría de Hayflick implica la necesidad de enlentecer la división celular para aumentar el tiempo de vida.⁶

2. Teoría de la telomerasa

Es una de las teorías más recientes y prometedoras del envejecimiento. Esta teoría nació al amparo de la genética y la ingeniería genética. Descubiertos por un grupo de científicos en la Corporación Geron de California, los telómeros son secuencias de ácidos nucleicos que se extienden al final de los cromosomas. Cada vez que la célula se divide, los

telómeros se acortan, lo que a la larga lleva a daño y muerte celular.

La clave para detener el acortamiento de los telómeros es una enzima llamada telomerasa que sólo se encuentra en las células germinales y en las cancerosas. La telomerasa parece reemplazar y reparar los telómeros, manipulando el mecanismo que controla la duración de la vida de las células, por lo que se espera llegar alguna vez a preservar la juventud de ciertos tejidos por alguna modalidad de terapia génica que induzca la expresión de telomerasa en las células somáticas. Por otra parte, el desarrollo de un inhibidor de la telomerasa podría ayudar, en un futuro, a suprimir la división de las células cancerosas. ^{7, 8, 9}

3. Teoría del reloj biológico

Nacemos con un código genético determinado, con una propensión singular para determinado funcionamiento psicológico o físico. Cada uno de nosotros tendría un reloj biológico, latiendo a un ritmo peculiar. Cuando se apaga, nuestros cuerpos envejecen y mueren. Sin embargo, como con todos los aspectos de la herencia, el cronometraje de este reloj biológico está sujeto a enorme variación, dependiendo de muchos factores. Por ejemplo, el ADN puede ser oxidado fácilmente, a través de la dieta, el estilo de vida, toxinas, contaminación, radiaciones y otras influencias externas.⁵

Teorías del envejecimiento basadas en acontecimientos al azar

4. Teoría del desgaste y desgarró (wear and tear)

Postulada por August Weisman en 1882, quien pensaba que el cuerpo y las células son dañados por el desgaste a que se ven sometidos.

El daño comienza a nivel celular: las agresiones repetidas al ADN en forma de toxinas, radiaciones y luz ultravioleta ponen en marcha los mecanismos de reparación. Pero ésta no siempre es completa, por lo que las alteraciones se van acumulando progresivamente, sobre todo a nivel del ADN mitocondrial, que es muy sensible y tiene una escasa capacidad de reparación.

Durante la juventud el cuerpo conserva los sistemas de mantenimiento y reparación, pero con la edad estos sistemas se van deteriorando y son cada vez menos eficaces¹⁰.

Las evidencias que avalan esta teoría provienen de la observación de los insectos. Una mosca de la fruta de una semana de vida puede volar 110 minutos sin aterrizar, mientras que una mosca vieja debe aterrizar a los 19 minutos.

Sin embargo, algunos investigadores postulan que el desgaste y desgarró pueden ser observados más como resultado del envejecimiento que como causa. ⁶

5. Teoría de la velocidad de la vida

Fue el fisiólogo alemán Max Rubner quien en 1908 descubrió la relación entre la velocidad del metabolismo, el tamaño corporal y la longevidad. Simplemente señala que cada individuo nace con una determinada cantidad de energía. Si ésta se usa lentamente, entonces la velocidad del envejecimiento disminuye, si se consume rápido, se acelera.

Esta teoría recuerda la antigua creencia de que poseemos una cantidad determinada de una "sustancia vital", que cuando se consume, envejecemos y morimos. Se basa en la observación de que los animales con metabolismos más rápidos tienen vidas más cortas.

^{11,12}

Sin embargo, podemos argumentar que los centenarios han tenido en general vidas activas, con mayor cantidad de respiraciones y latidos que los animales de más larga vida. Las aves tienen vidas largas y un metabolismo rápido. El trasplante cardíaco de un corazón joven a un anciano no retrasa la senescencia. Esta teoría es quizá la que tiene menos evidencias científicas a favor.

6. Teoría de la acumulación de desechos

La célula produce mayor cantidad de desechos de los que puede eliminar. Estos desechos incluyen toxinas que, al acumularse, interfieren la función celular y a la larga, ocasionan su muerte.

Las evidencias que sostienen esta teoría es, por ejemplo, la presencia de lipofucsina en células nerviosas y cardíacas. La lipofucsina se forma por una reacción compleja que une lípidos y proteínas en la célula. Se acumula como pequeños gránulos intracelulares que aumentan de tamaño a medida que la persona envejece.^{5, 12}

7. Teoría de los radicales libres

Los radicales libres son moléculas muy inestables, con gran poder reactivo, producto del metabolismo celular normal. Se producen en contacto con el oxígeno y atacan las membranas celulares y el ADN. Las situaciones con más generación de radicales libres son:

- Dietas hipercalóricas e hipergrasas.
- Ejercicio físico extenuante.
- Contaminación ambiental.
- Radiación ultravioleta.
- Tabaquismo.

El concepto fue introducido inicialmente por Gerschman¹³ pero desarrollado posteriormente por Denham Harman de la Universidad de Nebraska.¹⁴

Los antioxidantes celulares son un conjunto de distintas sustancias (vitaminas, minerales

y enzimas) cuya función es neutralizar el efecto nocivo de los radicales libres. Pero el proceso no siempre es completo, por lo que termina ocurriendo daño en el ADN, las proteínas y las mitocondrias, que se acumula con el paso del tiempo.

Como las mitocondrias tienen muy poca capacidad de reparación, los radicales libres causan daños irreversibles.^{15,16}

El oxígeno singlet, proveniente de la luz ultravioleta, sería uno de los máximos responsables del fotoenvejecimiento.¹⁷

Las moléculas de oxígeno reactivo (ROS) atacan las bases de los ácidos nucleicos, las cadenas laterales de aminoácidos de las proteínas y las dobles uniones de los ácidos grasos. Las moléculas reactivas de nitrógeno (RNS) también causan radicales libres.¹⁹ El desequilibrio entre los ROS y las sustancias antioxidantes conduce a una situación de estrés oxidativo.

La peroxidación lipídica de las membranas hace que éstas pierdan su permeabilidad y se vuelvan más rígidas, reactivas y poco funcionales.¹⁹

Se ha observado que la administración de antioxidantes a animales de laboratorio enlentece ciertos procesos de envejecimiento.^{18, 20}

8. Teoría de las uniones cruzadas (cross-linking)

Está basada en la observación de que, con la edad, las proteínas, ADN y otras estructuras moleculares desarrollan entre sí uniones inapropiadas. Estas ligaduras innecesarias disminuyen la movilidad y elasticidad de las proteínas y otras moléculas. Normalmente, las proteínas dañadas son desdobladas por proteasas, pero la presencia de las uniones cruzadas inhibe la actividad de las mismas, por lo que estas proteínas dañadas e innecesarias no son descompuestas y pueden producir alteraciones importantes.⁵

Algunas investigaciones apoyan esta teoría. Se ha observado que las uniones cruzadas del colágeno son responsables en parte de las arrugas y de otros cambios cutáneos asociados con la edad. También se piensa que la unión cruzada de las proteínas del cristalino cumple una función en el desarrollo de las cataratas.²¹ En otro estudio, trataron tejido de animales jóvenes con compuestos inductores de uniones cruzadas: el tejido cerebral pronto mostró similitudes con un cerebro más viejo.²²

9. Teoría sobre deficiencias del sistema inmune

De acuerdo a esta teoría muchos de los efectos del envejecimiento son debidos a una merma en la capacidad del sistema inmune para diferenciar "lo propio" de "lo ajeno". No es sólo que el sistema inmune sea menos capaz de resistir las infecciones y el cáncer, sino que también genere enfermedades autoinmunes.

El peso del timo disminuye desde los 12-15 g al nacer hasta los 3 g rondando los 60 años.

Los estudios intentan desvelar si la desaparición del timo contribuye al proceso de envejecimiento. Ciertos factores tímicos son capaces de restaurar la función inmune en niños nacidos sin ellos y de rejuvenecer la deficiente función inmune de los ancianos. Las hormonas tímicas pueden tener un papel en la producción de neurotransmisores.^{5, 12}

10. Teoría de error y reparación

Fue propuesta por Leslie Orgel en 1963 y fue una teoría muy popular en su momento porque tenía mucho sentido común. Aunque hoy en día la teoría se ha sido descartada debido a la falta de soporte científico, algunos elementos de la teoría siguen siendo investigados como posibles factores del envejecimiento.

Cuando la célula se divide, la ADN polimerasa hace una nueva copia del ADN. Las secuencias del ADN son entonces transcritas, vía la ARN polimerasa, al ARN mensajero, que contiene las instrucciones para la síntesis de proteínas individuales, con la secuencia de aminoácidos correcta.

La teoría postula que, durante la síntesis proteica, ocurren errores leves, en forma de defectuosa incorporación de aminoácidos. Cuando estos errores suceden en las enzimas y otras proteínas responsables de la síntesis de ADN y ARN, esto puede llevar a una cascada de errores referidos como "error catastrófico". Esta escalada de errores puede acentuarse en los ancianos.^{23, 24}

11. Teoría del Orden-Desorden

Desde la concepción hasta la madurez sexual, el cuerpo sigue un programa ordenado. Luego de la madurez sexual comienzan a producirse cambios caóticos en las células, tejidos y órganos, lo que conduce al envejecimiento.

El grado de desorden varía entre los individuos, por eso los tejidos y órganos se deterioran a diferentes velocidades.⁵

12. Teoría del envejecimiento del sistema neuroendocrino

Propuesta inicialmente por Vladimir Dilman.²⁵

El sistema neuroendocrino se refiere a las complejas conexiones entre el cerebro y los sistemas nervioso y endocrino. El hipotálamo estimula e inhibe la pituitaria, "glándula maestra", que a su vez regula las otras glándulas del cuerpo. A medida que envejecemos el sistema se vuelve menos funcional, y entonces puede aparecer hipertensión, alteraciones en el metabolismo glucídico y otras anomalías. El ejemplo más obvio de cambios hormonales y el envejecimiento como resultado de esos cambios es la menopausia.

La tesis central de esta visión es que el envejecimiento está causado por una pérdida de la sensibilidad de los receptores hormonales centrales (hipotalámicos) y periféricos, sobre todo como consecuencia de la edad.

La pérdida de sensibilidad hipotalámica trae aparejada un cambio progresivo de la homeostasis y una alteración de los niveles de hormonas y neurotransmisores, causando envejecimiento y enfermedades asociadas al mismo.^{25, 26}

Dilman definió al eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal como "homeostasis adaptativa". Los períodos prolongados de exposición a niveles más elevados de cortisol, tal como ocurre durante el estrés crónico, causan una serie de efectos adversos en el cuerpo, tales como hiperglucemia, retención de sodio, inmunosupresión, úlceras gástricas, cefaleas y pérdida de densidad ósea, entre otros. Dilman postuló que, con el paso de los años, el hipotálamo se vuelve menos sensible a los efectos inhibitorios del cortisol. De este modo, se requieren niveles más altos de cortisol para inhibir la producción del mismo y restaurar la homeostasis. Dilman demostró los efectos adversos del envejecimiento sobre la homeostasis adaptativa al medir niveles de cortisol en pacientes de diversas edades antes y después de una cirugía.²⁷

Estos estudios confirman que la respuesta al estrés es más intensa y de mayor duración cuanto más avanzada la edad. Estos cambios están generalmente acompañados por una relativa pérdida de tejido adiposo y músculos en brazos y piernas. Cuando son severos, estos cambios producen una semejanza con el síndrome de Cushing. Dilman acuñó el término "hiperadaptosis" para referir este estado.

Dilman propuso que una técnica eficaz para retardar y aun revertir los efectos del envejecimiento era:²⁶

- Restaurar la sensibilidad de los receptores hipotalámicos y periféricos.
- Restaurar los niveles hormonales mediante el reemplazo hormonal.
- Restaurar la bioenergética celular.

Desde estos primeros trabajos, muchos otros han seguido estudiando la relación entre declive hormonal y envejecimiento, incluyendo hormona de crecimiento, tiroides y hormonas sexuales.^{28, 29}

Cara de luna llena
Mejillas rojas
Infiltración adiposa
Fragilidad capilar con equimosis
Piel fina
Estrías
Abdomen péndulo
Pobre desarrollo muscular
Mala cicatrización de heridas

13. Teoría de la glicación

La glicación, conocida tradicionalmente como "reacción de Maillard" o glicosilación no enzimática, es la unión cruzada de proteínas (colágeno, hemoglobina, albúmina) con azúcares reductores, sin asistencia enzimática.

Este proceso se conoce desde hace unos 100 años, pero inicialmente fue utilizado por la industria alimentaria para mejorar el aspecto y el sabor de los alimentos. Su importancia fisiológica se puso de manifiesto a partir del descubrimiento de que parte de la hemoglobina de sujetos sanos está glicosilada, y que el nivel de glicación es mayor en diabéticos.³⁰

El proceso tiene lugar en etapas sucesivas: las iniciales son rápidas y reversibles (glicación y productos de Amadori) mientras que las finales son lentas e irreversibles: formación de AGE s o productos terminales de glicación avanzada, que se forman por oxidación de los productos de Amadori.

En los tejidos, los AGE s son captados por receptores específicos, presentes en numerosas células de distintos tejidos. Entre otras acciones, los compuestos AGE s:³¹

- Aumentan la producción de radicales libres más de 50 veces.
- Aceleran la oxidación del colesterol LDL favoreciendo la aterosclerosis.
- Producen espesamiento de la membrana basal.
- Producen inflamación.
- Producen trastornos de la vasodilatación.

Los AGE s pueden formarse por glicación o ser ingeridos directamente a través de los alimentos o del humo del tabaco.³²

Son muy dañinos para la piel, pulmones, riñón, músculos y vasos sanguíneos.

Mecanismos del envejecimiento

Papel de la inflamación

La inflamación crónica está implicada en la aterosclerosis, artritis, enfermedad de Alzheimer, cáncer, síndrome metabólico, y muchas más afecciones relacionadas con el envejecimiento.

Probablemente la inflamación no sea la causa mayor de la degeneración, pero contribuye a ella, junto con los radicales libres y los productos avanzados de glicación (AGE s).

Mecanismos de inflamación en el envejecimiento

Con la edad, aumentan las cantidades de citoquinas pro-inflamatorias, tales como TNF α , IL-1 e IL-6.

El aumento de las células de memoria resulta en un incremento de IL-4 e IL-10.³³

Los radicales libres favorecen la actividad del factor proinflamatorio de transcripción NF- κ B³⁴, que además de inducir inflamación crónica inhibe la apoptosis, con el riesgo potencial de inducir cáncer.³⁵

La obesidad se asocia con una mayor producción de TNF- α .

La IL-6 induce la producción de proteína C reactiva y es un factor de riesgo cardiovascular: en un estudio de 4 años se observó que las mujeres con valores de proteína C reactiva más altos tenían un riesgo mucho mayor de desarrollar diabetes de

tipo 2 que aquellas con los valores más bajos.³⁶

El ejercicio físico puede ser muy antiinflamatorio al aumentar la producción de IL-6 de origen muscular (que es independiente de TNF- α) y disminuyendo la proteína C reactiva.³⁷

La actividad de la ciclo-oxigenasa (COX) aumenta con la edad, incrementándose así la producción de prostaglandinas. La vitamina E atenúa la actividad de la COX y restaura la producción de células T.³⁸

Dormir suficiente puede disminuir la secreción de TNF- α e IL-6 (ambos producen fatiga y somnolencia).

Los productos avanzados de glicación (AGE s) no sólo se originan del metabolismo sino que pueden ser ingeridos a través de la dieta o del humo del tabaco y contribuyen a la inflamación.³²

También es muy importante considerar la inflamación crónica derivada del consumo excesivo o desequilibrado de ciertos alimentos, y que tiene un papel importante en numerosas enfermedades degenerativas y ciertos cánceres.³⁹

Esto no es sorprendente si se tiene en cuenta la enorme diferencia entre la alimentación actual industrializada y la alimentación ancestral: el consumo de ácidos grasos poliinsaturados en el hombre paleolítico era casi el doble con respecto a la dieta actual, donde predominan las grasas saturadas. La relación omega 6/omega 3, indispensable para el equilibrio de la producción de citoquinas, se calcula 2-1/1 en tiempos paleolíticos, mientras que en la actualidad ronda el 10-15/1.⁴⁰

Senescencia celular y apoptosis

La apoptosis es el suicidio celular programado (muerte celular controlada) que hace que la célula sea eliminada sin la inflamación que acompaña a la muerte celular no controlada (necrosis). Durante la apoptosis, los núcleos se encogen y se fragmentan y así pueden ser fagocitados por macrófagos.

Hay distintas patologías que se asocian con la apoptosis:

Enfermedades con inhibición de la apoptosis: cáncer, enfermedades autoinmunes.

Enfermedades con aumento de la apoptosis: enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica), SIDA, daño isquémico y aterosclerosis.

Por lo tanto, la apoptosis puede ser un mecanismo beneficioso para eliminar células defectuosas y proteger así contra el cáncer, o asociarse a condiciones perjudiciales, tal como ocurre en la aterosclerosis o en las enfermedades neurodegenerativas. Durante el proceso intervienen unas enzimas proteolíticas llamadas caspasas.⁴¹

La senescencia celular (detención permanente del ciclo celular) puede beneficiar al organismo reduciendo la vulnerabilidad al cáncer pero también contribuir al deterioro

tisular asociado con la edad.⁴²

Las células senescentes pueden funcionar como las normales pero con una serie de características: aumento de la producción de radicales libres, aumento del daño oxidativo, aumento del daño por glicación y disminución de la expresión de las proteínas de shock.⁴³

Las células senescentes son resistentes a la apoptosis, en oposición a las neuronas postmitóticas que contribuyen a la neurodegeneración.⁴⁴ Los fibroblastos senescentes secretan metaloproteinasas que degradan el colágeno y también secretan citoquinas proinflamatorias como IL-1.

La restricción calórica aumenta la apoptosis hepática en las ratas, particularmente la de células precancerosas.⁴⁵

Se puede imaginar fácilmente que la acumulación de un número creciente de células senescentes en los tejidos contribuya al envejecimiento de los tejidos y órganos.

En los seres humanos, el acortamiento de los telómeros gobierna el comienzo de la senescencia celular, y está fuertemente modulado por la relación entre estrés oxidativo y defensa antioxidante.

Las especies de oxígeno activas (ROS) dañan las proteínas, los telómeros y el ADN⁴⁶ y preceden a la neurodegeneración.⁴⁷

La relación entre el envejecimiento celular y el del organismo es compleja. La "inmortalidad" celular es esencial en las células madre, pero una célula somática "inmortal" es cancerosa.

Restricción calórica con nutrición adecuada

La restricción calórica con nutrición adecuada fue investigada inicialmente por Roy Walford. Luego de años de experimentación en animales de investigación sobre longevidad propuso una dieta alta en nutrientes pero baja en calorías.⁴⁸

Hasta la fecha, la restricción calórica con nutrición adecuada es el método más fiable y estudiado para extender el lapso de vida. En numerosos estudios, la restricción calórica en animales de laboratorio ha mostrado que puede prolongar el lapso de vida hasta en un 60 %.^{49,50}

Aunque en seres humanos aún no se haya demostrado científicamente que la restricción calórica aumente el lapso de vida, la evidencia preliminar es muy prometedora. Las personas que siguen una dieta nutricionalmente correcta pero baja en calorías presentan varios posibles marcadores de longevidad, tales como menores niveles de insulina y temperaturas corporales reducidas, además de un menor daño cromosómico.⁵¹

Los anoréxicos malnutridos en micronutrientes no son un ejemplo de restricción calórica con nutrición adecuada.

Aunque la restricción calórica parezca ser muy eficaz para promover la longevidad, el problema es que la mayoría de las personas lo encuentra impracticable: mantenerla

durante años parece una empresa poco apetecible y muy dura. Como resultado de este hecho, las investigaciones avanzan para tratar de descubrir los mecanismos exactos que promueven la longevidad para intentar encontrar nutrientes o medicamentos que mimeticen la restricción calórica, para gozar así de sus beneficios sin sufrir sus inconvenientes.

Los últimos hallazgos apuntan hacia el resveratrol, que parece utilizar las mismas vías y mecanismos que la restricción calórica.

La célula utiliza glucosa de los alimentos para generar ATP (secuencia superior). Más específicamente, después que la glucosa entra en la célula (flecha azul) en el citoplasma ocurre una serie de reacciones enzimáticas y la mitocondria celular altera la glucosa poco a poco, produciendo finalmente sustancias que convierten los electrones (e-) en la maquinaria formadora de ATP. La transferencia de electrones de un componente de la maquinaria a otro, y finalmente al oxígeno, origina que los protones (H) fluyan a través de un complejo llamado ATP sintetasa, que responde generando ATP (flecha roja).

La restricción calórica, al limitar la ingesta de alimentos (secuencia inferior), minimiza la cantidad de glucosa que entra en las células (flecha azul delgada) y disminuye la generación de ATP.

Los investigadores han propuesto diversas explicaciones de por qué la interrupción del proceso de la glucosa y la producción de ATP puede retardar el envejecimiento. Una posibilidad relaciona la maquinaria de producción de ATP con la emisión de radicales libres (flecha amarilla), que se considera que contribuyen al envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad como el cáncer. La operación reducida de la maquinaria debería limitar su producción y, por lo tanto, minimizar el daño. Otra hipótesis sugiere que la disminución del procesamiento de la glucosa podría indicar a las células que la comida es escasa (aunque no lo sea) e inducirles a actuar en un modelo anti-envejecimiento que enfatiza la conservación del organismo. (Adaptado de Sc Am 14:38,2004).

Aunque aún quedan por esclarecer las razones últimas de por qué la restricción calórica prolonga la vida, se ha observado que ésta se asocia con la activación a largo plazo de la AMPquinasa (AMPK), una enzima metabólica que promueve la sensibilidad a la insulina y la oxidación de los ácidos grasos.⁵¹ El resveratrol estimula la actividad de la AMP-quinasa.⁵³

Además, también tendría un efecto sobre los genes sirtuinos.⁵²

Presentes en todas las formas de vida, los genes sirtuinos están asociados con el envejecimiento y la longevidad. El resveratrol influencia al gen sirtuino SIRT2 y contrarresta los cambios en la expresión de SIRT2 inducido por una dieta con elevadas calorías.^{52,54,55,56}

Los centenarios

El estudio de los centenarios es una parte fundamental de la Medicina Antiaging, ya que

representan un modelo de resistencia relativa a las enfermedades relacionadas con la edad y un envejecimiento más lento.⁵⁷

La capacidad de sobrevivir en edades extremas parece implicar una compleja combinación de factores genéticos, medioambientales, de estilo de vida y una buena dosis de suerte. El estudio de la genética de los más longevos y la identificación de las vías moleculares de la longevidad es un enfoque potencialmente poderoso para descubrir las vías que median el envejecimiento y la susceptibilidad a enfermedades.⁵⁸

Por ejemplo, un polimorfismo del gen que codifica la apolipoproteína E ha sido asociado a un mayor riesgo de padecer Alzheimer. Las tres variantes más comunes son E2, E3 y E4. Las personas que hereden dos genes E4 (uno de cada uno de sus progenitores) tienen 8 veces más posibilidades que la población general de desarrollar la enfermedad y a una edad más temprana (68 años).⁵⁹ Los que tienen dos genes E3 lo desarrollan más tardíamente (75 años). El gen E2 parece relacionarse con una menor probabilidad de desarrollarlo.⁶⁰

Con respecto a las actitudes psicológicas de los centenarios se han encontrado ciertas características comunes:^{61,62,63}

- Adaptabilidad a las circunstancias.
- Actitud positiva ante la vida.
- Auto determinación.
- Fe y espiritualidad.
- Actividad.
- Productividad y sentido de propósito.
- No dejarse llevar por la ansiedad.
- Buena actitud ante el estrés.
- Contactos sociales.

Okinawa es una población de Japón caracterizada por un elevado número de centenarios, y se cree que uno de los factores importantes es la dieta.⁶⁴

La persona más longeva del mundo confirmada hasta el momento es Jean Calment, que murió en Francia a los 122 años.⁶⁵

Organización de los Marcadores Biológicos

Los marcadores biológicos pueden clasificarse en categorías diferentes (3-8) Siguiendo los fines de este trabajo, los presentamos ordenados según su importancia en la ecuación del envejecimiento.

Marcadores biológicos objetivos. Son aquéllos capaces de ser medidos mediante métodos de laboratorio, a través de un test o protocolo estandarizado. Se incluyen en este grupo los siguientes:

1. Situación hormonal
2. Test de ALCAT (prueba de tolerancia a los alimentos)
3. Situación de los procesos de glicosilación, inflamación, oxidación y metilación
4. Situación de los datos cardiovasculares de laboratorio
5. Procesos inmunológicos
6. Situación del metabolismo óseo
7. Situación del metabolismo cerebral
8. CT cardíaco ultrarrápido
9. Índice de masa corporal (BMI) y nivel del pH
10. Datos sobre la constitución corporal
11. Escáner-H Computerizado para exploración de los marcadores*
12. Capacidad y flexibilidad aeróbicas (VM02)
13. Signos vitales
14. Marcadores de carga genética
15. Escaner de densidad ósea

* H-Scan , fabricado por Hoch Company

Los marcadores biológicos objetivos son datos complejos, que se miden y documentan mediante procesos técnicos de laboratorio estandarizados y aceptados como válidos. Los valores objetivos, así como los marcadores biológicos pueden considerarse como una medida directa de las alteraciones en la expresión genética; es decir, los cambios en las funciones de los genes y en su consiguiente producción proteica, serán los responsables de la aparición de los cambios moleculares que podemos apreciar a lo largo de las medidas objetivas que vayamos obteniendo.

Marcadores biológicos subjetivos Se determinarán según las respuestas efectuadas a unos cuestionarios específicos en los que los pacientes especifican los síntomas observados en relación a la edad y a los cambios corporales que se hayan presentado. Son medidas indirectas de la expresión genética. El citado cuestionario, incluye los siguientes parámetros:

1. Un cuestionario general en el que se manifiesten, de forma subjetiva, los síntomas clave de las enfermedades relacionadas con la edad.
2. Un cuestionario relativo a la salud de la familia, que se utilizará para evidenciar determinadas tendencias genéticas, probablemente inherentes al paciente y más aún, que por sí mismas manifiestan un determinado entorno que se traducirá en un particular estilo de vida.

3. Un cuestionario personal en el que se valoren los potenciales riesgos sobre la salud, que se utilizará para evaluar el estilo de vida del paciente, las tendencias sobre su comportamiento y los factores ambientales personales, a través de los cuales se podrá manifestar su potencial genético.

Los marcadores biológicos subjetivos, por regla general, son reflejo indirecto de cambios secundarios en la expresión genética; es decir, son medidas de los síntomas y efectos que el paciente pueda sentir o notar relacionados indirectamente con los cambios moleculares y genéticos responsables del origen de estos hallazgos.

Una herramienta extremadamente importante para poder valorar de forma comprensible todas las cuestiones relativas a la edad será la documentación fotográfica. Se tratará, en última instancia, de la representación física que puede observarse a lo largo de la vida del paciente resultante del efecto que se obtiene al combinarse las expresiones genéticas primarias con las secundarias subyacentes.

Existe otra forma muy conveniente para poder determinar la función de los marcadores biológicos en relación con la edad; es la de conocer qué marcadores biológicos son modificables y cuáles no.

Los marcadores biológicos no modificables son aquellas características genéticas que no pueden modificarse en la actualidad, mediante la dieta, los medicamentos, los aportes nutritivos o el estilo de vida del paciente. Los marcadores biológicos modificables serán aquellos que presentan una respuesta relativamente rápida a los cambios efectuados en el estilo de vida, la dieta y los factores ambientales. Por ejemplo, un descenso en la masa muscular y en la capacidad aeróbica se halla relacionado estrechamente con un bajón en el funcionalismo biológico relativo a una determinada edad. Sin embargo, existen algunos marcadores biológicos clave, que pueden mejorarse rápidamente con cambios en los hábitos de ejercicio, o con determinados programas de dieta y nutrición.

El Dr. Ward Dean, en su libro *La Medida del Envejecimiento Biológico-Aplicaciones Clínicas* (9), describe otros tipos de marcadores biológicos. Por ejemplo, la potencia muscular, el índice de metabolismo basal, la relación de la grasa corporal, la tolerancia a la glucosa, el colesterol, los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la presión arterial y la densidad ósea; todos ellos son marcadores biológicos modificables, que responden bien a los cambios efectuados en el estilo de vida, incluyendo modificaciones en la dieta, los suplementos nutritivos y a determinados medicamentos.

Determinación y Utilidades de los Marcadores Biológicos

Para cumplir con los objetivos clínicos del antienvjecimiento, es decir, el aumentar la función óptima del ADN mediante la disminución del daño en el mismo, aumentar el proceso de reparación del ADN, aumentando asimismo la función inmunológica y optimizando la expresión genética, será necesario establecer un programa anti-envejecimiento básico o elemental. Sin embargo, en primer lugar, ¿por qué estos objetivos clínicos son importantes?. El concepto esencial de todo programa anti-envejecimiento es el considerar como primer objetivo el mantenimiento de una función óptima del ADN.

Debemos recordar que la razón principal por la cual la gente no alcanza el potencial de su máxima salud y longevidad no es debido a los fallos en su ADN, sino al proceso de

posible reparación del mismo. cambios físicos

Las consecuencias de una deficiente reparación del ADN son obvias si se observan los hechos que condicionan los mecanismos tanto de una correcta reparación del ADN como de una incorrecta reparación del mismo. Si la reparación del daño en el ADN es completa, el individuo podrá mantener el uso ideal de su herencia genética y, durante un largo período de tiempo, no sufrirá enfermedades o bien éstas serán de poca importancia. No obstante, si el proceso de reparación es incompleto debido a la presencia de cualquier deficiencia genética o a una pobre expresión de los genes, existirá una determinada inhibición bioquímica que se traducirá en la manifestación de enfermedades por mutación y procesos tóxicos.

Recalamos que es de vital importancia tener presente que el principal objetivo será el de mejorar los marcadores biológicos del envejecimiento modificables, así como estar capacitado para poder documentar estos cambios mediante los valores subjetivos precisos y los datos correctos de laboratorio.

No todos los potenciales genéticos se pueden modificar con facilidad; más aún, en la actualidad, no todos los marcadores biológicos pueden implementarse.

La medición de lesión ADU se hace mediante la valoración de los cambios presentes en los niveles de la 8-hidroxi-2'-deoxiguanosina, que es el test estandarizado para medir las lesiones en el ADN en el interior de los núcleos celulares. En segundo lugar, el marcador biológico más efectivo y utilizado, que también se halla disponible en el kit de utilización en el consultorio, es la medida de la peroxidación lipídica, que es un reflejo directo de la oxidación por parte de los radicales libres y que ocasiona lesiones a nivel de los lípidos de la membrana celular. Este test comporta la medida de la 8epi-prostaglandinas F2, tanto en sangre como en orina. Esto nos dará una idea básica, del nivel general de lesiones ocasionadas por los radicales libres presentes y activos. Otra medida es por test D-Room Test (espectrometría) 320 CADRU+ significa stress oxidativo.

Tanto la facilidad en la obtención de muestras de sangre o de orina para efectuar este tipo de tests, como la simplicidad en la obtención de los resultados de estos dos valores, se ha relacionado de forma positiva con mejorías notables en la calidad de vida de los pacientes y en su sensación de bienestar (11).

Otro tipo de marcadores biológicos considerados clave y que pueden ser modificados y medidos, son los cambios que se realizan en los cuatro puntos esenciales mencionados con anterioridad y que intervienen en el complejo proceso del envejecimiento, a saber: los índices de glicosilación, de metilación, del estrés oxidativo y de los procesos de inflamación. Las mejorías halladas en los datos de laboratorio son directamente proporcionales a las mejorías en el conjunto de la expresión genética que suceden a nivel celular y que afectan directamente a los marcadores celulares.

Aplicaciones de los Marcadores Biológicos en el Antienvejecimiento

En resumen, un programa antienvjecimiento consistirá en saber apreciar mejoría en:

1. Lesiones en el ADN (Medición del stress oxidativo)
2. Niveles de radicales libres (RLO)

3. Cambios fisiológicos comprobados, que quedarán reflejados en un cuestionario específico que se proporcionará al paciente.

Al pretender utilizar estos marcadores biológicos clave, un programa general en el tratamiento del envejecimiento debería incluir suplementos clave anti-envejecimiento (12-30) con el fin de conseguir los puntos clave que hemos mencionado anteriormente. Mediante un balance nutricional correcto, será posible mejorar notablemente aquellos marcadores biológicos modificables clave, entre los que citaremos:

1. Disminución de los índices de lesión en elADN
2. Aumento de los índices de reparación del ADN
3. Mejoría en la función inmunológica
4. Regulación de los conceptos clave en el proceso del envejecimiento: procesos de glicosilación, metilación, oxidación e inflamación

Este método ayuda a equilibrar asimismo el ciclo de los biorritmos y el patrón del sistema nervioso autónomo, así como a complementar los modelos de regulación de liberación hormonal.

Podrá también conseguirse una mejoría tanto en la asimilación como en la utilización de los nutrientes básicos alimentarios que se ingieren en cada comida, al complementar el proceso digestivo mediante la adición de los enzimas digestivos adecuados y con la anuencia de suplementos de la flora intestinal.

Las mejorías en el nivel del pH, tanto en la matriz extracelular (sopa celular, es decir, los líquidos situados alrededor de las células), como en la matriz intracelular (el líquido del interior de las células), condicionarán asimismo una mayor eficacia bioquímica de los mecanismos celulares, regenerando positivamente el proceso de envejecimiento a nivel microscópico.

Otro concepto importante que hay que tener en cuenta es la administración de estos suplementos a lo largo del día: es decir, un sistema de suministro escalonado. Siempre que sea posible, habrá que utilizar preferentemente productos naturales, como plantas y complejos enzimáticos, frente a suplementos sintéticos o manufacturados.

En resumen, los efectos en conjunto de estos métodos nutricionales, son los siguientes:

1. Mejoría de la expresión genética (31)
2. Mejoría en la calidad de vida
3. Mejoría en los marcadores biológicos del envejecimiento modificables

El Ejercicio como tratamiento

Los ejercicios aceleran el proceso vital consistente en quemar calorías con mayor efectividad, y mejoran el metabolismo. Bajan los niveles de glucosa y también disminuyen la insulina, elevan el glucagón, elevan los niveles de hormona del crecimiento y de testosterona. Todo esto hace que se movilice la grasa almacenada en los depósitos de reserva. Asimismo, controlando los niveles de insulina, se activarán los mecanismos y que afectan al proceso de envejecimiento.

Si el objetivo sólo es el de bajar peso, no es necesariamente imperativo establecer un

programa de ejercicios. Estudios recientes han demostrado que caminatas vigorosas, sin un programa de dieta, reducen los depósitos de grasa y disminuyen los niveles de insulina. Ya hemos visto los efectos negativos de la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina.

El ejercicio es excelente para la salud, incrementa la funcionalidad, aumenta la masa muscular, la fuerza física y mejora la calidad de vida. Afecta a determinadas hormonas clave y a los efectos fisiológicos de éstas sobre el organismo. Por esta razón, los amantes del ejercicio tienen tendencia a sobre-entrenar.

Diversos estudios, han demostrado que quemar más de 2.000 calorías por semana con un determinado programa de ejercicios no mejora la longevidad, debido a que este exceso provocará la generación de radicales libres y de cortisol. Por lo tanto lo aconsejable es ejercitarse a nivel moderado.

Un modelo apropiado de ejercicios tiende a desarrollar los cinco componentes del acondicionamiento físico:

- Acondicionamiento cardiorrespiratorio o acondicionamiento aeróbico.
- Fuerza muscular y resistencia
- Flexibilidad
- Composición del cuerpo
- Equilibrio y agilidad.

Tipos de ejercicios

Los ejercicios se dividen en dos grandes categorías. Esta división permite entender mejor los efectos funcionales, metabólicos y bioquímicos sobre el organismo:

- Ejercicios aeróbicos o Jogging (caminatas, subir y bajar escaleras, montar en bicicleta, etc.)
- Ejercicios anaeróbicos, llamados también ejercicios de resistencia: pesas, poleas, calistenia.

Ejercicios Aeróbicos

Mejoran el acondicionamiento cardíaco y la función pulmonar. Desde el punto de vista metabólico y bioquímico, a los 30 minutos de haber empezado este tipo de ejercicios, los niveles de glucosa e insulina bajan, el glucagón sube y los niveles de hormona del crecimiento empiezan a subir también, debido al estímulo que se origina a causa de los cambios de glucagón e insulina presentes. Esta elevación de la hormona del crecimiento repara y aumenta la masa muscular y disminuye los depósitos de grasa.

Ejercicios Anaeróbicos

Este tipo de ejercicios producen un aumento en la secreción de la hormona del crecimiento, testosterona y una mejoría significativa de la masa muscular y la composición

del cuerpo. Estas hormonas se liberan inmediatamente al empezar estos ejercicios, alcanzan su pico máximo a los 30 minutos y continúan su acción durante una hora más, una vez acabados los ejercicios.

Lo más aconsejable, no sólo para evitar lesiones, sino para oxigenar el cuerpo y preparar el sistema cardiorrespiratorio para la mayor demanda que exigen los ejercicios anaeróbicos, es empezar con una fase de ejercicios aeróbicos y continuar con los ejercicios anaeróbicos. Esta combinación también hace que la secreción de hormona del crecimiento que empezó con los ejercicios aeróbicos se estimule más con los ejercicios anaeróbicos. Lo ideal es seguir el siguiente régimen:

- Cinco minutos de de ejercicios de estiramiento
- Veinticinco minutos de ejercicios aeróbicos
- Veinticinco minutos de ejercicios anaeróbicos
- Cinco minutos de ejercicios de estiramiento

Este régimen se aconseja efectuarlo 5 veces por semana, de lunes a viernes, y los fines de semana ejercicios moderados de diversión con la familia o los amigos. Así, con una hora al día que se dedique a la práctica de ejercicio, uno puede producir tremendos cambios en la calidad y probablemente en la cantidad de vida. El efectuar ejercicios prolongados más allá de este tiempo recomendado ocasionará una secreción de cortisol en exceso, un incremento de glucosa y un aumento de la insulina. Estas hormonas, como vimos antes, se asocian con un envejecimiento prematuro. Este hecho puede verse en aquellos individuos que sobre-entrenan.

Los ejercicios, sobre todo los anaeróbicos, también fortalecen los huesos disminuyendo la osteoporosis; Estimulan asimismo la producción de serotonina y otros neurotransmisores lo que hace que uno esté en un estado mental de calma, mas enfocado y con una alegría de vivir más saludable.

La dieta anti-envejecimiento y el ejercicio son un plan para mejorar la composición corporal designada a mantener el cuerpo a un nivel de máximo rendimiento, sobre todo durante la tercera edad. Para ésto es necesario:

- Mantener un pH alcalino.
- Mantener en un nivel óptimo las hormonas que retrasan el proceso de envejecimiento, tales como la hormona del crecimiento, la testosterona, el glucagón, eicosanoides buenos , etc.
- Evitar la elevación de las hormonas que favorecen la vejez y las enfermedades, como son la insulina, el cortisol, los eicosanoides malos .
- Mantener a buen nivel determinados neurotransmisores como por ejemplo, la serotonina. Ésto disminuye el deseo de ingerir dulces y carbohidratos durante el día.

Todos estos hechos deben formar parte de un programa más integral, lo que conlleva en general un cambio en el estilo de vida que deberá incluir ejercicio, meditación, evitar el estrés y mejorar las relaciones interpersonales a todo nivel.

El envejecimiento y sus problemas. El ejercicio como solución de algunos de ellos.

Las 300 teorías que han sido propuestas para explicar el envejecimiento podrían ser resumidas en dos grandes grupos 1º. Las que se basan en la existencia de un programa que regula y controla la involución del organismo. 2º. Las que explican el deterioro producido por el paso de los años a consecuencia de errores debidos a mutaciones que transtocan la función o la estructura de las células, los tejidos y los órganos.

Es posible que en el envejecimiento intervengan una serie de procesos de distinta categoría e importancia. El genoma parece ser un elemento esencial en la determinación de la duración total de la vida, en tanto que otros factores como el mecanismo de la obtención y liberación de la energía y la formación de las especies oxígeno reactivas, así como los procesos ligados al medioambiente (radiaciones, alteraciones de la nutrición etc) han de ser tenidos en cuenta a la hora de explicar el proceso involutivo.

Ejercicio y envejecimiento

A pesar de que el organismo humano envejecido se hace más susceptible al estrés oxidativo, de que el envejecimiento facilita la aparición de las lesiones, de que la capacidad de reparación y regeneración del músculo se halla disminuida, sin embargo, los ancianos físicamente activos se benefician de las adaptaciones celulares originadas por el ejercicio aumentando los sistemas defensivos contra las EOR (Ji.2001).

Para luchar contra la acción de las EOR producidas por el ejercicio el músculo esquelético ha desarrollado un número de diferentes mecanismos endógenos, los cuales se adaptan rápidamente tras un periodo de ejercicio. Estos incluyen abundantes cambios estructurales y bioquímicos, tales como el aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes y de las proteínas del shock por el calor.

Dicha adaptación se acompaña de la protección contra los efectos de un segundo periodo de ejercicio. Por otra parte, los autores aseguran haber demostrado un aumento de los radicales libres durante un periodo de ejercicio que no produce alteraciones, el cual se sigue de inmediato de un aumento en la expresión de las enzimas antioxidantes y de las proteínas del shock por el calor, lo que sugiere que una modificación en el estado redox del músculo puede ejercer como una señal de adaptación (McArdle.2000).

El entrenamiento de resistencia no sólo aumenta las defensas antioxidantes en el tejido muscular, sino que lo hace de igual forma en el cardíaco, incluso, aunque el ejercicio se realice en forma de episodios anaerobios, como sucede durante los sprints .(Atalay.1999)

Ejercicio y mitocondrias

No cabe duda alguna de que el envejecimiento modifica negativamente las funciones mitocondriales en todos los órganos y sistemas, tanto en los humanos como en los animales (Bejma y cols.2000), a pesar de que las enzimas antioxidantes se encuentren aumentadas en las personas mayores (Fielding y Meydani.1997), ya que, incluso en los mejores deportistas de élite, en cuya modalidad predomina el entrenamiento aerobio, con

los años se producen también las alteraciones descritas en su sistema muscular.

Pero no es menos cierto que, quienes siguen entrenando con alguna intensidad la capacidad aerobia, poseen una actividad de las enzimas oxidativas y una densidad capilar similar a los más jóvenes bien entrenados, y superior a la de los sedentarios jóvenes o viejos (Proctor.1995).

Incluso, en las personas mayores sin experiencia deportiva, el entrenamiento aerobio realizado durante algunas semanas, aumenta la actividad de las enzimas mitocondriales y la producción de ATP en los miocitos, y a su vez eleva el nivel de la VO₂ max, de igual forma a como acontece en los jóvenes que hacen el mismo tipo de ejercicio (Lim.2000)..

Por otra parte, sabemos que, el ejercicio aerobio, y en especial el que se realiza de forma agotadora, produce en todas las edades un gran aumento en el consumo de oxígeno, lo que incrementa la formación de las EOR responsables, en mayor o menor cuantía, de las alteraciones intracelulares, y sobre todo, de las que afectan a las mitocondrias, entre las que se incluye el funcionamiento de la cadena respiratoria. La acción de los EOR disminuye los sistemas defensivos celulares contra la oxidación, al reducir los depósitos de las vitaminas antioxidantes y del glutatión, no obstante, tanto los antioxidante enzimáticos como los no enzimáticos, dada su versatilidad son capaces de adaptarse a los efectos del ejercicio, sea agudo o crónico(Ji.1998)

En la lucha contra las EOR producidas por el ejercicio, el músculo esquelético posee una serie de recursos muy activos, entre los que se hallan el aumento de la actividad de las enzimas antioxidantes, y la síntesis de las proteínas del shock térmico. MaArdle y Jakson.2000 aseguran que, durante un periodo del ejercicio, el aumento de las EOR no produce alteraciones mitocondriales, a lo que le sigue, de inmediato, un incremento en la expresión de las enzimas antioxidantes y de las proteínas del shock térmico, como un signo de adaptación a las modificaciones sobrevenidas en el estado redox. En las ratas viejas el ejercicio de larga duración incrementa a la vez, la peroxidación lipídica y la actividad de la SOD (Navarro-Arévalo.1998). Esto quiere decir que, la adaptación de las células conseguida a la primera fase del ejercicio, ejerce una acción protectora contra un segundo periodo de actividad física (MacArdle y Jackson.2000).

Ejercicio y biogénesis mitocondrial

Aunque por desgracia, los trabajos publicados en la literatura científica que tratan de la acción del ejercicio sobre las mitocondrias musculares, y especialmente los dedicados a la biogénesis de estos organelos son muy escasos, no obstante, se ha demostrado que, el ejercicio, en dependencia con su intensidad, frecuencia y duración, además de aumentar el número de las mitocondrias musculares, hace lo mismo con su contenido, primero por el incremento de su volumen y después por el aumento de la actividad de las enzimas, lo que lleva implícito la mejoría de la capacidad para sintetizar ATP por gramo de músculo.

El ensamblado de todos los componentes mitocondriales comienza por una serie de señales inducidas por la contracción muscular, a consecuencia de lo cual se origina la activación transcripcional de los genes residentes en el núcleo del miocito. A continuación se altera la estabilidad del RNA mitocondrial (mtRNA) y comienza el aumento de la importación de las proteínas procedentes, tanto de los genes nucleares como de los localizados en la propia mitocondria, a la vez que se incrementa el número de copias del

DNA mitocondrial (mtDNA), lo que conduce a un mayor contenido de mitocondrias en el músculo (Hood y cols.2000)

Todo lo dicho, explica por qué el ejercicio aerobio mejora la resistencia muscular y ejerce un efecto favorable sobre el envejecimiento de este tejido.

Una de las funciones inherentes a la biogénesis mitocondrial es la de disminuir las alteraciones originadas por el ejercicio cuando su intensidad se eleva progresivamente. Por otra parte, el aumento de la actividad de las enzimas que intervienen en el proceso de la beta-oxidación consecutivo al entrenamiento de resistencia, incrementa la utilización de los ácidos grasos cuando el esfuerzo se realiza a intensidades submáximas. Este hecho produce un ahorro notable del glucógeno muscular, una menor producción de ácido láctico y una más baja concentración de AMP libre, todo lo cual beneficia al rendimiento (Hood.2000).

Acción del ejercicio sobre los órganos y sistemas envejecidos

El ejercicio y el Sistema Nervioso

Hasta hace muy poco tiempo, médicos e investigadores estaban plenamente convencidos de que el sistema nervioso carecía de plasticidad, es decir, que después del nacimiento las células nerviosas deterioradas por la edad, la enfermedad o las lesiones eran incapaces de ser sustituidas por otras nuevas, lo que significaba la pérdida a perpetuidad de las funciones encomendadas a ellas.

Afortunadamente, hoy, gracias a los científicos, sabemos que nuestro organismo produce una serie de moléculas capacitadas para aumentar la plasticidad de las neuronas, además de mantener su función a lo largo del tiempo. Otro hecho de gran relevancia es el haber llegado a conocer que el ejercicio estimula la formación de las mismas (Cotman.2002).

Los factores neurotróficos

Los factores neurotróficos o neurotrofinas son una serie de proteínas implicadas en la regulación y en el mantenimiento del sistema nervioso, lugar en el que preferentemente se produce su expresión (síntesis)(Barde.1982).

A los especialistas en la fisiología y medicina del ejercicio el factor que más les interesa es el Factor Neurotrófico Cerebral (FNC) en inglés brain derived neurotrophic factor(BDNF) . El FNC se describió por primera vez en el cerebro del cerdo como una neurotrofina relacionada con el factor del crecimiento del nervio (Berkemeier.1992) y se encuentra ampliamente distribuido en el sistema nervioso central (SNC).

Aunque todas las regiones del cerebro se han mostrado capaces de expresar el RNA mitocondrial (mtRNA) del FNC, sin embargo, las mayores cantidades del mismo se hallan en el hipocampo y en la corteza cerebral (Berkemeier.1992)

El FNC interviene de modo decisivo en la supervivencia de varios tipos de neuronas (Nakanishi.1994) y especialmente es eficaz en proteger contra la muerte a las sensoriales periféricas, a las motoras centrales y a las dopaminérgicas y colinérgicas de

la base del cerebro anterior, cuando se ven afectadas por algún tipo de lesión (Erickson.1996)

Las funciones del factor neurotrófico cerebral

El FNC ejerce sus efectos neuroprotectores al mejorar la supervivencia de las neuronas del septum, del cuerpo estriado y del hipocampo, tanto in vivo como in vitro, además de proteger al cerebro contra la isquemia (falta de aporte de sangre)(Carro.2001).

Entre las funciones mejor conocidas e importantes de esta proteína se hallan las de ejercer una gran influencia en la transmisión sináptica (zona de contacto entre dos neuronas) de las neuronas del hipocampo adulto (Kang.1996) y la de proteger a las neuronas glutamatérgicas, células nerviosas que relacionan entre sí las regiones cognitiva, sensorial y motriz del cerebro.

El FNC es un factor de supervivencia, no sólo para el sistema nervioso central, sino también para algunas neuronas sensoriales, durante la época del desarrollo. (Carroll.1998).

De igual forma, el sistema nervioso periférico conserva una gran capacidad de regeneración después de haber sido lesionado, gracias a su ayuda. (Frostick.1998)

Según Trejo y su equipo (2001), el ejercicio posee efectos beneficiosos sobre la función cerebral, tales como promover la plasticidad y aumentar el rendimiento del aprendizaje y la memoria, lo que puede ser debido al aumento de la expresión de varios factores neurotróficos entre los que se halla el FNC. (Trejo)

Esto significa que la actividad neuromuscular posee efectos específicos sobre el FNC, y que el ejercicio realizado de manera repetitiva aumenta la magnitud y la estabilidad de dichas respuestas (Gomez.2001).

Ejercicio.FNC y depresión

La depresión grave en las personas se caracteriza por acompañarse de bajos niveles del FNC en el suero, lo que podría significar que, dicho factor se halla involucrado en las alteraciones de la afectividad (Karengé.2002).

Es un hecho bien conocido por pacientes y médicos que, quienes sufren depresión mejoran considerablemente con la práctica de la actividad física, aunque hasta hace muy poco tiempo se desconocía el mecanismo a través del cual se producía dicha mejoría. Hoy sabemos que la sensación de bienestar originada por el ejercicio se debe al aumento de los niveles del mRNA del FNC en el hipocampo.

Una infusión bilateral de FNC en el giro dentado del hipocampo de la rata produce un efecto antidepresivo comparado al que se origina con la administración de los fármacos específicos (antidepresivos)(Solum.2002).

El FNC es el factor neurotrófico más abundante de todos los hallados en el cerebro y su importancia es considerable, ya que por su intervención se estimula el crecimiento y mantenimiento de varios sistemas neuronales, funciona como un modulador en la

neurotransmisión y participa en los mecanismos de plasticidad como el aprendizaje.

El ejercicio, memoria y envejecimiento

La expresión del FNC aumenta durante los acontecimientos relacionados con el aprendizaje, mientras descende en el hipocampo de las personas afectadas por la enfermedad de Alzheimer, lo que viene a confirmar que, dicho factor tiene asignada una importante función en la forma de aprender, en el desarrollo de la memoria normal y en las deficiencias de la memoria ligadas a la edad (Croll.1998) y su disminución puede ser la responsable del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, o al menos de de la aparición de algunos síntomas acompañantes, como la pérdida de la memoria.

El ejercicio de resistencia produce adaptaciones cardíacas consistentes en aumentar el gasto cardíaco máximo, el volumen sistólico (VS), el llenado diastólico, y además incrementa el volumen del ventrículo izquierdo (VI) a consecuencia de la sobrecarga.

Todos estos hechos de adaptación cardíaca son paralelos a los originados en el músculo esquelético, gracias a los cuales aumenta la VO_2 max (Levy.1993)(Schaible.1985)(Holloszy.1984). Aunque se creía que esto era un hecho exclusivo de la juventud, sin embargo, estudios recientes (Stratton.1994) han demostrado que, los mayores también pueden gozar de estos beneficios.

Envejecimiento y función cardiovascular durante el ejercicio

El deterioro de la función cardiovascular en los mayores es la consecuencia de alteraciones estructurales y funcionales del corazón y los vasos, lo que conduce al deterioro del llenado del VI, aumento de la poscarga y disminución de las respuestas inotrópica y cronotrópica a las catecolaminas (Wei.1984).

El mantenimiento de la VO_2 max se halla estrechamente relacionado con el grado de actividad realizada por el individuo. Disminuye con el reposo y aumenta con el ejercicio (Coyle.1984).

Otro factor que influye en la VO_2 max es el estado en que se encuentra la circulación coronaria (enfermedad). La obesidad es otro factor influyente. Todos ellos pueden desvirtuar las reacciones del sistema cardiovascular de los ancianos al ejercicio. El declive de la VO_2 max originado por el envejecimiento se debe a la disminución del gasto cardíaco, a la diferencia A-V de O_2 , o a ambas. Rodeheffer y cols (1984) demostraron que, el gasto cardíaco no disminuye en los mayores debido al aumento del volumen latido consecutivo al mayor volumen telediastólico.

Dado que la VO_2 max disminuye aproximadamente un 40% entre los 25 y los 65 años y que el gastocárdaco no se afecta con la edad, la responsable del declive de la VO_2 max debería ser la disminución de la diferencia A-V. Sin embargo Ogewa y cols (1992) observaron que la diferencia A-V sólo explicaba el 28% de la disminución de la VO_2 max en su estudio.

Hoy sabemos que el sedentarismo también contribuye a deteriorar la VO_2 max en la edad avanzada, lo que se demuestra porque el entrenamiento aerobio favorece la reversión del deterioro producido por la edad, ya que mejora el gasto cardíaco, la función sistólica del VI y la dinámica del llenado diastólico en los hombres, aunque no en las mujeres.

Tras el infarto de miocardio o la revascularización coronaria en los mayores, los programas de rehabilitación mejoran la capacidad para el trabajo físico, el IMC, el porcentaje de grasa corporal, los lípidos del suero, y la calidad de vida.

Las mejorías producidas en el rendimiento físico por la rehabilitación pueden ser trasladadas a las actividades de la vida diaria en los ancianos afectados por alteraciones cardíacas.

En el momento de programar una actividad física en este grupo de edad, deben tenerse en cuenta las posibilidades de cada persona y realizar las adaptaciones necesarias para ser toleradas sin problemas por ellos (Malbut.1999).

El ejercicio físico practicado con regularidad disminuye el riesgo a padecer una trombosis vascular, al disminuir el fibrinógeno, el factor VII y la viscosidad del plasma en personas con edades comprendidas entre los 65 y los 94 años (Verissimo.2001).

Cáncer de colon y recto

En los 48 estudios revisados (23 estudios de cohorte y 25 de casos-control) que incluyen más de 40.000 casos de casos de cáncer de colon o recto en hombres y mujeres publicados hasta el año 2000, los autores concluyen que, en la mayoría de ellos (35 de 48) se observa un efecto protector independiente, estimado entre el 10 y el 70% de todos los casos, ya sea con la actividad física ocupacional (OPA), o con la de tiempo libre (LPA). En 21 de 33 estudios hallaron una asociación inversa dosis-respuesta entre el LPA y el cáncer de colon. En unos 100 casos, la intensidad del ejercicio varió entre moderada e intensa y fue más aparente en los hombres que en las mujeres.

Quienes dijeron haber realizado actividades con gastos de energía superiores a las 1000 kcal semanales en actividades vigorosas, al menos, durante tres periodos a lo largo de su vida, tenían una reducción en el riesgo a padecer el cáncer de colon del 40% . Para conseguir este efecto, las mujeres americanas de edad media necesitan realizar, como mínimo, 3 horas de ejercicio intenso de LPA a la semana, o 4 del moderado.. Del mismo modo, parece ser que, el ejercicio realizado de forma continua es más eficaz que el esporádico (Thune.2001).

Cáncer de mama, endometrio y ovario

Del estudio de 26 trabajos analizados por las autoras que incluyen 108.031 casos de cáncer de mama, deducen que en las mujeres pre, peri o postmenopáusicas ambos tipos de actividad OPA y LPA se hallan asociados a una disminución del 30% en el riesgo a padecer cáncer de mama. En 17 trabajos hallaron una relación positiva dosis-respuesta. Cuatro horas semanales de AF moderada son suficientes para que se produzca el efecto protector. Y lo mismo sucede con la actividad más intensa realizada todos los días (Thune.2001).

En lo que respecta al cáncer de endometrio, en 8 de 12 estudios que trataban este tipo de tumor encontraron una relación favorable de la AF, al disminuir el riesgo entre el 20 y el 80%. La actividad más efectiva parece ser la LPA que aminora el riesgo hasta el 80%. La ocupacional sólo ejerce el efecto protector en las mujeres de 50-69 años.

Solamente 4 estudios tratan de la AF y el cáncer de ovario. En uno de ellos el riesgo aumentó con el ejercicio, mientras que en los demás disminuyó, pero sin evidenciarse una relación dosis-respuesta.

Cáncer de próstata y testículo

14 de 28 trabajos analizados muestran una disminución del riesgo a sufrir el cáncer de próstata de entre el 10 y el 70%, con todos los tipos de actividad estudiados. La relación dosis-respuesta solamente la observaron en 10 de 19 estudios. Los hombres que gastaban entre 1000 y 3000 kcal semanales los beneficios hasta el 70%. En 3 trabajos el riesgo aumentó en los más activos. En el cáncer de testículo, los resultados son más conflictivos que en el de próstata (Thune.2001)

Cáncer de pulmón

En 6 de 11 estudios (5 de cohorte y uno de caso-control) muestran que tanto la LPA como la OPA disminuyen entre un 20 y un 60% el riesgo a padecer un cáncer de pulmón. Cuatro horas de AF semanal de intensidad moderada (> de 4-5 METs), pero no la ligera, aminoran el riesgo, y este efecto es independiente del tabaco y otros posibles agentes tumorales.(Thune)

El ejercicio y las alteraciones del metabolismo

El ejercicio en la prevención y el tratamiento de la obesidad y el sobrepeso

De la revisión de varios trabajos de intervención llevada a cabo por DiPietro(1999) sobre la actividad física en la prevención y tratamiento de la obesidad se obtienen las siguientes conclusiones:

- 1º.- La AF promueve la pérdida de la masa grasa y preserva la magra
- 2º.- La pérdida de peso conseguida depende de la frecuencia y la duración de las sesiones de entrenamiento, así como de la duración del programa, lo que sugiere la existencia de un fenómeno dosis-respuesta.
- 3º.- Aunque la pérdida de peso conseguida con el ejercicio no es excesiva, sin embargo, a larga distancia, la actividad física ejerce una función más importante que la dieta en el mantenimiento del peso corporal.

Por otra parte, la mayoría de los estudios epidemiológicos transversales demuestran la existencia de una relación inversa entre la AF y el peso corporal.

Reducciones de peso tan pequeñas como entre el 5 y el 10% producen efectos beneficiosos sobre la tolerancia a la glucosa, la hiperlipidemia y la hipertensión en los obesos adultos (National.1998)(Bouchard.1999).

Efectos del ejercicio sobre la hiperglucemia en pacientes diabéticos del tipo.2

Los autores Kelley y Goodpaster (2001) analizan 8 estudios clínicos y 4 revisiones que abarcan los 20 últimos años. Las conclusiones son las siguientes 1º.- El ejercicio

disminuye la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, y el efecto es mucho más intenso en la mejoría del metabolismo del glucógeno en el músculo esquelético. 2º.- El ejercicio atenúa la hiperglucemia postprandial, incluso en el caso de que el efecto sobre la hiperglucemia en ayunas sea menor. Algunos datos sugieren que, la mejoría se debe al aumento de la insulina postprandial. 3º.- Dos trabajos dicen que el ejercicio agudo disminuye la producción de la glucosa hepática en los diabéticos del tipo 2. 4º.- Con el ejercicio de intensidad moderada, la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos se realiza de forma similar en personas normales y diabéticos del tipo 2.

Los trabajos prospectivos sugieren que, el aumento de la actividad física previene, o al menos, retrasa, la aparición de la diabetes del tipo.2 en los adultos y que dicha prevención tiene relación con la dosis-respuesta.

El ejercicio y el sistema endócrino

El ejercicio regular en los hombres con edades comprendidas entre los 60 y los 65 años puede mantener elevados los niveles de DHEA e IGF-1, así como la masa magra del cuerpo, lo que mejora el bienestar general de los mayores (Tissandier.2001).

El ejercicio regular intensivo en los hombres mayores se asocia a elevados niveles de la HCr y de la testosterona, por lo que la actividad física puede desempeñar una función correctora en el declive de la HCr producido por el envejecimiento (Hurel.1999).

Las modificaciones neuroendocrinas ligadas a la edad desempeñan una importante cometido en la regulación de la función inmunitaria, tanto durante el reposo como en respuesta al estrés de una simple tanda de ejercicios. La hormona de crecimiento, el IGF-1, la actividad del sistema nervioso simpático, la acción de las catecolaminas y la de los esteroides sexuales se modifican con la edad y hacen diferente la respuesta de los mayores al ejercicio agudo y crónico (Mazzeo.2000)).

El ejercicio activa los mecanismos de defensa específicos del huésped mediante una serie de acontecimientos metabólicos coordinados, similares a los que se producen en la respuesta de la fase aguda de la infección (Fielding.1997).

En los humanos, los aspectos de la inmunidad mejor estudiados, en relación con el ejercicio, han sido los realizados sobre la actividad de las células NK y la función de las células T. En el trabajo de Fiatarone y colaboradores (1989), el ejercicio aumentó la actividad de las células NK, y el estudio in vitro de la capacidad de respuesta al IL-2 recombinante fue similar en las mujeres jóvenes y en las mayores.

Según Crist (1989), el entrenamiento aerobio realizado durante 33 semanas incrementó un 33% la citotoxicidad de las NK, y lo mismo sucedió cuando el entrenamiento consistió en una tanda única de ejercicios, donde la actividad de las NK se elevó un 50,3% frente al 31,1% de los controles.

Los estudios transversales realizados en personas activas han mostrado la existencia de mejorías en las respuestas de las célula T in vitro a la estimulación policlonal. Estos hechos han sido comprobados por los realizados en animales en los que se observan mejorías de las respuestas in vitro de las células Tesplénicas (156).

El entrenamiento habitual y moderado en las personas mayores se asocia a un grado menor del declive, en ciertos aspectos de la función de las células T (disminución menos acusada de la capacidad fagocítica de los neutrófilos) y una mejoría de la inmunidad innata (aumento de las células NK (CD16).(157).

El ejercicio y el sistema músculo-esquelético

La respuesta del músculo a la aplicación de sobrecargas (entrenamiento de fuerza)

La aplicación crónica de cargas al músculo origina un proceso de remodelado traducido por una serie de modificaciones en su masa, y por alteraciones celulares y moleculares de las miofibras, al que se conoce como hipertrofia.

Cuanto mas deteriorada se halla la estructura muscular, sea por enfermedad o por ausencia de ejercicio, tanto mayor es la respuesta hipertrofiante de las fibras al esfuerzo.

El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1). Su intervención en la hipertrofia

Una de las principales acciones del IGF-1 en el músculo es su efecto anabolizante, muy parecido al que posee la insulina, el cual se muestra efectivo a la hora de facilitar la síntesis de las proteínas implicadas en la hipertrofia.

La infusión de IGF-1 a los músculos aislados produce un aumento de la captación de los aminoácidos y de la síntesis del RNA (Florini.1987).

Los efectos del ejercicio sobre el sistema osteoarticular

Osteoporosis

De todos los ejercicios conocidos, los que mejores efectos poseen sobre la DMO son los que soportan el peso del cuerpo (andar y correr) y los de fuerza (Marcos.2000).

Osteoartrosis

En los trabajos llevados a cabo sobre animales muestran que la AF moderada ejerce efectos beneficiosos sobre la estructura y la función del cartílago (Saamanen.1989).

Pero estos hechos no se han descrito en las personas. No obstante, el ejercicio en las personas obesaspuede ejercer un efecto beneficioso indirecto sobre las articulaciones de los miembros inferiores, al perder masa grasa.

Parece que el entrenamiento de fuerza realizado por las personas mayores con artrosis de rodilla es mas eficiente que el aerobio en la mejoría de la función física, e incluso más barato, aunque la diferencia entre ambos es pequeña (Sevick.2000).

Conclusiones

La Medicina Antiaging es una revolucionaria forma de entender la medicina. Es científica, basada en la evidencia, bien documentada, holística y con capacidad de enfoques multiterapéuticos. Se apoya en estudios y analíticas avanzados que permiten diagnosticar y corregir alteraciones mucho antes de que den sintomatología, y si la enfermedad ya se hubiera producido, permiten tratar ampliando el espectro más allá de lo farmacológico.

La práctica del ejercicio es un hábito que se debe formar desde la niñez, para evitar el alto índice de obesidad que existe en los países industrializados.

Durante la madurez y sobre todo durante la vejez, el ejercicio debe ser parte diaria de nuestro estilo de vida.

La disminución de los diferentes parámetros fisiológicos con la edad es inevitable. En cualquier franja de edad, si comparamos diferentes aspectos funcionales entre personas, siempre obtienen mejor rendimiento aquellos que hacen ejercicio físico de forma regular.

Esto es mas destacable cuando mayor es la edad de personas que comparamos. Por lo tanto hacer ejercicio físico a lo largo de la vida, implica que el rendimiento va a ser muy superiores al de las personas sedentarias, no solo de la misma edad, sino tambien comparado con el de las personas mucho mas jóvenes pero sedentarias.

Bibliografía

1. Mariette di Christina. The challenges of longevity. *Sci Am* 14: 3, 2004.
2. Klatz Ronald and Goldman Robert. *The New Antiaging Revolution*. Basic health publications, 1996.
3. Javier Güell. *Antiaging*. Editorial La Esfera de los libros, 2005.
4. Aragon Roman MJ, Katibi Bitar G y Amaya Fernández A. Anti-Aging en la consulta diaria. *Medicina Antienvjecimiento*. Revista de la Semal 2: 1-5, 2004.
5. Klatz Ronald and Goldman Robert. *Stopping the clock*. Keats publishing, 1997.
6. Hayflick Leonard. *How and why we age*. Ballantine Books, 1994.
7. Weng N, Granger L y Hodes R J. Telomere lengthening and telomerase activation during human B lymphocyte differentiation. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 94: 10827-10832, 1997.
8. Weng N, Palmer LD, Levine BL, Lane HC, June CH y Hodes RJ. Tales of tails: regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte development, differentiation, activation and aging. *Immunol. Review* 160: 43-54, 1997.
9. Ning Y, Xu JF, Li Y, Chavez L, Riethman HC, Lansdorp PM, Weng NP. Telomere length and the expression of natural telomeric genes in human fibroblasts. *Hum. Mol. Genet.* 12: 1329-1336, 2003.
10. Arnot Bob. *Wear and Tear*. Simon & Schuster, 2003.
11. Greenberg JA. Organ metabolic rates and aging: two hypotheses. *Med Hypotheses*. 52: 15-22, 1999.
12. Butnaru A y Sister D. *La Médecine Antiaging*. Editions Granger, 2002.
13. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Wo F. Studies on oxygen-poisoning and X-irradiation a mechanism in common. *Science* 119: 623-626, 1954.
14. Harman D. Free radical theory of aging: history. *EXS* 62: 1-10, 1992.
15. de Grey AD. A proposed refinement of mitochondrial free radical theory of aging. *Bioessays* 19: 161-166, 1997.
16. Wei YH Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. *Proc Exp Biol Med* 217:53-63, 1998.
17. Berneburg M, Grether-Beck S, Kürten V, Ruzicka T, Briviba K, Sies H y Krutman J. Singlet Oxygen mediates the UVA-induced generation of the photoaging-associated mitochondrial common deletion. *J Biol Chem* 274: 15345-15349, 1999.
18. Yu BP. *Free radicals in aging*. Edited by Byung Pal Yu, 1993.
19. Sastre J, Pallardo FV, García de la Asunción J, Viña J. Mitochondria, oxidative stress and aging. *Free Radic Res* 32: 189-198, 2000.
20. Cadenas E y Packer Lester. *Understanding the process of aging. The roles of mitochondria, free radicals and antioxidants*. Edited by Enrique Cadenas y Lester Packer, 1999.
21. Abrams WB, Beers MH, Berkow R. *The Merck Manual of Geriatrics*. Merck Research Laboratories, 1995.
22. Bjorksten J, Tenhu H. The crosslinking theory of aging-added evidence. *Exp Geront* 25: 91-95, 1990.
23. Orgel LE. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 49: 517-521, 1963.
24. Rothstein M. Evidences for and against the error catastrophe hypothesis. *Modern Biological theories of aging*. Edited by Huber R Warner. 1987.
25. Dilman V. *The law of deviation of homeostasis and diseases in aging*. John Wright, 1981.
26. Dilman V, Ward D. *The neuroendocrine theory of aging*. The center for Bio-Gerontology, 1992.
27. Dilman V. Pathogenic approaches to prevention of age associated increase of cancer incidence. *Ann NY Acad Sci* 621: 385-400, 1991.
28. Trubo R. Hormone changes in adult probed. *JAMA* 294: 663-667, 2005.
29. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 288: 2282-2292, 2002.
30. González Flecha FL. La glicación de las proteínas y su participación en las enfermedades humanas. *Revista Ciencia Hoy* 10: 123-127, 2000.
31. Gugliucci A. Glicación de proteínas: rol protagónico de la hiperglucemia en las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus. *Rev Med Uruguay* 16: 58-75, 2000.
32. Koschinsky T, Ci-Jiang He, Mitsuhashi T, Bucala R et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 94: 6474-6479, 1997.
33. Finch CE y Crimmins EM. Inflammatory exposure and historical changes in human lifespans. *Science* 305: 1736-1739, 2004.
34. Helenius M, Hänninen M, Lehtinen SK y Salminen A. Changes associated with aging and replicative senescence in the regulation of transcription factor nuclear factor- κ B. *Biochem J* 318: 603-608, 1996.
35. Karin M y Lin A. NF- κ B at the crossroads of life and death. *Nat Immunol* 3: 221-227, 2002.
36. Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE y Ridker PM. C-Reactive protein, interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 286: 327-334, 2001.
37. Petersen AM y Kladun Pedersen B. The anti-inflammatory effect of exercise. *J. Appl. Physiol.* 98: 1154-1162, 2005.
38. Wu D, Mura C, Beharka A et al. Age-associated increase in PGE₂ synthesis and COX activity in murine macrophages is reversed by vitamin E. *Am J Physiol Cell Physiol* 275: 661-668, 1998.
39. Faloon W. Eating your way to prostate cancer. *LEF Magazine*, febrero 33-41, 2007.

40. Eaton SB, Cordain L y Sebastian A. The ancestral biomedical environment. Endothelial biomedicine. Cambridge University Press, 2007.
41. Hetts SW. To die or not to die: an overview of apoptosis and its role in disease. JAMA 279: 300-307, 1998.
42. Vaisrub S. Cellular senescence. JAMA 221: 913-914, 1972.
43. Carlisle R, Rhoads CA, Aw TK y Harrison L. Endothelial cells maintain a reduced redox environment even as mitochondrial function declines. Am J Physiol Cell Physiol 283: 1675-1686, 2002.
44. Suh Y, Lee KA, Kim WH, Han BG, Vijg J y Park S. Aging alters the apoptotic response to genotoxic stress. Nat Med 8: 3-4, 2002.
45. Grasl-Kraupp B, Bursch W, Ruttkay-Nedecky B, Wagner A, Lauer B y Schulte-Hermann R. Food restriction eliminates preneoplastic cells through apoptosis and antagonizes carcinogenesis in rat liver. Proc Natl Acad Sci USA 91: 9995-9999, 1994.
46. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. Trends Biochem Sci 27: 339-344, 2002.
47. Piddler Jansen-Dürr & Heinz D Osiewacs. Healthy ageing: a question of stress, damage and repair. EMBO reports 3: 1127-1132, 2002.
48. Walford R y Walford L. The anti-aging plan. Marlowe & Company, 2005.
49. Ingram DK, Anson RM, de Cabo R et al. Development of calorie restriction mimetics as a longevity strategy. Ann NY Acad Sci 1019: 421-423, 2004.
50. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. Mech. Ageing Dev. 126: 987-1002, 2005.
51. Heilbronn Lk, de Jonge L, Frisard MI et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. JAMA 295: 1539-1548, 2006.
52. Baur JA, Pearson KJ, Price NL et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high calorie diet. Nature 444: 337-342, 2006.
53. Dasgupta B y Milbrandt J. Resveratrol stimulates AMP kinase activity in neurons. Proc. Natl Acad Sci USA 104: 7217-7222, 2007.
54. Kaeberlein M, Mc Donagh T, Heltweg B et al. Substrate-specific activation of sirtuins by resveratrol. J Biol Chem: 280: 17038-17045, 2005.
55. Borra Mt, Smith BC, Denu JM Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem 280: 17187-17195, 2005.
56. Guarente L y Picard F. Calorie restriction the SIR2 connection. Cell 120: 473-482, 2005.
57. Friedrich MJ. Biological secrets of exceptional old age. JAMA 288: 2247-2253, 2002.
58. Perls TT. The different paths to 100. Am J Clin Nutr 83: 484S-487S, 2006.
59. Schachter F., Faure-Delanef L, Guenot F. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. Nat Genet 1004, 6: 29-32, 1994.
60. Rebeck GW, Cheung BS, Growdon WB. Lack of independent associations of apolipoprotein E promoter and intron 1 polymorphisms with Alzheimer's disease. Neurosci Lett 272: 155-158, 1999.
61. Dello Buono M, Urciuoli O, De Leo D. Quality of life and longevity: a study of centenarians. Age Ageing 27: 207-216, 1998.
1. Morley JE, Kaiser F, Raum Wj, Perry HM 3rd, Flood JF, Jensen J, Silver AJ, Roberts E. Potentially predictive and manipulable blood serum correlates of aging in the healthy human male. Proc Natl Acad. Sci USA. 1997;94:7537.
2. Dilman V, Dean W Neuroendocrine Theory of aging. Pensacola, FL: Center for BioGerontology; 1992.
3. The Duke Longitudinal Studies of Normal Aging 1955-1980.. An Overview of history, Design, and Findings. New York: Springer Publishing Co.; 1985.
4. Evans W, Rosenberg IH. Biomarkers. New York: Simon & Schuster; 1991.
5. Hayflick L. How and Why We Age. New York: Ballantine Books; 1994.
6. Older and Wiser.. The Baltimore Longitudinal Study of aging. [NIH Publication No. 89-2797]. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1989.
7. Timiras PS, ed. Physiological Basis of Aging and Geriatrics. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1994.
8. Timiras PS, Quay WB, Vernakdakis A, eds. Hormones and Aging. Boca Raton, FL: CRC Press; 1995.
9. Dean W The Biological Aging Measurement/Clinical Applications. Pensacola, FL: Center for Bio-Gerontology; 1988.
10. Giampapa VC, Klatz R., Goldman R. Anti-Aging Surgery: A Step Beyond Cosmetic Surgery. In: Advances in Anti-Aging Medicine. Vol. 1. New York: Mary Ann Liebert Publishers; 1996 Pp:57-60.
11. Wild CP, Pisani P. Carcinogen DNA and protein adducts as biomarkers of human exposure in environmental cancer epidemiology. Cancer Detect Prev. 1998;22: 273.
12. Alpha Tocopherol, Beta Carotene, Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on incidences of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med. 1994;330:1029.
13. Arsenian N". Magnesium and cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 1993;35: 271.
14. Ascherio A, Hennekens CH, Willett WC. Trans-fatty acid intake and risk of myocardial infarction. Circulation. 1994;89:94.
15. Baggio E, Gandini R, Plancher AC, Passeri M, Camosino G. Italian multicenter study on the safety and efficacy of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in heart failure. Molec Aspects Med. 1994; 15:S287.
16. Block G, Patterson B, Safar A. Fruit, vegetables and cancer prevention. Nutr Cancer. 1992; 18:1.

17. Blot Wj, Li JY, Taylor PR, Gauo -XI, Damsey SM, Wang GQ, Yan CS, Zheng F, Call M, Li GY. Nutritional intervention trials in Linxion, China. *J Natl Cancer Res.* 1993;85:1483.
18. Colditz GA, Branch LG, Lipnic RJ, Willett WC, Rosener B, Posner BM, Hennekens CH. Increased green and leafy vegetable intake and lowered cancer deaths in an elderly population. *Am J Clin Nutr.* 1985;41:32.
19. Hill EC, Johnson SB, Lawson LD, Mahfouz MM, Holman RT. Perturbation of the metabolism of essential fatty acids by dietary partially hydrogenated vegetable oil. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:953.
20. Lindheim SR, Presser SC, Ditekoff EC, Viod MA, Stranczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuation effect of added progestin. *Fertil Steril.* 1993;60:664.
21. Maurer K, Ihl R, Dierks TI, Frolich L. Clinical efficacy of ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of Alzheimer type 1. *Psychiatr Res.* 1997;31:645.
22. Mohr D, Bowry V., Stocker R. Dietary supplementation with coenzyme Q10 results in increased levels of ubiquinol10 within circulating lipoproteins and increases resistance of human low-density lipoproteins to the initiation of lipid peroxidation". *Biochim Biophys Acta.* 1992;126:247.
23. Murray MT. *Encyclopedia of nutritional Supplements.* Rocklin, CA: Prima Publishing ; 1996.
24. Polyp Prevention Group. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med.* 1994;331:141.
25. Rimm EB, Estampero Mj, Acherio A, Giovannucci E, Colditz Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci.* 928:236-247-2001.
- McArdle A; and MJ.Jackson. Exercise, oxidative stress and ageing. *J Anat.* 197:539-541-2000
- Säämänen.AM. Articular Cartilage Proteoglycans and Joint Loading. A Study in Young Rabbits and Dogs. Doctoral Dissertation. Kuopio.Finland: Univerdity of Kuopio.1989.
- Kelley.DE. and BH.Goodpaster. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med.Sci.Sports.Exerc.* 33.Suppl. S495-S501-2001.
- 28.-DiPietro.L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues. *Med.Sci.Sports.Exerc.* 31-(Suppl).S542-S546-1999.
- Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.* 33.Suppl.S530-S550-2001.
- Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.* 33.Suppl.S530-S550-2001.
- Rodeheffer.RJ.Gerstenbliyh.G.Becker.LC et al.Exercise cardiac output in maintained with advancing age in healthy human subjects:cardiac dilatation and increased stroke volumen compensate for a diminished heart rate. *Circulation.* 69-203-213-1984.
- Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.* 33.Suppl.S530-S550-2001.
- Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.* 33.Suppl.S530-S550-2001.
- Coyle.EF.Martin.WH.III.Sinacore.DR. et al.Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training. *J.Appl.Physiol.* 56-1857-1864-1984.
- Wei.JY.Spurgeon.HA.and EG.Lakatta. Excitation-contraction in rat myocardium: alterations with adult aging. *Am.J.Physiol.* 246-H784-H791-1984.
- Levy.WC.Cerqueira.MD.Abras.IB. et al.Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in older and young healthy men. *Circulation* 88-116-126-1993. Schaible TF and J.Scheuer.Cardiac adaptations to chronic exercise *Prog Cardiovas.Dis.* 27-297-324-1985. Holloszy.JO.and EF. Coyle. Adaptions of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences. *J.Appl.Physiol.* 56-831-839-1984.
- Stratton.JR.Levy.WC.Cerqueira.MD.et al.Cardiovascular responses to exercise: effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation.* 89-1648-1655-1994.
- Solum DT, and RJ.Handa. Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. *J Neurosci.* 22:2650-2659-2002.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.* 109:143-148-2002.
- 140.-Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.* 33.Suppl.S530-S550-2001.
- Trejo JL; Carro E; and I.Torres-Aleman. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci.* 21:1628-1634-2001
- Frostick SP, Yin Q, and GJ.Kemp. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.* 18:397-405-1998.
- Carroll P, Lewin GR, Koltzenburg M, et al. A role for BDNF in mechanosensation. *Nat Neurosci.* 1:42-46-1998.
- Kang H, Jia LZ, Suh KY, et al. Determinants of BDNF-induced hippocampal synaptic plasticity: role of the Trk B receptor and the kinetics of neurotrophin delivery. *Learn Mem.* 3:188-196-1996.
- Carro.E.Trejo.JL.Busiguina.F. and I.Torres-Aleman.Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy. *J.Neurosci.* 21.5678-5684-2001.
- Nakanishi T, Takahashi K, Aoki C. et al Expression of nerve growth factor family neurotrophins in a mouse osteoblastic cell line. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 198.891-897-1994 Erickson JT Conover JC Borday V. et al. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron losses distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing. *J.Neurosci.* 16.5361-5371-1996.
- Berkemeier.LR.Ozcelik.T.Francke.U and A.Rosenthal..Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. *Somat.Cell Moll.Genet.* 18.233-245-1992

Berkemeier.LR.Ozcelik.T.Francke.U and A.Rosenthal..Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. *Somat.Cell Moll.Genet.*18.233-245-1992

Hood.DA. Takahashi.M. Connor.MK. and D.Freyssenet. Assembly of the cellular powerhouse: current issues in muscle mitochondrial biogenesis. *Exer.Sports.Sci.Rev.*28.68-73-2000.

Cotman.CW and C.Engesser-Cesar. Exercise enhances and protects brain function. *Exerc.Sport.Sci.Rev.*30.75-79-2002.

Navarro-Arevalo A, and MJ.Sanchez-del-Pino. Age and exercise-related changes in lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in liver and soleus muscle tissues of rats. *Mech Ageing Dev.*104:91-102-1998

Ji LL; Leeuwenburgh C; Leichtweis S; Gore M; et al. Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci.*854:102-117-1998

Barde YA.Edgar.D.and H.Thoenen. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.*EMBO.J.*1.549-553-1982

Lim S; Kim SK; Park KS; et al. Effect of exercise on the mitochondrial DNA content of peripheral blood in healthy women. *Eur J Appl Physiol.*82:407-412-2000

Proctor.DN.Sinning.WE. Walro.JM. et al. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. *J.Appl. Physiol.* 78-033-2038-1995.

Bejma J, Ramirez P, and LL.Ji. Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver. *Acta Physiol Scand.*169:343-351-2000

Fielding RA, and M.Meydani. Exercise, free radical generation, and aging. *Aging (Milano).*9:12-18-1997