



Mecanismos moleculares del efecto antienvjecimiento del ejercicio físico



Irene Aceituno Izquierdo

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Mecanismos moleculares del efecto antienviejimiento del ejercicio físico

Irene Aceituno Izquierdo

Tutor: Antonio Ayala Gómez

Departamento: Bioquímica y Biología Molecular

Tipología: Trabajo de Fin de Grado bibliográfico

Grado en Farmacia

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla

En Sevilla, 13 de Junio de 2022

RESUMEN

El envejecimiento es un proceso natural y gradual que se da en todos los seres vivos. Debido al aumento de la esperanza de vida, es necesario conocer sus principales causas, entre las que encontramos la desregulación genómica, metabólica, epigenética y de la comunicación entre células, la disminución de la proteostasis y de las células madre, el acortamiento de los telómeros y la disfunción de las mitocondrias. Entre las estrategias preventivas de estas destacan la nutrición equilibrada, los suplementos nutricionales y probióticos, la regulación de los ciclos circadianos y el estrés, la elongación de los telómeros, la medicina regenerativa y el ejercicio físico. La práctica de ejercicio físico ha sido demostrada como una de las principales estrategias para su prevención debido a sus múltiples beneficios en todas las etapas de la vida y a todos los niveles moleculares del organismo gracias a la regulación de los principales mecanismos que permiten el movimiento y funcionamiento de nuestro cuerpo y a su capacidad para incidir en todos los factores asociados a la aparición del envejecimiento. No es solo una estrategia preventiva, pues se ha observado su uso curativo en muchas de enfermedades de elevada incidencia, aunque un abuso de su práctica puede desencadenar el efecto contrario por lo que se debe realizar ejercicio físico en todas las edades y situaciones de la vida, pero siguiendo las recomendaciones de las organizaciones sanitarias para poder prevenir diversas patologías y lograr el mantenimiento de una vida larga, plena y saludable.

Palabras clave: “Envejecimiento”, “Ejercicio físico”, “AMPK” y “Senescencia”.

Abreviaturas:

8-OHdG : 8-oxo-2'-desoxiguanosina.

AMPK: proteínas cinasas activadas por mitógenos.

Atg: proteína relacionada con la autofagia.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro.

CAT: catalasa.

FNCD5: irisina.

GH: hormona del crecimiento.

IGF-1: factor de crecimiento de insulina 1.

IL: interleucinas.

mtor: proteína diana de la rapamicina.

NAD⁺: nicotinamida adenina dinucleótido.

NF- κ B: factor nuclear kappa B.

Nrf2: factor nuclear derivado eritroide 2.

PCG-1 α : coactivador 1 α del receptor proliferador de peroxisomas.

PINK1: kinasa 1 dependiente de PTEN.

PKA: proteína kinasa A.

RNS: especies reactivas de nitrógeno. ROS: especies reactivas de oxígeno.

SOD: enzima superóxido dismutasa.

TERT: telomerasa transcriptasa inversa.

TNF- α : factor de la necrosis tumoral)

TrF2: factor de unión a repeticiones teloméricas.

ÍNDICE

RESUMEN	3
ÍNDICE.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
¿ Qué es el envejecimiento?	5
Teorías del envejecimiento	5
Causas del envejecimiento.....	6
Estrategias generales para el control del envejecimiento	8
Generalidades sobre el ejercicio físico.....	11
Beneficios y recomendaciones para su práctica	11
Objetivos	13
Objetivos generales.....	13
Objetivos específicos.....	13
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
Efecto del ejercicio físico sobre las moléculas implicadas en el envejecimiento	14
Influencia del ejercicio físico en el desarrollo del envejecimiento	18
El efecto molecular del ejercicio físico sobre las enfermedades más prevalentes del envejecimiento.....	24
Enfermedades metabólicas.....	24
Enfermedades cardiovasculares.....	25
Enfermedades cardiopulmonares	26
Enfermedades infecciosas.....	26
Enfermedades neurodegenerativas.....	27
Enfermedades mentales	28
Cáncer.....	28
Enfermedades musculoesqueléticas.....	28
Efectos perjudiciales del ejercicio físico.....	29
CONCLUSIONES	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

INTRODUCCIÓN

¿ Qué es el envejecimiento?

El envejecimiento, desde un punto de vista biológico, es definido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) como “el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte”. El envejecimiento es un fenómeno natural que ocurre a lo largo de toda la vida, desde que nacemos hasta que morimos (Alvarado et al.,2014).

El concepto de envejecimiento ha ido cambiando a lo largo de la historia, así como su connotación y las funciones del anciano en la sociedad, pues actualmente se relaciona con una nueva oportunidad y no como una limitación (Donizzetti,2019). La edad cronológica ha perdido valor, pasando a primer plano otros factores personales y ambientales.

El envejecimiento es inevitable por lo que lo importante no es el concepto en sí, sino cómo se llega a él. Para ello se tienen en cuenta tres componentes: la prevención de la enfermedad, el bienestar físico y cognitivo y el envejecimiento activo (Cosco et al.,2017). Con todo ello se previene la dependencia, ya que la fragilidad de las personas mayores es uno de los grandes retos de la sociedad actual.

Teorías del envejecimiento

Las teorías del envejecimiento son variadas. Entre ellas, dos de las teorías moleculares más conocidas relacionadas con el envejecimiento son las siguientes (Schmeer et al., 2019): la teoría de Medawar (Teoría de la acumulación de errores) y la teoría de Williams (Teoría de la pleiotropía antagonista). La primera describe que el envejecimiento ocurre por la acumulación de mutaciones en los genes tras la etapa reproductiva. La segunda añade un aspecto adaptativo y sostiene que existen genes importantes en el inicio de la vida aunque pierden dicha importancia conforme avanza esta y acaban produciendo mutaciones que provocan el envejecimiento de las personas (Taormina et al.,2019).

Ambas teorías se relacionan con la teoría de los radicales libres de Harman (Podlutzky,2019) que asocia el envejecimiento con el estrés oxidativo (Harman, 1981) y, la de Kirkwood (Kirkwood,1977) , que intenta unificar las anteriores, estableciendo que puede ser debido a la acumulación de mutaciones en las células somáticas producidas por las especies reactivas de oxígeno y comprobó que además el envejecimiento está relacionado con diferentes factores ambientales, sociales, etc. que rodean al individuo (Trubitsyn,2019).

Estas cuatro teorías contradicen a la teoría de la muerte programada de Weismann que señala que la longevidad está determinada por la selección natural (Weismann,1982).

Por otro lado, la teoría de la hiperfunción (Blagosklonny,2021) dice que el daño celular no se produce por la acumulación de errores en estas, sino por la hiperfunción de las células y, lo comprueba al observar que la estimulación de mTOR produce una mayor proliferación celular sin dañar ningún mecanismo, pero se relaciona con la disminución de la longevidad (Gems 2022).

Causas del envejecimiento

Existen nueve factores que causan el envejecimiento que a su vez se agrupan en tres (Shetty et al.,2018) (Carapeto et al.,2021):

- Factores primarios que causan el daño en el organismo.
 - Inestabilidad genómica:

Con la edad se acumulan errores en el ADN debido a mutaciones, que pueden ser producidas por cambios epigenéticos como la metilación del ADN, la modificación de las histonas y la expresión del microARN (Grazioli et al.,2017).

- Acortamiento de los telómeros:

Los telómeros son nucleoproteínas situadas en los extremos de los cromosomas de las células eucariotas y su función es mantener la integridad del ADN durante la división celular (Hagman et al.,2021). El control de la longitud de estos lo lleva la enzima telomerasa, cuya función disminuye con la edad. La disminución de la acción de la telomerasa está relacionada con el aumento de factores pro-inflamatorios como TNF- α y la IL-6 (Rebelo- Marques et.,al 2018), factores internos como el estrés oxidativo y factores ambientales.

Cuando la célula se divide un número de veces, la longitud de estos comienza a decrecer hasta no poder dividirse, llegando a la senescencia y a la apoptosis (Arsenis et al.,2017).

- Alteraciones epigenéticas:

La epigenética son los cambios reversibles, dinámicos, bidireccionales y hereditarios en la expresión génica que no modifican la secuencia del ADN (Grazioli et al.,2017) (Saul et al.,2021).

Los cambios epigenéticos están asociados con factores biológicos y ambientales como la edad, el ejercicio físico, la dieta, etc. Estos cambios están relacionados con enfermedades crónicas como las enfermedades neurodegenerativas (Mattson et al.,2018), el cáncer, etc. siendo la inactividad física una de las principales causas de su desarrollo (Grazioli et al., 2017).

- Disminución de la proteostasis:

La proteostasis es un mecanismo regulador celular que se basa en corregir los errores en el proteosoma para recuperar su homeostasis (Kaushik et al.,2015). Una disfunción de este proceso se relaciona con la aparición de enfermedades ligadas al envejecimiento (Batatinha et al.,2019).

- Factores antagonistas producidos como respuesta a los daños causados por los primarios.

- La senescencia:

La senescencia es una parada irreversible del ciclo celular en la fase G1 debido a daños celulares. En principio, la senescencia es beneficiosa pues el fenotipo SASP (fenotipo secretor asociado a la senescencia) produce la limpieza de células disfuncionales que podrían producir inflamación, fibrosis del tejido celular, cáncer y envejecimiento, promoviendo la renovación tisular (Rebelo-Marques et al.,2018).

La senescencia por tanto es beneficiosa en muchos casos, como en la respuesta antitumoral (Kritsilis et al.,2018). En algunos estudios se ha observado como la senescencia que se produce

en los oncogenes se debe a la inhibición de la señal PI3- Akt, que hace que no se produzca la apoptosis de estas células y a la estimulación de FOXO, que es un regulador de la autofagia y por tanto podría prevenir el desarrollo de tumores (Jiramongkol et al.,2020).

El problema vendría cuando la senescencia se desregula y acelera, produciendo daños en el organismo como el estrés oxidativo, que aumenta la transcripción de genes tumorales como el p16, el aumento de la velocidad de acortamiento de los telómeros, los daños en el ADN, el sistema inmune y la mitocondria y la inflamación por el aumento de IL-6 (Dodig et.,al 2019).

Las células senescentes presentan alterada su morfología, la proteostasis, la apoptosis, la autofagia, la acumulación de lípidos, la actividad de la β -galactosidasa y alteraciones epigenéticas que incluyen la metilación del ADN, la alteración de la cromatina y las histonas, lo que altera la expresión génica (Sikora et al.,2021).

El aumento de la senescencia en el cerebro está relacionado con el envejecimiento ya que se le considera el factor principal causante de la neurodegeneración y la pérdida de capacidad cognitiva (Kritsilis et al.2018). La acumulación de estas células, fundamentalmente en la sustancia nigra, produce la disminución del riego sanguíneo cerebral, favoreciendo la pérdida de la función cognitiva y la formación de agregados proteicos.

La senescencia está ligada al aumento de la inflamación por la desregulación de NF- κ B en edades avanzadas, pues se observa un aumento proporcional de p21, un marcador de la senescencia, y de TNF- α y algunas IL (Bianchi et al.,2021).

- Alteración del metabolismo:

El envejecimiento se caracteriza por cambios fisiológicos que implican modificaciones en el funcionamiento normal del organismo debido a que se altera el metabolismo energético, proteico, lipídico y mitocondrial (Azzu et al.,2017). Los cambios producidos en el metabolismo pueden ser debidos a el estrés oxidativo, la disbiosis, la desregulación del calcio, la inflamación y a la disfunción mitocondrial y se ven acrecentados por la falta de actividad física.

El estrés oxidativo es producido por las ROS/RNS, moléculas reactivas debido a que tienen su capa de electrones exterior desapareada, lo que hace que interaccionen con las células para completar el octete, comportándose como reductores u oxidantes (Liguori et al.,2018). Estas especies se acumulan en el organismo con el paso de los años y se relacionan con la aparición de muchas enfermedades crónicas por el aumento de la senescencia, la inflamación y la desregulación del metabolismo celular (Ji et al.,2018).

En cuanto a la desregulación de los niveles de Ca^{+2} , el aumento de este en sangre produce la estimulación de las ROS, la disfunción mitocondrial y la apoptosis por el incremento de las caspasas y puede disminuir los niveles de BDNF, produciendo neurodegeneración. Sin embargo, el mantenimiento de los niveles de este es necesario para la correcta sinapsis y plasticidad neuronal (Argüelles et al.,2019).

La alteración del microbioma es frecuente debido al estilo de vida actual, al exceso de calorías ingeridas, el sedentarismo y la recombinación del material genético, cuyas consecuencias se ven reflejadas en el metabolismo y el sistema inmune (Sohail et al.,2019).

El aumento de la inflamación ligado al envejecimiento se da por la desregulación entre moléculas pro y antiinflamatorias (Neves et al.,2020). El aumento de citoquinas producido es capaz de incrementar la respuesta inmune, pero una sobrestimulación de este produce daños en el organismo (Bektas et al.,2018).

- Disfunción de la mitocondria:

En el envejecimiento se produce una alteración de la biogénesis mitocondrial y una disminución de la mitofagia, lo que implica un aumento de la permeabilidad de las ROS (López-Otín et al.,2021), provocando daños en el ADN.

- Factores integrados, que son el resultado de las otras dos categorías.
 - Disminución de las células madre:

Las células madre son células pluripotentes con la capacidad de regenerar tejidos dañados (Kolios et al.,2012). Su disminución se asocia con la degeneración de los tejidos, fundamentalmente a nivel cerebral y muscular.

- Alteración de la comunicación intracelular:

El envejecimiento produce cambios en la comunicación neuronal, endocrina y neuroendocrina (Carapeto et al.,2021). Esto es debido al aumento de los factores de la inflamación como NF- κ B, ciertas interleucinas y TNF- α (Sharma et al.,2020).

Estrategias generales para el control del envejecimiento

La búsqueda de procedimientos para el control del envejecimiento ha estado presente desde las primeras civilizaciones. El estudio de la prevención del envejecimiento como el aumento de la longevidad y calidad de vida del individuo surge en el Renacimiento, en un intento de evitar la pérdida de virtudes de la persona con el paso del tiempo y el decrecimiento de su energía vital (Haber, 2004) por lo que el mantenimiento de estas mediante la correcta nutrición, como decía Luigi Cornaro, sería la “fuente de juventud”.

Entre los siglos XIX y XX, el estudio del envejecimiento comienza su auge tras descubrir los cambios fisiológicos que se producen en el cuerpo con el paso de los años, con una visión pesimista de este hasta mitad del siglo XX (Ladislav et al.,2004) cuando comienza a considerarse una ciencia estudiándose su enlentecimiento mediante diversas estrategias como son la correcta nutrición, el ejercicio físico, la regulación del sistema endocrino, el control de la senescencia y la remodelación tisular(Haber,2004).

Actualmente, las estrategias “antienvejecimiento” son las siguientes: (Mkrtchyan et al.,2020).

- La nutrición equilibrada

El mantenimiento de una dieta equilibrada es la estrategia más antigua conocida y es necesaria para el correcto funcionamiento del organismo. No solo es importante la variedad de alimentos que tomamos, sino la cantidad ingerida de estos, pues las necesidades nutricionales varían con la edad y con el estado de salud (Roberts et al.,2021).

Los adultos necesitan menos energía que los jóvenes para mantener su actividad vital por lo que la restricción calórica es necesaria para el control del peso y de las principales enfermedades asociadas al envejecimiento.

En la isla de Okinawa en Japón se observa un gran porcentaje de población centenaria y con menor riesgo de cáncer, enfermedades cardiovasculares, etc. Esto es debido a que consumen un 20% menos de calorías diarias, una dieta basada en el consumo de frutas y verduras y una menor ingesta de proteínas (Ros et al.,2020).

Se ha observado que la restricción calórica durante tres meses permite una menor resistencia a la insulina y disminuye el riesgo de padecer accidentes cardiovasculares. Esto se debe a que disminuye la concentración de LDL y de TNF-alfa en sangre.

Existen evidencias de que la restricción calórica es un factor que aumenta la longevidad de las personas principalmente por la reducción del peso corporal, la menor cantidad de glucosa en sangre, la disminución de IGF-1 y de mTOR en los tejidos y al aumento de la regulación del BDNF, SIRT y AMPK que a su vez activan a FOXO por lo que se reduce la inflamación y se regula el metabolismo mitocondrial por el incremento de PCG-1 α . Además, reduce las ROS pues es capaz de regular al Nrf2 (Capó et al.,2020), ayuda a dormir mejor, a mantener una mejor actividad sexual y estado de ánimo, previene enfermedades como la osteoporosis o la diabetes y es capaz de regular los ritmos circadianos, permitiendo la correcta liberación hormonal (Roberts et al.,2021).

En el caso del ayuno intermitente se observó que aumenta la regulación del BDNF, AMPK y mTOR y reduce los factores proinflamatorios (Vafa,Hanjani, 2018).

- La toma de suplementos nutricionales y probióticos:

En personas ancianas, la falta de nutrientes en la dieta debido a la dificultad para tomar y preparar ciertos platos y a la pérdida de apetito por el cambio en la señalización hormonal, emocional y sensorial (Kaur et al.,2019) hace que sea necesaria una dieta individualizada potenciando la toma de algunos nutrientes mediante suplementos y probióticos (Roberts et al.,2021).

En ocasiones es necesario un suplemento proteico mediante la toma de aminoácidos para el mantenimiento del músculo esquelético y la correcta movilidad; vitamina D para el mantenimiento del metabolismo de la glucosa (Aragonès et al, 2021) y el metabolismo del calcio; calcio para disminuir la fragilidad ósea; vitaminas del complejo B para el mantenimiento de la homeostasia celular y de la función cerebral; zinc para la protección de la metilación de ADN y el aumento del sistema inmune ; hierro para evitar la anemia junto con el aumento de la vitamina C; vitamina E y selenio para la prevención del cáncer y el aumento de las enzimas antioxidantes mediante la toma de isotiocianatos y polifenoles (Kaur et al.,2019).

La toma de antioxidantes naturales puede revertir los efectos de las ROS en el equilibrio oxidación-reducción y en la homeostasis de la mitocondria. Entre ellos, el resveratrol es usado para el tratamiento de la disbiosis, la hipertensión, el incremento de la función cognitiva y la cúrcuma para aumentar la memoria y la neurogénesis.

Entre las plantas medicinales podemos destacar el *Astragalus membranaceus (Huangqi)* que contiene polisacáridos, flavonoides y saponinas que aumentan la función de los telómeros, son antiinflamatorios, diuréticos, etc. Además, un extracto de esta, TA-65, es beneficioso para el sistema inmune (Shetty et al.,2018).

En cuanto a los probióticos se ha observado que la toma de estos disminuye la inflamación por el aumento de la barrera defensora de la piel, que está en contacto con los principales factores proinflamatorios exógenos (Boyajian et al.,2021) y así como la reducción del estrés oxidativo debido al decrecimiento de la inmunosenescencia por la regulación de mTOR, lo que se relaciona con el aumento de la longevidad ya que aumentan el microbioma, la barrera epitelial protectora de las mucosas y el sistema inmune (Sharma et al.,2020).

- Regulación de los ciclos circadianos:

El organismo regula su actividad mediante ciclos de veinticuatro horas entre los que destacan: el sueño, la transcripción del ADN, el metabolismo, la regulación del SI, la función cognitiva, la diversidad y funcionalidad de la microbiota del organismo y la liberación hormonal (Rijo-Ferreira et al.,2019).

Con la edad se produce la disrupción de los ciclos circadianos debido a la disminución neuronas en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo y la desregulación de la liberación del GABA (Manoogian et al.,2017) asociándose a patologías como el insomnio, el Alzheimer y el síndrome metabólico. El mantenimiento de unos horarios de comida fijos puede contribuir a la regulación de este, así como la toma de melatonina de forma exógena.

- El control del estrés fisiológico y patológico:

El estrés producido por el organismo para afrontar un reto es beneficioso al permitir el incremento de la función cardiovascular y nerviosa sobre el metabolismo normal. Sin embargo, la duración prolongada de este o su activación inadecuada puede producir la disfunción cardiovascular, inmune y neurohormonal (Picard et al.,2021) pues aumenta la senescencia de las células, la inflamación, la destrucción de la microglía y con ello el envejecimiento y la aparición de algunos tipos de cáncer por el aumento de las especies reactivas de oxígeno y la disminución del sistema inmune (Kruk et al.,2019).

- El uso de la medicina regenerativa:

La medicina regenerativa se basa en el estudio fisiológico y patológico de la enfermedad y en cómo tratar esta mediante terapias nuevas como las células madre (Kolios et al.,2012). Actualmente al ser tan novedosa, presenta algunos obstáculos, como la posible aparición de cáncer aunque puede ser el futuro de la medicina (Lightner et al.,2021).

- La elongación de los telómeros:

La disminución de los telómeros con las enfermedades crónicas se relaciona con el envejecimiento por lo que el control de su longitud será necesario para evitar el desarrollo de estas (Carapeto et al.,2021).

El mantenimiento de su longitud no es siempre beneficioso porque pueden aparecer tumores debido a que las células dañadas no dejarían de dividirse. También se ha estudiado su posible uso controlado para el tratamiento de estos (Srinivas et al.,2020).

- El ejercicio físico:

El ejercicio físico es una estrategia preventiva del envejecimiento debido a que es capaz de influir en todas las estrategias mencionadas anteriormente, así como en otros procesos también relacionados para que este se produzca de forma saludable y permita el aumento de la longevidad y de la calidad de vida de la población (Mkrtchyan et al.,2020).

Generalidades sobre el ejercicio físico

El ejercicio físico es toda actividad que implica movimiento en los músculos esqueléticos y que requiere de energía (Posadzki et al.,2020).

Debemos diferenciar entre ejercicio y actividad física. El ejercicio físico es una actividad programada, repetitiva y realizada de forma voluntaria para mantener el buen funcionamiento del organismo (Wu et al.,2017) y la actividad física presenta también este efecto, pero se realiza de forma cotidiana para realizar las tareas de la vida diaria, es decir, no es programada (Lombardi et al.,2020).

El ejercicio físico puede ser aeróbico y anaeróbico (Patel et al.,2017). En el aeróbico, entre ellos andar o bailar, los músculos usan el O₂ para conseguir energía en forma de ATP mediante ácidos grasos, carbohidratos y aminoácidos. En cambio, en el anaeróbico, que es un ejercicio más intenso pero de menor duración como levantamiento de pesas o sprint. El ATP se obtiene por fermentación y glicolisis produciéndose un aumento ácido láctico en sangre.

Dentro de esta clasificación, el ejercicio se puede dividir en cuatro grupos, cuya combinación lograría su efecto óptimo: ejercicio aeróbico o de resistencia aeróbica, que aumenta la función cardiovascular, el ejercicio de fuerza o resistencia anaeróbica, que fortalece la musculatura, ejercicios de equilibrio como el yoga, que mejoran la postura y previene las caídas y el ejercicio de flexibilidad, que aumenta la agilidad (Medlineplus,2012).

El ejercicio físico produce una respuesta multicomponente en la que se integra a los diferentes órganos que conforman el cuerpo humano (Ruegsegger et al.,2018). Es el tratamiento óptimo para muchas enfermedades debido a que mejora la actividad de los órganos de forma fisiológica (Anderson et al.,2019).

El ejercicio físico es capaz de reducir el riesgo de mortalidad asociado a todas las patologías, independientemente del sexo del paciente. Se asocia a la menor mortalidad en enfermedades cardiovasculares, metabólicas, musculoesqueléticas y nerviosas e incrementa el funcionamiento del sistema inmune y del sistema endocrino.

Beneficios y recomendaciones para su práctica

La práctica de ejercicio físico es beneficiosa en todas las etapas de la vida (Robinson et al.,2018), debiendo variar su intensidad y duración según la forma física, el sexo (Saghebjoo et al.,2019) y el estado de salud en el que se encuentre el individuo.

La cantidad recomendada actualmente es su práctica durante 150 minutos o más a la semana si el ejercicio realizado es moderado y de 75 minutos a la semana si este es muy intenso. Estos valores cambian para grupos especiales de la población como personas con patologías, obesidad y ciertos grupos etarios (Patel et al.,2017).

El sedentarismo es un problema global que se asocia con el 9% de los fallecimientos que se producen cada año (Panahi et al.,2018). Las actividades sedentarias son aquellas que implican un gasto energético menor a 1.5 unidades de energía equivalentes en posición de sedestación o decúbito (Saunders et al.,2020). Estas ocupan ocho o más horas de nuestra vida diaria y se relacionan con el aumento la prevalencia de enfermedades crónicas en edades prematuras (Park et al.,2020).

No todas las actividades sedentarias son perjudiciales ya que leer un libro o realizar tareas en el ordenador aumenta la capacidad cognitiva en personas mayores (Saunders et al.,2020). La actividad pasiva, como ver la televisión, produce un incremento del insomnio, de las patologías metabólicas y mentales. Estas actividades implican menor gasto energético y no se reduce la ingesta. Es más, incluso se incrementa el consumo de calorías (Panahi et al.,2018).

En la infancia y la adolescencia la OMS recomienda la práctica de ejercicio físico durante una hora diaria (Patel et al.,2017). Este se asocia con la mejora de la calidad de vida así como a su mejor desarrollo psicológico, social y físico, lo que se reflejará en etapas posteriores.

En la actualidad los niños y adolescentes de los países desarrollados llevan vidas sedentarias pues usan aparatos electrónicos en su tiempo libre. El uso de estos se puede relacionar con el incremento de la obesidad, la mala forma física, la baja autoestima y la dificultad para comunicarse con los demás (Bermejo-Cantarero et al.,2017).

En el caso de los adultos, de entre 18 a 64 años, el ejercicio físico también se relaciona con la mejora de la forma física, ayudando a prevenir los primeros síntomas del envejecimiento entre ellos la pérdida cognitiva, la disfunción sexual, la pérdida movilidad y disminución del estrés y el insomnio producido por la actividad laboral (Puciato et al.,2017).

El ejercicio físico es crucial para situaciones especiales ya que tiene influencia a nivel hormonal, puede incrementar la fertilidad y es beneficioso en el embarazo debido a que impide la ganancia excesiva de peso y ayuda al mejor desarrollo cognitivo del feto (Anderson et al.,2019).

Se han observado mejores resultados en adultos jóvenes que comienzan la práctica regular de ejercicio físico que en aquellos que comienzan a realizarlo en edades avanzadas por lo que la realización de este deber comenzar lo antes posible, aunque siempre supondrá un beneficio en cuanto al mantenimiento del buen estado de salud o en el control de las patologías (Lin et al.,2020).

A partir de los 65 años, las recomendaciones en cuanto a la duración y a la intensidad del ejercicio físico son similares a las del grupo anterior, centrándose en mayor medida en el mantenimiento del equilibrio y la prevención de las caídas (Patel et al., 2017), en la mejora la agilidad para poder realizar su actividad diaria de forma independiente, la capacidad cognitiva, protegiéndolos del aislamiento social y de las principales enfermedades asociadas al envejecimiento.

La capacidad para la realización de ejercicio físico no es la misma para hombres y mujeres, al igual que el desarrollo del envejecimiento. Esto se debe principalmente a la diferencia cromosómica y hormonal, que hace que aparezca diversidad en la prevalencia de ciertas enfermedades y en el inicio de estas (Hägg et al.,2021).

El desarrollo de enfermedades en los diferentes sexos también se ve influido por la epigenética, la situación cultural y socioeconómica del individuo.

En definitiva, el envejecimiento es un proceso natural y progresivo que puede ser controlado mediante diversas estrategias, entre ellas el ejercicio físico, que nos permite mantener el estado de salud adecuado y con la calidad de vida suficiente para llevar una vida larga y plena.

Objetivos

Objetivos generales

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión bibliografía sobre cómo el ejercicio físico influye en el proceso de envejecimiento y en la aparición de las enfermedades relacionadas con la edad enfatizando en los mecanismos moleculares responsables de su efecto beneficioso sobre la longevidad saludable.

Objetivos específicos

Para su desarrollo, destacamos los siguientes objetivos:

- Determinar si los diferentes tipos de ejercicio físico influyen de forma distinta en el envejecimiento y en el desarrollo de patologías asociadas a la edad avanzada.
- Explicar por qué el ejercicio físico es clave para prevenir y mejorar el curso de ciertas enfermedades a nivel molecular y en todas las edades.
- Resaltar la importancia del deporte para mejorar la calidad de vida de los individuos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión bibliográfica se utilizaron las bases de datos más conocidas en la actualidad: Pubmed/Medline, SCOPUS y Google académico. Las fuentes consultadas han sido artículos originales publicados en revistas de gran rigor científico como Science o Nature, además de revisiones bibliográficas y libros científicos.

El comienzo de dicha revisión de información consistió en la búsqueda de información divulgativa en diversas páginas de interés, tanto en inglés como en castellano, destacando la página del NIH y del BSLA (Baltimore Longitudinal Study of Aging), dónde se publican los estudios más punteros sobre el envejecimiento.

La búsqueda en bases de datos comenzó en Pubmed. Para acotar el número de artículos encontrados en dichas bases de datos, se seleccionaron los comprendidos entre 2017 y 2022.

Otro filtro utilizado consistió en buscar por palabras clave en inglés. La primera empleada fue “Envejecimiento (aging)” para profundizar en los mecanismos moleculares relacionados con el envejecimiento, así como las teorías que describen como se produce.

Una vez descrito el envejecimiento, se buscó cómo prevenirlo, encontrando como estrategia principal el “ejercicio físico (physical exercise)” y sobre esta idea se desarrolla el trabajo, buscando las moléculas implicadas, resaltando el “AMPK”, “SIRT”, etc y la relación de la actividad física con las principales enfermedades asociadas al envejecimiento. Todas estas, ligadas al aumento de la “inflamación (inflammation)” y la “senescencia (senescence)”.

Para finalizar, se establece la conclusión de que el ejercicio físico es necesario para prevenir y mejorar el envejecimiento ya que regula todos los procesos del organismo aumentando la longevidad del individuo, aunque si es de forma excesiva, podría provocar el efecto contrario.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efecto del ejercicio físico sobre las moléculas implicadas en el envejecimiento

Moléculas	Efecto de su producción por el ejercicio físico
AMPK	Regulación energética. Incrementa NAD ⁺ y NADH, que aumenta la liberación de sirtuinas.
SIRT	Aumento de las enzimas antioxidantes. Efectos sobre el metabolismo. Desacetilación de FOXO
FOXO	Regulación ciclo celular. Apoptosis. Inflamación. Aumento de PCG-1
PCG-1 α	Regulación actividad mitocondrial. Aumento de la oxidación de los ácidos grasos. Regulación de la inflamación. Reducción mTOR.
mTOR	Regulación de la síntesis proteica. Efecto hormético del estrés oxidativo.
Nrf2	Antioxidante.
IGF-1	Mantenimiento de las fibras musculares por aumento de la síntesis proteica. Regulación hormonal. Inflamación
GH	Neuroprotección. Disminución de la apoptosis.
BDNF	Aumento de la función cerebral.
Miocinas	Comunicación entre los tejidos.
TNF α	Inflamación
NF-kB	Inmunosenescencia. Inflamación.
Klotho	Homeostasis metabólica. Regulación del metabolismo del calcio .
IL	Inflamación. Mantenimiento del tejido muscular .

Tabla 1. Principales moléculas reguladas por el ejercicio físico.

El ejercicio físico produce una respuesta intracelular que hace que se desregule la homeostasia celular pues produce cambios en el tejido, en el equilibrio redox, en el Ca⁺² y en el ATP (Kjøbsted et al.,2018) (Tabla 1). El ATP debe ser conservado para que el músculo pueda funcionar, por lo que se produce la reacción de la adenilato ciclasa: $2\text{ADP}^{\text{AMPK}} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ (Sokolov et al.,2020).

La enzima AMPK es un marcador de la regulación energética con acción sobre el catabolismo y anabolismo, lo que equilibra la relación entre energía producida y requerida. La activación de AMPK está relacionada con la menor fragilidad ósea, menor estrés oxidativo y mayor función mitocondrial. Esto hace que la fosforilación de AMPK sea una de las claves para la regulación del metabolismo celular.

La producción de este depende de la intensidad y la duración del ejercicio físico realizado. La contracción muscular produce su incremento, que a su vez aumenta la relación de NAD⁺/NADH que facilita la regulación de las sirtuinas, que son beneficiosas para mejorar la capacidad deportiva y la acción de mitocondrias (Chen et al.,2018).

Las sirtuinas conectan el metabolismo y el estrés oxidativo con los factores que causan el envejecimiento celular. Es un sensor energético de procesos tan importantes como la senescencia, la oxidación de ácidos grasos, la homeostasis y la inflamación (Navas- Enamorado et al.,2017).

Las sirtuinas también aumentan la expresión de enzimas antioxidantes, como SOD y CAT ya que producen la desacetilación de FOXO3a (Corpas et al.,2019).

FOXO está relacionado con la regulación del ciclo celular, estando implicado en la apoptosis, inflamación, crecimiento y regeneración muscular y la angiogénesis en respuesta al deporte (Sanchez et al.,2019). La relación de AMPK/FOXO es aumentada por el deporte y esto incrementa la autofagia, necesaria para prevenir el cáncer por mutación celular.

El ejercicio físico aumenta AMPK y SIRT1, que mediante FOXO, también aumenta la vía de activación del PCG-1 α (Kjobsted et al.,2018) (Figura 1).

PCG-1 α regula la función mitocondrial al incrementar la actividad de la citrato sintasa y la oxidación de los ácidos grasos, regulando la fosforilación oxidativa y la inflamación tisular (Chen et al.,2018).

Esta es aumentada por AMPK, que además disminuye la traducción de ciertas proteínas porque reduce mTORC1 y aumenta la síntesis de ADN y mecanismos metabólicos como la autofagia por el aumento de FOXO (Sánchez et al.,2019). La autofagia también es activada por la proteína Beclin-1, que a su vez es activada por la Akt. Su desregulación está asociada con el cáncer, por lo que es importante su regulación mediante el ejercicio físico (Vega- Rubín-de-Celis, 2020).

mTORC1 es una enzima reguladora de la síntesis proteica que actúa en los ribosomas. El ejercicio de resistencia inhibe la transcripción de este factor por su fosforilación (Vega-Rubín-de-Celis, 2020).

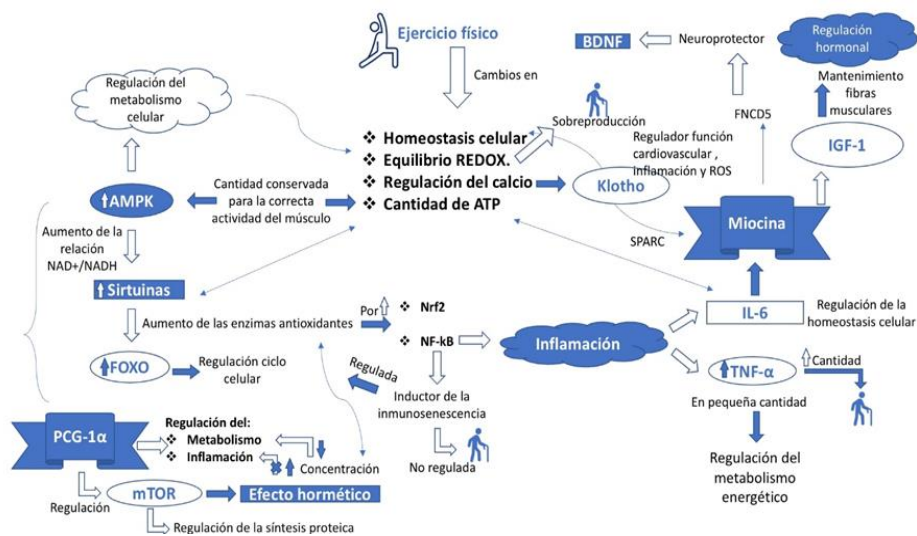


Figura 1. Relación entre las principales moléculas reguladas por la práctica de ejercicio físico.

El deporte produce estrés oxidativo de forma suave y esto hace que aumenten los factores antioxidantes debido a la variación del equilibrio redox y al incremento de la biogénesis mitocondrial. Tras la realización del ejercicio físico, se incrementa el ATP de nuevo y con él, mTOR, que es una molécula relacionada con el envejecimiento (Figura 1).

Sin embargo, el estrés oxidativo producido de forma controlada y en pequeña medida (Vargas-Mendoza et al.2019), es beneficioso debido a que permite incrementar mecanismos protectores como es la ruta de las MAPK, que aumenta la traducción de las enzimas antioxidantes debido a que la alteración del balance redox aumenta a PCG-1 α y NF-kB, relacionadas con la biogénesis mitocondrial y a Nrf2, asociada con la regulación del metabolismo energético. Esto acrecienta la proliferación celular y proteica en las fibras musculares y evita su atrofia (Sokolov et al.,2020).

La activación de Nrf2, NF- κ B y PGC-1 α en respuesta al ejercicio, por tanto, permite el incremento de enzimas antioxidantes, además de la elevación de los niveles de glutatión en los tejidos y una mejor función mitocondrial, lo que implica una mejor defensa antioxidante y una reducción del estrés oxidativo (Poblete-Aro et al.,2020).

El Nrf2 es un factor de transcripción nuclear que actúa como antioxidante. Durante la práctica del ejercicio físico aumentan las ROS, lo que implica el cambio conformacional de Keap1, que es un regulador negativo y por tanto activa a Nrf2 (Vargas- Mendoza et al.,2019).

El aumento de mTOR en pequeñas cantidades será beneficioso, pero en alta concentración puede producir la hipertrofia muscular o incrementar el riesgo de cáncer, por lo que se podría decir que tiene un efecto hormético (Powers et al.,2020).

En consecuencia, la hormesis es una exposición a pequeñas dosis a factores ambientales u otros agentes que son dañinos a elevadas dosis, pero muy beneficiosas a menor cantidad al inducir una respuesta adaptativa. Por ejemplo, el aumento de AMPK en ciertas ocasiones conlleva a la muerte celular. En este caso, serviría para que el cuerpo elimine células no tan necesarias ya que hay falta de energía.

El ejercicio físico aumenta la concentración de mTOR pero activa en mayor proporción la AMPK y esta es antagonista. mTOR se activa por tres vías: por activación de la cascada Z-dsk, la liberación GH y el IGF-1.

IGF-1 es un factor de crecimiento. Aunque su desregulación está asociada con el cáncer y a enfermedades cardiovasculares, es fundamental para el mantenimiento del músculo debido a que regula el catabolismo y anabolismo proteico mediante la activación por fosforilación de kinasas (Contrepois et al.,2020), como todas las hormonas (Saghiv et al.,2017).

Las hormonas tienen un papel anabólico, estando implicadas en el crecimiento y remodelación del tejido y uno catabólico en la regulación del metabolismo y destrucción del tejido dañado. El sistema endocrino regula la homeostasis del cuerpo, junto a otros sistemas como el sistema inmune. Se ha demostrado que el post-ejercicio hace que aumente la función del sistema endocrino debido a que se tiene que regular de nuevo el metabolismo mitocondrial y a la renovación tisular (Kraemer et al.,2017).

Algunas hormonas reguladas mediante el ejercicio físico son: la insulina (pues el ejercicio físico regula la glucosa en sangre y aumenta los receptores de insulina) (Sampath Kumar et al.,2019), el glucagón (que es una hormona catabólica), el cortisol (asociado al estrés y al insomnio en personas mayores), las catecolaminas y la GH (Sellami et al.,2019).

La IGF-1 es un péptido multifuncional relacionado con el aumento de la GH y juntas son beneficiosas para la remodelación tisular. Ambas disminuyen con la edad y se asocian con la hipertrofia muscular.

La GH es neuroprotectora al aumentar BDNF y NT3 y disminuye la apoptosis. Su liberación aumenta al hacer actividad física (Sellami et al.,2019).

La reducción de estas hormonas en sangre es menor en atletas ancianos en comparación con personas que no realizaron actividad física (Kwon et al.,2020).

Por ello, la IGF-1 se considera una miocina, que son proteínas que se producen cuando el músculo se contrae y que permiten la comunicación entre los tejidos, hecho necesario para mantener la homeostasia celular (Stewart, 2021). Su función es aumentar la sensibilidad a la insulina y la β -oxidación en hígado y tejido adiposo, la remodelación tisular y la cardioprotección.

Las miocinas comprenden a las interleucinas, irisina, meteorina y factores de crecimiento. Su misión es movilizar la energía y suprimir la inflamación cuando se realiza actividad física intensa (Sokolov et al.,2020).

Tras la realización de ejercicio físico intenso se libera IL-6, que es una citoquina proinflamatoria que activa el SI y puede producir inflamación y daño tisular, aunque estos valores se regulan con gran velocidad y son necesarias para el mantenimiento de la homeostasia celular en personas mayores. El aumento de AMPK no reduce los niveles de esta en sangre, pero sí los de otras interleucinas proinflamatorias pertenecientes a esta familia (Kjobsted et al.,2018).

Otra miocina es la irisina o FNDC5, que es dependiente de PCG-1 α y que está asociada con la mejor función biológica. Su expresión está incrementada por el ejercicio físico aeróbico y se estudia su uso como tratamiento para el Alzheimer.

SPARC es una proteína dependiente de calcio con actividad antitumoral. Esta se reduce con la edad pero puede ser incrementada por la práctica de actividad física (Kwon et al.,2020).

La regulación de la liberación de IGF-1 y de otras moléculas proinflamatorias como TNF- α se da por NF-kB, que es el principal inductor de la inmunosenescencia. Esta molécula se asocia con el envejecimiento junto con 8-OHdG al ser incrementadas con el estrés oxidativo y su desregulación se produce con la edad, asociándose con enfermedades como la osteoporosis o la diabetes, pero si está regulada es una importante diana para su tratamiento, pues incrementa los niveles de FOXO y de IGF-1 (Zia et al.,2021).

TNF- α es una citoquina proinflamatoria producida por el bazo que altera el metabolismo y la sensibilidad de los receptores de la insulina, por lo que su aumento es perjudicial. El ejercicio físico moderado es capaz de reducir su sobreproducción y se asocia con una menor inflamación y mejor tratamiento de la diabetes tipo II y la obesidad (Feng et al.,2021).

Sin embargo, el ejercicio intenso aumenta su liberación ya que activa la liberación de NF-kB por el aumento del metabolismo anaerobio (Chen et al.,2018).

El aumento de estos factores junto con el aumento de los marcadores del estrés oxidativo, fue compensado con la liberación de moléculas antioxidantes y antiinflamatorias. La liberación de TNF- α es necesaria debido a que aumenta la captación de la vitamina B5, relacionada con el buen funcionamiento del metabolismo energético (Contrepois et al.,2020).

Otra molécula relacionada con el metabolismo es Klotho, que es una proteína transmembrana asociada a la sensibilidad de la insulina, así como con la reducción de la apoptosis, la inflamación y el estrés oxidativo, estimulando la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa, lo que produce el mejor transporte de calcio incrementando la función del riñón, junto con la activación de FGF, que regula el metabolismo del Ca y K a nivel de este órgano (Amaro- Gahete et al.,2018).

Es una molécula “antienvjecimiento” debido que activa a los factores de la inflamación como las citoquinas IL-6 y IL-8 (Amaro – Gahete et al.,2018) y porque el aumento de su expresión aumenta la masa muscular por el incremento de la funcionalidad de las células madre.

Klotho también ayuda a mantener el buen funcionamiento cardiovascular debido a que aumenta el NO en personas con una enfermedad endotelial, disminuyendo la posibilidad de inflamación ya que disminuye al factor Nf-kB (lo cual limita la senescencia) y la adhesión endotelial (Saghiv et al.,2021).

Con la edad, esta proteína y s-Klotho, que es la hormona circulante en sangre, disminuyen y esta reducción se ha asociado a enfermedades cardiovasculares y óseas. Esto se debe a que induce la producción de factores de crecimiento e incrementa la absorción de la vitamina D y la

movilización del calcio. El ejercicio físico aeróbico produce su aumento en sangre, lo cual se relacionó con la reducción de las ROS en el cerebro y el riñón (Ji et al.,2018).

En el caso del ejercicio anaeróbico se ha observado que aumenta el lactato en sangre y con él, se incrementa el BDNF, relacionándose con el aumento de la plasticidad neuronal, la memoria y la función cognitiva por la potenciación de la sinapsis prolongada.

Influencia del ejercicio físico en el desarrollo del envejecimiento

Diferentes investigaciones han comprobado que el ejercicio físico es capaz de ejercer cambios en los principales factores causantes del envejecimiento: (Carapeto et al.,2021).

- Factores primarios:
 - Aumento de la estabilidad genómica.

La estabilidad genómica es necesaria para mantener el buen estado el organismo. La mejor estrategia para ello es el ejercicio físico. El ejercicio aeróbico aumenta los mecanismos de reparación del ADN y la resistencia ante las ROS, activando a PCG-1 α , regula el factor NF-kB y reduce el factor 8-OHdG, que son factores relacionados con el envejecimiento (Rebello- Marques et al.,2018).

- Alargamiento de los telómeros.

La longitud de los telómeros, como ya hemos comentado, es directamente proporcional a la longevidad. El acortamiento de estos, producidos por el envejecimiento es menos acusado en atletas como se señaló en investigaciones donde se observó una longitud similar entre pacientes mayores que realizaron actividad física con los jóvenes (Carapeto et al.,2021).

La práctica de ejercicio físico, por tanto, previene el acortamiento de los telómeros y si es continuado aumenta las proteínas protectoras y reparadoras de la función de la telomerasa como TERT2 y Ku y la regulación negativa de la proteína p16 (Arsenis et al.,2017). Se relaciona con la producción de antioxidantes que equilibran el balance REDOX, aumentando la protección del ADN (Carapeto et al.,2021) observándose una disminución de la grasa abdominal, la disminución de la apoptosis (Argüelles et al.,2019) y el aumento de la VO₂max en atletas mayores en comparación con las personas sedentarias (Chilton et al.,2017).

El ejercicio aeróbico moderado en comparación con el anaeróbico presenta mayor beneficio ya que aumenta la acción de la telomerasa por el aumento de IGF-1 en células musculares y leucocitos, produciendo un mayor número de proteínas funcionales (Song et al.,2022). Se observaron mejores resultados cuanto más continuado es el ejercicio en el tiempo ya que aumentaron los niveles del BDNF, aumentando la función cognitiva en pacientes mayores y la enzima óxido nítrico sintasa, que protege la función endotelial (Semeraro et al.,2020).

- Regulación de los cambios epigenéticos.

El ejercicio físico disminuye los cambios epigenéticos debido a la reducción de los TFAM, MEF2A, CS y PDK4, al aumento de la proteína SIRT-1 que regula la desacetilación del ADN y disminuye los factores proinflamatorios como las citoquinas reguladas por las caspasas (Saul et al.,2021).

La epigenética determina cómo el ejercicio físico afecta al cuerpo humano para adaptarse al ambiente, pudiendo a llegar a producir menores o mayores cantidades de células madre o estrés oxidativo como respuesta asociada al ejercicio (Stewart, 2021).

El ejercicio físico aeróbico moderado es capaz de producir la remodelación del ADN y su protección y el anaeróbico controlado puede incrementar la función cardiovascular y disminuir la disfunción de las mitocondrias y del ADN. Sin embargo, el ejercicio intenso y de muy larga duración es perjudicial ya que acaba disminuyendo los niveles de PCG-1 α , aumentando la metilación del ADN (Sellami et al.,2021).

La hipometilación del ADN y la regulación del micro ARN permite la prevención de numerosas enfermedades asociadas al envejecimiento (Grazioli et al.,2017).

La metilación del ADN está asociada a la aparición de cáncer de colon, gástrico y mama, por lo que el ejercicio físico sería una estrategia preventiva y un tratamiento para su progresión. A nivel metabólico, este cambio produce mayor daño oxidativo y la sobrestimulación del tejido pancreático, pudiendo ser una de las razones que provocan la aparición de la diabetes tipo II y de la desregulación del metabolismo lipídico y proteico.

El aumento del microARN está ligado a la hipertensión. Los pacientes que realizaron ejercicio físico aeróbico en un periodo de tiempo prolongado lograron un control de su patología (Grazioli et al.,2017).

- Regulación de la proteostasis.

La autofagia y la apoptosis son procesos fundamentales para el mantenimiento de la homeostasis y la renovación celular (Batatinha et al.,2019). Ambos son procesos estimulados por el estrés celular (Wu et al., 2020).

La estimulación de la apoptosis en este caso está relacionada con el aumento de la inflamación y el incremento disfunción mitocondrial, pudiendo incrementar los efectos de la edad. La autofagia está asociada con el aumento de la longevidad y su desregulación lleva a la neurodegeneración (Argüelles et al., 2019).

La autofagia comienza con la activación del complejo ULK, que fosforila a los complejos Beclin-1 y PI3k, que activan a la familia de las Atg y se forma el autofagosoma (López- Otín et al.,2021).

El ejercicio físico activa a la autofagia controlada debido a que produce la fosforilación del ULK1 en la Ser317 y ambos mecanismos aumentan la AMPK, que reduce las ROS y el factor FNDC5, que se relaciona con un adecuado funcionamiento del metabolismo y disminuye las mTOR.

Otra vía por la que la actividad física aumenta la autofagia sería el incremento de la relación LC3II/LC3I que favorece la producción de Atg y la estimulación de SIRT1, que a su vez aumentan a FOXO y disminuyen los niveles de mTORC1 (Escobar et al.,2019). El incremento de esta depende de la duración del ejercicio realizado, pues en cortos periodos de tiempo, no se observa un aumento de la autofagia y de forma intensa y prolongada sería perjudicial (Ren et al.,2018).

En estudios realizados en atletas, se ha comprobado que la regulación de la autofagia produce menor senescencia, mayor cantidad de linfocitos T citotóxicos como CD4+ y CD8+, aumento de la defensa antioxidante y favorece la migración de células del SI al órgano al que se requieran.

Otros estudios realizados en pacientes con Parkinson han evidenciado que el incremento de la autofagia por medio del ejercicio físico debido a una mayor eliminación de los agregados de α -sinucleína y en pacientes con Alzheimer se obtuvo el mismo efecto en las placas amiloides, aunque su sobrestimulación produjo el efecto contrario (Mahalakshmi et al.,2020).

La regulación de la autofagia mediante la práctica de actividad física se asocia con un menor riesgo de padecer un accidente cardiovascular, con el control de las arritmias (Wu et al.2019) y de la diabetes tipo II debido al aumento de PCG-1 α .

Según las evidencias científicas la autofagia será incrementada llevando unos hábitos de vida saludable como son andar al menos 1 km al día, dormir entre 7 y 9 horas cada día, ayunos intermitentes de 16 horas cada dos semanas y beber agua, café y té sin aditivos (Min et al.,2021).

El ejercicio físico mantiene la proteostasis debido a que regula la autofagia, previniendo la pérdida de fuerza y masa muscular como en la sarcopenia (Zeng et al.,2020), las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas por la regulación de IGF-1, Akt/mTOR y Akt/ FOXO3.

Además, regula la actividad de Beclin-1 en el cerebro (Carapeto et al.,2021) y aumenta la función de los mecanismos reguladores de la proteostasis mediados por citoquinas ya que disminuye la producción de la ubiquitina ligasa Atrogin-1 que está relacionada con la producción de FOXO, produce la atrofia muscular y aumenta la función de las chaperonas ya que aumenta la transcripción de las HSP (Zeng et al.,2020).

- Factores antagonistas:

- Senescencia.

Las células senescentes son aquellas que no se eliminan por apoptosis y carecen de función, pero si presentan capacidad metabólica.

La senescencia se relaciona con la desregulación de la autofagia, el aumento del estrés oxidativo, la inflamación y disfunción del metabolismo de los lisosomas y las mitocondrias (Kritsilis et al.,2018). La senescencia produce daño en el ADN por la activación de histonas, el acúmulo de p53 y de kinasas, lo que se relaciona con el acortamiento de los telómeros (Sikora et al.,2021).

El ejercicio físico suprime la senescencia cuando esta es perjudicial aumentando las NK y otros factores supresores de la proliferación de células dañadas, regulando la apoptosis y aumentando la autofagia, lo que permite la mayor proliferación de las células madre para renovar el tejido dañado por el aumento de AMPK y de SIRT y la regulación de FOXO y IGF-1 (Park et al.,2019).

Dentro de la senescencia destaca la inmunosenescencia debida a la reducción de la inmunidad celular y hormonal, aumento de la inflamación, del estrés oxidativo y una disfunción de los anticuerpos (Sellami et al.,2018). Al igual que para la senescencia, el ejercicio físico es una buena estrategia preventiva (Sellami et al.,2019) debido a que es capaz de estimular la producción de linfocitos T así como disminuir la inflamación, pues la práctica de ejercicio aeróbico continuado provoca un mayor control de la sarcopenia y de la fragilidad ósea en pacientes ancianos (Ticinesi et al.,2019).

Se ha observado que las personas que realizan ejercicio físico presentan menor número de marcadores de la senescencia a nivel cerebral y aquellos que no la practican habitualmente, pueden disminuirlos mediante la práctica de ejercicio físico de resistencia (Chen et al ,2021).

Las células de la glía y los astrocitos son células que regulan la homeostasis del cerebro debido a que nutren, regulan al SI y controlan la plasticidad neuronal. Con el envejecimiento se observa una reducción de estas células junto con el aumento de los marcadores de la senescencia y de la inflamación (Sikora et al.,2021). La práctica de ejercicio físico habitual se relaciona con la inhibición de dichos marcadores en personas de todas las edades y en modelos animales (Chen et al.,2021).

- Regulación del metabolismo:

Para mantener la homeostasis metabólica es necesario controlar el metabolismo energético. La deficiencia de energía controla el envejecimiento mediante: la regulación del AMPK que aumenta la relación de AMP/ADP por la disminución del ATP y modula a su vez a otras; la estimulación de SIRT1 incrementa los niveles de NAD⁺, que a su vez estimula histonas y otras proteínas relacionadas con el buen funcionamiento metabólico como FOXO3 (Argüelles et al.,2019).

El músculo esquelético tiene la capacidad de movilizar gran cantidad de energía como respuesta a la locomoción mediante tres mecanismos: Anaeróbico, glicólisis anaerobia mediante la glucosa-6P y respiración aerobia mediante acetil-CoA y la beta – oxidación de ácidos grasos mediante el ciclo de Krebs y la cadena transportadora de electrones, mediante el uso de oxígeno (Severinsen et al.,2020).

Cuando realizamos ejercicio físico, disminuye el ATP, lo que desencadena un aumento de AMPK que está relacionado a su vez con el aumento de la capacidad antioxidante y de la respiración mitocondrial (Carapeto et al.,2021). Tras realizar una parada entre ejercicio y ejercicio, vuelve a aumentar el ATP y mTOR. Esto aumenta la proliferación celular del músculo y evita su atrofia. El papel de mTOR es importante tras el ejercicio, pues permite el mantenimiento de los factores beneficiosos producidos por el incremento de AMPK (Escobar et al.,2019).

Con la edad disminuyen los niveles de PCG-1 α , IGF-1 y la testosterona, la desregulación de la autofagia y mTOR. El ejercicio físico es capaz de regular el metabolismo catabólico y anabólico mediante el aumento de IGF-1 que aumenta la proteosíntesis, la regulación hormonal, la proliferación de las células madre por el aumento de la testosterona y la GH (Gomes et al.,2017).

Por tanto, el ejercicio físico influye en el metabolismo mediante:

- ✓ La disminución del estrés oxidativo.

El estrés oxidativo se relaciona con las principales enfermedades asociadas al envejecimiento: la hiperglucemia en la diabetes, las LDL en la hipercolesterolemia, la inflamación en la EPOC, la vasoconstricción en la hipertensión, la pérdida de la función cognitiva en las enfermedades neurodegenerativas y mentales, la sobreexpresión de oncogenes y la proteólisis a nivel musculoesquelético en la sarcopenia (Liguori et al.,2018).

Cuando la persona realiza ejercicio físico aeróbica o anaeróbica se evidencia un aumento de las ROS existiendo un balance entre la producción de estas y la estimulación de la defensa antioxidante. El aumento adaptativo producido (Gomes et al.,2017) permite la regulación metabólica de la glucosa y de los lípidos, aumentando la sensibilidad a la glucosa en diabéticos, así como la vasodilatación arterial, siendo protector de la salud del cerebro y cardiovascular.

- ✓ Regulación de los niveles de calcio:

Con el envejecimiento aumenta la concentración de calcio en las células, lo que implica cambios en el metabolismo mitocondrial y en la apoptosis, lo que influye en la producción de proteínas y del SI. La desregulación del calcio puede ser producida por el aumento del estrés oxidativo o viceversa y está ligada a la inmunosenescencia, por lo que el ejercicio físico regula su metabolismo al modificar estos factores (Ziegler et al.,2021).

La práctica continuada ejercicio físico en personas mayores produce un efecto anabólico en los huesos, aumentando la cantidad de PTH y la correcta utilización y absorción del calcio mediante la estimulación del ciclo de la vitamina D. La producción de PTH depende de la intensidad del ejercicio realizado, pues cuanto menor es la cantidad de energía que dispone el organismo para

el mantenimiento de sus funciones, más aumentará la VO₂max y la producción de esta hormona (Lombardi et al.,2020).

✓ El aumento de la microbiota:

A partir de los setenta años o en pacientes más jóvenes con obesidad, se observa una disminución en número y diversidad del microbioma (Ticinesi et al.,2019).

El ejercicio físico en etapas tempranas es beneficioso para la microbiota debido a que aumenta la motilidad de esta y con ello se incrementa su diversidad, mejorando la digestión y el metabolismo por el aumento de AMPK, regulando la liberación del cortisol y su actividad en el tejido adiposo y el hígado, aumenta el GLP-1, mejorando la respuesta ante la insulina y la oxidación de los lípidos (Codella et al.,2018), así como la respuesta inmune y el efecto antiinflamatorio al regular la liberación de IL-1,10 y 6 (Sohail et al.,2019).

✓ Disminución de la inflamación:

La inflamación está relacionada con la alteración de la apoptosis. La apoptosis puede ser inducida por el ejercicio físico debido al aumento de AMPK y a la disminución los niveles de mTOR, lo que permite eliminar células dañadas o senescentes y la remodelación tisular (Argüelles et al.,2019). En centenarios se da un aumento de este proceso para protegerlos de la inflamación, del estrés celular y el desarrollo de tumores mediante la estimulación de FOXO.

El incremento de las sirtuínas por la práctica de ejercicio aeróbico continuado como la natación disminuye su sobrestimulación por la desacetilación de FOXO (Lin et al.,2020), el aumento de la proteína C reactiva, regulación de TNF- α y menor producción de caspasas, no causando daños en el ADN, produciendo la pérdida de grasa y la ganancia de musculatura corporal, siendo beneficioso para patologías como la sarcopenia (Morawin et al.,2021).

La inflamación produce la pérdida de proteínas en las fibras musculares, así como el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad y la diabetes tipo II. El ejercicio físico leve como andar 150 min a la semana en personas mayores produce la disminución de la inflamación y del estrés oxidativo y el intenso es capaz de modular los marcadores de la inflamación y la respuesta hormonal (Suzuki, 2019).

La activación neuroendocrina por medio de las miocinas modifica el metabolismo para aumentar la energía producida por el organismo mediante la glicolisis anaerobia. Estos cambios se producen en el sistema nervioso simpático mediante la estimulación de las catecolaminas, que permiten la movilización del glucógeno, el cortisol y la GH, lo que favorece el catabolismo de los triglicéridos, el aumento de la glucosa y de los ácidos grasos libres (Gonzalez-Gil et al.,2020).

A su vez el ejercicio físico es protector de las enfermedades obstructivas cardiovasculares porque disminuye la sobreproducción de leucocitos y macrófagos en la inflamación, que producen la reducción de los vasos sanguíneos (Frodermann et al.,2019). Regula el balance de los marcadores pro y antiinflamatorios y disminuye la producción de COX cuando se realiza de forma continuada. Si es de forma intensa, se da el efecto contrario para poder compensar la pérdida energética (Lavin et al., 2020).

FOXO es el principal regulador del metabolismo y de la longevidad. Este se ve influido por la dieta, el microbioma y la práctica de ejercicio físico junto SIRT, NAD⁺ y AMPK, que regula el metabolismo mediante la regulación de la autofagia y la disminución de mTOR, pues este se asocia con la desregulación del metabolismo de la glucosa y la diabetes (Carapeto et al.,2021).

- Aumento de la función mitocondrial.

La disfunción mitocondrial junto al estrés oxidativo se asocia con el aumento de los agregados de α -sinucleína en el cerebro, relacionados con el Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas (Fan et al.,2020), así como con las enfermedades cardiovasculares, metabólicas, musculoesqueléticas y el cáncer.

El correcto funcionamiento de las mitocondrias se da cuando existe un equilibrio de las ROS y las RNS en el organismo. El funcionamiento adecuado de estas, es necesario para que el músculo esquelético pueda disponer de la energía necesaria para realizar la actividad física y además requiere la fragmentación de algunas mitocondrias, lo que induce a la creación de otras nuevas, siendo un factor pre estimulante de la división mitocondrial (Trewin et al.,2018).

La AMPK produce su regulación, aunque las sirtuínas presentan mayor efecto sobre la regulación de estas (Bórquez et al., 2018) ya que SIRT1 tiene el papel de impedir la síntesis proteica mitocondrial para que el ATP sea utilizado para cubrir las necesidades deportivas y SIRT3 estimula la biogénesis mitocondrial mediante la inhibición de FOXO.

Por ejemplo, el músculo cardiaco requiere de mucha energía para poder contraerse, por lo que es muy sensible a los cambios en el ATP producidos en el organismo, ya sea de forma fisiológica o patológica. El corazón primero usará el ATP de reserva y el producido por el metabolismo anaerobio, pero si el esfuerzo persiste, será necesaria la producción de energía incrementando la función mitocondrial. La fragmentación de la mitocondria producida en respuesta al ejercicio físico, a diferencia de la fragmentación patológica, no produce un aumento de la acumulación de ROS ni activa la mitofagia, sino que la aumenta la función de estas (Coronado et al.,2017).

A nivel molecular el ejercicio impide que se formen los agregados de la α - sinucleína, estimulando la dopamina y aumentando las conexiones neuronales. El ejercicio moderado está asociado con el aumento de la regeneración de los nervios debido al aumento de la hormona TH sobre los receptores dopaminérgicos y estimula su función. También aumenta algunos factores de crecimiento, sobre los que destaca el BDNF como protector de la neurodegeneración (Fan et al.,2020).

- Factores integrados:
 - Estimulación de la producción y proliferación de las células madre.

Las células madre o células satélite, que se encuentran fundamentalmente en la médula ósea, están asociadas con el crecimiento, mantenimiento y reparación de los tejidos ya que se diferencian en unas células u otras según la necesidad del organismo. El número de estas células se reduce como consecuencia del envejecimiento debido a: los daños que se producen en el ADN por la inflamación, los cambios epigenéticos, el estrés oxidativo y a la sobreexpresión de FOXO (Valenti et al.,2020).

Con la práctica de ejercicio físico aeróbico se observa un incremento de células madre en sangre y en la médula ósea, lo que produce la remodelación del tejido muscular y endotelial y la mejor circulación de la sangre en personas jóvenes y mayores. Además aumenta la neurogénesis en el hipocampo (Micheli et al.,2019).

La producción de células madre fue mayor en entrenamientos en elevada altitud. Este aumento permite un mayor rendimiento físico en las competiciones a nivel del mar (Stewart,2021).

- Aumento de la comunicación intracelular.

La comunicación de una célula con las de su alrededor influye en su comportamiento, desde su división hasta su mortalidad o metabolismo.

La comunicación yuxtacrina se produce por el contacto directo entre células. Mediante productos químicos o en forma de vesículas extracelulares se puede dar la comunicación autocrina entre dos células idénticas o paracrina si son diferentes (Mattes et al.,2018). La comunicación endocrina se produce mediante la liberación de hormonas.

La comunicación mediante vesículas se produce por exosomas, que son vesículas que contienen proteínas celulares o pequeñas porciones de ARN y ADN. El microARN que transportan es uno de los factores que se encargan de la inhibición de la síntesis proteica y celular y su producción es inducida por cambios epigenéticos como el ejercicio físico o el envejecimiento (Makarova et al.,2021).

El intercambio de información entre células favorece la reparación del tejido, pues se percibe el daño de una célula y hace que esta no prolifere (Demonbreun et al.,2017).

La liberación de IL-6 cuando practicamos ejercicio físico es una buena estrategia para prevenir y tratar la diabetes tipo II y la obesidad. Otros ejemplos serían la musculina en el control de la atrofia de los músculos y el BDNF en la neuroprotección.

El ejercicio físico es capaz de regular la fibrosis cardiaca que produce la hipertrofia de las válvulas del corazón, la hipertensión y otras enfermedades cardiacas mediante la regulación del microARN ya que producen la inhibición de las proteínas que se acumulan en este (Wang et al., 2018).

El efecto molecular del ejercicio físico sobre las enfermedades más prevalentes del envejecimiento.

La terapia actual para la mayoría de las patologías existentes consiste en el tratamiento farmacológico combinado con el no farmacológico. Tener unos hábitos de vida saludable no es solo importante para la prevención de la enfermedad, sino que ayuda a la curación de esta (Burkhardt, 2021). El ejercicio físico es una de las medidas con mayor influencia en las patologías más prevalentes en el envejecimiento.

Enfermedades metabólicas

- El síndrome metabólico.

El síndrome metabólico es una enfermedad multicomponente caracterizada por la diabetes tipo II en combinación con dos o más de estas patologías: hipertensión, hiperlipemia, hipertrigliceridemia u obesidad (Saklayen,2018).

Se relaciona con el envejecimiento prematuro (Mattson et al.,2018) y se asocia con el sedentarismo debido a la relación de este con el aumento del IMC, el riesgo cardiovascular y con el aumento de colesterol en sangre.

Se caracteriza por la disfunción del metabolismo de los adipocitos, lo que afecta a la producción de la respuesta hormonal, la energía necesaria para que el cuerpo realice su actividad y la producción de macrófagos que se relacionan con la inflamación.

La práctica habitual de ejercicio físico regula el metabolismo de los adipocitos siendo la mejor estrategia protectora junto con la reducción de la ingesta calórica en personas mayores con

diabetes, obesidad y alto riesgo cardiovascular. El ejercicio produjo un aumento de las HDL y de la VO₂max, pérdida de peso, disminución de los marcadores de la inflamación y una mayor sensibilidad a la insulina (Pedersen et al.,2019).

- Diabetes tipo II.

Se relaciona con la desregulación de FOXO1 y 6 (Lee et al.,2017) que regulan la gluconeogénesis y su sobrestimulación en las células β del páncreas produce la desensibilización de los receptores de la insulina. Se observa un incremento en la actividad de la enzima NADPH oxidasa 2 del músculo esquelético, lo que estimula la producción basal de ROS (Poblete-Aro et al.,2018).

El ejercicio físico por medio del aumento de PCG-1α, regula la producción de estas, disminuyendo la producción de FOXO1 para regular la adipogénesis y de FOXO6 para la regulación del metabolismo de la glucosa (Murtaza et al.,2017).

El ejercicio aeróbico se asocia con una mejora del metabolismo de la glucosa y el de resistencia con la regulación de patologías metabólicas.

El ejercicio físico intenso de resistencia normalmente presenta mayores beneficios en estos pacientes porque se asocia con el mejor control de la glucemia debido a que disminuye los niveles HbA1c en sangre (Nery et al.,2017).

- Diabetes tipo I

Los pacientes con diabetes tipo I presentan mayor riesgo de hipoglucemia por la práctica de ejercicio físico, aunque este es beneficioso debido a que se estimula el SI, disminuye las ROS y hay menor riesgo de inflamación. El ejercicio regula a IL-6, que estimula la liberación de insulina y glucagón a nivel del páncreas (Codella et al.,2017).

- Obesidad

El aumento de la grasa abdominal con un IMC superior a 30 es una enfermedad genética y asociada con los cambios epigenéticos de las generaciones anteriores (Saklayen, 2018) que se relaciona con el aumento de la inflamación, los cambios en la microbiota (Sohail et al.,2019) y con otras patologías como la atrofia muscular y la fibromialgia (Bjersing et al.,2017).

La obesidad se relaciona con la diabetes y mediante el ejercicio físico se logra el control de ambas patologías. El efecto del ejercicio aeróbico continuado se debe al aumento de SIRT3 (Bórquez et al.,2018) y a la regulación de IL-6 pues permite la reducción de la grasa abdominal, el colesterol y la regulación energética (Amin et al.,2021).

Enfermedades cardiovasculares

A nivel cardiovascular, el ejercicio físico permite el incremento de la VO₂máx (cantidad máxima de oxígeno tomada durante el ejercicio físico), que es el marcador principal de la función cardiorrespiratoria y uno de los más usados para medir la capacidad funcional de los pacientes (Buttar et al.,2019). Produce el aumento la circulación sanguínea, lo que permite el mejor transporte oxígeno, ATP y mioglobina por el organismo, incrementando la masa muscular esquelética y cardíaca, la función cerebral y la división, permeabilidad y funcionalidad celular.

- Hipercolesterolemia, aterosclerosis y accidente cardiovascular.

El aumento de la concentración de lípidos en sangre se relaciona con la posibilidad de padecer un accidente cardiovascular (Johnson et al.,2019) junto con el aumento de las ROS y la inflamación.

El ejercicio físico aeróbico continuado se relaciona con el aumento de las HDL y la disminución de LDL y triglicéridos en sangre al aumentar la VO₂max (Mann et al.,2014) y SIRT y NAD⁺, siendo protector de la aterosclerosis. Esto disminuye los niveles de NF-kB y regula la fase de repolarización en las arritmias.

- Fibrosis cardiaca.

La hipertrofia cardiaca es parte del proceso de remodelación tisular. Si es patológica puede producir la necrosis del tejido.

El ejercicio físico induce a cambios en el tejido cardiovascular debido al aumento de la energía requerida y a la adaptación de las células al esfuerzo, modificando su metabolismo, velocidad de contracción y la estructura de los vasos sanguíneos (Wu et al., 2019).

El ejercicio en cortos periodos de tiempo al día y a intensidad moderada es necesario para recuperar la función del miocardio tras un infarto debido a que aumenta a SIRT3 y la autofagia. Además, junto a la restricción calórica, permite la mejor biogénesis mitocondrial y la regeneración del músculo cardiaco.

- Hipertensión.

El aumento de la tensión por encima de 140/90 mmHg es un factor de riesgo para el infarto de miocardio y otras patologías.

El ejercicio físico aeróbico y anaeróbico reduce la rigidez de las arterias principales, mejorando el control de la tensión arterial (Tanaka, 2019). Es preferible la práctica de ejercicio físico donde se pueda controlar la respiración como el pilates o el yoga (Moraes-Silva et al.,2017).

Enfermedades cardiopulmonares

- EPOC.

La enfermedad obstructiva pulmonar crónica es una enfermedad inflamatoria que afecta al flujo de aire que entra a los pulmones. Es causada por factores epigenéticos como las enfermedades metabólicas, cardiovasculares y el sedentarismo.

El GDF-11 es una miocina que se libera en las fibras musculares cuando se realiza ejercicio físico y se relaciona con la disminución de la inflamación en estos pacientes (Tanaka et al.2021). Al tener los músculos debilitados, la práctica de ejercicio físico en estos debe ser progresiva y moderada (Zeng et al.,2018).

Enfermedades infecciosas

- COVID-19.

El síndrome respiratorio agudo severo causado por el coronavirus tipo II es una enfermedad infecciosa que afecta a todo el organismo.

El ejercicio físico aumenta la circulación de la sangre y las miocinas en el músculo (Filgueira et al.,2021), lo que permite la llegada de las células del SI al tejido que está dañado, además de aumentar la división de las células madre. La noradrenalina que se libera aumenta la actividad de los macrófagos, monocitos, NK y linfocitos T, así como la producción de catecolaminas que estimulan la producción de hormonas del crecimiento que aumentan el SI y disminuyen la inflamación (Sellami et al.,2018).

Enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan principalmente por la pérdida de neuronas y de la sinapsis, aunque con el paso de la edad también se observa la desmielinización de las neuronas debido a la inflamación (Kritsilis et al.,2018). Los cambios producidos son distintos según la zona del cerebro en las que se producen (Sikora et al.,2021), pero todas contribuyen a la alteración cognitiva (Mattson et al.,2018) y a la desregulación del eje hipotálamo- hipófisis.

Se ha demostrado que el ejercicio físico aumenta la atención en niños, la memoria y la capacidad funcional y cognitiva en personas de mediana edad y menor riesgo de demencia en personas mayores (Phillips, 2017). Además aumenta la producción de IGF-1 que presenta un efecto regulador a nivel hormonal, metabólico y emocional, pudiendo ser un buen tratamiento para enfermedades neuronales y adicciones (Ruegsegger et al.,2018).

- Parkinson.

En el caso del Parkinson, se observa una relación entre el aumento de la neurodegeneración y la disfunción mitocondrial junto con la acumulación de α - sinucleína formando los cuerpos de Lewy que dañan la vía dopaminérgica debido al aumento del estrés oxidativo y la inflamación. Estos agregados se producen por mutaciones en el ADN y deberían ser eliminados por la autofagia, que en estos casos está alterada por la mutación del gen Parkin y PINK1 (Mattson et al.,2018).

El ejercicio físico moderado y continuado disminuye los agregados proteicos a nivel cerebral mejorando su calidad de vida y estado de ánimo debido a su respuesta antiinflamatoria, a la mejora de la capacidad motora y menor daño a los receptores de la dopamina (Aaseth et al.2018), sobre todo en los primeros estadios de la enfermedad.

- Demencia: Alzheimer.

El Alzheimer es el tipo más común de demencia. El polimorfismo genético es una de las causas de su aparición por el marcador APO ϵ 4, pero se ha comprobado que son más determinante los cambios epigenéticos (López-Ortiz et al.,2021).

La neurodegeneración produce la formación de placas neurofibrilares por la hiperfosforilación de la proteína TAU, que estabiliza los microtúbulos (De la Rosa et al.,2020), estando relacionada con una desregulación del metabolismo.

El ejercicio físico aeróbico aumenta el ATP, regulando el metabolismo energético a nivel cerebral y aumentando el BDNF, que estimula la función cognitiva y la regeneración neuronal (Phillips, 2017), así como la sinapsis por lo que nos protege de la enfermedad y enlentece su progresión.

El ejercicio físico es capaz de reducir la formación de las placas amiloides, aunque no produce su desaparición, por lo que es importante su realización en las etapas primarias de la enfermedad (De la Rosa et al.,2020).

- Migraña.

Las migrañas son una enfermedad cíclica y neurológica caracterizada por dolor de cabeza, foto y fonofobia.

El ejercicio físico anaeróbico libera β -endorfinas, que producen la menor transmisión del dolor al inhibir al GABA, de tal manera que no se recapta la dopamina de forma rápida y se prolonga la respuesta placentera, actuando como un opioide natural (Amin et al.,2018).

- Fibromialgia.

La fibromialgia es una enfermedad reumática que cursa con fatiga y dolor. Está ligada a trastornos psicológicos como la depresión, estrés y obesidad al verse afectado el umbral de sensibilización neuronal, principalmente en mujeres (Häuser et al.,2018).

El ejercicio aeróbico de resistencia en combinación con los de coordinación disminuyen la percepción del dolor, aumentando la calidad de vida de estos pacientes. Además, se vio una disminución de la ansiedad, el estrés y la depresión (Izquierdo-Alventosa et al.,2020) por la regulación de IGF-1 y de la leptina, que controlan el peso y las emociones mediante la regulación hormonal (Bjersing et al.,2017).

Enfermedades mentales

- Ansiedad.

La ansiedad es un trastorno psicológico producido por el aumento del estrés y la desregulación del metabolismo. Se asocia con el envejecimiento ya que estos pacientes presentan disfunción de la telomerasa (Milligen et al.,2019).

Los beneficios del ejercicio sobre esta patología se deben a la regulación negativa del estrés, a el aumento de los mecanismos antiinflamatorios y a la regulación de los opioides y cannabinoides endógenos (Kandola et al.,2018).

- Depresión.

La depresión es una enfermedad producida por la desregulación del control emocional y del estrés y se asocia con la disminución de las neuronas en el hipocampo y la pérdida de sinapsis que se produce en el envejecimiento (López-Torres Hidalgo et al.,2019).

El ejercicio físico aeróbico, además de aumentar la neurogénesis y la capacidad cognitiva, mejora el estado de ánimo del paciente, aumentando el apetito y su motivación (Imboden et al.,2020).

Cáncer

El cáncer es la proliferación descontrolada de células dañadas debido a mutaciones del ADN que pueden ser producidas por la inflamación, el estrés oxidativo y la desregulación de FOXO (Lee et al.,2017), que aumenta la metástasis y la angiogénesis (Jiramongkol et al.,2020).

Al incidir sobre estos factores, el ejercicio físico es un tratamiento muy beneficioso por el aumento de la autofagia, la disminución de la inflamación producida por el aumento de TNF- α (Davizon-Castillo et al.,2019) a causa de la patología o del tratamiento con quimioterapia, por el aumento de SIRT (Bórquez et al., 2018) y la estimulación del SI (Suzuki, 2019).

La práctica de ejercicio físico, además de como preventivo y tratamiento de la enfermedad es crucial para la recuperación fisiológica y motivacional del paciente cuando termina su tratamiento farmacológico, debido a la agresividad de estos (Schwartz et al.,2017).

Enfermedades musculoesqueléticas

- Osteosarcopenia

La sarcopenia es la pérdida funcional y muscular producida fundamentalmente durante el envejecimiento (Gomes et al.,2017), debido al aumento de la inflamación, la desregulación

metabólica, la falta de ejercicio físico, etc. (Morawin et al.,2021), que reduce su movilidad y calidad de vida (Zeng et al.,2018).

La interacción entre el tejido muscular y el esquelético hace que la pérdida de musculatura produzca la fragilidad ósea y aumente el riesgo de caídas por lo que la sarcopenia se asocia a la osteopenia u osteoporosis y se conoce como osteosarcopenia y se relaciona con dependencia de estos pacientes (Santos et al.,2017).

La práctica habitual de ejercicio físico disminuye las citoquinas inflamatorias (Lavin et al.,2020), mejora el control del metabolismo (Kirwan et al.,2017) y estimula a las células madre por la regulación de la autofagia (Park et al.,2019).

Se ha comprobado el efecto positivo del ejercicio físico aeróbico de fuerza y resistencia para aumentar la densidad ósea, siendo crucial su realización lo más precozmente posible pues el desarrollo musculoesquelético en la infancia y la adolescencia influye en la prevalencia de la enfermedad (Santos et al.,2017).

Efectos perjudiciales del ejercicio físico

El ejercicio físico suele ser recomendable para la prevención y el tratamiento del envejecimiento y las enfermedades asociadas a él al producir cambios fisiológicos beneficiosos para el organismo y mejora el estado de ánimo (Gender, Meyer, 2017) como hemos comentado a lo largo del trabajo.

Sin embargo, el ejercicio físico de alta intensidad presenta efectos perjudiciales para el organismo, pudiendo llegar a producir trastornos psicológicos como la vigorexia (Lodovico et al., 2019), sobre todo en deportistas de élite. Además presentan mayor riesgo de padecer otras adicciones debido al estrés de la competición, la presión de los medios de comunicación y redes sociales y el abuso de fármacos para reducir el dolor producido por las lesiones (De Grace et al., 2017).

Los cambios fisiológicos que se producen para poder adaptarse al ejercicio y la competición (Hawley et al.,2018) serán diferentes según el tipo y la intensidad de este.

El ejercicio físico de alta intensidad produce el aumento del estrés oxidativo al aumentar el funcionamiento del metabolismo, ya que este no es compensado por la respuesta antioxidante, lo que produce daños en el ADN (Lombardo et al.2020) y otros cambios epigenéticos que se asocian con el desarrollo de tumores, lo que explicaría el desarrollo precoz de algunos síntomas del envejecimiento en algunos atletas profesionales (Spólnicka et al.,2018).

El aumento del estrés muscular al realizar ejercicio de forma excesiva se relaciona con el aumento de los marcadores de la inflamación como TNF- α (Arroyo et al.,2020), sobre todo al entrenar en ambientes con alta temperatura y humedad.

En personas mayores que practicaron ejercicio físico intenso a lo largo de su vida se observa mayor riesgo cardiovascular del esperado debido al aumento de la fibrosis en el miocardio, el desequilibrio electrolítico, la calcificación arterial y el aumento de la actividad del SN simpático (O'Keefe et al.,2020), lo que se relaciona con la menor longevidad. Esto puede aumentar el riesgo de padecer un accidente cardiovascular y el agravamiento de las arritmias (Valenti et al.,2020).

El ejercicio físico de forma excesiva puede producir trombosis por el aumento de las plaquetas y otros factores que incrementan la coagulación sanguínea y la anemia por la continua

renovación de los glóbulos rojos, pues disminuyen otras células plasmáticas junto con el daño en el hígado por el aumento de la bilirrubina y del riñón por el aumento del aclaramiento de creatinina (Lombardo et al.,2020). También el ejercicio intenso produce cambios en la homeostasis energética.

La producción de hormonas sexuales se desregula, como las hormonas tiroideas, que deben estar equilibradas debido a que el hipotiroidismo supondrá la mayor fatiga durante la práctica de actividad física y el cortisol, que desregula los ciclos circadianos y aumenta el estrés psicológico (Lombardo et al.,2020). Esto puede explicar el aumento de los ataques de migraña con la práctica de ejercicio físico, además del aumento de la concentración de lactato en sangre (Amin et al.,2018) y de ataques de esquizofrenia (Gómez-Rubio et al.,2019).

Teniendo en cuenta lo anteriormente señalado, se puede afirmar que la práctica de ejercicio físico es beneficiosa y recomendable, pero en su justa medida, pues el aumento de su duración e intensidad no es proporcional a su beneficio óptimo. El aumento excesivo de las horas de entrenamiento puede aumentar el riesgo de lesiones y derivar en la aparición de enfermedades (Gabbet et al.2016).

Por tanto, el ejercicio físico es necesario en todas las etapas de la vida y sus efectos son mayores cuanto antes se comience a practicarlo (Cartagena et al.,2021), pero debe adaptarse a las necesidades de cada momento para poder alcanzar el beneficio buscado (Wu et al.,2019) (Gabbet et al.,2016).

CONCLUSIONES

Tras la revisión bibliográfica realizada, podemos señalar que el envejecimiento es un proceso gradual y asociado al desarrollo normal del individuo. El proceso patológico asociado a este puede ser prevenido por muchas estrategias, destacando la práctica del ejercicio físico adaptado a la necesidad de cada individuo.

Las principales conclusiones a remarcar son:

- Que el ejercicio físico puede influir en el transcurso de las enfermedades, siendo un tratamiento concomitante de las principales patologías asociadas al envejecimiento debido a que es capaz de regular la homeostasis del organismo mediante el control de las principales causas y biomoléculas ligadas a la progresión de este.
- La contracción muscular aumenta la producción de AMPK, SIRT, PGC-1 α y miocinas, regulando el metabolismo energético y la producción del estrés oxidativo, la inflamación mediante la reducción de citoquinas proinflamatorias y TNF- α , la senescencia, apoptosis y autofagia mediante su acción en la producción de FOXO, mTOR y NF- κ B y la remodelación tisular y hormonal.
- El ejercicio físico combinado con otras estrategias será capaz de lograr un envejecimiento saludable en el que las personas puedan vivir el mayor número de años posible de forma plena, al incrementar su calidad de vida y estimular la capacidad física, la función cognitiva, la socialización y el estado de ánimo.

Por ende, la práctica de ejercicio físico, de forma individual o colectiva y en sus diversas modalidades, es necesaria siguiendo las recomendaciones de la OMS, pero su realización no debe ser excesiva, pues se desarrollaría el efecto contrario.

De la misma forma que se prescriben los fármacos para el tratamiento de las enfermedades, se debería incluir al menos en atención primaria la prescripción de ejercicio físico debido a los beneficios señalados y por su importancia en el desarrollo del proceso patológico.

Actualmente vivimos en un momento de cambio, también en la práctica de ejercicio físico. Estos se seguirán produciendo gracias a los nuevos estudios y tecnologías, pero las evidencias de los beneficios que produce el ejercicio permanecerán siempre vigentes.

BIBLIOGRAFÍA

Aaseth, J., Dusek, P., & Roos, P. M. (2018). Prevention of progression in Parkinson's disease. *Biometals : an international journal on the role of metal ions in biology, biochemistry, and medicine*. 2018; 31(5), 737–747.

Amaro-Gahete FJ, de-la-O A, Jurado-Fasoli L, Ruiz JR, Castillo MJ, Gutiérrez Á. Role of Exercise on S-Klotho Protein Regulation: A Systematic Review. *Current Aging Science*. 2019;11(2):100–7.

Amin MN, El-Mowafy M, Mobark A, Abass N, Elgaml A. Exercise-induced downregulation of serum interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in Egyptian handball players. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2021;28(1):724–30.

Anderson E, Durstine JL. Physical activity, exercise, and chronic diseases: A brief review. *Sports Medicine and Health Science*. 2019;1(1):3–10.

Alvarado García AM, Salazar Maya ÁM. Análisis del concepto de envejecimiento. *Gerokomos*. 2014; 25(2):57–62.

Aragonès G, Rowan S, Francisco SG, Whitcomb EA, Yang W, Perini-Villanueva G, et al. The Glyoxalase System in Age-Related Diseases: Nutritional Intervention as Anti-Ageing Strategy. *Cells*. 2021;10(8):1852

Argüelles S, Guerrero Catilla A, Cano M, Muñoz MF, Ayala A. Advantages and disadvantages of apoptosis in the aging process. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2019; 1443:20-33.

Arsenis NC, You T, Ogawa EF, Tinsley GM, Zuo L. Physical activity and telomere length: Impact of aging and potential mechanisms of action. *Oncotarget*. 2017;8(27): 45008–45019.

Arroyo E, Laudato JA, Gibson BM, Dulaney CS, Vaughan JA, Followay BN, et al. Tumor necrosis factor- α , TNF receptor, and soluble TNF receptor responses to aerobic exercise in the heat. *Cytokine: X*. 2020;2(3):100033

Azzu V, Valencak TG. Energy Metabolism and Ageing in the Mouse: A Mini-Review. *Gerontology*. 2017;63(4):327–36.

Batatinha HAP, Diniz TA, Teixeira AA, Krüger K, Rosa-Neto JC. Regulation of autophagy as a therapy for immunosenescence-driven cancer and neurodegenerative diseases: The role of exercise. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(9):14883–95.

- Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Aging, inflammation and the environment. *Experimental Gerontology*. 2018;105:10–8.
- Bermejo-Cantarero A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaino V, García-Hermoso A, TorresCostoso AI, Sánchez-López M. Association between physical activity, sedentary behavior, and fitness with health related quality of life in healthy children and adolescents. *Medicine*. 2017;96(12):e6407.
- Bianchi A, Marchetti L, Hall Z, Lemos H, Vacca M, Paish H, et al. Moderate Exercise Inhibits Age-Related Inflammation, Liver Steatosis, Senescence, and Tumorigenesis. *The Journal of Immunology*. 2021 ;206(4):904–16.
- Bjersing JL, Larsson A, Palstam A, Ernberg M, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, et al. Benefits of resistance exercise in lean women with fibromyalgia: involvement of IGF-1 and leptin. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017;18(1):106.
- Blagosklonny MV. The hyperfunction theory of aging: three common misconceptions. *Oncoscience*. 2021;8(9):103–7.
- Bórquez JC, Montes N, Díaz E. Combatiendo el metabolismo de las células cancerosas mediante la activación de SIRT3 y el ejercicio físico. *Revista médica de Chile*. 2018;146(6):762–9.
- Boyajian JL, Ghebretatios M, Schaly S, Islam P, Prakash S. Microbiome and Human Aging: Probiotic and Prebiotic Potentials in Longevity, Skin Health and Cellular Senescence. *Nutrients*. 2021;13(12):4550.
- Buttar, Karampreet & Scholar, & Saboo, Neha & Kacker, Sudhanshu. A review: Maximal oxygen uptake (VO₂ max) and its estimation methods. 2019;24-32.
- Carapeto PV, Aguayo-Mazzucato C. Effects of exercise on cellular and tissue aging. *Aging*. 2021: 13(10): 14522–14543.
- Chen X, Yi Z, Wong GT, Hasan KMdM, Kwan JS, Ma AC, et al. Is exercise a senolytic medicine? A systematic review. *Aging Cell*. 2020;20(1): e13294.
- Chen W-K, Tsai Y-L, Shibu MA, Shen C-Y, Chang-Lee SN, Chen R-J, et al. Exercise training augments Sirt1-signaling and attenuates cardiac inflammation in D-galactose induce aging rats. *Aging*. 2018;10(12):4166–74.
- Chilton W, O'Brien B, Charchar F. Telomeres, Aging and Exercise: Guilty by Association? *International Journal of Molecular Sciences*.2017;18(12):2573.
- Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetologica*. 2017;54(7):615–30.
- Contrepolis K, Wu S, Moneghetti KJ, Hornburg D, Ahadi S, Tsai M-S, et al. Molecular Choreography of Acute Exercise. *Cell*. 2020;181(5):1112-1130.
- Coronado M, Fajardo G, Nguyen K, Zhao M, Kooiker K, Jung G, et al. Physiological Mitochondrial Fragmentation Is a Normal Cardiac Adaptation to Increased Energy Demand. *Circulation Research*. 2018;122(2):282–95.
- Corpas R, Solana E, De la Rosa A, Sarroca S, Griñán-Ferré C, Oriol M, et al. Peripheral Maintenance of the Axis SIRT1-SIRT3 at Youth Level May Contribute to Brain Resilience in Middle-Aged Amateur Rugby Players. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2019;11:352.
- Cosco TD, Howse K, Brayne C. Healthy ageing, resilience and wellbeing. *Epidemiology and Psychiatric Sciences* .2017;26(6):579–83.

- Davizon-Castillo P, McMahon B, Aguila S, Bark D, Ashworth K, Allawzi A, et al. TNF- α - driven inflammation and mitochondrial dysfunction define the platelet hyperreactivity of aging. *Blood*. 2019;134(9):727–40.
- De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C, Millan F, Salvador-Pascual A, GarcíaLucerga C, et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Sport and Health Science* .2020;9(5):394–404.
- Demonbreun AR, McNally EM. Muscle cell communication in development and repair. *Current Opinion in Pharmacology*. 2017;34:7–14.
- Di Lodovico L, Poultais S, Gorwood P. Which sports are more at risk of physical exercise addiction: A systematic review. *Addictive Behaviors*. 2019;93:257–62.
- Dodig S, Čepelak I, Pavić I. Hallmarks of senescence and aging. *Biochemia medica*. 2019;29(3):483–97.
- Donizzetti AR. Ageism in an Aging Society: The Role of Knowledge, Anxiety about Aging, and Stereotypes in Young People and Adults. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.2019 ;16(8):1329.
- Drake JC, Wilson RJ, Laker RC, Guan Y, Spaulding HR, Nichenko AS, et al. Mitochondria localized AMPK responds to local energetics and contributes to exercise and energetic stress-induced mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021;118(37): e2025932118.
- Escobar KA, Cole NH, Mermier CM, VanDusseldorp TA. Autophagy and aging: Maintaining the proteome through exercise and caloric restriction. *Aging Cell*. 2018;18(1):e12876.
- Fan B, Jabeen R, Bo B, Guo C, Han M, Zhang H, et al. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*.2020:1–12.
- Feng L, Ma Y. The Effect of High-Fat Diet and Exercise Intervention on the TNF- α Level in Rat Spleen. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: 671167.
- Figueira TO, Castoldi A, Santos LER, de Amorim GJ, de Sousa Fernandes MS, Anastácio W de L do N, et al. The Relevance of a Physical Active Lifestyle and Physical Fitness on Immune Defense: Mitigating Disease Burden, With Focus on COVID-19 Consequences. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: 587146.
- Frodermann V, Rohde D, Courties G, Severe N, Schloss MJ, Amatullah H, et al. Exercise reduces inflammatory cell production and cardiovascular inflammation via instruction of hematopoietic progenitor cells. *Nature medicine*. 2019;25(11):1761–71.
- Gabbett TJ. The Training—Injury Prevention Paradox: Should athletes be training smarter and harder? *British Journal of Sports Medicine*.2016 Jan 12;50(5):273–80.
- Gems D. The hyperfunction theory: An emerging paradigm for the biology of aging. *Ageing Research Reviews*. 2022;74(2):101557.
- Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Mariano Cezar MD, Ruiz Lima AR, et al. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. 2017;8(12):20428–40.
- Gómez-Rubio P, Trapero I. The Effects of Exercise on IL-6 Levels and Cognitive Performance in Patients with Schizophrenia. *Diseases*. 2019;7(1):11

- Gonzalez-Gil AM, Elizondo-Montemayor L. The Role of Exercise in the Interplay between Myokines, Hepatokines, Osteokines, Adipokines, and Modulation of Inflammation for Energy Substrate Redistribution and Fat Mass Loss: A Review. *Nutrients*. 2020;12(6):1899.
- Grace LA, Knight CJ, Rodgers WM, Clark AM. Exploring the role of sport in the development of substance addiction. *Psychology of Sport and Exercise*. 2017;28:46–57.
- Grazioli, E., Dimauro, I., Mercatelli, N. *et al.* Physical activity in the prevention of human diseases: role of epigenetic modifications. *BMC Genomics*. 2017;18(8): 802.
- Haber C. Anti-Aging Medicine: The HistoryLife Extension and History: The Continual Search for the Fountain of Youth. *The Journals of Gerontology*.2004;59(6):B515–22
- Hägg S, Jylhävä J. Sex differences in biological aging with a focus on human studies. *eLife*. 2021;13(6);10.
- Hagman M, Fristrup B, Michelin R, Krstrup P, Asghar M. Football and team handball training postpone cellular aging in women. *Scientific Reports*. 2021;11(1): 11733.
- Harman D. The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(11):7124–8.
- Häuser, W., & Fitzcharles, M. A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2018; 20(1):53–62.
- Hawley JA, Lundby C, Cotter JD, Burke LM. Maximizing Cellular Adaptation to Endurance Exercise in Skeletal Muscle. *Cell Metabolism*. 2018;27(5):962–76.
- Imboden C, Gerber M, Beck J, Holsboer-Trachsler E, Pühse U, Hatzinger M. Aerobic exercise or stretching as add-on to inpatient treatment of depression: Similar antidepressant effects on depressive symptoms and larger effects on working memory for aerobic exercise alone. *Journal of Affective Disorders*. 2020 ;276:866–76.
- Izquierdo-Alventosa R, Inglés M, Cortés-Amador S, Gimeno-Mallench L, Chirivella-Garrido J, Kropotov J, et al. Low-Intensity Physical Exercise Improves Pain Catastrophizing and Other Psychological and Physical Aspects in Women with Fibromyalgia: A Randomized Controlled Trial. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020;17(10):3634.
- Ji N, Luan J, Hu F, Zhao Y, Lv B, Wang W, et al. Aerobic exercise-stimulated Klotho upregulation extends life span by attenuating the excess production of reactive oxygen species in the brain and kidney. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018: 16(4), 3511–3517.
- Jiramongkol Y, Lam EW-F. FOXO transcription factor family in cancer and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2020;39(3):681–709.
- Johnson AA, Stolzing A. The role of lipid metabolism in aging, lifespan regulation, and age-related disease. *Aging Cell*. 2019;18(6):e13048.
- Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Current Psychiatry Reports*. 2018;20(8):63.
- Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nature Medicine*. 2015;21(12):1406–15.
- Kaur D, Rasane P, Singh J, Kaur S, Kumar V, Mahato DK, et al. Nutritional Interventions for Elderly and Considerations for the Development of Geriatric Foods. *Current Aging Science*. 2019;12(1):15–27.
- Kirkwood TBL. Evolution of ageing. *Nature*. 1977;270(11):301–4.

- Kjøbsted R, Hingst JR, Fentz J, Foretz M, Sanz M-N, Pehmøller C, et al. AMPK in skeletal muscle function and metabolism. *The FASEB Journal*. 2018;32(4):1741–77.
- Kraemer WJ, Ratamess NA, Nindl BC. Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2017;122(3):549–58.
- Kritsilis M, V Rizou S, Koutsoudaki PN, Evangelou K, Gorgoulis VG, Papadopoulos D. Ageing, Cellular Senescence and Neurodegenerative Disease. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(10):2937.
- Kruk J, Aboul-Enein BH, Bernstein J, Gronostaj M. Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer: A Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:1–23.
- Kolios G, Moodley Y. Introduction to Stem Cells and Regenerative Medicine. *Respiration*. 2013;85(1):3–10.
- Kwon JH, Moon KM, Min K-W. Exercise-Induced Myokines can Explain the Importance of Physical Activity in the Elderly: An Overview. *Healthcare*. 2020;8(4):378.
- Lavin KM, Perkins RK, Jemiolo B, Raue U, Trappe SW, Trappe TA. Effects of aging and lifelong aerobic exercise on basal and exercise-induced inflammation. *Journal of Applied Physiology*. 2020;128(1):87–99.
- Lee S, Dong HH. FoxO integration of insulin signaling with glucose and lipid metabolism. *Journal of Endocrinology*. 2017;233(2):R67–79.
- Lightner AL, Chan T. Precision regenerative medicine. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1):39.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clinical Interventions in Aging*. 2018; 13:757–72.
- Lin J-Y, Kuo W-W, Baskaran R, Kuo C-H, Chen Y-A, Chen WS-T, et al. Swimming exercise stimulates IGF1/ PI3K/Akt and AMPK/SIRT1/PGC1 α survival signaling to suppress apoptosis and inflammation in aging hippocampus. *Aging*. 2020;12(8):6852–64.
- Lin Y-H, Chen Y-C, Tseng Y-C, Tsai S, Tseng Y-H. Physical activity and successful aging among middle-aged and older adults: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Aging*. 2020;12(9):7704–16.
- Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S. Physical Activity-Dependent Regulation of Parathyroid Hormone and Calcium-Phosphorous Metabolism. *International Journal of Molecular Sciences* 2020;21(15).
- Lombardo B, Izzo V, Terracciano D, Ranieri A, Mazzaccara C, Fimiani F, et al. Laboratory medicine: health evaluation in elite athletes. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2019;57(10):1450–73.
- López-Otín C, Kroemer G. Hallmarks of Health. *Cell*. 2021 ;184(1):33–63
- López-Ortiz S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Martín-Hernández J, Seisdedos MM, García-López O, et al. Physical Exercise and Alzheimer’s Disease: Effects on Pathophysiological Molecular Pathways of the Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(6):2897.
- López-Torres Hidalgo J. Effectiveness of physical exercise in the treatment of depression in older adults as an alternative to antidepressant drugs in primary care. *BMC Psychiatry*. 2019 Jan 14;19(1):21.

Mahalakshmi B, Maurya N, Lee S-D, Bharath Kumar V. Possible Neuroprotective Mechanisms of Physical Exercise in Neurodegeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(16):5895.

Makarova J, Turchinovich A, Shkurnikov M, Tonevitsky A. Extracellular miRNAs and Cell– Cell Communication: Problems and Prospects. *Trends in Biochemical Sciences*. 2021;46(8):640–51.

Mann S, Beedie C, Jimenez A. Differential Effects of Aerobic Exercise, Resistance Training and Combined Exercise Modalities on Cholesterol and the Lipid Profile: Review, Synthesis and Recommendations. *Sports Medicine*. 2013;44(2):211–21.

Mattes B, Scholpp S. Emerging role of contact-mediated cell communication in tissue development and diseases. *Histochemistry and Cell Biology*. 2018;150(5):431–42.

Mattson MP, Arumugam TV. Hallmarks of Brain Aging: Adaptive and Pathological Modification by Metabolic States. *Cell Metabolism*. 2018;27(6):1176–99.

Manoogian ENC, Panda S. Circadian rhythms, time-restricted feeding, and healthy aging. *Ageing Research Reviews*. 2017;39:59–67.

MEDLINEPLUS. Exercise and Physical Fitness. 2012 (en línea). Disponible en: <https://medlineplus.gov/exerciseandphysicalfitness.html>.

Micheli L, D'Andrea G, Ceccarelli M, Ferri A, Scardigli R, Tirone F. p16Ink4a Prevents the Activation of Aged Quiescent Dentate Gyrus Stem Cells by Physical Exercise. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019 ;13:10.

Min S, Masanovic B, Bu T, Matic RM, Vasiljevic I, Vukotic M, et al. The Association Between Regular Physical Exercise, Sleep Patterns, Fasting, and Autophagy for Healthy Longevity and Well-Being: A Narrative Review. *Frontiers in Psychology*. 2021;12: 803421.

Mkrtchyan GV, Abdelmohsen K, Andreux P, Bagdonaite I, Barzilai N, Brunak S, et al. ARDD 2020: from aging mechanisms to interventions. *Aging*. 2020;12(24):24484– 503.

Moraes-Silva IC, Mostarda CT, Silva-Filho AC, Irigoyen MC. Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017;1000:65–84.

Morawin B, Tylutka A, Chmielowiec J, Zembron-Lacny A. Circulating Mediators of Apoptosis and Inflammation in Aging; Physical Exercise Intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(6):3165.

Murtaza G, Khan AK, Rashid R, Muneer S, Hasan SMF, Chen J. FOXO Transcriptional Factors and Long-Term Living. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017:1– 8: 3494289.

Navas-Enamorado I, Bernier M, Brea-Calvo G, de Cabo R. Influence of anaerobic and aerobic exercise on age-related pathways in skeletal muscle. *Ageing Research Reviews*. 2017;37:39–52.

Nery C, Moraes SRAD, Novaes KA, Bezerra MA, Silveira PVDC, Lemos A. Effectiveness of resistance exercise compared to aerobic exercise without insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Brazilian Journal of Physical Therapy*. 2017;21(6):400–15.

Neves J, Sousa-Victor P. Regulation of inflammation as an anti-aging intervention. *The FEBS Journal*. 2019;287(1):43–52.

O'Keefe EL, Torres-Acosta N, O'Keefe JH, Lavie CJ. Training for Longevity: The Reverse J-Curve for Exercise. *Mo Med*. 2020;117(4):355-361.

- Panahi S, Tremblay A. Sedentariness and Health: Is Sedentary Behavior More Than Just Physical Inactivity? *Frontiers in Public Health*. 2018;6(10):258.
- Park JH, Moon JH, Kim HJ, Kong MH, Oh YH. Sedentary Lifestyle: Overview of Updated Evidence of Potential Health Risks. *Korean Journal of Family Medicine*. 2020;41(6):365–73.
- Patel H, Alkhawam H, Madanieh R, Shah N, Kosmas CE, Vittorio TJ. Aerobic vs anaerobic exercise training effects on the cardiovascular system. *World Journal of Cardiology*. 2017;9(2):134.
- Pedersen LR, Olsen RH, Anholm C, Astrup A, Eugen-Olsen J, Fenger M, et al. Effects of 1 year of exercise training versus combined exercise training and weight loss on body composition, low-grade inflammation and lipids in overweight patients with coronary artery disease: a randomized trial. *Cardiovascular Diabetology* . 2019;18(1):127.
- Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plasticity* .2017;2017:1–22.
- Picard K, St-Pierre M-K, Vecchiarelli HA, Bordeleau M, Tremblay M-È. Neuroendocrine, neuroinflammatory and pathological outcomes of chronic stress: A story of microglial remodeling. *Neurochemistry International*. 2021;145:104987.
- Poblete-Aro C, Russell-Guzmán J, Parra P, Soto-Muñoz M, Villegas-González B, Cofré-Bolados C, et al. Exercise and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Revista Medica De Chile*.2018;146(3):362–72.
- Podlutzky A. Running out of developmental program and selfish anti-aging: a new hypothesis explaining the aging process in primates. *GeroScience*. 2019;41(2):243–53.
- Posadzki P, Pieper D, Bajpai R, Makaruk H, Könsgen N, Neuhaus AL, et al. Exercise/physical activity and health outcomes: an overview of Cochrane systematic reviews. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1794.
- Powers, S. K., Deminice, R., Ozdemir, M., Yoshihara, T., Bomkamp, M. P., & Hyatt, H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or foe?. *Journal of sport and health science*.2020; 9(5): 415–425.
- Puciato D, Borysiuk Z, Rozpara M. Quality of life and physical activity in an older working-age population. *Clinical Interventions in Aging*. 2017;12:1627–34.
- Rebelo-Marques A, De Sousa Lages A, Andrade R, Ribeiro CF, Mota-Pinto A, Carrilho F, et al. Aging Hallmarks: The Benefits of Physical Exercise. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9(5): 258.
- Rijo-Ferreira F, Takahashi JS. Genomics of circadian rhythms in health and disease. *Genome Medicine*. 2019;11(1):82.
- Roberts SB, Silver RE, Das SK, Fielding RA, Gilhooly CH, Jacques PF, et al. Healthy Aging—Nutrition Matters: Start Early and Screen Often. *Advances in Nutrition*. 2021;12(4):1438–48.
- Robinson MM, Dasari S, Konopka AR, Johnson ML, Manjunatha S, Esponda RR, et al. Enhanced Protein Translation Underlies Improved Metabolic and Physical Adaptations to Different Exercise Training Modes in Young and Old Humans. *Cell Metabolism*. 2017;25(3):581–92.
- Ros M, Carrascosa JM. Current nutritional and pharmacological anti-aging interventions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2020;1866(3):165612.
- Rueggsegger GN, Booth FW. Health Benefits of Exercise. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2017;8(7):a029694.

Saghebjo M, Sadeghi-Tabas S, Saffari I, Ghane A, Dimauro I. Sex Differences in antiaging response to short- and long-term high-intensity interval exercise in rat cardiac muscle: Telomerase activity, total antioxidant/oxidant status. *Chinese Journal of Physiology*. 2019;62(6):261.

Saghiv MS, Sira DB, Goldhammer E, Sagiv M. The effects of aerobic and anaerobic exercises on circulating soluble-Klotho and IGF-I in young and elderly adults and in CAD patients. *Journal of Circulating Biomarkers*. 2017;6: 1849454417733388.

Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current Hypertension Reports*. 2018;20(2):12.

Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2019;62(2):98–103.

Sanchez A, Candau R, Bernardi H. Recent Data on Cellular Component Turnover: Focus on Adaptations to Physical Exercise. *Cells*. 2019;8(6):542.

Santos L, Elliott-Sale KJ, Sale C. Exercise and bone health across the lifespan. *Biogerontology*. 2017;18(6):931–46.

Saul D, Kosinsky RL. Epigenetics of Aging and Aging-Associated Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(1):401.

Saunders TJ, Mclsaac T, Douillette K, Gaulton N, Hunter S, Rhodes RE, et al. Sedentary behaviour and health in adults: an overview of systematic reviews. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2020 Oct;45(10):S197–217.

Schmeer, Kretz, Wengerodt, Stojiljkovic, Witte. Dissecting Aging and Senescence—Current Concepts and Open Lessons. *Cells*. 2019;8(11):1446.

Schwartz, A. L., de Heer, H. D., & Bea, J. W. Initiating Exercise Interventions to Promote Wellness in Cancer Patients and Survivors. *Oncology*. 2017; 31(10):711–717.

Sellami M, Bragazzi N, Prince MS, Denham J, Elrayess M. Regular, Intense Exercise Training as a Healthy Aging Lifestyle Strategy: Preventing DNA Damage, Telomere Shortening and Adverse DNA Methylation Changes Over a Lifetime. *Frontiers in Genetics*. 2021;12(6): 652497.

Sellami M, Bragazzi NL, Slimani M, Hayes L, Jabbour G, De Giorgio A, et al. The Effect of Exercise on Glucoregulatory Hormones: A Countermeasure to Human Aging: Insights from a Comprehensive Review of the Literature. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019;16(10):1709.

Sellami M, Gasmi M, Denham J, Hayes LD, Stratton D, Padulo J, et al. Effects of Acute and Chronic Exercise on Immunological Parameters in the Elderly Aged: Can Physical Activity Counteract the Effects of Aging? *Frontiers in Immunology*. 2018;9:2187.

Semeraro MD, Smith C, Kaiser M, Levinger I, Duque G, Gruber H-J, et al. Physical activity, a modulator of aging through effects on telomere biology. *Aging*. 2020;12(13):13803–23.

Severinsen MCK, Pedersen BK. Muscle–Organ Crosstalk: The Emerging Roles of Myokines. *Endocrine Reviews*. 2020;41(4):594–609.

Sharma R, Ramanathan A. The Aging Metabolome-Biomarkers to Hub Metabolites. *Proteomics*. 2020;20(5-6):e1800407.

- Shetty AK, Kodali M, Upadhya R, Madhu LN. Emerging Anti-Aging Strategies - Scientific Basis and Efficacy. *Aging and disease*. 2018;9(6):1165.
- Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Dudkowska M, Krzystyniak A, Mosieniak G, Wesierska M, et al. Cellular Senescence in Brain Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021;13: 646924.
- Sohail MU, Yassine HM, Sohail A, Al Thani AA. Impact of Physical Exercise on Gut Microbiome, Inflammation, and the Pathobiology of Metabolic Disorders. *The Review of Diabetic Studies*. 2019;15(1):35–48.
- Sokolov SS, Severin FF. Manipulating Cellular Energetics to Slow Aging of Tissues and Organs. *Biochemistry (Moscow)*. 2020;85(6):651–9.
- Song S, Lee E, Kim H. Does Exercise Affect Telomere Length? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina*. 2022;58(2):242.
- Spólnicka M, Pośpiech E, Adamczyk JG, Freire-Aradas A, Peplowska B, Zbieć-Piekarska R, et al. Modified aging of elite athletes revealed by analysis of epigenetic age markers. *Aging*. 2018;10(2):241–52
- Srinivas N, Rachakonda S, Kumar R. Telomeres and Telomere Length: A General Overview. *Cancers*. 2020;12(3):558.
- Stewart CE. Stem cells and regenerative medicine in sport science. *Emerging Topics in Life Sciences*. 2021;5(4):563–73.
- Suzuki K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise. *Biomolecules*. 2019 Jun 7;9(6):223.
- Tanaka H. Antiaging Effects of Aerobic Exercise on Systemic Arteries. *Hypertension*. 2019;74(2):237–43.
- Tanaka R, Koarai A, Yamada M, Fujino N, Ichikawa T, Numakura T, et al. Longitudinal Relationship Between Growth Differentiation Factor 11 and Physical Activity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2021 ;16:999–1006.
- Taormina G, Ferrante F, Vieni S, Grassi N, Russo A, Mirisola MG. Longevity: Lesson from Model Organisms. *Genes*. 2019;10(7):518.
- Ticinesi A, Nouvenne A, Cerundolo N, Catania P, Prati B, Tana C, et al. Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*. 2019;11(7):1633.
- Trewin A, Berry B, Wojtovich A. Exercise and Mitochondrial Dynamics: Keeping in Shape with ROS and AMPK. *Antioxidants*. 2018;7(1):7.
- Trubitsyn AG. The Mechanism of Programmed Aging: The Way to Create a Real Remedy for Senescence. *Current Aging Science*. 2020;13(1):31–41.
- Vafa M, Hanjani N. Protein restriction, epigenetic diet, intermittent fasting as new approaches for preventing age-associated diseases. *International Journal of Preventive Medicine*. 2018;9(1):58.
- Valenti MT, Dalle Carbonare L, Dorelli G, Mottes M. Effects of physical exercise on the prevention of stem cells senescence. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2019;16(1):33–40.

- Vargas-Mendoza N, Morales-González Á, Madrigal-Santillán EO, Madrigal-Bujaidar E, Álvarez-González I, García-Melo LF, et al. Antioxidant and Adaptative Response Mediated by Nrf2 during Physical Exercise. *Antioxidants*. 2019;8(6):196.
- Vega-Rubín-de-Celis S. The Role of Beclin 1-Dependent Autophagy in Cancer. *Biology*. 2019;22;9(1):4.
- Wang L, Yang S, Yan L, Wei H, Wang J, Yu S, et al. Hypoxia preconditioning promotes endurance exercise capacity of mice by activating skeletal muscle Nrf2. *Journal of Applied Physiology*. 2019;127(5):1267–77.
- Weismann, August. Ueber Die Dauer Des Lebens. Ein Vortrag. 18ªedición. Saarbrücken. Pp. v. 94. Jena.: 1882.
- Werner CM, Hecksteden A, Morsch A, Zundler J, Wegmann M, Kratzsch J, et al. Differential effects of endurance, interval, and resistance training on telomerase activity and telomere length in a randomized, controlled study. *European Heart Journal*. 2018;40(1):34–46.
- Wu NN, Tian H, Chen P, Wang D, Ren J, Zhang Y. Physical Exercise and Selective Autophagy: Benefit and Risk on Cardiovascular Health. *Cells* 2019;8:1436.
- Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2018; 13:2013–23.
- Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;134:111119.
- Ziegler DV, Vindrieux D, Goehrig D, Jaber S, Collin G, Griveau A, et al. Calcium channel ITPR2 and mitochondria–ER contacts promote cellular senescence and aging. *Nature Communications*. 2021;12(1):720.