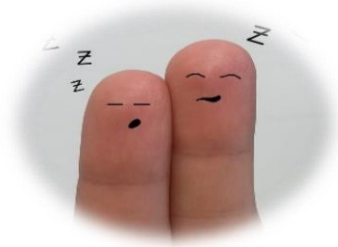


“TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS ANTIENVEJECIMIENTO”



Facultad de Farmacia

Carmen Cañizares Melero

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia



**“TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS
ANTIENVEJECIMIENTO”**

Carmen Cañizares Melero

Sevilla, 10/09/2018

Departamento de Fisiología

Sandro Argüelles Castilla

Trabajo Bibliográfico

RESUMEN

En esta revisión bibliográfica cuyo título es "*Tratamientos No Farmacológicos Antienvjecimiento*", vamos a detallar los mecanismos moleculares proenvejecimiento y antienvjecimiento, así como algunas de las terapias no farmacológicas para tratar diferentes patologías relacionadas con la edad. Los mecanismos del envejecimiento están bien encasillados en unos sellos identificativos llamados "Hallmarks", que pueden ser influenciados por factores exógenos como radiaciones de diversa índole, una dieta inapropiada, el tabaco, el alcohol, la polución ambiental, la obesidad, el estrés o las infecciones y por factores endógenos como los cambios epigenéticos (cambios en la expresión de genes), la acumulación de mutaciones (daños continuados en el tiempo sobre las células) o el acortamiento de los telómeros.

Definiremos conceptos básicos como envejecimiento, nombraremos ventajas del tratamiento no farmacológico sobre el farmacológico y describiremos, dentro de los tratamientos no farmacológicos, las terapias mediante las cuales podremos revertir, prevenir o prolongar en el tiempo, procesos que aceleran el envejecimiento celular. Como veremos, las terapias no farmacológicas antienvjecimiento tales como la restricción calórica, la actividad física, el entrenamiento cognitivo y otras, presentan diferentes beneficios y la práctica de ellas está cada día más demandada tanto por expertos y facultativos como por los que no lo son.

Hay que tener en cuenta que serán hábitos y conductas que formarán parte de nuestra vida diaria y con las cuales conviviremos para siempre, las catalogaremos como "rutinas". No obstante, el envejecimiento es un proceso inevitable y continuo y además diferente en cada organismo, pero podemos afrontarlo de una manera más saludable.

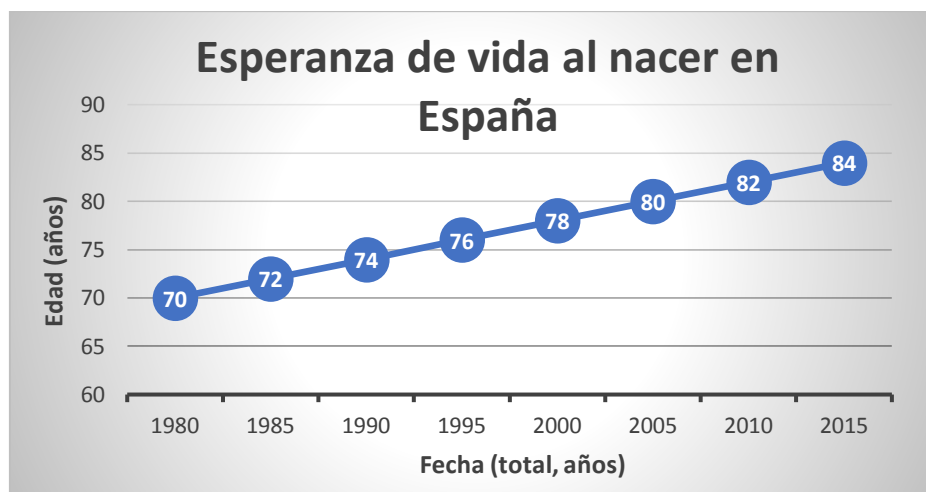
PALABRAS CLAVE: Envejecimiento, antienvjecimiento, restricción calórica, actividad física, entrenamiento cognitivo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	4
3. METODOLOGÍA	5
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	5
4.1 Mecanismos moleculares proenvejecimiento y antienvjecimiento.....	6
4.2 Terapias no farmacológicas para el control del envejecimiento.....	11
4.2.1 Restricción calórica.....	11
4.2.2 Actividad o ejercicio físico.....	15
4.2.3 Entrenamientos cognitivos o cerebrales.....	17
4.2.4 Otras (Musicoterapia, terapia del sueño, relajación y relaciones sociales).....	20
5. CONCLUSIÓN	28
6. REFERENCIAS	29

1. INTRODUCCIÓN

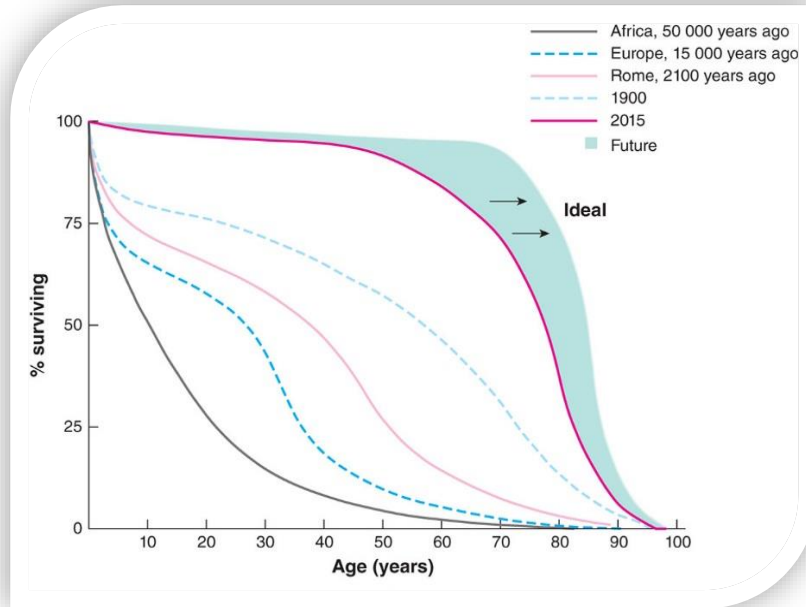
El envejecimiento es el declive inevitable y dependiente del tiempo en el que las funciones fisiológicas del organismo empiezan a deteriorarse llegando finalmente a su muerte. El deterioro fisiológico es el principal factor de riesgo de la aparición de numerosas enfermedades crónicas que están relacionadas con la edad, como son: enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer, Parkinson, Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas (Aunan et al., 2016; López-Otín et al., 2013), cuya incidencia irá aumentando debido a que, como se observa en la gráfica 1, la expectativa de vida en España también está creciendo.



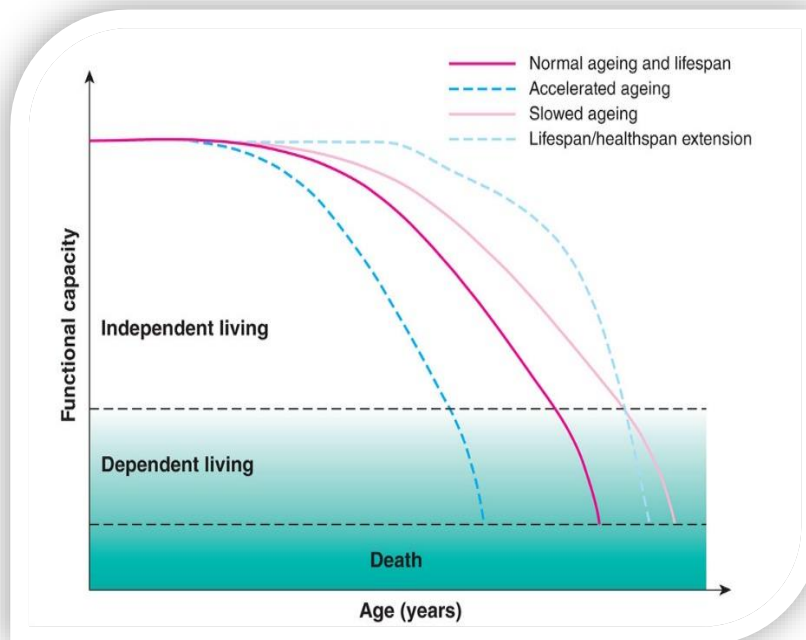
Gráfica 1. Esperanza de vida al nacer en España, modificada de (Abellán García et al., 2017). Como vemos en la gráfica, la expectativa de vida media de la población española ha ido aumentando con el paso de los años.

Es muy importante llevar a cabo el estudio de la evolución del envejecimiento y su entendimiento para poder actuar sobre patologías crónicas, como las ya mencionadas, que son de gran prevalencia en España. La acumulación de daños que deterioran las células según pasan los años, nos muestra nuestra edad biológica (Gladyshev, 2016). El envejecimiento comienza desde que nacemos y es un proceso continuado en el tiempo dependiente de los cambios moleculares y biológicos del organismo. Algunos cambios en el medio ambiente, en la alimentación y la práctica de ejercicio físico, entre otras actividades, hacen que la previsión para el futuro sea el aumento de supervivencia a medida que cumplimos años. Podemos ver claramente en la gráfica 2, el aumento en la supervivencia de los individuos hasta que se alcanzan aproximadamente los cien años de vida. Hay que subrayar que no vivimos eternamente, pero el tiempo que lo hacemos tiende a ser mayor y mejor. La capacidad funcional

del ser humano cuando somos independientes física, económica y psicológicamente (gráfica 3), también va en ascenso a lo largo del tiempo (Aunan et al., 2016).



Gráfica 2. Porcentaje de supervivencia con el paso de los años. Clara tendencia en el futuro a un aumento de la supervivencia de la población a lo largo del tiempo (Aunan et al., 2016).



Gráfica 3. Capacidad funcional del ser humano a través de los años. Un estilo de vida saludable aumenta el período de vida independiente del ser humano (Aunan et al., 2016).

Para controlar el envejecimiento tenemos que conocer los procesos moleculares que lo generan, esto es esencial por su repercusión en clínica. Así, podremos revertir, prevenir y enlentecer por diferentes caminos, el desarrollo de enfermedades crónicas a las que hemos hecho referencia anteriormente. Se conseguirá mejorar la calidad de vida del ser humano.

El envejecimiento se caracteriza por unos sellos identificativos, nueve concretamente (*ver después*), y se pueden agrupar según Aunan, J.R. y colaboradores en tres grandes bloques, según su origen (Aunan et al., 2016):

- i. **BLOQUE 1: ENVEJECIMIENTO DEBIDO A DAÑOS EN FUNCIONES CELULARES.** Se incluyen en este bloque la inestabilidad genómica, desgaste de la telomerasa, cambios epigenéticos y la pérdida de proteostasis (de la homeostasis o mantenimiento de las proteínas).
- ii. **BLOQUE 2: ENVEJECIMIENTO DEBIDO A RESPUESTAS ANTAGÓNICAS AL DAÑO CELULAR.** En este bloque se encuentran la falta de regulación de la detección de nutrientes, la disfuncionalidad de las mitocondrias y la senescencia celular (proceso que se inicia como respuesta al daño celular producido y que se asocia a procesos de supresión de tumores y reparación de tejidos). Dependen de la intensidad del daño: A niveles bajos pueden causar algún efecto beneficioso, pero a niveles altos, los daños son perjudiciales.
- iii. **BLOQUE 3: ENVEJECIMIENTO DEBIDO AL FALLO EN LAS COMUNICACIONES INTERCELULARES, ALTERACIÓN EN EL FENOTIPO Y PÉRDIDA DE LA FUNCIONALIDAD DE ÓRGANOS.** En este último bloque se incluye el agotamiento de las células madre y fallo en las comunicaciones intercelulares. Éstos surgen ante la acumulación de daños de los dos sellos anteriores que no se han podido reparar por mecanismos tisulares homeostáticos.

Para tratar el envejecimiento se pueden emplear tratamientos farmacológicos como la Ripamicina, Resveratrol, Metformina y Espermidina que se ha visto que actúan, sobre todo, mejorando la disfunción mitocondrial, frenando la pérdida de proteostasis y regulando la autofagia y la detección de nutrientes (De Cabo et al., 2015) o tratamientos no farmacológicos. En el tratamiento no farmacológico se pretende establecer una serie de disciplinas durante un período prolongado de nuestra vida, rutinas, que nos pueden proporcionar un aumento en la longevidad y edad biológica (*ver más adelante*).

Las principales ventajas del tratamiento no farmacológico son: La ausencia de las RAM (reacciones adversas de los medicamentos), que son de fácil acceso para todo el mundo y que no suponen un gran gasto económico.

En este trabajo se darán a conocer los aspectos más relevantes de los mecanismos proenvejecimiento y antienvjecimiento, así como los principales tratamientos no farmacológicos para su control que han mostrado efectividad.

Algunas de las terapias no farmacológicas que han mostrado efectividad en el control del envejecimiento y en las que nos vamos a centrar en esta revisión son:

- i. **LA RESTRICCIÓN CALÓRICA**: Conocida por sus efectos beneficiosos en el organismo que promueven un estilo de vida saludable.
- ii. **LA ACTIVIDAD FÍSICA**: Que, como veremos, produce una gran mejora física y mental en el organismo minimizando el deterioro generado por el envejecimiento.
- iii. **EL ENTRENAMIENTO CEREBRAL O COGNITIVO**: Intervenciones que mejoran la actuación de los adultos y mejoran su estado y habilidades cognitivas.
- iv. **OTRAS**: Como la musicoterapia, que se ha visto que mejoran las capacidades cognitivas, emocionales y conductuales, la terapia del sueño, la terapia de la relajación y las relaciones sociales.

2. OBJETIVOS

General

- Dar a conocer evidencias del efecto beneficioso de los tratamientos no farmacológicos antienvjecimiento para mejorar la longevidad.

Específicos

- Describir algunos mecanismos moleculares del envejecimiento: Mecanismos proenvejecimiento y antienvjecimiento.
- Explicar con detalle las principales terapias no farmacológicas del envejecimiento: Restricción calórica, ejercicio físico, entrenamiento cognitivo o cerebral y otras como la musicoterapia, el sueño o las relaciones sociales.

3. METODOLOGÍA

La estrategia de búsqueda empleada ha sido la selección de artículos recientes (del 2005 al 2018). Las fuentes consultadas han sido artículos originales, revisiones bibliográficas, páginas web, libros y publicaciones en revistas científicas y periódicos digitales.

Las bases de datos empleadas proceden de internet y son: Google académico, Pubmed/Medline y ScienceDirect.

Los descriptores empleados fueron: "Aging", "Antiaging", "Life Expectancy In Spain", "Hallmarks", "No Pharmacological AND Pharmacological Therapies Antiaging", "Molecular Mechanisms Pro-Aging AND Anti-Aging", "Caloric Restriction", "Alternative Fasting Diet", "Intermittent Fasting Diet", "48 Hrs. Fast Once OR Twice Diet", "Exercise AND Physical Activity Anti-Aging", "Anti-Aging Cognitive Mechanisms", "Cognitive Training Aging", "Benefits Training Cognitive", "Music Therapy", "Musical Therapy Aging", "Sleep Therapy Aging", "Sleep AND Aging", "Relaxation Therapies Aging" "Relaxation AND Aging", "Meditation Training", "Social Relationships", "Benefits Social Relationships Aging".

Se han tenido en cuenta fuentes bibliográficas tanto en inglés como en español.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez visto en la introducción, que el envejecimiento es un proceso universal e inevitable del ser humano, en el cual acumulamos daños en nuestro genoma, en esta parte de la revisión vamos a ver algunos mecanismos proenvejecimiento y antienviejecimiento, así como el control de ellos mediante algunas terapias no farmacológicas.

El envejecimiento, hoy día, está captando la atención de numerosos investigadores, los cuales buscan entender los mecanismos moleculares responsables de la acumulación del daño celular.

4.1_MECANISMOS MOLECULARES PROENVEJECIMIENTO Y ANTIENVEJECIMIENTO.

MECANISMOS PROENVEJECIMIENTO

Los mecanismos proenvejecimiento se pueden dividir en tres grandes bloques, dentro de los cuales se encuentran clasificados los “Hallmarks” del envejecimiento (figura 2).

Antes, vamos a nombrar algunas de las alteraciones que se producen en cada uno de los bloques. Todas estas alteraciones, entre otras, son factores intrínsecos del organismo que provocan alteraciones en el ADN, pero el cuerpo humano también acumula daños debido a factores externos como pueden ser las radiaciones solares o de otra índole, la polución, el tabaco o la alimentación, entre otros (Aunan et al., 2016).

BLOQUE 1: CAUSANTE DEL DAÑO CELULAR. Se produce acumulación de daños en los sistemas celulares intrínsecos o extrínsecos que pueden dar lugar a alteraciones metabólicas y genómicas (Ermolaeva et al., 2018) y la no regulación de dichas alteraciones en la estructura del genoma humano, se está viendo que, es lo que causa, en gran medida, la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento (Brunet and Berger, 2014).

BLOQUE 2: RESPONDE AL DAÑO CELULAR. Aparece la actuación de diferentes compuestos que, a pequeña escala, provocan efectos beneficiosos, contrarrestando los daños celulares que se generan con el envejecimiento, pero que al acumularse pueden causar deterioros importantes en el organismo (López-Otín et al., 2016).

BLOQUE 3: PROVOCA ALTERACIÓN EN EL GENOMA. Fallos que surgen cuando los mecanismos homeostáticos no pueden sopesar el daño celular acumulado (López-Otín et al., 2016).

Conociendo ya las alteraciones se producen en cada bloque, se clasifican los “Hallmarks” del envejecimiento de la siguiente manera (figura 2):

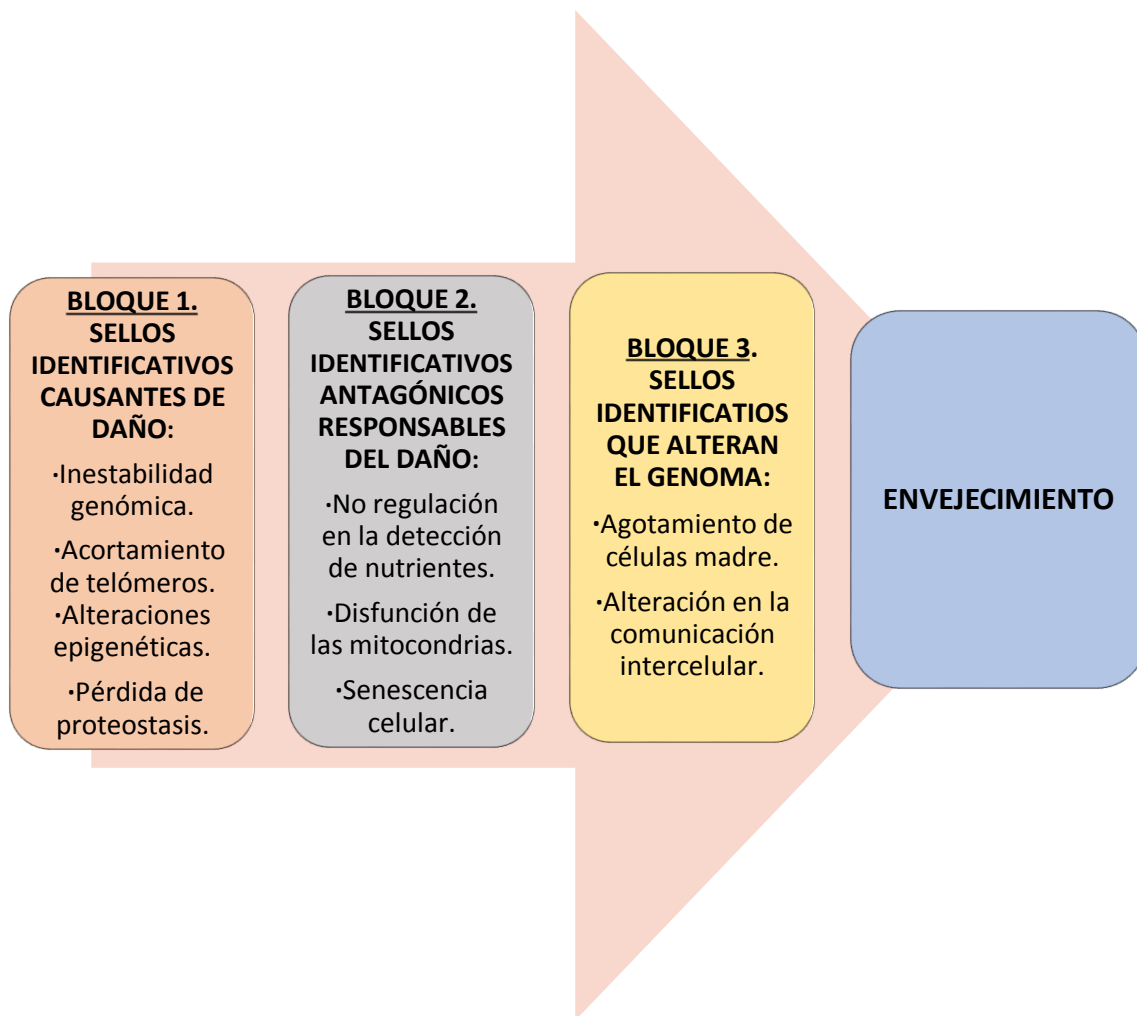


Figura 2. “Hallmarks” o sellos identificativos del envejecimiento, modificada de (Aunan et al., 2016). En esta figura se indican las distintas formas que tienen las células de deteriorarse con el tiempo.

En gran parte de las enfermedades relacionadas con la edad coexisten diferentes “Hallmarks” del envejecimiento pertenecientes a distintos bloques, (tabla 1).

ENFERMEDAD	BLOQUE	REFERENCIAS
Alzheimer	1, 2 y 3	(Rojas-Gutierrez et al., 2017; Walker, 2018)
Parkinson	1, 2 y 3	(Anandhan et al., 2017; Antony et al., 2013; Zilocchi et al., 2018)
Cáncer	1 y 2	(Franceschi and Campisi, 2014; Ryan and Faupel-Badger, 2016)
Diabetes	1 y 2	(Gómez-Serrano et al., 2017; Sawada and Arany, 2017)

Tabla 1. Sellos identificativos del envejecimiento que de igual forma son característicos y comunes de algunas enfermedades.

Los mecanismos moleculares proenvejecimiento como, la inestabilidad genómica, acortamiento o desgaste telomérico, pérdida de la proteostasis, alteraciones epigenéticas, desregularización de nutrientes, disfunción mitocondrial, senescencia celular, agotamiento de células madre y alteración de la comunicación intercelular, (figura 3) que veremos a continuación, inducen o provocan una cadena de procesos dañinos que llevan a cabo el envejecimiento celular por un almacenamiento continuo de ellos a nivel molecular.

INESTABILIDAD GENÓMICA

Lesiones en los cromosomas y mecanismos de reparación celular (López-Otín et al., 2013).

- Relacionada con la carcinogénesis, enfermedades neurodegenerativas y síndromes como el de Werner y Bloom.
- Se producen mutaciones en cromosomas, activación de genes implicados en enfermedades y se silencian los genes supresores de tumores (Aunan et al., 2016) .

DESGASTE TELOMÉRICO

Producido por una disminución de las divisiones de las células antes de entrar en senescencia (Aunan et al., 2016).

- Telómeros: regiones de los cromosomas muy sensibles al deterioro por la edad. Su función: Impedir la degradación del DNA.
- Síndromes prematuros asociados a la edad son debidos al acortamiento telomérico (Aunan et al., 2016).

PÉRDIDA DE LA PROTEOSTASIS

El estrés endógeno o exógeno tiende a desdoblarse proteínas que si se acumulan pueden producir toxicidad (Ott et al., 2018).

- Enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson están asociadas a mal plegado de las proteínas (López-Otín et al., 2013).
- La proteostasis: Las células se deshacen de las proteínas mal plegadas y de la degradación correcta del proteosoma (Aunan et al., 2016; Labbadia and Morimoto, 2015).

<p>ALTERACIONES EPIGENÉTICAS</p> <p>Debidas al paso del tiempo, exposición a sustancias químicas o la dieta, entre otras (Aunan et al., 2016).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se producen en interior del cuerpo humano cambios en el DNA, disminuyendo la síntesis de histonas y de proteínas asociadas con la correcta formación de los cromosomas. Su inestabilidad nos conduce al envejecimiento (Aunan et al., 2016).
<p>DESREGULARIZACIÓN DE LA DETECCIÓN DE NUTRIENTES</p> <p>Alteraciones metabólicas: ↑ moléculas proenvejecimiento y ↓ las anti-envejecimiento (López-Otín et al., 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Favorecen el envejecimiento: GH, IGF-1, PI3K, Akt y mTOR y disminuyen el envejecimiento: PTEN (supresor tumoral), FOXO (reguladora de expresión de genes pro-longevos), AMPK (ayuda al balance energético de las células), Sirt1 (contribuye a la regulación celular) y PGC-1alfa (reguladora del metabolismo energético) (López-Otín et al., 2013).
<p>DISFUNCIÓN MITOCONDRIAL</p> <p>Provocada por daños en el ADN y mutaciones celulares (López-Otín et al., 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Conllevan: Déficit bioenergético, aumento de la inflamación y apoptosis (López-Otín et al., 2013). • Aumenta el ERO y decaen genes que regulan la autofagia (Gómez-Serrano et al., 2017). • Combinación de estos procesos: Aparición de patologías asociadas a la edad (Green et al., 2011).
<p>SENESCENCIA CELULAR</p> <p>Células dañadas dejan de crecer (Ott et al., 2018).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En organismos jóvenes, da respuesta a daños esporádicos. Vital en supresión de células cancerosas. Repara tejidos e inflamación. • En organismos viejos, el daño celular continuo, acumula efectos nocivos (Ott et al., 2018), aumenta la inflamación celular (Lidzbarsky et al., 2018) y se agotan células madre (López-Otín et al., 2013).
<p>AGOTAMIENTO DE CÉLULAS MADRE</p> <p>Por la no regeneración de tejidos en células madre de adultos (López-Otín et al., 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La falta de células madre de distinta índole (hematopoyéticas, satélites, epiteliales...), provocan distintas disfunciones en el organismo que provocan envejecimiento celular (López-Otín et al., 2013).
<p>ALTERACIONES EN LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR</p> <p>Por cambios en funciones de las células (López-Otín et al., 2013).</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Provocan una variedad importante de procesos que contribuyen al envejecimiento: Disfunción neuroendocrina, inflamación celular, que puede ser crónica, envejecimiento inmunológico y falta de intervención de procesos en reparación celular (López-Otín et al., 2013).

Figura 3. Mecanismos proenvejecimiento. Modificada de (Aunan et al., 2016). Daños que los mecanismos proenvejecimiento causan en el organismo (Aunan et al., 2016; Gómez-Serrano et al., 2017; Green et al., 2011; Labbadia and Morimoto, 2015; Lidzbarsky et al., 2018; López-Otín et al., 2013; Ott et al., 2018).

MECANISMOS MOLECULARES ANTIENVEJECIMIENTO

Los mecanismos moleculares antienvjecimiento tales como la eliminación de células dañadas, reactivación de los telómeros, recuperación de la proteostasis, regularización de nutrientes, fármacos epigenéticos, mitohormesis y mitofagia, retirada de la senescencia celular, terapias basadas en células madre y la activación intercelular: fármacos antiinflamatorios y factores sanguíneos antienvjecimiento, (figura 4), estimulan procesos de supervivencia a través del control y disminución de los mecanismos proenvjecimiento.



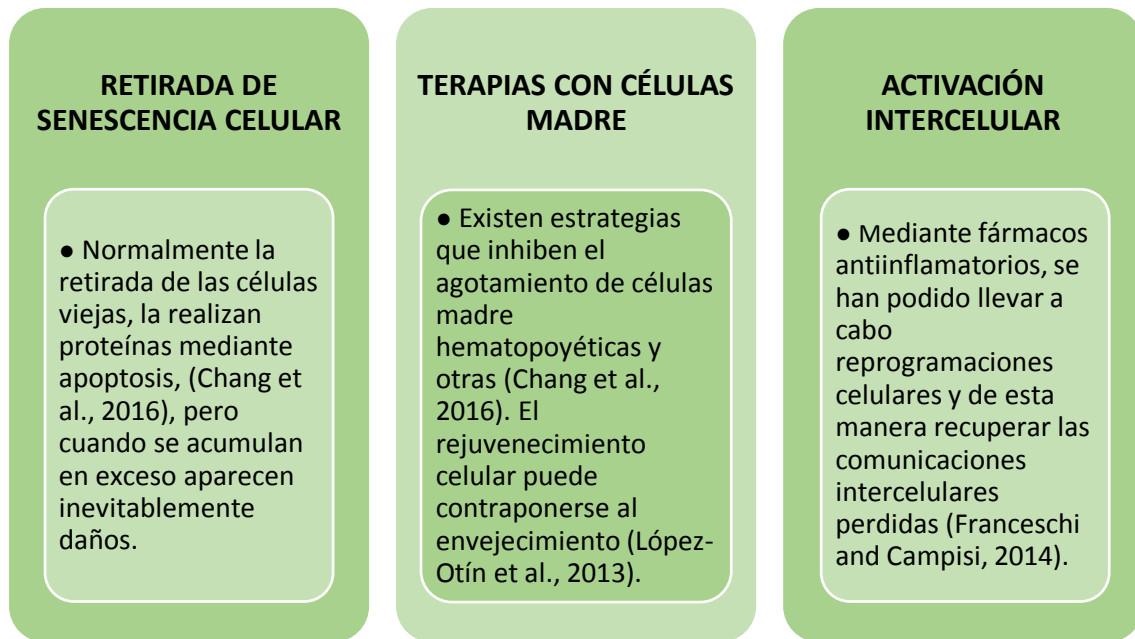


Figura 4. Mecanismos anti-envejecimiento. *Modificada de (Aunan et al., 2016). Caminos por los que se actúa contra el envejecimiento celular (Aunan et al., 2016; Booth and Brunet, 2016; Chang et al., 2016; Ehninger et al., 2014; Franceschi and Campisi, 2014; Kaerberlein, 2014; López-Otín et al., 2013; Roncero-Ramos et al., 2018; Yun and Finkel, 2014).*

4.2 TERAPIAS NO FARMACOLÓGICAS PARA EL CONTROL DEL ENVEJECIMIENTO.

Dentro de los “*Tratamientos No Farmacológicos Anti-envejecimiento*”, las terapias más comunes que han mostrado evidencias de ser efectivas para su control son: La restricción calórica, El ejercicio o actividad física y El entrenamientos cerebral o cognitivo. Otras terapias como la música, técnicas de relajación (por ejemplo, el spa), las relaciones sociales y el sueño también pueden tener efecto beneficioso sobre el envejecimiento.

4.2.1 RESTRICCIÓN CALÓRICA

La intervención de la dieta podría llegar a ser, y se está comprobando, una manera muy eficaz de mejorar y aumentar la calidad de vida de las personas (Marti-Nicolovius and Arevalo-Garcia, 2018). Hoy día, gracias a la multitud de estudios que existen sobre el envejecimiento en roedores, monos, organismos unicelulares, invertebrados y humanos, se han dado evidencias del valor tan importante que tiene la restricción calórica sobre los procesos biológicos anti-envejecimiento. Es capaz de modular los mecanismos proenvejecimiento anteriormente

descritos, dando lugar a multitud de beneficios relacionados con la aparición de enfermedades, como pueden ser: La prevención de la diabetes que surge con la edad, la protección del colon, de enfermedades cardiovasculares y de la artritis, la disminución de la incidencia del cáncer y su desarrollo o el mantenimiento de la capacidad cognitiva (Balasubramanian et al., 2017; Fontana and Partridge, 2015).

El alto valor de la dieta en el envejecimiento ha sido reforzado por muchos estudios, entre ellos dos: CALERIE y “Caloric restriction in Biosphere2” (Ros Pérez, 2015) que parecen relacionar la restricción calórica (RC) y la longevidad con el tipo de alimentación (López-Lluch and Navas, 2016).

Existe una relación lineal inversamente proporcional entre calidad de vida y cantidad de calorías consumidas, una malnutrición o exceso de calorías ingeridas a lo largo de los años afecta en la supervivencia del ser humano, por eso la CR es clave para la regulación del metabolismo (Balasubramanian et al., 2017). La RC, parece ser que, actúa regulando el metabolismo celular (disminuyendo el estrés oxidativo que sufren las células), reparando daños celulares (actuando en procesos antiinflamatorios), en la autofagia celular y en la proteostasis (López-Lluch and Navas, 2016). La RC promueve el óptimo funcionamiento de una serie de rutas sensibles a nutrientes (figura 5) como las Sirtuinas, AMPK, FOXO o PGC-1 que mejoran la longevidad y disminuyen el envejecimiento de los individuos y de otras rutas que tienen la función opuesta, como la insulina, IGF o mTOR entre otros (Ros Pérez, 2015).

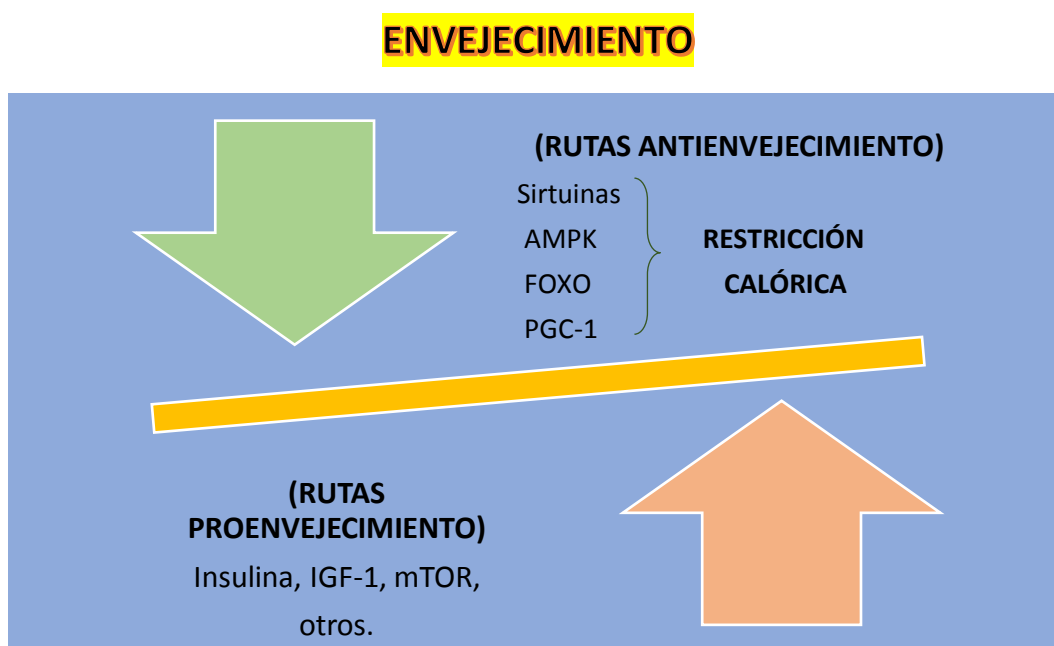


Figura 5. Nutrientes que estimulan e inhiben el envejecimiento. IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo1, **mTOR:** proteínas diana de la Ripamicina en células de mamíferos, **AMPK:**

proteína cinasa activada por AMP, FOXO: proteínas subgrupo de la familia Forkhead de factores de transcripción, PGC-1: proteína coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas.

La RC consiste en la reducción de la ingesta energética sin llegar a la malnutrición en la que no intervienen fármacos ni modificaciones genéticas y genera, entre otros, dos beneficios muy importantes en el organismo (López-Lluch and Navas, 2016; Ros Pérez, 2015):

- Regula la función mitocondrial: Se inhibe IGF-1 y TOR y se activa el AMPK y Sirtuina (López-Lluch and Navas, 2016). IGF-1 y mTOR son rutas que hacen que aumenten la proliferación de células dañadas y sanas y la síntesis de proteínas, son moléculas proenvejecimiento. AMPK es un regulador que ayuda al balance energético de las células activándose cuando los niveles energéticos (ATP) son bajos. Las Sirtuinas, al igual que el AMPK, se ha visto que se activa como respuesta a una disminución de nutrientes que activan a otras rutas que va a favorecer la longevidad. Protegen a las células del síndrome metabólico provocado por una dieta con exceso de grasas (Verdin, 2015).
- Reduce el daño celular que produce el estrés oxidativo: Se activan sistemas antioxidantes y se regula la peroxidación que altera las membranas de las células. Estos procesos modulan la actividad de FOXO y PGC-1 (López-Lluch and Navas, 2016). FOXO y PGC-1 protegen a las células de la oxidación por radicales libres (Gems and Partridge, 2013), promueven la expresión de genes y rutas antioxidantes. FOXO regula la autofagia celular. Si existe un cúmulo de daño celular, se estimula la autofagia (Madeo et al., 2014). Ambas son proteínas anti envejecimiento.

La RC también se ha visto que presenta efectos protectores del cerebro a nivel vascular. La protección cerebrovascular es de vital importancia ya que puede verse afectada por el estrés oxidativo y procesos que promueven la neuroinflamación generando envejecimiento celular y enfermedades relacionadas (Csiszar et al., 2014). Es conocido desde hace muchos años que, en animales experimentales, la CR aumenta la longevidad. Esta terapia disminuye la obesidad, algunas enfermedades metabólicas, la génesis de tumores y el envejecimiento cerebral que aminora los déficits de memoria asociados a la vejez (Marti-Nicolovius and Arevalo-Garcia, 2018).

Los distintos tipos de RC llevados a cabo en estudios con animales experimentales y en humanos, como los habitantes de Okinawa, han demostrado una mejora en su estado de salud (Willcox and Willcox, 2013), pero no son los únicos. Estudios llevados a cabo en Italia, basados

en la Dieta Mediterránea, también han mostrado dicha mejora (Bendinelli et al., 2018; Castiglione et al., 2018).

Destacamos dos tipos de RC que están en auge hoy día:

- i. **RC BASADA EN EL NÚMERO DE AYUNOS:** Días en los que se suprime la ingesta de alimentos.
 - **RC MODERADA:** Día de ayuno altero en la dieta (Harris et al., 2018; Hoddy et al., 2015).
 - **RC PROLONGADA:** Ayuno intermitente en la dieta, dentro del cual uno de los más conocidos es el ayuno de los **días alternos**, en el que se estipulan unos días en los que se deja de comer o se reduce de forma brusca la ingesta de alimentos. Dentro de este tipos de ayuno destacamos el llamado **“5:2”**; sería el más efectivo a largo plazo, recomendado y saludable (Catterson et al., 2018; Gabel et al., 2018; Larrick and Mendelsohn, 2018). Actualmente se están realizando estudios piloto sobre un nuevo modelo de ayuno, el llamado **“16:8”**, parece ser, con efectos beneficiosos para el organismo como puede ser la disminución de la presión arterial o la disminución considerable del peso corporal sin tener que contar calorías, entre otros. En este tipo de restricción calórica, llamada **por horas**, el cese de la ingesta de alimentos se llevaría a cabo durante ciertas horas del día. En concreto se podría comer de todo durante 8 horas al día (de 10 a 18h) y nos mantendríamos en ayuno, sólo pudiendo beber agua, durante las 16 horas siguientes (de 18h a 10 de la mañana siguiente) (Gabel et al., 2018).
 - **RC RÁPIDA:** Ayuno de 48 horas una o dos veces al mes (De Cabo et al., 2015).
- ii. **RC BASADA EN LA DISMINUCIÓN DE LAS CALORÍAS EN LA DIETA DIARIA:** Reducción, en un porcentaje concreto, de calorías ingeridas al día.
 - En humanos se han llevado a cabo estudios de RC llamados estudios CALERIE: evaluación integral de los efectos a largo plazo de la reducción de la ingesta energética (Das et al., 2017). Estos tienen lugar en dos fases. La primera de duración entre 6 y 12 meses con una restricción del **20 al 30%** de calorías en personas con sobrepeso que dieron lugar a efectos metabólicos beneficiosos y la segunda de duración hasta 2 años con una restricción del **25%** de calorías en personas delgadas en la que se comprueba una disminución del gasto energético diario y sostenido durante la restricción y se mantiene hasta un año después (Balasubramanian et al., 2017; Racette et al., 2012).

- Recientemente se ha visto en humanos que una RC del **15%** puede reducir la mortalidad ya que disminuye el IGF-1, la insulina y factores de crecimiento que, como hemos visto anteriormente, estimulan el envejecimiento (De Cabo et al., 2015). También se ha comprobado que una reducción en la ingesta de ciertos nutrientes, como los aminoácidos específicos ramificados (leucina, isoleucina y valina), que promueven las rutas proenvejecimiento (mTOR), mejoran la salud durante el envejecimiento. Se podrían elaborar dietas de este tipo, más fáciles de seguir y mantener en el tiempo que las dietas hipocalóricas (Partridge, 2014).

4.2.2 ACTIVIDAD FÍSICA

El envejecimiento, como ya hemos mencionado, en muchas ocasiones, viene acelerado por un aumento de sustancias proinflamatorias (citoquinas como IL-1 o factor de necrosis tumoral TNF-alfa, entre otras) que provocan una precoz desregularización de las funciones cerebrales. Esta desregularización junto con otros factores estimulantes como el estrés o la ansiedad representan un papel protagonista en ciertas actividades celulares que provocarán enfermedades neurodegenerativas y cognitivas. El ejercicio físico, según Henrique y colaboradores, va a controlar estos factores estimulantes, de manera que va ser una herramienta muy útil en estudios de procesos antiinflamatorios y sus consecuencias. El ejercicio físico provocará distintas respuestas según el tipo (*que veremos más tarde*) que se practique (Henrique et al., 2018).

El ejercicio físico, se ha comprobado que, es capaz de prevenir diferentes atrofiaciones en el organismo y tiene efectos beneficiosos anti-envejecimiento: Previene alteraciones neurodegenerativas y cognitivas, mejora funciones cardiovasculares y la rigidez de las arterias, regula fluidos corporales, mejora la función respiratoria, mejora la estructura músculo-esquelética y la función motora, activa la síntesis de proteínas musculares aumentando la masa muscular y activa la oxidación de las grasas permitiendo la reducción de peso y la cantidad de adipocitos. La práctica de ejercicio físico aparte de ser saludable para todos los individuos, es muy beneficiosa para personas mayores y para pacientes con enfermedades crónicas asociadas con el envejecimiento. La actividad física se ha visto que es capaz de actuar de manera efectiva en los nueve “Hallmarks” del envejecimiento (Navas-Enamorado et al., 2017; Rebelo-Marques et al., 2018; Shiotsu et al., 2018).

En la siguiente figura 6, se describen los beneficios que aporta el ejercicio físico a nivel molecular y que ayudan a mejorar la salud en el envejecimiento.

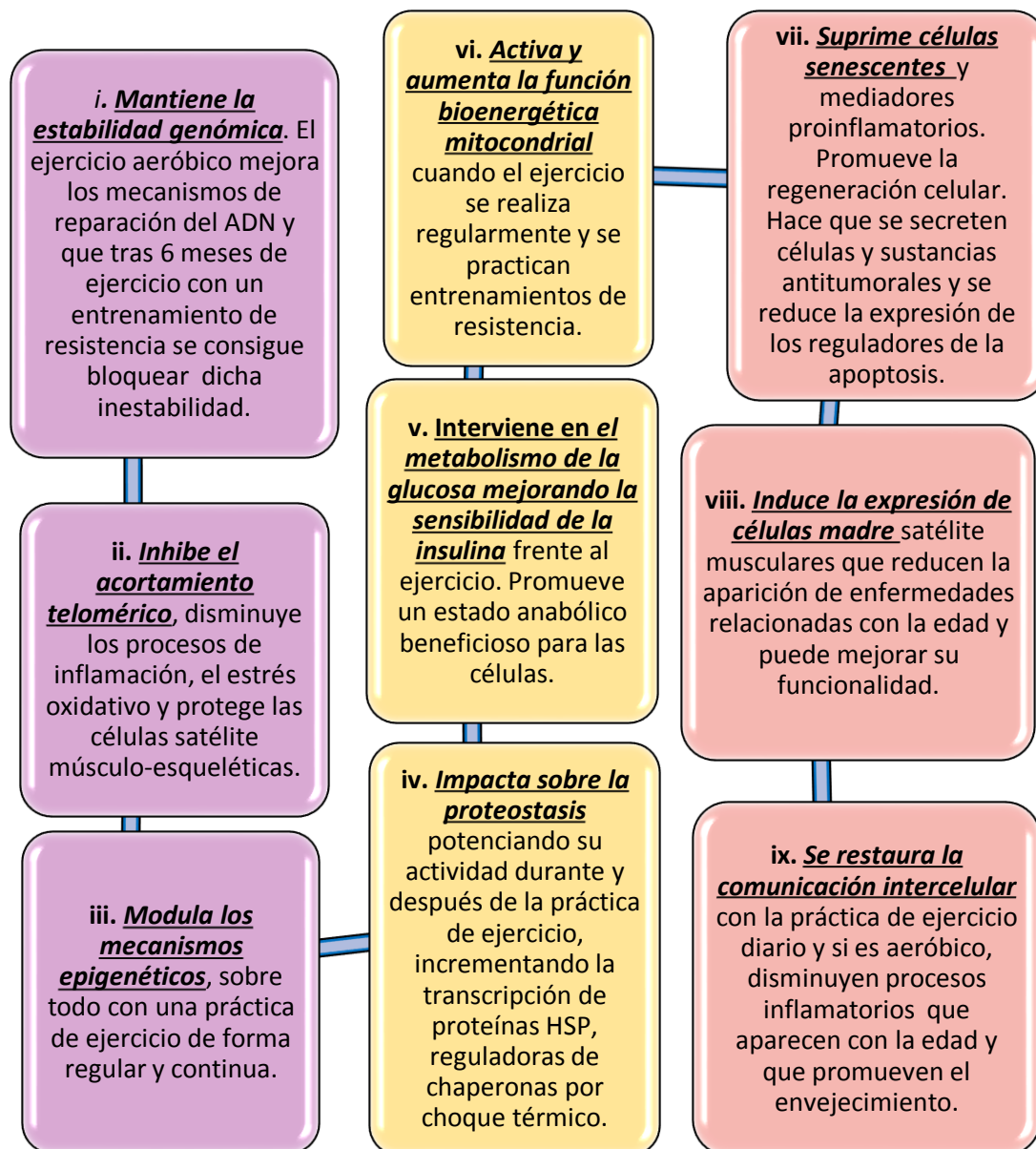


Figura 6. Beneficios del ejercicio físico sobre los “Hallmarks” del envejecimiento. Son numerosas las ventajas que ofrece la práctica de actividad física a nivel celular, tanto es así que pueden revertir, frenar y enlentecer los procesos del envejecimiento al mejorar “Hallmarks” del envejecimiento.

Los beneficios que genera el ejercicio físico también van a depender de la duración, la intensidad y del tipo de actividad, así como de la edad del que lo practique. Conociendo estos parámetros, se van a poder realizar programas específicos de entrenamiento que, aumentarán la fuerza, la resistencia y la forma aeróbica de los individuos, además de conseguir una buena coordinación de movimientos. Todo ello mejorará el rendimiento físico- mental del individuo y por lo tanto, retrasaremos el envejecimiento (Castillo Garzón et al., 2005; Rebelo-Marques et al., 2018).

Dentro de la actividad física, podemos distinguir entre ejercicios aeróbicos y anaeróbicos:

- i. **EJERCICIO AERÓBICO:** es el practicado de una forma dinámica, con pocas repeticiones de baja-media intensidad y de larga duración.
- ii. **EJERCICIO ANAERÓBICO:** es el que se practica de forma intensa, con sobrecarga y con muchas repeticiones de corta duración.

Según los estudios que hay al respecto, el ejercicio aeróbico practicado de forma crónica y continuada es uno de los factores antienvjecimiento más importantes. Por otra parte, tras la práctica de ejercicio anaeróbico, no se observaron beneficios significativos (Saghiv et al., 2017).

En estudios con ratones viejos, el entrenamiento basado en la aceleración (sesiones cortas e intensas), comparado con el de resistencia (de larga duración), parece ser una forma eficiente de aumentar el rendimiento físico, potencia las defensas antioxidantes y mantiene el equilibrio de las proteínas musculares (Niel et al., 2017). El ejercicio físico moderado parece ser una terapia importante de enfermedades neurodegenerativas ya que actúa protegiendo el sistema nervioso, retrasa la degeneración del mismo y reduce los factores que estimulan la inflamación cerebral (Abreu et al., 2018).

La práctica de ejercicio aeróbico de baja intensidad ha resultado tener efectos positivos sobre la percepción del espacio y la atención. La práctica de ejercicio moderado y enérgico, según expertos, requiere más atención, mejora así, la memoria de concentración y la memoria verbal. El aumento de la actividad física en un pequeño porcentaje, disminuye considerablemente el riesgo de demencia. Cabe destacar que muchos expertos recomiendan la práctica de ejercicio moderado y de intensidad, pero en ancianos hay que tener en cuenta su fragilidad corporal, por lo que se recomiendan ejercicios no anaeróbicos. En general, la actividad física tiene numerosos efectos positivos en el organismo y teniendo en cuenta las características de cada persona se llevarán a cabo un tipo u otro de ejercicios de una intensidad u otra, aspectos que se siguen estudiando (Koščak Tivadar, 2017).

4.2.3 TRATAMIENTO O ENTRENAMIENTO COGNITIVO

A medida que envejecemos las funciones cerebrales de los individuos disminuyen. El entrenamiento y la estimulación cognitiva podrían protegernos de ellas gracias a una serie de ejercicios y juegos físico-mentales y teórico-prácticos (*ver más adelante*). Fundación INECO. Programa de entrenamiento cognitivo | INECO – Instituto de Neurología Cognitiva [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <http://www.ineco.org.ar/programa-de-entrenamiento-cognitivo/>.

Hoy por hoy se sabe que las alteraciones cognitivas no son inevitables. *"Muchas veces con el correr de los años vamos dejando de lado actividades que son estimulantes y ricas para nuestro cerebro". Mantener un aprendizaje y desafío en nuestro cerebro ayuda a conservarlo joven*", explicó el doctor Julián Bustin, jefe de la Clínica de la Memoria de INECO (Infobae, 2017).

Enfermedades como el Alzheimer o el Parkinson, donde el envejecimiento es el principal factor de riesgo, son las más comunes referidas a los trastornos cognitivos, siendo el Alzheimer la causa más común de la demencia en ancianos (Rojas-Gutierrez et al., 2017). Este tipo de terapia, generaría una serie de beneficios en el organismo que, según Abreu y colaboradores, son:

- La estimulación y mejora de las habilidades cognitivas: Disminuye el estrés celular, la inestabilidad genómica y la senescencia celular.
- La prevención y disminución del riesgo de enfermedades neurodegenerativas.
- Una mejora en la autonomía de los individuos y la inclusión social: Mejora la comunicación intercelular.

Según numerosos estudios, hay una conexión importante entre la práctica regular de ejercicio, nutrición y las relaciones sociales de los individuos (*que veremos más adelante*). Dicha conexión, estimularía el sistema nervioso central y daría efectos positivos sobre la memoria y la presta de atención (Abreu et al., 2018). El entrenamiento cognitivo es eficaz para mejorar el rendimiento cerebral y esta mejoría parece ser, junto con práctica de actividad física, mayor para ancianos de más de 80 años (Shatil, 2013). Dentro de esta terapia cognitiva que trata, ante todo, aspectos cerebrales y emocionales, podemos encontrar diferentes tipos de entrenamientos en los que se basaron algunos estudios como, por ejemplo:

- i. **ENTRENAMIENTO COGNITIVO COMPUTARIZADO (CCT):** Aunque puede ser una terapia efectiva para minimizar el deterioro cerebral, sólo se encontraron algunas mejoras cognitivas en pacientes mayores sanos y bajo supervisión domiciliaria de al menos 3 veces por semana, sino resultaron ineficaces (Lampit et al., 2014).
- ii. **ENTRENAMIENTO O TERAPIA DE RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS PARA ATENCIÓN PRIMARIA (PST-PC):** Se realiza en personas mayores de 65 años, cognitivamente sanas, para reforzar su capacidad de toma de decisiones, afectada por el envejecimiento natural. Se establecen planes, se organizan e inician procesos, funciones ejecutivas y de estimulación, entre otras. Tras 4 sesiones de 45 minutos durante 2 semanas, queda demostrada su eficacia (Nguyen et al., 2018).
- iii. **ENTRENAMIENTO O ENSAYO AgeGain:** Se realiza en 237 personas mayores sanas a las que se les inscribe en cuatro centros de reclutamiento. Se les sometieron durante 4 años

a un entrenamiento cognitivo y físico para comprobar el grado de rendimiento o aumento cognitivo a nivel motor y cerebral, demostrando una mejora en las áreas entrenadas (Wolf et al., 2018).

Algunos expertos sugieren que el aprendizaje genera una mayor reserva cognitiva de forma que las células cerebrales podrían mantener su funcionalidad durante más tiempo. Se han establecido una serie de consejos (figura 7) que van a permitir mejorar y mantener activas las funciones mentales y que harán enlentecer, en definitiva, el envejecimiento (Infobae, 2017).



Figura 7. Variedad de consejos que ayudan a mantener una buena salud mental.

Así mismo, también se elaboran programas de ejercicios individuales y talleres en grupo que parece ser que mantienen activan la mente y hacen que estén ejercitándose continuamente (Infobae, 2017). Estos ejercicios son, entre otros:

Conocer qué tipo de memoria está más desarrollada en cada persona: Si es la memoria visual, serán muy útiles los juegos y ejercicios basados en imágenes. Si es la memoria auditiva, será beneficioso repetir para uno mismo aquello que se quiere recordar.

Utilizar trucos que nos permitan recuperar la información que nos interese recordar: Uso de sinónimos, palabras cruzadas y juegos de letras.

Realizar ejercicios de atención como colocar en torre cubos de distinto tamaño.

Focalizar la atención realizando sólo una cosa en cada acción.

Ser organizado: Tener un sitio concreto para cada objeto de uso cotidiano.

Incorporar técnicas de relajación en momentos de caos emocional (estrés o ansiedad).

Llevar una agenda: Mejora de la organización y evita los olvidos.

Según otros estudios, programas de entrenamiento basados en la coordinación de varias habilidades a la vez, como jugar con videojuegos, intentar resolver un acertijo o leer para los niños, entre otros, pueden llegar a mejorar el rendimiento cognitivo de los individuos y en especial de los mayores. Para llegar a esta conclusión, se estudió el desarrollo cognitivo, desde un punto de vista biológico, de personas en el comienzo de la madurez, que según Hertzog y colaboradores, comienza a los 20 años, en el inicio de la edad adulta, que suponen los 40 años, y en la vejez. Luego analizaron dichos intervalos de edad tras la puesta en marcha de los programas de entrenamiento cognitivo, mencionados anteriormente, y sugirieron que la mejora de la capacidad cognitiva observada estaba asociada a una reducción del riesgo de desarrollar enfermedades, como el Alzheimer, sobre todo durante la vejez (Hertzog et al., 2008).

Todo el conjunto de consejos y ejercicios mencionados anteriormente, además de otros, forman el entrenamiento cognitivo. Por otro lado, según estudios realizados por Wolf y colaboradores, todas estas intervenciones de entrenamiento cognitivo comparten una característica en común y es que su cumplimiento y efecto positivo va disminuyendo con la edad. Los mecanismos de disminución y mantenimiento de la transferencia de capacidad cognitiva son en gran parte desconocidos. Es de gran importancia conocerlos para poder llevar a cabo futuros programas de actuación en el aprendizaje que nos permita avanzar de manera continua contra el envejecimiento (Wolf et al., 2018).

4.2.4 OTRAS

Entre otras terapias antienvjecimiento, que parece ser, nos van a ayudar a enlentecer el envejecimiento natural, se encuentran: La Musicoterapia, La Terapia del Sueño, La Relajación y Las Relaciones Sociales.

MUSICOTERAPIA

La musicoterapia es una técnica que se basa en el uso de la música y sus componentes (la melodía, el sonido, la armonía o el ritmo, entre otros) de forma controlada, con un fin terapéutico logrando restablecer, estabilizar y aumentar la salud física y mental de los individuos. La práctica de la musicoterapia se ha puesto en auge recientemente y se está integrando poco a poco en nuestra sociedad. La musicoterapia la realiza un musicoterapeuta. Se está comprobando que favorece los procesos antienvjecimiento y aporta beneficios cognitivos físicos, sociales y emocionales como pueden ser: La mejora de la movilidad y ritmo de caminar, el aumento del nivel de serotonina que regula el estado de ánimo y el sueño, la comunicación con otras personas y el aumento de la autoestima (Enrica, 2017; Del Tura, 2014). Un ejemplo es la mejora que se produce en enfermos de Alzheimer, donde se ha visto que, aparte de la terapia farmacológica existente, no curativa, la práctica de musicoterapia, atenúa de forma considerable diversas manifestaciones clínicas de la enfermedad como pueden ser la falta de atención, la dificultad al hablar o la agitación y nerviosismo que padecen (García et al., 2017). De forma más detallada, estos beneficios son, según Tifatino Enrica, los siguientes:

- Mejora las capacidades cognitivas: Distinción de sonidos, el razonamiento, la memoria, la imaginación y creatividad o el lenguaje y la atención.
- Mejora las capacidades funcionales: Se fomenta la independencia física, el sentido del orden y del análisis, la vocalización y el control de la voz.
- Mejora los ritmos y ondas cerebrales: Generadas por neuronas y caracterizadas por neurotransmisores concretos con funciones distintas en el cerebro.
- Mejora las relaciones sociales.
- Mejora psico-emocional: Despierta, fortalece y desarrolla los sentimientos, las emociones, el placer. La música tiene efecto estimulante y calmante.
- Mejora espiritual: Un estudio realizado por Chaves y Gil a 12 personas mayores de 60 años ha puesto de manifiesto que el aumento de la longevidad y esperanza de vida podría estar influenciado por la espiritualidad de la persona. Según estos autores, las personas espirituales tienen la capacidad de soportar mejor el proceso del envejecimiento, evitando así, una aparición temprana del mismo (Chaves and Gil, 2015).

Dentro de esta terapia se han puesto en marcha diferentes actividades musicales. Un ejemplo son las llevadas a cabo en las “Residencias del Instituto de Religiosas de San José de Gerona” (Del Tura, 2014):

- i. **RELAJACIÓN MUSICAL:** Mejora el bienestar físico, mental y emocional, disminuyendo el estrés y la ansiedad.
- ii. **ESTIMULACIÓN COGNITIVA Y EMOCIONAL CON MÚSICA:** Se mejoran los recuerdos íntimos personales.
- iii. **ESTIMULACIÓN Y EXPRESIÓN CORPORAL CON MÚSICA:** Se utiliza música de ambiente para realizar juegos didácticos. Se mejora el equilibrio corporal, lo que reduce el número de caídas, sobre todo en los mayores.

La musicoterapia se puede considerar un tratamiento no invasivo, sin dolor, al alcance de todos y con pocas o nulas contraindicaciones. Según las circunstancias de la persona (edad, estado psicológico y fisiológico, además de otros), los estímulos musicales podrán dar lugar a los beneficios mencionados. Cada actividad musical debe de iniciarse con un calentamiento que nos permitirá saber el estado del paciente y así se establecerá la pauta a seguir (Enrica, 2017).

TERAPIA DEL SUEÑO

El sueño es el principal mecanismo reparador del que dispone nuestro organismo. Su déficit supone una de las causas más comunes en el envejecimiento precoz. La llamada “*Medicina del Sueño*”, según SHA, nos va a proporcionar una manera innovadora para tratar la falta de sueño. El sueño constituye una base muy importante de lo que supone mantener un estilo de vida saludable. Medicina y Terapia del Sueño | SHA Wellness Clinic. Dr. Mera Vicente [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://shawellnessclinic.com/es/terapia-sueno/>.

Según Wennberg y colaboradores, se ha visto que a medida que la población va envejeciendo, crece la falta de sueño y la no conciliación del mismo, lo que puede dar lugar a una falta de funcionalidad diurna de la persona, incrementada si, además, existe una enfermedad cerebral asociada. El sueño se puede ver influenciado por una serie de cambios que ocurren durante su desarrollo, cuyo conocimiento nos va a permitir llevar a cabo una serie de estrategias farmacológicas y no farmacológicas que mejorarán su calidad (Wennberg et al., 2013). Dicha falta de sueño y el deterioro de la función física que aparece con la edad, aumenta la disfuncionalidad fisiológica de los individuos provocando daños en su salud. Parece ser que el tiempo total de sueño de un individuo es un catalizador del envejecimiento, favoreciéndolo o retardándolo (Lorenz et al., 2014). El sueño es muy importante ya que, entre otros beneficios, según (Sonni and Spencer, 2015), genera:

- *Una mejora en el aprendizaje.*
- *Un asentamiento de la memoria activa de los mayores.*

Uno de los principales factores que influyen en la pérdida de sueño, parece ser que es la falta de orexina (neuropéptido cerebral). Según estudios en ratones y humanos, este neuropéptido regula algunas funciones neurológicas y cuando se interrumpe su señal, se producen cambios en el sueño (narcolepsia), en el equilibrio energético (obesidad) y en el envejecimiento (enfermedades neurodegenerativas) (Nixon et al., 2015; Sonni and Spencer, 2015). Para mejorar la calidad del sueño, se han desarrollado algunas actividades:

- i. **TERAPIAS COGNITIVAS-CONDUCTUALES DEL SUEÑO**: Práctica de siestas cortas diarias y realización de ejercicio físico nocturno, entre otras. Parece ser que incitan o estimulan el sueño en personas mayores, reduciendo el insomnio. Mejorarían las capacidades cognitivas, conductuales y físicas que harían aumentar su calidad de vida (Kay et al., 2015; Tanaka, 2015).
- ii. **TÉCNICAS BASADAS EN EL MINDFULNESS**: Son un tipo de tratamiento no farmacológico para la mejora del sueño, pero aún no se ha comprobado su efecto en personas mayores, está en investigación. Unos de los estudios realizados es el del programa “*Mindful Awareness Practices*”, basado en la práctica de la meditación consciente y continuada (Black et al., 2014).
- iii. **TÉCNICAS DE ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA**: Están en desarrollo y que parecen generar una mejora en las funciones cognitivas y en la recuperación de enfermedades como el Alzheimer, entre otras (Luber et al., 2013).
- iv. **SESIONES DE ACUPUNTURA**: Se está demostrando que mejora la calidad del sueño, la depresión y la ansiedad en personas mayores y por lo tanto favorece los mecanismos antienvjecimiento (Zuppa et al., 2015).
- v. **TRATAMIENTOS CON MELATONINA**: La Melatonina es una hormona que regula el ciclo del sueño. Se ha comprobado que, su administración continua, tiene propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, interviniendo de forma positiva en el envejecimiento natural y patológico (Gutierrez-Cuesta et al., 2011).
- vi. **PRÁCTICA DE HIPNOSIS**: Se ha demostrado que las sesiones de hipnosis, generan un aumento del sueño profundo en personas mayores. De esta forma, se beneficia y potencia el envejecimiento natural y saludable, mejorándose de igual forma las funciones cognitivas de dichos mayores (Cordi et al., 2015).
- vii. **TERAPIA DE LUZ BRILLANTE (EXPOSICIÓN DEL PACIENTE A DISTINTOS TIPOS DE LUZ ARTIFICIAL MUY BRILLANTE A DISTINTAS HORAS DEL DÍA)**: Podría ser una innovación en el tratamiento de las alteraciones del sueño de los mayores ya que mejora su

actividad diurna (disminuyendo largos períodos de siesta) y los niveles de melatonina nocturnos provocando un bienestar físico y mental (Okawa, 2015).

Rituales relajantes, mantener una misma franja horaria para el descanso y otras actividades habituales, levantarse a una misma hora o mantener un clima adecuado en la habitación (oscura, sin ruidos y fresca), parece ser que nos va a proporcionar un sueño reparador, disminuyendo los desajustes metabólicos del organismo y aportando, en definitiva, beneficios en la longevidad de los individuos (Buena Salud). Terapias alternativas para trastornos del sueño - Buena Salud. 2010 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://www.buenasalud.net/2010/04/18/terapias-alternativas-para-trastornos-del-sueno.html>.

TERAPIA DE RELAJACIÓN

La relajación es una actividad terapéutica bastante efectiva que reduce el estrés y los efectos negativos que éste produce en alteraciones como el envejecimiento prematuro, influyendo de forma inhibitoria en los mecanismos moleculares que lo provocan y activando los mecanismos moleculares que lo frenan (Bhasin et al., 2013). La práctica de una serie de técnicas de relajación (*que veremos después*) aportarían molecularmente, según una serie de autores, unos beneficios frente al envejecimiento, como son:

- La reactivación de los telómeros (Jacobs et al., 2011),
- La regularización de nutrientes o sustancias endógenas que poseen efectos antiinflamatorios, regenerativos y reguladores de funciones fisiológicas (Olivo, 2009) o
- La regulación de las funciones inmunes del individuo (Reig-Ferrer et al., 2014).

Aunque su investigación científica está en las primeras fases, gran número de las técnicas de relajación más difundidas en la actualidad, por todo el mundo, han presentado efectos positivos antienvjecimiento. Algunas de ellas son:

- i. **LA MEDITACIÓN:** Se ha comprobado que está relacionada con uno de los mecanismos proenvejecimiento, *anteriormente vistos*, como es el acortamiento de los telómeros. Este acortamiento parece que se produce, entre otras causas, por una carga de estrés y presión psicológica continuada. La práctica de Meditación, según influencias budistas, genera una disminución de la carga psicológica negativa en los individuos debido a una mayor actividad de los telómeros (Jacobs et al., 2011). Otras tradiciones, como la tibetana, afirman que la práctica de Meditación, estimula sustancias endógenas

regenerativas (endorfinas), que presentan beneficios que mejoran la longevidad y la salud en general: Reducen el estrés y aumentan las capacidades cognitivas, físicas y mentales. De hecho, estudios relacionados con estas actividades, han confirmado resultados positivos en los mecanismos antienvjecimiento, *mencionados en la primera parte de la revisión* (Olivo, 2009). Otros estudios basados en una Meditación simple, de 12 minutos, han dado como resultado un aumento de la memoria en pacientes con Alzheimer, personas que sufren un estrés elevado o individuos que presentan un deterioro cognitivo (Khalsa, 2015).

- ii. **EL YOGA:** Dentro de esta técnica se incluyen tres tipos de ejercicios: Ejercicio de postura, ejercicio de respiración y ejercicio de meditación, los cuales han generado una disminución del estrés y la ansiedad y una mejora de las capacidades físicas y mentales tras su práctica (Desai et al., 2015).
- iii. **LA RELAJACIÓN DE BENSON:** Es una técnica de relajación pasiva presente en programas residenciales llevados a cabo en personas mayores. Se ha visto, en ellos, una mejora en parámetros biomédicos, en el bienestar y en la calidad de vida (Reig-Ferrer et al., 2014).

Existen otros tipos de relajación, según A. Borghi, fáciles, cómodos y económicos de realizar (tabla 2), que pueden ayudar a disminuir la tensión arterial, la frecuencia cardiaca, la ansiedad o el estrés y favorecen el estado de concentración del que las practique. Sanasana magazine. Las 5 mejores técnicas de relajación. 2014 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <http://www.sanasana.com/latinohealthmagazine/tecnicas-de-relajacion-5-mejores-y-mas-rapidas/>.

1.RELAJACIÓN PROGRESIVA	2.RELAJACIÓN PROFUNDA	3.RELAJACIÓN POR RESPIRACIÓN DE CRÁNEO ILUMINADO	4.RELAJACIÓN POR TENSIÓN Y RELAJACIÓN DE LOS PIES	5.RELAJACIÓN AUDITIVA
Acostarse boca arriba.	Acostarse boca arriba.	Inspirar aire suavemente	Acostarse boca arriba y cerrar ojos.	Acostarse boca arriba y cerrar ojos.
Cerrar ojos.	Inspirar aire por la nariz.	Espirar rápido y fuerte.	Sentir dedos de los pies.	Manos detrás de la cabeza y pulgares tapando oídos.
Sentir el cuerpo y dejar relajar lo tenso.	Aguantar unos segundos y espirar suavemente.	10 repeticiones y al despertar si se puede.	Mover dedos lentamente, relajarlos y repetir.	Escuchar el sonido generado, relajarse y dormir.

Tabla 2. Tipos de relajación y técnicas de ejecución de cada uno de ellos según A. Borghi.

Del mismo modo, podemos realizar actividades que nos resulten placenteras y relajantes, las cuales nos ayudarán a llevar un estilo de vida más saludable y por las que enlenteceremos el proceso del envejecimiento y aumentaremos la longevidad.

RELACIONES SOCIALES

Las relaciones sociales son de gran valor e importancia en todas las etapas de la vida, pueden aumentar la confianza en nosotros mismos, lo que genera un aumento del bienestar y del estado de salud en general. Se ha visto que el aislamiento social provoca una disminución de la cognición entre otras alteraciones. El fomentar las relaciones sociales, comunicación con los individuos por distintas vías, podría ser muy beneficioso en el tratamiento no farmacológico de enfermedades relacionadas con la edad. Una buena salud bucal e imagen corporal es muy importante para que las relaciones sociales entre los mayores, sea buena, afirmación que necesita de un estudio más extenso. (Donnelly and MacEntee, 2012).

Existen estudios en los que han puesto de manifiesto que la pérdida de las relaciones sociales entre individuos adultos, está relacionada con la pérdida de la función cognitiva y esto parece ser que nos permitirá detectar enfermedades relacionadas con la edad como la demencia en su fase de inicio (Kotwal et al., 2016). Así mismo, el bienestar social, ocupacional, físico, intelectual, emocional y espiritual se ha visto que protege y refuerza el sistema cognitivo de las personas mayores y previene discapacidades, aumentando su calidad de vida y envejecimiento saludable. (Strout and Howard, 2012).

Se podrían distinguir distintos beneficios según el tipo de relaciones sociales que se mantengan, siendo las segundas más beneficiosas para las personas mayores (Li and Zhang, 2015):

- Bienestar físico: Se genera gracias a las relaciones sociales con amigos y familia.
- Bienestar psicológico e intelectual: Se produce gracias a las relaciones sociales con personas desconocidas.

Así, podemos clasificar diferentes tipos de relaciones sociales que, de una manera u otra, parece ser que retrasan del envejecimiento prematuro y enfermedades relacionadas con él. En esta revisión vamos a nombrar dos:

- i. **RELACIONES SOCIALES Y ACTIVIDADES REALIZADAS CON AMIGOS O FAMILIARES:**
Sugieren la promoción de una vejez saludable, contrarrestando los efectos negativos del envejecimiento. La edad parece ser que influye en las relaciones emocionales, siendo en mayores adultos menos perjudiciales. Una encuesta nacional, realizada a mayores

adultos y adultos de mediana edad concluye con que las relaciones sociales llevadas a cabo con amigos, voluntarias, según los responsables del estudio, generan más efectos positivos que las llevadas a cabo con familiares, que consideran obligatorias, siendo en adultos mayores de más relevancia el bienestar que les genera (Huxhold et al., 2014).

- ii. **EL VOLUNTARIADO**: Tipo de relación social que podría ser practicada por grupos de personas de diferentes edades. Anderson y colaboradores, en su investigación, encontraron 113 artículos donde se refleja que el voluntariado realizado por adultos mayores, de manera organizada y bajo criterios y planes de actuación establecidos, aumenta la actividad física, social y cognitiva de ellos, mejorando así sus funciones biológicas. Por consiguiente, se reduciría el deterioro prematuro de ellas, que parece ser que conduce a la aparición de enfermedades neurodegenerativas asociadas con la edad como la demencia (Anderson et al., 2014). Para futuros estudios sugieren emplear métodos más objetivos, cualitativos y cuantitativos.

Las relaciones sociales se ha visto que influyen en el proceso de envejecimiento, teniendo relevancia la edad, sexo, orientación sexual y nivel educativo de las personas. La evolución de enfermedades crónicas relacionadas con la edad, como el Alzheimer, se ha comprobado que depende, en cierta medida, de las relaciones sociales entre individuos y su estatus cultural y social, ya que estas personas se manejan mejor en la sociedad e interactúan con otras de una manera, a priori, más fácil. Esto, parece ser que, hace preservar la función cognitiva y en consecuencia el estado de salud de los individuos (Dartigues et al., 2013; Fredriksen-Goldsen et al., 2015).

Las relaciones sociales, de esta forma, van a influir positivamente en la prevención de enfermedades relacionadas con la edad y por consiguiente en el envejecimiento saludable y no de manera individual. Están interconectadas, como hemos visto, con muchos tipos de actividades como puede ser la actividad física, cognitiva, emocional, espiritual o la dieta, entre otras.

5. CONCLUSIÓN

Hemos visto que “*Los Tratamientos No Farmacológicos Antienvjecimiento*”, incluidos en esta revisión, han mostrado efectos beneficiosos sobre el control del envejecimiento y la longevidad.

Los principales Mecanismos Proenvejecimiento causantes del daño celular son: *La Inestabilidad Genómica, el Acortamiento de los Telómeros, las Alteraciones Epigenéticas y la Pérdida de Proteostasis*, los que responden a dicho daño celular son: *La Regulación en la Detección de Nutrientes, la Disfunción Mitocondrial y la Senescencia celular*, y los que producen alteraciones genómicas son: *El Agotamiento de Células Madre y la Alteración en la Comunicación Intercelular*. Mediante el conocimiento, la modulación o inhibición de estos mecanismos proenvejecimiento se retarda el proceso del envejecimiento y se promueve la longevidad.

Las terapias no farmacológicas en las que nos hemos centrado, como son *La Restricción Calórica, La Actividad Física, el Tratamiento Cognitivo, la Relajación, el Sueño y las Relaciones Sociales*, “luchan” contra el envejecimiento por diferentes caminos, generando un efecto positivo en su control. Promueven un envejecimiento activo y saludable y aumentan la longevidad.

REFLEXIÓN PERSONAL

Al igual que el desarrollo científico y tecnológico nos ofrece la posibilidad de contraatacar el proceso del envejecimiento, el mayor conocimiento y la evolución mundial, hace que aparezcan cada día nuevos frentes que nos estancan en el camino de conseguir una mayor longevidad y además de calidad (envejecimiento saludable). Es importante tomar nota de que el envejecimiento natural no depende tan solo de la edad cronológica, ni mucho menos, sino también de factores exógenos como la dieta, las rutinas diarias o la independencia física y mental. Estamos ante una sociedad moderna donde están a nuestro alcance, y son económicas, numerosas herramientas (gimnasios, consultas dietéticas, redes sociales, asociaciones o centros especializados) que nos van a permitir aumentar la longevidad. Todas ellas están formadas por expertos que nos ayudarán a implantar un estilo de vida saludable. Está sucediendo ya, nuestra conciencia está enfocada, y cada vez a más temprana edad, a querer vivir más y mejor, como dijimos en el comienzo de esta revisión. Estoy segura de que aún nos queda mucho más por descubrir y de que si ahora estamos expectantes, dentro de poco nos sorprenderemos gratamente de las respuestas que puede dar nuestro organismo tanto interior como exteriormente y en las cuales aún ni se nos ocurre pensar, al menos a mí. **Aunque haya cosas escritas... LO QUE HAGAS HOY, REPERCUTIRÁ EN EL MAÑANA ¡CUIDÉMONOS!**

6. REFERENCIAS

- Abellán García A, Ayala García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2017 Indicadores estadísticos básicos. 2017 [cited 2018 Jun 18]; Available from: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos17.pdf>
- Abreu GSA, Brito Armas JM, Fuentes RC. Revista Española de Geriátría y Gerontología Terapias antienvjecimiento aplicadas a la enfermedad de Alzheimer Anti-ageing therapies in Alzheimer's disease. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2018; 53(1): 45–53.
- Anandhan A, Jacome MS, Lei S, Hernandez-Franco P, Pappa A, Panayiotidis MI, et al. Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: Bioenergetics, Redox Homeostasis and Central Carbon Metabolism. *Brain Res. Bull.* 2017; 133: 12–30.
- Anderson ND, Damianakis T, Kröger E, Wagner LM, Dawson DR, Binns MA, et al. The benefits associated with volunteering among seniors: A critical review and recommendations for future research. *Psychol. Bull.* 2014; 140(6): 1505–33.
- Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS J.* 2013; 280(23): 5981–93.
- Aunan JR, Watson MM, Hagland HR, Søreide K. Molecular and biological hallmarks of ageing. *Br. J. Surg.* John Wiley & Sons, Ltd. 2016; 103(2): 29–46.
- Baar MP, Brandt RMC, Putavet DA, Klein JDD, Derks KWJ, Bourgeois BRM, et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell.* 2017; 169(1): 132–147.
- Balasubramanian P, Howell PR, Anderson RM. Aging and Caloric Restriction Research: A Biological Perspective With Translational Potential. *EBioMedicine.* Elsevier. 2017 Jul; 21: 37–44.
- Bendinelli B, Masala G, Bruno RM, Caini S, Saieva C, Boninsegni A, et al. A priori dietary patterns and blood pressure in the EPIC Florence cohort: a cross-sectional study. *Eur. J. Nutr.* Springer. 2018; 57: 1-12.
- Bhasin MK, Dusek JA, Chang BH, Joseph MG, Denninger JW, Fricchione GL, et al. Relaxation Response Induces Temporal Transcriptome Changes in Energy Metabolism, Insulin Secretion and Inflammatory Pathways. Bai Y, editor. *PLoS One.* 2013; 8(5): e62817.
- Black DS, O'Reilly GA, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Mindfulness-based intervention for prodromal sleep disturbances in older adults: design and methodology of a randomized

controlled trial. *Contemp. Clin. Trials*. 2014; 39(1): 22–7.

Booth LN, Brunet A. The Aging Epigenome. *Mol. Cell*. 2016; 62(5): 728-744.

Brunet A, Berger SL. Epigenetics of aging and aging-related disease. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014; 69(1): 17-20.

Buena Salud magazine. Terapias alternativas para trastornos del sueño - Buena Salud. 2010 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://www.buenasalud.net/2010/04/18/terapias-alternativas-para-trastornos-del-sueno.html>

Castiglione D, Platania A, Conti A, Falla M, D'Urso M, Marranzano M. Dietary Micronutrient and Mineral Intake in the Mediterranean Healthy Eating, Ageing, and Lifestyle (MEAL) Study. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2018; 7(7): 79.

Castillo Garzón MJ, Ortega Porcel FB, Ruiz Ruiz J. Mejora de la forma física como terapia antienvjecimiento. *Med. Clin. (Barc)*. 2005; 124(4): 146–55.

Catterson JH, Khericha M, Dyson MC, Vincent AJ, Callard R, Haveron SM, et al. Short-Term, Intermittent Fasting Induces Long-Lasting Gut Health and TOR-Independent Lifespan Extension. *Curr. Biol. [Internet]*. 2018; 28(11): 1714–1724.

Chang J, Wang Y, Shao L, Laberge RM, Demaria M, Campisi J, et al. Clearance of senescent cells by ABT263 rejuvenates aged hematopoietic stem cells in mice. *Nat. Med.* 2016; 22(1): 78-83.

Chaves LJ, Gil CA. Concepções de idosos sobre espiritualidaderelacionada ao envelhecimento e qualidade de vida. *Cien. Saude Colet*. 2015; 20(12): 3641–52.

Cordi MJ, Hirsiger S, Méritat S, Rasch B. Improving sleep and cognition by hypnotic suggestion in the elderly. *Neuropsychologia*. 2015; 69: 176–82.

Csiszar A, Gautam T, Sosnowska D, Tarantini S, Banki E, Tucsek Z, et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2014; 307(3): H292–306.

Dartigues J-F, Foubert-Samier A, Helmer C. Relation entre facteur social et maladie chronique liée à l'âge : l'exemple du niveau d'études et des démences. *Rev. Epidemiol. Sante Publique*. 2013; 61: S195–8.

Das SK, Balasubramanian P, Weerasekara YK. Nutrition modulation of human aging: The calorie

restriction paradigm. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017; 455: 148–57.

De Cabo R, Carmona-Gutierrez D, Bernier M, Hall MN, Madeo F. The search for anti-aging interventions: From elixirs to fasting regimens. 2015; 157(7): 1515-1526.

Del Tura, Santa Maria R. Musicoterapia para las personas mayores | Atención a los mayores. CENTROS Resid. SALUD Y BIENESTAR. 2014 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <http://atencionmayores.org/musicoterapia-personas-mayores/>.

Desai R, Tailor A, Bhatt T. Effects of yoga on brain waves and structural activation: A review. *Complement. Ther. Clin. Pract.* 2015; 21(2): 112–118.

Donnelly LR, MacEntee MI. Social interactions, body image and oral health among institutionalised frail elders: An unexplored relationship. *Gerodontology.* 2012; 29(2): e28-33.

Ehninger D, Neff F, Xie K. Longevity, aging and rapamycin. *Cell. Mol. Life Sci.* 2014; 71(22): 4325-46.

Enrica T. Musicoterapia - Qué es la Musicoterapia y qué efectos tiene. *Saludterapia.* 2017 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://www.saludterapia.com/glosario/d/71-musicoterapia.html>.

Ermolaeva M, Neri F, Ori A, Rudolph KL. Cellular and epigenetic drivers of stem cell ageing. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(9): 594-610.

Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: From model organisms to humans. *Cell.* 2015; 161(1): 106-118.

Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014; 69(1): 4-9.

Fredriksen-Goldsen KI, Kim H-J, Shiu C, Goldsen J, Emlet CA. Successful Aging Among LGBT Older Adults: Physical and Mental Health-Related Quality of Life by Age Group. *Gerontologist.* 2015; 55(1): 154–68.

Fundación INECO. Programa de entrenamiento cognitivo | INECO – Instituto de Neurología Cognitiva [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <http://www.ineco.org.ar/programa-de-entrenamiento-cognitivo/>.

Gabel K, Hoddy KK, Haggerty N, Song J, Kroeger CM, Trepanowski JF, et al. Effects of 8-hour time restricted feeding on body weight and metabolic disease risk factors in obese adults: A pilot study. *Nutr. Heal. aging.* 2018; 4(4): 345–53.

García, N., Moreno, R. M., i García JA. Efecto de la musicoterapia como terapia no farmacológica en la enfermedad de Alzheimer. Revisión sistemática. Revisión Sist. Rev. Neurol. 2017; 65: 529–38.

Gems D, Partridge L. Genetics of longevity in model organisms: debates and paradigm shifts. *Annu. Rev. Physiol.* 2013; 75(1): 621–44.

Gladyshev VN. Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell.* 2016; 15(4): 594-602.

Gómez-Serrano M, Camafeita E, López JA, Rubio MA, Bretón I, García-Consuegra I, et al. Differential proteomic and oxidative profiles unveil dysfunctional protein import to adipocyte mitochondria in obesity-associated aging and diabetes. *Redox Biol.* 2017; 11: 415–28.

Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the autophagy-inflammation-cell death axis in organismal aging. *Science.* 2011; 333(6046): 1109–12.

Gutierrez-Cuesta J, Tajés M, Jimenez A, Camins A, Pallas M. [Effects of melatonin in the brain of the senescence-accelerated mice-prone 8 (SAMP8) model]. *Rev. Neurol.* 2011; 52(10): 618–22.

Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults. *JBIG Database Syst. Rev. Implement. Reports.* 2018; 16(2): 507–47.

Henrique JS, França EF, Dos Santos Cardoso F, Serra FT, de Almeida AA, Fernandes J, et al. Cortical and hippocampal expression of inflammatory and intracellular signaling proteins in aged rats submitted to aerobic and resistance physical training. *Exp. Gerontol.* 2018; 110: 284–90.

Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U. Enrichment Effects on Adult Cognitive Development: Can the Functional Capacity of Older Adults Be Preserved and Enhanced? *Psychol. Sci. Public Interest.* 2008; 9(1): 1–65.

Hoddy KK, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky AR, Bhutani S, Varady KA. Safety of alternate day fasting and effect on disordered eating behaviors. *Nutr. J.* 2015; 14(1): 44.

Huxhold O, Miche M, Schuz B. Benefits of Having Friends in Older Ages: Differential Effects of Informal Social Activities on Well-Being in Middle-Aged and Older Adults. *Journals Gerontol. Ser. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2014; 69(3): 366–75.

Infobae. Entrenamiento cognitivo: ejercicios para una memoria "en forma" a prueba de años - Infobae. 2017 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]; Disponible en:

<https://www.infobae.com/salud/2017/07/17/entrenamiento-cognitivo-ejercicios-para-una-memoria-en-forma-a-prueba-de-anos/>.

Jacobs TL, Epel ES, Lin J, Blackburn EH, Wolkowitz OM, Bridwell DA, et al. Intensive meditation training, immune cell telomerase activity, and psychological mediators. *Psychoneuroendocrinology*. 2011; 36(5): 664–81.

Kaeberlein M. Rapamycin and Ageing: When, for How Long, and How Much? *J. Genet. Genomics*. 2014; 41(9): 459-463.

Kay DB, Buysse DJ, Germain A, Hall M, Monk TH. Subjective-objective sleep discrepancy among older adults: associations with insomnia diagnosis and insomnia treatment. *J. Sleep Res.* 2015; 24(1): 32–9.

Khalsa DS. Stress, meditation, and Alzheimer’s disease prevention: Where the evidence stands Ashford JW, editor. *J. Alzheimer’s Dis.* 2015; 48(1): 1–12.

Košćak Tivadar B. Physical activity improves cognition: possible explanations. *Biogerontology*. 2017; 18(4): 477–83.

Kotwal AA, Kim J, Waite L, Dale W. Social Function and Cognitive Status: Results from a US Nationally Representative Survey of Older Adults. *J. Gen. Intern. Med.* 2016; 31(8): 854–62.

Labbadia J, Morimoto RI. The Biology of Proteostasis in Aging and Disease. *Annu. Rev. Biochem.* 2015; 84(1): 435-64.

Lampit A, Hallock H, Valenzuela M. Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effect Modifiers. Gandy S, editor. *PLoS Med.* 2014; 11(11): e1001756.

Larrick J, Mendelsohn AR. Finally, a regimen to extend human life expectancy. *Rejuvenation Res.* 2018; 21(3): 278-282.

Li T, Zhang Y. Social network types and the health of older adults: Exploring reciprocal associations. *Soc. Sci. Med.* 2015; 130: 59–68.

Lidzbarsky G, Gutman D, Shekhidem HA, Sharvit L, Atzmon G. Genomic Instabilities, Cellular Senescence, and Aging: In Vitro, In Vivo and Aging-Like Human Syndromes. *Front. Med.* 2018; 5: 104.

Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018; 115(24): 409–16.

López-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J. Physiol.* 2016; 594(8): 2043–60.

López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell.* 2013; 153(6): 1194–217.

López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic Control of Longevity. *Cell.* 2016; 166(4): 802-821.

Lorenz RA, Budhathoki CB, Kalra GK, Richards KC. The relationship between sleep and physical function in community-dwelling adults: a pilot study. *Fam. Community Health.* 2014; 37(4): 298–306.

Luber B, McClintock SM, Lisanby SH. Applications of transcranial magnetic stimulation and magnetic seizure therapy in the study and treatment of disorders related to cerebral aging. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 87–98.

Madeo F, Pietrocola F, Eisenberg T, Kroemer G. Caloric restriction mimetics: towards a molecular definition. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2014; 13(10): 727–40.

Marti-Nicolovius M, Arevalo-Garcia R. [Caloric restriction and memory during aging]. *Rev. Neurol.* 2018; 66(12): 415–22.

Mera Vicente Dr. Medicina y Terapia del Sueño | SHA Wellness Clinic. Dr. Mera Vicente [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <https://shawellnessclinic.com/es/terapia-sueno/>.

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 Res. Rev.* 2017; 37: 39–52.

Nguyen CM, Chen K-H, Denburg NL. The Use of Problem-Solving Therapy for Primary Care to Enhance Complex Decision-Making in Healthy Community-Dwelling Older Adults. *Front. Psychol.* 2018; 9: 870.

Niel R, Ayachi M, Mille-Hamard L, Le Moyec L, Savarin P, Clement M-J, et al. A new model of short acceleration-based training improves exercise performance in old mice. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2017; 27(12): 1576–87.

Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res. Rev.* 2015; 20: 63–73.

Okawa M. [Bright light therapy for elderly]. *Nihon Rinsho.* 2015; 73(6): 997–1005.

Olivo EL. Protection throughout the life span: The psychoneuroimmunologic impact of Indo-Tibetan meditative and yogic practices. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1172(1): 163–71.

Ott C, Jung T, Grune T, Höhn A. SIPS as a model to study age-related changes in proteolysis and aggregate formation. *Mech. Ageing Dev.* 2018; 170: 72–81.

Partridge L. Intervening in ageing to prevent the diseases of ageing. *Trends Endocrinol. Metab.* 2014; 25(11): 555-7.

Racette SB, Das SK, Bhapkar M, Hadley EC, Roberts SB, Ravussin E, et al. Approaches for quantifying energy intake and %calorie restriction during calorie restriction interventions in humans: the multicenter CALERIE study. *Am. J. Physiol. Metab.* 2012; 302(4): E441–8.

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. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2018; 9: 258.

Reig-Ferrer A, Ferrer-Cascales R, Santos-Ruiz A, Campos-Ferrer A, Prieto-Seva A, Velasco-Ruiz I, et al. A relaxation technique enhances psychological well-being and immune parameters in elderly people from a nursing home: A randomized controlled study. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014; 14(1): 311.

Rojas-Gutierrez E, Muñoz-Arenas G, Treviño S, Espinosa B, Chavez R, Rojas K, et al. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: A link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration. *Synapse.* 2017; 71(10): e21990.

Roncero-Ramos I, Rangel-Zuñiga OA, Lopez-Moreno J, Alcala-Diaz JF, Perez-Martinez P, Jimenez-Lucena R, et al. Mediterranean Diet, Glucose Homeostasis, and Inflammasome Genetic Variants: The CORDIOPREV Study. *Mol. Nutr. Food Res.* 2018; 62(9): e1700960.

Ros Pérez M. Envejecimiento, restricción calórica, longevidad y salud. *Sebbm Divulg. la Cienc. al alcance la mano.* 2015 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]; Disponible en: <http://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica/1062-envejecimiento-restriccion-calorica-longevidad-y-salud>.

Ryan BM, Faupel-Badger JM. The hallmarks of premalignant conditions: a molecular basis for cancer prevention. *Semin. Oncol.* [Internet]. NIH Public Access. 2016; 43(1): 22–35.

Saghiv MS, Sira D Ben, 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. *J. Circ. biomarkers.* 2017; 6: 1849454417733388.

Sanasana magazine. Las 5 mejores técnicas de relajación. 2014 [en línea]. [Consultado en Julio 2018]. Disponible en: <http://www.sanasana.com/latinohealthmagazine/tecnicas-de-relajacion-5-mejores-y-mas-rapidas/>.

Sawada N, Arany Z. Metabolic Regulation of Angiogenesis in Diabetes and Aging. *Physiology (Bethesda)*. 2017; 32(4): 290–307.

Shatil E. Does combined cognitive training and physical activity training enhance cognitive abilities more than either alone? A four-condition randomized controlled trial among healthy older adults. *Front. Aging Neurosci.* 2013; 5: 8.

Shiotsu Y, Watanabe Y, Tujii S, Yanagita M. Effect of exercise order of combined aerobic and resistance training on arterial stiffness in older men. *Exp. Gerontol.* Pergamon. 2018; 111: 27–34.

Sonni A, Spencer RMC. Sleep protects memories from interference in older adults. *Neurobiol. Aging*. 2015; 36(7): 2272–81.

Strout KA, Howard EP. The Six Dimensions of Wellness and Cognition in Aging Adults. *J. Holist. Nurs.* 2012; 30(3): 195–204.

Tanaka H. [Sleep disorder and sleep health promotion for the elderly]. *Nihon Rinsho*. 2015; 73(6): 909–15.

Tough H, Siegrist J, Fekete C. Social relationships, mental health and wellbeing in physical disability: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017; 17(1): 414.

Verdin E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science*. 2015; 350(6265): 1208–13.

Walker LC. Prion-like mechanisms in Alzheimer disease. *Handb. Clin. Neurol.* 2018; 153: 303–319.

Wennberg AM, Canham SL, Smith MT, Spira AP. Optimizing sleep in older adults: treating insomnia. *Maturitas*. 2013; 76(3): 247–52.

Willcox BJ, Willcox DC. Caloric restriction, caloric restriction mimetics, and healthy aging in Okinawa. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2013; 17(1): 1.

Wolf D, Tüscher O, Teipel S, Mierau A, Strüder H, Drzezga A, et al. Mechanisms and modulators of cognitive training gain transfer in cognitively healthy aging: study protocol of the AgeGain study. *Trials*. 2018; 19(1): 337.

Yun J, Finkel T. Mitohormesis. *Cell Metab. Elsevier*. 2014; 19(5): 757–66.

Zilocchi M, Finzi G, Lualdi M, Sessa F, Fasano M, Alberio T. Mitochondrial alterations in Parkinson's disease human samples and cellular models. *Neurochem. Int.* 2018; 118: 61–72.

Zuppa C, Prado CH do, Wieck A, Zaparte A, Barbosa A, Bauer ME. Acupuncture for sleep quality, BDNF levels and immunosenescence: a randomized controlled study. *Neurosci. Lett.* 2015; 587: 35–40.