

EL ENVEJECIMIENTO Y SUS PROBLEMAS. EL EJERCICIO COMO SOLUCIÓN DE ALGUNOS DE ELLOS. PRUEBAS CIENTÍFICAS

Dr. J.F. Marcos Becerro

Presidente del Instituto de Longevidad y Salud

ENVEJECIMIENTO

La selección natural favorece a los animales que se reproducen con mayor eficiencia, debido al desarrollo de mejores recursos y estrategias de supervivencia para eludir las causas que producen la enfermedad y la muerte.

Al pasar los años, las reservas fisiológicas no se renuevan a la misma velocidad que lo hacen las pérdidas, a consecuencia de las alteraciones moleculares originadas por el envejecimiento. Este hecho les hace más vulnerables a las causas de enfermedad y muerte. Según Hayflick (1998) el envejecimiento se diferencia de la enfermedad en que las modificaciones originadas por el primero afectan a todas las especies, incluida la humana, cuando viven el tiempo suficiente para padecerlo.

La duración de la vida de cada especie depende de la eficiencia con la que el individuo es capaz de mantener el funcionamiento de sus células, tejidos y órganos, y este hecho parece ser más efectivo en las especies de mamíferos de mayor longevidad como en los humanos (Holliday.1998).

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

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

Según la teoría genómica, los genes serían los responsables de la duración máxima de la vida, aunque sólo entre el 25 y el 35% de la longevidad podría ser achacada a ellos. El resto le correspondería a los factores ambientales, como han demostrado McGue y cols en los gemelos humanos Daneses (McGue.1993) y Ljunquist y su grupo en los gemelos idénticos Suecos (Ljunquist.1998).

Es posible que la información necesaria para la coordinación de las numerosas funciones celulares desempeñe una función muy importante, como señala Semsei (2000). Según él, cualquier factor que ayude a mantener o a elevar el nivel de la información actuará contra el envejecimiento, y los que las disminuyan producirán el efecto contrario.

El envejecimiento, como cualquier otra función del organismo está producido por la interacción de varios mecanismos moleculares que actúan simultáneamente (Pardue.1999).

Entre ellos destacan los siguientes 1°.- El acortamiento del telómero debido a la supresión de la telomerasa en las primeras etapas de la embriogénesis. 2°. La activación de un mecanismo relacionado con la edad que estimula la síntesis de las proteínas del shock por el calor 3° La supresión incompleta de la producción y eliminación de las especies oxígeno reactivas.4°.

La acumulación de mutaciones en el genoma de las células somáticas, lo que inexorablemente conduce a la formación de neoplasias, a la atrofia de los tejidos y a la disminución de la función de los órganos (Weng.1997).

En la evolución humana, los sistemas de envejecimiento se desarrollan a través de la siguiente cronología: acortamiento del telómero, envejecimiento de las mitocondrias, acumulación de las mutaciones, expresión genética de la senescencia, atrofia apoptótica de los tejidos somáticos diana y atrofia apoptótica de los tejidos reproductivos femeninos (Bowles.1998). Es posible que ninguno de ellos, por si solo, sea capaz de terminar con el organismo, aunque si pueden debilitarle.

EL TELÓMERO Y LA TELOMERASA. SU IMPORTANCIA EN EL ENVEJECIMIENTO

La hipótesis del acortamiento de los telómeros para justificar el envejecimiento ha llamado la atención de numerosos investigadores y técnicos (Bryan.1998)(Goyns.2000)

Los telómeros humanos son estructuras dotadas de una gran especialización localizadas al final del cromosoma y se hallan constituidas por numerosas moléculas repetidas de hexanucleótidos (TTAGGG) no codificadas . Su función, junto a otras proteínas específicas, consiste en proteger a los cromosomas de la degradación, fusión y recombinación.

La longitud del telómero varía según las especies. En los humanos el telómero no alcanza ni la mitad de la longitud que en los monos (Kakuo.1999).

De cualquier modo, no parece que exista correlación alguna entre la longitud del telómero y la duración máxima de la vida observada en las diferentes especies(Goyns.2000)

En el transcurso de la división celular, la longitud del telómero se mantiene a través de un exquisito equilibrio entre el proceso que intenta conservarla, mediante la acción de la telomerasa, y el que trata de disminuirla, para dar por terminada la división (Urquidi.2000).

La telomerasa es una enzima que cataliza la síntesis de las diferentes secuencias de los nucleótidos TTAGGG que componen los telómeros de los mamíferos.

En los tejidos adultos, la telomerasa permanece activa en las células germinales y en la mayoría de las células somáticas, en forma infrarregulada (Krupp.2000).

Del mismo modo, la telomerasa continúa activa en los tejidos en regeneración y de manera muy intensa en las células tumorales. Con el paso de los años, su actividad sufre variaciones importantes En los más jóvenes se produce una disminución progresiva. En el 65% de los mayores existe un descenso estable, y en el 35% restante, no se aprecia actividad alguna de la enzima, según señalan en su trabajo Iwama y su grupo(Iwama.1998)

Para algunos autores, el proceso del envejecimiento se debe a la interacción de las modificaciones moleculares originadas por los radicales libres y la pérdida del DNA del telómero de las mitocondrias. El estrés oxidativo originado por este tipo de cuerpos produce pequeñas alteraciones en las bandas del DNA del telómero (La Torre.1997).

Pero a diferencia de lo que sucede en el resto del genoma, en el telómero, dichas alteraciones no son reparadas. Por lo tanto, el control de los procesos oxidativos en el DNA y especialmente en los telómeros, puede ser el mecanismo que influya en la velocidad a la que se realiza el envejecimiento.

El acortamiento del telómero se ha observado en la mayoría de las células somáticas en división, lo que conduce a la senescencia y después a la muerte (Engelhardt.1998).

Pero las células humanas que son capaces de expresar (sintetizar) la telomerasa superan este hecho (Greider.1998).

Dicho acortamiento y la duración finita de su vida, tienen mucho más que ver con la

longevidad que con el propio proceso de envejecimiento (Hayflick.1997).

La hipótesis de la intervención del telómero en la senescencia y la inmortalización de las células se ha comprobado en el estudio de los procesos cancerosos y en el del envejecimiento de la piel, de la sangre, del músculo esquelético, del sistema vascular y hematopoyético y del sistema nervioso central(Harley.1997)(Urquidi.2000).

Hoy en día, son muchos los científicos que piensan que, la estabilización del telómero es un acontecimiento esencial para que las células eviten el envejecimiento y sigan creciendo indefinidamente, es decir, para que se hagan inmortales.

A medida que las células normales se ven afectadas por sucesivos episodios de duplicación del DNA, sus telómeros disminuyen su longitud hasta alcanzar la crisis, lo que produce la inestabilidad del cromosoma, la fusión de sus porciones terminales y la muerte celular(Stear.2000)

RADICALES LIBRES MITOCONDRIAS Y ENVEJECIMIENTO

Las mitocondrias son unos organelos celulares, cuya función principal consiste en generar energía. De hecho, ellas producen el 90% de la que necesita el organismo para sobrevivir (Wallace.1997)

A diferencia de los demás elementos constituyentes de las células, las mitocondrias son los únicos conocidos que poseen genes independientes de los existentes en el núcleo, y por lo tanto, contienen un DNA distinto. El DNA mitocondrial (mtDNA) se encuentra ubicado muy cerca de la membrana interna de la mitocondria, lugar en el que se lleva a cabo la fosforilación oxidativa y donde se originan los radicales libres de oxígeno (RLO) (Shigenaga y cols 1994).

Los radicales libres constituyen un grupo de sustancias químicas cuyo hecho diferencial consiste en tener un electrón único en su órbita externa, lo que les confiere gran inestabilidad, además de crear un campo magnético dotado de capacidad para modificar las reacciones en las que intervienen. Su abundancia en la naturaleza es considerable, pero aquí sólo nos interesan los relacionados con el oxígeno (O₂) y las especies oxígeno reactivas (EOR).

En el 4 o el 5% de los procesos en los que interviene el O₂, se originan los superóxidos, cuerpos químicos muy agresivos para las estructuras celulares, pero que gracias a la acción de una enzima presente en estas localizaciones, la superóxido dismutasa (SOD), el superóxido se transforma en O₂ y peróxido de hidrógeno (H₂O₂), cuerpo que finalmente se convierte en agua por intermedio de otra enzima conocida como catalasa (CAT).

Las vitaminas C y E, por su contenido en iones SH y OH poseen una intensa propiedad antioxidante.

Además de los antioxidantes mencionados en el organismo, existen otra serie de cuerpos dotados de poder para neutralizar los radicales libres. En la literatura americana se les conoce como scavengers o recogedores de basura. Los betacarotenos, los ácidos grasos, los azúcares, algunos aminoácidos, el alfa tocoferol, el ascorbato, el glutatión reducido y la ubiquinona o coenzima Q10, son los mejor conocidos.

La actuación de los radicales libres sobre las células, además de causar la peroxidación de los lípidos contenidos en sus membranas (De Groot y cols.1985), son capaces de alterar la estructura de las proteínas y de originar la excisión del DNA, modificaciones que pueden conducir a graves problemas de la salud, como las alteraciones del sistema inmunitario, la aterosclerosis, el cáncer, o acelerar el proceso de envejecimiento (Farooqui y cols.1987).

En lo que a los determinantes de la longevidad se refiere, parece tener más importancia la

generación de RLO, que la formación de antioxidantes (Sohal y cols.1990).

A las acciones originadas por los radicales libres sobre el organismo se las denomina estrés oxidativo y se reserva el término envejecimiento para los efectos producidos en las células.

Ya hace muchos años que Harman (1956) enunció la teoría de los radicales libres y algunos menos, pero bastantes, que Miquel y sus colaboradores (1980)(1984) describieron la acción de ellos sobre las mitocondrias para producir el envejecimiento. A lo largo del tiempo, cada vez han aumentado más el número de investigadores que han confirmado los hechos descritos por Miquel (Cottrell.2000)(Allen.1996)

Los estudios más recientes publicados en la literatura científica ratifican que, las mitocondrias desempeñan una función crítica en la longevidad y en el envejecimiento, no sólo porque constituyen el lugar más cercano a la acción de los radicales libres, sino también, porque intervienen en la regulación de la respuesta al estrés y a la apoptosis, o muerte celular programada (Van Remmen.2001).(Marcos Becerro.2002)

LAS PROTEÍNAS DEL ESTRÉS. SU RELACIÓN CON EL ENVEJECIMIENTO

A nivel celular, las proteínas incluidas en su estructura desempeñan una función muy importante en el mantenimiento de la homeostasis. Cuando ésta se ve alterada por un agente estresor, se produce una respuesta inmediata por parte de la célula, consistente en sintetizar una serie de proteínas, a las que se conoce como “proteínas del estrés” (SPs).

A las SPs se las ha dividido en dos grupos: proteínas del shock térmico (HSPs) y proteínas reguladas por la glucosa (GRPs). En el primero se incluyen casi todas las proteínas del estrés, y en el segundo las originadas por el agotamiento de la glucosa y otras causas, pero que carecen de nexo de unión con el estrés térmico(Pelham.1986).

Las proteínas del estrés tienen como misión luchar contra las alteraciones y los defectos de la síntesis de las proteínas celulares, con el objeto de proteger a las células de los daños que puedan sufrir (Powers.2001). Cualquier tipo de estrés, entendiéndose por tal, la alteración de la homeostasis, es capaz de inducir su producción, pero en especial, las temperaturas elevadas, las modificaciones del pH y de la concentración del Ca, la isquemia, la disminución de la glucosa, el estrés oxidativo y otros varios, entre los que se encuentra el ejercicio (Powers.2001).

El ejercicio, y especialmente el intenso y el prolongado aumentan la síntesis de este tipo de proteínas en órganos tan importantes como el corazón y el músculo esquelético (Locke.1997).

Como en otras células del cuerpo humano, en las de la piel (Muramatsu.1996), en las del pulmón (LoCicero.1999), en las de la retina (Bernstein.2000), y en las del hígado (Hall.2001), el envejecimiento se halla asociado a la disfunción de las HSP72 (Muramatsu.1996.)

Parece pues que, el envejecimiento disminuye la habilidad de las células para trasladar las señales originadas por el estrés, a los mecanismos biológicos encargados de producir la respuesta, lo que las incapacita para sintetizar las HSPs en las cantidades necesarias (Kregal.1995)(Locke.1996.A)(Nitta.1994).

A medida que aumenta la edad de las personas disminuye la capacidad del organismo para expresar HSP60 y HSP70, sin que en ello intervengan los anticuerpos de dichas proteínas (Rea.2001)

No obstante, los músculos esqueléticos de los animales envejecidos son capaces de inducir la respuesta al shock térmico y al ejercicio, y acumular HSP72 (Locke.2000)

Hoy sabemos que la presencia y el gran nivel de la HSP22 en la matriz de las mitocondrias de la *Drosophila* ejercen una acción protectora contra el estrés oxidativo (Morrow.2000), y también que el aumento de la expresión de los genes que codifican la HSP70 aumentan la duración de la vida de dicha mosca (Tower.2000)

Parece pues, ser cierto que, las proteínas del estrés tienen asignada algún tipo de función en el envejecimiento.

DEGRADACIÓN DE LAS PROTEÍNAS Y ENVEJECIMIENTO

A pesar de la existencia de los mecanismos reparadores con los que se hallan dotadas las células, la consecuencia más inmediata de la acción de las especies oxígeno-reactivas sobre las proteínas es su agregación o fragmentación, lo que posteriormente las conduce a la proteólisis (Grune.1997)

El papel fisiológico de la proteólisis intracelular es variado y complejo, y, desde luego, la degradación de las proteínas no sólo cumple una misión negativa, sino que también favorece ciertos aspectos del metabolismo como la de eliminar todas aquellas proteínas dañadas o desestructuradas, cuya acumulación pudiera deteriorar la función celular (Golberg.1976).

En la degradación de las proteínas existen varias vías o mecanismos de llevarla a cabo, algunas de las cuales son casi desconocidas. Las tres más importantes son las siguientes: 1°.- La vía lisosomal. 2°.- El sistema calpaína y 3°.- La vía ubiquitina-proteasoma.

La vía lisosomal

La inmensa mayoría de las células de los mamíferos contienen en su interior una serie de organelos, los lisosomas, con enzimas catabólicas que suelen actuar a pH ácidos y consiguen dividir varias estructuras y moléculas. Los lisosomas ejercen su acción proteolítica mediante diversas endoproteasas, fundamentalmente las conocidas como catepsinas D, B, L, H, E, F, G, etc (Dice.1987).

Cuervo y colaboradores han estudiado el mecanismo que interviene en la degradación de las proteínas citosólicas en los lisosomas. Para sufrir su degradación, las proteínas deben atravesar la membrana del lisosoma unidas a ciertos cuerpos moleculares citosólicos y lisosomiales, para después unirse a una proteína receptora en la membrana del lisosoma. Durante el envejecimiento, este mecanismo disminuye su actividad, debido a lo cual, se produce la acumulación de proteínas aberrantes en las células, las cuales contribuyen a la senescencia de las mismas (Cuervo.1998).

El sistema calpaína

Las calpaínas constituyen una forma muy conservada de enzimas no lisosomiales que se activan en situaciones patológicas. Existen dos isoenzimas muy ubicuas (calpaína I y calpaína II), La actividad de las calpaínas se halla regulada por su inhibidor endógeno la calpastatina (Croall.1991).

La vía ubiquitina-proteasoma

El proteasoma es un complejo proteasa multisubunidad con un coeficiente aparente de sedimentación 20 S. En ambos extremos finales del proteasoma 20S se pueden situar dos complejos regulatorios, conocidos como PA700 y PA28, para formar, respectivamente, un complejo proteasoma 26S en forma de pesa, o un segundo complejo, con forma de balón de fútbol. (Tanaka, 1998)

Para que la proteólisis se pueda llevar a cabo por el proteasoma 26S, es condición

indispensable el concurso de la ubiquitina, una proteína cuya misión consiste en señalar las proteínas celulares que deben ser degradadas por el proteasoma (Hershko.1992)

Después de ser marcados los sustratos por la ubiquitina, el proteasoma 26S los reconoce y a continuación los degrada, hasta convertirlos en péptidos (Attaix.2001).

El proteasoma interviene en varios mecanismos biológicos, entre los que se encuentran la respuesta de las células del organismo al estrés oxidativo, donde actúa contra la acción de los radicales libres, degradando las proteínas desnaturalizadas producidas por ellos. El valor del proteasoma en este cometido es inferior al de las enzimas antioxidantes (Grune.1997).

La acción antioxidante del proteasoma se extiende a las neuronas cerebrales, a las que defiende tras sufrir un proceso isquémico (Weih.2001).

El proteasoma 26S es el único complejo de proteasas capaz de degradar las proteínas ubiquitinadas. La vía ubiquitina-proteasoma cataliza la mayor parte de los procesos de degradación de las proteínas en los que no intervienen los lisosomas, por lo que se le considera como el mecanismo proteolítico más importante. (Mitch.1996).

Un hecho interesante es que las proteínas del estrés, al conservar la función del proteasoma, atenúan los efectos negativos de los radicales libres (Ding.2001)

El envejecimiento se asocia a un aumento de las proteínas desnaturalizadas, lo que puede ser debido a la acción de los radicales libres, a la pérdida de la actividad del proteasoma, o a ambas cosas. La segunda opción ha sido demostrada por varios autores (Sitte.2000) (Davies.2001)

La función individual de células, tejidos, órganos o sistemas permanecen estables o incluso experimentan alguna mejoría temporal en el transcurso de la involución. Un hecho a tener en cuenta y que frecuentemente pasa desapercibido es que, las modificaciones producidas por el envejecimiento en las células, en los tejidos y los sistemas, entre las que se incluye las que afectan a la función muscular, ni son unidireccionales, ni uniformes entre los diferentes individuos, ni por lo tanto, son necesariamente irreversibles (Buckwalter.1997)

El único hecho que empaña el aumento de la longevidad observado en los últimos años, es, sin duda alguna, la comorbilidad asociada a envejecimiento.

El envejecimiento es un proceso que afecta a todas las estructuras y funciones del organismo, aunque desde el punto de vista de los problemas que plantea, no todos los órganos ni sistemas poseen la misma importancia, incluso algún tejido como la piel, aún siendo muy llamativas las alteraciones que presenta, sin embargo, desde el punto de vista de la patología son mucho menos relevantes que las que afectan al sistema nervioso, al cardiovascular, al inmunitario, al neuroendocrino, e incluso al musculoesquelético. Este último posee una relevancia especial en lo que se refiere al desarrollo de la discapacidad, ya que músculos, huesos y articulaciones se hallan directamente implicadas en las alteraciones de la movilidad.

ACCIÓN DEL EJERCICIO SOBRE LOS FACTORES CAUSALES DEL ENVEJECIMIENTO: ESPECIES OXÍGENO REACTIVAS, MITOCONDRIAS, PROTEÍNAS DEL ESTRÉS Y PROTEOLISIS

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

Para luchar contra la acción de las EOR producidas por el ejercicio el músculo esquelético ha desarrollado un número de diferentes mecanismos endógenos, los cuales se adaptan

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

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

Ejercicio y mitocondrias

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

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

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

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

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

En el trabajo de Tonkonogi y sus colaboradores(1999) se describen los resultados del ejercicio intenso sobre la función mitocondrial. Tres tandas de ejercicio realizadas en la bicicleta ergométrica al 130% del pico de la VO₂ en 10 hombres jóvenes, no produjeron en las mitocondrias del vasto lateral ningún tipo de alteración, ni durante el periodo de fatiga, ni 110 minutos después de finalizado el esfuerzo.

En las mitocondrias aisladas no se observó modificación alguna en la respiración máxima, en la producción de ATP, o en el índice del control respiratorio, ni inmediatamente después del ejercicio, ni durante el periodo de recuperación. La producción de ATP en relación con el oxígeno consumido (el cociente P/O), no se modificó durante el periodo de fatiga, pero disminuyó un 4% en el de recuperación. En los haces de fibras permeabilizados con saponina (skinned) la producción máxima de ADP originada por la respiración aumentó un 23% desde el periodo de reposo al de agotamiento, y permaneció elevada hasta el de recuperación, mientras que los índices respiratorios en ausencia de ADP y a 0,1 mM de ADP (respiración submáxima), no se modificaron. Esto quiere decir según los autores que, durante el ejercicio de gran intensidad, el potencial oxidativo de la mitocondria se mantiene, o incluso se mejora, aunque sospechan que el control de la respiración mitocondrial puede ser alterado durante el esfuerzo de forma reversible.

Por otra parte, estos mismos autores (Tonkonogy y cols (2000) aseguran que tras el entrenamiento aerobio, la eficiencia en la transferencia de energía, o lo que es igual, la relación ADP/oxígeno consumido permanece invariable. Esto significa que, aunque después del ejercicio disminuye la protección antioxidante por cada unidad mitocondrial, sin embargo, el funcionamiento de la cadena respiratoria no suele verse afectado, a pesar de haber aumentado la sensibilidad de la membrana mitocondrial al estrés oxidativo.

En cuanto al entrenamiento de fuerza, sea isométrico o isotónico, los estudios publicados son casi inexistentes.

Según Larson-Meyer y sus colaboradores (2000), una tanda de ejercicios isométricos realizada con los músculos flexores plantares, de 90 segundos de duración, y con una intensidad variable entre el 45,70 y 100% de la contracción máxima voluntaria, produce resultados completamente reproducibles sobre la constante del tiempo de recuperación de la fosfocreatina, sobre la del ADP y sobre la del índice del cambio de la fosfocreatina durante los primeros 14 segundos de la recuperación del esfuerzo. Dichos resultados poseen una buena correlación con la VO₂ max y varían según los niveles de fuerza utilizados.

En cuanto al entrenamiento de fuerza isotónico, lo único que conocemos es que, en las personas mayores de 50 años, tanto el realizado durante 2 semanas como el de 12, produce un aumento en la síntesis de la miosina de cadenas pesadas, y una mejoría de la fuerza muscular (Balagopal.2001).

Ejercicio y biogénesis mitocondrial

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

El ensamblado de todos los componentes mitocondriales comienza por una serie de señales inducidas por la contracción muscular, a consecuencia de lo cual se origina la activación transcripcional de los genes residentes en el núcleo del miocito. A continuación se altera la

estabilidad del RNA mitocondrial (mtRNA) y comienza el aumento de la importación de las proteínas procedentes, tanto de los genes nucleares como de los localizados en la propia mitocondria, a la vez que se incrementa el número de copias del DNA mitocondrial (mtDNA), lo que conduce a un mayor contenido de mitocondrias en el músculo (Hood y cols.2000)

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

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

Para que la función de las mitocondrias neoformadas por la acción del ejercicio se lleve a cabo de manera perfecta, es necesario que antes de que se produzca la síntesis de las proteínas intrgradadas en la cadena respiratoria, lo haga la de los lípidos. Desgraciadamente, a diferencia de lo que sucede con la síntesis de las proteínas, de cuyos mecanismos poseemos gran información, con la de los lípidos nuestra ignorancia es supina.

Ejercicio y proteínas del estrés

El ejercicio de forma similar a como lo hacen otros agentes estresantes como la hipertermia, la isquemia, el estrés oxidativo y el muscular, la disminución de la glucosa y las modificaciones del calcio y del pH, inducen la expresión de las HSP en las células y en los tejidos (Fehrenbach.1999).

Así, mientras que el ejercicio intenso origina modificaciones substanciales en el DNA de los leucocitos periféricos, el moderado o el entrenamiento regular ejerce un efecto protector contra el daño del DNA originado por el ejercicio intenso. El aumento de la actividad de los antioxidantes endógenos y la expresión de las proteínas HSP70, HSP27 y HO1 observados en respuesta al entrenamiento, presupone que el ejercicio influye beneficiosamente en la salud (Fehrenbach.2001)

En respuesta al ejercicio, el músculo envejecido también puede acumular las HSP72, lo que hace de forma distinta, según las características de las fibras que le componen. Así, mientras que en los músculos con gran capacidad oxidativa, el almacenamiento de las HSP72 producido por el ejercicio es similar en las ratas viejas y en las jóvenes, en los constituidos por fibras rápidas, como el plantar y la porción blanca del gastrocnemio, la expresión de las HSP se halla muy disminuida en las viejas (Naito.2001)

Un hecho muy interesante es que, en las ratas, el envejecimiento disminuye la elevación de las HSP72 en respuesta al estrés térmico. Sin embargo, cuando a estos mismos animales se les somete a la acción del ejercicio en un ambiente caluroso, producen gran cantidad de estas proteínas (Kregel.1996).

La literatura médica es rica en publicaciones en las que se demuestra que, tanto el ejercicio agudo (Locke.1995)(Locke.1997)(Skidmore.1995)(Salo.1991) como el crónico (Samelman.1996) (Fehrenbach.2001)(Demirel.1999) son capaces de inducir la síntesis de las HSPs en varias células y tejidos (leucocitos, esplenocitos, músculo, corazón, adrenales, etc), y realizar algún tipo de protección sobre ellos. El efecto protector lo ejercen fundamentalmente los miembros de la familia HSP70 y en especial la HSP72, no obstante, las HSP27 y Hsp90 también poseen esta propiedad.

Ejercicio, proteínas del estrés y corazón

Como ya se ha señalado, el ejercicio, como otros muchos agentes estresantes estimula la síntesis de las HSPs. Algunos autores han demostrado que, una simple tanda de ejercicios agudos realizados en la cinta sin fin, promueve la expresión de las HSP en el miocardio de las ratas (Salo.1991)(Taylor.1999).

Y lo mismo sucede con el entrenamiento crónico. Sesenta minutos diarios de ejercicio aerobio realizado al 65-70% de la VO₂ max, durante 10-12 semanas, aumenta el HSP72 un 500% en el corazón de las ratas (Powers.1998).

Para Knowlton y Locke, el aumento de las HSPs producido por el ejercicio otorga defensa contra la isquemia/reperfusión (Knowlton.1997)(Locke.1997)

Entre 3 y 5 días consecutivos de ejercicio mejora el rendimiento contráctil del miocardio en el transcurso de la isquemia/reperfusión realizada in vivo, y a su vez, dicha protección miocárdica inducida por el ejercicio se halla asociada al aumento del HSP72 en el miocardio y al incremento de las defensas antioxidantes del corazón en las ratas (Demirel.2001).

El entrenamiento de resistencia aerobio es el que mejores efectos posee sobre las lesiones originadas por el fenómeno isquemia/reperfusión (Powers.1998)(Taylor.1999).

Los hallazgos descritos sugieren que, durante el ejercicio agudo, la acumulación de la HSP70 y el aumento de la potencia y la resistencia del sistema del transporte del Ca²⁺ en el miocardio son dos mecanismos muy importantes en la protección adaptativa del corazón (Pshennikova.1998)

Ejercicio, proteínas del estrés y músculo

Es bien sabido que, durante la contracción muscular aumentan los niveles de las EOR, y que cuando la producción de los mismos es excesiva, las defensas naturales que intervienen en su neutralización (enzimas antioxidantes endógenas) se ven impotentes para cumplir su misión, por lo que para evitar el daño a las miocélulas, el organismo puede recurrir a las HSPs. Varios autores han confirmado que, durante el ejercicio aumentan en los músculos en actividad la síntesis de este tipo de proteínas (Samelman.2000), en especial la HSP72 (Smolka.2000) (González.2000)(Locke.1996), la HSP60 (Khassaf.2001).(Mattson.2000), la GRP75 (Mattson.2000), la HSP27, la HSC/HSP70 (Thompson.2001)(Khassaf.2001), la ubiquitina (Bond.1986) y la HSC73 (Locke.1996)

Parece ser que, cualquier tipo de ejercicio es capaz de aumentar la expresión de las HSPs en el músculo, sea el dinámico excéntrico (Bond.1986), y el concéntrico (Febbraio.2000). Lo mismo sucede con la forma en que se realiza: aguda (Febbraio.2000) o crónica (González.2000). Para Liu y su grupo (2.000), la intensidad es la cualidad más importante para expresar las HSPs, mientras que para González y sus asociados (2000)lo es la duración. En cuanto al tiempo de aparición de las HSPs después del ejercicio Thompson y sus colaboradores(2001) y Bond y su grupo(1986) dicen que sucede a las 48 horas de realizar una tanda de ejercicios excéntricos. Una vez producida la elevación, esta puede persistir hasta seis días después de finalizado el ejercicio submáximo (Khassaf.2001)

Ejercicio y degradación de las proteínas (proteólisis)

Desgraciadamente, en el momento actual existen muy pocos trabajos publicados sobre este tema, a pesar de ser bien conocidos los excelentes efectos que la actividad física produce en la atrofia muscular asociada al envejecimiento, en la que como es sabido, la acción del proteasoma desempeña un importante cometido (Bardag-Gorce.1999).

Radak y sus colaboradores. (1999) han estudiado en las ratas el efecto del ejercicio de moderada intensidad (natación) sobre la actividad del proteasoma en el músculo, la cual aumenta, tanto en los animales jóvenes como en los viejos, lo que a su juicio significa que la respuesta adaptativa contra el estrés oxidativo inducida por el ejercicio moderado constituye un beneficio del mismo

También existen otras evidencias indirectas obtenidas en modelos de ejercicio. En ellos se observa que el esfuerzo físico produce un incremento en la actividad de la calpaína muscular (Raj-1998).

ACCIÓN DEL EJERCICIO SOBRE LOS ÓRGANOS Y SISTEMAS ENVEJECIDOS

El ejercicio y el Sistema Nervioso

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

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

Los factores neurotróficos

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

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

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

El FNC interviene de modo decisivo en la supervivencia de varios tipos de neuronas (Nakanishi.1994) y especialmente es eficaz en proteger contra la muerte a las sensoriales periféricas, a las motoras centrales y a las dopaminérgicas y colinérgicas de la base del cerebro anterior, cuando se ven afectadas por algún tipo de lesión (Erickson.1996)

Las funciones del factor neurotrófico cerebral.

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

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

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

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

La acción del ejercicio en la regulación del FNC

De los estudios realizados por el equipo de Cotman se llega a la conclusión de que, el ejercicio regula la función de los genes que codifican el FNC, fundamentalmente en la región del hipocampo, zona que como ya se sabe desde hace mucho tiempo interviene en el aprendizaje y la memoria, aspectos que se ven muy afectados en la enfermedad de Alzheimer. En el año 1995 el equipo de Cotman descubrió que, en los ratones el ejercicio inducía en el hipocampo la expresión del gen del FNC, lo que podría aumentar la resistencia del cerebro al daño y a la degeneración (Nestler.2002)

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

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

Del mismo modo, sabemos por el trabajo de Trejo y sus colaboradores (2001) que, el ejercicio aumenta el número de los genes que intervienen en la regulación de las sinapsis y que por sí mismo es capaz de incrementar la neurogénesis (formación de las neuronas) en los ratones (Widenfalk.1999)

Se sospecha que los estrógenos (hormonas femeninas) desempeñan una función muy importante en la conservación y en la supervivencia de las neuronas, así como en la formación de nuevas sinapsis, por lo que su disminución puede acarrear alteraciones de mayor o menor cuantía, en alguna de las funciones del cerebro, y especialmente en la cognitiva.

La gonadectomía (extirpación de las glándulas sexuales) realizada en las ratas al séptimo día del nacimiento reduce de forma notable los niveles de mRNA del FNC, pero una vez iniciado el tratamiento con los estrógenos (benzoato de estradiol), dichos niveles alcanzan valores similares a los observados en los animales intactos. Esto les sugiere a los autores que, entre las moléculas descritas pueda existir una interacción directa, con el fin de modificar la fisiología del hipocampo durante la etapa de crecimiento en las ratas (Tong.2001)

Trasladando estos resultados a las personas, entra dentro de lo posible, que la interacción de los estrógenos con la actividad física y el aumento del FNC en el hipocampo desempeñen una función relevante en el mantenimiento de la salud cerebral, de la plasticidad neuronal y del bienestar general, especialmente en las mujeres (Berchtold.2001).

Laurin y sus colaboradores (Laurin.2001) corroboran este aserto al haber observado que, en las mujeres afectadas por el Alzheimer, la actividad física disminuye la incidencia de las alteraciones cognitivas.

También se ha demostrado la existencia de una cierta relación entre el ejercicio, el IGF-1 y el FNC. La acumulación en las neuronas del cerebro del IGF-1 consecutiva a la actividad física, o el aportado por inyección, induce la expresión del factor neurotrófico cerebral en el hipocampo (Carro.2000).

Ejercicio.FNC y depresión

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

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

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

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

Los efectos producidos sobre el FNC por la acción conjunta del ejercicio y los fármacos antidepressivos pueden ser debidos a la actividad de ambos factores, a través de su convergencia a nivel celular (Russo.2001)

El ejercicio, memoria y envejecimiento

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

Aunque no son excesivos los trabajos publicados sobre la acción del ejercicio en las personas mayores afectadas por alteraciones del área del conocimiento, sin embargo, algunos de ellos muestran que la actividad física disminuye la incidencia de las alteraciones cognitivas que afectan a este colectivo, y en especial las que sufren las mujeres (Laurin.2001).

El ejercicio y el sistema cardiovascular

Los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica, junto a los cambios originados por la edad y las alteraciones patológicas producidas por la hipertensión y la enfermedad coronaria disminuyen la capacidad de respuesta al ejercicio, y a otros agentes estresantes en las personas mayores (Fried.1997).

Adaptación cardiovascular al ejercicio en las personas mayores

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

Todos estos hechos de adaptación cardíaca son paralelos a los originados en el músculo esquelético, gracias a los cuales aumenta la VO₂ max (Levy.1993)(Schaible.1985)(Holloszy.1984). Aunque se creía que esto era un hecho exclusivo de la juventud, sin embargo, estudios recientes (Stratton.1994) han demostrado que, los mayores también pueden gozar de estos beneficios.

Envejecimiento y función cardiovascular durante el ejercicio

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

El mantenimiento de la VO₂ max se halla estrechamente relacionado con el grado de actividad realizada por el individuo. Disminuye con el reposo y aumenta con el ejercicio (Coyle.1984).

Otro factor que influye en la VO₂ max es el estado en que se encuentra la circulación coronaria (enfermedad). La obesidad es otro factor influyente. Todos ellos pueden desvirtuar las reacciones del sistema cardiovascular de los ancianos al ejercicio. El declive de la VO₂ max originado por el envejecimiento se debe a la disminución del gasto cardíaco, a la diferencia A-V de O₂, o a ambas.

Rodeheffer y cols (1984) demostraron que, el gasto cardíaco no disminuye en los mayores debido al aumento del volumen latido consecutivo al mayor volumen telediastólico.

Dado que la VO₂ max disminuye aproximadamente un 40% entre los 25 y los 65 años y que el gasto cardíaco no se afecta con la edad, la responsable del declive de la VO₂ max debería ser la disminución de la diferencia A-V. Sin embargo Ogawa y cols (1992) observaron que la diferencia A-V sólo explicaba el 28% de la disminución de la VO₂ max en su estudio.

Efectos del envejecimiento y el sexo en la adaptación cardiovascular al ejercicio de resistencia.

Es un hecho cierto que, cuando la duración y la intensidad del ejercicio de resistencia son las adecuadas, los mayores mejoran su VO₂ max en la misma cuantía que los jóvenes, es decir, entre un 20 y un 30% (Stratto.1994) .

El factor más importante involucrado en la involución de la VO₂ max es la disminución del gasto cardíaco máximo (Stratton.1994)(Ogawa.1992).

Los factores implicados en la disminución del gasto cardíaco con la edad, parecen ser los siguientes: 1º. El deterioro de las funciones sistólica y diastólica del miocardio. 2º. La disminución de la respuesta inotrópica y cronotrópica a la estimulación b-adrenérgica y 3º el aumento de la rigidez de la impedancia de la aorta (Lakatta.1993).

Hoy sabemos que el sedentarismo también contribuye a deteriorar la VO₂ max en la edad avanzada, lo que se demuestra porque el entrenamiento aerobio favorece la reversión del deterioro producido por la edad, ya que mejora el gasto cardíaco, la función sistólica del VI y la dinámica del llenado diastólico en los hombres, aunque no en las mujeres (Levy)(Schulman.1996)(Spina.1996)(Spina.1997)Stratton.1994).

El ejercicio aerobio produce una mejoría en las funciones sistólica y telediastólica del VI, y un engrosamiento de su pared posterior, lo que sugiere una sobrecarga de volumen de dicho VI, o una hipertrofia excéntrica (Ehsani.1991). Stratton y cols (1994) hablan de un aumento

en la fracción de eyección y del gasto cardíaco a los 6 meses de finalizado el entrenamiento. En las mujeres mayores, el entrenamiento de resistencia aumenta la VO₂ max de forma similar a lo que sucede en los varones, pero sin modificar el rendimiento sistólico del VI y sin producir hipertrofia excéntrica (Schulman.1996).

A medida que la edad aumenta, durante la realización del ejercicio aerobio máximo se produce un aumento de la resistencia periférica total y una disminución de la FC, del volumen latido y del gasto cardíaco. El volumen latido no se estabiliza al nivel submáximo de intensidad, sino que aumenta progresivamente hasta alcanzar el máximo. Por lo tanto, el declive de la VO₂ max con la edad en las mujeres que realizan entrenamiento aerobio se debe a la disminución de la FC máxima, y al descenso del volumen latido y del gasto cardíaco. Sin embargo, existe una ventaja en ellas, y ésta, es que, el aumento del rendimiento se debe más a la mejoría de la función diastólica que a la de la sistólica (Wiebe.1999)

La disminución en la capacidad para llenar el V durante el esfuerzo puede contribuir a la disminución de la VO₂ max y del gasto cardíaco en los mayores, pero esto según (Spina.1996) sucede en las mujeres, pero no en los hombres. Parece ser que la mejoría experimentada en la VO₂ max en las mujeres con el entrenamiento es debida a ciertas adaptaciones periféricas, lo que aumentaría la diferencia A-V del O₂ (Coggan.1992)(Spina.1993).

Es posible que las diferencias observadas entre mujeres y hombres mayores, en relación con el entrenamiento de resistencia sobre el gasto cardíaco, tenga algo que ver con las hormonas sexuales, ya que la mayoría de las mujeres mayores no se produce una hipertrofia del VI (Spina.1993).

Parece ser, según un trabajo más moderno de Spina y colaboradores (2000) que la dificultad en las mujeres postmenopáusicas para aumentar el volumen latido y el gasto cardíaco con el ejercicio, puede ser debida a una falta de respuesta en la contractilidad del VI a los estimulantes beta-adrenérgicos.

Mecanismos implicados en la mejoría de la función sistólica del VI y del llenado diastólico en los hombres mayores.

Como ya se ha señalado, las modificaciones observadas en el VI se deben a alteraciones producidas por la carga y al estado inotrópico del mismo. Las modificaciones en la función contráctil del corazón pueden ser debidas a un incremento de la sensibilidad a las catecolaminas, como han señalado Spina y cols (1998), aunque Stratton y su grupo no están de acuerdo con ello(1992).

Es posible que la mejoría observada en la función del VI con el E.aerobio sea debida a algunas modificaciones en la carga cardíaca y no a la mejoría de la función contráctil (Stratton.1992)(Stratton.1994). Pero según (Spina.1997), esto no se ha demostrado en su trabajo.

El ejercicio y las afecciones del sistema cardiovascular

Los enfermos afectados por insuficiencia cardíaca poseen grandes limitaciones para realizar actividades debido a la aparición de disnea y fatiga general. Los últimos estudios han venido a demostrar que, el entrenamiento aerobio combinado con el de fuerza, realizado 3-5 días por semana, durante 40 minutos, en pacientes con edades comprendidas entre los 30 y los 76 años mejoran la sintomatología clínica y la calidad de vida, sin mostrar efectos adversos. En el trabajo de Oka(2000), la adherencia al programa fue del 90%.

En una revisión realizada por el Kelley y Sharpe sobre numerosos trabajos publicados en el mundo sobre la acción del ejercicio en los hipertensos de edad avanzada , llegan a la

conclusión de que, el ejercicio aerobio es eficaz para disminuir la presión sistólica en las personas mayores.

A pesar de que algún autor pone en duda la eficacia del ejercicio, realizado de forma aislada, para disminuir la hipertensión sistólica o diastólica en las personas mayores afectadas por hipertensión de los grados II o superiores (Ehsani.2001), sin embargo, el entrenamiento de resistencia, además de mejorar la capacidad para realizar esfuerzos y la calidad de vida, induce una modesta mejoría en la hipertrofia del VI en los ancianos (Ehsani.2001).

Un hecho interesante es que, los deportistas de élite que entrenan y compiten en deportes de resistencia o mixtos, disminuyen el riesgo a padecer hipertensión en los años posteriores, mientras que los deportistas de potencia no poseen este beneficio. Los que siguen haciendo ejercicio una vez finalizada la etapa de alta competición, también se benefician de ello (Hernelahti.2002).

La actividad física y no la angina preinfarto protege contra la mortalidad intrahospitalaria en los pacientes ancianos con infarto de miocardio. Los efectos protectores del ejercicio se observan en los pacientes con elevados niveles de actividad física (Abete.2001).

En los hombres mayores, a diferencia de lo que sucede en los jóvenes, el ejercicio de gran intensidad de tiempo libre y la forma física parecen tener la misma importancia a la hora de reducir el riesgo coronario. En los jóvenes, la gran forma física respiratoria es la que ejerce la protección, pero no la actividad física de tiempo libre (Talbot.2002).

El ejercicio previo seguido por un descanso, disminuye los sucesivos episodios de isquemia producidos por el ejercicio (fenómeno de calentamiento) en los adultos, pero no en las personas mayores afectadas por la cardiopatía isquémica. Este hecho es independiente del grado de afectación del corazón por la enfermedad coronaria, y del efecto producido por el entrenamiento. Ello confirma la existencia de una hipotética disminución del preconditionamiento isquémico del corazón envejecido (Longobardi.2000).

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

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

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

Entre los tipos de ejercicio a incluir se encuentran los siguientes: aerobio, fuerza y flexibilidad. Los afectados por enfermedad coronaria deberían realizar ejercicios de menor intensidad y duración. En los enfermos con I.C-Congestiva la actividad física mejora el consumo máximo de oxígeno, la duración del ejercicio y la potencia de la contracción (Aronow.2001).

El sistema vascular periférico también tiene gran importancia en la patología de los ancianos. La compliance de las venas de la pantorrilla disminuye con la edad en sedentarios y entrenados por el ejercicio aerobio, pero en estos últimos se conserva bastante mejor (Monahan.2001).

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

Envejecimiento del corazón en los deportistas

El ejercicio aerobio realizado regularmente posee efectos muy positivos sobre la fisiología del

sistema cardiovascular, como lo demuestra el trabajo publicado por el equipo de Kasch (1999) sobre un estudio llevado a cabo en 15 hombres, que al comienzo del mismo tenían 45 años y que durante 25-33 años realizaron ejercicios aerobios 3-4 veces por semana, durante 61-70 minutos, al 74-84% de la reserva cardíaca. El estudio muestra que, después de tanto tiempo de entrenamiento, no se habían producido las alteraciones habituales que acompañan al envejecimiento del sistema cardiovascular, como las observadas en la frecuencia cardíaca (FC) basal, en la presión arterial, en el porcentaje de grasa o en la composición corporal. La VO₂ max descendió entre un 5,8 y un 6,8% por década, y la frecuencia cardíaca máxima (FCM) disminuyó 25 latidos.

Pollock y su grupo 1997 son más pesimistas en lo que se refiere a la disminución de las capacidades fisiológicas, y en especial a la de la VO₂ max, con el paso de los años en los atletas de resistencia, a pesar de seguir entrenando. Para ellos, dicha disminución viene a ser de entre un 8 y un 15% por década, cuando el entrenamiento es intenso, entre un 13 y un 14% en los que entrenaban a menor intensidad y entre un 18 y 34% en los que hacían ligero. La FC disminuye de forma lineal entre 5 y 7 LPM por cada década y dicha disminución es independiente del tipo de entrenamiento realizado.

En los atletas mayores el llenado del ventrículo izquierdo es más rápido que en los sujetos sedentarios, lo que sugiere la existencia de una mejor sistema de relajación. Del mismo modo, la disminución de la rapidez del llenado ventricular consecutiva al envejecimiento es menos acusada en los deportistas (Palka.1999).

A pesar de que la variabilidad de la frecuencia cardíaca se modifica con el paso de los años (Fukusaki.2000), en este tipo de deportistas, todos los parámetros comprendidos en la misma son superiores a los que poseen los sedentarios. En los primeros se observa un incremento en la modulación vagal cardíaca (Yataco.1997).

El entrenamiento en ciclistas jóvenes y mayores produce un aumento del consumo de oxígeno, del espesor del VI, del diámetro y del volumen telediastólico y también de la masa ventricular. En los mayores (50-65 años), la adaptación al entrenamiento aerobio parece ser debida, principalmente, al aumento del llenado diastólico del VI, sin que se modifiquen la fracción de eyección, ni la función diastólica (Giada.1998).

En los deportistas de ambos sexos que realizan habitualmente entrenamiento de resistencia, ni la edad, ni el género, influyen significativamente en la relación gasto cardíaco/ consumo de O₂ (Qc-VO₂) durante el ejercicio submáximo realizado en la bicicleta ergométrica (Proctor.1998)

En los atletas de resistencia bien entrenados el envejecimiento no altera el porcentaje de la respuesta cardio-respiratoria al ejercicio intermitente breve e intenso, como el que se realiza durante las pruebas de fuerza velocidad. En el transcurso de esta actividad la presión arterial no sufre variaciones importantes, en tanto que si lo hace la vasodilatación (Chamari.2000).

De igual forma, las mujeres que practican ejercicio aerobio regular durante mucho tiempo mantienen una buena forma física aerobia. Un hecho importante en ellas es que el declive de la VO₂ max que acompaña a la edad, se debe a la disminución de la FC máxima, a la del volumen latido y a la del gasto cardíaco. Sin embargo, poseen una ventaja, y ésta es que, la mejoría del rendimiento cardíaco se debe más al aumento de la función diastólica que al de la sistólica (Wiebe.1999)

EJERCICIO Y RIESGO A PADECER EL CÁNCER

Hoy día se admite que los factores ambientales constituyen la causa más importante en el desarrollo de todo tipo de cánceres ya que intervienen entre el 80 y el 90% de todos ellos.

Thune y Furberg (2001) han realizado una revisión muy completa de los trabajos publicados en la literatura médica hasta el año 2000, sobre la acción del ejercicio en la prevención de algunos tipos de tumores malignos.

Cáncer de colon y recto

En los 48 estudios revisados (23 estudios de cohorte y 25 de casos-control) que incluyen más de 40.000 casos de casos de cáncer de colon o recto en hombres y mujeres publicados hasta el año 2000, los autores concluyen que, en la mayoría de ellos (35 de 48) se observa un efecto protector independiente, estimado entre el 10 y el 70% de todos los casos, ya sea con la actividad física ocupacional (OPA), o con la de tiempo libre (LPA). En 21 de 33 estudios hallaron una asociación inversa dosis-respuesta entre el LPA y el cáncer de colon. En unos 100 casos, la intensidad del ejercicio varió entre moderada e intensa y fue más aparente en los hombres que en las mujeres. Quienes dijeron haber realizado actividades con gastos de energía superiores a las 1000 kcal semanales en actividades vigorosas, al menos, durante tres periodos a lo largo de su vida, tenían una reducción en el riesgo a padecer el cáncer de colon del 40% . Para conseguir este efecto, las mujeres americanas de edad media necesitan realizar, como mínimo, 3 horas de ejercicio intenso de LPA a la semana, o 4 del moderado.. Del mismo modo, parece ser que, el ejercicio realizado de forma continua es más eficaz que el esporádico (Thune.2001).

Cáncer de mama, endometrio y ovario

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

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

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

Cáncer de próstata y testículo

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

Cáncer de pulmón

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

Otros tipos de tumores

No se han demostrado, hasta la fecha, efectos muy convincentes de que, el ejercicio ejerza algún efecto preventivo contra los cánceres de riñón, vejiga y estómago, ni contra el melanoma maligno, ni contra los tumores cerebrales, linfáticos o hematopoyéticos.

EL EJERCICIO Y LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO

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

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

1°.- La AF promueve la pérdida de la masa grasa y preserva la magra

2°.- La pérdida de peso conseguida depende de la frecuencia y la duración de las sesiones de entrenamiento, así como de la duración del programa, lo que sugiere la existencia de un fenómeno dosis-respuesta.

3°.- Aunque la pérdida de peso conseguida con el ejercicio no es excesiva, sin embargo, a larga distancia, la actividad física ejerce una función más importante que la dieta en el mantenimiento del peso corporal.

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

En cuanto a la capacidad del ejercicio para prevenir la obesidad DiPietro(1999) asegura que, existe una gran evidencia obtenida a través de los estudios longitudinales, según la cual, la AF habitual previene el aumento de peso en la población general, y especialmente el consecutivo al envejecimiento. En opinión de esta autora, el ejercicio actúa más, en prevenir el aumento de peso que en favorecer la pérdida de la masa grasa (DiPietro.1999) .

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

El ejercicio y la diabetes del tipo 2

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

Los autores Kelley y Goodpaster (2001) analizan 8 estudios clínicos y 4 revisiones que abarcan los 20 últimos años. Las conclusiones son las siguientes 1°.- El ejercicio disminuye la resistencia a la insulina en los tejidos periféricos, y el efecto es mucho más intenso en la mejoría del metabolismo del glucógeno en el músculo esquelético.2°.- El ejercicio atenúa la hiperglucemia postprandial, incluso en el caso de que el efecto sobre la hiperglucemia en ayunas sea menor. Algunos datos sugieren que, la mejoría se debe al aumento de la insulina postprandial. 3°.- Dos trabajos dicen que el ejercicio agudo disminuye la producción de la glucosa hepática en los diabéticos del tipo 2. 4°.- Con el ejercicio de intensidad moderada, la utilización de la glucosa por los tejidos periféricos se realiza de forma similar en personas normales y diabéticos del tipo 2.

La actividad física en forma de entrenamiento previene o retrasa la aparición de la diabetes tipo.2

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

tiene relación con la dosis-respuesta. Aunque los efectos del ejercicio realizado de forma aislada disminuyen la glucosa en cantidades no excesivamente grandes, sin embargo, la reducción del riesgo a padecer una afección cardiovascular es mucho más evidente. En el trabajo de Wei y cols.(2000) se asegura que la baja forma cardiovascular y la inactividad física, de forma independiente son buenos predictores de todas las causas de mortalidad en los diabéticos 2. También dicen que, el efecto protector ejercido por la forma cardiovascular es exactamente igual en los diabéticos obesos que en los que poseen un peso normal.

EL EJERCICIO Y EL SISTEMA ENDOCRINO

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

El entrenamiento en una actividad deportiva coreana denominada ChunDoSunBup (CDSB) Qi constituye un buen método para estimular la secreción de los factores de crecimiento en todas las edades. Pero en los mayores, la respuesta del IGF-1 no es igual a la de los jóvenes. En los primeros, este tipo de entrenamiento puede ser un sistema terapéutico para ser utilizado en quienes sufren alteraciones de los factores de crecimiento, como la deficiencia en HCr en los niños y la osteoporosis en las mujeres mayores (Lee.1999).

El ejercicio es un potente estímulo para la secreción de la HCr. El envejecimiento y la obesidad intervienen en la disminución de dicha secreción. La edad y la forma física son más impotentes que la grasa del cuerpo, a la hora de regular la secreción de la HCr producida por el ejercicio(Holt.2001).

Dado que la respuesta de la HCr al ejercicio se ve disminuida por la obesidad, para estimular su secreción en los obesos se necesita utilizar ejercicios de gran intensidad (Weltman.2001).

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

El ejercicio de resistencia, unido a la HCr recombinante humana, disminuye la masa grasa y aumenta la magra en las mujeres mayores (Lange.2000), y cuando la hormona se utiliza conjuntamente con el entrenamiento de fuerza, aumenta esta cualidad muscular en las personas de edad avanzada(Hennessey.2001)

EL EJERCICIO Y SISTEMA INMUNITARIO

Cada vez existen mas datos en los que se asegura que el ejercicio moderado estimula la función inmunitaria, a nivel de todas las células implicadas en la misma, incluidos los linfocitos T, los más deteriorados al envejecer. Como por otra parte, este tipo de ejercicio mejora los niveles intracelulares de antioxidantes de las células inmunitarias, ello nos inclina a pensar en la posible revitalización o rejuvenecimiento del sistema inmunitario (SI) de los ancianos con la práctica de la actividad física. Como se expresa en líneas posteriores, el entrenamiento de fuerza adaptado a la edad, además de mejorar este parámetro muscular, confiere una mejoría al SI, la cual persiste bastante tiempo después de finalizado el mismo.

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

crónico (Mazzeo.2000)).

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

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

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

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

El entrenamiento habitual y moderado en las personas mayores se asocia a un grado menor del declive, en ciertos aspectos de la función de las células T (disminución menos acusada de la capacidad fagocítica de los neutrófilos) y una mejoría de la inmunidad innata (aumento de las células NK (CD16+CD56+).(157).

Si los trabajos relacionados con el ejercicio aerobio y el sistema inmunitario de las personas mayores son muy pocos, los que tratan del entrenamiento de fuerza, son casi inexistentes. En uno de ellos, el entrenamiento de fuerza de gran intensidad realizado por un grupo de enfermos afectados por la artritis reumatoide, no originó en ellos un agravamiento de las molestias articulares. Por el contrario, en todos los casos se produjo una mejoría de la fuerza y de la capacidad funcional de los miembros afectados por la enfermedad, que estaba siendo controlada por la medicación (Rall y cols (1995).

Entre los meses de enero y junio del año 1997, un equipo compuesto por licenciados en Educación Física de Alcalá de Henares y por investigadores de la Facultad de Ciencias Biológicas de la Universidad Complutense de Madrid, llevaron a cabo un trabajo de investigación en un grupo de personas con edades comprendidas entre los 60 y 69 años de edad, con el objeto de observar la acción en el sistema inmunitario de un programa de entrenamiento de fuerza, realizado según las normas establecidas por el Centro de Medicina del Esfuerzo de la Comunidad de Madrid para las personas mayores, que en aquella época dirigía el Dr Marcos Becerro. Al finalizar el programa se observó una mejoría significativa del estado inmunitario y del grado de estrés. Ambos aspectos resultaron ser similares a los que presentan los adultos de 30 años. La mejoría se inició a los dos meses de comenzar el programa y fue más evidente al finalizar el mismo. Seis meses después de dar por concluido el estudio aún se conservaban algunos parámetros en condiciones similares a las observadas en los adultos, aunque otros ya recuperaron los niveles iniciales (Vallejo.1999).

EL EJERCICIO Y EL SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO.

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

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

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

Modificaciones de las fibras musculares.

A nivel de los conocimientos actuales, solamente estamos autorizados a decir que, el aumento del volumen de los músculos sometidos al entrenamiento de fuerza se produce primordialmente mediante la hipertrofia de sus fibras.

En opinión de Mac Dougall (1984), el entrenamiento de fuerza afecta tanto a las fibras rápidas como a las lentas, aunque algo más a las rápidas (33% para las primeras y 27% para las segundas), y de igual forma, a los jóvenes que a los mayores (Brown.1988).

En lo referente al número y volumen de las fibras, existen diferencias apreciables entre levantadores y culturistas. En los primeros se aprecia en el vasto lateral, un mayor porcentaje de fibras rápidas (59%), las cuales ocupan el 70% de la superficie total del músculo, con un cociente en la relación rápidas / lentas de 1,68 (Tesch.1984). En tanto que, en los culturistas, las rápidas constituyen el 44%, disfrutan del 50% de la superficie, y la relación rápidas / lentas es del 1,3 (Tesch.1982).

Modificaciones de las miofibrillas, de los vasos sanguíneos y del tejido conjuntivo

La hipertrofia muscular se debe, en última instancia, a dos procesos: al aumento del tamaño de los miofilamentos y al incremento de su número. Según Mac Dougall (1984), en la cuantificación del mecanismo hipertrofiante, al primero le corresponde el 31% y al segundo el 16%. Mientras que el engrosamiento de las miofibrillas tiene lugar por el aporte de nuevos filamentos de proteínas contráctiles, el aumento del número se produce por excisión longitudinal de los miofilamentos preexistentes.

De igual forma que sucede con los elementos contráctiles del músculo, el entrenamiento de fuerza origina modificaciones sustanciales en algunas estructuras dependientes del mismo, y especialmente del tejido conjuntivo, que también aumenta su grosor. En cuanto a los capilares, el entrenamiento de fuerza modifica su número, de acuerdo con el sistema utilizado.

En los levantadores olímpicos y en los de potencia, la hipertrofia no se acompaña de la proliferación de capilares, por lo que la densidad de los mismos disminuye (Schantz.1989).

Según Tesch y su grupo (Tesch.1980)(Tesch.1984), en todos los deportistas que entrenan la fuerza, la densidad capilar disminuye en un 35%.

No obstante, en contradicción con lo hasta aquí expresado, Staron y sus asociados (1989) han observado, tanto en mujeres como en hombres sometidos a un entrenamiento de fuerza de larga duración, un aumento en el número de capilares por fibra y por unidad de área.

El cometido de las proteínas en la hipertrofia muscular

Durante el esfuerzo queda suprimida la síntesis de proteínas en el músculo, a la vez que aumenta su degradación. En esta etapa, los músculos activos oxidan los aminoácidos de cadena ramificada y utilizan los cuerpos químicos originados en la deaminación para formar glucógeno y nuevas proteínas. En el periodo de recuperación, el músculo aumenta considerablemente la síntesis de proteínas. En la hipertrofia muscular consecutiva al ejercicio, la incorporación de proteínas al músculo coincide con una rápida degradación de las mismas.

El tipo de proteínas sintetizadas varía con el estímulo empleado. El trabajo isométrico aumenta las proteínas miofibrillares, al igual que lo hace el excéntrico.

Parece ser que el ejercicio excéntrico es mucho más eficaz que el concéntrico para provocar la hipertrofia. La mayoría de los autores está de acuerdo en que, la hipertrofia muscular

originada por el ejercicio se debe a la incorporación de proteínas contráctiles al músculo, cosa demostrada por Goldberg (1967) mediante la utilización de trazadores radiactivos.

La síntesis de las proteínas originada por el entrenamiento de fuerza en las personas mayores puede ser incrementada, de forma sinérgica, por la administración de aminoácidos después de finalizado el ejercicio. Este hecho se produce sin que se originen modificaciones en los niveles de glucosa o insulina, hasta dos horas después de finalizado el entrenamiento y administrados dichos aminoácidos (Esmarck.2001)

En el proceso de hipertrofia muscular intervienen dos tipos de mecanismos: el metabólico, responsable del aumento del tamaño de las fibras, a través de la síntesis de las proteínas contráctiles y el miogénico (formador de músculo), en el que intervienen las células satélites (Phelan.1997). Con la colaboración de este último se aportan los núcleos necesarios para que no se altere la relación tamaño de la fibra/ número de núcleos.

Los hechos descritos se compaginan perfectamente con lo que sucede en la atrofia muscular consecutiva a la falta de estimulación. En este caso se producen los fenómenos contrarios: disminución de la activación de las células satélites y pérdida de núcleos en las miofibras (Hikida.1997).

Intervención de las células satélites en el proceso hipertrofiante

Hoy sabemos que los músculos del sistema esquelético son susceptibles a sufrir un remodelado en algunas circunstancias, debido a la presencia de un tipo de células pluripotenciales (mioblastos) denominadas células satélites (CS). Dichas células se encuentran albergadas entre la membrana basal y el sarcolema de las miofibras; y en condiciones normales se hallan en inactividad, hasta que un determinado estímulo (lesión o sobrecarga) las active, para a partir de este momento comenzar su proliferación y diferenciación y dar lugar a la formación de nuevas miofibras (Bischoff.1994).

En los humanos sometidos durante mucho tiempo al entrenamiento de fuerza (EF) se observa una estrecha correlación entre el área de la sección transversa del músculo y el número de núcleos contenidos en la misma. Dado que los núcleos de las células musculares maduras son incapaces de sufrir la división, y por tanto, de aumentar su número, se deduce que los nuevos núcleos han sido aportados por las células satélites, con el objeto de mantener constante la relación citoplasma/núcleo (Kadi.1999). Sin embargo, parece ser que en las personas mayores este hecho tarda más tiempo en producirse (Hikida.2000).

El ejercicio excéntrico produce una serie de alteraciones en la estructura de las miofibras que oscilan entre la afectación de un pequeño número de componentes macromoleculares, y los grandes desgarros del sarcolema, de la lámina basal, y del tejido conectivo que sirve de soporte a las fibras. También es responsable de las lesiones de la propia estructura contráctil y del citoesqueleto (Staron.1994).

De cualquier forma, este tipo de alteraciones son consideradas por los investigadores como subletales, por lo que pueden ser reparadas a nivel local, sin que se produzca la muerte celular o necrosis (Darr.1987).

Del mismo modo, las cargas impuestas a los músculos también producen alteraciones en las miofibrillas, y en las de los sarcómeros cercanos a la unión musculotendinosa, lugar donde se origina la acumulación de los macrófagos (StPierre.1994), lo que provoca la aparición de fenómenos inflamatorios, que sin embargo tampoco son capaces de producir necrosis, ni regeneración, debido a que no estimulan la duplicación o multiplicación de los mioblastos o células satélites (CS).

No obstante, algún autor sugiere que este tipo de células pueden ser activadas y llevar a cabo su duplicación, a pesar de no observarse necrosis claramente definidas, sobre todo, cuando

el estudio se hace con el microscopio de luz (Darr.1987).

Si la lesión inflingida a la célula muscular es más intensa, los iones de Ca se acumulan en las fibras dando lugar a la necrosis focal (Armstrong.1990). Este tipo de alteración aparece cuando el ejercicio realizado no es habitual o cuando es vigoroso (Armstrong.1990).

En respuesta la necrosis las células inflamatorias acuden al lugar de la lesión, lo que inmediatamente va seguido de la proliferación y fusión de las células satélites y de la reparación del segmento dañado de la fibra. Al proceso descrito se le conoce como regeneración (Grounds.1991).

Parece pues que, la habilidad del músculo esquelético para regenerarse, incluido el humano, se halla determinada, al menos parcialmente, por la capacidad proliferativa de las CS (Renault.2000).

Así pues, la respuesta por parte del músculo implicado en el EF, en el que se han producido las alteraciones descritas, es muy similar a la que los distintos tejidos del organismo llevan a cabo cuando en el seno de los mismos acaece un proceso inflamatorio, en ambos casos interviene el sistema inmunitario. Una vez finalizado el entrenamiento de fuerza, los leucocitos neutrófilos del torrente circulatorio acuden precipitadamente al lugar donde la fibra muscular ha sufrido la lesión. A continuación, en este mismo lugar se inicia la liberación de una serie de cuerpos químicos, cuya misión consiste en estimular, primero, y en atraer después, a los macrófagos y linfocitos encargados de eliminar los restos de las células destruidas, y de aportar las citoquinas, que a su vez se encargarán de activar los mioblastos o CS, los macrófagos y los linfocitos, y especialmente los linfocitos T (Grounds.1998).

Las CS estimuladas por un factor segregado por los macrófagos produce la interleuquina -6 (IL-6). La IL-6 tiene encomendada la proliferación y fusión de las CS y la de intervenir en la resolución del foco inflamatorio a través de la apoptosis de los macrófagos y neutrófilos (Kurek.1996).

Las miofibras, los macrófagos y los linfocitos T segregan interleuquina 15 (IL-15). Aparte de otras funciones, la IL-15 se halla especializada en la transformación de los mioblastos en miotubos y en la acumulación de la miosina de cadenas pesadas (Quinn.1995).

Como ya se ha señalado, también es posible que el entrenamiento de resistencia sea capaz de estimular las células satélites.

Lo que sí sabemos es que, el EF produce el remodelado del endomisio o tejido conectivo que rodea a las miofibras, también conocido como matriz extracelular, en el que entran a formar parte un conjunto de moléculas que intervienen en el crecimiento de las células (Velleman.1998).

La creencia general actual es que, el cometido de la matriz extracelular consiste fundamentalmente en almacenar y liberar los factores de crecimiento implicados en el complejo proceso implicado en inducir a las CS a proliferar y diferenciarse (Tatsumi.1998).

Entre los factores de crecimiento que estimulan a las CS se encuentran los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs), tanto los autocrinos como los paracrinos (Grounds.1998), el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), y el factor de crecimiento de los hepatocitos. Del mismo modo, la insulina induce la mitosis y la diferenciación de las CS y estimula la síntesis de las proteínas y la captación y la síntesis de la glucosa por las CS (Shearer.1997).

También parece que la leptina ejerce algún tipo de influencia sobre el metabolismo muscular, similar a la insulina, ya que estimula el transporte de glucosa y la síntesis del glucógeno en los mioblastos C2C12 derivados de los músculos de los ratones (Berti).

Por otra parte, la leptina estimula la proliferación de células pluripotentes del raton capaces de transformarse en músculo esquelético (Takahashi.1997). Los esteroides anabolizantes y

en especial la testosterona, se hallan dotados de la capacidad para regular la actividad de las CS in vitro (Doumit.1996).

La mayor parte de los factores descritos ejercen efectos distintos sobre la proliferación y la diferenciación de las células. Aunque en general, la proliferación y la diferenciación se excluyen mutuamente en muchos tipos de células, la inhibición de la proliferación celular no se sigue automáticamente del comienzo de la diferenciación (Spizz.1986).

Una vez que los núcleos de las CS se fusionan con la miofibra pierden la capacidad de duplicación del DNA y adquieren las características habituales de los núcleos de las células musculares, esto es, ya no son capaces de dividirse. La regeneración muscular causada por el ejercicio puede acelerar la adaptación al aportar nuevos núcleos a las fibras

Del mismo modo que con el EF se produce un aumento del volumen de las miofibras, en el tejido de sostén de la matriz intracelular sucede lo mismo (Brznc.1986).

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

Una de las consecuencias más importantes de la aplicación de las cargas al músculo esquelético es la expresión (síntesis) del IGF-1 en las miocélulas. (Adams.1996).

El IGF-1 es un péptido de 70 aminoácidos de estructura similar a la proinsulina. A nivel molecular y fuera del hígado, existe IGF-1 independiente de la HCr y por lo tanto, exento de función endocrina primaria (Steenberg.1993).

La acción del IGF-1 se lleva a cabo a través de receptores específicos, de entre los cuales el más importante es el receptor IGF-1 o IGFR1.

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

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

El IGF1 interviene en el desarrollo del tejido muscular y se le considera un factor indispensable en el crecimiento embriológico del músculo esquelético, ya que impulsa la proliferación de las líneas celulares, a la vez que estimula la expresión de las proteínas específicas del músculo. In vitro, el IGF-1 regula el proceso de proliferación celular (mitogénesis) en el músculo en crecimiento. Probablemente estos hechos intervienen también en el proceso de adaptación a las cargas impuestas a los músculos (Florini.1996).

Desde el punto de vista deportivo se le ha concedido gran importancia a la acción de la HCr en la hipertrofia muscular producida a través de la estimulación del IGF-1. Sin embargo, estudios muy recientes .(Yarasheski.1994) han demostrado que, la acción del IGF-1 sistémico estimulado por la HCr aumenta la masa magra del cuerpo, pero sin mejorar la fuerza, ni la masa muscular relativa.

Se define como autocrino a cualquier cuerpo químico dotado de la capacidad para autoestimular el crecimiento de las células normales (factores de crecimiento) o tumorales.

El término paracrino fue propuesto por Feyrter en 1938 para definir el efecto hormonal inmediato, que ejerce una determinada sustancia sobre las células vecinas, sin la necesidad de tener que viajar por la sangre.

Las funciones autocrina/paracrina del IGF-1 cuentan con numerosos apoyos científicos obtenidos en experimentos realizados in vitro e in vivo. En los primeros se ha demostrado que en los cultivos de células musculares, éstas expresan (producen) IGF-1. En cuanto a los segundos, Adams y Haddad (Adams.1996) aseguran que los músculos de los animales también expresan IGF-1, Incluso cuando los niveles circulantes de HCr y de IGF-1 son muy reducidos.

Por otra parte, un considerable número de autores ha demostrado que, los elevados niveles circulatorios de IGF-1 no son indispensables para el crecimiento muscular, ni para incrementar la respuesta hipertrofiante de los músculos a las cargas (Adams.1996) y lo que es más importante, la ablación de la hipófisis en las ratas origina un descenso del 80% del IGF-1 circulante, a pesar de lo cual, los músculos de estos animales responden con hipertrofia al aumento de las cargas (Adams.1996).

Del mismo modo se ha observado en estos animales que, a pesar de la falta de estimulación del IGF- por la ausencia de la H de Cr, se produce la regeneración muscular.

La expresión del IGF-1 en el músculo aumenta desde los estadios iniciales del proceso hipertrofiante, por lo tanto, este factor se encuentra involucrado en algunos aspectos de la hipertrofia. Así pues, debemos considerar que, entre la hipertrofia y la expresión en el músculo de IGF-1 existe una relación de causa a efecto, pero independiente de la HCr, lo que le confiere la característica funcional autocrina / paracrina (Saddle.1992).

La respuesta del músculo al entrenamiento de resistencia

La mayoría de las respuestas del músculo esquelético al entrenamiento de resistencia o aerobio, ya han sido descritas al hablar de las mitocondrias, (Ver ejercicio y mitocondrias)

LOS EFECTOS DEL EJERCICIO SOBRE EL SISTEMA OSTEOARTICULAR

Osteoporosis

Hace algunos años que Snow-Harter y Marcus (1991), formularon las siguientes preguntas relacionadas con la osteoporosis y el envejecimiento:

- 1.- ¿ Puede el ejercicio incrementar el pico de la masa ósea?
- 2.- ¿ Puede el ejercicio detener o disminuir la pérdida de la masa ósea que acompaña al proceso de envejecimiento?
- 3.- ¿Puede el ejercicio mejorar la DMO en quienes padecen osteoporosis?.

A través de los numerosos trabajos de investigación realizados sobre este tema, la contestación más realista es SI. La masa ósea de las personas activas, sean hombres o mujeres es mayor que la de las inactivas, según lo demuestran los estudios transversales (Snow.1992).

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

Parece ser, que el hueso es el tejido más beneficiado por el entrenamiento de fuerza en todas las edades, pero especialmente en la senectud, donde las mujeres, mayoritarias en esta época, se ven afectadas más que los hombres por la osteoporosis. Se ha demostrado que la fuerza de los músculos aductores de la cadera se correlaciona muy bien con la cantidad de sales de calcio contenidas en el cuello del femur, en el trocanter y en el triángulo de Ward, y lo mismo sucede, aunque en menor proporción, con los lumbares y el cuádriceps (Snow.1992).

Del mismo modo, en las mujeres mayores con problemas de movilidad que participaron en el estudio de Immke (1994) (77,9 años de media), la fuerza de las piernas se correlacionaba muy bien con la densidad ósea del cuello del femur.

Un entrenamiento con sobrecargas a un grupo de mujeres mayores, además de aumentar la fuerza en todos los grupos musculares estudiados (incluidos los de las extremidades inferiores), lo hizo igualmente la DMO del cuello del fémur, del triángulo de Ward y de la columna.

Dalsky y su grupo (1988) han observado tras 9 meses de un EF llevado a cabo en mujeres posmenopáusicas, un aumento de la DMO en las vértebras lumbares del 5,2% y Pruitt y cols(1992)(1994) del 1,6% en las mismas vértebras.

Dolor de la parte baja de la espalda (Lumbalgia)

La lumbalgia es una afección caracterizada por dolor, tensión o rigidez en la región lumbar que puede ser o no acompañada de dolor irradiado a la pierna, y que se presenta en forma aguda o crónica. El ejercicio puede prevenir y mejorar el cuadro clínico, pero en ocasiones es capaz de provocarle o empeorarlo. De cualquier forma, lo cierto es que, la inactividad es la causa principal del dolor crónico y que el ejercicio posee la potestad de mejorarlo a través de mecanismos directos e indirectos.

Según la revisión realizada por Vuori (2001), sobre 50 trabajos publicados entre los años 1990 y 2000, el ejercicio ejerce un efecto preventivo primario sobre la lumbalgia. La mayor parte de las actividades incluidas en la actividad física del tiempo libre realizadas habitualmente no incrementan el riesgo a padecer el dolor lumbar. Sin embargo, las actividades ocupacionales intensas y prolongadas, así como las deportivas sí parecen aumentarlo (Vuori, 2001).

En cuanto a la intensidad y duración de la actividad física (AF), los efectos beneficiosos se consiguen con espectros muy amplios de ellas. En la lumbalgia aguda, el ejercicio no posee mejores resultados que el reposo o cualquier otra terapéutica, y tampoco parece que la AF utilizada en este momento evite las recurrencias, o el paso a la cronicidad. No obstante, las actividades ligeras como pasear, montar en bicicleta o nadar se pueden iniciar durante las 2 primeras semanas. En la lumbalgia crónica, los trabajos más relevantes están de acuerdo en que el ejercicio y la fisioterapia producen efectos similares y que el entrenamiento de fuerza es el más efectivo. Los trabajos de menor calidad científica no se ponen de acuerdo, a la hora de decidir, si el ejercicio es más efectivo que el placebo, ni que tipo de actividad es la más adecuada.

Osteoartritis

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa crónica articular caracterizada por la pérdida progresiva del cartílago.

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

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

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

Los deportes que producen grandes impactos y torsiones de las articulaciones poseen un gran riesgo relativo de padecer la osteoartritis.

La AF en la prevención secundaria es efectiva en el tratamiento y rehabilitación de las personas afectadas por la osteoartritis de rodilla, especialmente cuando los ejercicios realizados están supervisados por un especialista. No se tienen datos suficientes para conocer cuales son los programas de ejercicios más convenientes para el tratamiento. Parece ser que no existen grandes diferencias en los resultados, cuando se comparan las actividades intensas realizadas en la bicicleta estática, con las ligeras.

Bibliografía

Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. J Am Coll Cardiol. 38:1357-1365-2001.

- Adams.GR.and F.Haddad.The relationships between IGF-1, DNA content and protein accumulation during skeletal muscle hypertrophy.J.Appl.Physiol.81:2509-2516-1996.
- Allen JF. Separate sexes and the mitochondrial theory of ageing. J Theor Biol.180:135-140-1996
- Armstrong.RB. Initial events in exercise-induced muscle injury. Med.Sci.Sports.Exerc.22:49-435-1990.
- Aronow WS. Exercise therapy for older persons with cardiovascular disease. Am J Geriatr Cardiol.10:245-249; 250-252-2001.
- Atalay M; and CK.Sen. Physical exercise and antioxidant defenses in the heart. Ann N Y Acad Sci.874:169-177-1999.
- Attaix D; Combaret L; Pouch MN; and D.Taillandier. Regulation of proteolysis. Curr Opin Clin Nutr Metab Care.4:45-49-2001.
- Balagopal.P. Schimke.JC.Ades.P. et al. Age effect ontranscrip levels and synthesis rate of MHC and response to resistance exercise. Am.J.Physiol. 280:E203-E208-2001.
- Bardag-Gorce F; Farout L; Veyrat-Durebex C; et al. Changes in 20S proteasome activity during ageing of the LOU rat. Mol Biol Rep.26:89-93-1999.
- Barde YA.Edgar.D.and H.Thoenen. Purification of a new neurotrophic factor from mammalian brain.EMBO.J.1.549-553-1982
- Bejma J, Ramires P, and LL.Ji. Free radical generation and oxidative stress with ageing and exercise: differential effects in the myocardium and liver. Acta Physiol Scand.169:343-351-2000
- Berchtold NC, Kessler JP, Pike CJ, et al. Estrogen and exercise interact to regulate brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein expression in the hippocampus. Eur J Neurosci. 14:1992-2002-2001.
- Berkemeier.LR.Ozcelik.T.Francke.U and A.Rosenthal..Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. Somat.Cell Moll.Genet.18.233-245-1992
- Berkemeier.LR.Ozcelik.T.Francke.U and A.Rosenthal..Human chromosome 19 contains the neurotrophin-5 gene locus and three related genes that may encode novel acidic neurotrophins. Somat.Cell Moll.Genet.18.233-245-1992
- Bernstein SL; Liu AM; Hansen BC;and RI. Somiari. Heat shock cognate-70 gene expression declines during normal aging of the primate retina. Invest Ophthalmol Vis Sci.41:2857-2862-2000.
- Berti.L.Kellerer.Mcapp.E and HU.Hearing. Leptin stimulates glucose transport and glycogen synthesis en C2C12 myotubes: evidence for a P13-Kinase mediated effect.
- Bischoff.R. The satellite cell and muscle regeneration. In: Myology,Engel.AG and C.Franzini-Armstrong. New York:McGraw-Hill.1994.P.97-118.
- Bond.U. and MJ. Schlesinger. The chicken ubiquitin gene contains a heat shock promotor and expresses an unstable mRNA in heat-shoked cells. Mol.Cell.Biol6.4602-4610-1986
- Bouchard.C and S.Blair. American College of Sports Medicine. Roundtable Introduction. Introductory comments for the consensus on physical activity and obesity. Med. Sci. Sports. Exerc. 31 (Suppl). S498-S501-1999.
- Bowles JT. The evolution of aging: a new approach to an old problem of biology. Med Hypotheses.51:179-221-1998
- Brown AB et al.Strength training effects in aging. Med.Sci.Sports.Exer.20-S 80-1988.
- Bryan TM; Englezou A; Dunham MA; and RR.Reddel. Telomere length dynamics in telomerase-positive immortal human cell populations. Exp Cell Res.239.370-378-1998
- BrzankKD and KS.Peiper. Effect of intensive strength building exercise training on the fine structura of human skeletal muscle capillaris. Anatom.Anz. 161.243-248-1986.
- Buckwalter JA. Maintaining and restoring mobility in middle and old age: the importance of the soft tissues. Instr Course Lect.46:459-469-1997
- Carro E, Nuñez A, Busiguina S, and I.Torres-Aleman. Circulating insulin-like growth factor I mediates effects of exercise on the brain. J Neurosci.20:2926-2933-2000.

- Carro.E.Trejo.JL.Busiguina.F. and I.Torres-Aleman.Circulating insulin-like growth factor I mediates the protective effects of physical exercise against brain insults of different etiology and anatomy.J.Neurosci.21.5678-5684-2001.
- Carroll P, Lewin GR, Koltzenburg M, et al. A role for BDNF in mechanosensation. *Nat Neurosci*.1:42-46-1998.
- Chamari K; Ahmaidi S; Ayoub J; et al. Effects of aging on cardiorespiratory responses to brief and intense intermittent exercise in endurance-trained athletes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.55:B537-B544-2000
- Coggan.AR.Spina RJ.King.DS. et al.Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60 to 70-yr-old men and women.*J.Appl.Physiol* 72-1780-1786-1992.
- Cottrell DA; Blakely EL; Borthwick GM; et al. Role of mitochondrial DNA mutations in disease and aging. *Ann N Y Acad Sci*.908:199-207-2000
- Coyle.EF.Martin.WH.III.Sinacore.DR. et al.Time course of loss of adaptations after stopping prolonged intense endurance training.*J.Appl.Physiol*.56-1857-1864-1984.
- Crist.DM.Mackinnon.LT.Thompson.RF. et al. Physical exercise increases natural cellular-mediated tumor cytotoxicity in elderly women. *Gerontology*. 35-66-71-1989.
- Croall.DE.and GN.DeMarino.Calcium-activated neutral protease (calpain) system:structure, function and regulation.*Physiol.Rev*.71.813-847-1991.
- Croll SD, Ip NY, Lindsay RM, and SJ.Wiegand. Expression of BDNF and trkB as a function of age and cognitive performance. *Brain Res*.812:200-208-1998.
- Cuervo AM; and JF.Dice. How do intracellular proteolytic systems change with age?. *Front Biosci*.3:D25-D43-1998
- Dalsky.GP.Stocke.KS.Eshnai.AA.et al.Weight-bearing exercise training and lumbar bone mineral content in postmenopausal women.*Ann.Int.Med*.108-824-828-1988.
- Darr.KC. and E.Schultz. Exercise induced satellite cell activation in growing and maturing skeletal muscle. *J.Appl.Physiol*.63.1816-1821-1987.
- Davies KJ. Degradation of oxidized proteins by the 20S proteasome. *Biochimie*.83:301-310-2001.
- De Groot.H Noll.T and T.Tolle. Loss of latent activity of liver microsomal membranes evoked by lipid peroxidation. *Biochem.Biophys.Acta*. 815-91-96-1985.
- Demirel HA; Powers SK; Naito H; and N.Tumer. The effects of exercise duration on adrenal HSP72/73 induction in rats. *Acta Physiol Scand*.167:227-231-1999
- Dice.JF. Molecular determinants of protein half-lives in eukaryotic cells.*FASEB.J*.1.349-357-1987.
- Ding Q; and JN.Keller. Proteasome inhibition in oxidative stress neurotoxicity: implications for heat shock proteins. *J Neurochem*.77:1010-1017-2001.
- DiPietro.L. Physical activity in the prevention of obesity: current evidence and research issues.*Med.Sci.Sports.Exerc*.31-(Suppl).S542-S546-1999.
- Doumit.ME. Cook.DR. and RA.Merkel. testosterone up-regulates androgen receptors and decreases differentiation of porcine satellite cells in vitro. *Endocrinology*.137.1385-1394-1996.
- Ehsani AA. Exercise in patients with hypertension. *Am J Geriatr Cardiol*.10:253-259- 273-2001.
- Ehsani.AA.Ogawa.T.Miller.TR. et al.Exercise training improves left ventricular systolic function in older men.*Circulation*.83-96-103-1991.
- Engelhardt M; and UM.Martens. The implication of telomerase activity and telomere stability for replicative aging and cellular immortality. *Oncol Rep* .5.1043-1052-1998
- Erickson.JT.Conover.JC.Borday.V. et al. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor exhibit visceral sensory neuron losses distinct from mice lacking NT4 and display a severe developmental deficit in control of breathing.*J.Neurosci*.16.5361-5371-1996.
- Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, et al. Timing of postexercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol*.;535:301-311-2001.
- Farooqui.MYH.Day.WW. and DM.Zamorano. Glutathione and lipid peroxidation in the aging rat.. *Com.Biochem.Physiol*. 88B.177-180-1987.
- Febbraio MA; and I.Koukoulas. HSP72 gene expression progressively increases in human skeletal muscle during prolonged, exhaustive exercise. *J Appl Physiol*.89:1055-1060-2000.

Fehrenbach E; and AM.Niess. Role of heat shock proteins in the exercise response. *Exerc Immunol Rev.*5:57-77-1999.

Fehrenbach E; and H.Northoff. Free radicals, exercise, apoptosis, and heat shock proteins. *Exerc Immunol Rev.*7:66-89-2001.A.

Fehrenbach E; Niess AM; Veith R; et al. Changes of HSP72-expression in leukocytes are associated with adaptation to exercise under conditions of high environmental temperature. *J Leukoc Biol.*69:747-754-2001.

Fiatarone.MA.Morley.JE.Blomm.ET. et al.The effect of exercise on natural killer cell activity in young and old subjects. *J.Gerontol.*44-M37-M45-1989

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

Florini.JR.Ewton.DZ.and SA. Coolican. Growth hormone and insulin-like growth factor system in myogenesis. *Endocr.Rev.*17-481-517-1996.

Florini.JR.Hormonal control of muscle growth. *Muscle Nerve* 10-572-598-1987.

Fried LP; McNamara RL; Burke GL et al. Heart health in older adults. Import of heart disease and opportunities for maintaining cardiac health. *West J Med.*167:240-246-1997

Frostick SP, Yin Q, and GJ.Kemp. Schwann cells, neurotrophic factors, and peripheral nerve regeneration. *Microsurgery.*18:397-405-1998.

Fukusaki C; Kawakubo K;and Y. Yamamoto. Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res.*10:123-130-2000

Giada F; Bertaglia E; De Piccoli B et al. Cardiovascular adaptations to endurance training and detraining in young and older athletes. *Int J Cardiol.*65:149-155-1998

Golberg A.Work induced growth of skeletal muscle in normal and hypophysectomized rats.*Am.J.Physiol.*213-1193-1198-1967.

Golger.AL. and AC.St.John. Intracellular protein degradation in mammalian and bacterial cells.*Ann.Rev.Biochem.*45.747-803-1976.

Gomez-Pinilla F, Ying Z, Opazo P, et al. Differential regulation by exercise of BDNF and NT-3 in rat spinal cord and skeletal muscle. *Eur J Neurosci.*13:1078-1084-2001.

Gonzalez B; Hernando R; and R.Manso. Anabolic steroid and gender-dependent modulation of cytosolic HSP70s in fast- and slow-twitch skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.*74:63-71-2000.

Gonzalez B; Hernando R; and R.Manso. Stress proteins of 70 kDa in chronically exercised skeletal muscle. *Pflugers Arch.*440:42-49-2000.

Goyns MH; and WL.Lavery WL. Telomerase and mammalian ageing: a critical appraisal. *Mech Ageing Dev.*114.69-77-2000

Greider CW . Telomeres and senescence: the history, the experiment, the future. *Curr Biol.*8.R178-R181-1998

Grounds.MD. Age-associated changes in the response of skeletal muscle cells to exercise and regeneration. *Ann.NY.Acad.Sci.*854.78-91-1998.

Grounds.MD. Towards understanding skeletal muscle regeneration. *Pathol.Res.Pract.*187.1-22-1991.

Grune T; and KJ.Davies. Breakdown of oxidized proteins as a part of secondary antioxidant defenses in mammalian cells. *Biofactors.*6:165-172-1997.

Grune T; Reinheckel T; and KJ.Davies. Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB J.*11:526-534-1997.

Hall DM; Sattler GL; Sattler CA; et al. Aging lowers steady-state antioxidant enzyme and stress protein expression in primary hepatocytes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*56:B259-B267-2001.

Harley CB. Human ageing and telomeres. *Ciba Found Symp.*211:129-139-1997

Harman.D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J.Gerontol.*11.298-300-1956.

Hayflick L. How and why we age. *Exp Gerontol.*33.639-53-1998

Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry* 62.1180-1190-1997

- Hennessey JV, Chromiak JA, DellaVentura S, et al. Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *J Am Geriatr Soc.*49:852-858-2001.
- Hernelahti M, Kujala UM, Kaprio J, and S. Sarna. Long-term vigorous training in young adulthood and later physical activity as predictors of hypertension in middle-aged and older men. *Int J Sports Med.*23:178-182-2002.
- Hershko.A. and A.Ciechanove. The ubiquitin system for protein degradation.*Ann.Rev.Biochem.*61.761-807-1992.
- Hikida RS; Staron RS; Hagerman FC; et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmic relationships. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*55:B347-B354-2000
- Hikida.RS.Van Nostran.S.Murray.JD et al.Myonuclear loss in atrophied soleus muscle fibres.*Anat.Rec.*247-350-354-1997.
- Holliday R . Causes of aging. *Ann N Y Acad Sci.*854:61-71-1998
- Holloszy.JO.and EF. Coyle. Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences.*J.Appl.Physiol.*56-831-839-1984.
- Holt RI, Webb E, Pentecost C, and PH.Sonksen. Aging and physical fitness are more important than obesity in determining exercise-induced generation of GH. *J Clin Endocrinol Metab.*86:5715-5720-2001.
- Hood.DA. Takahashi.M. Connor.MK. and D.Freyssenet. Assembly of the cellular powerhouse: current issues in muscle mitochondrial biogenesis. *Exer.Sports.Sci.Rev.*28.68-73-2000.
- Hurel SJ; Koppiker N; Newkirk J; et al. Relationship of physical exercise and ageing to growth hormone production. *Clin Endocrinol (Oxf).*51:687-691-1999.
- Immke.DC.Relationship of leg strength and bone mineral density in frail older women.*Med.Sci.Sports.Exerc.(Suppl).*26-S81-1994.
- in left ventricular function by exercise training in older men.*Am;j:physiol.*274-H397-H404-1998.
- Iwama H; Ohyashiki K; Ohyashiki JH; et al. Telomeric length and telomerase activity vary with age in peripheral blood cells obtained from normal individuals. *Hum Genet.*102.397-402-1998
- Ji LL. Exercise at old age: does it increase or alleviate oxidative stress? *Ann N Y Acad Sci.*928:236-247-2001.
- Ji LL; Leeuwenburgh C; Leichtweis S; Gore M; et al. Oxidative stress and aging. Role of exercise and its influences on antioxidant systems. *Ann N Y Acad Sci.*854:102-117-1998
- Kadi.F.Ericksson.A.Holmner.S. et al. Cellular adaptation of the trapezius muscle in strength-training athletes. *Histochem.Cell.Biol.*111-189-195-1999.
- Kakuo S; Asaoka K; and Ide T. Human is a unique species among primates in terms of telomere length. *Biochem Biophys Res Commun.*263.308-314-1999
- Kang H, Jia LZ, Suh KY, et al. Determinants of BDNF-induced hippocampal synaptic plasticity: role of the Trk B receptor and the kinetics of neurotrophin delivery. *Learn Mem.* 3:188-196-1996.
- Karege F, Perret G, Bondolfi G, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients. *Psychiatry Res.*109:143-148-2002.
- Kasch FW; Boyer JL; Schmidt PK;et al. Ageing of the cardiovascular system during 33 years of aerobic exercise. *Age Ageing.*28:531-536-1999
- Keiji Tanaka. Proteasomes: Structure and Biology. *J. Biochem.* 123, 195-204- 1998
- Kelley GA; and K.Sharpe Kelley. Aerobic exercise and resting blood pressure in older adults: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*56:M298-303-2001.
- Kelley.DE. and BH.Goodpaster. Effects of exercise on glucose homeostasis in Type 2 diabetes mellitus. *Med.Sci.Sports.Exerc.*33.Suppl. S495-S501-2001.
- Khassaf M; Child RB; McArdle A; et al. Time course of responses of human skeletal muscle to oxidative stress induced by nondamaging exercise. *J Appl Physiol.*90:1031-1035-2001.
- Knowlton.A. An overview of the heat shock proteins, their regulation, and function. In: *Heat Shock Proteins and the Cardiovascular System.*Knowlton.A (Ed)Boston:Kluwer Academic Publishers.

1997. Pg 1-24.
- Kregal.KC.Moseley.PL.Skidmore.R. et al. HSP70 accumulation in tissues of heat-stressed rats is blunted with advancing age.*J.Appl.Physiol.*97.163-1678-1995.
- Kregel KC; and PL.Moseley. Differential effects of exercise and heat stress on liver HSP70 accumulation with aging. *J Appl Physiol.*80:547-551-1996.
- Krupp G; Bonatz G; and R.Parwaresch. Telomerase, immortality and cancer. *Biotechnol Annu Rev.*6:103-106-2000
- Kurek.JB.Austin.L.Cheema.SS.et al. Upregulation of leukemia inhibitory factor and interleukin-6 in transected sciatic nerve and muscle following denervation.*Neuromusc.Disord.*6-105-114-1996.
- La Torre F; Silipigni AM; Orlando A; et al.Ruolo dei radicali liberi, telomeri e telomerasi nell'invecchiamento e nella cancerogenesi. *Minerva Med.*88.205-214-1997
- Lakatta.EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age.*Physiol.Rev.*73-413-469-1993.
- Lange KH; Isaksson F; Juul A; et al. Growth hormone enhances effects of endurance training on oxidative muscle metabolism in elderly women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*279:E989-E996-2000.
- Larson-Meyer DE; Newcomer BR; Hunter GR; et al. 31P MRS measurement of mitochondrial function in skeletal muscle: reliability, force-level sensitivity and relation to whole body maximal oxygen uptake. *NMR Biomed.*13:14-27-2000
- Laurin.D.Verreault.R.Lindsay.J. et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons.*Arch.Neurol.*58.498-504-2001.
- Lee MS; Kang CW; Ryu H;et al. Effects of ChunDoSunBup Qi-training on growth hormone, insulin-like growth factor-I, and testosterone in young and elderly subjects. *Am J Chin Med.*27:167-175-1999.
- Levy.WC.Cerqueira.MD.Abras.IB. et al.Endurance exercise training augments diastolic filling at rest and during exercise in older and young healthy men.*Circulation* 88-116-126-1993.
- Lim S; Kim SK; Park KS; et al. Effect of exercise on the mitochondrial DNA content of peripheral blood in healthy women. *Eur J Appl Physiol.*82:407-412-2000
- Liu Y; Lormes W; Baur C; et al. Human skeletal muscle HSP70 response to physical training depends on exercise intensity. *Int J Sports Med.*21:351-355-2000.
- Ljunquist.B.Berg.S.Lanke.J et al. The effects of genetic factors for longevity: A comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry.*J.Gerontol.Med.Sci.*53-M441-M446-1998.
- Lo Cicero J 3rd; Xu X; and L.Zhang. Heat shock protein suppresses the senescent lung cytokine response to acute endotoxemia. *Ann Thorac Surg.*68:1150-1153-1999.
- Locke M. Heat shock transcription factor activation and hsp72 accumulation in aged skeletal muscle. *Cell Stress Chaperones.*5:45-51-2000.
- Locke.M. and RM.Tanguay. Diminished heat shock response of the aged myocardium. *Cell.Stress.Chaperones.*1.189-196-1996 A
- Locke.M. The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. *Exerc.Sports.Sci.Rev.* 25.105-136-1997.
- Locke.M. The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. *Exerc.Sports.Sci.Rev.* 25.105-136-1997.
- Locke.M. The cellular stress response to exercise: role of stress proteins. *Exerc.Sports.Sci.Rev.* 25.105-136-1997.
- Locke.M.Tanguay.RM. and CD.Ianuzzo. Enhanced post-ischemic myocardial recovery following exercise induction of HSP72.*Am.J.Physiol.*267.H320-H325-1995.
- Longobardi G; Abete P; Ferrara N; et al. "Warm-up" phenomenon in adult and elderly patients with coronary artery disease: further evidence of the loss of "ischemic preconditioning" in the aging heart. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.*55:M124-M129-2000
- MacDougall.JD.et al.Muscle fiber number in biceps brachii in bodybuilders and control subjects. *J.Appl.Physiol.*57-1399-1403-1984.

- Malbut-Shennan K; and Ayoub. The physiology of physical performance and training in old age. *Coron Artery Dis.*10:37-42-1999
- Marcos Becerro.J.F. y J.Miquel.Mitocondrias, envejecimiento, músculo y ejercicio. *Archivos de Medicina del Deporte.*19.231-245-2002.
- Marcos Becerro.J.F. y M. De la Fuente El entrenamiento de fuerza en las personas mayores. En *Entrenamiento de fuerza para todos.* Marcos Becerro.JF.(Ed).IWF. 2000.Pg 305-349
- Marcos Becerro.JF. y M. De la Fuente. Utilidad del entrenamiento general y el de fuerza para mejorar el sistema inmunitario. En *Entrenamiento de Fuerza para Todos.* Marcos Becerro (Ed).IWF.
- Mattson JP; Ross CR; Kilgore JL; and TI.Musch. Induction of mitochondrial stress proteins following treadmill running. *Med Sci Sports Exerc.*32:365-369-2000.
- Mazzeo RS. Aging, immune function, and exercise: hormonal regulation. *Int J Sports Med.*21 Suppl 1:S10-S13-2000
- McArdle A; and MJ.Jackson. Exercise, oxidative stress and ageing. *J Anat .*197:539-541-2000
- McGue.M.Vaupel.JW.Holm.N and B.Harvald.Longevity is moderately heritable in a sample of Danish twins born 1870-1880.*J.Gerontol.Biol.Sci.*48-B-237-B244-1993.
- Miquel.J and JE.Fleming. A two-step hypothesis on the mechanisms of in vitro cell aging:cell differentiation followed by intrinsic mitochondrial mutagenesis.*Exp.Gerontol.*19.31-36-1984.
- Miquel.J.Economos.AC.Fleming.J and JRJ.Johnson. Mitochondrial role in cell aging.*Exp.Gerontol.*15-575-591-1980.
- Mitch.WE. and AL.Golberg.Mechanims of muscle wasting:the role of ubiquitin proteasome pathway.*New.EngJ.F.Med*335.1897-1905-1996.
- Monahan KD, Dinunno FA, Seals DR, and JR.Halliwill. Smaller age-associated reductions in leg venous compliance in endurance exercise-trained men. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*281.H1267-H1273-2001.
- Morrow G; Inaguma Y; Kato K; and RM.Tanguay. The small heat shock protein Hsp22 of *Drosophila melanogaster* is a mitochondrial protein displaying oligomeric organization. *J Biol Chem.*27531204-31210-2000.
- Muramatsu T; Hatoko M; Tada H; et al. Age-related decrease in the inductability of heat shock protein 72 in normal human skin. *Br J Dermatol.*134:1035-1038-1996.
- Naito H; Powers SK; Demirel HA; and J.Aoki. Exercise training increases heat shock protein in skeletal muscles of old rats. *Med Sci Sports Exerc.*33:729-734 –2001.
- Nakanishi.T.Takahashi.K.Aoki.C. et al. Expression of nerve growth factor family neurotrophins in a mouse osteoblastic cell line. *Biochem.Biophys.Res.Comm.*198.891-897-1994
- Navarro-Arevalo A, and MJ.Sanchez-del-Pino. Age and exercise-related changes in lipid peroxidation and superoxide dismutase activity in liver and soleus muscle tissues of rats. *Mech Ageing Dev.*104:91-102-1998
- Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, et al. Neurobiology of depression. *Neuron.*34:13-25-2002.
- Nitta.Y.KabeK.Aoki.M.et al.Diminished heat shock protein 70 mRNA induction in aged rats heart after ischemia. *Am.J.Physiol.*267.H1795-H1803-1994
- Ogawa.T.Spina.RJ.Martin.WH.III. et al. Effects of aging,sex and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation.*86-494-503-1992.
- Oka RK, De Marco T, Haskell WL, et al. Impact of a home-based walking and resistance training program on quality of life in patients with heart failure. *Am J Cardiol.*85:365-369-2000
- Palka P; Lange A;and P. Nihoyannopoulos. The effect of long-term training on age-related left ventricular changes by Doppler myocardial velocity gradient. *Am J Cardiol.*84:1061-1067-1999
- Pardue ML; and.PG.De Baryshe. Telomeres and telomerase: more than the end of the line. *Chromosoma.*108.73-82-1999.
- Pelham.HR.A regulary upstream promotor element in *Drosophila hsp 70* heat shock gene. *Cell.*30-5175-28-1982
- Phelan.JN.and WJ.Gonyea.Effect on radiation satellite cell activity and protein expression in overload mammalian skeletal muscle.*Anat.Rec.*247-179-188-1997.

- Pollock ML; Mengelkoch LJ; Graves JE; et al. Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *J Appl Physiol.*82:1508-1516-1997
- Powers.SK.Demirel.HA.Vincent.HK.et al. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am.J.Physiol.* 275.R1468-R1477-1998.
- Powers.SK.Locke.M and HA.Demirel. Exercise, heat shock proteins, and myocardial protection from I-R injury. *Med.Sci.Sports.Exerc.* 33. 386-392-2001.
- Proctor DN; Beck KC; Shen PH;et al. Influence of age and gender on cardiac output-VO2 relationships during submaximal cycle ergometry. *J Appl Physiol.*84:599-605-1998
- Proctor.DN.Sinning.WE. Walro.JM. et al. Oxidative capacity of human muscle fiber types: effects of age and training status. *J. Appl. Physiol.* 78-033-2038-1995.
- Pruitt.IA.Jackson.RD.Bartels.RL. and HJ.Lehnhard. Weight training effect on bone mineral density in early postmenopausal women.*J.Bone.Mineral.Res.*7-179-185-1992.
- Pruitt.LA et al.Effects of high and low intensity resistance training on neuromuscular function in older women.*Med.Sci.Sports. Exerc.(Suppl).*26-S189-1994
- Pshennikova MG; Prodius PA; Sazontova TG; et al. Rol' HSP70 i Ca(2+) nasosa sarkoplazmaticheskogo retikuluma miokarda v kardioprotekornykh effektakh adaptatsii k fizicheskoi nagruzke u krys. [The role of HSP70 and Ca(2+)-pump from the myocardial sarcoplasmic reticulum in cardioprotective effects during adaptation to physical load in rats] *Russ Fiziol Zh Im I M Sechenova* .84:1214-1222-1998
- Quinn.LS.Haugk.KL. and KH.Grabstein. Interleukin-15: a novel anabolic cytokine for skeletal muscle. *Endocrinoloy.*136.3669-3672-1995.
- Radak Z; Kaneko T; Tahara S; et al. The effect of exercise training on oxidative damage of lipids, proteins, and DNA in rat skeletal muscle: evidence for beneficial outcomes. *Free Radic Biol Med.*27:69-74-1999.
- Raj DA, Booker TS, Belcastro AN. Striated muscle calcium-stimulated cysteine protease (calpain-like) activity promotes myeloperoxidase activity with exercise. *Pflugers Arch* .435:804-809-1998
- Cotman.CW and C.Engesser-Cesar. Exercise enhances and protecs brain function. *Exerc.Sport.Sci.Rev.*30.75-79-2002.
- Rall.LC.Lundgren.N.Meydani.SN and R.Roubenoff. Protein metabbolism (PM) and growth hormone (GH) in aging and chronic inflammation: effect of progressive resistance exercise (PRE).*FASEB.J.*9.A864--1995.
- Rea IM; McNerlan S; and AG.Pockley. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. *Exp Gerontol.*36:341-52-2001.
- Renault V; Piron-Hamelin G; Forestier C; et al. Skeletal muscle regeneration and the mitotic clock. *Exp Gerontol.*35:711-719-2000
- Richard.I.Broux.Oallamand.V. et al.Mutations in the proteolytic enzyme calpain3 cause Limb-a Muscular Dystrophy Type 2^a. *Cell.*81.27-40-1995.
- Rodeheffer.RJ.Gerstenblyih.G.Becker.LC et al.Exercise cardiac output in maintained with advancing age in healthy human subjects:cardiac dilatation and increased stroke volumen compensate for a diminished heart rate.*Circulation.*69-203-213-1984.
- Russo-Neustadt A, Ha T, Ramirez R, and JP.Kesslak.. Physical activity-antidepressant treatment combination: impact on brain-derived neurotrophic factor and behavior in an animal model. *Behav Brain Res.*120:87-95-2001.
- Säämanen.AM. Articular Cartilage Proteoglycans and Joint Loading. A Study in Young Rabbits and Dogs. Doctoral Disertation. Kuopio.Finland: Univerdity of Kuopio.1989.
- Salo DC.Donovan.CM. and K.J.Davies. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle,heart, and liver during exercise.*Fre.Rad.Biol.Med.*11.239-246-1991.
- Salo DC.Donovan.CM. and K.J.Davies. HSP70 and other possible heat shock or oxidative stress proteins are induced in skeletal muscle,heart, and liver during exercise.*Fre.Rad.Biol.Med.*11.239-246-1991.

- Samelman TR. Heat shock protein expression is increased in cardiac and skeletal muscles of Fischer 344 rats after endurance training. *Exp Physiol.* 85:92-102-2000
- Samelman.TR. and SE.Alway. Heat shock protein expression after training in the plantaris muscle of Fischer 344 rats.*Med.Sci.Sports.Exerc.*28.S115-1996.
- Schaible.TF. and J.Scheuer.Cardiac adaptations to chronic exercise.*Prog.Cardiovas.Dis.*27-297-324-1985.
- Schantz PG and M.Källman.NADH shuttle enzymes and cytochrome b5 reductase in human skeletal muscle:effect of strength training. *J.Appl.Physiol.*67-123-127-1989.
- Schulman.SP.Fleg.JR.Goldberg.AP et al.Continuum of cardiovascular performance across a broad range of fitness levels in healthy older men.*Circulation.*94-359-367-1996.
- Siddle.K.The insulin receptor and type I-IGF receptor: comparison of structure and function.*Prog.Growth.Factor.Res.*4-304-320-1992.
- Semsei I On the nature of aging. *Mech Ageing Dev.*117:93-108-2000
- Sevick MA, Bradham DD, Muender M, et al. Cost-effectiveness of aerobic and resistance exercise in seniors with knee osteoarthritis. *Med Sci Sports Exerc.*32:1534-1540-2000.
- Shearer.JD.Coulter.CF.Engeland.WC. et al. Insulin is degraded extracellularly in wounds by insulin-degrading enzyme (EC3.4.24.56).*Am.J.Physiol.* 273-E657-E664-1997.
- Shigenaga.MK. Hagen.TM, and BN.Ames. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.*91.10771-10778-1994.
- Sitte N; Merker K; von Zglinicki T; and T.Grune. Protein oxidation and degradation during proliferative senescence of human MRC-5 fibroblasts. *Free Radic Biol Med.*28:701-708-2000.III
- Skidmore.R.Gutierrez.JA.Guerreiro.V. and K.Kregel. HSP70 induction during exercise and heat stress in rats: role of internal temperature.*Am.J.Physiol.*268.R92-R97-1995
- Smolka MB; Zoppi CC; Alves AA; et al. HSP72 as a complementary protection against oxidative stress induced by exercise in the soleus muscle of rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*279:R1539-R1545-2000
- Snow-Harter C and A.Shelley.Hip strength,tissue composition and femoral neck,mineral density in premenopausal women. *Med.Sci.Sports.Exerc.*24-S45-1992.
- Snow-Harter.C and R.Marcus.Exercise,bone mineral density,and osteoporosis.In *Exercise and Sport Sciences Reviews.*19-351-388-1991.
- Sohal.RS. Arnold.LA. and BH.Sohal. Age-related changes in antioxidant enzymes and prooxidant generation in tissues of the rat with special reference to parameters in two insect species. *Fre.Radical.Biol.Med.*9.495-500-1990.
- Solum DT, and RJ.Handa. Estrogen regulates the development of brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein in the rat hippocampus. *J Neurosci.*22:2650-2659-2002.
- Spina RJ; Rashid S; Davila-Roman VG; and AA.Ehsani. Adaptations in beta-adrenergic cardiovascular responses to training in older women. *J Appl Physiol.*89:2300-2305-2000
- Spina.RJ.Miller.TR.Bobenhagen.WH. et al.Gender-related differences in left ventricular filling dynamics in older subjects after endurance exercise training.*J.Gerontol.Biol.Sci.*51^a-B232-B237-1996.
- Spina.RJ.Ogawa.Tkohrt.WM. et al.Differences in cardiovascular adaptations to endurance exercise training between older men and women.*J.Appl.Physiol.*75-849-855-1993.
- Spina.RJ.Turner.MJ. and AA.Ehsani. Exercise training enhances cardiac function in response to an afterload stress in older men.*Am.J.Physiol.*272-H995-H1000-1997.
- Spizz.G.Roman.D.Strauss.A and EN.Olson. Serum and fibroblast growth factor inhibit myogenic differentiation through a mechanism dependent of cell proliferation. *J.Biol.Chem.* 261-9483-9488-1986.
- St.Pierre.BA. and JG.Tidball. Macrophage activation and remodeling at myotendinous junctions after modifications in muscle loading. *Am.J.Patol.*145.1463-1471-1994.
- Staron RS et al.Muscle hypertrophy and fast fiber type conversions in heavy resistance trained women. *Eu.J.Appl.Physiol.*60-71-79-1989.
- Staron.RS.Karapondo.DL.Kraemer.WJ. et al. Skeletal muscle adaptations during early phase of heavy

- resistance training in men y women. *J.Appl.Physiol.*76.1247-1255-1994.
- Steenberg.PH.Jansen.E.van Schick. FMA. and. JS. Sussenbach.Functional analysis of the human IGF-1 gene promotors.*Mol.Reprod.Dev.*35-365-367-1993.
- Stewart SA; and RA.Weinberg. Telomerase and human tumorigenesis. *Semin Cancer Biol.*10.399-406-2000
- Stratton.JR.Cerqueira.RS.Schwartz.et al.Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. *Circulation.*86-504-512-1992.
- Stratton.JR.Levy.WC.Cerqueira.MD.et al.Cardiovascular responses to exercise: effects of aging and exercise training in healthy men..*Circulation.*89-1648-1655-1994.
- Stratton.JR.Levy.WC.Cerqueira.MD.et al.Cardiovascular responses to exercise: effects of aging and exercise training in healthy men..*Circulation.*89-1648-1655-1994.
- Takahashi.Y.Okimura.Ymizuno.I et al. Leptin induces mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10t1/2 cells.*J.Biol.Chem.*272.12897-12900-1997.
- Talbot LA, Morrell CH, Metter EJ, and JL.Fleg. Comparison of cardiorespiratory fitness versus leisure time physical activity as predictors of coronary events in men aged < or = 65 years and > 65 years. *Am J Cardiol.*89:1187-1192-2002.
- Tatsumi.R.Anderson.JE.Nevoret.CJ. et al.HGF/SF is present in normal adult skeletal muscle and is capable of activating satellite cells. *Dev.Biol.*1994.114-128-1998.
- Taylor.RP.Harris.M and J.Starnes. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content.*Am.J.Physiol.*276.H1098-H1102-1999.
- Taylor.RP.Harris.M and J.Starnes. Acute exercise can improve cardioprotection without increasing heat shock protein content.*Am.J.Physiol.*276.H1098-H1102-1999.
- Tesch PA and L.Larsson.Muscle hypertrophy in bodybuilders. *Eu.J.Appl.Physiol.*49-301-306-1982
- Tesch PA et al.Muscle capillary supply and fiber type characteristics in weight and power lifters.*J.Appl.Physiol.*56-35- 38-1984.
- Tesch PA.Thorson A and EB.Coliander.Effect of eccentric and concentric resistance training on skeletal muscle substrates, enzyme activities and capillary supply.*Acta.Physiol.Scand.* 140-575-580-1980.
- Thompson HS; Scordilis SP; Clarkson PM; and WA.Lohrer. A single bout of eccentric exercise increases HSP27 and HSC/HSP70 in human skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.*171:187-193-2001.
- Thune.I and AS.Furberg. Physical activity and cancer risk: dose-response and cancer, all sites and site-specific. *Med.Sci.Sports.Exer.*33.Suppl.S530-S550-2001.
- Tissandier O, Peres G, Fiet J, and F.Piette. Testosterone, dehydroepiandrosterone, insulin-like growth factor 1, and insulin in sedentary and physically trained aged men. *Eur J Appl Physiol.*85:177-184-2001.
- Tong L, Shen H, Perreau VM, Balazs R, and CW.Cotman. Effects of exercise on gene-expression profile in the rat hippocampus. *Neurobiol Dis.*8:1046-1056-2001.
- Tonkonogi M; Walsh B; Svensson M; and K.Sahlin. Mitochondrial function and antioxidative defence in human muscle: effects of endurance training and oxidative stress. *J Physiol* .528.379-388-2000
- Tonkonogi M; Walsh B; Tiivel T; et al. Mitochondrial function in human skeletal muscle is not impaired by high intensity exercise. *Pflugers Arch.*437:562-568-1999
- Tower J. Transgenic methods for increasing *Drosophila* life span. *Mech Ageing Dev.*118:1-14-2000.
- Trejo JL; Carro E; and I.Torres-Aleman. Circulating insulin-like growth factor I mediates exercise-induced increases in the number of new neurons in the adult hippocampus. *J Neurosci.*21:1628-1634-2001
- Urquidi V; Tarin D; and S.Goodison. Role of telomerase in cell senescence and oncogenesis. *Annu Rev Med.*51.65-79-2000
- Vallejo.C.Del R;o.M.Correa.R.Gamallo.A y M. De la Fuente.Mejoría de la capacidad funcional del sistema inmunitario en ancianos tras la realización de ejercicio físico.*Rev.Esp.Geriatr.Gerontol.* 34-(S1)-31-33-1999.
- Van Remmen H; and A.Richardson. Oxidative damage to mitochondria and aging. *Exp*

- Gerontol.36:957-968-2001
- Velleman.SG.McFarland.DC. and CS. Coy. Skeletal muscle satellite cells:identification of heparan sulfate proteoglycan. *Basic Appl.Myol.*8.115-121-1998.
- Verissimo MT, Aragao A, Sousa A, et al Physical exercise and thrombotic risk in the elderly. *Rev Port Cardiol.*20:625-639-2001.
- Vuori.IM. Dose-response of physical activity and low back pain, osteoarthritis and osteoporosis. *Med.Sci.Sports.Exerc.*33.Suppl.S551-S586-2001.
- Wallace.D.C. Función normal y patológica del ADN mitocondrial. *Investigación y Ciencia.* Octubre Pags 12-20-1997
- Wei.JY.Spurgeon.HA.and EG.Lakatta. Excitation-contraction in rat myocardium: alterations with adult aging.*Am.J.Physiol.*246-H784-H791-1984.
- Wei.M,Gibbons.LW.Kampert.JB.et al. Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes. *Ann.Intern.Med.*132.605-611-2000.
- Weih M; Schmitt M; Gieche J; et al. Proteolysis of oxidized proteins after oxygen-glucose deprivation in rat cortical neurons is mediated by the proteasome. *J Cereb Blood Flow Metab.*21:1090-1096-2001.
- Weltman A, Weltman JY, Veldhuis JD, and ML.Hartman. Body composition, physical exercise, growth hormone and obesity. *Eat Weight Disord.*6(3 Suppl):28-37-2001.
- Weng NP; Palmer LD; Levine BL; et al. Tales of tails: regulation of telomere length and telomerase activity during lymphocyte development, differentiation, activation, and aging. *Immunol Rev.*160:43-54-1997
- Widenfalk J, Olson L, and P.Thoren. Deprived of habitual running, rats downregulate BDNF and TrkB messages in the brain. *Neurosci Res.* 34:125-132-1999.
- Wiebe CG; Gledhill N; Jamnik VK;and S. Ferguson. Exercise cardiac function in young through elderly endurance trained women. *Med Sci Sports Exerc.*31:684-691-1999
- Woods JA, Lowder TW, and KT. Klock. Can exercise training improve immune function in the aged? *Ann N Y Acad Sci.*959:117-127-2002.
- Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, et al. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol.*86:105-111-2001.
- Yarasheski.KE.Growth hormone effects on metabolism, body composition, muscle mass and strength.*Exerc.Sport.Sci.Rev.*22-285-312-1994.
- Yataco AR; Fleisher LA;and LI. Heart rate variability and Cardiovascular fitness in senior athletes. *Am.J Cardiol.*80:1389-1391-1997