



REVISIÓN

Modulación antioxidante y antiinflamatoria del ejercicio físico durante el envejecimiento

Fernando Alexis Galle^{a,b}, Diana Martella^b y Guilherme Bresciani^{c,*}

^a Facultad de Ciencias de la Educación, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile

^b Universidad Autónoma de Chile, Chile

^c Grupo de Investigación en Rendimiento Físico y Salud (IRyS), Escuela de Educación Física, Pontificia Universidad Católica de Valparaíso, Valparaíso, Chile



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 6 de noviembre de 2017

Aceptado el 6 de marzo de 2018

On-line el 10 de junio de 2018

Palabras clave:

Envejecimiento
Deterioro cognitivo
Estrés oxidativo
Inflamación
Ejercicio físico

R E S U M E N

El proceso de envejecimiento se caracteriza por la pérdida gradual de la reserva funcional, lo cual, asociado a la adopción de hábitos de vida sedentarios y al incremento de factores de riesgo, se traduce en un deterioro de la defensa antioxidante y en un aumento de los niveles circulantes de marcadores inflamatorios y oxidativos. Estos fenómenos incrementan el estado de inflamación crónica de bajo grado, denominado *inflamm-aging*, presente en la etiopatología de cuadros crónicos y procesos de deterioro cognitivo asociados a la edad. El objetivo de esta revisión es describir el efecto modulador antioxidante y antiinflamatorio del ejercicio físico de moderada intensidad y volumen durante el envejecimiento. Se presenta evidencia de su efectividad como herramienta no farmacológica, orientada a disminuir los efectos deletéreos del envejecimiento, debido en gran parte a su acción neuroprotectora, incremento de marcadores antiinflamatorios circulantes y mejora de la defensa antioxidante derivados de su práctica.

© 2018 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Antioxidant and anti-inflammatory modulation of exercise during aging

A B S T R A C T

Aging is characterised by a gradual loss of the functional reserve. This, along with the fostering of sedentary habits and the increase in risk factors, causes a deterioration of antioxidant defences and an increase of the circulatory levels of inflammatory and oxidative markers, boosting a low-rate chronic inflammation, defined as *inflamm-aging*. This phenomenon is present in the aetiopathology of chronic diseases, as well as in cognitive deterioration cases associated with aging. The objective of this review is to describe the modulation of antioxidant and anti-inflammatory effects of physical exercise of moderate intensity and volume in the elderly. Evidence of its effectiveness as a non-pharmacological resource is presented, which decreases some deleterious effects of aging. This is mainly due to its neuroprotective action, the increase in circulating anti-inflammatory markers, and the improvement of antioxidant defence derived from its practice.

© 2018 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Aging
Cognitive impairments
Oxidative stress
Inflammation
Exercise

Introducción

El envejecimiento de la población es un fenómeno que se caracteriza por el aumento del número de personas con 60 años o más¹. Ese fenómeno social es producto de la combinación entre el descenso de la tasa de natalidad y el aumento de la expectativa de vida²,

lo cual se traduce en cambios en la estructura demográfica de los países¹. El proceso de envejecimiento ocurre en diferentes etapas a nivel mundial. Se aprecia que en países desarrollados esta población corresponde al 21%, en comparación con el 8% que alcanza en países en vías de desarrollo¹, observándose un incremento de esta población, especialmente en China, la India y América Latina, convirtiéndose a corto plazo en el principal problema de salud pública en estas regiones³.

Durante el envejecimiento se produce una reducción de la aptitud física, constatándose un descenso de la fuerza y resistencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: guilhermehbresciani@gmail.com (G. Bresciani).

muscular, agilidad y flexibilidad⁴, lo que conlleva dificultades en la realización de actividades de la vida diaria en los adultos mayores⁴. La evidencia actual muestra que el incremento de hábitos de vida sedentarios, asociados al envejecimiento, contribuye a la aparición de problemas de salud y alteraciones metabólicas, como el desarrollo de resistencia a la insulina^{5,6}, diversos factores de riesgo cardiovascular⁷, y más recientemente, deterioro cognitivo⁸. El desarrollo de estos cuadros clínicos está relacionado con la aparición de las denominadas enfermedades crónicas no transmisibles, tales como enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2⁹. En la base etiológica de casi la totalidad de las enfermedades crónicas no transmisibles están el aumento de marcadores inflamatorios periféricos circulantes y la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), lo cual puede favorecer un desequilibrio en el estado de oxirreducción¹⁰. El estrés oxidativo juega un papel importante no solo como la causa del envejecimiento normal, sino también por estar implicado en la patogénesis de procesos degenerativos que aumentan al envejecer¹⁰. Afortunadamente, la evidencia acumulada a lo largo de las últimas décadas indica que estilos de vida saludables que incluyen la práctica de ejercicio físico disminuyen la prevalencia de patologías crónicas y demencia en esta población¹¹, debido a la modulación antiinflamatoria y antioxidante que el ejercicio físico de moderada intensidad y duración ejerce¹². Por lo tanto, entender los mecanismos a través de los cuales el ejercicio físico modula el metabolismo oxidativo-inflamatorio durante el envejecimiento entregará información relevante acerca de sus beneficios en la prevención y tratamiento de procesos deletéreos asociados al envejecimiento.

Materiales y métodos

La investigación se realizó a través de una revisión bibliográfica de tipo descriptivo¹³, efectuando un análisis cualitativo de referencias de índole bibliográfica consultadas en las bases de datos: SpringerLink, ScienceDirect y PubMed, casi en su totalidad indexadas en Web of Science y Elsevier. La búsqueda de información se direccionó utilizando tanto las preguntas «efectos del ejercicio» y «efectos del ejercicio físico durante el envejecimiento» como la palabra clave «envejecimiento» (*aging*, en inglés) en combinación con las palabras clave «deterioro cognitivo» (*cognitive impairment*), «estrés oxidativo» (*oxidative stress*), «inflamación» (*inflammation*), «ejercicio físico» (*exercise*) como términos MeSH (*Medical Subject Headings*).

Se incluyeron estudios originales y revisiones bibliográficas que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión: a) estudios llevados a cabo en población adulta mayor; b) estudios realizados tanto en modelo animal como en humanos; c) estudios llevados a cabo entre los años 2006 y 2017, incluyendo datos aportados por Denham Harman (1956, 1972); d) documentos multilingüaje. Como resultado de la búsqueda se obtuvieron un total de 95 artículos, además de datos aportados tanto por la página web de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como por el Instituto Nacional de Estadística de Chile (INE).

Cambios fisiológicos en la tercera edad

El envejecimiento es un proceso normal del ciclo vital, el cual se caracteriza por una pérdida progresiva de la reserva funcional, tanto a nivel molecular como celular y sistémico^{14,15}, afectando la capacidad fisiológica de mantener la homeostasis, lo que conlleva cambios a nivel cognitivo^{16,17}, fisiológico¹⁸, físico¹⁹, psicológico y social²⁰.

Durante el proceso de envejecimiento se produce un deterioro de la capacidad funcional²¹. Se estima que el 42% de esta población presenta limitaciones en la realización y desarrollo de actividades

de la vida diaria, produciéndose un deterioro de su autonomía e independencia²². Si bien las causas de la discapacidad física son multifactoriales, factores tales como el deterioro en la fuerza y potencia muscular contribuyen en la aparición de discapacidad²².

El tejido muscular sufre cambios estructurales y fisiológicos durante el envejecimiento, lo que conlleva una disminución tanto en el tamaño como en el número de fibras²³. Este proceso, que deriva de una lenta y progresiva atrofia —aproximadamente el 1% de pérdida al año desde la cuarta década de vida²³— y que se acelera de manera dramática a partir de los 80 años de edad²⁴, se denomina sarcopenia²⁴, la cual se caracteriza por una serie de alteraciones metabólicas relacionadas con una disminución en la densidad y función mitocondrial, repercutiendo en la capacidad funcional y energética del músculo esquelético²⁵. Sumado a esto, se observa una alteración en la composición y distribución del tejido adiposo desde los miembros y depósitos subcutáneos a zonas ectópicas y viscerales²⁶, evidenciándose una relación entre este proceso, el deterioro de la fuerza y la capacidad funcional en adultos mayores^{27,28}.

El incremento y la infiltración del tejido adiposo en el músculo esquelético se relacionan con el desarrollo de alteraciones en la función metabólica, aumentando tanto el riesgo de insulinoresistencia como el riesgo de enfermedades cardiovasculares^{29,30}. Además de las alteraciones metabólicas atribuidas al proceso de redistribución adiposa, se observan cambios en la maduración y diferenciación de preadipocitos en adipocitos, producto de un descenso en la actividad de la proteína potenciadora de unión α (CCAAT) y del receptor de peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ)³⁰, lo cual provoca un incremento sistémico en la producción de citoquinas y quimioquinas³¹.

De hecho, el *inflamm-aging* descrito en esta población se caracteriza por un aumento de la liberación desde el tejido adiposo de citoquinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6)³², lo cual provoca la activación de procesos inflamatorios en células adyacentes³³. En estudios utilizando modelo animal se ha observado que los preadipocitos y las citoquinas producidas por estos pueden alterar la adipogénesis en células adiposas adyacentes, contribuyendo al proceso de lipodistrofia y redistribución adiposa durante el envejecimiento^{34,35}. Además, junto con la disfunción de los preadipocitos, se produce una alteración en la capacidad de acumulación y movilización de lípidos, alterando el rango dinámico sobre el cual las células adiposas pueden almacenar o liberar energía; lo que resulta en un proceso de lipotoxicidad³¹, observándose, además, que la reducción en la respuesta a este sustrato puede contribuir al incremento en la producción ERO en el tejido adiposo durante el envejecimiento³⁶.

Las modificaciones a nivel oxidativo-inflamatorio afectan el funcionamiento de varios tipos de proteínas, conduciendo a un deterioro fisiológico³⁷. Estos cambios afectan la estructura de los vasos sanguíneos, factor clave del cual derivan las demás alteraciones asociadas al envejecimiento³⁸. Así, la obesidad, la redistribución de tejido adiposo, las alteraciones metabólicas, el sedentarismo y la sarcopenia se convierten en factores clave en el aumento de estados oxidativos-inflamatorios.

Inflamación y estrés oxidativo crónico de bajo grado: causas y consecuencias

El proceso inflamatorio es una respuesta normal ante infecciones o traumas a través del cual se producen y liberan distintos mediadores tales como citoquinas³⁹. La respuesta inflamatoria local se acompaña de una respuesta sistémica, conocida como respuesta de fase aguda⁴⁰, en la cual se producen un gran número de citoquinas, tales como TNF- α , interleucina-1beta (IL-1 β), IL-6, receptor

antagonista de la interleucina-1(IL-1Ra) y receptores solubles de $\text{-TNF-}\alpha$ (sTNF-R) y proteína C reactiva (PCR), las cuales pueden aumentar o disminuir según el estado de la infección³⁸.

En contraste, un aumento crónico leve o moderado en la concentración de esos marcadores inflamatorios induce el conocido «estado de inflamación crónica de bajo grado», ampliamente asociado a enfermedades inflamatorias relacionadas con la edad⁴¹, como son: aterosclerosis, demencia, obesidad⁴², sarcopenia⁴³, diabetes mellitus tipo 2, enfermedades cardiovasculares, entre otras⁴⁴.

Entre los posibles mecanismos e hipótesis del estado inflamatorio crónico vinculado al envejecimiento, sus causas y consecuencias, surge la hipótesis de la inflamación molecular⁴⁵. Esta hipótesis se basa en dos pilares: 1) el deterioro del funcionamiento del sistema inmune y 2) alteraciones en el estado redox ocurrido durante el envejecimiento⁴⁵. Ambos procesos conducen a un aumento del estado inflamatorio sistémico, el cual es mediado principalmente por un incremento del estrés oxidativo⁴⁵ y un deterioro en la defensa antioxidante, asociándose a un aumento en la producción de ERO, tales como el anión superóxido (O_2^-), radical hidroxilo (OH^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y peroxinitrito (ONOO^-)⁴⁵. Las ERO inducen la activación del sistema inmune⁴⁴ y modulan el estado redox durante el envejecimiento, resultando en un aumento del estrés oxidativo⁴⁵, lo que a su vez incrementa la síntesis de citoquinas proinflamatorias⁴⁶, además de disparar la activación de factores de transcripción nucleares sensibles al estado redox, tales como el factor nuclear de transcripción kappa beta (NF- κ B), lo cual provoca un aumento en la expresión de TNF- α ⁴⁷ e IL-1 β ⁴⁵.

Fue en el año 1956 cuando Harman propuso que la producción endógena de radicales libres derivados del metabolismo aeróbico contribuye al proceso de envejecimiento a través de un aumento en el estrés oxidativo⁴⁸. Según este autor, esas alteraciones juegan un papel importante no solo como la causa del envejecimiento normal, sino también por estar implicadas en la patogénesis de procesos degenerativos cuya incidencia aumenta al envejecer^{49,43}. Sumado a lo anterior, el incremento del estrés oxidativo no solo es causado por el aumento de ERO, sino también por especies reactivas de nitrógeno (ERN)⁵⁰, tales como el óxido nítrico (ON). Es por ello que el sistema de defensa antioxidante cumple un rol crucial en la mantención de la homeostasis y el balance redox del organismo⁵¹.

Este mecanismo de defensa antioxidante experimenta un deterioro funcional⁵²; es así que durante el envejecimiento se produce un deterioro significativo de la síntesis de importantes enzimas antioxidantes, tales como la familia de las superóxido dismutasas (SOD1, 2 y 3)⁵², glutatión peroxidasa (GSH) y catalasa (CAT)⁴⁸. Igualmente, moléculas con relevante capacidad antioxidante, tales como las vitaminas E y C, β -caroteno y ácido úrico, también se ven disminuidas durante el envejecimiento, observándose además que importantes factores de transcripción relacionados con el sistema antioxidante enzimático, tales como el factor nuclear eritroide 2 (NRF-2), sufren un deterioro en su expresión durante el envejecimiento^{53,54}, pudiendo afectar el correcto funcionamiento de diversos procesos fisiológicos⁴⁵.

Deterioro cognitivo

El envejecimiento normal está acompañado de una serie de cambios a nivel cerebral, los cuales son constantes y se producen desde el nacimiento hasta la adultez. Es en edades avanzadas cuando se observa un descenso del flujo sanguíneo hacia determinadas áreas cerebrales, una reducción en la plasticidad neuronal, espesor y excitabilidad de la materia gris⁵⁵, alteraciones a nivel de hipocampo, neurotransmisión⁵⁶ y atrofia en la sustancia blanca⁵⁷, siendo los cambios en las funciones cognitivas comunes durante esta etapa de la vida⁵⁸. Se ha observado que ciertas habilidades,

como la de la lectura, se mantienen estables incluso en etapas de demencia leve⁵⁹, mientras otras tales como la de memoria, velocidad de procesamiento, alteraciones y deterioro en la memoria episódica⁶⁰ tienden a declinar⁵⁹.

Durante el envejecimiento se producen deterioros en la respuesta inflamatoria⁶¹, la cual al ser excesiva o prolongada puede resultar en un ciclo neuroinflamatorio crónico, promoviendo enfermedades neurodegenerativas^{62,63}, tales como Parkinson, Huntington, y Alzheimer, entre otras⁶².

La respuesta inflamatoria es un proceso complejo, el cual puede mejorar o afectar el proceso de neurogénesis. Las diferencias entre las características pro o antiinflamatorias dependerán de cómo se activen microglía, macrófagos y astrocitos, pudiendo la activación de la microglía y la liberación de mediadores tales como citoquinas y ON inhibir el proceso de neurogénesis en adultos⁶³. En este sentido, se ha observado una relación negativa entre los niveles séricos de IL-6 y el puntaje del cuestionario *Mini-Mental State Examination* (MMSE), lo cual indica que incrementos en los niveles de marcadores inflamatorios tienen efectos negativos en la cognición⁶⁴. Igualmente, incrementos en los niveles de interleucina 8 (IL-8) se asocian al deterioro y alteración de dominios específicos del proceso cognitivo, tales como memoria, velocidad motora, y a una velocidad cognitiva más lenta⁶⁵. En contraposición, se ha observado que sujetos con niveles séricos más bajos de IL-6 y PCR poseen más probabilidades de mantener el correcto funcionamiento a nivel cognitivo, posterior a un periodo de seguimiento de 8 años⁶⁶.

El cerebro es especialmente sensible al daño de las ERO, debido a su reducida capacidad antioxidante⁶⁷, elevada tasa metabólica, gran matriz lipídica^{68,69} e importante cantidad de hierro (Fe^{2+}) y cobre (Cu^+) encontrados en este órgano⁷⁰, los cuales interactúan con el H_2O_2 produciendo OH^- ⁷¹, una potente ERO relacionada con daños a nivel nuclear (ADN)⁷⁰. En este sentido, el ADN mitocondrial (ADNmit) resulta ser particularmente susceptible al daño mediado por ERO, debido tanto a la proximidad de la membrana mitocondrial interna con el lugar donde se producen las ERO como a la falta de histonas protectoras⁷¹, observándose que el incremento de daño a nivel ADNmit a nivel del cerebro y corazón se relaciona negativamente con la expectativa de vida, mostrando que la acumulación de daño a nivel de ADNmit juega un rol causal en trastornos asociados al envejecimiento⁷¹. Sumado a lo anterior, el OH^- induce un proceso de peroxidación lipídica, lo cual provoca la producción de 4-hidroxinonal (4-HNE), un aldehído tóxico implicado en procesos de envejecimiento cerebral y enfermedades neurodegenerativas⁷¹. No en vano, la evidencia científica actual indica que un incremento en los niveles de estrés oxidativo se asocia a un deterioro de la función cerebral, jugando un rol fundamental en la etiología de patologías neurodegenerativas, incluyendo Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, Parkinson, entre otras⁷².

El ejercicio físico como alternativa no farmacológica en la tercera edad

El incremento de la población de adultos mayores trae consigo un aumento del gasto en salud pública^{73,74}. Frente a esto, instituciones y gobiernos han encauzado sus esfuerzos en la promoción de herramientas no farmacológicas orientadas a la mejora y mantención de la salud, con el objetivo de minimizar el impacto deletéreo que acompaña al avance de la edad⁷³. Estas estrategias van desde intervenciones orientadas a la mejora de la capacidad cognitiva, a través del uso de la tecnología, el entrenamiento cognitivo⁷⁵, la educación pública y nutricional, hasta el incremento de la participación en programas de actividad física⁷⁶.

Diferentes autores sugieren que el incremento en los niveles de actividad física es una intervención muy efectiva orientada a la mejora de la salud de esta población⁷⁶. Las recomendaciones con

respecto a su práctica van desde las propuestas de la OMS, la cual recomienda la realización de actividades aeróbicas con volúmenes semanales de 150 min a intensidad moderada, o al menos 75 min a intensidad vigorosa, y actividades orientadas al fortalecimiento muscular y equilibrio para prevenir el riesgo de caídas⁷⁷, hasta el posicionamiento del Colegio Americano de Medicina del Deporte (*American College of Sports Medicine* [ACSM]) el cual sugiere, en el caso del adulto mayor, la prescripción de ejercicio que incluya: la realización de actividades de tipo aeróbico, ejercicio de fortalecimiento y flexibilidad, incorporando, además, ejercicios específicos para la mejora del equilibrio en aquellas personas que presenten riesgo de caída o de deterioro de la movilidad⁷⁸.

Se ha constatado la efectividad del ejercicio físico aeróbico y de resistencia (fortalecimiento muscular) en la mejora y mantención de la salud y calidad de vida en la población adulta⁷⁹. Los resultados indican una reducción del riesgo de alteraciones cardiovasculares⁷⁶ y metabólicas como diabetes mellitus tipo 2^{80,81}, observándose una fuerte relación entre actividad física, salud y la reducción de la mortalidad en poblaciones de adultos mayores^{82,83}. Igualmente, se puede apreciar una relación entre la mejora de la capacidad aeróbica y de la fuerza muscular con la independencia funcional en estos individuos⁸². En este sentido, se ha evidenciado que los adultos mayores participantes de programas de entrenamiento de tipo aeróbico disminuyen en un 30-50% el riesgo de limitación y discapacidad funcional⁸⁴, demostrando, además, mejoras en la capacidad cognitiva referida a la velocidad de procesamiento y atención auditiva⁸⁵, respaldando el efecto protector del ejercicio físico durante el envejecimiento.

Efectos antioxidantes y antiinflamatorios del ejercicio físico

El incremento del estrés oxidativo es una condición asociada al envejecimiento, la cual contribuye al desarrollo de estados inflamatorios crónicos y enfermedades, producto del incremento de ERO y de la disminución de la defensa antioxidante⁸⁶. En este sentido, muchos de los beneficios que la práctica regular de ejercicio físico aporta al adulto mayor están relacionados con la modulación del estado oxidativo-inflamatorio en estos individuos⁸⁷.

Se ha observado que el ejercicio a intensidad incremental aumenta la actividad de las enzimas SOD y GPx en el cerebro⁷⁰; junto con esto, la práctica regular de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad también ha demostrado incrementar la actividad enzimática de SOD1, GPx y la proteína 1 α coactivadora del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 α) en el hipocampo⁸⁸. Estos datos concuerdan con hallazgos apreciados tras la aplicación de un programa de entrenamiento de 8 semanas en modelo animal, en el cual se demostró un incremento en la expresión de ARNm de PGC-1 α , Sirtuina 1 (SIRT1), citrato cintasa y ADNmit en la mayoría de áreas del cerebro⁸⁹. En esta misma línea, protocolos de ejercicio físico aeróbico de moderada intensidad han reportado una disminución del deterioro a nivel mitocondrial asociado al envejecimiento^{90,91}, observándose que el ejercicio físico induce una mejora de la capacidad de oxirreducción en el hipocampo⁸⁸, modulando una disminución del estrés oxidativo, debido a la regulación e incremento en la expresión de enzimas antioxidantes⁹⁰.

El aumento del gasto energético asociado al ejercicio físico provoca la disminución del tejido adiposo visceral, lo que reduce la producción y liberación de IL-6 y TNF- α asociados a este tejido y a los macrófagos atrapados en este⁹². Además, el ejercicio físico ejerce un efecto regulador sobre la respuesta inflamatoria, disminuyendo la cantidad de monocitos proinflamatorios CD14⁺ y CD16⁺⁹³. Estos mecanismos evitan la infiltración de macrófagos que expresan un fenotipo inflamatorio M1 provocando cambios en macrófagos hacia fenotipos M2 de resolución inflamatoria⁹⁴. Adicionalmente, se observa que el ejercicio físico induce la liberación de adiponectina⁹⁵ y el aumento de mioquinas antiinflamatorias desde el músculo esquelético, tales como IL-6 y su subsecuente liberación de IL-1Ra e IL-10⁹⁶, las cuales inhiben la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α ⁹⁶.

cionalmente, se observa que el ejercicio físico induce la liberación de adiponectina⁹⁵ y el aumento de mioquinas antiinflamatorias desde el músculo esquelético, tales como IL-6 y su subsecuente liberación de IL-1Ra e IL-10⁹⁶, las cuales inhiben la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β y TNF- α ⁹⁶.

Conclusiones

El envejecimiento de la población es un fenómeno el cual está presente en todas las sociedades. Los cambios fisiológicos atribuidos a este proceso provocan una disminución de la reserva funcional, deterioro multisistémico, y un aumento en la producción de ERO y marcadores inflamatorios. Esto incrementa los estados oxidativo-inflamatorios, observándose un cuadro inflamatorio crónico de bajo grado asociado a diversas enfermedades neurodegenerativas.

Frente a esto, el ejercicio físico se presenta como una potente herramienta antioxidante y antiinflamatoria, la cual contribuye a la disminución de biomarcadores asociados al estrés oxidativo e inflamación, incrementando la respuesta antioxidante y antiinflamatoria durante el envejecimiento. No obstante, todavía son necesarios estudios adicionales los cuales contribuyan a descifrar los mecanismos por los cuales el ejercicio físico es capaz de atenuar los efectos negativos de diversas enfermedades neurodegenerativas asociadas al envejecimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Chile. Enfoque estadístico adulto mayor en Chile [consultado 20 May 2017]. Disponible en: <http://www.inec.cl/docs/default-source/FAQ/enfoque-estad%C3%ADstico-adulto-mayor-en-chile.pdf?sfvrsn=2>
2. Lutz W, Sanderson W, Scherbov S. The coming acceleration of global population ageing. *Nature*. 2008;451:716-9.
3. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed Res Int*. 2014;2014:908915.
4. Tuna HD, Edeer AO, Malkoc M, Aksakoglu G. Effect of age and physical activity level on functional fitness in older adults. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2009;6:99-106.
5. Dunstan D, Salmon J, Healy G, Shaw J, Jolley D, Zimmet P, et al. Association of television viewing with fasting and 2-h post challenge plasma glucose levels in adults without diagnosed diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:516-22.
6. Lahjibi E, Heude B, Dekker J, Højlund K, Laville M, Nolan J, et al. Impact of objectively measured sedentary behaviour on changes in insulin resistance and secretion over 3 years in the RISC study: interaction with weight gain. *Diabetes Metab*. 2013;39:217-25.
7. Katzmarzyk P, Church T, Craig C, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:998-1005.
8. Hamer M, Stamatakis E. Prospective study of sedentary behavior risk of depression, and cognitive impairment. *Med Sci Sports Exerc*. 2014;46:718-23.
9. Alberti K, Eckel R, Grundy S, Zimmet P, Cleeman J, Donato K, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
10. De La Fuente M, Miquel J. An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Curr Pharm Des*. 2009;15:3003-26.
11. Gajewski P, Falkenstein M. Physical activity and neurocognitive functioning in aging - a condensed updated review. *Eur Rev Aging Phys Act*. 2016;13:1.
12. Teixeira de Lemos E, Oliveira J, Páscoa Pinheiro J, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: Benefits in type 2 diabetes mellitus. *Ox Med Cell Long*. 2012;2012:741545.
13. Cronin P, Ryan F, Coughlan M. Undertaking a literatura: a step by step approach. *Br J Nur*. 2008;17:38-43.
14. Fedarko N. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011;27:27-37.
15. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Inter Aging*. 2007;2:401-12.
16. Morrison J, Baxter M. The aging cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev. Neurosci*. 2012;13:240-50.

17. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel KL. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med.* 2013;29:737–52.
18. Viña J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing. *IUBMB Life.* 2007;59:249–54.
19. Vopat B, Klinge S, McClure P, Fadale P. The effects of fitness on the aging process. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014;22:576–85.
20. Charles S, Carstensen L. Social and emotional aging. *Annu Rev Psychol.* 2010;61:383–409.
21. Quagliano V, Gounden Y, Lacot E, Couvillers F, Lions A, Hainselin M. Talk the talk and walk the walk. Evaluation of autonomy in aging and Alzheimer disease by simulating instrumental activities of daily living: the S-IADL. *PeerJ.* 2016;4:e2351.
22. Russ D, Gregg-Cornell K, Conaway M, Clark B. Evolving concepts on the age-related changes in 'muscle quality'. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2012;3:95–109.
23. Walston J. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24:623–7.
24. Konopka AR, Nair KS. Mitochondrial and skeletal muscle health with advancing age. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;379:19–29.
25. Ghosh S, Lertwattanakar R, Lefort N, Molina-Carrion M, Joya-Galeana J, Bowen BP, et al. Reduction in reactive oxygen species production by mitochondria from elderly subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Diabetes.* 2011;60:2051–60.
26. Kuk JL, Saunders TJ, Davidson LE, Ross R. Age-related changes in total and regional fat distribution. *Ageing Res Rev.* 2009;8:339–48.
27. Marcus RL, Addison O, Kiddle J, Dibble L, Lastayo PC. Skeletal muscle fat infiltration: impact of age, inactivity, and exercise. *J Nut Health Aging.* 2010;14:362–6.
28. Marcus RL, Addison O, LaStayo PC. Intramuscular adipose tissue attenuates gains in muscle quality in older adults at high risk for falling. A brief report. *J Nutr Health Aging.* 2013;17:215–8.
29. Yim JE, Heshka S, Albu J, Heymsfield S, Kuznia P, Harris T, et al. Intermuscular adipose tissue rivals visceral adipose tissue in independent associations with cardiovascular risk. *Int J Obes.* 2007;31:1400–5.
30. Pararasa C, Bailey C, Griffiths HR. Ageing, adipose tissue, fatty acids and inflammation. *Biogerontology.* 2015;16:235–48.
31. Tchkonja T, Morbeck D, von Zglinicki T, van Deursen J, Lustgarten J, Scoble H, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. *Ageing Cell.* 2010;9:667–84.
32. Starr M, Evers B, Saito H. Age-associated increase in cytokine production during systemic inflammation: adipose tissue as a major source of IL-6. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64:723–30.
33. Mackl I, BelAiba RS, Djordjevic T, Gorlach A, Hauner H, Bader BL. Functional analyses reveal the greater potency of preadipocytes compared with adipocytes as endothelial cell activator under normoxia, hypoxia, and TNFalpha exposure. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:735–48.
34. Tchkonja T, Pirtskhalava T, Thomou T, Cartwright M, Wise B, Karagiannides I, et al. Increased TNFalpha and CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein with aging predispose preadipocytes to resist adipogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293:1810–9.
35. Gustafson B, Gogg S, Hedjazifar S, Jenndahl L, Hammarstedt A, Smith U. Inflammation and impaired adipogenesis in hypertrophic obesity in man. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009;297:999–1003.
36. Donato A, Henson G, Hart C, Layec G, Trinity J, Bramwell R, et al. The impact of ageing on adipose structure, function and vasculature in the B6D2F1 mouse: evidence of significant multisystem dysfunction. *J Physiol.* 2014;592:4083–96.
37. Ogawa K, Suzuki K, Okutsu M, Yamazaki K, Shinkai S. The association of elevated reactive oxygen species levels from neutrophils with low-grade inflammation in the elderly. *Immun Ageing.* 2008;2008:13.
38. Filippin L, Verdelino R, Marroni N, Xavier R. Redox signalling and the inflammatory response in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2008;152:415–22.
39. Calder P, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D, et al. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. *Br J Nutr.* 2013;109:S1–34.
40. Zhou X, Fragala MS, McElhaney J, Kuchel GA. Conceptual and methodological issues relevant to cytokine and inflammatory marker measurements in clinical research. *Curr Opin Clinical Nutr and Metab Care.* 2010;13:541–7.
41. Koenig W, Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007;27:15–26.
42. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators Inflamm.* 2010;2010:289645.
43. Harman D. Free-radical theory of aging — dietary implications. *Am J Clin Nutr.* 1972;25:839–43.
44. Minihane A, Vinoy S, Russell W, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, et al. Lowgrade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr.* 2015;114:999–1012.
45. Chung H, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo A, et al. Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev.* 2009;8:18–30.
46. Naik E, Dixit V. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *J Exp Med.* 2011;208:417–20.
47. Morgan M, Liu Z. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kB signaling. *Cell Res.* 2011;21:103–15.
48. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Inter Aging.* 2007;2:219–36.
49. Harman D. Aging — a theory based on free-radical and radiation-chemistry. *J Gerontol.* 1956;11:298–300.
50. Davalli P, Mitic T, Caporali A, Lauriola A, d'Arca D. ROS cell senescence, and novel molecular mechanisms in aging and age-related diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:3565127.
51. Alexeyev MF. Is there more to aging than mitochondrial DNA and reactive oxygen species? *FEBS J.* 2009;276:5768–87.
52. Correia-Melo C, Passos J. Mitochondria: Are they causal players in cellular senescence? *Biochim Biophys Acta.* 2015;1847:1373–9.
53. Cheng X, Ku C, Siow R. Regulation of the Nrf2 antioxidant pathway by microRNAs: new players in micromanaging redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2013;64:4–11.
54. Zhang H, Davies K, Forman H. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med.* 2015;88:314–36.
55. Foteos AF, Mintun MA, Snyder AZ, Morris JC, Buckner RL. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol.* 2008;65:113–20.
56. Nyberg L, Salami A, Andersson M, Eriksson J, Kalpouzos G, Kauppi K, et al. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:22682–6.
57. Lockhart S, DeCarli C. Structural imaging measures of brain aging. *Neuropsychol Rev.* 2014;24:271–89.
58. Shortz AE, Mehta RK. Cognitive challenges, aging, and neuromuscular fatigue. *Physiol Behav.* 2017;170:19–26.
59. Ellison JM. A 60-year-old woman with mild memory impairment: review of mild cognitive impairment. *JAMA.* 2008;300:1566–74.
60. Fjell AM, Walhovd KB. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Rev Neurosci.* 2010;21:187–221.
61. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for health care practice and research. *J Neurosci Nurs.* 2012;44:206–17.
62. Gao HM, Hong JS. Why neurodegenerative diseases are progressive: uncontrolled inflammation drives disease progression. *Trends Immunol.* 2008;29:357–65.
63. Russo I, Barlati S, Bosetti F. Effects of neuroinflammation on the regenerative capacity of brain stem cells. *J Neurochem.* 2011;116:947–56.
64. Wright CB, Sacco RL, Rundek TR, Delman JB, Rabbani LE, Elkind MSV. Interleukin-6 is associated with cognitive function: the Northern Manhattan Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2006;15:34–8.
65. Baune B, Ponath G, Gollidge J, Varga G, Arolt V, Rothermundt M, et al. Association between IL-8 cytokine and cognitive performance in an elderly general population — the MEMO-Study. *Neurobiol Aging.* 2008;29:937–44.
66. Yaffe K, Fiocco AJ, Lindquist K, Vittinghoff E, Simonsick EM, Newman AB, et al. For the Health ABC Study. Predictors of maintaining cognitive function in older adults: The Health ABC Study. *Neurology.* 2009;72:2029–35.
67. Bishop N, Lu T, Yankner B. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010;464:529–35.
68. Moreira PI, Duarte AI, Santos MS, Rego AC, Oliveira CR. An integrative view of the role of oxidative stress, mitochondria and insulin in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;16:741–61.
69. Moreira PI, Carvalho C, Zhu X, Smith MA, Perry G. Mitochondrial dysfunction is a trigger of Alzheimer's disease pathophysiology. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1802:2–10.
70. Radak Z, Marton O, Nagy E, Koltai E, Goto S. The complex role of physical exercise and reactive oxygen species on brain. *J Sport Health Sci.* 2013;2:87–93.
71. Yang J, Weissman L, Bohr V, Mattson M. Mitochondrial DNA damage and repair in neurodegenerative disorders. *DNA Repair.* 2008;7:1110–20.
72. Chiurchiù V, Orlicchio A, Maccarrone M. Is modulation of oxidative stress an answer? The state of the art of redox therapeutic actions in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:7909380.
73. Lunenfeld B, Stratton P. The clinical consequences of an ageing world and preventive strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013;27:643–59.
74. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement.* 2013;9:1–11.
75. Rahe J, Petrelli A, Kaesberg S, Fink G, Kessler J, Kalbe E. Effects of cognitive training with additional physical activity compared to pure cognitive training in healthy older adults. *Clin Inter Aging.* 2015;10:297–310.
76. Depp C, Harmell A, Jeste D. Strategies for successful aging: a research update. *Curr Psychiatry Rep.* 2014;16:476.
77. World Health Organization [Internet]. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organisation; 2010 [consultado 25 Abr 2017]. Disponible en. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44399/1/9789241599979_eng.pdf
78. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1510–30.
79. Eluamai A, Brooks K. Effect of aerobic exercise on mitochondrial DNA and aging. *J Exerc Sci Fit.* 2013;11:1–5.
80. Katzmarzyk PT, Lear SA. Physical activity for obese individuals: a systematic review of effects on chronic disease risk factors. *Obes Rev.* 2012;13:95–105.
81. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1281:141–59.
82. Powell KE, Paluch AE, Blair SN. Physical activity for health: what kind? How much? How intense? On top of what? *Annu Rev Pub Health.* 2011;32:349–65.
83. Harvey J, Chastin S, Skelton D. Prevalence of sedentary behavior in older adults: a systematic review. *In J Environ Res Public Health.* 2013;10:6645–61.
84. Paterson DH, Warburton DE. Physical activity and functional limitations in older adults: a systematic review related to Canada's physical activity guidelines. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2010;7:38.
85. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar H, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older

- people without known cognitive impairment. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2008;16:CD005381.
86. Kregel KC, Zhang HJ. An integrated view of oxidative stress in aging: basic mechanisms, functional effects, and pathological considerations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007;292:18–36.
 87. Sallam N, Laher I. Exercise modulates oxidative stress and inflammation in aging and cardiovascular diseases. *Oxid Med Cell Long.* 2016;2016, 7239639.
 88. Marosi K, Bori Z, Hart N, Sarga L, Koltai E, Radak Z, et al. Long-term exercise treatment reduces oxidative stress in the hippocampus of aging rats. *Neuroscience.* 2012;226:21–8.
 89. Steiner J, Murphy E, McClellan J, Carmichael M, Davis J. Exercise training increases mitochondrial biogenesis in the brain. *J Appl Physiol.* 2011;111:1066–71.
 90. Boveris A, Navarro A. Systemic and mitochondrial adaptive responses to moderate exercise in rodents. *Free Radic Biol Med.* 2008;44:224–9.
 91. Marton O, Koltai E, Nyakas C, Bakonyi T, Zenteno-Savin T, Kumagai S, et al. Aging and exercise affect the level of protein acetylation and SIRT1 activity in cerebellum of male rats. *Biogerontology.* 2010;11:679–86.
 92. Lambert C, Wright N, Finck B, Villareal D. Exercise but not diet-induced weight loss decreases skeletal muscle inflammatory gene expression in frail obese elderly persons. *J Appl Physiol.* 1985;105:473–8.
 93. Timmerman K, Flynn M, Coen P, Markofski M, Pence B. Exercise training induced lowering of inflammatory (CD14+CD16+) monocytes: a role in the anti-inflammatory influence of exercise? *J Leukoc Biol.* 2008;84:1271–8.
 94. Kawanishi N, Yano H, Yokogawa Y, Suzuki K. Exercise training inhibits inflammation in adipose tissue via both suppression of macrophage infiltration and acceleration of phenotypic switching from M1 to M2 macrophages in high fat-diet-induced obese mice. *Exerc Immunol Rev.* 2010;16:105–18.
 95. Gleeson M, Bishop N, Stensel D, Lindley M, Mastana S, Nimmo M. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol.* 2011;11:607–15.
 96. De Lemos E, Reis F, Baptista S, Pinto R, Sepodes B, Vala H, et al. Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats. *Med Sci Monit.* 2007;13:168–74.