

ACTIVIDAD FÍSICA Y ENFERMEDAD (Prof. Villegas)

1.- Introducción

En 1976 Manson inició el Nurses' Health Study, en el que se estudiaban 116.564 mujeres de 30 a 55 años. A los 24 años, habían fallecido 10.282 mujeres, 2.370 por causa cardiovascular, 5.223 por cáncer y 2.689 por otras causas. El resultado del seguimiento estableció que las mujeres obesas y sedentarias presentan un riesgo 2,5 veces mayor de muerte prematura que las activas y delgadas (Manson JE et al., 1999).

Gregg, en 2003 realizó un estudio en 7553 mujeres mayores a las que siguió su evolución durante más de 6 años. Había una relación estadística entre la realización de actividad física y las muertes por eventos cardiovasculares (Gregg EW, 2003)

Asimismo, hay muchos estudios de población en los que se establece que la actividad física tiene un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento de la enfermedad coronaria (USDHHS 1996, American College of Sports Medicine 1998). Los sujetos sedentarios, se sabe que tienen un 30–50% mayor de riesgo de desarrollar hipertensión (American Heart Association 1999).

Por otro lado, los beneficios de realizar una actividad física moderada de forma cotidiana han sido demostrados en estudios morfológicos, hemodinámicos y epidemiológicos (Morris CK and Froelicher VF, 1991).

En 1984 Tipton CM, publicó una revisión sobre los efectos del ejercicio en la hipertensión arterial en la que se analizaban más de 50 trabajos longitudinales llevados a cabo en humanos y en animales, llegando a la conclusión de que existían suficientes datos, obtenidos por la experimentación, para asegurar que la actividad física disminuía la presión arterial basal en los hipertensos. Posteriormente, el mismo autor confirmaría la conclusión anterior tras incluir 25 nuevos estudios realizados en humanos y 24 en animales (Tipton CM., 1991)

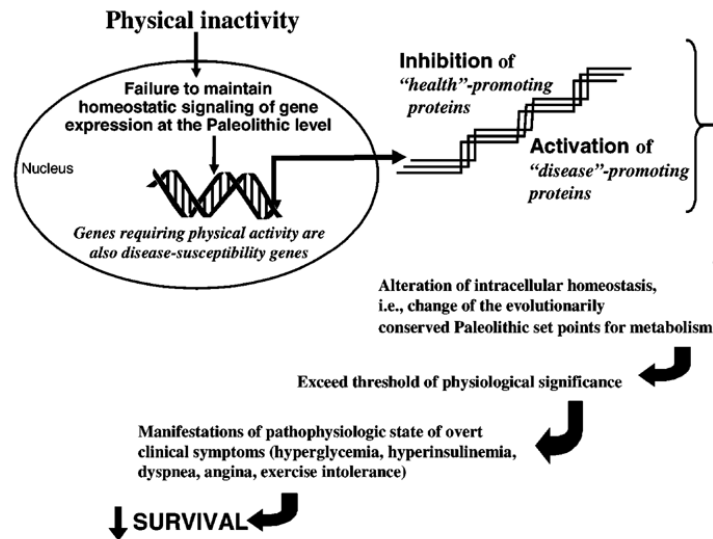
En otra revisión realizada por Hagberg JM *et al.*, en 2002, en la que se incluían los 15 últimos trabajos publicados hasta el año 2000, se concluye que el ejercicio disminuye la presión arterial en el 75% de los enfermos tratados con actividad física

También se conoce perfectamente la relación inversa que existe entre el ejercicio físico y el síndrome metabólico (Westheim A and Os I., 1992), El sedentarismo y la ingesta calórica excesiva, junto con el sobrepeso son factores de riesgo, en sujetos sanos, para desarrollar una diabetes tipo II (Anderssen SA and Hjermann I, 2000) y una cardiopatía isquémica. Los tres factores son el sustrato ambiental que produce una resistencia a la insulina, lo que conduce a alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos (Liu S and Manson JE, 2001).

2.- ¿Qué hace que la actividad física sea un medio preventivo y curativo de muchas enfermedades?

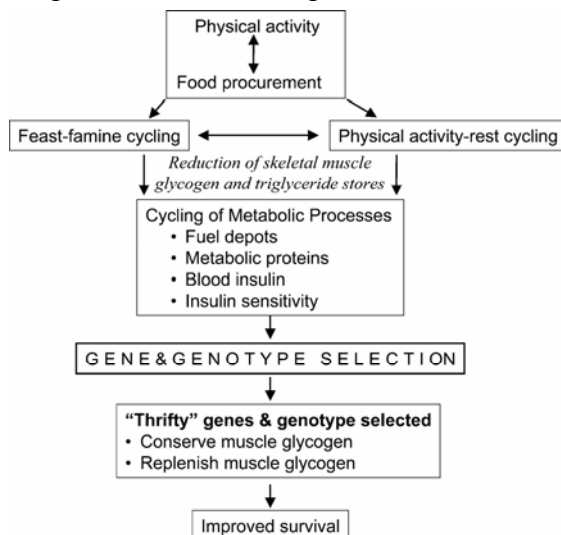
El sedentarismo es una novedad en nuestro resultado evolutivo. Nunca, en toda su historia, el hombre se ha ganado su sustento sentado en un despacho Nuestra especie ha

llevado millones de años evolucionando hasta el homo sapiens sapiens en un enfrentamiento constante con un medio adverso en el que siempre le resultaba difícil asegurar su sustento y defenderse de los depredadores. La adaptación a este brusco cambio (brusquedad extrema en términos evolutivos), aún no se ha hecho y, probablemente, nunca se haga. El genoma humano ha sido programado, a través de la evolución, para la actividad física, por tanto, la inactividad no afecta a un órgano o sistema en particular, sino a todo nuestro organismo (Booth FW *et al.*, 2002)(Figura 1).



Tomado de Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *Physiol.* 2002;543(Pt 2): 399-411 (Permiso solicitado)

Neel en 1962 publicó la hipótesis del "gen económico" según la cual la evolución nos ha preparado durante miles de años para acumular calorías en nuestro tejido adiposo durante las épocas de abundancia con el fin de poder acometer los períodos de carestía (Neel JV, 1962) (Figura 2). Esta ventaja evolutiva ha permitido que sobrevivieran aquellos que transmitían esos genes "económicos". A nivel celular, esta característica genética se traduce en una serie de adaptaciones fisiológicas, bioquímicas y conductuales reguladas por los ciclos de comida y hambre.



Por otro lado, la inactividad física se acompaña de atrofia muscular, lo que sugiere un origen evolutivo de los genes que responden a la actividad o inactividad física aumentando o disminuyendo la expresión de las proteínas musculares. Algunos marcadores lo aclaran, por ejemplo, el citocromo c es un potente marcador de la densidad mitocondrial y, por tanto, de su capacidad para oxidar sustratos y, efectivamente, los aumentos y disminuciones en la concentración de mRNA en el

citocromo se observan en relación a las fases de ejercicio e inactividad (Morrison PR et al., 1987).

Las células humanas están evolutivamente inadaptadas a un modo de vida sedentario. Parecería que la evolución ha programado fenotipos que apoyan una vida físicamente activa. Sensus strictus, al igual que la pérdida de función silencia genes, la inactividad produce el mismo efecto, pero en este caso lo que falla no es el gen, sino la interacción ambiental con el gen (Perusse and Bouchard, 1999; Booth and Vyas, 2001).

En este sentido, Booth afirma que el sedentarismo altera la expresión normal del gen, lo que produce un modelo de expresión proteica que se acerca al umbral de significación fisiológica. Este umbral se pasa si la susceptibilidad del gen X y la inactividad física se unen, abriendo así la puerta a una enfermedad.

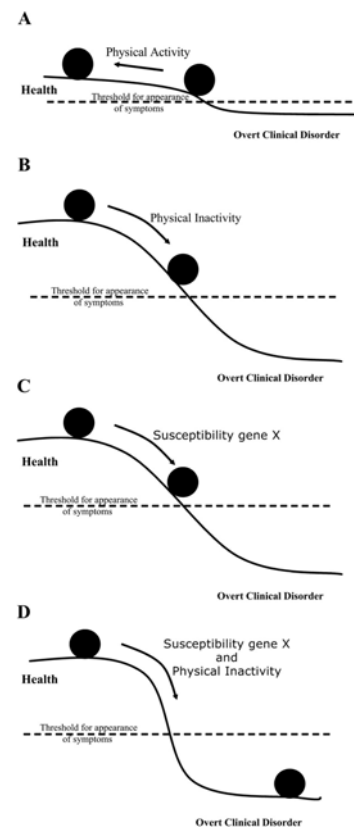
Gráficamente lo expresó tal como aparece en la figura 3

A: Una actividad física apropiada sitúa la expresión del gen fuera del umbral de síntomas

B: La inactividad desliza el fenotipo hacia el umbral de enfermedad

C: Un polimorfismo del gen predispone a una enfermedad (susceptibilidad del gen X) y mueve el fenotipo hacia el umbral de enfermedad.

D: La presencia a la vez de susceptibilidad del gen X y la inactividad induce la expresión del gen que sobrepasa el umbral de significación fisiológica con rapidez y deja la puerta abierta a la enfermedad (Booth FW et al., 2002)



“El hombre actual pertenece socialmente al siglo XXI, pero genéticamente sigue en el paleolítico”, nuestro genoma no ha variado en los últimos 10.000 años (Cavalli-Sforza LL, 2005; Cordain et al., 2005).

Rosenberg y Trevathan sugieren que más del 95% de nuestra biología está concebida para la función que desempeñábamos como cazadores recolectores (Rosenberg KR and Trevathan WR, 2001). En este sentido, Crews y Gerber explican que numerosos alelos se han desarrollado en el ser humano para la supervivencia en la era paleolítica, es decir, para sobrevivir en condiciones de actividad y ciclos de comida y hambre (Crews DE and Gerber LM, 2003).

En estas condiciones, la vida actual, sedentaria y con una alimentación constante y rica en grasas supone una desventaja en lo que concierne a enfermedades crónicas degenerativas y longevidad con un impacto negativo sobre los éxitos genéticos de su progenie. Irónicamente, los genes que han permitido sobrevivir a nuestra especie en condiciones extremas de hambre y abundancia, disminuyen la esperanza de vida en las poblaciones sedentarias con acceso continuado a la comida. Como ejemplo, la esperanza de vida de los diabéticos es inferior en 12 años a la población general

Cordain publicó en 1998 que el gasto energético cayó de 49 kcal/kg/día en los homínidos hace cientos de miles de años, a 32 kcal/kg/día del hombre contemporáneo. Esta diferencia equivale a realizar de 20 a 30 km al día para un sujeto de 70 kg, tal es el impacto de la deficiencia de actividad física en el presente (Cordain L et al., 1998)

Los cambios en el fenotipo asociados a la inactividad física incluyen: menos fuerza y tamaño muscular, menor capacidad del músculo esquelético para oxidar carbohidratos y grasas, aumento de la resistencia a la insulina, menor capacidad para mantener la homeostasis celular para una carga de trabajo determinada, menor vasodilatación periférica y menor rendimiento cardíaco y sarcopenia (Holloszy JO and Booth FW, 1976; Heath GW *et al.* 1983).

A nivel epidemiológico está comprobada una relación epidemiológica entre la prevalencia de distintas patologías (22% de incremento de cáncer de mama; 43% de enfermedad coronaria; 49% de litiasis biliar; 85% de diabetes tipo II; 85% de cáncer de colon y 117% de síndrome coronario agudo) en personas que realizaban menos de 2,5 horas semanales de actividad física comparadas con las que hacían una mayor actividad física (Hu FB et al. 1999, 2000, 2001; Leitzmann C et al. 2003; Manson JE et al. 1999; Rockhill B et al., 2001).

La interacción entre actividad física y alimentación es absoluta. Los entrenadores de ciclismo sabían que algunos parámetros aerobios mejoraban en algunos ciclistas a los que les mandaban hacer rodillo suave en ayunas. Ahora sabemos que entrenar con las reservas disminuidas del glucógeno almacenado aumenta la transcripción de interleucina 6 (Keller C et al., 2001); de piruvato dhasa quinasa 4 (Furuyama T et al., 2003); de hexoquinasa (Petersen KF et al., 2003) y de Hsp 72 (Febbraio MA et al., 2002)

Del mismo modo, si se evita la reconstitución rápida de glucógeno tras el esfuerzo, tomando una dieta baja en carbohidratos, se eleva la GLUT4 (Garcia Roves PM et al., 2003), lo que pone en evidencia la idea simplista de suministrar sistemáticamente al deportista con alimentos de alta carga glucémica tras los entrenamientos. Más bien, parece que de vez en cuando es bueno dejar pasar “hambre” a todo el mundo.

3.- La paradoja de las enfermedades del “bien vivir”

Numerosos testimonios de médicos han recogido la mejoría clínica en determinadas patologías durante los períodos de escasez de alimentos en las dos grandes guerras. De hecho, el ayuno forma parte de muchas religiones como método de disciplina corporal, pero también de salud.

En plena postguerra europea sucedió un hecho que conmocionó a los médicos norteamericanos. Al realizar las autopsias a los soldados muertos en la guerra de Corea, sus arterias estaban obstruidas. ¡Los jóvenes mejor alimentados del mundo estaban enfermos!. Años después se desarrolló la gran pandemia de la cardiopatía isquémica que se atribuyó a una alta ingesta en grasas saturadas.

Pues bien, las investigaciones clínicas y autopsias en sociedades que aún conservan las características de cazadores-recolectores de nuestra especie como (Esquimales, Kikuyu

Keniatas, Isleños de Solomon Islands, Indios Navajo, Pastores Masais, Aborígenes Australianos, Bosquimanos del Kalahari, Nativos de New Guinea y Pigmeos del Congo) nos demuestran bajísimos niveles de enfermedad coronaria (Eaton et al. 1988). Sin embargo, al migrar estos nativos a países occidentales aumentaba dramáticamente la incidencia de estas enfermedades (Eaton et al. 1988).

En este sentido, el Panel de Expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Dislipemias en Adultos concluye un informe de medicina basada en la evidencia con la siguiente frase: “La inactividad física es el mayor factor de riesgo para la enfermedad coronaria.”

4.- Relación entre la actividad física y diversas patologías

4.a.- Actividad física y la enfermedad coronaria

Cada vez se relaciona más la aterosclerosis con una enfermedad inflamatoria. Los descubrimientos más importantes en relación con esta enfermedad han estado relacionados con el endotelio (de hecho, los investigadores que identificaron el óxido nítrico (NO) como el factor relajante derivado del endotelio, recibieron en 1998 el Premio Nobel en Medicina).

Sabemos que el endotelio vascular es dinámico y su funcionalidad puede ser disminuida por factores como la lipemia postprandial, hiperglucemia, estrés e inactividad física, ya que todos ellos pueden disminuir los niveles de expresión de NO en las paredes de los vasos (Abdu et al. 2001; Schulz R et al., 2004). Por otro lado, solo si el endotelio está sano puede producirse la vasodilatación mediada por la acetilcolina vía NO. En los endotelios enfermos, se produce una vasoconstricción paradójica asociada a una disminución del flujo coronario (Hambrecht R et al., 2003), mientras que el ejercicio revierte el grado de vasoconstricción mediada por la acetilcolina en las paredes de las coronarias en pacientes con enfermedad cardiovascular (Hambrecht R et al., 2003), probablemente aumentando los niveles de NO debido a la regulación al alza de la endotelial óxido nítrico sintetasa (eNOS) mRNA (Sessa WC et al. 1994).

Pues bien, hoy sabemos que el ejercicio intenso provoca un “entrenamiento” del endotelio induciendo la expresión de eNOS y aumentando la VDE (vasodilatación dependiente de endotelio), aumentando el número de capilares y el tamaño de arterias y arteriolas y alterando señales químicas relacionadas con el fenómeno inflamatorio (citocinas, TNF-alfa..)(Delp M et al., 1993; Griffin KL et al., 1999; Gokce N et al., 2002).

En la etiopatogenia de la aterosclerosis, ahora se añade la terminología inmunitaria a la inflamatoria, de modo que surge la teoría inmunoinflamatoria, que considera que en los primeros momentos de la enfermedad se encuentran niveles aumentados de anticuerpos anti sHsp (heat shock protein), proteínas de choque térmico, unos chaperones moleculares, es decir, proteínas cuya misión es facilitar el correcto acoplamiento de los polipéptidos de modo que se restablezcan las funciones desestabilizadas por agentes estresantes como el calor. En esta línea de investigación, se ha comprobado que los linfocitos T responden específicamente a las sHsp, tal como se ha demostrado en placas de ateroma (Mandal K et al., 2004; Wick G et al., 2004).

Por otro lado, el ejercicio promueve la acción de la superóxido dismutasa extracelular ecSOD, previniendo la formación de metabolitos tóxicos como el peroxinitrito (Falconi M et al. 2002), lo que también está unido a la acción regulada por el NO.

La actividad física, por otro lado, aumenta las HDL y, en algunas personas, disminuye las LDL. Puede disminuir las cifras de tensión arterial, reduce la resistencia a la insulina e influye en la función cardiovascular favorablemente. Por ello, el ATP III recomienda que la actividad física se convierta en un componente rutinario en el control de la hipercolesterolemia (Adult Treatment Panel III, 2001).

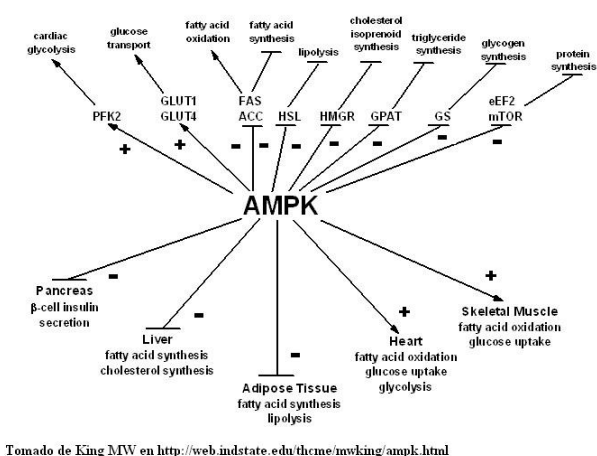
4.b.- Diabetes tipo II

La definición de “bajo riesgo” para padecer una diabetes tipo II, incluye: IMC < 25, una dieta rica en fibra y ácidos grasos poliinsaturados, baja en ácidos grasos trans y abundante en alimentos de baja carga glucémica. Actividad física moderada-alta y sin hábitos tóxicos (tabaco de forma absoluta y alcohol no más de una bebida al día) (Hu FB et al., 2001).

Parece que la inactividad física prolonga los períodos de hiperglucemia e hiperinsulinemia postprandiales, conduciendo a la aparición de resistencia a la insulina y diabetes tipo II tras el fracaso de las células beta del páncreas para segregar insulina al nivel metabólicamente exigido (James RW, 2001). Goodyear y Kahn, en 1998 concluyeron que los mecanismos moleculares subyacentes en la respuesta a la glucosa en el músculo esquelético por la insulina o el ejercicio, son diferentes.

Winder y Hardie publicaron que la AMPK (AMP-activated protein kinase), estaba elevada en las fibras IIa durante el ejercicio. AMPK tiene un efecto pleiotrópico, inactiva la acetil-CoA carboxilasa y favorece el transporte de la glucosa entre otras acciones (Figura 4)

Los efectos de la activación de AMPK probablemente incluyen el estímulo de la expresión de GLUT4 y hexoquinasa, así como de enzimas mitocondriales. Sin embargo, sorprendentemente, la activación de AMPK no es la única vía (independiente de la insulina) en la cual el ejercicio aumenta la respuesta a la glucosa en el músculo esquelético. Mu y colaboradores, en 2001 demostraron que el incremento de la respuesta a la glucosa en el músculo, de hecho, existen factores de transcripción como MEF2A y MEF2D que activan el GLUT4 (Mora S and Pessin JE., 2000), y estos factores se activan con el ejercicio.



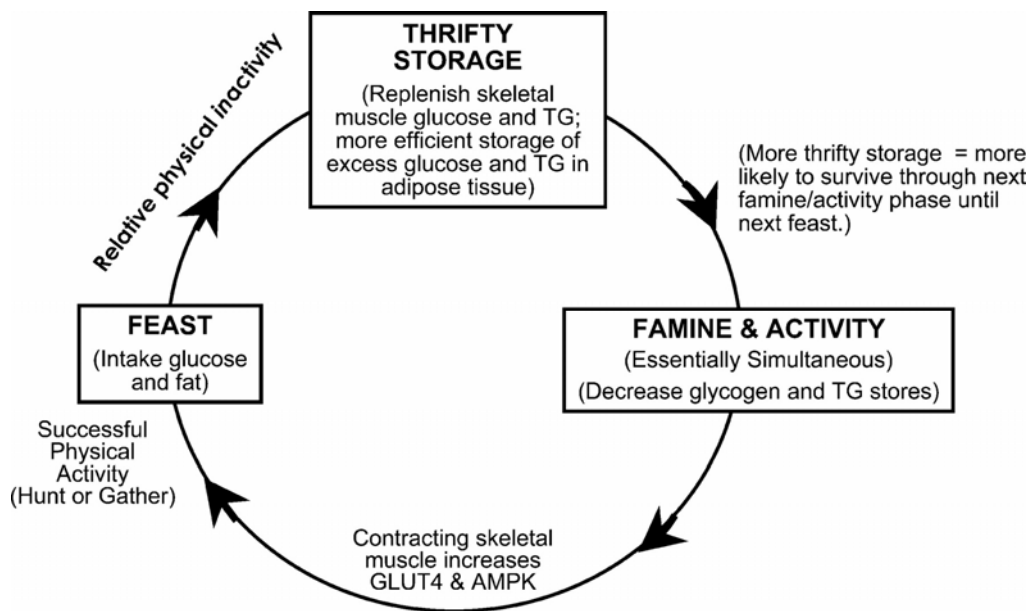
Del mismo modo, la actividad física ha demostrado en estudios, tanto en trabajos no aleatorizados (Helmrich SP et al., 1994) como aquellos estudios bien controlados

(Torjesen PA *et al.*, 1997), que los programas de intervención consistentes en actividad física y dieta, disminuyen la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes tipo II.

El AMPK puede estar implicado, también, con el crecimiento y/o supervivencia de algunos tumores, ya que se ha demostrado que el supresor tumoral LKB1 es una cinasa cuyo objetivo es fosforilar y activar el AMPK (algo que también ocurre con otros agentes supresores como el complejo 2 de la esclerosis tuberosa (TSC2)). El mTOR, otra cinasa que está implicada en la patogénesis de la resistencia a la insulina y algunos tipos de cáncer es inhibido por el AMPK (Luo Z *et al.*, 2005)

4.c.- Obesidad y Síndrome Metabólico

Si tenemos en cuenta dos hechos, comprenderemos mejor la actual pandemia de la obesidad: 1) Durante decenas de miles de años nuestros ancestros realizaban una media de 20 km diarios ¿Cuántos hacemos hoy?; 2) Nunca hemos tenido los alimentos a nuestra disposición de forma continua hasta ahora. Hemos roto los ciclos de saciedad y hambre por un estado de plenitud casi constante. ¿Quién ayuna hoy día en un país desarrollado?



Chakravarthy y Booth, en 2004 publicaron una revisión en la que aplicaban la “teoría del gen económico” a la situación actual. En términos generales, su explicación se basaba en la adaptación metabólica conseguida por nuestra especie para soportar los períodos de hambre que a veces eran prolongados (Figura 5). La clave estaba en el gran almacenamiento de energía mediante una eficiente utilización vía GLUT4 y AMPK.

El problema se presenta en nuestra época de abundancia, en la que no hay ciclos de hambre. En este sentido, por ejemplo la expresión de la leptina estaría incrementada, mientras que la sensibilidad a la insulina disminuiría.

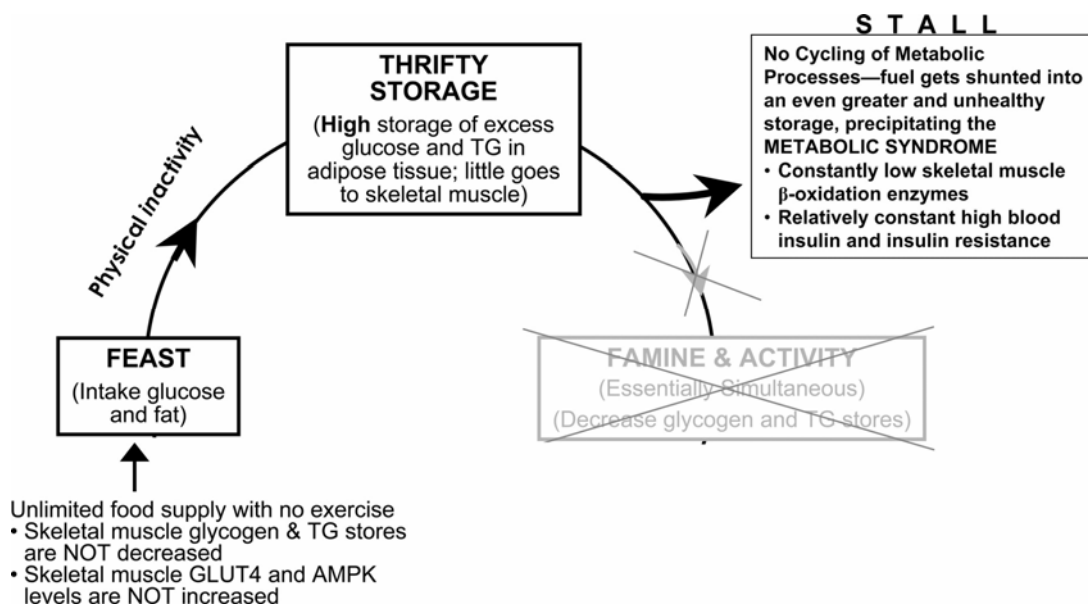
Los mecanismos por los cuales el SNC regula el metabolismo de la glucosa en respuesta a la leptina no se conocen a la perfección, ya que son muy complejos. La leptina parece llevar la información de la masa grasa del organismo hacia el núcleo arcuatus del

hipotálamo donde regularía negativamente al neuropéptido Y (NPY) y al agouti related-protein (AgRP) (ambos potentes agentes orexígenos), y positivamente a otros neuropéptidos como la proopiomelanocortina (POMC) y el Cocain and Amphetamine Related Transcript (CART) contribuyendo a la regulación de la ingesta de nutrientes y al mantenimiento del peso corporal (Kraus T et al., 1999).

Otras señales eferentes identifican a la leptina (y en menor medida a la insulina) como inhibidores de otros agentes orexígenos como la galanina (péptido orexígeno relacionado con el NPY), y la CRH (hormona liberadora de corticotropina), de hecho, la exposición a la leptina y galanina disminuye la secreción de NPY en un 33 % (si las vías CRH están intactas). La ghrelin, como la galanina, endocannabinoides, beta-endorfinas, encefalinas y dinorfinas, son regulados negativamente por la leptina (también por la interleucina IL-1 β). Este péptido (ghrelin) se sintetiza en las células de la submucosa gástrica y está implicada en una regulación de ida y vuelta entre la función motora gástrica (ingreso de nutrientes) y el SNC (Borrajo E, 2002).

Lo que si está claro es que la mayoría de los casos de obesidad en el ser humano están relacionados con los niveles de leptina (lo que puede significar un estado de resistencia a la leptina). La capacidad de transporte de la leptina en obesos es baja, lo que proporcionaría esa resistencia a la leptina (Banks WA et al., 1996). La insulina, los glucocorticoides y los estrógenos son reguladores positivos de la síntesis de leptina, mientras que las catecolaminas a través de sus receptores beta adrenérgicos, los andrógenos y los ácidos grasos de cadena larga inhiben su síntesis (Borrajo E, 2002).

Ya hemos comentado que la inactividad física conduce a la aparición de resistencia a la insulina. Si lo unimos a una situación de estrés mal conducida (el susto genera en el organismo un mecanismo de escape físico, salir huyendo, mientras que un disgusto en la sociedad moderna se resuelve con acción psíquica exclusivamente), tenemos sobreexpresión de los inductores de la leptina. Para colmo, hemos disminuido mucho en nuestra alimentación ácidos grasos de cadena larga como los n3, con lo que la resistencia a la leptina está servida

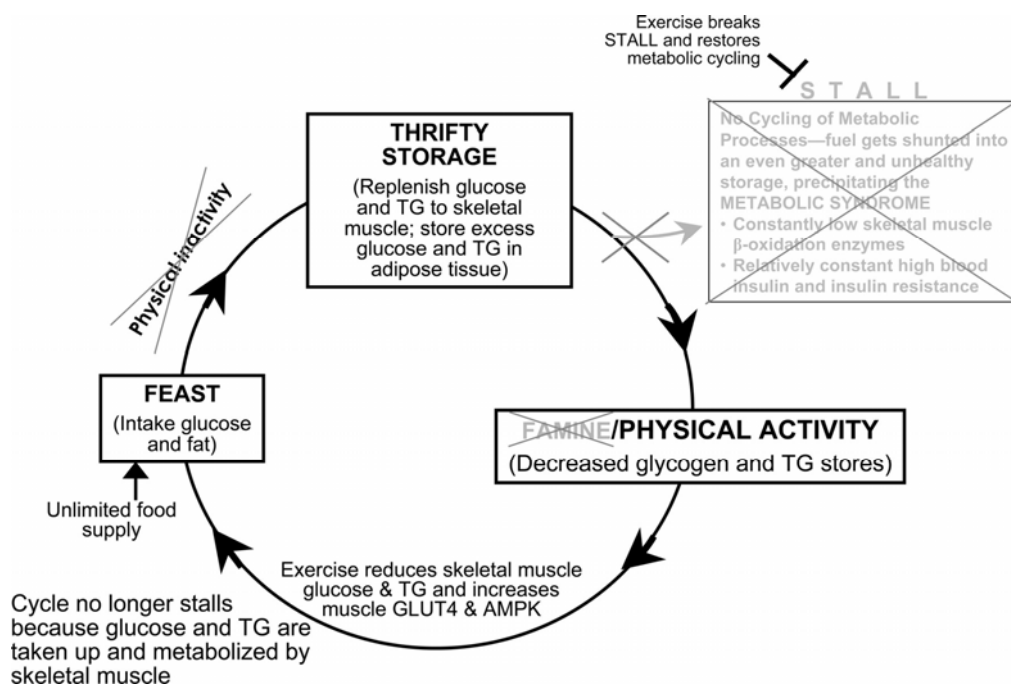


El síndrome metabólico aúna todas estas alteraciones y se ha convertido en una preocupación para las autoridades sanitarias (se estima que al menos un millón de españoles tienen síndrome metabólico). Su presencia en la sociedad actual se debe, sin duda, al alejamiento de las condiciones de vida óptimas para nuestra especie (Figura 6)

El llamado Síndrome Metabólico es un conjunto de factores de riesgo que pueden conducir a cardiopatía isquémica, diabetes y enfermedades por sobrepeso. El Tercer Informe del Adult Treatment Panel III (ATP III) ha formulado una nueva definición del síndrome metabólico, que consiste en cumplir al menos tres de las siguientes alteraciones: obesidad abdominal (circunferencia de la cintura \uparrow 102 cm en varones y \uparrow 88 cm en mujeres); hipertrigliceridemia: triglicéridos séricos \geq 150 mg/dl (1,69 mmol/l); concentración baja de cHDL: \downarrow 40 mg/dl (1,04 mmol/l) en varones y \downarrow 50 mg/dl (1,29 mmol/l) en mujeres; presión arterial elevada (130/85 mmHg); o glucosa sérica en ayunas elevada (110 mg/dl). Estos trastornos pueden ser fácilmente medidos en la práctica clínica. Suele asociarse a sedentarismo y tabaquismo. Y ¡atención!, porque este síndrome se empieza a dar desde la adolescencia (Torok K *et al.*, 2001) en sujetos previamente sanos, y afecta a todas las edades, género y etnias (Irwin ML *et al.*, 2002).

Pues bien, la actividad física actúa de forma directa e indirecta sobre el síndrome metabólico. En principio elimina un factor de riesgo, que es el sedentarismo, pero también actúa sobre los otros factores, ya que disminuye la obesidad visceral, aumenta las HDL (Lavie CJ and Milani RV, 1996) y mejora la hipertensión. En fechas recientes, el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines recomienda tratar el síndrome metabólico con disminución del peso, reducción del colesterol LDL e incremento de la actividad física (Ginsberg HN, 2003).

La actividad física (según la teoría del gen económico) actuaría restableciendo los ciclos de saciedad y hambre al provocar la utilización de sustratos al estilo de los períodos de ayuno restableciendo la regulación metabólica (Figura 7)



4.d.- Dislipemias

El sedentarismo disminuye los niveles de HDL hasta en un 4,4%, tal como refieren León y Sánchez en una revisión hecha en 2001. (Leon AS and Sanchez OA, 2001), asimismo aumenta los niveles de lipoproteínas ricas en triacilglicéridos en ayuno y tras las comidas (lo que parece que puede favorecer la aterosclerosis).

En un metaanálisis realizado por Kelley y publicado recientemente se obtiene la conclusión, clara, de que el ejercicio aerobio aumenta la HDL(2)-C independientemente de la disminución del peso, índice de masa corporal y porcentaje de grasa (Kelley GA and Kelley KS, 2005).

Tan solo 8 semanas de actividad física aumentan las HDL en un colectivo de jóvenes con sobrepeso (Kelly AS et al., 2004).

La disminución en HDL colesterol en los sedentarios está relacionada con la disminución de la actividad de la LPL (Leon AS and Sanchez OA, 2001), en este sentido, la relación LPL grasa/músculo es de 0,51 antes de dejar de entrenar, y de 4,45 tras el desacondicionamiento por la falta de ejercicio físico (lo cual favorece la acumulación de tejido graso) (Simsolo RB et al., 1993).

4.e.- Litiasis Biliar

La baja actividad física está asociada a un mayor riesgo de formación de cálculos biliares, de hecho, la realización de una actividad física de 2 a 3 horas semanales disminuye la necesidad de realizar una colecistectomía en un 20% (Chuang CZ et al., 2001)

4.f.- Cáncer

En el tratamiento del cáncer se está produciendo una auténtica revolución, cuyo resultado es la supervivencia de pacientes con mayor esperanza de vida, aunque con peor calidad y mayores probabilidades de comorbilidad. En este sentido, la enseñanza de la práctica deportiva regular y adecuada se convierte en un factor de creciente interés en las consultas de los hospitales en los que se debe promover no solo el tratamiento en la fase aguda de la enfermedad, sino la prevención secundaria y una mejor calidad de vida. Galvao DA and Newton RU, recientemente han publicado una revisión de 26 trabajos publicados relacionando el ejercicio físico y distintos tipos de cáncer y han encontrado suficientes evidencias como para considerar la actividad física como una terapia complementaria que, en algunos casos, puede incluso contrarrestar algunos efectos secundarios del tratamiento convencional (Galvao DA and Newton RU, 2005).

La diversidad de estudios y su validez epidemiológica ha llevado a los investigadores a experimentar la interacción actividad física y cáncer en el laboratorio. En este sentido, la incorporación de biomarcadores ha dado lugar a la epidemiología molecular y su interés es estudiar cancerígenos químicos. Pues bien, Los resultados hasta ahora son poco concluyentes dado que la naturaleza de la relación entre la actividad y muchos

biomarcadores disponibles depende muchísimo del contexto de la actividad. (Rundle A, 2005)

En términos generales, la fatiga asociada al padecimiento de cáncer mejora con la práctica regular de actividad física (Romanelli A et al., 2004; Lipman AJ and Lawrence DP, 2004 ; Humpel N and Iverson DC, 2005), de hecho, los oncólogos lo recomiendan (Jones LW et al., 2005), y su implantación como consejo de interés en las unidades de oncología de los hospitales, comienza (Coon SK and Coleman EA, 2004; Stevinson C and Fox KR, 2005).

Pacientes sometidos a laringectomía, mejoran de los trastornos funcionales creados por la operación cuando se someten a un programa de fisioterapia y aumentan su resistencia aerobia (Marszalek S et al., 2005). También los sometidos a trasplante de médula mejoran su calidad de vida (Wilson RW et al., 2005).

A todo ello hay que añadir que los pacientes que siguen una terapia de ejercicio mantenido, suelen tener una alimentación más sana, con lo que los beneficios se complementan (Demark-Wahnefried W et al., 2004).

4.f.1.- Cáncer de Mama

Friedenreich en un estudio realizado en Canadá entre 1995 y 1997 de 1233 mujeres con cáncer de mama frente a 1237 controles, encontró una mayor incidencia de cáncer en mujeres postmenopáusicas que no realizaban ejercicio. (Friedenreich CM et al., 2001)

Un estudio realizado en 2.897 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama entre los años 1984 y 1998, mostró que, en comparación con las mujeres que desarrollaban menos de 3 horas MET por semana de actividad física, los riesgos relativos de muerte por cáncer de mama fueron un 20 por ciento menores en aquellas que desarrollaban entre 3 y 8,9 horas; un 50 por ciento menores en el caso de realizar entre 9 y 14,9 horas; un 44 por ciento menores al realizar entre 15 y 23,9 horas; y un 40 por ciento menores para quienes superaban las 24 horas MET por semana (Holmes MD et al., 2005). Estos investigadores especulan con menores niveles de hormonas ováricas circulantes en las mujeres que realizan actividad física.

Mujeres sedentarias con cancer de mama sometidas a un programa de ejercicios en casa mediante un modelo de consejos vía telefónica, tenían una recuperación mejor que el grupo control (Pinto BM et al., 2005). Otros estudios confirman una mejor calidad de vida en pacientes que realizan programas de actividad física (Kendall AR et al., 2005) (Hann D et al., 2005)

Otro efecto positivo del ejercicio físico es mejorar la salud ósea que se ve alterada por algunos fármacos empleados en la terapia (inhibidores de la aromatasa) (Paterson AH, 2005). También la inmunidad mejora cuando se realiza actividad física (Fairey AS et al., 2005)

4.f.2.- Cáncer de Colon

En varones se ha encontrado una relación entre bajos niveles de actividad física y una mutación Kirsten-ras (asociada a un 30-50% de tumores de colon).

4.f.3.- Cáncer de Próstata

Tymchuk en 2001 encontró que una dieta baja en grasas y alta en fibra, junto a ejercicio físico reduce el aumento de andrógenos responsables de cáncer de próstata (Tymchuk, CN et al., 2001)

En un seguimiento de 2892 casos de cáncer durante 14 años realizado por Giovannucci y publicado en 2005, se relaciona estadísticamente altos niveles de actividad física con menores posibilidades de tener un cáncer avanzado de próstata (Giovannucci EL et al., 2005).

4.f.4.- Cáncer de Piel

Shors en 2001 encuentra una relación entre la actividad física intensa (5 a 7 días a la semana) y un menor riesgo de melanoma (Shors AR et al., 2001)

4.f.5.- Cáncer de Ovario

En un estudio realizado en Canadá entre 1994 y 1997 de 442 casos de cáncer de ovario de edades comprendidas entre los 20 y 76 años demostró que las mujeres que hacían actividad física o trabajos que requerían esfuerzo físico, tenían un menor riesgo de padecer la enfermedad (Pan SY et al., 2005). Los autores especulan sobre la relación obesidad cáncer de ovario y la posible interacción con el ejercicio físico.

4.f.6.- Asma

La incidencia de asma aumenta en la población general en las últimas décadas junto a una disminución de la actividad física. En este sentido, Barr encuentra que la presencia del alelo Glicina 16 está asociada con el umbral de asma en mujeres sedentarias adultas, lo que implica que la relación entre los polimorfismos de β_2 -adrenorreceptores y el umbral de asma se modifica por factores ambientales (Barr RG et al., 2001). Lucas también asume que el creciente sedentarismo de la población va asociado al aumento de la prevalencia del asma (Lucas SR et al., 2005)

4.g.- Estimulación del sistema inmune.

Luckey y colaboradores, demostraron en distintos estudios que bajos niveles de radiación se comportaban estimulando la inmunidad (Luckey TD 1982), efecto que enlaza con la “teoría del daño” de Matzinger, en la que se propone que las células normales de todos los tejidos del organismo, cuando sufren un estrés envían una señal que ella denomina de “peligro” o “alarma” o “señal cero” que sirven para activar a las células presentadoras de antígenos (CPA), asumiendo entonces que estas células no son

capaces per se de enviar señales coestimuladoras, sino que necesitan ser activadas por la “señal de peligro” (Matzinger P, 2002).

El ejercicio físico se comporta como un estímulo que provoca la respuesta anteriormente comentada. Los agentes mediadores de tal respuesta parecen ser las proteínas de choque térmico (Hsp)

Las Hsp se describieron por primera vez en 1962 por Ritossa (Ritossa FM, 1962) en células de glándulas salivares de *Drosophila*, después de estar expuestas a 37°C durante 30 minutos y a continuación a su temperatura normal de 25°C, lo que producía un incremento en la síntesis de proteínas de peso molecular de 70 y 26 kDa (a estas proteínas se les denominó heat shock proteins).

Las proteínas de choque térmico o de estrés son componentes de un sistema necesario para el mantenimiento de la homeostasia proteica en todas las células. Su presencia se incrementa en respuesta a situaciones que ponen en peligro a la célula, tales como hipertermia, estrés mecánico, iónico, oxidativo etc.

Los niveles intracelulares incrementados de Hsp confieren a las células tolerancia al estrés y pueden actuar como reguladores negativos de la síntesis de citocinas pro-inflamatorias, protegiendo de daños o de muerte a células próximas al lugar de inflamación (Hildebrandt B et al. 2002).

Las Hsp realizan una serie de funciones principales como pueden ser: plegamiento de las proteínas (mediante los chaperones moleculares), participación en los mecanismos de transducción de señales y regulación de la expresión génica, y protección de la célula en situaciones de estrés.

El plegamiento de proteínas y su ensamblaje no son procesos completamente espontáneos, sino que resultan facilitados por un grupo de otras proteínas llamadas chaperones moleculares, que se unen en forma transitoria a polipéptidos nacientes y a proteínas desplegadas o desensambladas. Colaboran en la biogénesis de proteínas de dos maneras:

- a) bloqueando interacciones proteína-proteína que conducirían a rutas de plegamiento incorrecto
- b) facilitando el plegamiento por medio del secuestro de intermediarios.

La función de las proteínas se lleva a cabo cuando se encuentran en forma soluble y bien plegadas. Las componen aminoácidos hidrofílicos (que se sitúan mayoritariamente en su superficie) e hidrofóbicos (que se sitúan en el interior). Las interacciones intramoleculares en las que son muy importantes estas características, son las que modulan el plegamiento de dichas proteínas.

Los chaperones moleculares interactúan con polipéptidos parcial o incorrectamente plegados, facilitando rutas de plegamiento o aportando microentornos en los que pueda tener lugar el plegamiento. El ambiente celular se caracteriza por grupos hidrófilos (básicamente agua), proteínas plegadas de forma incompleta o desplegadas con las zonas hidrofóbicas expuestas al entorno y con tendencia a agregarse. Esta agregación es muy perjudicial para la célula y es lo que impiden los chaperones, cuya función es crear ambientes hidrofóbicos encapsulados que permiten el plegado adecuado de la proteína.

Cuando la síntesis proteica se da a velocidades elevadas, en condiciones limitadas de chaperones o a elevadas temperaturas, se puede exponer anormalmente las zonas hidrofóbicas al solvente, lo que puede generar depósitos proteicos en el interior celular formados por proteína insoluble e inactiva. En algunos casos, las moléculas proteicas se pueden disponer de manera ordenada formando las llamadas fibras de amiloide que en mamíferos están asociadas a diferentes enfermedades neurodegenerativas con incidencia creciente. En otras, las proteínas agregan de manera poco ordenada, formando precipitados más o menos amorfos denominados cuerpos de inclusión (Villaverde A and Carrio MM, 2003).

Recordemos que la secuencia de aminoácidos es la que determina la proteína, la cual, en el espacio adopta una estructura tridimensional de mínima energía si tiene tiempo y no hay interferencias en su conformación. En la célula, repleta de sustancias que interaccionan, y sometida a distintas reacciones químicas y procesos biológicos, la presencia de chaperones asegura la conformación correcta, perfeccionando el plegamiento de cada proteína de forma individual.

Pues bien, sesenta minutos diarios de ejercicio aerobio realizado al 65-70% del VO_{2max} durante 10 a 12 semanas, aumenta el HSP70 un 500% en el corazón de las ratas (Powers SK *et al.*, 1998).

4.h.- Sarcopenia

La sarcopenia es la pérdida de masa del músculo esquelético asociada a la edad y a factores aún no bien conocidos. Con la edad se produce una serie de cambios hormonales y bioquímicos como una reducción en los niveles de testosterona, hormona del crecimiento y estrógenos, así como un ligero aumento de la resistencia a la insulina y una deficiente función mitocondrial. La asociación con una menor actividad física y con patologías como arteriosclerosis, síndrome metabólico y enfermedades con componente inflamatorio con producción de citocinas proinflamatorias, disparan esta patología haciendo a los ancianos vulnerables a caídas y generando una mala calidad de vida (Volpi E *et al.*, 2004)

4.i.- Neuroprotección

Para entender los mecanismos por los que la actividad física influye en el desarrollo y mantenimiento adecuado del cerebro hay que hablar de las llamadas neurotrofinas, que son una familia de citocinas esenciales en el crecimiento y supervivencia de las neuronas colinérgicas dopaminérgicas y noradrenérgicas del SNC y de neuronas simpáticas y sensoriales del SNP.

Entre estas tenemos el factor de crecimiento nervioso (FCN), un péptido de 118 aminoácidos que sintetizan las células diana de las neuronas sensoriales ganglionares, de las neuronas simpáticas ganglionares del sistema nervioso periférico y de las neuronas magnocelulares colinérgicas del cerebro basal anterior. Este factor tiene su requerimiento máximo en un período definido del desarrollo del sistema nervioso y estimula funciones tan importantes como son la división celular de precursores, su diferenciación y la supervivencia de las neuronas diferenciadas.

Otras neurotrofinas son el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC) y las neurotrofinas 3, 4 5 y 6. El FNDC es de capital importancia en el control de la supervivencia, crecimiento y diferenciación de determinadas poblaciones neuronales. En el cerebro, el ARNm del FNDC se expresa en casi todas las regiones, encontrándose los niveles más altos en hipocampo y corteza cerebral (*Serrano-Sánchez T y Díaz I 1998*).

Actualmente se desarrollan técnicas para tratar con estas citoquinas algunas de las enfermedades neurodegenerativas más graves, como la enfermedad de Alzheimer, Parkinson y ELA y otras. En ESQ parece que son de importancia, ya que su concentración está alterada en zonas en las que hay pérdida neuronal en estos enfermos. En enfermos depresivos crónicos, parece que la carencia de neurotrofinas desencadena procesos de apoptosis (muerte celular programada) y despoblamiento neuronal, hallazgo relacionado con cambios observados en estudios de resonancia magnética, que revelan una disminución significativa en el volumen del hipocampo, amígdala y corteza prefrontal medial

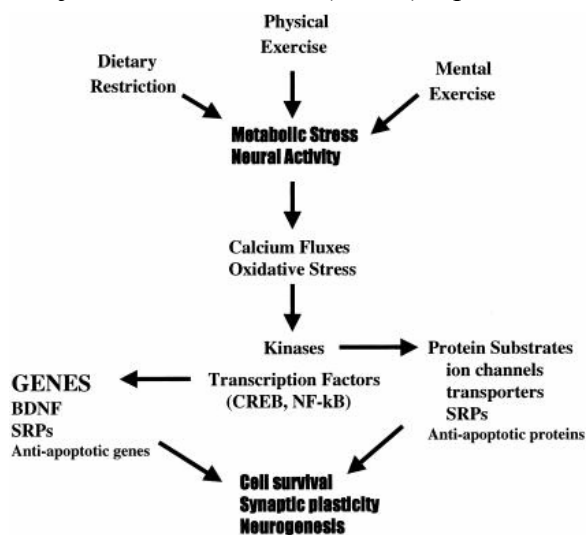
¿Y esto que tiene que ver con la actividad física?.

Pues tras unas investigaciones realizadas por Neeper SA et al., en 1996, en las que demostró que ratones que podían realizar actividad física en las jaulas tenían mayor concentración en determinadas zonas del cerebro de factores neurotróficos, se llegó a relacionar el incremento de estos factores neurotróficos con los beneficios, ya sabidos, de la actividad física a nivel cerebral.

El ejercicio físico incrementa los niveles de FNDC y otros factores de crecimiento, estimula la neurogénesis, mejora funciones cognitivas y la neuroplasticidad (*Cotman CW and Berchtold NC, 2002*) (*Gomez-Pinilla F et al., 2002*). También aumenta la producción del factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1), que tiene un efecto neuroprotector conocido, de hecho, parece que su disminución está relacionada con determinadas enfermedades neurodegenerativas (*Trejo JL et al., 2003*).

Carro considera que el sedentarismo aumenta la susceptibilidad de padecer procesos neurodegenerativos, y lo atribuye a una menor captación de IGF-I en cerebro (Carro E et al., 2001).

Nuevamente se unen los criterios de aumento de la actividad física y de períodos de ayuno al considerar autores como Mattson que el ayuno y el ejercicio físico protege a las neuronas al incrementar el FNDC y las Hsp, lo que es de gran interés en las enfermedades degenerativas



BIBLIOGRAFÍA

1. Abdu TA, Elhadd T, Pfeifer M, Clayton RN. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *Trends Endocrinol Metab.* 200;12(6):257-65
2. American College of Sports Medicine. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30, 992–1008.
3. American Heart Association (1999) AHA risk factors [WWW document]. Dallas, TX: Author. Retrieved 05/12/99 from the World Wide Web: <http://www.americanheart.org/statistics/98rskfct.html>.
4. Anderssen SA, Hjermann I. Physical activity--a crucial factor in the prevention of cardiovascular diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2000;120(26):3168-72
5. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996;17(2):305-311.
6. Barr, RG, Cooper DM, Speizer FE, Drazen JM, and Camargo CA, Jr. (2)-Adrenoceptor polymorphism and body mass index are associated with adult-onset asthma in sedentary but not active women. *Chest.* 2001;120: 1474-1479.
7. Booth FW, Vyas DR. Genes, environment, and exercise. *Adv Exp Med Biol.* 2001;502:13-20.
8. Booth FW, Chakravarthy MV, Spangenburg EE. Exercise and gene expression: physiological regulation of the human genome through physical activity. *Physiol.* 2002;543(Pt 2):399-411
9. Booth FW, Chakravarthy MV, Gordon SE, Spangenburg EE. Waging war on physical inactivity: using modern molecular ammunition against an ancient enemy. *J Appl Physiol.* 2002; 93(1): 3 – 30
10. Borrajo E. Aspectos actuales de la obesidad. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 1 – 11.
11. Carro, E, Trejo JL, Busiguina S, and Torres-Aleman I. 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
12. Cavalli-Sforza LL. The Human Genome Diversity Project: past, present and future. *Nat Rev Genet.* 2005;6(4):333-340.
13. Coon SK, Coleman EA. Keep moving: patients with myeloma talk about exercise and fatigue. *Oncol Nurs Forum.* 2004;31(6):1127-1135.
14. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):341-354.
15. Cordain L, Gotshall RW, Eaton SB, Eaton SB 3rd. Physical activity, energy expenditure and fitness: an evolutionary perspective. *Int J Sports Med.* 1998;19(5):328-335.
16. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci.* 2002 Jun;25(6):295-301
17. Crews DE, Gerber LM. Reconstructing life history of hominids and humans. *Coll Antropol.* 2003;27(1):7-22.
18. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and "thrifty" genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol.* 2004;96(1):3-10.

19. Chuang, CZ, Martin LF, LeGardeur BY, and Lopez A. Physical activity, biliary lipids, and gallstones in obese subjects. *Am J Gastroenterol.* 2001;96: 1860-1865.
20. Delp MD, McAllister RM, Laughlin MH. Exercise training alters endothelium-dependent vasoreactivity of rat abdominal aorta. *J Appl Physiol.* 1993;3:1354-63
21. Demark-Wahnefried W, Clipp EC, Morey MC, Pieper CF, Sloane R, Snyder DC, Cohen HJ. Physical function and associations with diet and exercise: Results of a cross-sectional survey among elders with breast or prostate cancer. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2004;1(1):16.
22. Eaton CB, Menard LM. A systematic review of physical activity promotion in primary care office settings. *Br J Sports Med.* 1998 Mar;32(1):11-6
23. Ellekjaer H., Holmen J., Ellekjaer E. & Lars V. (2000) Physical activity and stroke mortality in women: ten-year follow-up of the Nord-Trondelag Health Survey, 1984–1986. *Stroke: Journal of the American Heart Association* 31, 14–18.
24. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of "The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)." *JAMA.*2001;285: 2486-2497.
25. Faggard RH. Physical activity in the prevention and treatment of hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc.* 1999;31(11 Suppl):S624-630.
26. Fairey AS, Courneya KS, Field CJ, Bell GJ, Jones LW, Mackey JR. Randomized controlled trial of exercise and blood immune function in postmenopausal breast cancer survivors. *J Appl Physiol.* 2005;98(4):1534-1540.
27. Falconi M, O'Neill P, Stroppolo ME, Desideri A. Superoxide dismutase kinetics. *Methods Enzymol.* 2002;349:38-49.
28. Friedenreich, CM, Bryant HE, and Courneya KS. Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2001;154: 336-347.
29. Galvao DA, Newton RU. Review of exercise intervention studies in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):899-909
30. Ginsberg HN. Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2003;91(7A):29-39
31. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of physical activity and incident and fatal prostate cancer. *Arch Intern Med.* 2005;165(9):1005-1010.
32. Gokce N, Vita JA, Bader DS, Sherman DL, Hunter LM, Holbrook M, O'Malley C, Keaney JF Jr, Balady GJ. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2002;90(2):124-7.
33. Gomez-Pinilla F, Ying Z, Roy RR, Molteni R, Edgerton VR. Voluntary exercise induces a BDNF-mediated mechanism that promotes neuroplasticity. *J Neurophysiol.* 2002;88(5):2187-95
34. Goodyear, LJ, and Kahn BB. Exercise, glucose transport, and insulin sensitivity. *Annu Rev Med.* 1998;49: 235-261
35. Gregg EW. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *Jama.* 2003;289:2379-2386.
36. Griffin KL, Laughlin MH, Parker JL. Exercise training improves endothelium-mediated vasorelaxation after chronic coronary occlusion. *J Appl Physiol.* 1999;87(5):1948-56

37. Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The effectiveness of exercise training in the treatment of hypertension: an update. 2002;30:193-206.
38. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152-3158.
39. Hann D, Baker F, Denniston M, Entekin N. Long-term breast cancer survivors' use of complementary therapies: perceived impact on recovery and prevention of recurrence. *Integr Cancer Ther*. 2005;4(1):14-20
40. Holloszy JO, and Booth FW. Biochemical adaptations to endurance exercise in muscle. *Annu Rev Physiol*. 1976;38: 273-291.
41. Heath, GW, Gavin JR, III, Hinderliter JM, Hagberg JM, Bloomfield SA, and Holloszy JO. Effects of exercise and lack of exercise on glucose tolerance and insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 1983;55: 512-517.
42. Helmrich SP, Raglan DR, Paffenbarger RS. Prevention of non-insulin-dependent diabetes mellitus with physical exercise. *Med Sci Sports exerc*. 1994;26:824-830.
43. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, Felix R, Riess H. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2002;43(1):33-56
44. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005;293(20):2479-2486
45. Hu, CT, Chang KC, Wu CY, and Chen HI. Acute effects of nitric oxide blockade with L-NAME on arterial haemodynamics in the rat. *Br J Pharmacol*. 1997;122: 1237-1243.
46. Hu, FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz G, Liu S, Solomon CG, and Willett WC. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med*. 2001;345: 790-797.
47. Hu, FB, Sigal RJ, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Solomon CG, Willett WC, Speizer FE, and Manson JE. Walking compared with vigorous physical activity and risk of type 2 diabetes in women: a prospective study. *JAMA*. 1999;282: 1433-1439.
48. Hu, FB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Rexrode KM, Willett WC, and Manson JE. Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA*. 2000;283: 2961-2967.
49. Humpel N, Iverson DC. Review and critique of the quality of exercise recommendations for cancer patients and survivors. *Support Care Cancer*. 2005
50. Irwin ML, Ainsworth BE, Mayer-Davis EJ, Addy CL, Pate RR, Durstine JL. Physical activity and the metabolic syndrome in a tri-ethnic sample of women. *Obes Res*. 2002;10(10):1030-1037
51. James, RW. Diabetes and other coronary heart disease risk equivalents. *Curr Opin Lipidol* 12: 425-431, 2001
52. Jones LW, Courneya KS, Peddle C, Mackey JR. Oncologists' opinions towards recommending exercise to patients with cancer: a Canadian national survey. *Support Care Cancer*. 2005
53. Kelly AS, Wetzsteon RJ, Kaiser DR, Steinberger J, Bank AJ, Dengel DR. Inflammation, insulin, and endothelial function in overweight children and adolescents: the role of exercise. *J Pediatr*. 2004;145(6):731-736

54. Kelley GA, Kelley KS. Aerobic exercise and HDL(2)-C: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2005; [Epub ahead of print]
55. Kendall AR, Mahue-Giangreco M, Carpenter CL, Ganz PA, Bernstein L. Influence of exercise activity on quality of life in long-term breast cancer survivors. *Qual Life Res*. 2005 Mar;14(2):361-71
56. Kraus, T., Haack, M., Schuld, A., Hinze-Selch, D., Kühn, M. et al. Body weight and leptin plasma levels during treatment with antipsychotic drugs. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 312–314.
57. Lavie CJ, Milani RV. Effects of nonpharmacologic therapy with cardiac rehabilitation and exercise training in patients with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 1996;78(11):1286-1289.
58. Leitzmann C. Nutrition ecology: origin and definition. *Forum Nutr*. 2003;56:220-221.
59. Leon AS, Sanchez OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Med Sci Sports Exerc*. 2001;33(6 Suppl):502-515.
60. Lipman AJ, Lawrence DP. The management of fatigue in cancer patients. The management of fatigue in cancer patients. *Oncology (Huntingt)*. 2004:1527-35; discussion 1536-1538.
61. Liu S, Manson JE. Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 2001;12(4):395-404
62. Lucas SR, Platts-Mills TA. Physical activity and exercise in asthma: Relevance to etiology and treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(5):928-934.
63. Luckey T. D., Physiological benefits from low levels of ionizing radiation, *Health Physics*. 1982;43:771-789
64. Luo Z, Saha AK, Xiang X, Ruderman NB. AMPK, the metabolic syndrome and cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2005;26(2):69-76
65. Mandal K, Jahangiri M, Xu Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2004;3(2):31-37.
66. Manson, JE, Hu FB, Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, and Hennekens CH. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1999; 341: 650-658.
67. Marszalek S, Minczykowski A, Golusinski W. The influence of comprehensive physiotherapy program on an aerobic endurance level of people following total laryngectomy. *Otolaryngol Pol*. 2005;59(1):49-54
68. Mattson MP, Duan W, Wan, Guo Z. Prophylactic Activation of Neuroprotective Stress Response Pathways by Dietary and Behavioral Manipulations. *NeuroRx*. 2004;1(1):111-116.
69. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296(5566):301-5
70. Mora S, Pessin JE. The MEF2A isoform is required for striated muscle-specific expression of the insulin-responsive GLUT4 glucose transporter. *J Biol Chem*. 2000;275(21):16323-16328.
71. Morris CK, Froelicher VF. Cardiovascular benefits of physical activity. *Herz*. 1991;16(4):222-36.
72. Morrison PR, Montgomery JA, Wong TS, Booth FW. Cytochrome c protein-synthesis rates and mRNA contents during atrophy and recovery in skeletal muscle. *Biochem J*. 1987;241(1):257-263.

73. Neel, JV. Diabetes mellitus: a 'thrifty' genotype rendered detrimental by "progress." *Am J Hum Genet.* 1962;14: 353-362.
74. Neeper SA, Gomez-Pinilla F, Choi J, Cotman CW. Physical activity increases mRNA for brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in rat brain. *Brain Res.* 1996;726(1-2):49-56
75. Pan SY, Ugnat AM, Mao Y. Physical Activity and the Risk of Ovarian Cancer: A Case-Control Study in Canada. *Int J Cancer.* 2005. 21150-21157.
76. Paterson AH. Evaluating bone mass and bone quality in patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2005 Feb;5 Suppl 2:S41-45
77. Perusse L, Bouchard C. Genotype-environment interaction in human obesity. *Nutr Rev.* 1999 May;57(5):S31-7; S37-8.
78. Pinto BM, Frierson GM, Rabin C, Trunzo JJ, Marcus BH. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3577-87.
79. Powers SK, Demirel HA, Vincent HK, Coombes JS, Naito H, Hamilton KL, Shanely RA, Jessup J. Exercise training improves myocardial tolerance to in vivo ischemia-reperfusion in the rat. *Am J Physiol.* 1998;275:1468-1477.
80. Ritossa FM. A new puffing pattern induced by a temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experimenta.* 1962;18:571-573
81. Rockhill B, Willett WC, Manson JE, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA. Physical activity and mortality: a prospective study among women. *Am J Public Health.* 2001;91(4):578-583.
82. Romanelli A, Bozzone A, Magrone G, Pascoli M, Sterzi S. Cancer-related fatigue: evaluation and treatment. *Rays.* 2004;29(4):453-455.
83. Rosenberg KR, Trevathan WR. The evolution of human birth. *Sci Am.* 2001;285(5):72-77.
84. Rundle A. Molecular epidemiology of physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):227-236
85. Schulz O, Dursch M. From bench to bicycle. Risk assessment in connection with sports activities and exercise programs in the primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Herz.* 2003;28(5):359-373
86. Sessa WC. The nitric oxide synthase family of proteins. *J Vasc Res.* 1994;31(3):131-143.
87. Serrano-Sánchez T, Díaz I. Factor de crecimiento derivado del cerebro: aspectos de actualidad. *Rev Neurol.* 1998;154 (26): 1027-1032
88. Shors AR, Solomon C, McTiernan A, and White E. Melanoma risk in relation to height, weight, and exercise (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12: 599-606.
89. Simsolo, RB, Ong JM, and Kern PA. The regulation of adipose tissue and muscle lipoprotein lipase in runners by detraining. *J Clin Invest.* 1993;92: 2124-2130
90. Stevinson C, Fox KR. Role of exercise for cancer rehabilitation in UK hospitals: a survey of oncology nurses. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2005;14(1):63-69.
91. Tipton CM. Exercise, training and hypertension. *Exerc Sports Sci Revs.* 1984;12:245-306.
92. Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA. Life-style changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo diet and exercise study: a randomized trial. *Diabetes Care.* 1997;20:26-31.

93. Torok K, Szelenyi Z, Porszasz J, Molnar D. Low physical performance in obese adolescent boys with metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(7):966-970
94. Trejo JL, Carro E, Garcia-Galloway E, Torres-Aleman I. Role of insulin-like growth factor I signaling in neurodegenerative diseases. *J Mol Med.* 2003. Pendiente de publicación
95. Tymchuk, CN, Barnard RJ, Heber D, and Aronson WJ. Evidence of an inhibitory effect of diet and exercise on prostate cancer cell growth. *J Urol.* 2001;166: 1185-1189.
96. Villaverde A, Carrio MM. Protein aggregation in recombinant bacteria: biological role of inclusion bodies. *Biotechnology Letters.* 2003; 25 (17):1385-1395.
97. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7(4):405-410.
98. Westheim A, Os I. Physical activity and the metabolic cardiovascular syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1992;20 Suppl 8:S49-53.
99. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and Inflammatory Mechanisms in Atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:361-403.
100. Wilson RW, Jacobsen PB, Fields KK. Pilot study of a home-based aerobic exercise program for sedentary cancer survivors treated with hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(7):721-727.
101. Winder, WW, and Hardie DG. Inactivation of acetyl-CoA carboxylase and activation of AMP-activated protein kinase in muscle during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 1996;270:299-304.

GLOSARIO

Agouti related-protein (AgRP): Es un péptido orexígeno producido principalmente en el núcleo arcuato. Actúa vía central a nivel de los receptores de la melanocortina. La leptina lo inhibe. Es un antagonista endógeno de los receptores de melanocortinas, compitiendo con la melanocortina, α -MSH (melanocyte-stimulating-hormone), a nivel de sus receptores hipotalámicos (MC4). Actúa por ello indirectamente, inhibiendo la acción anorexiantes, saciadora, de las melanocortinas, (la vía catabólica que veremos a continuación), siendo también, por este mecanismo, hiperfágica, (En condiciones fisiológicas la proteína agouti (AgP), homóloga de la AgRP, compete sobre receptores MC1, melanóforos de la piel

Alelo: es una de las formas variantes de un gen en un locus o de un marcador particular en un cromosoma. Diferentes alelos de un gen producen variaciones en las características hereditarias tales como el color del cabello o el tipo de sangre. Solamente puede haber dos alelos porque hay dos juegos de cromosomas.

AMPK: AMP-activated protein kinase. Se trata del componente final de la cascada de protein-quinasas que actúan como un sensor intracelular que mantiene el balance energético de la célula.

Citocinas: Se han agrupado bajo el nombre genérico de citocinas todas las proteínas, generalmente glicosiladas y de bajo peso molecular, secretadas por las células del sistema inmune, fundamentalmente por monocitos y linfocitos T, aunque también producen citocinas otras células no inmunes, como: células endoteliales y fibroblastos.

Citocromo c: Pertenece a los citocromos, que son proteínas que tienen un grupo hemo y su hierro transporta 1 electrón. En las mitocondrias existen tres tipos a, b y c.

Cocain and Amphetamine Related Transcript (CART): Es otra molécula ligada a la vía catabólica, inhibidora del apetito.

Chaperón: Proteína que acompaña a una molécula para que se dirija al sitio correspondiente dentro de la célula. Dentro de este grupo se encuentra la familia de los metalochaperones que guían iones metálicos hacia la proteína y enzima correspondiente.

Expresión: Efecto fenotípico de un rasgo o condición en particular, detectable en el genotipo.

Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF-alfa): Citocina proapoptósica producida principalmente por monocitos y macrófagos en respuesta a estímulos inflamatorios. Se une a las células a receptores específicos que activados envían señales de proliferación celular y apoptosis. La producción excesiva de TNF puede llevar al shock endotóxico. Esta citocina, comparte los mismos receptores con el leucotrieno alfa que es producido por los linfocitos T. Sus funciones son similares.

Fenotipo (Phenotype): Conjunto de características observables de un organismo o grupo, fruto de la interacción entre su genotipo y el ambiente en que éste se expresa.

FNDC o BDNF: Es un factor trófico perteneciente a la clase de las neurotrofinas, producido por neuronas y que actúa sobre otras células nerviosas. El BDNF puede ser liberado tanto en las sinapsis como fuera de ellas, e interacciona con receptores de la familia de las tirosín-quinasas a nivel pre y postsináptico. Además de su papel demostrado en la supervivencia y crecimiento de numerosos tipos neuronales (incluidas las neuronas glutamatérgicas excitadoras), el BDNF es un importante mediador de la eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad dependiente de actividad.

Galanina: Es un péptido de 30 aminoácidos con amplia distribución por el SNC y cuyos receptores (GalR1, GalR2 y GalR3) se encuentran distribuidos por los circuitos que influyen en el balance energético ya que en sus neuronas se expresan receptores de leptina. La administración aguda de galanina estimula la ingesta, pero si se administra crónicamente no produce hiperfagia ni aumento de peso.

Gen: Unidad de herencia que ocupa una posición concreta en el genoma (locus) y está constituido por una secuencia de ADN que codifica un ARN funcional

GLUT4: Transportador de glucosa a nivel muscular

Grelina (Ghrelin): Es una hormona que se sintetiza fundamentalmente en el tubo digestivo (en su mayor parte en el fundus gástrico) y que ejerce varias acciones: 1) a nivel central estimula la secreción de GH, prolactina y ACTH, en una proporción mayor que el GHRH; 2) Estimula a neuronas que expresan el neuropéptido Y y las orexinas A y B, ejerciendo una acción orexígena.

Se ha demostrado que las concentraciones de Grelina se incrementan antes de comenzar a comer, siendo una de las señales que iniciarían el acto de comer. También estimula la motilidad y acidez gástrica que acompaña precisamente a los prolegómenos de la comida. Una vez se produce la ingesta, sus concentraciones disminuyen. Es una hormona orexígena potente, no sólo porque facilite el inicio de la comida sino que produce aumento de peso. En este sentido, sería contrapuesta a la acción saciante de la CCK, que permitiría al individuo comer raciones más pequeñas, pero con una mayor frecuencia, por lo que el peso final no se modificaría.

Las concentraciones de Grelina se encuentran paradójicamente disminuidas en obesos, como un mecanismo de "down-regulation", restituyéndose sus niveles cuando se adelgaza. Esto podría explicar, en parte, por qué se regana peso tras haber alcanzado una meta determinada: si los niveles de Grelina se incrementan, se reanudan los estímulos para comenzar a comer.

Hexoquinasa: Enzima que usa ATP para transferir un grupo fosfato a la glucosa y formar glucosa-6-fosfato.

Proteínas de choque térmico (Hsp): Son componentes de un sistema necesario para el mantenimiento de la homeostasia proteica en todas las células. Su presencia se incrementa en respuesta a situaciones que ponen en peligro a la célula, tales como hipertermia, estrés mecánico, iónico, oxidativo etc. Las Hsp realizan una serie de funciones principales como pueden ser: plegamiento de las proteínas (mediante los

chaperones moleculares), participación en los mecanismos de transducción de señales y regulación de la expresión génica, y protección de la célula en situaciones de estrés.

Interleucina 6: La IL-6 es una citocina que modula la síntesis de los denominados reactivos de fase aguda en la inflamación. La producen monocitos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos y actúa estimulando la producción de inmunoglobulinas por los linfocitos B, la proliferación de los linfocitos T y la activación de las células natural killer. También interviene en el aumento de la temperatura corporal. La IL-6 actúa, no sólo a nivel local, sino también a nivel sistémico.

Isoforma: Es una proteína que tiene la misma función y la misma secuencia, pero es producto de un gen diferente

MEF2A: A transcription factor that participates in vascular development. MEF2A is a member of the myocyte enhancer factor-2 (MEF2) family of transcription factors. Messenger RNA (mRNA) from MEF2A has been detected in blood vessels during early embryogenesis. The gene for MEF2A is located on chromosome 15q26.

MET: Unidad de metabolismo basal. Tres horas MET es equivalente a caminar a un ritmo medio de entre 1,61 y 4,67 kilómetros por hora

Mammalian Target Of Rapamycin (mTOR): Se trata de una cinasa (enzima fosforilante que cataliza la transferencia del grupo fosforilo desde el ATP u otro nucleósido trifosfato a grupos de aceptores alcohol o amino) que se inactiva con un antibiótico llamado rapamicina. La rapamicina (sirolimus) es una droga aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) para la profilaxis del rechazo en el trasplante renal (Rapamune®) desde 1999. Es una lactona macrocíclica natural que bloquea el paso de G1 a S en el ciclo celular, e interacciona con una proteína diana específica (mTOR) inhibiendo su activación. La inhibición de mTOR (FK506-binding protein 12) suprime la proliferación de células T inducida por las citocinas (IL-2, IL-4, IL-7 e IL-15). La mTOR es una cinasa reguladora clave y su inhibición conlleva diferentes efectos importantes, entre los que se incluyen: a) la inhibición de la traducción de una familia de ARN mensajeros que codifican proteínas esenciales para la progresión del ciclo celular; b) la inhibición de la transcripción inducida por la IL-2 del antígeno nuclear de células en proliferación (PCNA), que es esencial para la replicación del ADN; c) el bloqueo de la suprarregulación mediada por el CD28 de la transcripción de IL-2 en células T, y d) la inhibición de la actividad cinasa de los complejos cdk4/cyclin D y cdk2/cyclin E, esenciales para la progresión del ciclo celular.

Neuropéptido Y (NPY): Es un neuropéptido que se sintetiza en las neuronas del núcleo arcuato. Sus niveles aumentan ante un balance energético negativo (hambre) o la disminución de la masa grasa o la reducción de las señales de la leptina e insulina. La leptina inhibe su expresión en el núcleo arcuato.

NO: El óxido nítrico es un radical libre que actúa como transductor de señales en diversos procesos celulares. Es neurotransmisor y vasodilatador. El organismo lo sintetiza a partir de la L-arginina mediante una familia de enzimas denominadas óxido nítrico sintetasas.

Piruvato dhasa quinasa 4 (PDK4): Isoforma de la piruvato deshidrogenada quinasa que cataliza la fosforilación e inactivación del complejo piruvato deshidrogenasa. Recientes estudios sugieren que una disminución de los niveles de insulina y un incremento del nivel de ácidos grasos y glucocorticoides promueven la expresión de PDK4 en el hambre y en la diabetes.

Pleiotropía: Fenómeno por el cual un solo gen es responsable de efectos fenotípicos distintos y no relacionados.

Polimorfismo: Locus genético que está presente en dos o más alelos distintos, de forma que el alelo más raro tiene una frecuencia mayor o igual a 1% (0,01) en la población general. Un polimorfismo puede ser transitorio (las frecuencias alélicas tienden a cambiar debido a una ventaja selectiva) o estable (las frecuencias alélicas permanecen constantes durante muchas generaciones).

Peroxisome proliferator activated receptor alpha (PPAR): La homeostasis de lípidos y carbohidratos en organismos superiores se encuentra bajo el control de un sistema integrado que tiene la capacidad de responder rápidamente a diferentes cambios metabólicos. La familia de los PPAR son receptores nucleares que se han implicado en el papel de enfermedades metabólicas asociadas a la obesidad, como la hiperlipemia, la resistencia a la insulina y la enfermedad coronaria. Recientes avances en el conocimiento de las acciones moleculares de los distintos subtipos de PPAR han podido delinear las posibles funciones y potencial terapéutico de dichos receptores. PPAR α potencia el catabolismo de ácidos grasos en el hígado y es la diana de la acción hipolipemiente de los fibratos, mientras que el PPAR γ es esencial en la diferenciación de los adipocitos y es el mediador de la acción de los sensibilizantes de insulina, como las tiazolindinediones. Otras evidencias más recientes de que el PPAR δ puede ser importante en el control de los niveles de triglicéridos, actuando sobre las VLDL.

Prevalencia: Es la proporción de individuos de una población que presentan el evento en un momento, o periodo de tiempo, determinado.

Proopiomelanocortina (POMC): Es un polipéptido producido por neuronas hipotalámicas del núcleo arqueado, que se escinde y da lugar a varios péptidos como la α -MSH (hormona estimulante de melanocitos), que juega un papel importante en el control del apetito. La expresión de la POMC está regulada de forma positiva por la leptina.

Superóxido Dismutasa: Cataliza la reacción de destrucción de los radicales superóxido mediante su transformación en peróxido de hidrógeno, el cual puede ser destruido a su vez por las actividades catalasa o glutatión peroxidasa.



Se han identificado cuatro clases de SOD: una de ellas contiene un cofactor con dos átomos metálicos, uno de Cu y otro de Zn. Las demás presentan cofactores mononucleares de Fe, Mn o Ni. FeSODs y MnSODs presentan homologías en cuanto a sus secuencias y estructura tridimensional. Además poseen residuos quelantes idénticos en el sitio activo. En humanos existen tres tipos de SOD: la Mn-SOD mitocondrial, la Cu/Zn-SOD citosólica y la SOD extracelular (EC-SOD).

Transcripción: Proceso de síntesis de una molécula de ARN mensajero por acción de la ARN-polimerasa, tomando como molde la cadena antisentido del ADN genómico. Este es el primer paso de la expresión génica

TSC 1 y 2: Complejo 2 de la esclerosis tuberosa, una enfermedad debida a la desregulación de un gen (el TSC2) que codifica una proteína llamada tuberina que participa en la regulación de la familia de oncogenes "ras". La enfermedad se caracteriza por la triada: convulsiones, retraso mental y angiofibromas faciales (antiguamente denominados acné sebáceo).

La división celular constituye un proceso mediante el cual una célula duplica su información genética así como su tamaño para dar lugar a dos células hijas virtualmente idénticas. Este proceso es esencial durante el desarrollo embrionario y también durante la vida adulta para garantizar la correcta renovación tisular. Numerosos factores participan en la regulación de estos procesos: mTOR, TSC, PTEN son algunos de ellos. Su desregulación da origen a diferentes patologías entre las que cabe destacar el cáncer, aunque también han sido implicados en procesos de envejecimiento y diabetes. Los estudios recientes llevados a cabo en distintos organismos sobre las proteínas mTOR, TSC y PTEN permiten concluir que son protagonistas esenciales en la regulación del crecimiento celular y de gran importancia clínica debido sobre todo a la implicación de estas rutas en el desarrollo de diversas patologías como el cáncer.

Vasodilatación dependiente de endotelio (VDE): La vasodilatación dependiente del endotelio (VED) se compara con la vasodilatación no dependiente del endotelio producida por un dador directo de óxido nítrico como la nitroglicerina, que actúa directamente en la célula muscular lisa vascular sin requerir el endotelio, comprobándose así la integridad de la capa muscular