

# RESTRICCIÓN CALORICA: UNA REVISIÓN

Lic. M. Fernanda Insua - Lic. Karina Fuks

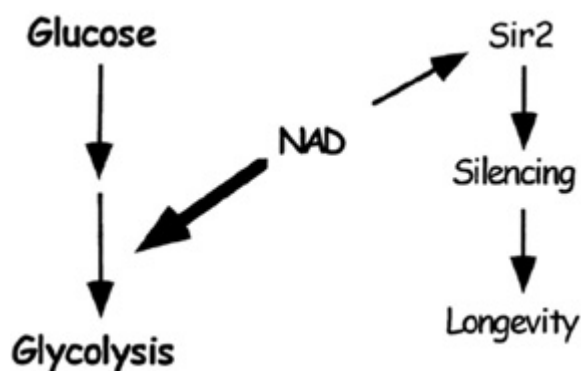
La noción de **restricción calórica** no es nueva ni mucho menos. Ya hace más de 60 años que se viene contemplando la posibilidad de reducir la ingesta calórica para aumentar la esperanza de vida y los estudios realizados con dietas que contienen entre un 30 y un 50 por ciento menos (1)de calorías han demostrado aumentar el tiempo de vida en ratas. En el año 2002, un estudio dirigido por el Dr. Leonard Guarente, del Departamento de Biología del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT), mostró que la esperanza de vida se puede aumentar en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, limitando la ingesta calórica o reduciendo la actividad de una enzima kinasa dependiente de AMP cíclico sensible a la glucosa (Lin, 2002).

Si bien algunos científicos argumentan que lo que sucede en la levadura no tiene necesariamente que aplicarse en humanos. No obstante, algunos cambios en la expresión de los genes detectados en la restricción calórica en los ratones también se han observado en la levadura. Un estudio muestra que la restricción calórica se acompaña de un aumento en la respiración y en el consumo de oxígeno. Una célula que metaboliza tres veces más de oxígeno vive un 20 por ciento más. En los mamíferos que están bajo restricción calórica (RC), el metabolismo se dirige hacia la descomposición de la grasa o de la glucosa y de la biosíntesis de la glucosa, en lugar de la respiración de ésta.

Los estudios de este grupo de investigación demostraron que en la levadura el aumento de la esperanza de vida necesita la presencia del gen SIR2 y de NAD, pero aún resta por conocer cómo se ven afectados esos dos genes en los mamíferos.

En el 2002 el Dr Guarente descubrió que la restricción calórica activa un gen regulador de información silenciado, llamado SIR2, que tiene la aparente habilidad de hacer más lento el envejecimiento. Este gen produce una proteína llamada Sir2, que se demostró que está relacionada con la extensión de la esperanza de vida de la levadura y del gusano. El Dr Guarente afirma además, que la restricción calórica prolonga la vida porque incrementa la respiración, no porque se reduzca la cantidad de radicales libres de oxígeno, como se creía hasta hace poco tiempo.

Sus trabajos contradicen la teoría actual de que un menor consumo de calorías actúa haciendo más lento el metabolismo y, por tanto, generando menos radicales libres.

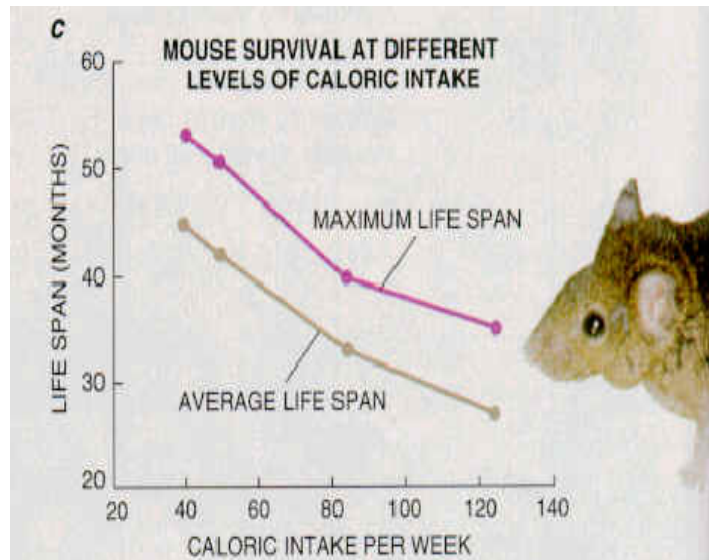


La proteína SIR2 requiere del NAD para su actividad Y este acoplamiento se produce en la RC. En la RC se reduce el carbón que se transfiere hacia la glucólisis y como resultado "sobra" un NAD citoplásmico .SIR2 podría actuar como sensor de los niveles del NAD dentro del núcleo. Bajo condiciones de RC, los niveles del NAD son altos, se activa SIR2, y el índice del envejecimiento se disminuye.

En vez de conseguir un metabolismo más lento que lleve a un ritmo de respiración también más lento, la restricción del aporte calórico en las células de levadura supone una respiración más rápida. Su opinión es que el incremento de enzimas antioxidantes que aparece durante la restricción calórica en

animales podría ser el resultado de un aumento en la respiración, y no la causa de la longevidad observada. De esta manera, en la levadura, un ritmo de respiración alto activa la coenzima NAD, que a su vez activa el SIR2.

La restricción calórica extiende la vida de un amplio espectro de organismos. Es el único régimen que se sabe alarga la vida de mamíferos como ratones y ratas (ver fig 1; Weindruch, 1996). La teoría convencional dice que conservar energía y vivir dentro de los medios proporcionados por un aporte alimenticio limitado hace que el metabolismo corporal se reduzca.



**Fig 1:** En diferentes especies animales la restricción calórica se acompaña de un aumento de la supervivencia media y máxima (Weindruch, 1996).

Pero naturalmente, una reducción de un 30 % en las calorías consumidas es demasiado difícil de mantener a largo plazo en la mayoría de personas. Por lo tanto, se ha iniciado la carrera para encontrar un mimético, algo que permita hacer creer al cuerpo que el aporte calórico está restringido, aunque no lo esté.

## Switch metabólico

Sucede que cuando una célula de levadura metaboliza la comida, el proceso puede llevar a la respiración o a la fermentación, y ambos aportan energía a la célula. Cuando la disponibilidad de alimento es abundante, las células de levadura prefieren utilizar la fermentación., mientras que cuando escasea, optan por la respiración. Esta inclinación hacia la respiración incrementa la actividad del gen SIR2 y con ello crece la esperanza de vida.

En los mamíferos, el carbono sobrante se emplea para hacer ácidos grasos y almacenar carbohidratos. Si hubiera alguna forma de cambiar el metabolismo humano, de forma que utilice más comida para la respiración y menos para el almacenamiento de grasas, viviríamos más tiempo y estaríamos más delgados.

El equipo del Dr Roth -científico titular invitado en el Instituto Nacional sobre el Envejecimiento- declaró que si se somete a RC a ratas y ratones, viven por más tiempo y son más saludables, pero hasta 1987 esto no había sido probado en un animal que viviera más de 15 años. Este equipo se encuentra estudiando monos, y dicha investigación se encuentra ahora en su 15to año, la cual está demostrando lo

que muchos predijeron. Los monos que comen 30 % menos alimento de lo normal, son más saludables y al parecer envejecen con mayor lentitud, con la mitad del porcentaje de muerte esperado.

Para monitorear la salud de los monos, Roth y sus colegas examinaron estos tres bioindicadores: temperatura corporal, niveles de insulina en la sangre y niveles sanguíneos de DHEAS, una hormona de la glándula adrenal cuya producción disminuye con la edad.

Los investigadores han reportado que los monos que viven más tiempo, tienen temperatura corporal más baja, niveles más bajos de insulina y niveles más altos de DHEAS (dehidroepiandrosterona sulfato). Ahora están reportando que parece existir el mismo efecto específicamente en humanos. En un estudio en donde participaron 700 hombres ( Estudio Longitudinal del Envejecimiento en Baltimore.) El estudio del Dr. Mettle quien conduce el estudio de Baltimore no midió el consumo calórico directamente, sino que en su lugar examinó la relación entre los tres bioindicadores utilizados en el estudio de los monos y la longevidad. El objetivo era ver cómo los resultados que se destacaron claramente en los monos se traducían a los humanos. Lo que encontraron en humanos fue exactamente lo mismo que en monos: niveles más bajos de insulina, temperatura corporal más baja y niveles más altos de DHEAS están asociados con vidas más prolongadas. Aunque los resultados son tentadores y el vínculo con el consumo calórico tan directo, los resultados apoyan el punto de vista acogido de que "estar en sobrepeso no es saludable". Además Roth señaló que aunque los monos, y probablemente también las personas, se benefician de la restricción calórica, reconoció que la mayoría de las personas no estaría dispuestas o no serían capaces de reducir su consumo calórico en un 30 %. (El hombre estadounidense promedio consume entre 2,100 y 3,000 calorías al día; mientras que las mujeres consumen un 25% menos).

Por eso, se ha iniciado la veloz marcha para encontrar un mimético, una pastilla dietética que imitaría los efectos de restricción calórica sin tener que hacer dieta. Sería un compuesto parecido a la glucosa que trabaja inhibiendo la enzima que asimila la glucosa. El estudio animal con el compuesto deoxiglucosa-2, mostró ser eficaz en roedores, sostuvo Roth, aunque no se recomendó su consumo, ya que existe una puerta muy estrecha entre la dosis eficaz y una dosis tóxica. La búsqueda entonces, se orienta hacia una molécula con igual efecto sin ser peligrosa, y el grupo del Dr Roth esta esperanzado en encontrar otros compuestos naturales que simulen tal efecto.

## ¿Y el vino tinto qué tiene que ver?

Un estudio publicado recientemente en la prestigiosa revista científica Nature muestra que una de las sustancias químicas presentes en la uva con que se elabora el vino tinto, ha demostrado ser capaz de prolongar hasta un 70% la vida de ciertos hongos unicelulares, las levaduras. Los experimentos realizados por el Dr. Sinclair y col. de la Escuela de Medicina de la Universidad de Harvard son alentadores y aunque aún resta llevar a cabo estudios en humanos, se especula con la posibilidad de que si el organismo humano respondiera de la misma forma , sería posible extender hasta un 30% la expectativa de vida.

El Dr Sinclair declaro que durante los últimos setenta años se estuvieron buscando las moléculas involucradas en los mecanismos que puedan explicar la extensión de la expectativa de vida en ratas a través de la restricción calórica.

La sustancia en cuestión se llama **resveratrol**, y forma parte de la familia de los polifenoles que se encuentran en el vino. Estudios previos ya habían demostrado que estas sustancias disminuyen el riesgo de sufrir infarto de miocardio.

## ¿Un mecanismo común?

Como hemos mencionado antes, se ha demostrado que en la levadura, al reducir el consumo de calorías se activa el funcionamiento de una enzima llamada Sir2, que al estabilizar el material genético de las células, permite una mayor sobrevivencia.

Lo sorprendente es que el estudio del Dr Sinclair, ha demostrado que los polifenoles presentes en el vino tinto (y más precisamente el resveratrol), activan la misma enzima, la Sir2, lo que permite extender la vida de la levadura hasta en un 70%. Además parece que sucede lo mismo no sólo en estos microorganismos, sino también en lombrices y moscas. A pesar de que, por ahora, es imposible extrapolar los resultados obtenidos en levaduras al ser humano, algunos científicos especulan con la posibilidad de extender la vida de las personas a través del resveratrol. Por lo tanto el siguiente paso será demostrar que la activación de esta enzima Sir2 tiene los mismos efectos en los mamíferos.

Sin embargo, los mecanismos que subyacen en la habilidad de la RC para extender la vida y mejorar la respuesta al estrés, aún permanecen elusivos. Los progresos han sido lentos debido a las complejidades que ofrece el trabajo con animales como modelos de RC, y a las mediciones de la expectativa de vida como una medida de la efectividad de la RC.

## RC y HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)

La RC y cantidades reducidas de hormona del crecimiento (GH) y del factor semejante a la insulina (IGF-1) están asociadas a una extensión de la expectativa de vida en muchas especies. Estas condiciones parecen ejercer su efecto, al menos en parte, por su acción conjunta estimuladora en la autofagia, el mecanismo de reparación de la célula responsable del mantenimiento de las membranas celulares y organelas, incluyendo los peroxisomas y mitocondrias, generadores de radicales libres.

Se han desarrollado modelos *in vitro* de RC: son cultivos celulares de diferentes tipos, tratados con suero de ratas y de monos Rhesus que fueron alimentados con dietas *ad libitum* (AL) o con RC. El grupo del Dr. de Cabo y col. demostró que el tratamiento de las células cultivadas con el suero de animales CR, produjo una disminución de la proliferación celular, aumentó la tolerancia a oxidantes y calor y puso en evidencia la expresión de genes que responden al estrés.

Estos rasgos fenotípicos reflejan los efectos de la RC en animales. La suplementación del suero de animales sometidos a RC con insulina o con el factor de crecimiento semejante a insulina (IGF)-I, restauró parcialmente la respuesta fenotípica a la proliferación y al estrés, que fue observada en células cultivadas con el suero de animales AL, indicando que los niveles reducidos de insulina e IGF-I parecen contribuir a los efectos relacionados con la RC.

Este modelo *in vitro* de cultivo celular recapitula las claves de las características fenotípicas de respuesta al estrés y a la proliferación de la RC y además sugiere que los mecanismos endócrinos contribuyen a aumentar las respuestas al estrés observadas en los animales sometidos a RC (de Cabo, 2003).

Se ha demostrado que la administración semanal de una droga anti-lipolítica, podría disminuir los niveles de glucosa e insulina, y estimular la autofagia, e intensificar los efectos anti-edad de la RC submáxima. (Bergamini, 2003).

Un grupo de investigación ha demostrado utilizando ratones transgénicos donde el eje GH-IGF-I fue moderadamente suprimido, una relación entre los efectos de dicho eje y la RC para varios biomarcadores de envejecimiento, expectativa de vida y algunas patologías. Ambos, tanto el eje GH-IGF-I reducido como la RC extendieron la expectativa de vida en una magnitud similar, sin embargo el efecto de la RC pareció ser mayor. Análisis patológicos indicaron que el efecto preventivo de la RC sobre ciertas enfermedades fue mayor que el producido por la reducción del eje GH-IGF-I. Este estudio sugiere que la RC afecta el envejecimiento y la longevidad por otros mecanismo diferentes de la supresión del eje GH-

IGF-I, aunque la RC podría ejercer sus efectos en parte a través de la reducción del eje GH-IGF-I (Shimokawa, 2003).

Respecto al IGF-I, se sabe que la señalización mediante este factor, juega un rol fundamental en el control del envejecimiento y en la expectativa de vida en los invertebrados. La extensión en el tiempo de vida en ratones *knock out* para el receptor de GH (carecen del gen que codifica para dicho receptor), que son resistentes a GH, y subsecuentemente, deficientes en IGF-I, indica que podrían operar mecanismos similares en mamíferos.

Esta conclusión es apoyada por la asociación de los niveles reducidos de IGF-I y el retraso del envejecimiento en tres tipos diferentes de ratones mutantes deficientes en GH, y en animales sujetos a CR, pero es difícil reconciliarla con los efectos neuroprotectores del IGF-I y con el supuesto rol de los niveles de GH decrecientes durante el envejecimiento.

El grupo del Dr. Bartke sugiere que el rol del IGF-I en la regulación del crecimiento y el tamaño del cuerpo adulto es importante para mediar los efectos de los genes de la longevidad durante el transcurso de la vida y el envejecimiento.

Los supuestos mecanismos de la acción del IGF-I en el envejecimiento también incluyen una reducción en la señalización por la insulina, mejoramiento en la sensibilidad a la insulina, y una termogénesis reducida con un daño oxidativo disminuido de las macromoléculas, como camino final común de estos efectos (Bartke 2003).

## **Miméticos o sustitutos de la RC: dieta baja en grasas, actividad física y cambios en la composición corporal. Intervenciones metabólicas y otras estrategias.**

Una considerable cantidad de evidencia es consistente con la proposición de que la actividad sistémica de IGF-I actúa como marcador del ritmo del proceso de envejecimiento. Una reducción en la actividad de IGF-I es la característica común de los roedores cuya máxima duración de vida ha sido incrementada por un amplio rango de intervenciones genéticas y dietarias.

La duración de la vida de los cachorros de perro y de las crías de ratas tiende a ser inversamente proporcional a su peso adulto y a los niveles de IGF-I. La conexión entre IGF-I y envejecimiento parece estar evolutivamente conservada; en gusanos y moscas, la vida se incrementó por mutaciones que conducen a la reducción de función de intermediarios de señalización homólogos a aquellos que median la actividad insulina/IGF-I en mamíferos. El hecho de que un incremento en la actividad de IGF-I juega un rol fundamental en la inducción de la maduración sexual, es consistente con un rol más amplio del IGF-I en la regulación del envejecimiento. Si la regulación hacia abajo (*downregulation*) de la actividad del IGF-I pudiera enlentecer el envejecimiento en humanos, podrían ser factibles un rango de intervenciones prácticas para llevar a cabo esto. Estas incluyen una dieta baja en grasas, una dieta vegetariana, entrenamiento físico, fibra soluble, sensibilizadores de insulina, supresores del apetito, y agentes como los flax lignans, los estrógenos orales, o el tamoxifeno que disminuyen la síntesis hepática de IGF-I.

Muchas de estas medidas se esperaría que también disminuyeran el riesgo de enfermedades comunes relacionadas con la edad. Regímenes combinando varias de estas estrategias podrían tener un impacto suficiente sobre la actividad de IGF-I para producir un retardo útil del proceso de envejecimiento. Sin embargo, a la luz del hecho de que IGF-I promueve la producción endotelial de óxido nítrico y que podría ser de especial importancia para la salud cerebrovascular, medidas adicionales para la prevención del infarto cerebral, especialmente la restricción de sal, puede ser aconsejable cuando se intenta *downregular* la actividad de IGF-I como una estrategia pro-longevidad (McCarty, 2003).

Siendo la RC el único paradigma que consistentemente ha incrementado la expectativa de vida e inhibido el comienzo y/o la progresión de la enfermedad, tiene múltiples efectos en varios sistemas orgánicos. Por tal razón el Dr. Poehlman, ha propuesto que los cambios en la actividad física y en la composición corporal, son posibles moduladores de la expectativa de vida en animales de experimentación y en humanos. ¿Pueden los cambios en los hábitos de ejercicio y en la composición corporal producir cambios similares a aquellos encontrados en la RC? ¿Pueden estos cambios ser usados tanto para reemplazar o aumentar los efectos beneficiosos de la RC? (Poehlman, 2001).

El grupo del Dr. Weindruch ha enfatizado que teniendo en cuenta dos de las características más sobresalientes de la RC (la reducción del estrés oxidativo y la mejora en la glucohomeostasis), los estudios deben apuntarse a investigar la función mitocondrial en la producción de radicales oxidantes y a testear la nitrona y otros antioxidantes que mimeticen los efectos de la RC. Los estudios deben enfocarse en los efectos a largo plazo de los compuestos conocidos para bajar las concentraciones circulantes de glucosa e insulina o para incrementar la sensibilidad a la insulina. Otras áreas de desarrollo deberían ser el metabolismo intermedio, la respuesta a infecciones y al estrés y la fuentes de grasa dietaria.

## Neuroendocrinología y RC

Por otra parte, se ha hipotetizado que fallas en las funciones neuroendócrinas específicas durante el proceso de envejecimiento, conducen a fallas sistémicas y fisiológicas claves, y más recientemente ha sido postulado que las respuestas fisiológicas neuroendócrinas a la RC podrían incrementar la expectativa de vida. Sin embargo, a pesar de que las respuestas neuroendócrinas agudas al ayuno han sido bien caracterizadas, no está claro si esas respuestas son necesariamente idénticas a aquellas observadas en respuesta a una RC crónica moderada (30% a 50% de reducción). En virtud de lo anterior, el grupo del Dr. Mobbs recomienda: 1°) más estudios sobre caracterización de las respuestas neuroendócrinas a la RC sobre la extensión de la vida completa. 2°) se requieren estudios intervencionales rigurosos, para saber si las respuestas neuroendócrinas a la RC median los efectos de la RC sobre la extensión de la vida, o sí, alternativamente, la RC protege la función de células neuroendócrinas esenciales, cuya disfunción reduce la expectativa de vida (Mobbs, 2001).

Una hipótesis que merece ser tenida en cuenta es la propuesta por el Dr. Shimokawa, que explica que los organismos han desarrollado evolutivamente, sistemas de respuestas neuroendócrinas y metabólicas para incrementar la supervivencia durante períodos de escasez de alimentos, lo cual sucede frecuentemente en la naturaleza. El efecto anti-edad de la RC podría derivar de estas respuestas adaptativas para maximizar la supervivencia del organismo, y ha propuesto el rol potencial de la leptina, una hormona secretada por los adipocitos, como una señal clave que induce las respuestas adaptativas relacionadas con la RC. La evidencia indica que una reducción de la concentración de la leptina plasmática inducida por la RC, suprime los ejes gonadal, somatotrófico y tiroideo, y activa el eje adrenal.

La adaptación metabólica, un aumento en la utilización de combustibles, principalmente llevado a cabo en el hígado, parece requerir la señalización por leptina. A pesar de que vías de señalización alternativas podrían también mediar los efectos anti-edad de la RC, la señalización por leptina podría ser una vía fundamental involucrada en estos efectos. Lo que sí se torna necesario, es entender los mecanismos subyacentes, de manera de poder comprender mejor los procesos de envejecimiento y de extensión de la vida (Shimokawa, 2001).

Un estudio intentó determinar las implicancias clínicas de la leptina y re-examinar la relación entre leptina y sus potenciales reguladores humorales como la insulina, los ácidos grasos no esterificados (AGNE) y triiodotironina (T3) en dietas bajas en calorías (DBC) en humanos obesos y mujeres premenopáusicas (Miyawaki, 2002). Protocolo: 5 hombres y 5 mujeres tuvieron una dieta de 800 kcal/día (DBC) y otros 5 hombres y 5 mujeres tuvieron una dieta de 1400 kcal/día, durante 4 semanas. Encontraron que los niveles de leptina plasmática en el grupo DBC disminuyó más marcadamente  $46.2 \pm 14.6$  a  $13.2 \pm 3.6$  ng/ml que la esperada para la disminución en el porcentaje de grasa

(39.0+/-1.7 a 35.9+/-1.7%) y el índice de masa corporal (IMC; 35.4+/-2.4 a 33.1+/-2.2 kg/m<sup>2</sup>), mientras que en el otro grupo no descendió significativamente (14.9+/-3.5 a 13.4+/-2.8 ng/ml). La relación en la disminución entre los niveles de leptina y el IMC durante la primera semana fue significativamente mayor que durante las siguientes 3 semanas. La insulina plasmática y los niveles de T3 también cayeron sustancialmente en la primera semana y continuaron disminuyendo durante el curso completo del estudio. Los niveles de leptina medidos semanalmente en cada sujeto se correlacionaron bien con la insulina ( $r=0.586$ ,  $P=0.0003$ ) y la T3 ( $r=0.785$ ,  $P=0.0004$ ).

El nivel plasmático de AGNE fue marcadamente elevado durante las 2 primeras semanas y decreció luego. En conclusión, una rápida caída en la leptina durante la primera semana de DBC, coordinada por la insulina, la T3 y los AGNE podrían ser beneficiosos para responder a una disminución de la ingesta energética. En virtud del potente efecto de la leptina sobre la disipación energética, estos resultados sugieren la potencial utilidad de la leptina en combinación con la RC en el tratamiento de la obesidad.

## ¿La RC protege contra el Mal de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson?

El Dr Mattson, en un reciente artículo de revisión se pregunta si la RC y el folato protegen contra el Mal de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PD). Estudios epidemiológicos recientes con diferentes muestras de poblaciones han sugerido que el riesgo de AD y de PD podría incrementarse en individuos con dietas altas en calorías, y en aquellos con niveles aumentados de homocisteína.

La restricción dietaria y la suplementación con ácido fólico pueden reducir el daño neuronal y mejorar las reacciones conductuales en modelos animales (ratones) de AD y PD. Estudios en animales han demostrado que los efectos beneficiosos de la restricción dietaria resultan, en parte, del incremento en la producción de factores neurotróficos y de proteínas citoprotectoras en las neuronas. Manteniendo los niveles de homocisteína bajos, el ácido fólico puede proteger los vasos cerebrales y puede prevenir la acumulación de daño en el ADN en las neuronas causado por el estrés oxidativo, y que es facilitado por la homocisteína. Sin embargo aunque se requieren más estudios en humanos, los datos que van surgiendo, sugieren que las dietas altas en calorías y los niveles elevados de homocisteína pueden volver al cerebro vulnerable a los desórdenes neurodegenerativos (Mattson, 2003).

## La edad y RC

Por otra parte se ha estudiado la influencia de la edad y la RC sobre la actividad de las enzimas glucolíticas hepáticas y la concentración de metabolitos en ratones.

Para ello, se investigó la influencia de la restricción calórica (RC) desde los dos meses de vida sobre las actividades de las enzimas glucolíticas del hígado y los niveles de los metabolitos, en ratones jóvenes y viejos.

Los ratones viejos sometidos a RC mostraron disminución significativa en las actividades de todas las enzimas hepáticas estudiadas, excepto en la aldolasa, triosafosfato isomerasa y fofoglicerato mutasa, las cuales permanecieron sin cambios.

Los metabolitos glucosa, glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato, piruvato y lactato fueron menores, mientras que la fructosa-1,6-bifosfato, el gliceraldehído-3-fosfato, la dihidroxiacetona fosfato, el 3-fofsglicerato y el fosfoenolpiruvato estuvieron incrementados en los animales viejos con RC. Los animales jóvenes sometidos a RC también mostraron actividades enzimáticas reducidas, excepto para la aldolasa, la triosafosfato isomerasa y la enolasa, las cuales permanecieron sin cambios cuando se compararon con los animales jóvenes control.

Los metabolitos glucosa, glucosa-6-fosfato, fructosa-6-fosfato y piruvato disminuyeron cuando fueron comparados con los controles, mientras que el fosfoenolpiruvato se incrementó. Los cuerpos cetónicos aumentaron (65%) en los animales viejos, pero no en los ratones jóvenes sometidos a RC; mientras que la fructosa-2,6-bifosfato disminuyó tanto en ratones jóvenes (22%) como en viejos (28%) sometidos a RC.

Los resultados indican que una disminución de los niveles de glucosa hepática en los ratones sometidos a RC se encuentran asociados con una reducción de las actividades enzimáticas, pero no con una disminución uniforme en los niveles de metabolitos. Los niveles aumentados de cuerpos cetónicos indican un incremento en la utilización de combustibles no-carbohidratos, mientras que los niveles disminuidos de fructosa-2,6-bifosfato sugieren su importancia en el control de la glucólisis en la RC. (Hagopian, 2003)

## **RC, SISTEMA NERVIOSO Y COGNICIÓN**

Ha sido reportado que la RC prolongada suprime fenómenos relacionados con la edad. Para investigar cómo la RC prolongada reduce el deterioro dependiente de la edad de la transmisión sináptica hipocampal, un grupo de científicos comparó los niveles de los principales ácidos grasos polinsaturado del hipocampo, el ácido araquidónico (AA) y el docosahexaenoico (ADH), en ratas de entre 4 y 26 meses de edad (Okada 2003).

Se piensa que una disminución en las membranas de AA es el principal factor causal de la desmejora de la potenciación a largo plazo relacionada con la edad, y la CR prolongada parece aumentar los niveles de este ácido en relación con la edad. Sin embargo, no hay diferencias significativas en los niveles de AA hipocampal entre las ratas alimentadas libremente de 4 y 26 meses de edad. Resultados similares se obtuvieron con los niveles de ADH. Este estudio concluyó que la desmejora en la transmisión sináptica excitatoria en el hipocampo, no sería debida sólo a la reducción de AA en las membranas.

## **Efectos de la CR sobre la cognición y la conducta en ratones en desarrollo**

Para estudiar los efectos de la RC sobre la cognición y la conducta en ratones en desarrollo, ratones Kunmin machos y hembras se alimentaron con una dieta standard *ad libitum* (control), con el 80% del control (RC del 20%), o con el 65% del control (RC del 35%) durante 6 meses. La ganancia de peso se vio significativamente reducida en los ratones sometidos a RC respecto de los ratones control. El aprendizaje y la retención de memoria en la prueba del laberinto Y, demostró que la RC incrementó el aprendizaje, pero no la retención en los ratones machos, mientras que la RC no afectó el aprendizaje ni la retención en las hembras. El test de campo abierto no reveló diferencias en la actividad exploratoria entre los ratones control y los CR. Estos hallazgos sugieren que la RC produce efectos dependientes del sexo sobre la cognición, pero no en la actividad exploratoria, en los animales en desarrollo (Wu, 2003).

## **Conclusiones**

Por cerca de 70 años, ha sido reconocido que una reducción en la ingesta calórica del 30-50%, conduce a una extensión significativa de la vida promedio y máxima en un variedad de especies de corta vida. La RC también previene o retarda el inicio de enfermedades relacionadas con la edad, y mantiene muchas funciones fisiológicas en niveles de mayor juventud. Estudios en especies de larga vida, específicamente monos *rhesus*, han sido llevados a cabo desde los últimos años de la década del 80, y dichas investigaciones en primates no humanos están comenzando a brindar información de valor, sugiriendo que el efecto de la RC sobre el envejecimiento es universal a través de las especies y que este paradigma nutricional tendría efectos similares en humanos.



Sabemos que aunque se corroboren todos estos hallazgos en humanos, es poco probable que la mayoría de las personas fueran a mantener el estricto control calórico que éste régimen requiere. Por lo tanto, es de importancia primordial dilucidar los mecanismos biológicos de la RC, para desarrollar estrategias alternativas que ofrezcan un beneficio similar.

Existen al menos 3 razones por lo cual sería de valor encontrar los genes que influyen el efecto promotor de la longevidad de la RC en humanos. Ese conocimiento ofrecería la posibilidad de: a) predecir las respuestas individuales a la RC; b) aumentar el entendimiento de los mecanismos fisiológicos, y c) desarrollar intervenciones o programas basados en los mecanismos, para promover la longevidad o el envejecimiento saludable.

## **Bibliografía**

- Allison DB. **Genetic variability in responses to caloric restriction in animals and in regulation of metabolism and obesity in humans.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56 Spec No 1:55-65
- Bergamini E et al. **The anti-aging effects of caloric restriction may involve stimulation of macroautophagy and lysosomal degradation, and can be intensified pharmacologically.** Biomed Pharmacother. 2003;57(5-6):203-8.
- de Cabo R et al. **An *in vitro* model of caloric restriction.** Exp Gerontol. 2003;38(6):631-9.
- Guarente L. **Sir2 proteins regulate aging in response to nutrients.** ScientificWorldJournal. 2001;1(1 Suppl 3):75.
- Hagopian K et al. **Influence of age and caloric restriction on liver glycolytic enzyme activities and metabolite concentrations in mice.** Exp Gerontol. 2003;38(3):253-66
- Kari FW et al. **Roles for insulin-like growth factor-1 in mediating the anti-carcinogenic effects of caloric restriction.** J Nutr Health Aging 1999;3(2):92-101.
- Lane MA et al. **Caloric restriction and aging in primates: Relevance to humans and possible CR mimetics.** Microsc Res Tech 2002;59(4):335-8.
- Lee C-K et al. **Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction.** Science 1999; 285, 1390.
- Lin SJ et al. **Calorie restriction extends *Saccharomyces cerevisiae* lifespan by increasing respiration.** Nature. 2002; 418 (6895):344-8.
- Mattson MP. **Will caloric restriction and folate protect against AD and PD?** Neurology. 2003;60(4):690-5.
- McCarty MF. **A low-fat, whole-food vegan diet, as well as other strategies that down-regulate IGF-I activity, may slow the human aging process.** Med Hypotheses 2003;60(6):784-92.
- Miyawaki T et al. **Clinical implications of leptin and its potential humoral regulators in long-term low-calorie diet therapy for obese humans.** Eur J Clin Nutr 2002 Jul;56(7):593-600
- Mobbs CV. **Neuroendocrine and pharmacological manipulations to assess how caloric restriction increases life span.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56 Spec No 1:34-44

- Okada M et al. **How does prolonged caloric restriction ameliorate age-related impairment of long-term potentiation in the hippocampus?** Brain Res Mol Brain Res. 2003;111(1-2):175-81
- Roberts SB. **Physiologic effects of lowering caloric intake in nonhuman primates and nonobese humans.**
- Poehlman E et al. **Caloric restriction mimetics: physical activity and body composition changes.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56 Spec No 1:45-54.
- Shimokawa I et al. **Life span extension by reduction of the growth hormone-insulin-like growth factor-1 axis: relation to caloric restriction.** FASEB J. 2003;17(9):1108-9.
- Shimokawa I, Higami Y. **Leptin signaling and aging: insight from caloric restriction.** Mech Ageing Dev 2001;122(14):1511-9.
- Sonntag WE. **Pleiotropic effects of growth hormone and insulin-like growth factor (IGF)-1 on biological aging: inferences from moderate caloric-restricted animals.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1999;54(12):B521-38.
- Weindruch R et al. **Caloric restriction mimetics: metabolic interventions.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56 Spec No 1:20-33.
- Weindruch R. Caloric restriction and aging. Sci Am 1996; 274:46-52.
- Wu A et al. **Effects of caloric restriction on cognition and behavior in developing mice.** Neurosci Lett. 2003;339(2):166-8
- Yamaza H et al. **Lifespan extension by caloric restriction: an aspect of energy metabolism.** Microsc Res Tech 2002;59(4):325-30.