



UNIVERSIDAD DE BELGRANO

# Las tesinas de Belgrano

**Facultad de Ciencias de la Salud  
Licenciatura en Nutrición**

**Los beneficios de la restricción calórica sobre la  
longevidad**

Nº 306

Marina Schuller

Tutor: Sergio Scacchia

**Departamento de Investigaciones**  
Julio 2010



## Resumen

Una dieta restringida en calorías mejora la salud, pospone el inicio de enfermedades degenerativas y extiende la expectativa de vida de todas las especies con las que se han hecho estudios: levaduras, moscas, gusanos, roedores, perros, vacas, y primates, entre otros.

En base a un análisis epidemiológico de poblaciones con alta proporción de longevos, se propone que aquellas personas que adopten una dieta con estas características (disminución de la cantidad de calorías consumidas con el aporte de los requerimientos necesarios de vitaminas, minerales y otros nutrientes esenciales), verán los mismos resultados.

**Palabras clave:**

restricción calórica  
envejecimiento  
expectativa de vida  
miméticos  
hormesis

**Abstract**

A calorie restricted diet improves health, postpones the onset of degenerative diseases and extends the life expectancy of all species in which the research has been done: yeast, flies, worms, rodents, dogs, cows and monkeys, among others.

Based on an epidemiological analysis of populations with unusually high proportion of long-lived people, it is proposed that those who adopt a diet with these characteristics (fewer calories consumed with the necessary requirements of vitamins, minerals and other essential nutrients ), will see the same results.

**Key words:**

calorie restriction  
ageing  
life expectancy  
mimetics  
hormesis



## Tabla de contenidos

Resumen / Abstract .....	3
Introducción / Hipótesis .....	6
Desarrollo .....	6
Estudios previos .....	6
Biosphere 2 .....	9
CALERIE .....	10
Mecanismos .....	12
Hipótesis del Estrés oxidativo y daño mitocondrial .....	12
Hipótesis sobre genes .....	14
Hipótesis de la alteración del eje del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1).....	15
Hipótesis de la alteración del sistema glucosa-insulina .....	15
Hipótesis de la hormesis .....	16
Hipótesis de la hibernación .....	16
Evidencia Epidemiológica .....	17
Okinawa / Japón.....	17
Territorio de los Hunzas.....	18
El Cáucaso .....	19
Vilcabamba .....	19
Situación en la Argentina.....	20
Miméticos .....	21
Genes .....	21
Metformina.....	21
Resveratrol .....	23
Otros Miméticos de la restricción calórica .....	23
Conclusiones .....	24
Glosario .....	25
Bibliografía.....	25

## Introducción / hipótesis

Al mismo tiempo que millones de personas mueren de hambre en el mundo, la obesidad adquiere, según la Organización Mundial de la Salud, caracteres de epidemia.

Los casos de obesidad se van incrementando a nivel mundial constituyendo un problema de salud grave, ya que ésta aumenta el riesgo de contraer enfermedades crónicas tales como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia, cardiopatías, accidentes vasculares y variedades de formas de cáncer, que como consecuencia acortan la esperanza de vida.

Dado el carácter multifactorial de la obesidad, la capacidad de reducir la esperanza de vida en hasta diez años, y la elevada carga económica para los sistemas de salud, puede afirmarse que las consecuencias de la obesidad hacen de esta enfermedad uno de los mayores retos de la salud pública para el siglo XXI.

La restricción calórica (RC), por lo contrario, tendría efectos benéficos alargando la esperanza de vida, en calidad y en cantidad.

El objetivo de este trabajo se busca analizar los conceptos referidos a la relación existente entre la restricción calórica y el aumento de la expectativa de vida, revisando las teorías que actualmente explican este fenómeno.

El tema comenzó a investigarse en 1930, cuando se observó que las ratas de laboratorio no sólo vivían más, sino que además sufrían menos enfermedades asociadas al envejecimiento, cuando su ingesta calórica es restringida.

En aquel entonces, el Dr. Roy Walford (Médico Nutricionista en la Universidad de California en el Centro Médico de Los Ángeles), experimentó con ratones usando tecnologías modernas, y encontró que para alcanzar la mayor expectativa de vida de sus ratones, las calorías debían ser restringidas en un 30% del consumo ad libitum, debiendo estar cubiertos los nutrientes esenciales.

Se planteó la cuestión de si las ventajas de las dietas bajas en calorías se debían a la propia restricción calórica o si tal éxito correspondía a la limitación de grasas o algún otro componente de la dieta. Se ha comprobado que la hipótesis primera es la correcta. La simple complementación con complejos polivitamínicos o con elevadas dosis de antioxidantes no sirve para prolongar la vida, ni tampoco la modificación del tipo de grasas (aunque se sabe que un aumento de las saturadas se asocia a un aumento el riesgo de cáncer y accidentes cardiovasculares, y que sin embargo el aceite de oliva disminuye la incidencia de cáncer y enfermedad cardiovascular). La sustitución de las proteínas animales por las vegetales, fundamentalmente la soja, se sabe que tiene un efecto beneficioso en la prevención del cáncer de mama, próstata, colon y en la prevención de la osteoporosis en la mujer, todos ellos beneficios que no tiene la carne. No obstante, con todas estas mejoras, sin una disminución total de las calorías, no se consiguió una mayor longevidad.

## Desarrollo

### Estudios previos:

El Dr. Walford observó, mediante sus experimentos, que los ratones que habitualmente viven entre 38 y 40 meses, cuando sus calorías fueron reducidas en un 30%, vivieron entre 56 y 57 meses.

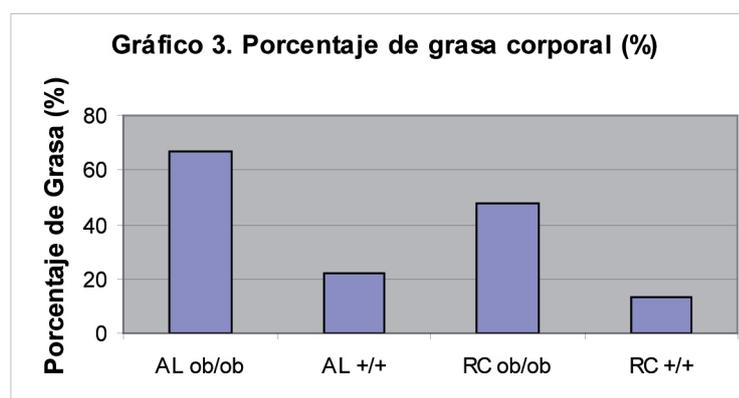
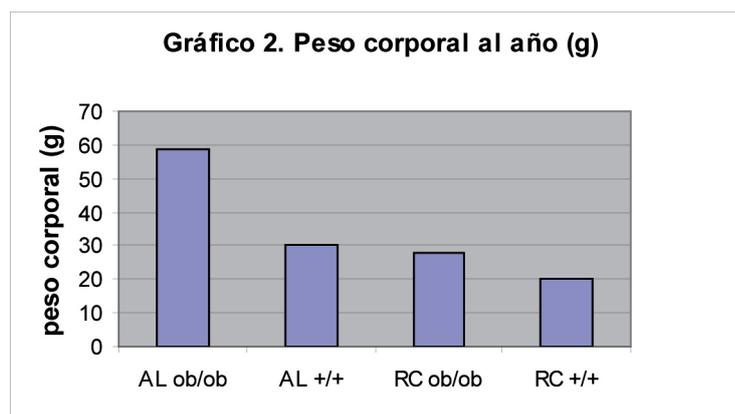
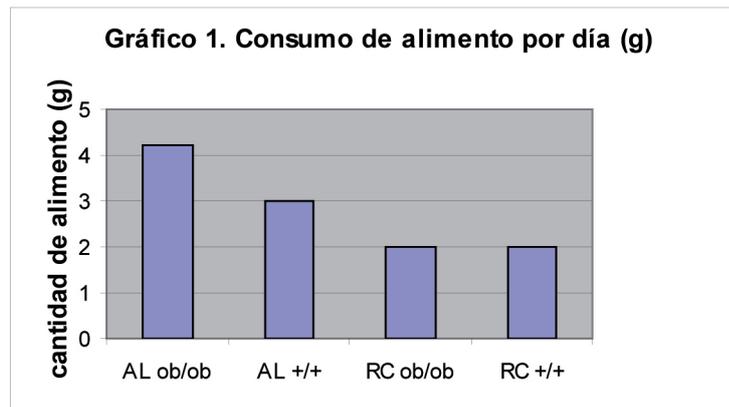
Además, el equipo del Dr. Walford descubrió que sus ratones no sólo vivían un 30% más que los ratones promedio, sino que además pesaban un 30% menos que lo habitual, tenían menor presión sanguínea, glucemias más bajas, menores concentraciones de triglicéridos, menores niveles de insulina, y una mayor sensibilidad de la misma; su sistema inmune era más potente, y el comienzo de la aparición de ciertas enfermedades degenerativas tales como ciertos tipos de cáncer, se posponían.

En otro estudio, liderado por el Dr. Harrison (1), investigador del Jackson Laboratory, se experimentó con ratones con predisposición genética a la obesidad (C57BL/6J u "ob/ob"), con aproximadamente un 50% de peso corporal como masa grasa, con el objetivo de separar los efectos de la ingesta calórica de aquellos causados por la adiposidad. Gracias a la restricción calórica se logró mantener el peso de las mismas en niveles normales, y el máximo de esperanza de vida aumentó en aproximadamente un 50%, a pesar de que la cantidad de grasa corporal era menor que la de los ratones control y mayor al doble que la de los ratones controles sin predisposición genética a la obesidad.

Al mes de vida, tanto los ratones ob/ob como los obesos normales, fueron divididos en 2 grupos: uno fue alimentado ad libitum, y al grupo restringido se le daba 2/3 de la cantidad dada a los ratones normales (menos de la mitad de la cantidad dada a los ob/ob alimentados ad libitum (ob/ob AL).

Los ob/ob AL ganaron rápidamente de peso, pero los patrones de aumento de peso para los ob/ob AL y los normales AL eran similares entre ambos. Los normales con RC recibieron la misma cantidad de alimento que los ob/ob con RC, pero los normales pesaban considerablemente menos.

Tal como se puede ver en los gráficos 1, 2 y 3, los ob/ob AL consumían un promedio de 4,2g de alimento diario, y aproximadamente 2/3 de su peso corporal pertenecía a masa grasa. Los ob/ob con RC recibieron 2g diarios, pero aún tenían la mitad de peso corporal como masa magra. Los normales AL recibieron 3g, y sólo tenían un 20% de masa grasa; mientras que los normales con RC (que recibieron la misma cantidad de alimento que los ob/ob con RC), tenían sólo un 13% de masa grasa.



Fuente: Harrison DE, Archer JR, Astle CM. Effects of food restriction on aging: separation of food intake and adiposity. Proc Natl Acad Sci USA 1984;81:1835-1838 PMID: 6608731

La tasa del envejecimiento del colágeno se vio significativamente acelerada en los ob/ob AL, y significativamente retardada en los ob/ob con RC. Esta tasa era semejante entre los ob/ob con RC y los normales con RC, a pesar de que los primeros tenían un considerablemente mayor porcentaje de masa grasa. Se midió el envejecimiento del colágeno porque en las personas diabéticas éste se encuentra acelerado.

Los ob/ob con RC aumentaron su media de expectativa de vida en un 56%, y la máxima en un 46%. En los ratones normales con RC, la máxima de expectativa de vida aumentó en un 32%.

Con este estudio se pudo observar que la tasa del envejecimiento del colágeno es considerablemente acelerada por la obesidad genética, pero retardada por la RC. Pero lo más relevante fue que el colágeno envejeció al mismo ritmo en los ob/ob con RC y en los normales con RC, a pesar del grado de adiposidad (los normales tenían sólo  $\frac{1}{4}$  de la masa grasa de los ob/ob).

También se observó que, cuanto mayor sea el grado de adiposidad, tanto más rápidamente se deteriora la respuesta inmune.

Se sugiere entonces que la tasa del envejecimiento del colágeno, la función renal y la respuesta inmune, no están cronometradas por un proceso único. Estas características aparecen independientemente de la edad y se ven afectadas en forma diferente en los casos de obesidad genética y en los de RC. Por lo tanto, el envejecimiento ocurriría por una combinación de varios procesos diferentes.

En este estudio se puede ver que la cantidad de calorías (y no el grado de adiposidad) fue la clave para prolongar la expectativa de vida de estos animales. En otras palabras, la RC podría ser beneficiosa aún en individuos con gran porcentaje de masa grasa.

La restricción calórica (RC) puede ser útil aun cuando se inicie a una edad adulta. De hecho, en estudios realizados por los doctores Weindruch y Walford (38), se demostró que la RC iniciada en ratones que entraban en el ecuador de su existencia extendía la esperanza de vida de un 10 a un 20% y se oponía al desarrollo del cáncer. Además, aunque la limitación de la ingesta calórica hasta alrededor de la mitad de la consumida por los animales que se alimentan libremente aumenta al máximo la supervivencia, una restricción menos drástica también proporciona algún beneficio, se haya empezado al principio de la vida o más tarde.

Posteriormente, experimentos similares para estudiar RC confirmaron la eficacia de la misma con respecto a la longevidad en una gran variedad de especies, como ratas, peces, moscas, lombrices y levaduras, y la trascendencia de estos resultados sembró la duda sobre si la RC proporcionaría los mismos resultados en el ser humano, por lo que se comenzó a estudiar con mamíferos de mayor tamaño.

Un experimento en curso, iniciado en 1987, se está realizando con monos rhesus (*Macaca mulatta*) en la Universidad de Wisconsin, por un equipo de médicos que incluyen al Dr. Roth, Dr. Verdery y Dr. Ingram. Los monos rhesus habitualmente viven aproximadamente 40 años, por lo cual aun no pueden verse resultados concretos a este estudio. Pero aunque resulte aventurado asegurar que la RC prolongue la expectativa de vida de estos animales, sí pueden ya observarse cambios fisiológicos en respuesta a la RC similares a los encontrados en roedores: menores niveles de insulina y glucosa en sangre, mejor sensibilidad de la insulina, y menor temperatura corporal. Además, tal y como destaca el artículo "**Caloric restriction increases HDL<sub>2</sub> levels in rhesus monkeys**" (35), tras 10 años de estudio, los 30 monos que siguieron una dieta restrictiva (30% menos de calorías diarias) ya tuvieron una elevación de 25 puntos en los niveles de colesterol HDL, así como una reducción de 20 puntos en los niveles de triglicéridos (miligramos por decilitro), en comparación con los 30 macacos sometidos a una dieta normal. Y además, se observó una reducción en el declive de la hormona DHEA en los monos que siguieron la dieta baja en calorías.

Otro estudio tuvo inicio en 1980, cuando el Dr. Ingram, del National Institute of Aging (36) experimentó con 42 monos rhesus de 5 años de edad (etapa de la pubertad). Éstos fueron divididos en 2 grupos: 29 macacos recibieron una dieta normal (grupo control), y 13 recibieron un 30% menos. Ambos grupos recibieron la misma cantidad de vitaminas y minerales. Entre los 19 y los 23 años de edad, aquellos que recibieron una dieta restringida en calorías mostraron una considerable mejoría en la producción y mantenimiento de las células T vírgenes, con respecto a los del grupo control. Las células T vírgenes son células producidas en la médula ósea y son las primeras que reaccionan ante la entrada de un antígeno.

Además, los monos con dieta restringida produjeron menos citoquinas inflamatorias, que participan en la amplificación de reacciones inflamatorias del organismo. Durante el envejecimiento generalmente estas citoquinas aumentan y se las asocia con patologías como demencia, diabetes, desórdenes del sistema neurodegenerativo y enfermedad coronaria.

En 1987 el Dr. George Roth, del National Institute of Aging (NIA), estudió 200 primates. Para el trabajo, de 9 años de duración, dividió a los primates en dos grupos. La mitad de ellos recibió una dieta que incluía todas las vitaminas y nutrientes necesarios, aunque el número de calorías se redujo en un 30%. Y la otra mitad recibió una dieta normal. Estos últimos murieron prematuramente, mientras que sólo el 12.5% de los que consumieron menos calorías murió a una edad temprana. Disminuir las calorías implicó una reducción en la incidencia de cáncer, enfermedad coronaria y diabetes en los animales de laboratorio. Además, el grupo con calorías restringidas mostró biomarcadores potencialmente conectados con el proceso del envejecimiento: menores niveles de insulina circulante, menor temperatura corporal

y un mejor mantenimiento en los niveles de DHEAS (hormona adrenal que disminuye tanto en monos como humanos durante el envejecimiento). Estos mismos resultados también los había obtenido en sus ensayos previos con roedores. (2)

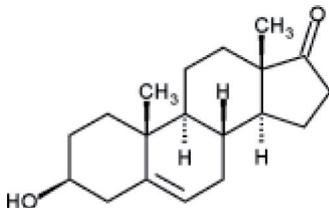


Fig. 1. Estructura química de la DHEA (dehidroepiandrosterona).

Otro estudio, realizado por investigadores del nacional Institute of Aging y publicado en el artículo “Three Physiological Measures Linked To Longevity in Men” (3) parece ser el primer descubrimiento que sugiere una relación entre los biomarcadores en animales sometidos a restricción calórica y la extensa longevidad de personas que aparentemente no limitan rigurosamente su ingesta calórica.

Para este estudio, los datos de 700 personas entre 19 y 95 años de edad que participaron en el Baltimore Longitudinal Study of Ageing (BLSA), fueron comparados con los de 60 monos rhesus de entre 5 y 25 años de edad. La información sobre la mortalidad y los biomarcadores de las personas fue recolectada durante un período de 25 años, mientras que la de los monos fue recolectada desde 1987, durante 5 años.

Para el análisis de estos datos, los datos de humanos fueron divididos en dos grupos o categorías según los niveles de los tres biomarcadores: temperatura corporal, niveles de insulina sérica y niveles de DHEAS. Los monos también fueron divididos en dos grupos: a uno se lo alimentó libremente (500-1000 Kcal por día), y al otro se le dio un 30% menos. Se llegó a la conclusión de que aquellas personas que tenían temperaturas más bajas, o menores niveles de insulina, o niveles de DHEAS más altos, tendían a vivir más.

Los monos bajo restricción calórica mostraron valores similares de estos biomarcadores, y tuvieron la mitad de índice de mortalidad que los monos que comieron libremente.

Otro estudio de 14 años fue completado en Nestlé Purina, con inicio en 1987 y liderado por el Dr Lawler (37). El equipo seleccionó 24 pares de labradores retriever de entre 6 y 8 semanas de vida, combinados en parejas según sexo y peso. A uno de cada pareja se le dio un 25% menos de calorías que al otro, que consumía las porciones indicadas por el envase de alimento balanceado. Se mostró que aquellos perros que ingirieron un 25% menos de calorías que el grupo control, vivieron aproximadamente dos años más que los controles y sufrieron menos enfermedades caninas, como por ejemplo, displasia de cadera con posterior osteoartritis. Consecuentemente, el riesgo de sufrir osteoartritis había disminuido en un 57% con respecto a los perros que comían normalmente. Y la media de expectativa de vida para los perros bajo RC había aumentado a 13 años (1,8 años más que la media de los labradores retriever).

## Biosphere 2:

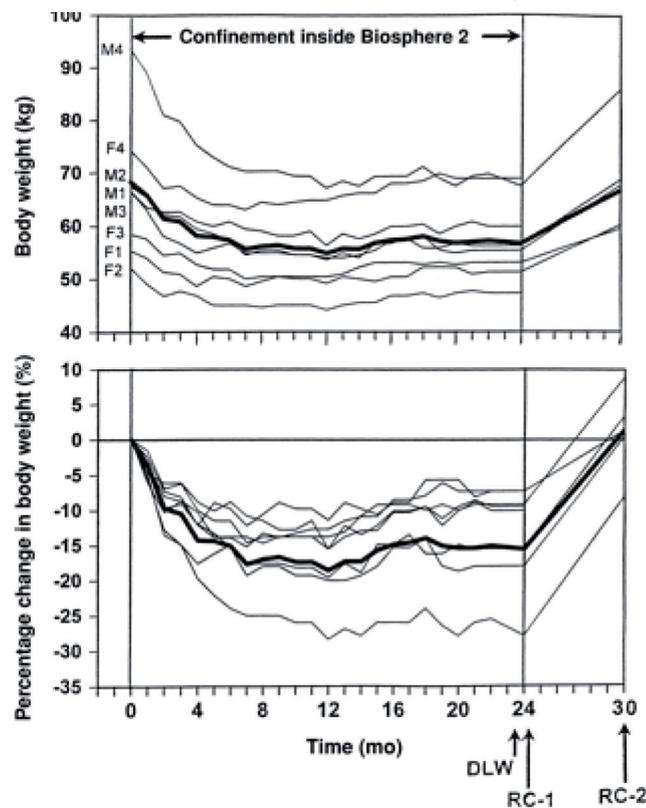
En 1991 se obtuvieron resultados interesantes en un experimento natural llamado Biosphere 2 (5), en el cual participaron 8 personas, entre ellas el Dr. Walford. Estas personas vivieron en aislamiento durante dos años en un ambiente cerrado de la biosfera con el fin de simular una colonia espacial para ver si un pequeño grupo de personas eran capaces de vivir en forma autosuficiente por un largo período de tiempo sin tener ningún contacto con el mundo.

Por errores de cálculo, el proyecto Biosphere 2 se convirtió en un perfecto experimento natural que permitió el estudio de los efectos de una prolongada RC sobre el metabolismo humano. Los participantes se vieron obligados a adaptarse a una dieta baja en calorías (1800 – 2200 Kcal/día/persona, de las cuales sólo un 10% provenían de las grasas), aunque completa en cuanto a nutrientes esenciales. La mayoría de los alimentos disponibles dentro de Biosphere 2 eran en su mayoría de origen vegetal (gran cantidad de vegetales amiláceos y de hojas verdes, y frutas), moderada cantidad de cereales, y pequeña cantidad de alimentos de origen animal. Un 80% de las calorías provenían de los carbohidratos, un 9% de grasas, y un 11% de proteínas. La dieta era rica en minerales, vitaminas y elementos traza. Los análisis demostraron que la ingesta de proteínas era suficiente (63g por día), y que la ingesta diaria de nutrientes esenciales también lo era, excepto la de vitamina D (por la limitada radiación ultravioleta), vitamina B12 y Calcio (por el bajo consumo de alimentos de origen animal). Para evitar deficiencias crónicas de estos micronutrientes, un suplemento vitamínico y mineral que aportaba el 50% de las recomendaciones diarias de todos los nutrientes esenciales, fue administrado a los participantes durante los 2 años que duró el experimento.

Los alimentos eran consumidos en 3 comidas diarias y distribuidos equitativamente sin tener en cuenta el sexo, edad ni tamaño corporal.

Para mantener Biosphere 2 y conseguir sus propios alimentos, los 8 participantes trabajaban por día equivalente a 3 ó 4 hs de trabajo en el campo, y, por problemas inesperados a causa de la insuficiente luz solar y plagas de insectos, la disponibilidad de alimentos fue restringida durante la mayoría de los dos años de encierro, y en forma más severa durante los primeros 6 meses, tiempo durante el cual su ingesta diaria fue de un promedio de 1800 Kcal, lo cual significó una importante pérdida de peso para los participantes. A partir de entonces, su ingesta calórica permaneció disminuida (1670 – 2600 Kcal/día/persona), y el peso al que habían llegado fue mantenido durante el resto de los dos años que duró el estudio. (5)

Al concluir el estudio y comparar los datos con los iniciales, se vio que había en los participantes una considerable pérdida de peso (18% en los hombres y 12% en las mujeres); había disminuido la presión sanguínea de 109/74 a 89/58 mmHg; el colesterol sérico total había disminuido de 191 + 11 a 123 + 9 mg/dl; los triglicéridos habían disminuido de 139 a 96 mg/dl en los hombres y aumentado de 78 a 114 mg/dl en las mujeres; la glucemia había disminuido de 92 a 74 mg/dl; y el recuento de leucocitos, de 6.7 a 4.7 x 10<sup>9</sup> células por litro (valores similares a los encontrados en ratas y monos) (4)



**Gráfico 4.** Cambios en el peso corporal absoluto y total de los 8 participantes (por sexo y número asignado) de Biosphere 2 durante los 2 años de confinamiento, y los 6 meses posteriores a la salida del mismo. DLW= agua doblemente marcada.  
Fuente: Weyer, C., R.L.Walford, I.T.Harper, M.Milner, T. MacCallum, P.A.Tataranni, and E.Ravussin. 2000. "Energy Metabolism After 2 Years of Energy Restriction: The Biosphere 2 Experiment." *American Journal Of Clinical Nutrition*. No.72, pp. 946-953.

El estudio en seres humanos es difícil, ya que la restricción calórica requiere de un estricto régimen de alimentación, tanto para mantener el número total de calorías bajo, como para también asegurarse de estar cubriendo con las necesidades recomendadas de nutrientes esenciales.

Más de 2000 personas actualmente forman parte de la Calorie Restriction Society (CRS), limitando su ingesta calórica con la esperanza de mejorar su salud y prolongar su expectativa de vida. Estos miembros, llamados "CRONies" (Calorie Restriction with Optimal Nutrition), llevan años de su adultez consumiendo una dieta restringida en calorías pero con una alta densidad de nutrientes.

En enero de 2006 un artículo fue publicado un artículo en el *Journal of the American College of Car-*

diology, donde el Dr. Luigi Fontana y su equipo en Washington University School of Medicine en St. Louis, estudiaron por ultrasonido el corazón de miembros del CRS, y demostraron que el corazón de aquellas personas bajo restricción calórica es más elástico que el de la gente que ingiere calorías según su requerimiento. En comparación a los sujetos controles de igual edad y sexo, el corazón de los CRONies era capaz de relajarse entre latidos en una forma similar a la de individuos más jóvenes.

Para el estudio, participaron 25 personas entre 41 y 65 años de edad que, voluntariamente, habían estado consumiendo una dieta baja en calorías por un promedio de 6 años (1400 a 2000 Kcal por día). Se comparó su funcionamiento cardíaco con el de 25 personas controles, equivalentes en edad y sexo, pero que consumían una dieta normal (2000 a 3000 Kcal por día).

Según este artículo, el envejecimiento normal causa un declive en el rendimiento cardíaco. Antes de bombear la sangre al resto del cuerpo, el ventrículo izquierdo se llena de sangre mediante un proceso que consta de dos fases: en la primera, el ventrículo izquierdo se llena en un 80% (en una persona sana), mediante un mecanismo pasivo; y la segunda fase es más activa, ya que la aurícula se contrae para completar el llenado del ventrículo. Al envejecer, cada vez menos sangre se acumula durante la fase pasiva (diástole), lo cual genera que la aurícula se vea obligada a realizar un mayor esfuerzo con el fin de completar el llenado ventricular.

Según sus autores, este declive en la función diastólica es un marcador primario del envejecimiento. En la mayoría de las personas este declive ocurre a lo largo del envejecimiento, pero en el estudio se encontró que las personas bajo RC mantenían la función diastólica de individuos 15 años menores que ellos.

En este mismo estudio, el equipo encontró que los marcadores de inflamación (también indicadores primarios del envejecimiento), se hallaban en niveles significativamente menores en los sujetos bajo RC, con respecto a los del grupo control. Sus niveles séricos de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ <sup>1</sup>) y proteína C-reactiva (CRP<sup>2</sup>) eran significativamente menores, al igual que los niveles de factor de crecimiento transformante beta (TGF $\beta$ <sup>3</sup>).

Los bajos niveles de TNF $\alpha$ , CRP y TGF $\beta$ , combinados con la evidencia de un corazón de apariencia joven en sujetos bajo RC, genera la hipótesis de que la inflamación puede jugar un rol clave en el proceso de envejecimiento.

Con este estudio quedó demostrado que las personas bajo RC, por el hecho de tener bajas probabilidades de morir de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o diabetes, tienen una mayor expectativa de vida que la gente promedio. (8)

En otro estudio realizado por el mismo equipo, se evaluaron los efectos de la restricción calórica sobre los factores de riesgo de aterosclerosis en miembros del CRS. En el mismo, participaron 18 individuos que habían estado bajo RC durante un promedio de 6 años, y 18 individuos sanos que consumían una dieta norteamericana tipo (controles).

El grupo de CRONies era más delgado que el grupo control (BMI de 19.6 contra 25.9, respectivamente); el porcentaje de masa grasa era de 8.7% contra 24%, respectivamente; y el colesterol sérico total, los niveles de LDL, TG, glucemia en ayunas, insulina en ayunas, CRP, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-AB<sup>2</sup>) y presión sanguínea, tenían valores significativamente menores que los del grupo control, mientras que los niveles de HDL eran más altos en los sujetos bajo RC.

## CALERIE:

Actualmente, un equipo compuesto por tres centros de investigación (Tufts University, Pennington Biomedical Research Center, y Washington University), lleva a cabo desde 2002 un experimento llamado CALERIE (Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Calorie Intake), coordinado por la Universidad de Duke y auspiciado por el National Institute of Aging.

La fase 1 del experimento consistió en tres estudios pilotos para determinar si era factible la investigación sobre los efectos de una prolongada RC en seres humanos que no habitaban en el establecimiento, y para obtener datos preliminares sobre respuestas adaptativas a la RC.

El estudio en el **Pennington Biomedical Research Center** (Baton Rouge, Los Angeles), fue llevado a cabo entre mayo de 2002 y agosto de 2004. En el mismo, participaron 48 personas con sobrepeso pero no obesas, con BMI entre 25 y 30; hombres entre 25 y 50 años de edad, y mujeres entre 25 y 45 años de edad. Los participantes fueron distribuidos en 4 grupos, teniendo en cuenta para la asignación a los mismos, dos factores: sexo y BMI. Durante 6 meses, cada uno de los grupos recibió:

G1) grupo control: dieta de mantenimiento

1. TNF $\alpha$ : citoquina que participa en el deterioro que acompaña enfermedades crónicas tales como cáncer. (6)

2. CRP: proteína producida por el hígado que en altos niveles se asocia con un alto riesgo de contraer enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial (7).

3. TGF $\beta$ : polipéptido multifuncional que ayuda a revertir la inflamación y activa a los fibroblastos para que produzcan colágeno. (8)

2. PDGF-AB: proteína de forma heterodimérica con papel crítico en la proliferación y desarrollo celular. (9)

G2) RC: 25% menos de calorías de las requeridas

G2) RC con ejercicio: 12.5% de RC con respecto al requerimiento, y un 12.5% de aumento en el gasto energético total mediante actividad física.

G4) muy baja ingesta de calorías: 890 Kcal por día, hasta llegar a una reducción de peso del 15%, luego de la cual se continuaría con una dieta de mantenimiento.

Luego de los 6 meses, el porcentaje de peso perdido fue: G1) 1%; G2) 10.4%; G3) 10%; G4) 13.9%. El porcentaje de masa grasa fue reducido considerablemente en los 3 grupos que recibieron menos calorías que lo requerido: G2) 24%; G3) 25%; G4) 32%. La masa magra disminuyó significativamente en comparación a los datos al inicio del estudio, en los grupos bajo RC: G2) 5%; G3) 3%; G4) 6%.

Tanto al tercer como al sexto mes, los niveles de insulina en ayunas habían disminuido significativamente en los grupos G2) y G3), mientras que en el grupo G4) disminuyó sólo al sexto mes.

No se observaron cambios significativos en las glucemias en ayunas ni en los niveles de DHEAS en ninguno de los 4 grupos.

Los participantes de los grupos G2) y G3), al sexto mes habían reducido su temperatura corporal, pero los del grupo G4) no manifestaron cambios en su temperatura corporal, en comparación con los del grupo control.

El gasto energético total (GET) disminuyó significativamente (con respecto al inicio del estudio) en los grupos G2), G3) y G4).

Al sexto mes, los niveles plasmáticos de T3 habían disminuido 8,9 ng/dl en el G2); 4.52 ng/dl en G3); y 23.2 ng/dl en el G4). Además, el daño al ADN se vio significativamente reducido en los 3 grupos bajo RC, con respecto a los datos iniciales.

Este estudio sugiere que dos biomarcadores de longevidad (niveles de insulina en ayunas y temperatura corporal), son disminuidos por la RC en humanos, y apoya la teoría de que la tasa metabólica es reducida por debajo de los niveles esperados según la masa reducida. (10)

En el estudio CALERIE en **Washington University**, de una duración de 12 meses, participaron 48 hombres y mujeres entre 50 y 60 años de edad, con sobrepeso pero sin obesidad, con el objetivo de ver los efectos de la RC en la composición corporal y en la grasa abdominal. Los participantes fueron asignados al azar a 3 grupos: al grupo "CR" (n=19) se le prescribió una dieta restringida en calorías en un 20%; al grupo "EX" (n=19) se le prescribió una dieta según los requerimientos, pero se les indicó ejercitar regularmente para crear un déficit calórico similar al del grupo "CR"; y al tercer grupo (n=10), "HL", no se le prescribió restricción calórica alguna ni ejercicio físico agregado, por lo cual sería utilizado como grupo control.

Tras los 12 meses de estudio, los grupos "CR" y "EX" habían reducido su peso y porcentaje de masa grasa considerablemente, no siendo así en los controles.

Se observó que el grupo "CR" no logró alcanzar la restricción calórica deseada por el equipo de investigación, sino que sólo las habían restringido en un promedio de 11.5%, con respecto a los requerimientos. Y el grupo "EX" realizó sólo un 59% del ejercicio indicado. De todos modos, el grupo "CR" logró reducir su peso en un 11%, y su masa grasa disminuyó en un 5% con respecto a la inicial; y el grupo "EX" perdió un promedio de 8,4% del peso corporal, y un 5% de masa grasa con respecto al inicio. El grupo "HL" (control) sólo había perdido un 1.7% del peso corporal, sin variaciones en el porcentaje de masa grasa. (11)

Como conclusión, la RC durante un año en personas continuando con sus actividades cotidianas, era factible, aún no habiendo sido alcanzados los niveles deseados de restricción calórica en los participantes. Además, se pudo re-afirmar que tanto la RC como el ejercicio físico eran efectivos en la reducción de peso y adiposidad.

En el estudio realizado por el equipo de CALERIE en **Tufts University**, participaron 34 personas de 20 a 42 años de edad, con sobrepeso pero sin obesidad, con BMI entre 25 y 29.9. Las mismas fueron distribuidas al azar en dos grupos, en los cuales se les redujo la ingesta calórica en un 30% con respecto a los requerimientos de energía. Al grupo "LG", se le asignó una dieta de una baja carga glucémica, compuesta por un 40% de hidratos de carbono (índice glucémico medio de 53, y carga glucémica de 45g cada 1000 Kcal.), 30% de proteínas, y 30% de grasas. Y al grupo "HG" se le prescribió una dieta de alta carga glucémica, compuesta por un 60% de hidratos de carbono (IG = 86, y carga glucémica de 116g/1000 Kcal), 20% de proteínas, y 20% de grasas.

Al cabo de 6 meses, el grupo "LG" había reducido su peso en un 10.4% con respecto al inicio; y el grupo "HG" lo redujo en un 9%. Al año, ambos grupos habían perdido un promedio del 8% del peso con respecto al inicio.

Se observó además, que las personas con sobrepeso que tenían mayor secreción de insulina como respuesta a la prueba de tolerancia oral a la glucosa, perdían más peso cuando consumían una dieta hipocalórica de baja carga glucémica, que cuando consumían hipocalórica de alta carga glucémica. Pero

no se vieron efectos diferenciales en aquellos individuos que tenían una secreción de insulina relativamente baja.

Para medir su ingesta durante el estudio se utilizó agua doblemente marcada. Los resultados mostraron que ambos grupos consumían más calorías de lo prescrito (al sexto mes, el grupo "HG" promediaba una restricción calórica del 16% con respecto a los requerimientos; y el grupo "LG" un 17%): A pesar de que los participantes consumieron calorías adicionales, el grado de no adherencia a la dieta no era significativamente diferente entre los grupos de estudio, por lo que los resultados conservaron validez. (12)

La primera fase del CALERIE no resultó muy alentadora en cuanto a la factibilidad de estudios con seres humanos desarrollando sus actividades cotidianas, ya que en la mayoría de los casos se consumieron más calorías de las asignadas. Además, los participantes tenían inicialmente sobrepeso, y sus BMI se encontraban en las zonas más elevadas del rango de "sobrepeso normal a moderado" al final del estudio. Por lo tanto, la información provista por estos estudios, parecería ser más relevante para estudios sobre el sobrepeso que para los de restricción calórica. Pero a pesar de todo, se emprenderá la segunda fase del CALERIE, la cual será completada para el año 2011, con aproximadamente 350 participantes sanos de 25 a 45 años de edad, con BMI entre 22 y 28, que serán sometidos a una RC del 25% de sus requerimientos durante dos años. Los equipos de investigación serán los mismos que realizaron la primera fase del CALERIE.

## Mecanismos

### **Hipótesis del Estrés oxidativo y daño mitocondrial:**

La relación entre el oxígeno consumido y el envejecimiento es muy probable que se deba a las especies altamente reactivas de oxígeno.

Los radicales libres son átomos o moléculas con uno o más electrones sin neutralizar, por lo tanto tienen una tendencia a ceder o captar electrones transformándose en moléculas altamente reactivas. Los radicales libres dirigen su poder mutagénico a los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, causando lesiones en membranas, ADN y proteínas que, en la mayoría de los casos, son reparadas mediante un complejo proceso celular. En el caso de los ácidos nucleicos, cuando el sistema de reparación falla, se producen mutaciones que pueden generar células tumorales. Cuando los radicales libres atacan al ADN, ocasionan modificaciones de las bases purinas (adenina-A, guanina-G) y pirimidinas (citosina-C, timina-T), y también rompen o entrecruzan las cadenas del ADN. El ataque por especies reactivas de oxígeno (EROs) es la mayor fuente de lesiones espontáneas del ADN y se generan por reducción ineficiente en la mitocondria durante la respiración celular.

Las mitocondrias convierten glucosa y oxígeno en enlaces de alta energía que son almacenados en el ATP, y posteriormente utilizados por las células para su metabolismo mediante la glicólisis, el ciclo del ácido cítrico y la fosforilación oxidativa. Es en este proceso donde se producen los radicales libres. Además, oxidantes ambientales como agentes químicos cancerígenos y radiación ultravioleta e ionizante pueden lesionar los ácidos nucleicos. Las EROs incluyen el ion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el radical hidroxilo (OH), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y O<sub>2</sub> aislado. Los radicales hidroxilo son originados principalmente durante la reducción química y enzimática de moléculas de oxígeno en la célula. Se calcula que se producen 104 modificaciones de bases nucleotídicas por célula al día, por efecto de las EROs. Es factible que una fracción de estos daños no pueda ser reparada y que la acumulación contribuya a la pérdida de las funciones fisiológicas relacionadas con la edad.

Durante el envejecimiento, la fosforilación oxidativa sufre un desacoplamiento por disfunción de enzimas respiratorias, generando así una mayor concentración de radicales libres.

En las mitocondrias, este daño se evidencia por la peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas y acumulación de mutaciones en el ADN mitocondrial. Este último es particularmente susceptible al daño oxidativo provocado por los radicales libres, ya que se encuentra en la membrana interna de la mitocondria (zona cercana a donde se realiza la respiración celular y donde se generan las sustancias reactivas de oxígeno). Además, el ADNm no está cubierto por histonas (mecanismo de defensa), como en el caso del ADN nuclear. El daño al ADNm, por lo tanto, es mucho mayor y se caracteriza por mutaciones puntuales, modificaciones y deleciones, y no se repara o diluye con cada división celular, sino que se mantiene, afectando el proceso de respiración celular.

Al no poder ser reparados, se acumulan, contribuyendo a la pérdida de las funciones fisiológicas relacionadas con la edad. Esto permite asociar al daño mitocondrial con múltiples signos de envejecimiento como pérdida de la memoria, visión, audición y fuerza, aterosclerosis, artritis, distrofia muscular, cataratas, disfunción pulmonar, Parkinson, Alzheimer, declinación del sistema inmune e incluso cáncer.

La restricción calórica disminuye la tasa metabólica de energía, lo cual disminuye la temperatura cor-

poral, indicando una reducción en el consumo de oxígeno. El estado de hipometabolismo en animales bajo restricción calórica se reflejó en una disminución de aproximadamente un 50% en la concentración plasmática de triiodotironina (T3).

Dos estudios (13)(14) demostraron que la tasa metabólica se encontraba disminuida en ratas y ratones luego de una prolongada restricción calórica, y la composición corporal y el peso de sus órganos diferían notablemente de los controles. Las ratas bajo RC generalmente tuvieron un 70% menos de grasa corporal que los controles, y órganos como corazón, hígado, riñones, próstata y bazo, y masa muscular esquelética, proporcionalmente menores en tamaño y peso. A la vez, el peso del cerebro y testículos fueron similares a los de los controles. La RC además redujo en gran escala el peso y número de células en el tejido linfóide.

Una parte de este declive se debe al consumo reducido de energía y la consecuente disminución del efecto térmico de los alimentos, y, por otra parte, al reducido tamaño de la masa metabólicamente activa.

### Hipótesis sobre Genes:

#### Sir2:

En 2002 el Dr. Leonard Guarente, investigador del Instituto de Tecnología de Massachusetts ([MIT](#)), en Cambridge (Massachusetts), descubrió que la restricción calórica activa un gen regulador de información silenciado, llamado SIR2, con aparente habilidad de hacer más lento el proceso de envejecimiento, ya que incrementa la respiración, y no porque se reduzca la cantidad de radicales libres en el organismo.

Este gen codifica para una proteína llamada Sir2, que para su actividad requiere del NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), y este acoplamiento se produce durante la restricción calórica. Bajo condiciones normales, una coenzima asociada al NAD, llamada NADH, bloquea la actividad de Sir2 mediante el bloqueo de la acción del NAD. Durante la restricción calórica, los niveles de NADH se reducen en las células, y es ésta la reducción que permite al NAD activar más eficazmente a Sir2, postergando así el proceso del envejecimiento (Fig. 2).

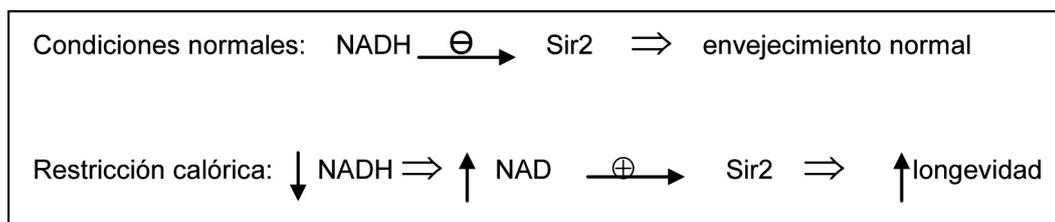


Fig. 2. Regulación de la proteína Sir 2 en condiciones normales y durante la restricción calórica.

En vez de conseguir un metabolismo más lento que lleva a un ritmo de respiración también más lento, la RC en las células de la levadura supone una respiración más rápida, y ésta podría ser la responsable del incremento de enzimas antioxidantes que aparece en estos animales bajo RC. Cuando una célula de levadura metaboliza alimento, el proceso puede llevar a la respiración o a la fermentación (ambos aportan energía a la célula). Se vio que cuando la disponibilidad de alimento es abundante, estas células optan por la fermentación; mientras que cuando escasea, optan por la respiración. De esta manera, el ritmo de respiración elevado activa la coenzima NAD, que a su vez activa a Sir2. (15)

En un estudio, Guarente y sus colaboradores crearon una mosca con sobreexpresión de una proteína Sir 2, y descubrieron que éstas podían vivir hasta un 60% más que las moscas normales.

En nematodos, el homólogo de Sir2 (sir-2.1), extiende la vida de estos organismos, regulando negativamente una vía de transducción de señales que involucra hormonas parecidas a la insulina. Y en células mamíferas la sobreexpresión del homólogo de Sir2p (SIRT1), otorga a estas células resistencia al daño inducido por apoptosis o muerte celular programada.

#### PHA-4:

Otro gen explicaría porqué la RC resulta en una mayor longevidad.

Inicialmente, se creía que en el caso del gusano *Caenorhabditis elegans*, el proceso estaba mediado por mecanismos de señalización insulínica, pero científicos del Salk Institute for Biological Studies (EUA), descubrieron que no es así, sino que se debe a que en gusano hay una proteína llamada "DAF-16" que regula la expresión de genes asociados a la longevidad.

Los investigadores identificaron además una proteína correguladora llamada "SMK-1", y experimentaron con ésta y con DAF-16 para comprobar si ambas eran necesarias para que la restricción calórica condujera a una mayor longevidad. Resultó que DAF-16 no era necesaria y que SMK-1 era imprescindible.

Al desactivar distintos genes individualmente en gusanos *C. elegans*, se descubrió que al desactivar el gen que codifica para una proteína llamada "PHA-4", se redujo la longevidad en animales, mientras que su sobreexpresión la incrementó.

Al experimentar con gusanos bajo RC, se vio que al eliminar los genes PHA-4, estos animales no incrementaban su longevidad, pero sí lo hacían si el gen se encontraba sobreexpresado. En ellos, se encontró que había aumentado la abundancia de superóxido dismutasas mitocondriales (enzimas con un importante rol protector sobre las células bajo el daño oxidativo, causante del envejecimiento), mientras que aquellos a los que se les había eliminado el gen, habían disminuido la expresión de los genes para estas enzimas.

Según doctores del The Salk Institute for Biological Studies, tales como el Dr. Panowski y la Dra. Wolf (39), el hombre tiene tres genes muy similares al PHA-4 del gusano, todos pertenecientes a una familia de genes llamada "Foxa", que desempeñan un papel importante en el desarrollo y posterior regulación del glucagón.

Resulta evidente que hay factores genéticos involucrados en el proceso de envejecimiento, y que hay una relación con la restricción calórica.

### **Hipótesis de la alteración del eje del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1):**

Está comprobado que la RC influye en el eje del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), ya que la RC disminuye tanto la secreción de hormona de crecimiento, como también las concentraciones plasmáticas de la misma en ratas jóvenes.

En un artículo publicado en 1999 (17), Sonntag, director del equipo de investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Wake Forest (EUA), sugiere que estas alteraciones en el eje pueden ser desencadenantes del aumento de la expectativa de vida y del retraso del envejecimiento en ratas y ratones bajo RC. Explica que durante la RC son evidentes los cambios adaptativos que sufre el sistema endócrino por mantener los niveles de glucosa en sangre. Estas alteraciones incluyen una disminución en la secreción de hormona de crecimiento y un declive en los niveles plasmáticos de IGF-1. Numerosos estudios indican que tanto la IGF-1 como la hormona de crecimiento disminuyen a lo largo del envejecimiento, y se observó que administrando estas hormonas a animales alimentados ad libitum, se logra demorar el deterioro de las funciones de los tejidos, sugiriendo que la ausencia de las mismas contribuiría al normal envejecimiento. Los mecanismos endócrinos compensatorios inducidos por la RC en animales estudiados, disminuirían la estimulación a la replicación celular, resultando en una disminución en las patologías degenerativas y un aumento de la expectativa de vida.

En un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Southern Illinois (EUA), se utilizaron ratones normales y ratones deficientes en receptores para la hormona de crecimiento (GHRKO), para ver si esta hormona y la insulina se relacionaban con la prolongación de la expectativa de vida provocada por la RC.

Los ratones GHRKO (GH receptor\_GH-binding protein knockout), no tienen receptores para hormona de crecimiento (GH), son resistentes a la GH, tienen altamente disminuidos los niveles circulantes de IGF-1 e insulina, y tienen una expectativa mayor en comparación a los ratones normales.

A cada grupo se lo dividió en dos. A un grupo se lo alimentó ad libitum (AL), y al otro se le redujo la ingesta de calorías en un 30%, comenzando a los 2 meses de edad.

En los ratones normales, la RC produjo el incremento esperado en la máxima, el promedio y la media de expectativa de vida, con respecto a los controles. En los ratones GHRKO, la RC sólo afectó la máxima de expectativa de vida. Pero la media de expectativa de vida de los ratones normales bajo RC era un 25% mayor que la de los normales alimentados ad libitum, mientras que la diferencia entre los GHRKO-AL y los GHRKO-RC fue casi nula.

Paralelamente y durante un año, se estudió el efecto de una RC del 30% en ratones GHRKO y ratones normales. En los ratones normales, la sensibilidad a la insulina aumentó significativamente, pero no aumentó en los ratones GHRKO.

Evidentemente, en ausencia del receptor para la hormona de crecimiento, la RC no surte efecto en la longevidad de los ratones. El fracaso de la RC por aumentar la expectativa de vida en ratones GHRKO se asocia con su imposibilidad de aumentar la sensibilidad a la insulina en estos animales.

### **Hipótesis de la alteración del sistema glucosa-insulina:**

La RC causa un descenso en la glucemia e insulinemia, y de acuerdo a los descubrimientos de Parr (41), sobre el hecho de que la hiperglucemia e hiperinsulinemia a largo plazo tienen efectos degenerativos similares a los del envejecimiento, podría suponerse que el efecto de la RC sobre el aumento de la expectativa de vida se deba a la estable reducción de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. (18)

**Hipótesis de la hormesis:**

La hormesis es un beneficio resultante de una respuesta de un organismo a un leve factor estresante. Algunos autores clasifican a la RC como un tipo de hormesis.

Se postula que la exposición a un bajo nivel de estrés genera resistencia ante otros posibles factores estresantes como calor, una cirugía, tóxicos, agentes inflamatorios, etc. (19)

La característica principal de la hormesis es que puede ser activada mediante un estímulo, pero sin provocar efectos lineales. Un efecto lineal ocurriría si ante un estímulo moderado se lograra un efecto moderado. Y si al ser aplicado al máximo, causara máximos efectos. Pero la hormesis es una estimulación en forma de "U". Un estímulo leve causa gran estimulación; un estímulo moderado causa un efecto opuesto (inhibición), y un estímulo elevado causa el mismo efecto que el de un estímulo leve.

El hecho de que las ratas sometidas a RC muestren una elevación en el pico vespertino de concentraciones plasmáticas de corticosterona libre, indica que esta hormona podría ser el factor estresante crónico.

El sustento para esta teoría se basa principalmente en la evidencia de que la RC promueve la estabilidad del genoma al aumentar la capacidad de reparación del ADN, específicamente la reparación por escisión de bases. La RC revierte completamente el declive de esa capacidad causado por el envejecimiento, y es acompañada de una inversión en el declive de la  $\beta$ -ADN polimerasa, también asociado con la edad.

Además, la RC revertió en las ratas el declive de las betapolimerasas, los niveles de ARNm y la actividad enzimática, lo cual aumentaría la protección contra la exposición a agentes carcinógenos, ya que se observó que la frecuencia de mutaciones fueron significativamente menores en los animales bajo RC expuestos a dimetilsulfato ó 2-nitropropane. (20)

**Hipótesis de la hibernación:**

Algunos animales viven en hábitats en los que la disponibilidad de alimentos varía. Cuando éste escasea, los animales no se reproducen (está comprobado que los animales bajo RC estudiados tienen muy baja fertilidad), sino que se esfuerzan por sobrevivir hasta nueva disponibilidad de alimento, momento en el cual se reproducirán. Bajo estas circunstancias, la expectativa de vida puede aumentarse, al igual que con la RC.

En el experimento Biosphere 2 los participantes vivían en un ambiente cerrado que tuvo un descenso de oxígeno que de un 21% bajó a un 14%, induciendo en los participantes síntomas de hipoxia, pero con casi nula compensación por aumento de glóbulos rojos.

La combinación de la hipoxia con la RC se reflejó en los participantes como un fenómeno de adaptación en el cual se expresó la capacidad de hibernación del ser humano, en el cual podría estar involucrado el sistema neuroendócrino. (22)

Con respecto a la teoría del sistema glucosa-insulina, está comprobado en un estudio del Dr. Parr, publicado en el artículo "Insulin Exposure Controls the Rate of Mammalian Aging" (41), que la hiperglucemia e hiperinsulinemia tienen efectos degenerativos similares al envejecimiento, pero no está demostrado que la disminución de la misma sea la clave del efecto anti-envejecimiento de la RC.

La teoría sobre la expresión de genes no está totalmente probada en humanos.

Y en cuanto a la teoría de los radicales libres, a pesar de que está demostrado que la RC disminuye la acumulación de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos dañados (la acumulación de estos compuestos es una característica del envejecimiento), no hay suficiente evidencia para afirmar que este daño sea la causa primaria del envejecimiento. Por lo tanto, hasta no tener pruebas de que el estrés oxidativo es la clave del envejecimiento, esta teoría no tiene mayor sustento.

Con respecto a la teoría del IGF-1, se pudo comprobar en el estudio de los ratones GHRKO que la RC resulta en una disminución en el eje del IGF-1. Esta hipótesis podría ser la correcta, aunque no está probado en humanos.

La teoría con mayor fundamento parecería ser la de la hormesis. Teniendo en cuenta al envejecimiento desde el punto de vista del deterioro, éste es el resultado del daño orgánico provocado por factores intrínsecos (metabolismo oxidativo y glicosilación) y extrínsecos (contaminación ambiental, alimentación, etc). En otras palabras, el envejecimiento resultaría del daño que no pudo ser corregido mediante los mecanismos reparadores y protectores del organismo. La RC, entonces, tendría un efecto hormético maximizando el mecanismo protector y posiblemente también el reparador.

Una característica de la hormesis es que puede ser activada mediante un estímulo específico, aunque no en forma proporcional, sino en forma de campana. Un estímulo leve causa una fuerte estimulación; un estímulo moderado causa el efecto contrario; y un estímulo fuerte causa el mismo grado de estimulación que aquel del estímulo suave. Esto ayuda a explicar porqué a veces un agente estimula y otras veces inhibe, dependiendo de la dosis. En el caso de la RC, hay tanto una inhibición del crecimiento (de células cancerosas) como también una estimulación del crecimiento (de células sanas).

Rattan, en el artículo "Aging Intervention, Prevention, and Therapy Through Hormesis" (42) describe cómo en moscas, levaduras y nematodos manipulados genéticamente para aumentar su resistencia a factores estresantes agudos, que así también puede retardarse el proceso de envejecimiento, evidenciado por una significativa extensión de la expectativa de vida de estos organismos.

Por todo esto, hay suficiente evidencia para suponer que la RC tiene un efecto hormético, manifestado por un aumento en la resistencia ante factores estresantes agudos y además por el retardo del envejecimiento.

## Evidencia epidemiológica

Hay evidencia epidemiológica suficiente para demostrar que la restricción calórica tiene el efecto sobre el envejecimiento en seres humanos. Esto puede observarse en poblaciones longevas como las de Okinawa (Japón), Vilcabamba (en los Andes de Ecuador), el territorio de los Hunzas (en el alto valle del Himalaya, en el nordeste de Paquistán), y el Cáucaso (comprendido por las Repúblicas de Georgia, Azerbaijón y Armenia).

### Okinawa / Japón

En septiembre de 2006, según el Ministerio de Salud de Japón, había en Japón 28.395 ciudadanos de más de 100 años (en 2005 había 25.554).

El número de centenarios comenzó a aumentar en 1971 y se aceleró a partir de 1996, cuando se documentaron 7.373 personas con tres cifras de edad.

En un estudio demográfico realizado en 2003 se identificó en Okinawa un total de 1,27 millones de habitantes, de los cuales aproximadamente 560 (ó 42 por cada 100.000 hab.) eran centenarios, siendo el 86% de ellos mujeres. El rango de edad era de 100 a 111 años, con un promedio de 101,6 años. De los 560 centenarios, 35 (8,2%) tenían más de 105 años, y uno (0,2%) tenía más de 110. Esta es la más alta prevalencia de centenaria documentada con una fuente confiable.

Okinawa tiene la expectativa de vida más larga en Japón, y probablemente en todo el mundo, con 86,01 años para las mujeres y 77,64 para los hombres (Japan Ministry of Health, 2000), y la expectativa de vida a edades mayores, en comparación con la de todo el mundo, también es considerablemente mayor en los okinawenses: a los 65 años, la expectativa de vida es de 24,1 años para las mujeres y 18,5 para los hombres (Japan Ministry of Health, Labor and Welfare, 2005). En Japón y para el mismo grupo etario, la expectativa para las mujeres es de 22,4 años y 17,6 para los hombres; y de 19,3 y 16,2 años respectivamente, para los estadounidenses de 65 años (U.S. Centers for Disease Control and Prevention 2003).

La Prefectura (Estado) de Okinawa está compuesta por 160 islas, que comprenden tan sólo un 0.6% del total de tierra de Japón. Este país tiene la mayor expectativa de vida del mundo, y Okinawa es el estado de Japón con mayor concentración de longevos. Se dice que el clima templado, la dieta balanceada y el lento ritmo de vida de los okinawenses, contribuyen a este hecho. Pero hay evidencia epidemiológica para afirmar que se debe principalmente a la dieta baja en calorías consumida por sus habitantes.

Durante aproximadamente la mitad de la vida adulta, los okinawenses llevaron un ejemplo de dieta reducida en calorías.

Una frase común entre los centenarios okinawenses es "*hara hachi bu*", lo cual significa "comer hasta una saciedad de 80%".

Los okinawenses llevan una dieta de baja densidad calórica pero de alta densidad de nutrientes, lo cual significa que tienen un mayor volumen, mayor cantidad de nutrientes, y menos calorías, por gramo.

Su dieta es rica en vegetales, pescado y frutas (alimentos ricos en antioxidantes) y poca o nula grasa saturada de origen animal. Como fuentes principales de proteína consumen soja, alimentos de mar (ricos en ácidos grasos omega 3 y legumbres).

En un estudio llamado Honolulu Heart Program (HHP), se evaluaron 1915 japoneses viviendo en Hawaii, no fumadores, entre 45 y 68 años de edad al comienzo del estudio. El mismo duró 36 años, y al cabo de los mismos se dividió los datos de los participantes según la ingesta calórica diaria. Se observó que en el segundo quintil (participantes con un consumo promedio de 1882 Kcal) había una tendencia a una menor mortalidad, sugiriendo que al haber consumido un 15% menos de calorías que el grupo promedio (tercer quintil), tenían un significativamente menor riesgo de mortalidad. (23)

Con respecto a Okinawa, el primer estudio epidemiológico sobre restricción calórica en sus habitantes, fue realizado en 1967, donde se demostró que los escolares okinawenses consumían sólo un 62% de calorías que el resto de los escolares de Japón. (24)

En 1978, se confirmó en la población adulta de Okinawa que participó de la Encuesta Nacional de

Nutrición de Japón, una baja ingesta calórica (83% del promedio de los japoneses). Además, se observó que la tasa de mortalidad por enfermedad coronaria, cáncer y accidente cerebrovascular, era de sólo un 60-70% de la tasa promedio de Japón, y la tasa general de mortalidad para la edad de 60 años era sólo de la mitad del promedio japonés. (25)

En 1997 se publicó un estudio sobre la dieta y el estado de salud de los septuagenarios (individuos de más de 70 años de edad) y centenarios de Okinawa, que aparentemente seguían una dieta restringida en calorías.

Si la RC tuviese que ver con la longevidad de los okinawenses, entonces en estos individuos debería haber evidencia en los biomarcadores, del retraso del envejecimiento fisiológico relacionado con la RC. De hecho, se mostró que septuagenarios okinawenses que habían estado por lo menos durante la mitad de la vida bajo RC, tenían mayores niveles de DHEA en comparación a norteamericanos equivalentes en edad, que habían estado bajo una dieta normal.

Estudios del Dr. Willcox publicados en el artículo "Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans?" (27), demuestran que entre 1949 y hasta fines de los sesenta, la población actual septuagenaria de Okinawa tenía un déficit de ingesta energética. Consumían un 11% menos de calorías (aproximadamente 1785 Kcal) que lo recomendado para mantener el peso, de acuerdo a la ecuación de Harris-Benedict.

Los okinawenses no practican la RC conscientemente, sino que desarrollaron sus hábitos culturales para maximizar las propiedades nutricionales de los animales mientras minimizaban la densidad calórica.

El BMI de los okinawenses adultos permaneció estable en 21 kg/m<sup>2</sup>, con peso máximo alcanzado en la adultez temprana, y permaneciendo estable hasta la ancianidad. Estos datos dietarios y antropométricos son típicos de una adaptación a un déficit de energía a largo plazo.

Al haber habido en los okinawenses un incremento en la supervivencia, era de esperar que hubiera un aumento en la curva de expectativa de vida con respecto a otras poblaciones, con un aumento tanto en el promedio como en la máxima de la misma. Y de hecho, las curvas de la población okinawense de 1995 mostraron un mayor promedio y máxima de expectativa de vida con respecto a las curvas de Estados Unidos y Japón. El promedio de expectativa de vida para Okinawa en 1995 era de 83,8 años, con una máxima de 104,9 años. Para Japón, el promedio era de 82,3 y una máxima de 101,1; y para Estados Unidos, el promedio era de 78,9 y la máxima era de 101,3.

Además, en comparación con japoneses y americanos de edades equivalentes, los adultos mayores okinawenses tenían una extremadamente menor mortalidad a causa de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, especialmente las cardiovasculares. (25)

### **El territorio de los Hunzas**

Hunza se localiza en un valle a 2438 metros de altura, rodeado de altos picos montañosos del Karakoram (Himalaya), en el nordeste de Paquistán.

La alimentación de los Hunzas está principalmente constituida por centeno, trigo, legumbres, damascos, frutillas, y hortalizas tales como lechuga, cebolla, zanahoria y repollo. Se las come crudas o cocidas a fuego muy lento y durante corto tiempo. El consumo de carne es de una vez por semana.

La ausencia de pastos de la zona hace casi imposible la ganadería, y las pocas reses disponibles son habitualmente sacrificadas durante el invierno.

Para reemplazar la grasa animal, consumen aceite de semilla de damasco, rico en ácidos grasos poliinsaturados y de alto contenido de hierro y cobre.

El Dr. McCarrison, nutricionista de la Universidad de Oxford, observó hace unas décadas a la población durante 7 años, y no encontró ningún caso de HTA, ni cáncer, ni reumatismo, ni tuberculosis, ni gripe, ni apendicitis, ni DM ni ninguna enfermedad del aparato digestivo.

Enfermedades como caries y algunas digestivas recién están apareciendo actualmente por la llegada a este territorio, de alimentos refinados, enlatados, dulces, sal y azúcar.

La leche y la manteca, aunque en bajas cantidades, provienen de cabras, ovejas y yaks (especie de bóvido del Himalaya).

Los centenarios Hunzas tienen buen tono muscular debido al ejercicio físico, ya que a diario se ven obligados a atravesar cerros a pie durante sus tareas cotidianas.

En una encuesta realizada a 55 varones y mujeres longevos de Hunza, el nutricionista paquistaní Dr. Magsood Ali, encontró que su dieta casi vegetariana era de un valor energético de sólo 1923 Kcal diarias, con 354g de hidratos de carbono, 50g de proteína y 36g de grasa.

De todos modos, los centenarios de esta región no tienen documentación alguna para comprobar su edad. La poca evidencia data únicamente de los cuestionarios orales a los supuestos centenarios y sus familiares.

### **El Cáucaso**

El Cáucaso es la región montañosa que se encuentra entre los mares Caspio y Negro. Comprende las repúblicas de Georgia, Armenia y Azerbaijón. La relación de centenarios en la región se estimó en 63 por cada 100.000 habitantes.

Según la FAO (1997) el consumo diario de calorías promedio en Azerbaijón es de 2236 Kcal. (29)

La dieta es a base de leche, matzoni (leche agria parecida al kéfir), queso bajo en grasa, carne (de vaca, de pollo, y en invierno de cerdo); hortalizas tales como cebolla, tomate, pepino, habas y repollo; y frutas, especialmente uvas.

La fuente principal de hidratos de carbono es la abista, un tipo de pan consumido en sus 3 comidas diarias hecho con maíz cocido en agua y machacado, sin sal.

Es abundante el consumo de salsas picantes condimentadas con pimienta roja, pimienta negra, ajo y jugo de granada.

Otra característica es el consumo de té endulzado con miel producida en la zona, ya que el azúcar no figura en su dieta.

El agua utilizada para cocinar y beber proviene de manantiales.

Se observó además que muchos centenarios consumen diariamente una medida de vodka ó algunos vasos de vino casero proveniente de sus viñas.

El Dr. Leaf, jefe del Servicio de Medicina del Hospital General de Massachussets, tuvo la oportunidad de visitar el Cáucaso, y comprobó que las personas longevas de la región consumían no más de 1800 Kcal diarias, siendo el 70% de las mismas de origen vegetal. El promedio diario de proteínas se estimó en 70 a 90g, en su mayoría proveniente de productos lácteos, y la ingesta diaria de grasa ronda los 50g.

El Dr. Leaf pudo apreciar además, que aún al final de su vejez, estos centenarios se ven mucho más jóvenes de lo que son: conservan sus propios dientes, tienen cabello abundante, buena vista, postura erguida, y nunca han conocido una enfermedad. Tampoco se jubilan, sino que continúan con sus tareas diarias hasta los últimos días.

### **Vilcabamba**

Vilcabamba es un pueblo sobre los Andes, al sur de Ecuador, a 1600m sobre el nivel del mar.

Su dieta consta de maíz, maní, yuca, banana, papa, batata, mandioca, habas, caña de azúcar, trigo, calabaza, cítricos y algunos peces de río.

Beben café, pero endulzado con panela (azúcar no centrifugado), y aún los más longevos beben 2 a 4 medidas de rum diarias, y fuman entre 40 y 60 cigarrillos por día.

Cuando el Dr. Leaf visitó Vilcabamba en 1971, observó que en 1971 fueron censados 9 centenarios en el pueblo de 819 habitantes. En 1976, el centenario de mayor edad documentado tenía 138 años.

En los años '90 el Dr. Guillermo Vela, médico ecuatoriano, estudió el pueblo y determinó que el consumo diario de calorías de los ancianos constaba de unas 1200 Kcal, compuestos por 200 a 260g de hidratos de carbono, 35 a 38g de proteína, y 12 a 19g de grasa. Las proteínas y las grasas eran en su mayor parte de origen vegetal, pues sólo comían aproximadamente 30g de carne por semana.

Como conclusiones en relación a la dieta y actividad física de estas culturas de población longeva, situadas a gran altitud, se puede observar mediante los estudios realizados que estas poblaciones tienen en común una dieta frugal, semi-vegetariana, pero sobre todo baja en calorías. De la tierra se extrae la mayor parte de los alimentos, y no se les realiza demasiados procesos de refinado. Es baja en grasas y sal, y las proteínas son principalmente de origen vegetal.

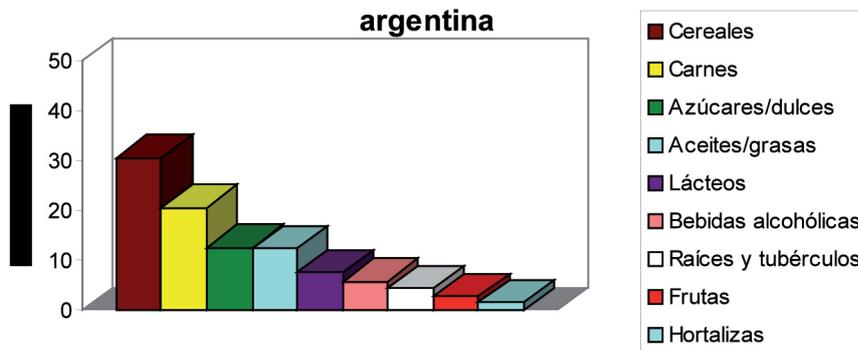
Sin dudas, la práctica cotidiana de ejercicio físico es un factor que contribuye en gran medida a la salud y buen estado físico de estas poblaciones. Se pudo observar que la actividad agrícola de forma tradicional y las tareas del hogar, son realizadas desde la infancia hasta la vejez, suponiendo un duro y significativo esfuerzo. Hay que destacar que estas actividades, al ser llevadas a cabo en un terreno montañoso, suponen un ejercicio físico extra, conllevando un alto grado de ejercicio cardiovascular y un gran fortalecimiento a nivel muscular.

Los habitantes locales suelen atribuir la extensa longevidad a factores tales como el clima, la altura, el agua de manantial e incluso a componentes específicos de su dieta (tales como el té verde o el yogur casero o la soja). De todos modos, no hay pruebas científicas que permitan considerar a alguno de estos factores como desencadenante de la extensa longevidad de estas culturas.

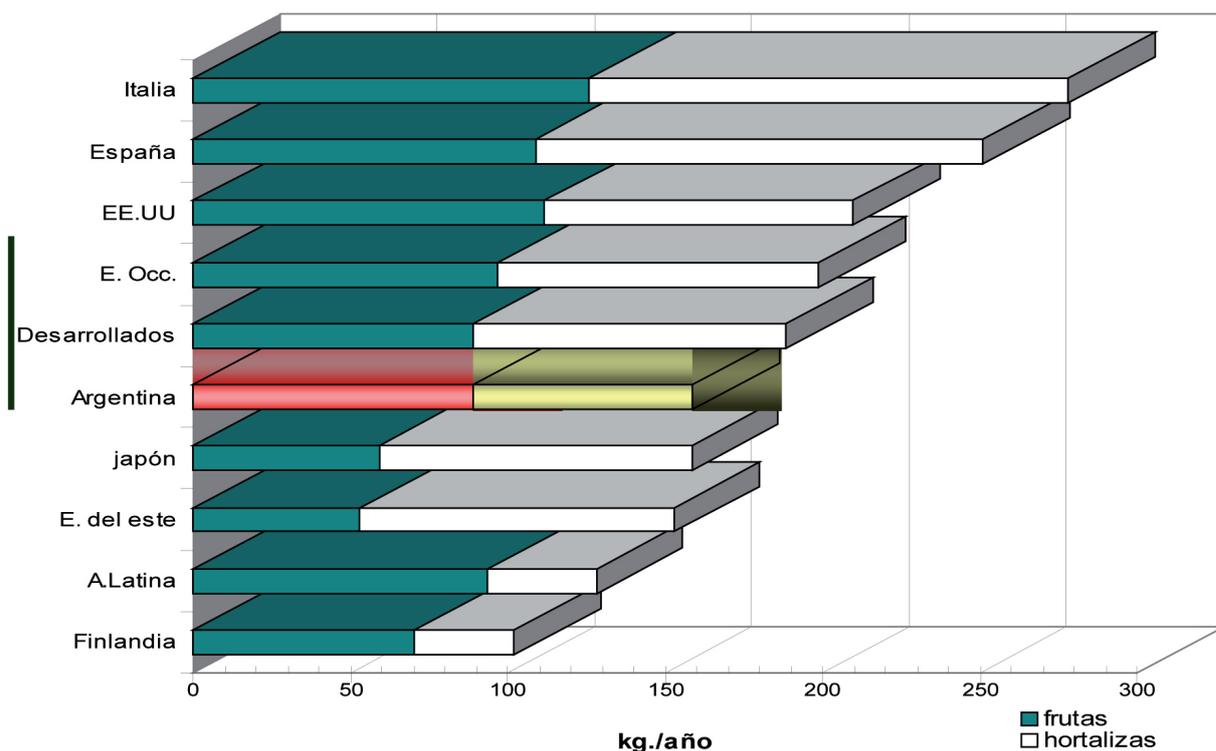
## Situación en la Argentina

En un estudio de caso realizado a fines de 1997 y publicado en un trabajo sobre políticas alimentarias del XIII Congreso Argentino de Nutrición (43), se puede ver que la población argentina consume una media diaria de 3258 Kcal per cápita, con 109 g de proteína diaria y 110 g de grasa, de las cuales un 33% corresponden a grasas saturadas.

**Gráfico 5. Estructura calórica de la dieta media argentina**



**Gráfico 6. Disponibilidad de hortalizas y frutas (61-92)**



Fuente: Lic. Sergio C. Scacchia y grupo de trabajo. "Lineamientos para el diseño de una Política Alimentaria en el Inicio del 3º Milenio". Conclusiones del grupo de trabajo sobre políticas alimentarias del XIII Congreso Argentino de Nutrición - Gráfica Sur Editora Nov. 1999.

Se puede ver en el gráfico 5 que las calorías que conforman la dieta argentina pertenecen en su mayoría a los cereales, y en segundo lugar a las carnes. Y en el gráfico 6 se puede observar que el consumo de frutas y hortalizas de los argentinos es significativamente menor que el de los europeos occidentales y norteamericanos.

En comparación con las poblaciones longevas anteriormente citadas, podría suponerse que para lograr una mayor longevidad de la población argentina habría que reducir el consumo de carnes y el de grasas

saturadas, y reemplazarlas por mayor cantidad de frutas y hortalizas, que en la Argentina componen menos del 5% de las calorías totales diarias per cápita. Esto disminuiría significativamente el valor calórico y se podría así asemejar nuestra dieta a las dietas de los longevos, para aproximarse a una posible extensión de la expectativa de vida de nuestra población. Además, se debería disminuir el consumo de azúcares y dulces, el de alimentos refinados, preferir los lácteos descremados, y aumentar el consumo de cereales integrales enteros y fibra en general.

La dieta argentina media (y la de la mayoría de los países del mundo) está muy lejos de ser considerada una dieta restringida en calorías, y es de suponerse que la población no va a estar dispuesta a seguir una dieta de este tipo para vivir unos años más de lo habitual. Es por esto, que se está trabajando en el desarrollo de miméticos de la restricción calórica.

## Miméticos

Más allá de los efectos benéficos que pueda tener la RC, su aplicación en humanos podría ser muy dificultosa debido al grado y duración de la restricción.

Como estrategia alternativa, nuevos estudios se están enfocando con el fin de desarrollar miméticos de la RC (CRM), compuestos que tienen como objetivo reproducir los efectos de la RC en el organismo, pero sin tener que restringir la ingesta calórica. Si se logra con ellos obtener el mismo efecto, se tendría la gran oportunidad de demorar el envejecimiento llevando una dieta normal.

Los CRM más comúnmente estudiados son aquellos que inhiben la glicosilación o mejoran la acción de la insulina.

Para reemplazar el efecto hormético de la RC podría desarrollarse un CRM que actúe sobre la protección ante eventos estresantes, llevando al organismo a un estado similar al de la RC, con el fin de activar de esta manera los mecanismos inducidos por la misma.

### Genes:

Una manera de actuar sería modificando los genes específicos que afectan el deterioro y la muerte celular, como lo es el gen Sir2 de la levadura. Éste es activado al cabo de un corto período de RC, e interactúa con un gen llamado p53, involucrado con la apoptosis (muerte celular).

Cuando Sir2 se activa, gracias a la RC, se desactiva el gen p53, el cual reprime el proceso de excesiva muerte celular, manteniendo así vivas aquellas células que innecesariamente iban a morir. Este proceso es llamado "silencing".

La apoptosis es un proceso mediante el cual las células mueren en respuesta al daño al ADN provocado por los radicales libres, la glicosilación y otros factores tóxicos. Una elevada apoptosis resulta en una pérdida de células sanas, causando signos del envejecimiento. Por lo contrario, una baja apoptosis puede resultar en la acumulación de células dañadas (conteniendo ADN dañado), contribuyendo a la aparición de cáncer. Por esta razón, es necesario encontrar un balance justo en la expresión del gen p53.

La apoptosis debe ser alta en órganos que se regeneran fácilmente (hígado, sangre, piel, epitelios), y baja en aquellos que no se regeneran fácilmente (cerebro, tejido muscular). En el primer caso, el riesgo de cáncer puede ser elevado por un rápido aumento de la cantidad de células dañadas, por lo que un alto grado de apoptosis es necesario para eliminarlas. En el segundo caso, el riesgo de cáncer es bajo debido a la lenta regeneración celular de estos tejidos, por lo cual, un aumento en la pérdida de células por apoptosis resultaría en la pérdida de su función, ya que las mismas no pueden ser reemplazadas por nuevas. (32)

El ser humano incorpora un gen análogo al Sir2: el SIRT1. Anderson y su equipo, en el Harvard Medical School (40), comprobaron que un leve factor estresante (hormesis), como lo es la RC, causa que SIRT1 desactive a p53. La ausencia de p53 reduciría la muerte celular y el riesgo de contrar enfermedades relacionadas con la edad.

### Metformina:

Uno de los más importantes CRM es la metformina: droga antidiabética que regula la acción de la insulina. Para reducir los niveles plasmáticos de glucosa, la insulina debe ser producida en cantidad suficiente y además unirse a los receptores de insulina de las células del organismo. Con el paso de los años aumenta la dificultad del organismo para realizar este proceso, provocando que la insulina no pueda unirse eficientemente a los receptores (resistencia periférica a la insulina).

La metformina es una droga que viene siendo utilizada desde hace más de 40 años. Esta biguanida mejora la sensibilidad de los receptores de insulina en la superficie de los músculos y adipositos. Además,

aumenta el número de receptores, reduce la glucogénesis (producción de glucosa en el hígado), e inhibe la absorción en exceso de glucosa desde la luz intestinal, contribuyendo todo esto también a disminuir los niveles de glucosa en sangre.

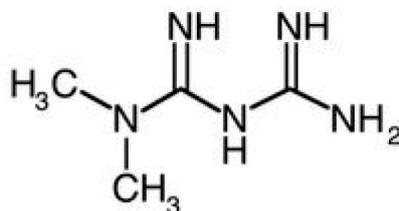


Fig 3. Estructura química de la metformina.

Investigadores del Laboratorio de Endocrinología, Metabolismo y Desarrollo, en París, confirmaron que la metformina es capaz de activar genes que reducen la producción de glucosa por el hígado, reduciendo el riesgo de glicosilación y otras enfermedades degenerativas. Agentes químicos tales como lactato, piruvato, alanita y galactosa, pueden ser usados por el hígado para crear nuevas moléculas de glucosa, pero la metformina puede alterar la expresión de los genes que hacen posible esta conversión, reduciendo las concentraciones de glucosa y las concentraciones de subproductos tóxicos de la glucosa. Además, la metformina puede reducir la expresión de genes para aquellas enzimas que aumentan la oxidación de ácidos grasos. Estas enzimas contribuyen a la oxidación de grasas que causan daño en la membrana y eventual muerte de la célula. Pero la formación de estas enzimas es bloqueada por la metformina que, finalmente, salva a la célula de una muerte prematura. Al mismo tiempo, los genes que codifican para proteínas reguladoras de la glucólisis, son activadas por la metformina.

En el experimento francés, la expresión de genes que codifican para la glucoquinasa y la piruvatoquinasa hepática (dos enzimas involucradas en la glucólisis), fue aumentada en un 250% luego del tratamiento con metformina. (34)

Hay que recordar que la RC también tiene efectos sobre la modulación de genes que afectan la formación de glucosa en el hígado, los que regulan la glucólisis, la disminución de los subproductos que contribuyen a la glicosilación, y la reducción de la oxidación de los ácidos grasos, todos también efectos genéticos de la metformina.

La metformina actúa mediante varias vías con el fin de regular la glucosa, la insulina, y reducir la muerte celular, aumentando la expectativa de vida. Pero la metformina no sólo opera directamente sobre las vías de la glucosa y la insulina; también tiene otras acciones independientes de éstas. En el caso de la hormesis, la metformina es capaz de regular la respuesta ante el estrés, y en este caso, ajusta la actividad celular en respuesta a un leve factor estresante. Una vía específica por la cual esto ocurre es la de la activación de la AMPK (adenosin monofosfato quinasa). Esta proteína quinasa se activa normalmente luego de un factor estresante (la quinasa se activa gracias al AMP), como ser hipoxia, falta de glucosa, isquemia o contracción muscular. Una vez activada, AMPK inicia las reacciones que previenen y reparan el daño celular, llevando a una repentina producción de energía elevada, y desactivando cualquier otro proceso que demande energía y que no esté directamente relacionado con la supervivencia del organismo. Esto es exactamente lo que ocurre en el organismo durante la RC.

La metformina y otras drogas antidiabéticas activan la AMPK (mientras que la insulina tiende a bloquearla), y como resultado el metabolismo de la glucosa y la reparación celular se mantienen en equilibrio. Esto es de suma importancia, ya que niveles saludables de AMPK reflejan una óptima función cardíaca. Además, cuando la metformina activa la AMPK en el hígado, la producción de enzimas que ayudan a la formación de nuevas moléculas de lípidos, es reducida, por lo que mediante este proceso se bloquearía la acumulación de grasa.

En síntesis, al provocar una baja disponibilidad de energía para la célula, la RC se comporta como un leve factor estresante. Esto activa la AMPK, que permite priorizar los requerimientos de energía y reparar cualquier daño celular, inactivando cualquier proceso que no sea esencial para sobrevivir. De este modo, la célula sobrevive y el organismo vive más tiempo.

Como CRM, la metformina actúa reproduciendo el mismo efecto que la RC mediante la activación de la AMPK.

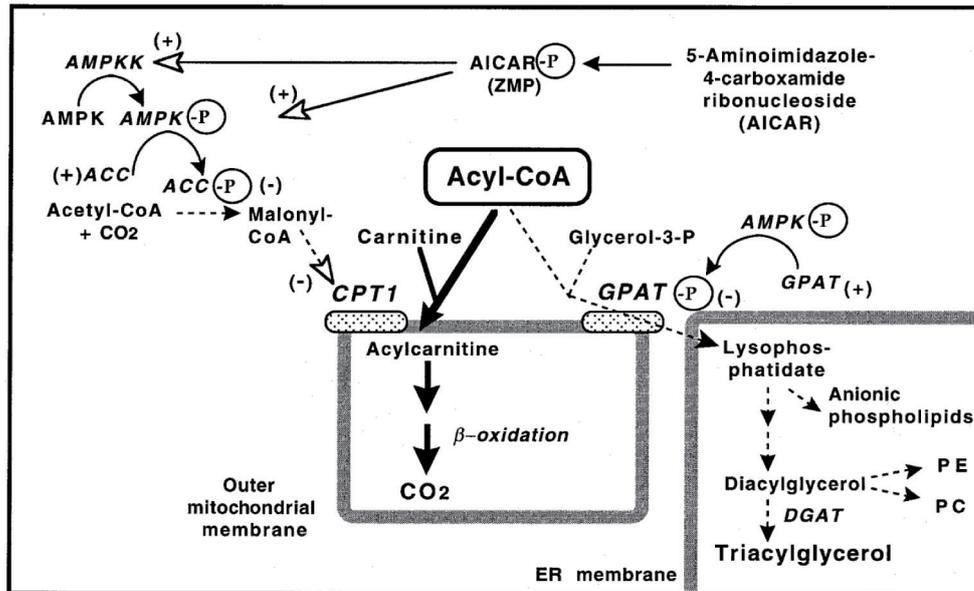


Fig. 4. Regulación de la oxidación de los ácidos grasos y la biosíntesis de triglicéridos por el AMPK.

**Resveratrol:**

El resveratrol es un polifenol vegetal (Gráfico 11) encontrado principalmente en el vino, con beneficios a nivel cardiovascular.

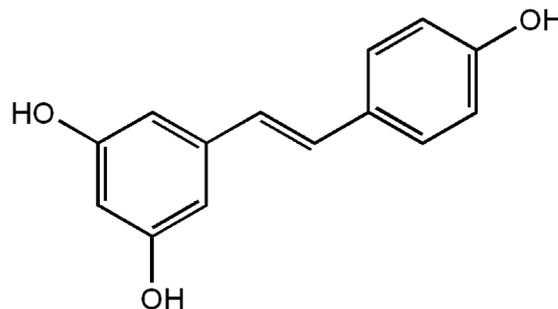


Fig. 5. Estructura química del resveratrol.

En levaduras, estimula a Sir2, aumenta la estabilidad del ADN y extiende la expectativa de vida en un 70%. (33)

Se cree que actúa de la misma manera en el ser humano, activando su homólogo SIRT1, el cual reduce la apoptosis en el hígado, sangre y piel, y reduciendo el riesgo de contraer enfermedades relacionadas con el envejecimiento.

Estudios realizados en el Hormel Intitute, Universidad de Minnesota, muestran que el resveratrol tiene una actividad protectora contra el cáncer mediada por la regulación del gen p53.

Numerosos estudios explican porqué el resveratrol induce la apoptosis (eliminando células dañadas y manteniendo bajo el riesgo de cáncer), y otras veces la bloquea (manteniendo células sanas a salvo de morir innecesariamente). Los mecanismos de esta doble función del resveratrol se basan en los principios de la hormesis.

El resveratrol se toma en cápsulas de 5 mg en una toma diaria para la prevención, y en 3 tomas para tratamiento.

Se postula que para un máximo efecto como CRM, el resveratrol debería ser tomado junto con metformina, o mejor aún, alternándolos.

**Otros CRM:**

Otros miméticos consisten en agentes que reducen la acumulación de proteínas dañadas. Por ejemplo, agentes como aminoguanidas, carnosine y 2-deoxiglucosa. Se supone que éstos previenen la glicosilación (la anormal unión de azúcares a proteínas, la cual en exceso lleva a la formación de los productos finales de la glicosilación), y los productos finales son formados, los reduce, disminuyendo la acumulación de proteínas defectuosas.

La 2-deoxiglucosa (2DG) reproduce algunos de los efectos de la RC como el aumento de la sensibilidad de la insulina y menores glucemias, aunque en altas dosis puede ser tóxico.

Otros CRM menos estudiados incluyen el hidroxicitrato (reduce el apetito), Gymnemoside (modula el metabolismo de la glucosa), adiponectina (con la leptina participa en el metabolismo de las grasas), las tiazolidindionas (drogas antidiabéticas) y el yodoacetato (protege contra los metabolitos tóxicos de la glucosa).

El avance en el estudio de la RC nos permite deducir los mecanismos por los cuales ésta actúa, y así poder reproducir sus efectos sin la necesidad de llevar una dieta restringida en calorías. Los más prometedores y los clínicamente relevantes CRM hasta el momento son la metformina, y en menor escala, el resveratrol, la aminoguanida y el carnosine. El resto, tales como los moduladores del NPY, el Exanadin, el agente PYY3-36 y la leptina aún están siendo estudiados.

## Conclusiones

Como se pudo ver en los primeros estudios realizados por los doctores Waldord, Harrison y Weindruch, se puede gracias a la restricción calórica alargar la expectativa de vida de varias especies animales, incluyendo ratas, peces, moscas, lombrices y levaduras, incluso independientemente del grado de adiposidad de los mismos.

En el caso de los monos rhesus, estudiados por los médicos de la Universidad de Wisconsin, se vio que los que habían llevado una dieta restringida en calorías tuvieron, con respecto a los controles, un aumento en los niveles de HDL, reducción de los triglicéridos, menores niveles de glucosa e insulina en sangre, mejor sensibilidad a la insulina, menor temperatura corporal y una reducción en el declive de la hormona DHEA, todas éstas características calificadas como biomarcadores del envejecimiento, suponiendo que a largo plazo estos animales vivirán más tiempo de lo habitual. En otro experimento se vio que perros labradores retriever con dieta restringida en calorías, alargaban también la expectativa de vida con respecto a los valores promedio.

Más tarde se pudieron ver algunos de estos biomarcadores en seres humanos que seguían una dieta hipocalórica, como en el caso del experimento Biosphere 2, donde se observó en los participantes una disminución de la presión arterial, una reducción del colesterol sérico total, menores glucemias y menores niveles de triglicéridos.

En humanos además pudo observarse, mediante el estudio de algunos miembros de la Calorie Restriction Society, que su corazón era más elástico que el de los controles, contribuyendo a una disminución de las probabilidades de morir de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular o diabetes, logrando de esta manera una mayor expectativa de vida que la de la gente promedio.

Habiendo analizado los posibles mecanismos por los cuales la restricción calórica logra aumentar la expectativa de vida, podría suponerse en base a los estudios anteriormente mencionados, que una dieta restringida en calorías tendría un efecto hormético, manifestado por un aumento de la resistencia ante factores estresantes agudos y por el retardo del envejecimiento.

La evidencia epidemiológica de poblaciones longevas tales como las de Vilcabamba, el Cáucaso, los Hunzas y los okinawenses, muestra una baja ingesta calórica a lo largo de sus vidas, permitiendo relacionar directamente la alta longevidad con el tipo de alimentación de estas culturas, y suponiendo que la restricción calórica produce en humanos el mismo efecto observado en animales.

Todos estos estudios permiten además deducir los mecanismos por los cuales la restricción calórica actúa, con lo cual se puede avanzar en el desarrollo de miméticos que reproduzcan en el organismo los efectos de la misma, pero sin la necesidad de llevar una dieta restringida en calorías.

Luego de casi 80 años de estudio sobre la RC, se puede afirmar que una restricción calórica del 30-50% lleva a la extensión del promedio y máxima de expectativa de vida en varias especies, retardando la aparición de enfermedades degenerativas y manteniendo la mayoría de las funciones fisiológicas a niveles similares a los de la juventud.

Como se observó en los seres humanos llevando una dieta restringida en calorías, los marcadores de longevidad tales como el daño oxidativo y la inflamación se encuentran modificados; además se pueden ver beneficios a nivel cardíaco, y una postergación del daño celular y del inicio de enfermedades degenerativas, incluyendo la mayoría de los cánceres. Sumado a la evidencia epidemiológica de poblaciones longevas en cuanto a su alimentación a lo largo de sus vidas, se puede afirmar que la restricción calórica tiene en humanos el mismo efecto que en los animales: aumentar la expectativa de vida.

La idea básica sería seguir una dieta con la concentración necesaria de nutrientes, pero ajustando la cantidad de calorías consumidas.

Indudablemente, una dieta equilibrada e hipocalórica (10 a 30% menos de calorías que el VCT necesario para mantener el peso normal según la talla) con predominio de alimentos de origen vegetal y preferentemente sin refinar, y disminuida en grasas saturadas, iniciada durante el comienzo de la adultez, permite no sólo tener una mejor calidad de vida, sino también alargar la expectativa de vida.

## Glosario

- Adiponectina: hormona sintetizada exclusivamente por el tejido adiposo, que participa en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos.
- Carnosine: dipéptido formado por beta-alanina e histidina, altamente concentrado en tejido muscular y cerebro.
- CRM: miméticos de la restricción calórica.
- CRP: proteína producida por el hígado que en altos niveles se asocia con un alto riesgo de contraer enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial (7).
- DHEA (dehidroepiandrosterona, 5-androsteno-3  $\beta$ -ol-17-ona). Hormona con efecto antioxidante producida por las glándulas suprarrenales.
- DLW: agua doblemente marcada.
- GHRKO (GH receptor GH-binding protein knockout): ratones sin receptores para la hormona de crecimiento.
- Hidroxicitrato: ingrediente que se extrae de la cáscara del fruto de la Garcinia cambogia, cuyos efectos se basan en la acción como potente inhibidor de una enzima requerida para la síntesis de ácidos grasos.
- Hormesis: es el estado compuesto por generalmente buenas respuestas biológicas por las bajas exposiciones ante un agente estresante.
- Leptina: Molécula que estimula el metabolismo de las grasas y la reducción del peso corporal.
- Ob/ob: ratones con predisposición genética a la obesidad.
- PDFG-AB: proteína de forma heterodimérica con papel crítico en la proliferación y desarrollo celular. (9)
- RC: restricción calórica
- TNFa: citoquina que participa en el deterioro que acompaña enfermedades crónicas tales como cáncer. (6)
- TGF $\beta$ : polipéptido multifuncional que ayuda a revertir la inflamación y activa a los fibroblastos para que produzcan colágeno. (8)
- Yodoacetato: inhibidor de la glucólisis derivado del ácido yodoacético.

## Bibliografía

- Harrison DE, Archer JR, Astle CM. Effects of food restriction on aging: separation of food intake and adiposity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:1835-1838 PMID: 6608731
- Matey P. Comer menos, vivir más. 1996. *El Mundo, Suplemento de Salud* 200. <http://www.elmundo.es/salud/1996/200/01302.html>
- Dollemore D. Three Physiological Measures Linked To Longevity in Men. *National Institutes of Health*. Vol. August, 2002
- Walford, RL., Harris, SB, Gunion, MW. The Calorically Restricted Low-Fat Nutrient-Dense Diet in Biosphere 2 Significantly Lowers Blood Glucose, Total Leukocyte Count, Cholesterol, and Blood Pressure in Humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1992; 89: 11533-11537.
- Weyer C, Walford RL, Harper IT, Milner M, MacCallum T, Tataranni PA and Ravussin E. Energy metabolism after 2 y of energy restriction: the Biosphere 2 experiment. *American Journal Of Clinical Nutrition*. No.72, pp. 946-953.
- Dra. Correa P., Unidad de Reumatología de la CIB. Bases Moleculares para el estudio del TNFa en la artritis reumatoidea. *Biomédica* v.24 supl.1 Bogotá jun. 2004.
- Davison, Davis-New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous es-

- trogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy.-*J Clin Endocrinol Metab* 2003 Jun; 88(6):2470-8.
- Meyer TE, Kovacs SJ, Ehsani AA, Klein S, Holloszy JO, Fontana L. Long-term caloric restriction ameliorates the decline in diastolic function in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 47:2, pp. 398-402, Jan. 17, 2006.
  - Morales-Álvarez L., Ariza M. Eventos de Señalización asociados al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). *UNIVERSITAS SCIENTIARUM. Revista de la Facultad de Ciencias* Vol. 10, 5-20. 2005
  - Leonie K. Heilbronn, Lilian de Jonge, Madlyn I. Frisard, James P. DeLany, D. Enette Larson-Meyer, Jennifer Rood, Tuong Nguyen, Corby K. Martin, Julia Volaufova, Marlene M. Most, Frank L. Greenway, Steven R. Smith, Walter A. Deutsch, Donald A. Williamson, Eric Ravussin. Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals. *JAMA*. 2006;295:1539-1548.
  - Racette SB, Weiss EP, Villareal DT, Arif H, Steger-May K, Schechtman KB, Fontana L, Klein S, Holloszy JO. "One year of caloric restriction in humans: feasibility and effects on body composition and abdominal adipose tissue." Washington School of Medicine CALERIE Team. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Sep;61(9):943-50.
  - Pittas, A.G., Das, S., Hajduck, C., Golden, J., Saltzman, E., Stark, P.C., Greenberg, A.S., Roberts, S.B. 2005. A low-glycemic load diet facilitates greater weight loss in overweight adults with high insulin secretion but not in overweight adults with low insulin secretion in the calerie trial. *Diabetes Care*. 28(12):2939-41
  - Ramsey JJ, Roecker EB, Weindruch R, Kemnitz JW. Energy expenditure in adult male rhesus monkeys during the first 30 mo of dietary restriction. *Am J Physiol* 1997;272:E901-E907.
  - Dulloo AG, Girardier L. 24 hour energy expenditure several months after weight loss in the underfed rat: evidence for a chronic increase in whole-body metabolic efficiency. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:115-123.
  - Matt Kaeberlein, Kathryn T. Kirkland, Stanley Fields, Brian K. Kennedy. Sir2-Independent Life Span Extension by Calorie Restriction in Yeast. *PLoS Biology* Vol. 2, No. 9, e296 doi:10.1371.
  - Baer Metz C, Bravo Zehnder M. Bases Moleculares y celulares del envejecimiento. *ARS Médica Santiago*. Vol. 8, No. 8. 35-45, 2003.
  - W. E. Sonntag, C. D. Lynch, W. T. Cefalu, R. L. Ingram, S. A. Bennett, P. L. Thornton, A. S. Khan, 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.* 54, B521-B538 (1999).
  - Masoro E., Subfield History: Caloric Restriction, Slowing Aging, and Extending Life. *Sci. Aging Knowl. Environ.*, 26 February 2003 Vol. 2003, Issue 8, p. re2.
  - E. J. Masoro, Hormesis and the antiaging action of dietary restriction. *Exp. Gerontol.* 33, 61-66 (1998).
  - Cabelof DC, Yanamadala S, Raffoul JJ, et al. Caloric restriction promotes genomic stability by induction of base excision repair and reversal of its age-related decline. *DNA Repair (Amst)* 2003 Mar 1; 2(3):295-307.
  - R. Holliday. Food, fertility and fertility . *Biogerontology* (2006), VOL 7; NUMBER 3, pages 139-141
  - R. L. Walford, S. R. Spindler, The response to caloric restriction in mammals shows features also common to hibernation: A cross-adaptation hypothesis. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 52, B179-B183 (1997).
  - Willcox BJ, Yano K, Chen R, Willcox DC, Rodriguez BL, Masaki KH, Donlon T, Tanaka B, Curb JD. How much should we eat? The association between energy intake and mortality in a 36-year follow-up study of Japanese-American men in Hawaii. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(8):789-95.
  - Hokama T, Arakaki H, Sho H, Inafuku M (1967) Nutrition survey of school children in Okinawa. *Sci B Coll Agr Univ Ryukyus* 14:1-15
  - Kagawa Y (1978) Impact of Westernization on the nutrition of Japanese: changes in physique, cancer, longevity and centenarians. *Prev Med* 7:205-217
  - Chan YC, Suzuki M, Yamamoto S (1997) Dietary, anthropometric, hematological and biochemical assessment of the nutritional status of centenarians and elderly people in Okinawa, Japan. *J Am Coll Nutr* 16: 229-235
  - D. Craig Willcox, Bradley J. Willcox, Hidemi Todoriki, J. David Curb, Makoto Suzuki. Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* (2006) 7: 173-177
  - Popkin, B.M., N. Zohoori, and A. Baturin (1996). "The Nutritional Status of the Elderly in Russia, 1992 through 1994." *American Journal of Public Health* 86(3):355-60.
  - Yelena Kalyuzhnova. PRUDENTIAL MANAGEMENT OF HYDROCARBON REVENUES IN RESOUR-



