RESTRICCIÓN CALÓRICA Y SUS EFECTOS SOBRE EL ENVEJECIMIENTO, LA SALUD Y EL COMPORTAMIENTO: UNA REVISIÓN

Jetter, M. y Amigo, I.
Facultad de Psicología
Universidad de Oviedo

RESUMEN

La restricción calórica implica la drástica reducción de la ingesta de calorías sin detrimento de la nutrición, con supuestos efectos beneficiosos para el ser humano. En este artículo se revisan las investigaciones realizadas acerca de la restricción calórica y sus efectos sobre el envejecimiento, la salud y el comportamiento. Se presentan las teorías básicas que intentan explicar los fenómenos de la restricción calórica. Se describen las repercusiones de la restricción calórica sobre la salud, con especial hincapié en los efectos sobre el cáncer, la diabetes y la hipertensión y las condiciones en que se producen dichos efectos. Asimismo, se tienen en consideración las consecuencias sobre la cognición y el comportamiento. Por último, se comenta la posible relevancia de la restricción calórica para el ser humano.
Palabras claves: restricción calórica, cáncer, diabetes, hipertensión, comportamiento.

ABSTRACT

Calorie restriction is the dramatic decrease of calorie intake without malnutrition, and it is considered to have beneficial effects on humans. This article reviews investigations carried out on calorie restriction and its effects on aging, health, and

behaviour. Base theories that intend to explain the calorie restriction phenomena are introduced. The impact of calorie restriction on health is described, focusing mainly on its effects on cancer, diabetes and hypertension, as well as on the conditions under which those effects take place. In addition, the effects on cognition and behaviour are taken into account. Finally, the possible relevance of calorie restriction to humans is discussed.
Key words: calorie restriction, cancer, diabetes, hypertension, behaviour

¿QUÉ ES LA RESTRICCIÓN CALÓRICA?

En los años treinta, el equipo de Clive McCay (McCay, Crowell y Maynard, 1935), llevó a cabo un excepcional experimento en el que unas ratas fueron sometidas a una dieta hipocalórica que satisfacía todas las necesidades nutricionales de los animales. Descubrieron que aumentaba en una tercera parte la esperanza de vida media de esos animales. Al mismo tiempo, era menor el impacto de las enfermedades típicas de la edad avanzada en comparación con el grupo control de ratas que seguían una dieta estándar. Desde entonces, se han llevado a cabo numerosos experimentos que demuestran los efectos de la restricción calórica (RC) sobre la esperanza de vida, el envejecimiento fisiológico y las enfermedades relacionadas con la edad (Ross, 1976; Tannenbaum y Silverstone, 1953). La restricción calórica se fundamenta en el paradigma *undernutrition without malnutrition* (reducción de la ingesta de calorías sin detrimento de la nutrición), lo que implica respetar al máximo los requisitos nutricionales. Los sujetos sometidos a RC consumen entre un 20% y un 50% menos de calorías que los sujetos controles y, al mismo tiempo, reciben las proteínas, grasas, vitaminas y minerales que exige el funcionamiento eficaz de su organismo (Pugh, Klopp y Weindruch, 1999).

Después de los hallazgos del equipo de Clive McCay, los experimentos se centraron en la repetición del experimento original, observando el aumento de la esperanza de vida y la reducción en la aparición de enfermedades relacionadas con la edad en distintas especies animales, como por ejemplo en ratones (Tannenbaum y Silverstone, 1953), moscas (Pletcher *et al*., 2002) y gatos (Adams, Polzin, Osborne, O´Brien y Hostetter, 1994). En primates ya se han iniciado experimentos, elegidos por su similitud con el hombre, destinados a demostrar si se podrían obtener los mismos resultados con humanos (Roth, Ingram y Lane, 2001). Se observó que la RC mejora los indicadores relacionados con enfermedades, reduciendo el nivel de colesterol, triglicéridos y presión sanguínea, el nivel de insulina en el plasma y la temperatura corporal, incrementando la sensibilidad a la insulina, y descongestionando las arterias (Lane *et al*., 2000; Roth *et al*., 2001). Hasta la fecha, estos resultados relativos al proceso de envejecimiento y la aparición de enfermedades en

primates son prometedores, aunque el proceso continúa y se tardarán todavía veinte años hasta la obtención de resultados definitivos.

Existen aproximadamente trescientos indicadores de envejecimiento que pueden medirse. De ellos, un 90% mantiene valores más jóvenes en roedores sometidos a RC durante más tiempo que en los animales controles, por ejemplo, algunas respuestas inmunitarias se atenúan en los ratones de más de un año de edad, mientras que en ratones genéticamente idénticos sometidos a RC no descienden hasta los dos años de edad (Weindruch, 1996). Los ratones suelen eliminar la glucosa que portan en la sangre con menor eficacia durante su vejez que en su juventud, mientras que los ratones sometidos a RC conservan esta capacidad hasta una edad más tardía (Weindruch, 1996). La mayoría de las investigaciones realizadas con restricción calórica ponen de manifiesto sus efectos beneficiosos, aunque todavía se desconocen sus mecanismos biológicos precisos y su aplicación en los humanos.

TEORÍAS BÁSICAS: UN INTENTO EXPLICATIVO

En respuesta a estos espectaculares resultados, se ha pretendido descubrir los mecanismos que expliquen el sorprendente aumento de longevidad y juventud en roedores, lo que satisfaría por fin el afán humano de encontrar la fuente de la eterna juventud. Por desgracia, no resulta tan sencillo. Se han propuesto varias hipótesis, algunas de ellas ya descartadas. Una de las teorías sostiene que la restricción calórica reduce la tasa de división celular en muchos tejidos, lo que explicaría en parte los efectos positivos de la RC sobre el cáncer (Tannenbaum, 1940; 1942). Esta enfermedad se debe a una proliferación descontrolada de células cancerígenas, por lo que, al ralentizar la división celular, la propagación de la enfermedad dentro del organismo sería menor (Tannenbaum, 1940). Otra teoría se basa en el hecho de que la RC reduce el nivel de glucosa en la sangre, lo que disminuiría la tasa de acumulación de azúcar en las proteínas de larga duración y moderaría los efectos destructivos de dicha concentración (Weindruch, 1996).

La hipótesis que más interés ha despertado postula que la restricción calórica ralentiza el envejecimiento gracias a que reduce la producción de radicales libres, que se cree que son los principales responsables del envejecimiento del organismo (Harman, 1969). Los radicales libres son moléculas muy reactivas que se producen en las mitocondrias de cada célula cuando se lleva a cabo la sintetización de ATP, la molécula que aporta la energía para las actividades celulares (Gutteridge, 1992; Harman, 1988; Wallace, 1997). Una compleja secuencia de reacciones realizada por los complejos moleculares mitocondriales con la ayuda del oxígeno (oxidación respiratoria) sobre los compuestos orgánicos procedentes de los alimentos, genera ATP y, ya que esta reacción no es perfecta, origina la aparición de estos radicales.

No todos los radicales libres generados de este modo pueden ser compensados por las enzimas antioxidantes, y su exceso, por tanto, daña la mitocondria, su ADN y otros componentes celulares. Con el tiempo, este daño se acumula y se resiente el proceso de sintetización de ATP que lleva a cabo la mitocondria. Esto desemboca en una falta de energía que termina por perjudicar el buen funcionamiento de la célula (Harman, 1969, 1988). Según esta teoría, este fallo de los tejidos que forman el organismo no es sino el proceso de envejecimiento. Se supone que la restricción calórica priva al organismo de calorías, lo que se traduce en un menor consumo de oxígeno en las mitocondrias y, por tanto, en una menor producción de radicales libres y en un menor daño de las células (Harman, 1988).

Los estudios realizados por otros equipos (Sohal, Sohal y Orr, 1995; Sohal y Weindruch, 1996) respaldan esta teoría sobre el envejecimiento. Investigaron con roedores y moscas, y observaron que, con la edad, aumentaba la generación de radicales libres en las mitocondrias y también los cambios oxidativos en la membrana, el ADN y las proteínas de la mitocondria. Asimismo, examinaron mitocondrias del cerebro, el corazón y el riñón de ratones, y encontraron que los niveles de radicales libres eran mucho menores y había una menor lesión oxidativa en las proteínas y el ADN de los animales sometidos a RC que en los de los controles. No obstante, todavía falta un vínculo que una esta teoría con el descenso del número de enfermedades que, a primera vista, no parece guardar relación con la cantidad de radicales libres del organismo. Quizá la restricción calórica desencadene diversos procesos que interactúan con consecuencias positivas, por lo que esta teoría y las antes mencionadas, podrían tener todas, su parte de verdad. La teoría de los radicales libres ofrece una explicación interesante del proceso de envejecimiento general del organismo, y la integración de la reducción calórica en este marco ayuda a explicar cómo se ha conseguido frenar el envejecimiento de los animales sometidos a los experimentos mencionados.

LAS REPERCUSIONES DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SOBRE LA SALUD

Recientemente, han merecido especial interés la repercusión de la RC sobre la salud y la prevención de enfermedades, debido a los beneficios que la restricción calórica podría tener para el bienestar de la humanidad. Hace tan sólo quince años que se investiga específicamente el efecto de la RC en el cáncer, la diabetes y la hipertensión, entre otras enfermedades. A tal fin, se inocula la enfermedad al animal, sometido al mismo tiempo a una dieta de reducción calórica, y se compara su evolución con la de la misma enfermedad en animales que sigan una dieta estándar.

Algunos estudios ya han conseguido demostrar efectos positivos, especialmente sobre la diabetes, la hipertensión y el cáncer.

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y CÁNCER

El cáncer sigue constituyendo uno de los mayores retos científicos, siendo una de las principales causas de mortalidad en los países industrializados y también en los países en vías de desarrollo. Los tipos de cáncer más frecuentes son el de pulmón, el de colon y el de mama, todos ellos muy distintos entre sí. La transformación maligna de una célula depende de múltiples factores que actúan en etapas durante largos períodos de tiempo. Estas células difieren de las normales en muchos aspectos. Por ejemplo, pierden el control del crecimiento celular, se dan alteraciones en la membrana celular, en la estructura del citoesqueleto y la expresión genética, invaden otros tejidos y se metastatizan, lo que produce cambios importantes en el comportamiento biológico de la célula cancerígena (Amigo Vázquez, Fernández Rodríguez y Pérez Álvarez, 1998). Aunque se han conseguido grandes avances en la investigación, como la quimioterapia y la radioterapia, las esperanzas están puestas en el diagnóstico precoz y la prevención. Uno de los puntos de interés podría ser la restricción calórica, por sus demostrados efectos inhibitorios en la propagación del cáncer. A continuación, se revisan investigaciones realizadas especialmente sobre el cáncer de mama, de piel, de colon y la leucemia.

En los primeros experimentos de restricción calórica relacionados con el cáncer, se consiguió una espectacular reducción en el número de cáncer, tanto espontáneo como provocado (Roe y Tucker, 1974; Yu, Masoro, Murata, Bertrand y Lyndt, 1982). En los años noventa, se llevó a cabo el estudio más importante, que implicó a mil doscientas ratas mantenidas en cautividad durante treinta meses, divididas en dos grupos (Roe, 1991). El primer grupo de ratas fue alimentado *ad libitum* (disponibilidad ilimitada de alimento), mientras que el segundo grupo recibió un 80% de la cantidad que comió el primer grupo. Treinta meses después, el resultado mostró una incidencia de tumores malignos del 36% y 37% entre los machos y hembras, respectivamente, del primer grupo, y del 13% y 19% en el grupo RC.

Varios estudios han investigado la RC en relación con el cáncer de mama. Un interesante experimento llevado a cabo por Zhu, Frei, Bunk, Berger y Schmahl (1991), comparó los efectos de la restricción calórica y la reducción de grasas sobre el crecimiento de carcinoma de mama desarrollado en ratas. El tumor fue inducido el quincuagésimo día de vida de las ratas y, cuando el tumor hubo alcanzado un cierto tamaño, se restringió la dieta de los animales. Se formaron cuatro grupos, cuyas dietas diferían tanto en la proporción de calorías como de grasa. Dos de esos

grupos siguieron una dieta hipercalórica con una proporción de grasa del 45% y del 25%, respectivamente, y dos grupos hipocalóricos, restringidos al 70% de las calorías, divididos a su vez según proporciones de grasa del 45% y el 25%. Los resultados muestran que el crecimiento tumoral se vio inhibido de forma significativa en los dos grupos restringidos calóricamente, en comparación con los dos grupos hipercalóricos. La inhibición fue más efectiva en el grupo RC con menor proporción de grasa. No obstante, la reducción de grasa en el grupo hipercalórico, no inhibió de por sí el crecimiento tumoral. Esto demuestra que las ventajas de la RC obedecen a la ingesta de menos calorías y no tanto a un menor consumo de grasas o algún otro componente de la dieta.

Otro experimento que seguía la misma línea aventuró a su vez que la ingesta de calorías podría ser un factor más determinante que la ingesta de grasa a la hora de favorecer el crecimiento tumoral, demostrando que un grupo con un 40% menos de calorías y un 115% más de grasa que el grupo alimentado *ad libitum* inhibió el crecimiento tumoral, pero no la incidencia, mientras que el grupo alimentado con una dieta baja en grasas y alta en calorías no experimentó inhibición en el crecimiento ni en la incidencia tumoral (Kritchevsky, Weber y Klurfeld, 1984). Sólo el grupo restringido calóricamente y con una proporción de grasa normal pudo demostrar la inhibición de la incidencia y del crecimiento tumoral. En resumen, la restricción calórica favorece la inhibición del crecimiento del cáncer de mama y, por tanto, la cantidad de ingesta de calorías puede verse como un factor determinante. Asimismo, parece que la restricción de grasa favorece, en cierta medida, las ventajas de la restricción calórica.

En otro estudio se intentó determinar el grado de RC necesario para conseguir una inhibición efectiva de la propagación del cáncer de mama en ratas (Klurfeld, Welch, Davis y Kritchevsky, 1989). Las ratas fueron divididas en cinco grupos, con un grupo control alimentado *ad libitum* y cuatro grupos sometidos a restricciones del 10%, 20%, 30% y 40% menos respecto al total ingerido por el grupo control. La incidencia de la reducción tumoral fue inapreciable en el grupo restringido al 90% y ligeramente apreciable en el grupo restringido al 80%, mientras que se apreció una reducción significativa en los grupos restringidos al 70% y 60%. Estos dos últimos grupos mostraron a su vez una reducción en el número de tumores por rata y en la media del peso tumoral.

Engelman, Day y Good (1994) estudiaron la relación entre la restricción calórica peripuberal durante el desarrollo mamario y el riesgo de cáncer. Dividieron a las ratas en tres grupos, alimentando a uno de ellos *ad libitum*, a otro con una RC al 60% sólo durante el desarrollo mamario (entre las cuatro y las doce semanas de edad), y un tercer grupo sometido a una RC al 60% continua. Los resultados mostraron que el segundo grupo, sometido a RC durante el desarrollo mamario, presentaba un 33% menos de incidencia de tumores mamarios en comparación con el

grupo *ad libitum*. La RC continuada a que estaba sometido el tercer grupo redujo aún más la incidencia tumoral. Por tanto, parece que la restricción calórica durante el desarrollo mamario proporciona una protección duradera. Sin embargo, el experimento no muestra de forma concluyente que la menor incidencia tumoral se deba en realidad a la RC durante el desarrollo mamario, y no a la RC *per sé*. Es preciso ahondar más, por ejemplo, comparando una RC de ocho semanas durante el desarrollo mamario y una RC de ocho semanas con posterioridad al desarrollo mamario de las ratas, a fin de demostrar qué influencia ejerce el desarrollo mamario. No obstante, esta línea de investigación, donde la RC se realiza durante ciertos momentos del desarrollo, abre nuevas perspectivas, ya que tal vez no sea necesario restringir la ingesta de calorías a lo largo de toda la vida, sino tan sólo en momentos específicos, a fin de aprovechar todas sus ventajas.

Otro campo de investigación que aúna cáncer y restricción calórica se centra en el cáncer de piel. El equipo de Birt investiga la incidencia y propagación del cáncer de piel en ratones, en relación con distintos modelos de reducción (Birt, Pelling, White, Dimitroff y Barnett, 1991). El grupo experimental de los ratones se dividió a su vez en dos subgrupos, uno restringido al 60% de la dieta completa, mientras que el segundo grupo estaba restringido al 60%, pero las calorías restantes provenían sólo de la reducción de grasas y carbohidratos. A ambos grupos se les inoculó cáncer de piel. La incidencia y el número de papilomas por ratón se vieron reducidos en ambos grupos restringidos calóricamente, y el tamaño de los papilomas en los dos grupos RC se redujo durante las primeras semanas en comparación con el desarrollo normal del grupo control. Sin embargo, tras 28 semanas, el tamaño de los papilomas en el grupo restringido al 60% de la dieta completa y el del grupo control era el mismo, aunque el grupo restringido presentaba menor número de papilomas. Sólo el grupo restringido con menor número de calorías procedentes de grasas y carbohidratos presentaba papilomas aún más pequeños. En resumen, la restricción calórica condujo en ambos grupos a una inhibición del desarrollo del cáncer de piel. Sin embargo, una vez el grupo restringido al 60% de la dieta completa hubo desarrollado los papilomas, presentó el mismo resultado que el grupo de control.

Otro estudio del mismo equipo comparó la influencia de la restricción calórica al 65% sobre el cáncer de piel, bien por substracción de grasas, en un grupo, o por substracción de carbohidratos, en otro grupo (Birt, Pinch, Barnett, Phan y Dimitroff, 1993). Los resultados mostraron una reducción del número de papilomas en ambos grupos, aunque la reducción en el número de papilomas fue aún mayor en el grupo con reducción de grasas. Se observaron papilomas de mayor tamaño en el grupo de control y en el grupo RC con reducción de carbohidratos que en el grupo RC con reducción de grasas. Estos resultados se asemejan a los obtenidos en el

estudio del cáncer de mama con ratas, que demostraron que la reducción de grasa favorece los resultados de la restricción calórica.

Otro estudio investigó el efecto de diversos niveles (al 90%, 80% y 70%) de restricción calórica sobre el desarrollo del cáncer de colon y la actividad de la mucosa del colon (Kumar, Roy, Tokumo y Reddy, 1990). Los resultados mostraron que la incidencia y la multiplicidad del cáncer de colon se vio considerablemente reducida en los grupos que fueron sometidos a una dieta del 20% o 30% menos. Además, los resultados mostraron que la inoculación de la enfermedad aumenta la actividad de la mucosa del colon en todos los grupos, pero la estimulación se vio inhibida por la administración de dietas RC en comparación con dietas *ad libitum*.

La incidencia espontánea de la leucemia en ratones ronda el 1%, y se incrementa hasta el 23,3% cuando se expone el cuerpo a la administración de una sola dosis potente de radiación. Se sabe que la restricción calórica reduce la incidencia de tumores espontáneos. Otro estudio investigó si ese aumento de leucemia inducido por radiación podría atenuarse por medio de la restricción calórica (Yoshida *et al*., 1997). Los resultados mostraron que la RC reduce considerablemente la incidencia de la leucemia tras la exposición a la radiación. Además, se extendió el período de latencia de la leucemia.

A raíz de los resultados de estos experimentos se pueden extraer varias conclusiones. Parece que la restricción calórica reduce la incidencia y el número de tumores, tanto espontáneos como inducidos, en muy distintos tipos de cánceres, lo que conduce a la asunción de que podría extender sus ventajas a cualquier tipo de cáncer. La reducción de calorías más efectiva parece girar en torno al 20% y el 40%, donde la mayoría de los experimentos comprenden una reducción del 30%. Además, parece que el efecto se debe a la restricción calórica *per se* y no a la reducción de cualquier otro componente de la dieta, aunque la reducción simultánea de otros componentes puede contribuir, como se ha comprobado sobre todo en el caso de la reducción de grasas. Parece que la reducción simultánea de carbohidratos no reporta ventajas ulteriores. Sin embargo, los estudios son poco numerosos y muy puntuales, y se necesitaría ahondar en la línea de investigación. Cabe destacar que la restricción calórica en ningún caso podría servir como tratamiento contra el cáncer, puesto que el tumor no se reduce, sino que la RC tan sólo atenúa su crecimiento. Sí que podría ser un complemento de la prevención, no obstante. Lamentablemente, el mecanismo que explica estos efectos de la RC sobre el cáncer, aún no ha sido explicado de forma exhaustiva. Se han dado varios intentos por pronunciar una explicación, basados en que la restricción calórica ralentiza la proliferación celular por falta de energía (Tannenbaum, 1942) o que inhibe la insulina como factor de crecimiento en tumores (Parr, 1997). Probablemente, debido a las diferencias entre estos tipos de cáncer, se necesiten distintas explicaciones para cada uno de ellos,

dado que la restricción calórica no sólo influencia un proceso del organismo, sino varios, y ejerce distintos efectos sobre distintas hormonas, proteínas, etc.

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y DIABETES

La *diabetes mellitus* se reconoce por una elevación crónica de la concentración de glucosa en la sangre (hiperglucemia). Se ve acompañada de síntomas como sed, pérdida de peso, decaimiento, etc., y, a largo plazo, el enfermo corre el riesgo de desarrollar diversas patologías que afectan a la retina, el riñón, etc. (Amigo *et al*., 1998). La *diabetes mellitus* se categoriza en el tipo I, *diabetes mellitus* insulinodependiente; el tipo II, *diabetes mellitus* no insulinodependiente; y otros tipos de diabetes relacionados con ciertos estados y síndromes, por ejemplo, la diabetes gestacional (Gavin, 1997). La *diabetes mellitus* tipo I se da por la destrucción selectiva de las células β de los islotes de Langerhans, que conduce a una dependencia de la insulina exógena absoluta. La *diabetes mellitus* tipo II representa la forma de diabetes más frecuente, ya que el 90% de todos los diabéticos corresponden a este tipo. Su prevalencia aumenta con la edad y la mayor prevalencia se observa a partir de los 45-50 años de edad. Existe una correlación entre la diabetes tipo II y la obesidad, ya que muchas personas aquejadas de esta variedad de la enfermedad sufren de obesidad (Gavin, 1997). Estas personas no dependen de la administración de insulina exógena, y una de sus características es la insulinorresistencia. Este tipo de diabetes tiene una prevalencia global en la sociedad occidental del 5% en individuos de más de 40 años de edad. El tratamiento recomendado por muchos médicos consiste básicamente en seguir una dieta equilibrada y variada para mantener o alcanzar el peso ideal del individuo, por lo que se aconseja a los pacientes obesos que adelgacen para controlar el nivel de glucosa en la sangre. Además, el ejercicio físico resulta beneficioso. En el caso del tipo I, no queda otra salida que el tratamiento farmacológico con insulina, aunque también la dieta y el ejercicio reportan ventajas para el individuo aquejado de este tipo de diabetes.

El cuadro de la enfermedad y el tratamiento sugerido por los médicos centra la atención de inmediato en la restricción calórica. Es sin duda de esperar la mejoría de *diabetes mellitus* tipo II cuando se somete al paciente a RC. Sin embargo, la investigación realizada al respecto defiende que los efectos positivos de la RC no se deben tan sólo a la pérdida de peso, y que la restricción calórica es algo más que una simple dieta. Gran parte de los estudios se realizan con humanos, lo que elimina la acostumbrada incertidumbre sobre si los resultados obtenidos tendrán validez en el tratamiento de pacientes humanos. Un estudio del equipo de Kelley pretendía demostrar la hipótesis que afirma que la restricción del consumo de calorías desempeña un importante papel en la regulación metabólica de pacientes afectados de

diabetes mellitus tipo II, con independencia de la pérdida de peso (Kelley *et al*., 1993). Siete voluntarios obesos con *diabetes mellitus* tipo II tomaron parte en cuatro períodos de control de consumo de calorías, lo que incluía una primera semana de dieta de mantenimiento de peso, una segunda semana de RC (800 calorías al día), dos meses de programa de adelgazamiento y bajo consumo de calorías (400 calorías al día), y una última semana de RC (800 calorías al día). Los resultados obtenidos mostraron que durante el primer período de RC, previo a la pérdida de peso, ya se apreciaba un substancial descenso de glucosa y triglicéridos en el plasma, un descenso de la producción de glucosa hepática (PGH), un aumento de la sensibilidad a la insulina y de la secreción insulínica. Tras experimentar una apreciable pérdida de peso (12,7 +/- 2 kg) durante los dos meses de adelgazamiento, cada parámetro experimentó una mejoría aún mayor. El efecto del segundo período de RC, posterior a la fase de adelgazamiento, mejoró también los parámetros, aunque en menor medida. En resumen, el primer período de RC, de sólo una semana, produjo aproximadamente la mitad de la mejoría total en todos los parámetros, lo que, por lo general, se consigue tras una considerable pérdida de peso. Esto condujo a suponer que reducir la ingesta de calorías mejora el control glicémico más deprisa que el adelgazamiento y que, una vez se ha conseguido reducir el peso, el control metabólico puede deteriorarse tras el aumento de la ingesta de calorías, aun cuando no se experimente un nuevo aumento de peso. Cabe destacar que, pese a los llamativos resultados obtenidos, un programa de adelgazamiento rebajado a una ingesta máxima de 400 calorías diarias incumple las normas del adelgazamiento saludable, y entran en el terreno de lo cuestionable sus efectos a largo plazo sobre los sujetos.

Atkinson y Kaiser (1985) apuntaron en la misma dirección que el experimento arriba mencionado. Sometieron a sujetos obesos a una dieta cetogénica muy baja en calorías y midieron distintos parámetros al cabo de cuatro días y de nuevo transcurridas seis semanas. Los resultados mostraron que los niveles de glucosa e insulina descendieron de forma significativa tras cuatro días de RC, y que se mantenían inalterados en la siguiente medición, seis semanas más tarde. Los investigadores llegaron a la conclusión de que la RC posee un mayor efecto sobre los niveles de glucosa e insulina que la pérdida de peso.

Otro estudio se propuso comparar los efectos de la RC *per sé* y de la RC más restricción del consumo de grasa con la pérdida de peso y el control glicémico en cuarenta y cuatro mujeres obesas con *diabetes mellitus* tipo II y cuarenta y seis mujeres obesas con historial familiar de *diabetes mellitus* tipo II (Pascale, Wing, Butler, Mullen y Bononi, 1995). El experimento incluía un programa de adelgazamiento de dieciséis semanas de duración durante las que las pacientes recibieron formación sobre modificación de la dieta, de los ejercicios físicos y de la conducta. Las pacientes hubieron de restringir un 20% de la ingesta de calorías y podían

consumir 1000-1500 calorías diarias. Las personas asignadas al grupo de RC más reducción de grasas recibieron además un máximo de grasas que podían consumir diariamente, de tal modo que el 20% de reducción de calorías provenía de la reducción de grasas. Los resultados mostraron que ambos grupos RC experimentaron importantes descensos de glucosa, de colesterol lipoproteínico de alta densidad y del total de colesterol tras las seis semanas de tratamiento. Por contra, la proporción de pacientes del grupo sólo RC que precisó medicación hipoglicémica por vía oral fue superior a la del grupo RC más restricción de grasas. Tras un seguimiento de un año, todos los parámetros habían regresado a los niveles base en las componentes de ambos grupos. Parece que este régimen no produjo ninguna ventaja a largo plazo.

Las mujeres que desarrollan intolerancia a la glucosa sólo durante el embarazo sufren diabetes gestacional. Es muy importante diagnosticar este tipo de diabetes, puesto que tiene un alto riesgo de morbilidad neonatal. Recientemente, se han propuesto dietas hipocalóricas para que las madres obesas controlen la diabetes gestacional. La medida no está exenta de controversia, debido a la falta de estudios que comparen los efectos del control por medio de insulina con los efectos de las dietas hipocalóricas sobre los estados glicémicos en estas pacientes. Un estudio realizado compara la terapia con insulina con la restricción calórica al 50% y 67% (Knopp, Magee, Raisys y Benedetti, 1991). El resultado muestra que ambas medidas de RC reducen el nivel de plasma triglicérido y que el estado glicémico mejora entre un 10% y 20%. En la RC al 50%, el nivel de cetonuria se duplica, pero en la RC al 67% no se registra ningún aumento considerable. El tratamiento de insulina disminuye el nivel de cetonuria, pero el estado glicémico experimenta una escasa mejoría, y no disminuyen las concentraciones de triglicéridos en el plasma. Por tanto, una restricción del 33% en la ingesta de calorías puede reportar beneficios y podría prevenir la macrosomia, mientras que es desaconsejable una restricción del 50%.

Otro estudio (Magee, Knopp y Benedetti, 1990), realizado con mujeres embarazadas aquejadas de diabetes gestacional, dividió a los pacientes en dos grupos. Uno de los grupos consumió 2400 calorías diarias y el segundo se vio restringido a 1200 calorías diarias, durante una semana. Los resultados mostraron que el grupo RC experimentó un drástico descenso en los niveles medios de glucosa, mientras que, en el grupo de control, estos niveles se mantuvieron estables. Además, el nivel de insulina plasmática se redujo también en el grupo RC. No obstante, el nivel de cetonuria aumentó de forma significativa. Sería necesario ahondar en la investigación para extraer información concluyente, aunque parece que el efecto de la restricción calórica sobre los niveles de cetonuria conlleva un cierto riesgo.

En resumen, los resultados obtenidos por las investigaciones realizadas sobre la RC y la diabetes no resultan demasiado sorprendentes, puesto que no parecen aportar más información de la que lleva en conocimiento de los médicos desde hace

muchos años. Aquí, la restricción calórica no es más que un régimen dietético, solución ya propuesta como tratamiento en el pasado. Aunque los investigadores intentan defender que la reducción de la ingesta de calorías ya muestra sus efectos con anterioridad a la reducción de peso, no deja de ser un régimen en sí y los pacientes no tienen más remedio que seguir una dieta equilibrada y variada para obtener y mantener su peso ideal. Sin embargo, durante el proceso, pueden beneficiarse del resto de efectos positivos de la RC sobre otras enfermedades. Además, las investigaciones realizadas sobre la diabetes gestacional no sólo reportan ventajas para el paciente sino que, de hecho, la restricción calórica aumenta el nivel de cetonuria en los pacientes, lo que puede poner en peligro tanto a la madre como al bebé. Sorprende que los investigadores de estos estudios aún parezcan mostrar optimismo acerca de las aplicaciones de la RC en casos de diabetes gestacional.

RESTRICCIÓN CALÓRICA E HIPERTENSIÓN

En la actualidad se considera como hipertensos a aquellos individuos mayores de 18 años cuya presión sistólica es igual o superior a 140 mm Hg o cuya presión diastólica es igual o superior a 90 mm Hg. Entre un 10% y 30% de la población adulta de los países desarrollados padece hipertensión arterial (Amigo Vázquez *et al*., 1998). Este dato adquiere mayor importancia al estar demostrado que la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. En más del 90% de las personas aquejadas de hipertensión no se puede determinar una causa orgánica evidente que sea responsable de la alta tensión. Sin embargo, hay determinados factores que se asocian con la aparición de la hipertensión. Entre ellos destaca la herencia genética, la edad, la obesidad y el consumo de alcohol, entre otros. Entre los tratamientos propuestos para reducir la tensión arterial de los hipertensos leves se encuentra la restricción sódica, la reducción del sobrepeso, la reducción del excesivo consumo de alcohol y la práctica de ejercicio físico (Amigo Vázquez *et al*., 1998). La estrecha relación entre peso corporal y tensión arterial está plenamente demostrada hoy en día. Se ha comprobado que el hiperinsulinismo que resulta de la disminución de la sensibilidad a la insulina debida al sobrepeso está relacionada con la hipertensión. Debido a la asociación de la obesidad con la hipertensión, la restricción calórica se presenta como un tratamiento factible. Ya se han llevado a cabo varios estudios destinados a comprobar la eficacia de la RC contra la hipertensión.

Nakano *et al*. (2001) publicaron un estudio sobre los efectos de la restricción calórica en pacientes hipertensos. Sometieron a doce pacientes obesos hipertensos a una semana de dieta estándar de 2000 diarias calorías y a dos semanas de dieta RC

de 800 calorías diarias, con un consumo de sodio constante. Los resultados obtenidos mostraron una reducción significativa de la hipertensión en los pacientes.

Kushiro *et al*. (1991) estudiaron los efectos de la RC sobre la respuesta arterial y la función simpática. Sometieron a 22 pacientes obesos hipertensos no tratados a un experimento de restricción calórica con 5 días de dieta estándar (2000 calorías diarias) y 21 días de RC (800 calorías diarias) sin alterar los niveles de sodio consumido. Los resultados mostraron que 14 pacientes experimentaron una normalización de la tensión arterial, mientras que 8 pacientes mantuvieron su hipertensión. Asimismo, observaron un descenso de la actividad simpática y asumieron que esto podría desempeñar un papel importante en la reducción de la hipertensión. Esta hipótesis se vio reforzada por los hallazgos de otro equipo que revisaron diversos estudios con pacientes obesos hipertensos sometidos a RC y observaron que, en la mayoría de esos estudios, se apreciaba una mejoría del metabolismo de la glucosa, un descenso de la concentración de la insulina plasmática y una alteración de la concentración de la norepinefrina que, a su vez, sugiere una alteración del sistema nervioso simpático (Eliahou, Laufer, Blau y Shulman, 1992). Por tanto, se sospecha que el sistema nervioso simpático desempeña un papel en la hipertensión.

Se ha publicado un estudio destinado a demostrar la validez de esta hipótesis que relaciona la tensión arterial y el apoyo simpático de la tensión arterial con la hipertensión (VanNess, Casto, DeMaria y Overton, 1998). Supusieron que la restricción calórica reduciría el apoyo simpático de la tensión arterial regulado por el núcleo hipotalámico paraventricular. Se sometió a ratas a un aumento de la tensión arterial, se les introdujeron cáteters para medir la hipertensión y se dividieron en un grupo sometido a RC y en otro grupo *ad libitum*. Las ratas de ambos grupos recibieron, o bien una lesión bilateral del núcleo hipotalámico ventricular, o bien una lesión falsa. Se midió la tensión arterial dos días antes y siete días después de la operación. Con anterioridad a la lesión, el grupo RC presentaba una tensión arterial considerablemente inferior, así como niveles de norepinefrina más bajos. Todos los animales que habían experimentado la lesión del núcleo hipotalámico paraventricular presentaban una tensión arterial y niveles de norepinefrina más bajos al séptimo día de la operación, con independencia de que pertenecieran al grupo RC o al grupo *ad libitum*. Estos resultados indican que el núcleo hipotalámico paraventricular está implicado en la hipertensión y que la reducción de su actividad provoca una atenuación de la tensión arterial. La reducción de la actividad de este núcleo puede conseguirse por medio de la restricción calórica. Una explicación para este particular podría ser que, en respuesta a una reducción de la ingesta de calorías, se activan las vías reguladoras homeostáticas a fin de conservar las reservas energéticas del organismo. Estas vías son reguladas por el hipotálamo, que estimula el apetito y reduce la actividad simpática termogénica. Parece que la reducción en la actividad

simpática está implicada en la regulación de la función cardiovascular, que acompaña períodos de conservación energética del organismo.

Otro equipo publicó un estudio sobre los factores que afectan a la reducción de la tensión arterial provocada por la RC en mujeres obesas aquejadas de hipertensión (Kawamura, Adachi, Nakajima, Fujiwara y Hiramori, 1996). Se emplazó a 34 mujeres en un grupo RC y a 17 en un grupo control. El grupo control siguió una dieta estándar durante 4 semanas. El grupo RC siguió una dieta estándar durante 2 semanas y una dieta baja en calorías durante las 2 semanas restantes. Ambos grupos mantuvieron un consumo sódico constante. Transcurridas las cuatro semanas, se midió la tensión arterial del grupo RC y las pacientes se dividieron en un grupo calórico-sensible, para aquellos sujetos que habían experimentado una reducción de 5 mm HG o más, y otro no calórico-sensible, para el resto de los sujetos. La edad media del grupo calórico-sensible era considerablemente menor que la del grupo no calórico-sensible. Tras un análisis de múltiple regresión, se descubrió que la edad puede predecir el grado de reducción de la tensión arterial que se obtendría durante dos semanas de restricción calórica en mujeres obesas hipertensas. Otro parámetro relacionado de forma significativa fue la alteración del peso corporal. Parece que las personas obesas hipertensas más jóvenes aprovecharán mejor la RC que sus contrapartidas de mayor edad.

En resumen, parece que la restricción calórica es un método eficaz de reducción de la hipertensión. No obstante, en la mayoría de los estudios aparecen pacientes que no responden en absoluto al tratamiento. Se supone que siempre habrá personas cuya respuesta sea menor, lo que induce a pensar que la restricción calórica, hoy por hoy, no podría constituir un tratamiento universal de la hipertensión. Sin embargo, obedeciendo ciertos parámetros, como la edad, se podría clasificar a los pacientes e identificar a aquellos sujetos más propensos a beneficiarse del tratamiento. Para estos pacientes, la restricción calórica parece ser un tratamiento válido, como cualquier otra dieta equilibrada que combata el sobrepeso. Para los sujetos menos propensos a responder al tratamiento RC, deberán intentarse otras vías de tratamiento, como la restricción sódica, o tal vez una combinación de varios tratamientos. Aunque se postula que no existe una causa orgánica evidente, la atención más reciente se centra en el hipotálamo.

LAS REPERCUSIONES DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA SOBRE LA COGNICIÓN Y EL COMPORTAMIENTO

Aunque los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre la esperanza de vida y la aparición de enfermedades relacionadas con la edad están bien documentados, todavía queda por responder la pregunta de si la RC podría extenderse al

cerebro y ejercer también un efecto beneficioso sobre la función cognitiva. Esto es de un interés crucial, dado que el deterioro cognitivo que puede acompañar al envejecimiento, como la demencia y el Alzheimer, está convirtiéndose en un problema cada vez más fundamental para las sociedades desarrolladas. Hasta la fecha, son pocas las investigaciones orientadas en esta dirección. La información que procede de modelos animales de trastornos neurodegenerativos, como el parkinson y el alzheimer, sugiere que la restricción calórica puede reducir el riesgo de padecer estas enfermedades (Mattson, 2000; Mattson *et al*., 2002)

Para estudiar los efectos neuroprotectivos de la restricción calórica se sometió a las ratas a una dieta RC al 70% durante 2-4 meses, tras lo que se indujo la degeneración neuronal del hipocampo (Bruce-Keller, Umberger, McFall y Mattson, 1999). Observaron que sus neuronas eran más resistentes que las del grupo *ad libitum*, al que se sometió al mismo tipo de degeneración. El daño reducido que sufrieron las neuronas del hipocampo está fuertemente relacionado con una conservación del aprendizaje y la memoria en un aprendizaje espacial en el *Morris Water Maze*.

En una revisión de Mattson (2000) se describió uno de sus experimentos, en el que se había empleado un modelo animal de una mutación genética que provoca síntomas similares al Alzheimer con el fin de demostrar el efecto neuroprotector de la RC. Se sometió a RC a unos ratones transgénicos mutantes de la proteína amiloide-precursora que mostraban en el cerebro una disposición progresiva de amiloide dependiente de la edad, como en el Alzheimer, y los resultados mostraron que se puede ralentizar el efecto promotor de la degeneración neuronal provocado por la mutación. El mismo equipo informa que, asimismo, consiguieron resultados positivos debido a la RC sobre un modelo animal del parkinson (Mattson, 2000).

Datos recientes sobre el análisis de distintas poblaciones de todo el mundo sugieren que los individuos con una dieta baja en calorías podrían tener un menor riesgo de padecer Parkinson y Alzheimer (Grant, 1997). Las personas residentes en China y Japón siguen, por lo general, una dieta baja en calorías (1600-2000 calorías diarias), en comparación con los habitantes de los Estados Unidos y Europa occidental (2500-3000 calorías diarias). La incidencia del Alzheimer en China y Japón es aproximadamente la mitad que en los EEUU y Europa occidental (Grant, 1997). No obstante, se han de observar estas evidencias con cautela, puesto que la restricción calórica no es la única variable que difiere entre los países mencionados. Otros resultados, pertenecientes a un estudio de grandes cohortes de personas residentes en Nueva York, revelan que aquellas que siguen una dieta más baja en calorías corren menos riesgo de padecer Parkinson y Alzheimer (Mattson, 2000). En este estudio, se tuvo en cuenta también la variedad de tipos de alimentos ingeridos y el nivel de consumo de vitaminas y minerales.

Sin embargo, un estudio de Markowska (1999), aportó datos que mostraron que la RC no había conseguido detener el envejecimiento cognitivo en ratas. Se exami-

nó la memoria y la función sensomotriz de las ratas, que siguieron una dieta RC al 60%, en distintas etapas de su vida y se compararon los resultados con los extraídos del examen de un control *ad libitum*. A la edad de 18 meses, ambos grupos mostraron déficits en la memoria referencial y, a la edad de 24 meses, ambos grupos mostraron déficits en la memoria de trabajo. Por consiguiente, no se pudo observar ningún tipo de protección de las funciones cognitivas debida a la restricción calórica. No obstante, estos hallazgos contradicen estudios similares anteriores, donde se encontró que la RC retrasaba el deterioro de la ejecución de tareas de memoria (Goodrick, 1984; Ingram, Weindruch, Spangler, Freeman y Walford, 1987; Magnusson, 1988; Stewart, Mitchell y Kalant, 1989).

En resumen, estos datos sugieren un efecto protector de la RC sobre funciones cognitivas. Se cree que es debido a que las neuronas padecen un menor estrés oxidativo resultante de la reducción del número de radicales libre. Sin embargo, todavía no se ha podido demostrar este efecto con humanos.

Hasta la fecha, se ha investigado poco acerca de la influencia de la restricción calórica sobre el comportamiento. Gill y Rissman (1997), estudiaron los efectos de la RC a corto y largo plazo sobre el comportamiento sexual femenino en musarañas. Las repercusiones de la RC se probaron en tres condiciones distintas: musarañas hembras a dieta de restricción calórica desde el día de su destete (2 semanas), musarañas hembras con experiencia sexual a dieta RC (2 semanas), y un tercer grupo de musarañas hembras sometidas a una dieta RC a corto plazo (48 horas). Los tres grupos mostraron un significativo descenso en el número de hembras que permitía que los machos las montaran, penetraran o eyacularan, en comparación con un grupo *ad libitum*. De aquí se extrae que la restricción alimenticia, tanto a corto como a largo plazo, inhibe el comportamiento sexual femenino de las musarañas. Otros estudios relacionados con la RC y la reproducción se centran en aspectos ajenos al comportamiento, como la mortandad embrional y la duración del ciclo de celo, por lo que se carece de datos suficientes para generalizar los resultados.

Otra línea de estudios comportamentales relacionados con RC se centra en la medición de la actividad. Los roedores sometidos a RC demostraron un aumento de la actividad medido en forma de movimientos espontáneos, carreras en la noria, comportamiento en campo abierto, y movimiento en general; y los monos Rhesus sometidos a RC exhibieron mayor índice de movimiento grueso, paseos, atusamiento y comportamiento estereotipado (Weed, Lane, Roth, Speer e Ingram, 1997). Los picos de movimiento se asociaron con la hora de la comida y el gobierno de la manada.

Un estudio del equipo de Shukitt-Hale se centra en los efectos de la RC en el comportamiento de individuos sanos (Shukitt-Hale, Askew y Lieberman, 1997). Soldados físicamente activos tomaron parte en un test de dieta equilibrada nutricionalmente pero calóricamente deficiente durante 30 días de entrenamiento de cam-

po. Se midió, antes y después del período de 30 días, el tiempo de reacción y un cuestionario estándar de evaluación de parámetros del estado de ánimo y síntomas. Los soldados se sometieron, o bien a un grupo RC (1946 calorías diarias), o bien a un grupo control (2782 calorías diarias). La media de gasto de energía durante el período de entrenamiento fue de 3200-3300 calorías diarias. Los resultados muestran que no se apreciaron diferencias entre ambos grupos en ninguno de los parámetros. No se produjeron cambios en el tiempo de reacción en los tests previos y posteriores. No obstante, al término del test se observaron cambios negativos en el estado de ánimo y síntomas, en ambos grupos por igual. Los autores defienden que el cambio en el estado de ánimo podría haberse debido a la experiencia de campo, y que la RC no influencia en el rendimiento intelectual, el estado de ánimo ni los síntomas.

Las investigaciones existentes acerca de la restricción calórica y su efecto sobre el comportamiento son escasas y no dan lugar a generalizaciones. Parece que los resultados obtenidos acerca del incremento de la actividad son más consistentes pero, en lo que a estado de ánimo y conducta sexual respecta, se necesitarían muchos más estudios y supondrían un interés mayor para su aplicación en humanos.

RELEVANCIA DE LA RESTRICCIÓN CALÓRICA PARA EL HOMBRE

La restricción calórica ha demostrado ser una intervención capaz de frenar el envejecimiento y mantener la salud física y mental en mamíferos. Asimismo, se apuntan sus ventajas en el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la edad. Estos efectos positivos se han observado, no sólo en roedores, sino también en primates, mucho más próximos al hombre en la escala evolutiva. Por tanto, se puede presuponer cierta extrapolación de los estudios con primates al hombre y ya se han realizado algunos estudios con seres humanos que confirman algunos de los datos obtenidos con animales. A pesar de estos esperanzadores resultados, es improbable que la mayoría de los humanos se presten a sobrellevar una dieta del 30% menos de calorías durante el resto de sus vidas. Estudios recientes intentan encontrar la manera en que podría aplicarse la restricción calórica en humanos, con todas las ventajas que reporta pero sin padecer una dieta tan estricta por tiempo indefinido. A tal fin, se investigó la influencia de RC iniciada con ratas ya en estadios avanzados de edad (Lipman, Smith, Bronson y Blumberg, 1995); los animales fueron sometidos gradualmente a una dieta RC a la edad de 18 meses. La vida media de las ratas es de 23 meses. Por desgracia, esta tardía dieta RC no reportó ninguna mejora en la duración de la vida media de los animales. El resultado sugiere que tal vez exista un estadio en el proceso de envejecimiento en el que la RC deje de aportar un aumento de la esperanza de vida. Por tanto, a fin de aprove-

char los beneficios de la restricción calórica, una persona debería empezar a seguir esta dieta desde un estadio de edad muy temprano, lo que no es probable que atraiga a mucha gente. El equipo de Roth *et al*. (2001) cree que la única forma de aplicar la restricción calórica en el hombre pasa por encontrar alimentos que mimeticen la RC y que podrían otorgar las mismas ventajas sin conllevar la necesidad de seguir una dieta. Lo más probable es que el futuro de la restricción calórica apunte a la producción de cada vez más productos *light* y bajos en calorías.

Hoy en día, la preocupación por la apariencia física comienza muy pronto y son cada vez más las personas que están dispuestas a someterse a una dieta para alcanzar su supuesto peso ideal. Sin embargo, estas dietas conllevan ciertos peligros, no sólo por la nutrición inadecuada que es inherente a muchas de ellas, sino también por la forma en que se llevan a cabo (Amigo, en prensa). Es sabido que el metabolismo del organismo responde con una ralentización a la repentina privación de calorías y que, en general, se gana peso con mayor facilidad cuando se ingiere de nuevo una cantidad normal de calorías, hasta que el metabolismo vuelve a estabilizarse. Esto es el resultado más común de la mayoría de las dietas. Por tanto, en vez de conseguir efectos beneficiosos para la salud, se puede llegar a poner ésta en peligro. Otro riesgo, que afecta sobre todo a los adolescentes, es el de los trastornos de la alimentación, que suelen comenzar primero en una dieta estándar para degenerar en una dieta dominada por las obsesiones que podría perjudicar su salud física. La restricción calórica no pretende ser una de estas dietas tan en boga, puesto que se centra en el mantenimiento de la salud por medio de la pérdida de peso, sin que esta pérdida sea su única finalidad. Sin embargo, también comparte este problema dietético, puesto que es susceptible de ser malinterpretada y utilizada de modo erróneo como excusa para seguir una dieta demasiado severa.

Aun cuando haya algunas personas que estarían dispuestas a someterse a una dieta RC a lo largo de toda su vida, necesitarían cierta formación o conocimientos acerca de los valores nutricionales mínimos que requiere el organismo. Aquí la dificultad estriba en que podría darse el caso de que la gente se sometiera a regímenes inadecuados e incurriera en la malnutrición que, como es sabido, comporta un riesgo para la integridad de diversos órganos, tejido muscular, etc. El riesgo se ve aumentado durante el embarazo, cuando el cerebro del feto está en fase de desarrollo, y al que la malnutrición puede reportar alteraciones anatómicas y funcionales del cerebro asociadas a diversos trastornos. La restricción calórica no es algo que pueda "tomarse a la ligera", sino que debe considerarse un tratamiento más que exige la supervisión médica para su correcta aplicación. El mejor consejo que pueden seguir las personas sería mantener una dieta moderada y equilibrada, que les permita disfrutar de un poco de todo y evitar los excesos, a fin de conservar un buen estado de salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adams, L.G., Polzin, D.J., Osborne, C.A., O'Brien, T.D. y Hostetter, T.H. (1994). Influence of dietary protein/calorie intake on renal morphology and function in cats with 5/6 nephrectomy. *Laboratory Investigation, 70*, 347-357.

Amigo Vázquez, I., Fernández Rodríguez, C. y Pérez Álvarez, M. (1998). *Manual de Psicología de la Salud*. Madrid: Ed. Pirámide.

Amigo Vázquez, I. (en prensa). *La delgadez imposible*. Barcelona: Paidós.

Atkinson, R.L. y Kaiser, D.L. (1985). Effects of calorie restriction and weight loss on glucose and insulin levels in obese humans. *Journal of the American College of Nutrition, 4*, 411-419.

Birt, D.F., Pelling, J.C., White, L.T., Dimitroff, K. y Barnett, T. (1991). Influence of diet and calorie restriction on the initiation and promotion of skin carcinogenesis in the SENCAR mouse model. *Cancer Research, 51*, 1851-1854.

Birt, D.F., Pinch, H.G., Barnett, T., Phan, A. y Dimitroff, K. (1993). Inhibition of skin tumor promotion by restriction of fat and carbohydrate calories in SENCAR mice. *Cancer Research, 53*, 27-31.

Bruce-Keller, A.J., Umberger, G., McFall, R. y Mattson, M.P. (1999). Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Annals of Neurology, 45*, 8-15.

Eliahou, H.E., Laufer, J., Blau, A. y Shulman, L. (1992). Effect of low-calorie diets on the sympathetic nervous system, body weight, and plasma insulin in overweight hypertension. *American Journal of Clinical Nutrition, 56*, 175S-178S

Engelman, R.W., Day, N.K. y Good, R.A. (1994). Calorie intake during mammary development influences cancer risk: lasting inhibition of C3/HeOu mammary tumorigenesis by peribupertal calorie restriction. *Cancer Research, 54*, 5724-5730.

Gavin, J.R. (1997). Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care, 20*, 1183-1197

Gill, C.J. y Rissman, E.F. (1997). Female sexual behavior is inhibited by short- and long-term food restriction. *Physiology and Behavior, 61*, 387-394.

Goodrick, C.L. (1984). Effects of lifelong restricted feeding on complex maze performance in rats. *Age, 7*, 1-3.

Grant, W. (1997). Dietary links to Alzheimer´s disease. *Alzheimer Disease Reviews, 2*, 42-55.

Gutteridge, J.M. (1992). Ageing and free radicals. *Med Lab Sci, 49*, 313-318.

Harman, D. (1969). Prolongation of life: role of free radical reaction in aging. *Journal of the American Geriatrics Society, 17*, 721-735.

Harman, D. (1988). Free radicals in aging. *Molecular and Cellular Biochemistry, 84*, 155-161.

Ingram, D.K., Weindruch, R., Spangler, E.L., Freeman, J.R. y Walford, R.L. (1987). Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *Journal of Gerontology, 42*, 78-81.

Kawamura, M., Adachi, T., Nakajima, J., Fujiwara, T. y Hiramori, K. (1996). Factors that affect calorie-sensitive and calorie-insensitive reduction in blood pressure during short-term calorie restriction in overweight hypertensive women. *Hypertension, 27*, 408-413.

Kelley, D.E., Wing, R., Buonocore, C., Sturis, J., Polonsky, K. y Fitzsimmons, M. (1993). Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 77*, 1287-1293.

Klurfeld, D.M., Welch, C.B., Davis, M.J. y Kritchevsky, D. (1989). Determination of degree of energy restriction necessary to reduce DMBA-induced mammary tumorigenesis in rats during the promotion phase. *Journal of Nutrition, 119*, 286-291.

Knopp, R.H., Magee, M.S., Raisys, V. y Benedetti, T. (1991). Metabolic effects of hypocaloric diets in management of gestational diabetes. *Diabetes, 40*(2), 165-171.

Kritchevsky, D., Weber, M.M. y Klurfeld, D.M. (1984). Dietary fat versus caloric content in initiation and promotion of 7, 12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Research, 44*, 3174-3177.

Kumar, S.P., Roy, S.J., Tokumo, K. y Reddy, B.S. (1990). Effect of different levels of calorie restriction on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Research, 50,* 5761-5766.

Kushiro, T., Kobayashi, F., Osada, H., Tomiyama, H., Satoh, K., Otsuka, Y., Kurumatani, H. y Kajiwara, N. (1991). Role of sympathetic activity in blood pressure reduction with low calorie regimen. *Hypertension, 17*, 965-968.

Lane, M.A., Tilmont, E.M., De Angelis, H., Handy, A., Ingram, D.K., Kemnitz, J.W. y Roth, G.S. (2000). Short-term calorie restriction improves disease-related markers in older males rhesus monkeys (*macaca mulatta*). *Mechanisms of Ageing and Development, 112*, 185-196.

Lipman, R.D, Smith, D.E., Bronson, R.T. y Blumberg, J. (1995). Is late-life caloric restriction beneficial? *Aging (Milano), 7*, 136-139.

Magee, M.S., Knopp, R.H. y Benedetti, T.J. (1990). Metabolic effects of 1200-kcal diet in obese pregnant women with gestational diabetes. *Diabetes, 39*, 234-240.

Magnuson, K.R. (1988). Aging of glutamate receptors: correlations between binding and spatial memory performance in mice. *Mechanisms of Ageing and Development, 104*, 227-248.

Markowska, A.L. (1999). Life-long diet restriction failed to retard cognitive aging in Fisher-344 rats. *Neurobiology of Aging, 20*, 177-189.

Mattson, M.P. (2000). Neuroprotective signaling and the aging of the brain: take away my food and let me run. *Brain Research, 886*(1-2), 47-53

Mattson, M.P., Duan, W., Chan, S.L., Cheng, A., Haughey, N., Gary, D.S., Guo, Z., Lee, J. y Furukawa, K. (2002). Neuroprotective and neurorestorative signal transduction mechanisms in brain aging: modification by genes, diet and behavior. *Neurobiology of Aging, 23*, 695-707.

McCay, C.M., Crowell, M.F. y Maynard, L.A. (1935). The effect of retarded hrowth upon length of life span and upon the ultimate body size. *Journal of Nutrition, 10,* 63-79

Nakano, Y., Oshima, T., Sasaki, S., Higashi, Y., Ozono, R., Takenaka, S., Miura, F., Hirao, H., Matsuura, H., Chayama, K. y Kambe, M. (2001). Calorie restriction reduced blood pressure in obesity hypertensives by improvement of autonomic nerve activity and insulin sensitivity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology, 38*(Suppl 1), S69-S74.

Pascale, R.W., Wing, R.R., Butler, B.A., Mullen, M. y Bononi, P. (1995). Effects of a behavioral weight loss program stressing calorie restriction versus calorie plus fat restriction in obese individuals with NIDDM or a family history of diabetes. *Diabetes Care, 18*, 1241-1248.

Parr, T. (1997). Insulin exposure and aging theory. *Gerontology, 43*, 182-200.

Pletcher, S.D., MacDonald, S.J., Marguerie, R., Certa, U., Stearns, S.C., Goldstein, D.B. y Partridge, L. (2002). Genome-wide transcript profiles in aging and calorically restricted Drosophila melanogaster. *Current Biology, 12*, 311-312.

Pugh, T.D., Klopp, R.G. y Weindruch, R. (1999). Controlling caloric consumption: protocols for rodents and rhesus monkeys. *Neurobiology of Aging, 20*, 157-165.

Roe, F.J.C. (1991). 1200-rat biosure study: design and overview of results. *Biological Effects of Dietary Restricti*on, 287-304.

Roe, F.J.C. y Tucker, M. (1974). Recent developments in the design of carcinogenicity tests on laboratory animals. *Excerpta Medica International Congress,* series 311.

Ross, M.H. (1976). Nutrition and longevity in experimental animals. En: Winnick, M., (ed.), *Nutrition and Aging*, (pp. 43-57). New York: Wiley.

Roth, G.S., Ingram, D.K. y Lane, M.A. (2001). Caloric restriction in primates and relevance to humans. *Annals of the New York Academy of Sciences, 928*, 305-315.

Shukitt-Hale, B., Askew, E.W. y Lieberman, H.R. (1997). Effects of 30 days of undernutrition on reaction time, moods, and symptoms1. *Physiology and Behaviour, 62*, 783-789.

Sohal, R.S., Sohal, B.H. y Orr, W.C. (1995). Mitochondrial superoxide and hydrogen peroxide generation, protein oxidative damage, and longevity in different species of flies. *Free Radical Biology & Medicine, Oct 19*, 499-504.

Shoal, R.S. y Weindruch, R. (1996). Oxidative Sress, caloric restriction, and aging. *Science, Jul 5, 273*, 59-63.

Stewart, J., Mitchell, J. y Kalant, N. (1989). The effects of life-long food restriction on spatial memory in young and aged fischer 344 rats measured in the eight-arm radial and the morris water mazes. *Neurobiology of Aging, 10*, 669-675.

Tannenabum, A. (1940). The initiation and growth of tumors. *American Journal of Cancer, 3*, 335-350.

Tannenbaum, A. (1942). The genesis and growth of tumors II. Effects of caloric restriction per se. *Cancer Research, 2*, 460-467.

Tannenbaum, A. y Silverstone, H. (1953). Nutrition in relation to cancer. En: Greenstein, J.P. y Haddow, A., (eds.), *Advances in cancer research,* Vol. 1. (pp. 451-501). New York: Academic Press, Inc.

VanNess, J.M., Casto, R.M., DeMaria, J.E. y Overton, J.M. (1998). Food restriction attenuates the blood pressure response to paraventricular hypothalamic nuclei lesions in aortic coarctation hypertension. *Brain Research, 792*, 237-245.

Wallace, D.C. (1997). Función normal y patológica del ADN mitocondrial. *Investigación y Ciencia, octubre*, 12-20.

Weed, J.L., Lane, M.A., Roth, G.S., Speer, D.L. e Ingram, D.K. (1997). Activity measures in rhesus monkeys on long-term calorie restriction. *Physiology and Behaviour, 62*, 97-103.

Weindruch, R. (1996). Restricción calórica y envejecimiento. *Investigación y Ciencia, marzo*, 12-19.

Yoshida, K., Inoue, T., Hirabayashi, Y., Matsumura, T., Nemoto, K. y Sado, T. (1997). Radiation-induced myeloid leukemia in mice under calorie restriction. *Leukemia, 3*, 410-412.

Yu, B.P., Masoro, E.J., Murata, I., Bertrand, H.A. y Lyndt, F.T. (1982). Lifespan study of SPF Fischer-344 male rats fed ad libitum or restricted diets longevity, growth, lean body mass and disease. *Journal of Gerontology, 37*, 130-141.

Zhu, P., Frei, E., Bunk, B., Berger, M.R. y Schmahl, D. (1991). Effect of dietary calorie and fat restriction on mammary tumor growth and hepatic as well as tumor glutathione in rats. *Cancer Letters, 57*, 145-152.

Dirección de contacto:
Isaac Amigo Vazquez
Facultad de Psicología.
C/ Padre Feijoo s/n.
33003 - Oviedo
Tf.: 985 10 32 76
E-mail: amigo@correo.uniovi.es