



RESTRICCIÓN CALÓRICA, HOMOCISTEÍNA, Y ATROFIA NEURONAL

Alumna:

Romina Peraza Perera

Tutoras del TFG:

Rosa M^a Arévalo García

M^a del Carmern Damas Hernández

Trabajo Fin de Grado
Facultad de Ciencias de la Salud
Sección de Psicología
Universidad de La Laguna

Julio 2016

Índice

1. Introducción.....	2
2. Definiciones.....	2
2.1 Homocisteína.....	3
2.1.1 Metabolismo de la homocisteína.....	3
2.1.2. Hiperhomocisteinemia.....	4
2.2 Envejecimiento y atrofia neuronal.....	6
2.3 Restricción calórica.....	7
3. Relación entre homocisteína y atrofia neuronal.....	8
4. Relación entre RC y plasticidad cerebral.....	11
5. El papel de la restricción calórica sobre la hcy y la atrofia neuronal.....	12
6. Consideraciones.....	14
7. Conclusiones.....	14
8. Referencias.....	15
9. Anexos.....	18

Resumen

Según la OMS, entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos. Estos datos son preocupantes y podrían estar asociados a una ingesta excesiva de calorías en la dieta, en contraste con la restricción calórica, motivo de este estudio. En estos últimos años se ha demostrado la importancia de la restricción calórica en la salud. El objetivo de este trabajo ha sido revisar la evidencia disponible sobre el papel de las dietas de restricción calórica en la homocisteína y la atrofia neuronal. Actualmente, en los países industrializados se consumen niveles de proteínas 3-4 veces superiores a los valores recomendados. La homocisteína es un aminoácido que está presente en las proteínas de origen animal. Cuando se produce una ingesta elevada de éstas en la dieta, los niveles de homocisteína en sangre aumentan, y constituyen un factor de riesgo en las enfermedades cardiovasculares. La hiperhomocisteinemia, también está relacionada con numerosas enfermedades asociadas al envejecimiento. Se concluye que los beneficios que aporta la restricción calórica podrían mejorar la salud de las personas, disminuyendo los niveles de homocisteína que afectan a las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

Palabras clave: homocisteína, atrofia neuronal, restricción calórica, envejecimiento.

Abstract

According to WHO, between 1980 and 2014, the global prevalence of obesity has increased more than two. These data are disturbing and may be associated with excessive intake of calories in diet, in contrast to caloric restriction, the reason for this study. In recent years it has shown the importance of calorie restriction on health. The aim of this study was to review the available evidence on the role of calorie restriction diets in homocysteine and neuronal atrophy. Currently, in industrialized countries, the consume of protein levels are 3-4 times

higher than the recommended values. Homocysteine, an aminoacid, is present in proteins of animal origin. When a high intake of these dietary occurs, homocysteine levels in the blood rise, and they are a risk factor in cardiovascular disease. Hyperhomocysteinemia, is also related to many diseases associated with aging. To sump up, it is concluded that the benefits of caloric restriction could improve the health of people, reducing homocysteine levels that affecting neurodegenerative and cardiovascular diseases.

Key words: homocysteine, neuronal atrophy, calorie restriction, ageing.

1. Introducción

Desde la Prehistoria, hasta la actualidad, se han producido importantes cambios en la especie humana con respecto al significado de la alimentación. El hombre prehistórico comía para sobrevivir, mientras que el hombre de hoy en día dispone de muchos más recursos alimentarios sin necesidad de salir a cazar. Sin embargo, este acceso a una mayor variedad de alimentos, no implica que esté más sano.

Según datos de la OMS, entre 1980 y 2014, la prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de dos. En 2014, el 39% de las personas adultas de 18 o más años tenían sobrepeso, y el 13% eran obesas. Concretamente, en Canarias, el 35.44% de la población presentaba sobrepeso, y el 19.25% obesidad (INE, 2014). Ver tabla 2. Actualmente, en los países industrializados se consumen niveles de proteínas 3-4 veces superiores de los valores recomendados. Estos datos son preocupantes y podrían estar asociados a una ingesta excesiva de calorías en la dieta, en contraste con la restricción calórica, motivo de este estudio.

Existen numerosas evidencias de los beneficios de la restricción calórica (RC) como son: el alargamiento de la longevidad, el retraso del envejecimiento, la prolongación de las funciones cognitivas del cerebro a edades posteriores y la prevención de enfermedades neurodegenerativas. Además, en los últimos años se ha relacionado la RC con la homocisteína(hcy) y con la atrofia neuronal. En este trabajo se hará una revisión teórica de las principales investigaciones de los últimos 5 años sobre el papel de la RC en los niveles de hcy. Se trata de un área de estudio que posibilita el desarrollo de estrategias de diagnóstico y seguimiento para tratar diferentes alteraciones neurológicas, así como para prevenir enfermedades neurodegenerativas, frecuentemente, asociadas a la edad.

Se ha realizado una recuperación bibliográfica en las bases de datos PubMed y PuntoQ de la biblioteca de la ULL, así como en Scielo: Nutrición hospitalaria, incluyendo los términos neuronal atrophy, brain atrophy, caloric restriction, homocysteine, methionine, cognitive dysfunctions y apoptosis, entre otras.

2. Definiciones

2.1 Homocisteína

La homocisteína(hcy) es un aminoácido sulfurado, derivado de la metionina, cuyo metabolismo depende de la vitamina B12 y el ácido fólico (Neves, Macedo & Lopes, 2004). Es abundante en las proteínas de origen animal. Está presente en el plasma de cuatro formas: sobre el 1% circula como tiol libre (-SH), entre el 70 y el 80% es disulfuro ligado a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina; y el 20-30% restante se dimeriza para formar la homocisteína o se combina con otros tioles, incluyendo cisteína, con el que forma la homocisteinacisteína (Hankey & Eikelboom, 1999).

2.1.1. Metabolismo de la homocisteína

La homocisteína es un producto del metabolismo de la metionina, un aminoácido sulfurado esencial que es aportado por las proteínas de los alimentos(Batista & Mazziero & Carlos, 2004). El exceso de metionina se transforma en homocisteína mediante reacciones enzimáticas de transmetilación (figura 1). Los niveles de homocisteína en el plasma se mantienen dentro de unos estrechos límites a través de dos vías principales de eliminación. La mitad de la homocisteína sigue la vía de la transulfuración, en la cual se combina de forma irreversible con la serina para formar cistationina, a través de una enzima que depende de la vitamina B6: la cistationina β -sintasa (CBS). La cistationina se transformará en cisteína y finalmente en sulfato de cisteína, que será excretado por la orina. La segunda vía de eliminación de la homocisteína es su remetilación y reciclaje a metionina, a través de un mecanismo íntimamente asociado a los folatos en el que participa la enzima 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-S-metiltransferasa (MTHFR), que es activada por la cobalamina. La homocisteína también es remetilada mediante la enzima betaína-homocisteína metiltransferasa. Cuando hay exceso de metionina se activa la CBS y se reprime la vía de la remetilación. Por el contrario, en

situaciones de déficit de metionina se activa la remetilación y aumenta la proporción de homocisteína que es reciclada a metionina. Por tanto, los niveles plasmáticos de homocisteína están influidos por las concentraciones de folato, cobalamina (vitamina B12) y vitamina B6, y por la actividad de las enzimas que intervienen en las vías de la remetilación y de la transulfuración.

2.1.2. Hiperhomocisteinemia

La homocisteína no se debe acumular en el cuerpo. Si esto sucede, se asocia a un riesgo creciente de enfermedades cardiovasculares y demencias. Niveles altos de homocisteína en sangre (hiperhomocisteinemia) se han relacionado frecuentemente con la enfermedad arterial coronaria, la trombosis vascular, el desarrollo de aterosclerosis prematura y complicaciones severas tromboembólicas, incluyendo derrame cerebral. En los últimos años la hiperhomocisteinemia se ha considerado como un factor de riesgo en varias enfermedades neurológicas y cerebrovasculares como son: las demencias, concretamente la enfermedad de Alzheimer (EA), la enfermedad de Parkinson (PK), la epilepsia y las enfermedades cerebrovasculares como hemorragias cerebrales, ictus o trombosis venosas (Sánchez, Jiménez y Morgado, 2009).

Además, existen evidencias de pacientes con elevadas concentraciones de hcy en sangre que presentan una diversidad de manifestaciones clínicas como retraso mental, atrofia cerebral, convulsiones, predisposición a esquizofrenia y epilepsia, entre otros. Las alteraciones neurológicas relacionadas con hiperhomocisteinemia se pueden explicar desde la consideración de los mecanismos de neurotoxicidad de la hcy que se han reportado, tales como: generación de especies reactivas de oxígeno (EROs), efectos protrombóticos, promoción del estrés oxidativo, efectos pro-inflamatorios, activación de apoptosis (por mecanismos de: aumento citoplasmático de calcio, activación de caspasas, disfunción mitocondrial, desintegración nuclear, activación de p53 y daño en ADN), acumulación de la proteína β -amiloide, hiperactivación de receptores

Nmetil-D-aspartato (NMDA), acción mitogénica sobre células vasculares, y alteración en el metabolismo del óxido nítrico, entre otros.

El tratamiento de la hiperhomocisteinemia se basa en la administración de suplementos de ácido fólico y vitaminas B6 y B12, puesto que éstos ayudan al cuerpo a deshacerse del exceso de hcy. Los valores normales de la hcy, el ácido fólico y la vitamina B12 son los siguientes:

- hcy (5-15 unidades molares/litro).
- ácido fólico (3-17 nanogramo/ mililitro).
- vitamina B12 (179-1160 picogramo/ mililitro).

Cuando la hcy está por encima de los 15 unidades molares por litro, el ácido fólico y la vitamina B12 disminuyen. Actualmente se está poniendo en marcha un tratamiento para disminuir la hcy en sangre en el Centro de Salud Finca España, en Santa Cruz de Tenerife, España. Este tratamiento consiste en realizar una dieta rica en alimentos con alto contenido en ácido fólico y vitamina B12 durante 3-6 meses. Se les recomienda reducir el consumo de carne y embutidos, aumentar el de vegetales, sobre todo los de hoja verde y los cereales integrales. Si los pacientes no se adhieren al tratamiento dietético, se les suministra éstas sustancias a través de comprimidos; AcFor para el ácido fólico e Hidroxil para la vitamina B12. Algunos resultados de las analíticas de 2013-2014 muestran la eficacia de este tratamiento (Tabla 1.1). Estos datos han sido facilitados por la doctora Borja Suárez Acosta y la enfermera Angelines Hernández López y se trata de un trabajo aún sin publicar. Comprobamos como por ejemplo, el paciente 1 sólo con dieta, disminuyó sus niveles de hcy de 18.77 a 12.78 u mol/l, y aumentó su ácido fólico y su vitamina B12 de 5.8 a 8 ng/ml y de 306 a 448.7 pg/ml, respectivamente.

La alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población y su fácil tratamiento, hacen que la hcy sea un interesante aminoácido para futuras investigaciones, sobre todo para la prevención de las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares.

2.2. Envejecimiento y atrofia neuronal.

Se entiende como envejecimiento al proceso paulatino y gradual de deterioro de la capacidad funcional del organismo, posterior a la madurez, y que a la larga conduce a la muerte del mismo (Sierra y Viviana, 2009).

Los cambios cerebrales debidos al envejecimiento se han ido estudiando desde el siglo XIX. Durante el envejecimiento normal, el cerebro sufre cambios en su morfología y su funcionalidad que afecta a los árboles dendríticos, la sinapsis, la neurotransmisión, la circulación y el metabolismo, que se reflejan en alteraciones motoras y sensoriales, en el sueño, la memoria y el aprendizaje.

A nivel macroscópico, el peso medio del cerebro disminuye, al igual que la corteza cerebral, significativamente más en el lóbulo frontal que en el córtex parieto-temporo-occipital. También, aumenta el líquido cefalorraquídeo, y se ensanchan los ventrículos, los giros y los surcos. Además, la sustancia blanca disminuye 2 o 3 veces más que la sustancia gris.

A nivel microscópico se observa que el tamaño neuronal disminuye, así como el número de dendritas (sobre todo en la corteza cerebral). Además hay degeneración en los axones mielinizados de las capas más internas de la corteza e incluso de la sustancia blanca. También se incrementa el número y tamaño de los astrocitos y la microglía.

A nivel molecular, disminuye la reserva homeostática (capacidad de las células a responder ante los efectos desestabilizadores del estrés). Por lo tanto, las células envejecidas del cerebro mantienen su actividad metabólica basal o a niveles bajos, pero tienen déficits funcionales ante altos niveles de estimulación y situaciones de estrés que pueden ser patológicas, como un trauma, una isquemia cerebral u otros sucesos excitotóxicos. Concretamente, hay un aumento del glutamato extracelular, que puede conducir a procesos de excitotoxicidad tanto en neuronas como en células gliales, produciendo su muerte. Esto se ve favorecido por cambios en la homeostasis del calcio, la producción de ROS y la inducción de cascadas apoptóticas. La disfunción de la homeostasis del calcio se aprecia sobretodo en el hipocampo, provocando un aumento de calcio dentro de la neurona. El estrés oxidativo provoca una progresiva pérdida de equilibrio entre

las defensas antioxidantes y las concentraciones intracelulares de los agentes prooxidantes como las especies reactivas de oxígeno (ROS). Estos tipos de radicales son los que tienen un mayor impacto en los procesos de estrés oxidativo durante el envejecimiento, ya que puede dañar las células mediante la oxidación de los lípidos, de sus membranas, de sus

proteínas y de su ADN (García, 2009). Además, en el citoplasma celular se forman acúmulos de hierro, que pueden facilitar el estrés oxidativo.

Las alteraciones moleculares observadas conducen a cambios en el metabolismo celular y en el comportamiento general de los grupos celulares. La creciente acumulación de productos tóxicos, derivados del propio metabolismo, y el daño producido en la barrera hematoencefálica conducen a un aumento del deterioro observado durante el envejecimiento.

En este contexto, es importante señalar que no son solo factores propios de cada uno de los tipos celulares del sistema nervioso los que conducen a la inflamación y muerte de las células, sino que, también, factores metabólicos generales que afectan a todo el organismo, contribuirán a acelerar esos procesos neurodegenerativos.

2.3. Restricción calórica

La restricción calórica (RC) consiste en la administración de una dieta equilibrada y suficiente desde el punto de vista nutricional pero restringida desde el punto de vista del aporte calórico total con el objetivo de mejorar la salud y retrasar el envejecimiento. Se trata de reducir la ingesta entre un 30% y un 60% del total de las calorías ingeridas normalmente.

Ésta se ha ido practicando desde hace más de 500 años como un método para aumentar la calidad y duración de la vida (Speakman & Mitchell, 2011). Además, durante éste último siglo, se han llevado a cabo diferentes trabajos experimentales que confirman su éxito. El primero fue el de Crowell y McCay en 1935, demostrando que, con la simple reducción de la ingesta calórica sin llegar a causar malnutrición, se aumentó la longevidad en ratas un 50%. Unas décadas

más tarde, el efecto de la RC en la calidad de vida y la longevidad ha sido confirmado en varios organismos, desde organismos unicelulares hasta gusanos, moscas, roedores, y primates, sugiriendo un efecto de conservación que puede implicar a genes comunes (Lee & Longo, 2016). También ejerce un gran efecto sobre las enfermedades asociadas a la edad, incluyendo la reducción del riesgo de cáncer, trastornos neurodegenerativos, enfermedades autoinmunes, enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo II.

Los mecanismos por los cuales, la RC contribuye a retrasar el envejecimiento, parecen ser diversos: la RC aumenta la habilidad de las células para reparar los daños del ADN, y facilita la producción de proteínas anti-estrés, mejora la eficiencia del metabolismo de la glucosa, enlentece el deterioro del sistema inmune relacionado con la vejez, etc. Pero, sobre todo, reduce el estrés oxidativo y la modulación del sistema endocrino, los cuales juegan un papel clave en los beneficios de las dietas restrictivas. Ciertamente, la RC en animales reduce los niveles de citocinas inflamatorias circulantes, e induce adaptaciones metabólicas y hormonales (incrementando la sensibilidad de la insulina, reduciendo la utilización de glucosa y de insulina en sangre, y elevando los niveles de cortisol) teniendo como efecto total, la reducción del riesgo de enfermedades relacionadas con la edad (Fusco & Pani, 2013).

3. Relación entre homocisteína y atrofia neuronal

Como hemos nombrado anteriormente, la hcy actúa como un neurotóxico, incrementando el estrés oxidativo, fomentando la apoptosis a través de daños en el ADN por una mala transmetilación, siendo exitotóxica y contribuyendo a los procesos patofisiológicos de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson, así como de enfermedades cardiovasculares. También aumenta la respuesta al estrés del retículo endoplasmático contribuyendo a la extensión de la lesión celular (Sánchez, Jiménez y Morgado, 2009). A continuación, se expondrá cómo juega este papel neurotóxico en diferentes enfermedades (demencia, enfermedad de Alzheimer, Parkinson, enfermedades cerebrovasculares).

La demencia es un síndrome caracterizado por el deterioro en la memoria, en aspectos emocionales, la personalidad y la cognición. Estudios con pacientes de edad avanzada con concentraciones de hcy por encima de las 14 unidades molares, tienen el doble de riesgo de presentar demencia, comparado con aquellos que tienen valores normales. También se ha encontrado una relación significativamente inversa entre los niveles de hcy plasmática y las funciones cognitivas. La relación entre homocisteinemia y demencia se puede explicar por mecanismos tales como: la promoción de la microangiopatía cerebral, la disfunción endotelial, el aumento del estrés oxidativo, la estimulación de la neurotoxicidad dependiente de la proteína beta amiloide, la generación de derivados de ácidos y la estimulación de receptores NMDA.

La enfermedad de Alzheimer es un tipo de demencia que presenta disfunciones de las capacidades cognitivas, tales como la memoria, el lenguaje, la capacidad visoespacial y el razonamiento. A nivel cerebral, principalmente, se ve afectada la zona cortical del lóbulo temporal medial y el hipocampo, importantes en el aprendizaje y en la memoria declarativa. Para estas afectaciones, se han propuesto diversos factores etiológicos, y uno de ellos es la homocisteinemia. Seshadri y colaboradores en el 2002 lo investigaron como factor independiente, y encontraron que si los niveles de hcy se incrementaban a valores no saludables, el riesgo de presentar la enfermedad de Alzheimer aumentaba un 40%. De igual manera se tienen hallazgos de toxicidad mediada por la proteína β -amiloide en cultivos de células neuronales e inducción de apoptosis en neuronas del hipocampo.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza principalmente por la neurodegeneración dopaminérgica a nivel de la sustancia negra, y la acumulación de cuerpos de Lewy. En los últimos años, se ha relacionado con la hiperhomocisteinemia, ya que, durante el metabolismo de la hcy se forma la S-adenosilmetionina o SAM (Figura 1), que juega un papel de donador de grupos metilo en el sistema nervioso central, alterando la activación de múltiples genes. Deficiencias en SAM tienen impacto en el desarrollo, diferenciación y función celular (Martínez et al., 2003). En el cerebro envejecido, existe disminución de los

procesos de metilación. Por lo tanto, las modificaciones que se produzcan en el metabolismo de este sustrato tendrán un impacto en la diferenciación y función celular, como la disminución de los procesos de metilación. Además, la hcy implicada en la enfermedad de Parkinson, involucra el aumento del estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial por despolarización de la membrana y producción de oxirradicales, lo cual sensibiliza a las neuronas dopaminérgicas a la apoptosis. Concretamente, se produce un efecto tóxico directo sobre las neuronas de la vía dopaminérgica, mediado por la sobreestimulación de los receptores glutamatérgicos; toxicidad oxidativa, por aumento de los niveles de peróxido de hidrógeno; sensibilización de las neuronas dopaminérgicas a las toxinas del entorno; y toxicidad multisistémica al modificar la actividad biológica de distintas proteínas. Cabe destacar que el tratamiento crónico con levodopa puede producir hiperhomocisteinemia, lo que podría condicionar el deterioro clínico progresivo de los pacientes con Parkinson (Martín-Fernández et al., 2010).

Además, la hcy es un factor de riesgo de enfermedades cerebrovasculares, ya que causa daño a la matriz vascular, propiciando mecanismos oxidativos, con la consecuente disminución de la acción antitrombótica del endotelio.

El resveratrol es un polifenol natural presente en numerosas plantas y frutos, como cacahuetes, moras, arándanos y, sobre todo, la uva y el vino tinto y que parece producir en el organismo efectos similares a los de la RC; por esta razón, se ha utilizado para estudiar sus efectos sobre la hiperhomocisteinemia. En las plantas, el resveratrol actúa como fitoalexina, es decir, posee la capacidad de inhibir el progreso de ciertas infecciones (Gambini et cols, 2013). Tulay y colaboradores(2012) realizaron una investigación con roedores, para examinar el efecto protector del resveratrol ante la homocisteína. Los roedores fueron divididos aleatoriamente en tres grupos. El grupo control recibió comida de ratas estándar; el grupo homocisteína recibió diariamente metionina en dosis de 1g/ kg del peso del cuerpo disueltos en agua durante treinta días; el tercer grupo (Hcy+ Res grupo) recibió la misma cantidad de metionina que el grupo homocisteína, más 20 mg/kg/día de resveratrol intraperitonealmente durante 1 mes. Los resultados mostraron que el resveratrol redujo significativamente los niveles de

homocisteína, pudiendo inhibir a la hcy que causaba apoptosis y deterioro en la histopatología en la aorta de las ratas. Por lo tanto, el resveratrol es efectivo en prevenir que la homocisteína cause defectos vasculares y neuronales. Sin embargo, hacen falta más estudios que comprueben esta eficacia.

Otro enfoque para examinar la neurotoxicidad de la hcy es estudiar su relación con la deficiencia cognitiva en sujetos sin demencia. No obstante, la evidencia es controvertida y limitada por el pequeño número de estudios. Algunos estudios transversales han encontrado una relación inversa entre elevados niveles de Hcy y medidas de funciones cognitivas, pero las deficiencias difieren en cada estudio, por lo que hacen falta más investigaciones y estudios longitudinales.

La contribución de la hcy al aumento del estrés oxidativo y a la excitotoxicidad glutamatérgica sugiere que podría también afectar a otras enfermedades neuropsiquiátricas como la esquizofrenia y depresión, aunque en este sentido los datos son todavía preliminares y no permiten elaborar conclusiones definitivas.

4. Relación entre RC y plasticidad cerebral

La plasticidad cerebral es la adaptación que experimenta el sistema nervioso ante cambios en su medio externo e interno y además puede reflejar la adaptación funcional del cerebro para minimizar los efectos de las lesiones estructurales y funcionales (Aguilar, 1998). Los investigadores se han preguntado si existe alguna relación entre plasticidad cerebral y restricción calórica y éstas son algunas de sus aportaciones.

El envejecimiento altera la expresión de los genes involucrados en la transmisión sináptica mientras que la restricción calórica contrarresta este efecto (Fusco & Pani, 2013). La restricción calórica se propone, tanto para mejorar la resistencia de las sinapsis a los daños metabólicos y oxidativos como para modular el número total, la estructura y el estado funcional de las sinapsis (Murphy, Pereira & Thuret, 2014). Curiosamente, la RC se asocia con una mayor

actividad eléctrica y sináptica en todos los circuitos neuronales en comparación con los estados saciados y descansado. Además, la RC estabiliza los niveles de receptores de glutamato y de otras proteínas sinápticas necesarias para la transmisión excitatoria. Otra importante respuesta adaptativa y neuroprotectora de la RC es la generación de factores neurotróficos.

Fusco y colaboradores realizaron un estudio en el 2012, con ratones BCKO de 6 meses de edad. Un grupo fue sometido a una RC del 70% durante 5 semanas. Se encontraron efectos beneficiosos de la RC en la plasticidad neuronal (aumentó el número de proteínas transportadoras de lípidos), en la memoria (mejoró el reconocimiento de objetos), y en el comportamiento social (se redujo la agresividad).

Igualmente, la restricción calórica a largo plazo ha demostrado provocar mejoras en la memoria de trabajo en ratones, memoria directamente relacionada con la concentración de receptores NMDA en el hipocampo (Khula et al., 2011). También se ha encontrado, en ratas obesas sometidas a RC del 60% durante 10 semanas, un aumento significativo de los receptores de NMDA, esenciales en la plasticidad sináptica.

La combinación de restricción calórica con otros factores positivos para la plasticidad cerebral, como el ejercicio físico, constituyen estrategias adecuadas para prevenir el deterioro cognitivo (Murphy, Pereira and Thuret, 2014).

5. El papel de la restricción calórica sobre la hcy y la atrofia neuronal

Según una investigación de Whilette et al. (2014), la restricción calórica en monos Rhesus (*Macaca mulatta*) puede conferir protección neuronal contra la patología vascular relacionada con las acumulaciones de hcy debidas a la edad .

Se realizó un estudio longitudinal con una muestra de 45 monos Rhesus (*Maccaco mulatta*) entre 19 y 31 años. El grupo control estaba compuesto por 18 monos, mientras que los 27 restantes estuvieron sometidos a restricción calórica durante 12-17 años, con una ingesta del 30% menos que el grupo control. El agua fue administrada ad libitum.

Los resultados detallados del estudio se presentan a continuación. Se encontró que no había diferencias del volumen total cerebral entre los grupos. Altos niveles de hcy estaban asociados con un menor volumen de sustancia blanca en el puente troncoencefálico y en el cuerpo calloso. La hcy correlacionó con menos volumen de sustancia gris y densidad en la corteza prefrontal y el estriado. La restricción calórica no influyó en los niveles de hcy. Sin embargo, los monos del grupo control exhibían una gran correlación negativa entre hcy y sustancia gris global, mientras que ninguna relación fue evidente para los monos con RC. También se observaron diferencias entre los grupos similares en todas las modalidades del esplenio del cuerpo calloso, la corteza prefrontal, el hipocampo y áreas somatosensoriales. Los datos sugieren que la RC puede mejorar la influencia de hcy sobre varios parámetros relacionados con la edad importantes en la salud del parénquima cerebral. La asociación entre altos niveles de hcy y menor materia gris global en el grupo control no fue encontrado en los animales que recibieron RC. Estos resultados sugieren que la restricción calórica puede proteger al cerebro de los efectos adversos de la hcy o de los efectos del envejecimiento para los cuales la hcy es un biomarcador patológico.

La restricción calórica puede aportar protección ante la hcy relacionada con alteraciones en la materia gris del prefrontal, el parietal y las regiones cerebelosas. En contraste, la RC no parece disminuir similarmente el impacto de la hcy en el volumen de la materia blanca, aunque influye en la densidad microestructural de las fibras del puente troncoencefálico, del cuerpo calloso y de otros importantes tractos.

6. Consideraciones

Algunos estudios sugieren que el reducir solo la ingesta de proteínas, o incluso sólo de la metionina, poniendo importancia en la ingesta de alimentos con un bajo contenido en metionina, y sin necesidad de disminuir la ingesta total de calorías ni la cantidad global de alimento, podría constituir una intervención nutricional mucho más fácil de llevar a la práctica que la restricción de calorías, y

también podría disminuir la obesidad y muchas enfermedades degenerativas así como la tasa de envejecimiento (Mendoza, 2010).

7. Conclusiones

La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas de personas que la insuficiencia ponderal. En términos generales, la restricción calórica presenta múltiples beneficios para la salud. Atendiendo al vínculo que establece con la homocisteína y la atrofia neuronal, la restricción calórica puede aportar protección ante la homocisteína relacionada con alteraciones en la materia gris del prefrontal, el parietal y las regiones cerebelosas, aunque no parecen disminuir los niveles en el volumen de la materia blanca.

Las relaciones entre la restricción calórica, el sistema nervioso y la homocisteína constituyen una oportunidad para investigar las consecuencias del envejecimiento sobre la estructura y funcionalidad del cerebro, con lo cual, se podrían plantear estrategias de diagnóstico y seguimiento más oportunos para tratar las alteraciones neurológicas en sus fases iniciales, así como para prevenir las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.

Debido a la alta prevalencia de hiperhomocisteinemia en la población occidental, y su sencillo tratamiento, es preciso investigar más acerca de la homocisteína y el papel que ejerce en las enfermedades. Para ello, es necesario hacer más estudios longitudinales, con el objetivo de comprobar qué efectos fisiológicos tienen sus niveles a largo plazo.

Al revisar la bibliografía se ha detectado que la mayoría de los estudios se han realizado con animales. Aunque los hallazgos en estas especies nos muestren mecanismos biológicos relevantes en el proceso de envejecimiento, la única forma de determinar si la RC es también eficaz en humanos, es llevando a cabo más estudios con personas. Además, es preciso incluir los aspectos

motivacionales y socioculturales que influyen en la alimentación de las personas, y que no están presentes en el mundo animal.

También, es de suma importancia que las personas tomen conciencia de los beneficios que tiene limitar la ingesta energética y consumir alimentos que no alteren los niveles de hcy. Si bien, la modificación de los factores de riesgo y la adopción de comportamientos favorables a la salud, como el ejercicio y las dietas saludables, reportan beneficios para los individuos y las poblaciones de edad avanzada, es preciso maximizar la salud evitando o retrasando las discapacidades prevenibles con la edad. Para ello, las personas pueden: reducir la ingesta procedente de la cantidad de grasa total y de azúcares; aumentar el consumo de frutas y verduras, así como de legumbres, cereales integrales y frutos secos; todo ello combinado con actividad física periódica y moderada.

Por lo tanto, los beneficios que aporta la restricción calórica podrían mejorar la salud de las personas disminuyendo los niveles de homocisteína, que afectan a las enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Estos beneficios ofrecerían a la sociedad una mayor calidad de vida, una mayor independencia personal, y un menor gasto sanitario.

8. Referencias bibliográficas

Aguilar, R. (1998). Plasticidad cerebral: antecedentes científicos y perspectivas de desarrollo. *Bol. Med. Hops. Infant. Méx*; 55(9), 514-525.

Fusco, S., & Pani, G.(2013). Brain response to caloric restriction. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70, 3157–3170. (doi 10.1007/s00018-012-1223-y).

Gambini, J., López-Grueso, R., Olaso-González, G., Inglés, M., Abdelazid, K., Alami, M., et al.(2013). Resveratrol: distribución, propiedades y perspectivas. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, 48, 79-88.

García, S. (2009). Alteraciones de los astrocitos en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer. Recuperado de:
<http://digital.csic.es/handle/10261/80431>.

Hankey, G.,& Weik, J. (1999). Homocysteine and vascular disease. *The Lancet*, 35, 407-413.

INE.es (2014). Recuperado de:
<http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t15/p420/a2014/p06/l0/&file=01004.p>
x.

Kuhla, A., Lange, S., Holzmann, C., Maass, F., Petersen, J., Vollmar, B. y Wree, A., (2013). Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *Plose One*, 8 (7): e68778. (doi:10.1371/journal.pone.0068778).

Lee, C., & Longo, V. (2016). Dietary restriction with and without caloric restriction for healthy aging. *F1000 Research* 5(F1000 Faculty Rev): 117.
(doi:10.12688/f1000research.7136.1).

- Martín-Fernández, J. J., Carles-Díes, R., Cañizares, F., Parra, S., Avilés, F., Villegas, I., et al., (2010). Homocisteína y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol*, *50*(3), 145-151.
- Martínez, L., Martínez, H. R., Del Roble, M., Sampallo, E., Aguirre, A., González, H. C., et al., (2003). Niveles séricos de homocisteína en enfermedad de Parkinson. *Rev. Mex. Neuroci*, *4*(6), 413-418.
- Mendoza, J.(2010). Restricción de la metionina en la dieta y aumento de la longevidad. Recuperado de:
<http://www.encuentros.uma.es/encuentros131/metionina.pdf>.
- Murphy, T., Pereira, G., & Thuret, S. (2014). Effects of Diet on Brain Plasticity in Animal and Human Studies: Mind the Gap. *Neural Plasticity*.
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/563160>.
- Neves, L. B., Macedo, D. M., & Lopes, A. C.(2004). Homocisteína. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, *40*(5), 311-320.
- Pérez, V., & Sierra, F.(2009). Biología del envejecimiento. *Rev. Méd. Chile*, *137*(2), 296-302.
- Rocha, L. (2013). Teorías del envejecimiento. *La vejez en movimiento. Un enfoque integral* (p.48). Buenos Aires: Dunken.(2013).
- Ros, E., & Pintó, X. (2003). Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular. *Revista Nutrición*. Recuperado de:
http://revista.nutricion.org/hemeroteca/revista_agosto_03/Funcionales/FLORA%20homocisteina.pdf.
- Sachdev, S. (2005). Homocysteine and brain atrophy. *Progress in Neuro-psychofarmacology*, *29*, 1152-1161.

Sánchez, M., Jiménez, S., & Morgado, J. (2009). La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *Reb*, 28(1), 3-8.

Speakman, J., & Mitchell, S. (2011) Caloric Restriction. *Molecular Aspects of Medicine*, 32, 159-221.

Koz, S. T., Etem, E. O., Baydas, G., Yuce, H., Ozercan, H. I., Kuloglu, T., et al.(2012). Effects of resveratrol on blood homocysteine level, on homocysteine induced oxidative stress, apoptosis and cognitive dysfunctions in rats. *Brain research*, 1484, 29-38.

Whilette, A. (2012). Homocysteine, neural atrophy, and the effect of caloric restriction in rhesus monkeys. *Neurobiol Aging*, 33(4),670–680.

WHO.int (2014). Recuperado de:

<http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>.

9. Anexos

Paciente	Previa			3-6 meses posterior			Tratamiento
	Hcy u mol/l	Ac. Fólico ng/ml	Vit B12 pq/ml	Hcy u mol/l	Ac. Fólico ng/ml	Vit B12 pq/ml	
1	18.77	5.8	306	12.78	8	448.7	Solo dieta
2	21.42	5.1	409	16.99	6.6	501.8	Solo dieta
3	19.39	7	504.9	18.4	7.3	581.6	Solo dieta
4	17.59	6.3	536.8	12.72	12.8	529.5	Solo dieta
5	21.49	4.9	740	16.69	5.9	666.4	Solo dieta
6	24.76	3	566	14.52	20	390.3	AcFor 1 mes + dieta
7	20.32	2.9	483.4	17.09	4.2	523.5	Solo dieta
8	16.29	10	473	13.86	13.8	487.5	Solo dieta
9	17.92	5.5	362.3	15.80	6.6	332.1	Solo dieta

Tabla 1. Muestra de datos aún no publicados de pacientes del Centro de Salud Finca de España (2013-2014).

	TOTAL	Peso insuficiente (IMC<18,5 kg/m2)	Normopeso (18,5 kg/m2 <=IMC<25 kg/m2)	Sobrepeso (25 kg/m2 <=IMC<30 kg/m2)	Obesidad (IMC>=30 kg/m2)
Ambos sexos					
Total	100,00	2,20	45,16	35,74	16,91
Andalucía	100,00	1,44	41,53	37,13	19,90
Aragón	100,00	1,58	43,66	38,19	16,58
Asturias (Principado de)	100,00	1,15	42,35	37,86	18,64
Balears (Illes)	100,00	2,89	50,47	33,41	13,23
Canarias	100,00	2,58	42,73	35,44	19,25
Cantabria	100,00	1,20	46,69	37,03	15,08

Tabla 2. Datos obtenidos de la Encuesta Europea de Salud 2014. Determinantes de salud: Cifras relativas. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS. Índice de masa corporal población adulta según sexo y comunidad autónoma. Población de 18 y más años. Unidades: porcentaje.

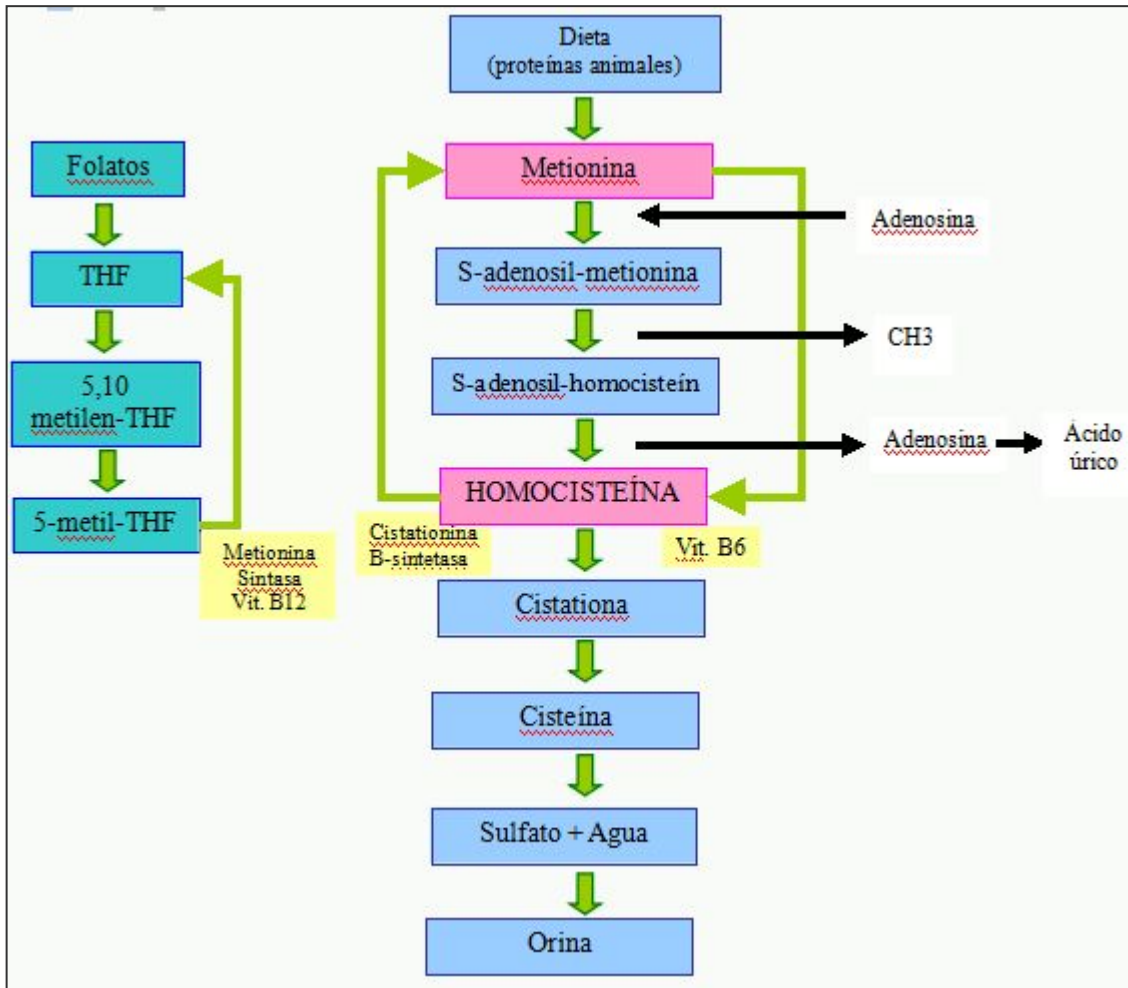


Fig. 1. Metabolismo de la homocisteína. Extraído del artículo: Homocisteína, ácido fólico y enfermedad cardiovascular de Emilio Ros y Xavier Pintó (2003).