

Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica

Margarita Martí-Nicolovius, Rosa Arévalo-García

Introducción. El conocimiento de los mecanismos cerebrales involucrados en el proceso de envejecimiento y el deterioro mental podría ser clave para el desarrollo de pautas de conducta que garanticen alcanzar edades avanzadas con la máxima calidad de vida posible y reducir la pérdida cognitiva asociada a la senectud.

Objetivo. Describir y analizar diferentes investigaciones con animales y humanos que demuestran que una dieta con restricción calórica aminora el envejecimiento cerebral y el declive cognitivo asociados a la edad.

Desarrollo. Desde hace más de 100 años se conoce que la restricción calórica incrementa la longevidad de los animales de laboratorio. Este efecto parece derivar de la disminución de algunos síntomas que acompañan al envejecimiento, como la obesidad, la aparición de tumores cancerígenos y algunas enfermedades metabólicas. Sin embargo, mientras las consecuencias de la restricción calórica sobre la salud están bien determinadas, su capacidad para frenar el declive cognitivo que acompaña al envejecimiento sigue siendo un tema controvertido. La investigación de los efectos de la restricción calórica en animales de laboratorio proporciona los primeros avances para la comprensión de sus efectos beneficiosos en la neurobiología de los procesos cognitivos durante el envejecimiento.

Conclusiones. La restricción calórica atenúa el envejecimiento normal o patológico del cerebro y reduce los problemas de memoria asociados a la vejez. La intervención dietética podría convertirse en un método muy eficaz para fomentar una mejor calidad de vida y prevenir el déficit cognitivo que acompaña a la ancianidad.

Palabras clave. Aprendizaje. Déficit cognitivo. Enfermedades neurodegenerativas. Envejecimiento cerebral. Intervención dietética. Longevidad.

Introducción

Uno de los problemas más importantes a los que se enfrenta la sociedad actual es el progresivo envejecimiento de la población y el incremento del gasto económico que supone el mantenimiento de su salud y bienestar. Asimismo, una mayor esperanza de vida y el rápido aumento de personas con edades superiores a 65 años conllevan una incidencia preocupante de trastornos neurodegenerativos, como las enfermedades de Alzheimer o Parkinson, que se acompañan de deterioro de las funciones mentales. El conocimiento de cómo los hábitos adquiridos a lo largo de la vida pueden influir sobre los mecanismos cerebrales durante el envejecimiento puede abrir nuevas vías de intervención para mejorar la salud de las personas mayores y, en consecuencia, buscar nuevas fórmulas para prevenir el déficit cognitivo derivado del proceso normal de la vejez o resultado de enfermedades neurodegenerativas. El impulso de estilos de vida saludables podría ser la clave para garantizar una senectud más activa y satisfactoria. En este sentido, en los últimos años ha habido un incremento considerable de publicacio-

nes sobre determinados hábitos saludables y sus posibles efectos beneficiosos en la salud y la longevidad. Los más estudiados en relación con el envejecimiento han sido los efectos de la práctica regular de ejercicio físico, la estimulación cognitiva y la restricción calórica (RC) [1-3].

La RC, definida como la reducción de la ingesta de calorías sin malnutrición y con un aporte normal de vitaminas, minerales y biomoléculas esenciales, es uno de los medios para incrementar la longevidad y mejorar la salud durante el envejecimiento que ha suscitado mayor interés en las últimas décadas [4,5]. Hace unos 100 años ya se observó que la reducción en la ingesta podía incrementar la expectativa de vida de los animales de laboratorio [6], resultados que fueron confirmados por el equipo de McCay en 1935 [7]. Recientemente, las publicaciones relativas a los efectos favorables de la RC en la salud y el envejecimiento se han multiplicado exponencialmente. Los beneficios de la RC en la salud y la longevidad se han verificado en muchas especies de animales tanto invertebrados como vertebrados [1]. Los estudios en primates no humanos aún no han permitido afirmar que la RC sea capaz

Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud; Institut de Neurociències; Universitat Autònoma de Barcelona; Bellaterra, Barcelona (M. Martí-Nicolovius). Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología; Universidad de La Laguna; Tenerife, España (R. Arévalo-García).

Correspondencia:

Dra. Margarita Martí Nicolovius. Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Campus Universitari, s/n. E-08193 Bellaterra (Barcelona).

E-mail:

margarita.marti@uab.cat

Aceptado tras revisión externa: 16.01.18.

Cómo citar este artículo:

Martí-Nicolovius M, Arévalo-García R. Envejecimiento y memoria: efectos de la restricción calórica. Rev Neurol 2018; 66: 415-22.

© 2018 Revista de Neurología

de prolongar la vida de esta especie, aunque sí mejora extraordinariamente su salud [8]. En los seres humanos tenemos el ejemplo de los habitantes de la isla de Okinawa, en Japón, que tienen la esperanza de vida más larga del mundo, fenómeno de longevidad que se ha relacionado, al menos en parte, con su dieta tradicional baja en proteínas [9].

La RC ha sido un procedimiento muy eficaz para reducir la mortalidad de los animales de laboratorio y facilitar con ello la investigación del envejecimiento del sistema nervioso central y las funciones cerebrales [10]. Los resultados experimentales parecen indicar que los beneficios de una dieta hipocalórica en la salud derivan de su capacidad para reducir la temperatura corporal y la tasa metabólica, el consumo de oxígeno y los niveles de glucosa en sangre, la modulación de la sensibilidad a la insulina, la reducción de las especies reactivas del oxígeno y el mantenimiento de las funciones del sistema inmunitario en condiciones óptimas [2,4,5,11]. Se han planteado numerosas hipótesis para explicar cómo la RC podría incrementar la salud y la longevidad de los organismos. Entre los mecanismos propuestos se incluyen cambios inmunológicos y hormonales, modificación de la expresión de determinados genes, promoción de los procesos de autofagia y apoptosis celular, y reducción de los factores de crecimiento como el insulínico de tipo 1. Estos cambios podrían contribuir a pasar de un estado celular activo de crecimiento y proliferación a otro que favorecería el mantenimiento y la reparación (hormesis) [4,12]. Por ello, si la RC es capaz de mejorar la salud y prolongar la vida, es de esperar que tenga efectos beneficiosos en los procesos mentales como el aprendizaje y la memoria, que se ven mermodos por el proceso normal o patológico del envejecimiento cerebral. Sin embargo, esta hipótesis, aunque parece muy plausible, ha sido mucho menos investigada.

En esta revisión pretendemos describir y analizar los avances científicos que se han realizado en el estudio de los posibles efectos beneficiosos de la RC para frenar el envejecimiento cerebral y el declive cognitivo debido a la edad en roedores y en seres humanos.

Envejecimiento cerebral y deterioro cognitivo

Al igual que los otros órganos del cuerpo, el cerebro experimenta una serie de cambios estructurales y funcionales durante el proceso de envejecimiento [13,14]. Los estudios de neuroimagen en personas ancianas han demostrado que el volumen cerebral

disminuye de forma global, el grosor cortical se reduce y el sistema ventricular se expande [15]. Estos cambios cerebrales se han relacionado con el deterioro cognitivo que acompaña a la vejez. En general, las personas mayores muestran peor rendimiento que las jóvenes en distintas tareas de aprendizaje y memoria [16]. Sin embargo, el envejecimiento no afecta por igual a todas las formas de memoria y a todos los individuos. Mientras que algunas personas mayores muestran déficits cognitivos importantes, otras no parecen estar tan afectadas. Estas diferencias podrían atribuirse a una mejor preservación de las estructuras cerebrales relacionadas con los procesos de aprendizaje y memoria, como el hipocampo y la corteza cerebral [17].

El envejecimiento del sistema nervioso central de numerosas especies de mamíferos comparte características comunes, como la atrofia sináptica, anomalías en el citoesqueleto y aumento de la reactividad de los astrocitos y la microglía [18,19], la reducción de las espinas dendríticas de las neuronas piramidales del hipocampo y la corteza [16], la disminución de la transmisión monoaminérgica en regiones como la corteza prefrontal, los núcleos estriados y el hipocampo [20], y la disminución en la proliferación y supervivencia de nuevas neuronas [21]. También se produce una disminución de moléculas relacionadas con la supervivencia de las neuronas y la plasticidad sináptica, como el factor neurotrófico derivado del cerebro [22] y el factor de crecimiento nervioso [23]. Todos estos cambios correlacionan con los déficits cognitivos debidos a la edad [16]. Del mismo modo, algunos estudios demuestran que el declive mental asociado al envejecimiento se relaciona con alteraciones de algunas hormonas, como el factor de crecimiento insulínico de tipo 1, que promueve el crecimiento tisular regulando los procesos celulares relacionados con la síntesis de proteínas [24] y los niveles de glucocorticoides [25] relacionados con la respuesta de estrés. Este patrón de neurodegeneración afecta especialmente al hipocampo [26], que es una región del cerebro muy vulnerable al envejecimiento y correlaciona con los déficits cognitivos observados en animales y personas de edad avanzada [27,28].

Durante el envejecimiento, los procesos cognitivos se debilitan, aunque no todos por igual y a la misma velocidad. En general, la memoria a corto plazo y la procedimental, así como la memoria semántica, se conservan bien con el paso del tiempo, de modo que el conocimiento general que se tiene sobre el mundo y el vocabulario aprendido a lo largo de la vida se mantienen sin alteraciones importantes. Por el contrario, los procesos atencionales,

la flexibilidad cognitiva y la memoria de trabajo, todos ellos funciones ejecutivas asociadas a los lóbulos frontales, son los procesos mentales más afectados por el envejecimiento [29-31].

En cuanto a la memoria a largo plazo, los principales problemas aparecen en un tipo de memoria relacional, la memoria episódica, que consiste en la capacidad para recordar experiencias específicas recientes y que depende de manera crítica de la integridad del hipocampo y estructuras adyacentes del lóbulo temporal medial [32]. De hecho, los estudios experimentales sobre el envejecimiento en roedores [27] y humanos [28] revelan un deterioro de la anatomía y fisiología del hipocampo. Por ello, las tareas más utilizadas para valorar el déficit cognitivo en roedores se han centrado básicamente en modelos de aprendizaje espacial dependientes del lóbulo temporal medial, como el laberinto acuático de Morris y el laberinto radial. Sin embargo, son muy pocos los trabajos que han valorado los efectos de la RC en tareas de tipo relacional no espacial (Tablas I y II). Por lo tanto, el estudio de los efectos de la intervención dietética en el funcionamiento cerebral y sus posibles acciones beneficiosas para enlentecer el declive cognitivo que acompaña al envejecimiento normal o patológico sigue siendo relevante para encontrar las claves de una vejez saludable y satisfactoria.

Beneficios de la dieta con restricción calórica en los procesos cognitivos

Restricción calórica y envejecimiento cerebral

En general, la RC parece ser una intervención muy efectiva para enlentecer el progreso del envejecimiento y los trastornos neurodegenerativos asociados a la edad [33,34]. Los resultados experimentales han mostrado que la RC reduce la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria e incrementa la expresión de neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro, la autofagia [35] y la neurogenia en el giro dentado del hipocampo [36], una de las pocas áreas cerebrales de los roedores que continúa produciendo neuronas postnatalmente, incluso hasta la edad adulta tardía. Precisamente, esta capacidad conlleva beneficios en el aprendizaje y la memoria de tareas que dependen de la formación hipocámpica. Por otra parte, se ha observado que la RC es capaz de reducir los efectos adversos de la edad sobre la transmisión glutamatérgica en el cerebelo, la corteza y el hipocampo [37]. El glutamato es el neurotransmisor ex-

citador por excelencia del sistema nervioso central, y se ha relacionado ampliamente con la formación de la memoria y los procesos de plasticidad sináptica, como la potenciación y la depresión a largo plazo [38]. También se ha observado que la RC por un corto período es capaz de reducir la acumulación de placas de β -amiloide en ratones transgénicos, modelos animales de la enfermedad de Alzheimer, que muestran depósitos tempranos de esta proteína [39]. De forma similar, en otros modelos animales de la misma enfermedad triple transgénicos (3xTgAD mice) mantenidos con RC hasta los 17 meses de edad se observaron niveles más bajos de β -amiloide y de proteína tau hiperfosforilada en el hipocampo en relación con los ratones alimentados con una dieta habitual [40]. Estos resultados parecen indicar que la RC podría ser beneficiosa para retrasar el envejecimiento cerebral y, en consecuencia, el declive cognitivo que acompaña a la senectud, así como aminorar la aparición de enfermedades neurodegenerativas.

Restricción calórica y memoria durante el envejecimiento

Los antecedentes experimentales expuestos hasta el momento sugieren que la RC podría ser un buen procedimiento para retardar y reducir la variabilidad del declive cognitivo que se produce durante el envejecimiento. Sin embargo, esta cuestión se ha investigado poco, y los escasos resultados obtenidos son, hasta el momento, contradictorios [41]. Los estudios en ratas (Tabla I) muestran discrepancias en relación con los efectos de la RC en el aprendizaje y la memoria. Por ejemplo, cuando se han utilizado ratas de la cepa Sprague-Dawley, la RC ha sido capaz de mejorar la memoria de las ratas envejecidas comparado con animales alimentados *ad libitum* [42-47], con algunas excepciones [48,49]. Sin embargo, en el caso de las cepas Wistar [50-54], Fischer 344 (F344), Brown-Norway (BN) y el híbrido F344xBN [55-60], los resultados han sido más discordantes. Estas diferencias podrían atribuirse a factores como la utilización de animales de cepas y edades diferentes, ya que podrían tener distintas sensibilidades a los efectos de una dieta hipocalórica [61].

Otro factor importante es el tipo de dieta y la diversidad en los porcentajes de restricción de la ingesta o la utilización del ayuno intermitente como procedimiento de intervención dietética. Por lo general, la RC es más efectiva para mejorar la memoria en ratas viejas que el ayuno intermitente [44], aunque éste también puede ser beneficioso para preservar la memoria durante el envejecimiento [52,

Tabla I. Efectos de la restricción calórica en la memoria de ratas envejecidas.

Ref.	Cepa	Edad (meses)	Dieta	Tarea	Resultado
[52]	Wistar	6, 22, 35	<i>Ad libitum</i> , ayuno intermitente	Laberinto en T	Efectos positivos
[48]	Sprague-Dawley	3, 21	<i>Ad libitum</i> , ayuno intermitente	Laberinto radial de ocho brazos	Sin efectos
[50]	Wistar		<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto radial de ocho brazos, tarea de memoria olfatoria	Sin efectos
[60]	Fischer344	8, 16, 24, 30	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto radial de ocho brazos, laberinto acuático de Morris	Efectos positivos en el laberinto acuático de Morris
[45]	Sprague-Dawley derived CD-COBS	4, 12, 24	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[42]	Sprague-Dawley derived CD-COBS	4, 12, 24	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Evitación pasiva	Efectos positivos
[42]	Sprague-Dawley derived CD-COBS	12, 24, 30	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[47]	Sprague-Dawley derived CD-COBS	3, 11, 25	<i>Ad libitum</i> , dieta hipocalórica	Laberinto radial de ocho brazos, laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[44]	Sprague-Dawley	6, 12, 19, 24	<i>Ad libitum</i> , ayuno intermitente, restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos de la restricción calórica en el test y el <i>reversal</i>
[58]	Fischer344, Brown-Norway	6, 12, 18, 24	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Sin efectos
[59]	Fischer344xBrown-Norway, Brown-Norway	9, 18, 30	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos en Fischer344xBrown-Norway
[49]	Sprague-Dawley	5, 10, 18	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Sin efectos
[53]	Wistar	12, 17	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris, apareamiento demorado con el lugar, discriminación espacial	Efectos negativos de la restricción calórica en todas las tareas
[43]	Sprague-Dawley	18	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica durante seis meses	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[57]	Fischer344xBrown-Norway	3, 36	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Ligero efecto positivo en la adquisición
[55]	Fischer344xBrown-Norway	10-12, 18-20, 29-32	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[56]	Fischer344xBrown-Norway	8, 12-15, 25-27, 35-38	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Reconocimiento de objetos, laberinto acuático de Morris	Efectos positivos en el laberinto acuático de Morris
[51]	Wistar	6, 15, 24, 30	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Tarea demorada de alternancia en el laberinto acuático en T	Sin efectos
[54]	Wistar	3, 15	<i>Ad libitum</i> , ayuno intermitente	Rueda de rotación	Efectos positivos

54]. Los porcentajes de reducción de la ingesta también son variables y oscilan entre un 25-40% del total de comida consumida sin limitaciones. En algunos casos se han utilizado dietas especiales hipocalóricas o con complementos vitamínicos añadidos [42,45-47,58], lo que dificulta la comparación entre los resultados obtenidos.

Finalmente, otra variable a tener en cuenta para evaluar los efectos de la RC en la memoria durante el envejecimiento es el tipo de tarea utilizada. La mayoría de estudios se ha basado casi exclusivamente en las de tipo espacial, como el laberinto acuático de Morris y el laberinto radial de ocho brazos, ambas dependientes del lóbulo temporal medial para

Tabla II. Efecto de la restricción calórica en la memoria de ratones envejecidos.

Ref.	Cepa	Edad (meses)	Dieta	Tarea	Resultado
[71]	C57BL6N	15	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto radial	Efectos positivos
[72]	C3B10RF1	11-15, 31-35	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto complejo	Efectos positivos
[67]	C57BL6N	22, 25	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica desde los 14 meses	Laberinto acuático de Morris	Sin efectos
[63]	C57BL6N	4, 19	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Sin efectos
[66]	C57BL6N	2, 6, 20	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos en el grupo de 20 meses
[70]	C57BL6N	3, 12, 20	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[65]	C57BL6N	5-6, 18-20	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto radial, laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[64]	C57BL6N	12	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica, incremento calórico	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos
[69]	C57BL6N	6	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica, suministro de resveratrol	Laberinto acuático de Morris	Efectos positivos con restricción calórica
[68]	C57BL6N	6, 20	<i>Ad libitum</i> , restricción calórica	Laberinto radial, laberinto acuático de Morris	Efectos positivos

su adquisición y recuerdo posterior. Si bien existe un trabajo anterior [46] en el que se observaron efectos beneficiosos de la RC en el recuerdo de una tarea de evitación pasiva, los resultados obtenidos en otras tareas, como la de reconocimiento de objetos [56] y la de alternancia demorada en un laberinto acuático en T [51], han cuestionado los posibles efectos beneficiosos de la RC en la memoria obtenidos con el laberinto acuático de Morris, ya que la mejoría en la ejecución podría atribuirse al incremento de la respuesta motora de los animales sometidos a la intervención dietética y no a la mejora de su capacidad cognitiva. Asimismo, la utilización de tareas reforzadas positivamente con alimentos [48,50,52,62] tiene el inconveniente de que los animales son sometidos a un programa de privación de comida para incrementar su motivación por la ingesta, por lo que se cuestiona si el nivel de restricción alimentaria modifica el valor del refuerzo positivo de forma equivalente en ambos grupos de animales, los que siguen una dieta hipocalórica y los alimentados *ad libitum* [53,58].

En ratones (Tabla II), el número de investigaciones que se han realizado es mucho menor, y los datos obtenidos han sido más homogéneos, probablemente porque la cepa utilizada ha sido casi siempre la misma, la C57BL6N. En esta especie, las únicas

tareas empleadas han sido básicamente de tipo espacial, el laberinto acuático de Morris y el laberinto radial [63-70], con algunas excepciones en las que se han utilizado laberintos reforzados positivamente [71,72]. En general, los resultados obtenidos parecen confirmar los efectos beneficiosos de la RC en la memoria de los animales envejecidos.

En humanos, la investigación de los efectos de la RC en los procesos cognitivos es muy escasa y la mayoría de los trabajos ha evaluado o bien los efectos de las dietas con alto contenido calórico, o bien la ingesta de determinados componentes nutricionales [73]. En general, la dieta alta en ciertas grasas se ha relacionado con un incremento del riesgo de padecer demencia en la edad adulta [2,74,75]. Por el contrario, las dietas enriquecidas con sustancias antioxidantes, como los polifenoles, los flavonoides, las vitaminas o los ácidos grasos tipo omega-3, también parecen ser efectivas para mejorar la salud y enlentecer el progreso de las enfermedades neurodegenerativas durante el envejecimiento [2]. Asimismo, las sustancias miméticas de la RC [76], es decir, compuestos que reproducen los efectos metabólicos, hormonales y fisiológicos de este tipo de intervención dietética, como la rapamicina o el resveratrol, han despertado mucho interés entre los investigadores, conscientes de que en humanos es

muy difícil mantener voluntariamente dietas hipocalóricas durante toda la vida [5,77,78].

Los beneficios de una dieta sana en los procesos cognitivos se han confirmado en un estudio [79] realizado con miles de personas con edades superiores a los 55 años de más de 40 países distintos, en el que se observó que los que habían seguido una dieta de mayor calidad (dieta mediterránea) tenían menos riesgo de presentar deterioro cognitivo a lo largo de los cinco años que duró el estudio que los que habían seguido una dieta menos sana. En relación con los efectos de la RC en la memoria, hay un estudio [80] que parece confirmar los resultados obtenidos en animales de laboratorio. En este experimento se entrenó a un grupo de hombres y mujeres con una edad media de 60 años y de peso entre normal o ligero sobrepeso para memorizar una lista de palabras. Posteriormente se dividieron en tres grupos. El grupo control siguió con su dieta habitual, a un segundo grupo se le suministraron suplementos de omega-3 y el tercer grupo siguió una dieta con un 30% de reducción de la ingesta habitual. A los tres meses, en una prueba de memoria, el grupo sometido a RC presentó un mayor recuerdo verbal que los otros dos grupos. Esta mejora en la memoria correlacionó con una disminución de los niveles de insulina en sangre y una reducción en la actividad inflamatoria. Además, se ha observado que la dieta hipocalórica también ejerce efectos neuroprotectores en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer, una patología neurodegenerativa que se caracteriza por problemas en el aprendizaje, la memoria y las funciones ejecutivas [2].

Conclusiones

La intervención dietética parece influir positivamente en la longevidad y la salud de los organismos. Especialmente, la RC se ha mostrado como un procedimiento muy eficaz para favorecer el envejecimiento saludable y enlentecer la aparición de las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, los mecanismos por los cuales la reducción en la ingesta de calorías parece capaz de frenar el declive cognitivo siguen siendo poco conocidos. Los trabajos con animales parecen sugerir que este tipo de intervención dietética podría beneficiar la memoria durante el envejecimiento, aunque en ninguno de ellos se ha planteado que los efectos pudieran depender precisamente de la variabilidad entre sujetos, es decir, que no todos se beneficiarían por igual. Por lo tanto, la capacidad de la RC para mejorar las capacidades cognitivas sigue siendo un tema debatido, pero pro-

metedor. En este sentido, la investigación de sustancias miméticas de la RC ha despertado con fuerza el interés de muchos investigadores, conscientes de que una dieta baja en calorías mantenida durante toda la vida es un reto difícil de asumir por la mayoría de las personas. Conseguir una vejez saludable y plena es actualmente no solo un deseo, sino también una necesidad a medida que aumenta la esperanza de vida en las sociedades desarrolladas.

Bibliografía

- Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell* 2015; 161: 106-8.
- Murphy T, Dias GP, Thuret S. Effects of diet on brain plasticity in animal and human studies: mind the gap. *Neural Plast* 2014; 2014: 563160.
- Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. *Neural Plast* 2017; 2017: 3589271.
- Gillespie ZE, Pickering J, Eskiw CH. Better living through chemistry: caloric restriction (CR) and CR mimetics alter genome function to promote increased health and lifespan. *Front Genet* 2016; 7: 142.
- Van Cauwenberghe C, Vandendriessche C, Libert C, Vandenbroucke RE. Caloric restriction: beneficial effects on brain aging and Alzheimer's disease. *Mamm Genome* 2016; 27: 300-19.
- Osborne TB, Mendel LB, Ferry EL. The effect of retardation of growth upon the breeding period and duration of life of rats. *Science* 1917; 45: 294-5.
- McCay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. 1935. *Nutrition* 1989; 5: 155-72.
- Balasubramanian P, Mattison JA, Anderson RM. Nutrition, metabolism, and targeting aging in nonhuman primates. *Ageing Res Rev* 2017; 39: 29-35.
- Le Couteur DG, Solon-Biet S, Wahl D, Cogger VC, Willcox BJ, Willcox DC, et al. New horizons: dietary protein, ageing and the Okinawan ratio. *Age Ageing* 2016; 45: 443-7.
- Goto S, Takahashi R, Radak Z, Sharma R. Beneficial biochemical outcomes of late-onset dietary restriction in rodents. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1100: 431-41.
- López-Otín C, Galluzzi L, Freije JMP, Madeo F, Kroemer G. Metabolic control of longevity. *Cell* 2016; 166: 802-21.
- Ntsapi C, Loos B. Caloric restriction and the precision-control of autophagy: a strategy for delaying neurodegenerative disease progression. *Exp Gerontol* 2016; 83: 97-111.
- Duque-Parra JE. Relaciones neurobiológicas y envejecimiento. *Rev Neurol* 2003; 36: 549-54.
- Shivarama Shetty M, Sajikumar S. 'Tagging' along memories in aging: synaptic tagging and capture mechanisms in the aged hippocampus. *Ageing Res Rev* 2017; 35: 22-35.
- Liu H, Yang Y, Xia Y, Zhu W, Leak RK, Wei Z, et al. Aging of cerebral white matter. *Ageing Res Rev* 2017; 34: 64-76.
- Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 240-50.
- Sun FW, Stepanovic MR, Andreano J, Barrett LF, Touroutoglou A, Dickerson BC. Youthful brains in older adults: preserved neuroanatomy in the default mode and salience networks contributes to youthful memory in superaging. *J Neurosci* 2016; 36: 9659-68.
- Prolla TA, Mattson MP. Molecular mechanisms of brain aging and neurodegenerative disorders: lessons from dietary restriction. *Trends Neurosci* 2001; 24: 21-31.
- Shankar S. Biology of aging brain. *Indian J Pathol Microbiol* 2010; 53: 595-604.
- Stemmelin J, Lazarus C, Cassel S, Kelche C, Cassel JC.

- Immunohistochemical and neurochemical correlates of learning deficits in aged rats. *Neuroscience* 2000; 96: 275-89.
21. Apple DM, Solano-Fonseca R, Kokovay E. Neurogenesis in the aging brain. *Biochem Pharmacol* 2017; 141: 77-85.
 22. Zeng Y, Tan M, Kohyama J, Sneddon M, Watson JB, Sun YE, et al. Epigenetic enhancement of BDNF signaling rescues synaptic plasticity in aging. *J Neurosci* 2011; 31: 17800-10.
 23. Terry AV, Kutiyawalla A, Pillai A. Age-dependent alterations in nerve growth factor (NGF)-related proteins, sortilin, and learning and memory in rats. *Physiol Behav* 2011; 102: 149-57.
 24. Aleman A, Torres-Alemán I. Circulating insulin-like growth factor I and cognitive function: neuromodulation throughout the lifespan. *Prog Neurobiol* 2009; 89: 256-65.
 25. Yau JL, Seckl JR. Local amplification of glucocorticoids in the aging brain and impaired spatial memory. *Fron Aging Neurosci* 2012; 4: 24.
 26. Leal SL, Yassa MA. Neurocognitive aging and the hippocampus across species. *Trends Neurosci* 2015; 38: 800-12.
 27. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 79: 66-86.
 28. Nyberg L. Functional brain imaging of episodic memory decline in ageing. *J Intern Med* 2017; 281: 65-74.
 29. Bizon JL, Foster TC, Alexander GE, Glisky EL. Characterizing cognitive aging of working memory and executive function in animal models. *Front Aging Neurosci* 2012; 4: 19.
 30. Hernández-Ramos E, Cansino S. Envejecimiento y memoria de trabajo: el papel de la complejidad y el tipo de información. *Rev Neurol* 2011; 52: 147-53.
 31. Vázquez-Marrufo M, Luisa Benítez M, Rodríguez-Gómez G, Galvao-Carmona A, Fernández-Del Olmo A, Vaquero-Casares E. Afectación de las redes neurales atencionales durante el envejecimiento saludable. *Rev Neurol* 2011; 52: 20-6.
 32. Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O. Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev* 2015; 24: 232-62.
 33. Li L, Sawashita J, Ding X, Yang M, Xu Z, Miyahara H, et al. Caloric restriction reduces the systemic progression of mouse A β amyloidosis. *PLoS One* 2017; 12: e0172402.
 34. Pani G. Neuroprotective effects of dietary restriction: evidence and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 40: 106-14.
 35. Ferreira-Marques M, Aveleira CA, Carmo-Silva S, Botelho M, Pereira de Almeida L, Cavadas C. Caloric restriction stimulates autophagy in rat cortical neurons through neuropeptide Y and ghrelin receptors activation. *Aging* 2016; 8: 1470-84.
 36. Park HR, Kim JY, Park KY, Lee J. Lipotoxicity of palmitic acid on neural progenitor cells and hippocampal neurogenesis. *Toxicol Res* 2011; 27: 103-10.
 37. Monti B, Virgili M, Contestabile A. Alterations of markers related to synaptic function in aging rat brain, in normal conditions or under conditions of long-term dietary manipulation. *Neurochem Int* 2004; 44: 579-84.
 38. Bliss TV, Collingridge GL, Morris RG. Introduction. Long-term potentiation and structure of the issue. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 607-11.
 39. Patel NV, Gordon MN, Connor KE, Good RA, Engelman RW, Mason J, et al. Caloric restriction attenuates A β -deposition in Alzheimer transgenic models. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 995-1000.
 40. Halagappa VK, Guo Z, Pearson M, Matsuoaka Y, Cutler RG, Laferla FM, et al. Intermittent fasting and caloric restriction ameliorate age-related behavioral deficits in the triple-transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2007; 26: 212-20.
 41. Gallagher M, Stocker AM, Koh MT. Mindspan: lessons from rat models of neurocognitive aging. *ILAR J* 2011; 52: 32-40.
 42. Algeri S, Biagini L, Manfredi A, Pitsikas N. Age-related ability of rats kept on a life-long hypocaloric diet in a spatial memory test. Longitudinal observations. *Neurobiol Aging* 1991; 12: 277-82.
 43. Geng YQ, Guan JT, Xu MY, Xu XH, Fu YC. Behavioral study of calorie-restricted rats from early old age. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2007; 2007: 2393-5.
 44. Gyger M, Kolly D, Guigoz Y. Aging, modulation of food intake and spatial memory: a longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; 15 (Suppl): S1185-95.
 45. Pitsikas N, Carli M, Fidecka S, Algeri S. Effect of life-long hypocaloric diet on age-related changes in motor and cognitive behavior in a rat population. *Neurobiol Aging* 1990; 11: 417-23.
 46. Pitsikas N, Garofalo P, Manfredi A, Zanotti A, Algeri S. Effect of lifelong hypocaloric diet on discrete memory of the senescent rat. *Aging* 1991; 3: 147-52.
 47. Pitsikas N, Algeri S. Deterioration of spatial and non-spatial reference and working memory in aged rats: protective effect of life-long caloric restriction. *Neurobiol Aging* 1992; 13: 369-73.
 48. Beatty WW, Clouse BA, Bierley RA. Effects of long-term restricted feeding on radial maze performance by aged rats. *Neurobiol Aging* 1987; 8: 325-7.
 49. Hansalik M, Skalicky M, Viidik A. Impairment of water maze behaviour with ageing is counteracted by maze learning earlier in life but not by physical exercise, food restriction or housing conditions. *Exp Gerontol* 2006; 41: 169-74.
 50. Bond NW, Everitt AV, Walton J. Effects of dietary restriction on radial-arm maze performance and flavor memory in aged rats. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 27-30.
 51. Del Arco A, Segovia G, De Blas M, Garrido P, Acuña-Castroviejo D, Pamplona R, et al. Prefrontal cortex, caloric restriction and stress during aging: studies on dopamine and acetylcholine release, BDNF and working memory. *Behav Brain Res* 2011; 216: 136-45.
 52. Goodrick CL. Effects of lifelong restricted feeding on complex maze performance in rats. *Age* 1984; 7: 1-2.
 53. Yanai S, Okaichi Y, Okaichi H. Long-term dietary restriction causes negative effects on cognitive functions in rats. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 325-32.
 54. Singh R, Manchanda S, Kaur T, Kumar S, Lakhnani P, Lakhman SS, et al. Middle age onset short-term intermittent fasting dietary restriction prevents brain function impairments in male Wistar rats. *Biogerontology* 2015; 16: 775-88.
 55. Adams MM, Shi L, Linville MC, Forbes ME, Long AB, Bennett C, et al. Caloric restriction and age affect synaptic proteins in hippocampal CA3 and spatial learning ability. *Exp Neurol* 2008; 211: 141-9.
 56. Carter CS, Leeuwenburgh C, Daniels M, Foster TC. Influence of calorie restriction on measures of age-related cognitive decline: role of increased physical activity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64: 850-9.
 57. Fitting S, Booze RM, Gilbert CA, Mactutus CF. Effects of chronic adult dietary restriction on spatial learning in the aged F344xBN hybrid F1 rat. *Physiol Behav* 2008; 93: 560-9.
 58. Markowska AL. Life-long diet restriction failed to retard cognitive aging in Fischer-344 rats. *Neurobiol Aging* 1999; 20: 177-89.
 59. Markowska AL, Savonenko A. Retardation of cognitive aging by life-long diet restriction: implications for genetic variance. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 75-86.
 60. Stewart J, Mitchell J, Kalant N. 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. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 669-75.
 61. Mitchell SJ, Madrigal-Matute J, Scheibye-Knudsen M, Fang E, Aon M, González-Reyes JA, et al. Effects of sex, strain, and energy intake on hallmarks of aging in mice. *Cell Metab* 2016; 23: 1093-112.
 62. Weed JL, Lane MA, Roth GS, Speer DL, Ingram DK. Activity measures in rhesus monkeys on long-term caloric restriction. *Physiol Behav* 1997; 62: 97-103.
 63. Bellush LL, Wright AM, Walker JP, Kopchick J, Colvin RA. Caloric restriction and spatial learning in old mice. *Physiol Behav* 1996; 60: 541-7.
 64. Dong W, Wang R, Ma LN, Xu BL, Zhang JS, Zhao ZW, et al. Influence of age-related learning and memory capacity of mice: different effects of a high and low caloric diet. *Aging Clin Exp Res* 2016; 28: 303-11.
 65. Guo J, Bakshi V, Lin AL. Early shifts of brain metabolism by caloric restriction preserve white matter integrity and long-term memory in aging mice. *Front Aging Neurosci* 2015; 7: 213.

66. Kuhla A, Lange S, Holzmann C, Maass F, Petersen J, Vollmar B, et al. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLoS One* 2013; 8: e68778.
67. Means LW, Higgins JL, Fernández TJ. Mid-life onset of dietary restriction extends life and prolongs cognitive functioning. *Physiol Behav* 1993; 54: 503-8.
68. Parikh I, Guo J, Chuang KH, Zhong Y, Rempe RG, Hoffman JD, et al. Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular functions. *Aging* 2016; 8: 2814-26.
69. Xu BL, Wang R, Ma LN, Dong W, Zhao ZW, Zhang JS, et al. Comparison of the effects of resveratrol and caloric restriction on learning and memory in juvenile C57BL/6J mice. *Iran J Basic Med Sci* 2015; 18: 1118-23.
70. Yang F, Chu X, Yin M, Liu X, Yuan H, Niu Y, et al. mTOR and autophagy in normal brain aging and caloric restriction ameliorating age-related cognition deficits. *Behav Brain Res* 2014; 264: 82-90.
71. Idrobo F, Nandy K, Mostofsky DI, Blatt L, Nandy L. Dietary restriction: effects on radial maze learning and lipofuscin pigment deposition in the hippocampus and frontal cortex. *Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6: 355-62.
72. Ingram DK, Weindruch R, Spangler EL, Freeman JR, Walford RL. Dietary restriction benefits learning and motor performance of aged mice. *J Gerontol* 1987; 42: 78-81.
73. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci* 2014; 6: 282.
74. Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B. Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 738-55.
75. Morris MC, Tangney CC. Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 59-64.
76. Ingram DK, Roth GS. Calorie restriction mimetics: can you have your cake and eat it, too? *Ageing Res Rev* 2015; 20: 46-62.
77. Fontán-Lozano A, López-Lluch G, Delgado-García JM, Navas P, Carrión AM. Molecular bases of caloric restriction regulation of neuronal synaptic plasticity. *Mol Neurobiol* 2008; 38: 167-77.
78. López-Lluch G, Navas P. Calorie restriction as an intervention in ageing. *J Physiol* 2016; 594: 2043-60.
79. Smyth A, Dehghan M, O'Donnell M, Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Healthy eating and reduced risk of cognitive decline: a cohort from 40 countries. *Neurology* 2015; 84: 2258-65.
80. Witte AV, Fobker M, Gellner R, Knecht S, Flöel A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1255-60.

Caloric restriction and memory during aging

Introduction. To understand the underlying brain mechanisms involved in the aging process and mental deterioration could be key to the development of behavioral patterns that guarantee reaching advanced ages with the highest possible quality of life and reduce the cognitive loss associated with senescence.

Aim. To describe and analyze different animal and human studies that demonstrate that a caloric restriction diet may rescue cerebral aging and the cognitive decline associated to aging.

Development. For more than 100 years it has been known that caloric restriction extends life span in many laboratory animal. This effect seems to derive from the reduction of age-related symptoms, such as obesity, the onset of cancerous tumors and some metabolic diseases. However, while the consequences of caloric restriction on health are well-established, their ability to reverse age-dependent memory deficits remains a controversial issue. The analyses of the effects of caloric restriction on different animals provides progress for the understanding of its beneficial effects on the neurobiology of cognitive processes during aging.

Conclusions. Caloric restriction attenuates the normal or pathological aging of the brain and reduces age-related memory problems. Dietary intervention could become a very effective method to promote a better quality of life and prevent the age-related cognitive deficits.

Key words. Brain aging. Cognitive impairment. Dietary intervention. Learning. Longevity. Neurodegenerative diseases.