

RESTRICCIÓN CALÓRICA Y OBESIDAD

Bartolomé Ribas Ozonas

Introducción

Restricción calórica se define como “restringir o limitar la ingesta energética de una dieta a las necesidades mínimas de una persona”, que es lo mismo que disminuir la ingesta de alimentos para conseguir un balance energético beneficioso para la salud. Su impacto incidental en la prevención y cura de la obesidad. Es momento de mencionar esa frase: se debe comer para vivir y no vivir para comer (Sócrates, 470 a 399 a. C).

Los beneficios de la restricción calórica se conocen desde hace muchos años. A principios del XVI, *Luigi Cornaro*, aristócrata veneciano de 40 años de edad, decidió disminuir su dieta por razones de salud. Se dice que vivió 102 años y escribió un tratado sobre los beneficios de su restringida alimentación “Sobre la sobriedad en la vida”. Cinco siglos después, se discute aún en que medida la limitación de alimentos puede alargar la vida. McCay *et al* en 1934, y otros, han mostrado que una restricción calórica induce el beneficio de alargar la vida en ratones. Masoro en 1988 y 1990 señaló que la longevidad está en relación con una dieta hipocalórica. Weindruch y Sohal en 1997 señaló que una dieta hipocalórica, previene la obesidad y beneficia el envejecimiento saludable. Son muchas las publicaciones recientes que demuestran que la restricción calórica de la ingesta favorece a nivel celular y mitocondrial la menor producción de radicales libres inhibiendo el estrés oxidativo.

Si controlamos una alimentación energética equilibrada en relación con nuestras necesidades calóricas, alcanzaremos una mejor salud, retrasaremos el envejecimiento, ayudaremos a reducir el colesterol y otros lípidos, reduciremos la resistencia a la insulina, beneficiaremos en una palabra nuestro organismo, estado fisiológico y bioquímico, y en definitiva nuestra calidad de vida (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Ventajas de la restricción calórica.

1. Longevidad

Retrasa el envejecimiento (en función del tratamiento y de los genes)

2. Prevención o el retraso de la aparición de enfermedades crónicas

Diabetes
Aterosclerosis
Cardiomiopatía
Trastornos autoinmunes
Patologías renales y respiratorias
Cáncer
Neurodegeneración cerebral

3. Incrementa la neurogénesis en modelos animales

Beneficia la Enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington e Ictus
Aunque podría ser deletérea en casos de esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Tabla 2. Mecanismos fisiológicos beneficiosos de la restricción calórica.

1. Inhibición del estrés oxidativo, mediante

Disminución de ROS
Activación de sistemas antioxidantes
Mejora ambiente oxido-reductor celular
Disminución del daño tisular debido a radicales libres
Disminución de niveles de T3 (tiroides)
Disminución de la actividad simpática

2. Disminución de concentraciones de citoquinas

Aumento de cortisol
Disminución de inflamación sistémica
Actividad del sistema inmune
Incremento expresión de factores neurotróficos
Reducción concentraciones plasmáticas de hormonas anabólicas
Reducción de factores de crecimiento implicados envejecimiento y cáncer

Una dieta restringida tiene que ser equilibrada e incluir todos los principios inmediatos, vitaminas y elementos minerales necesarios. Un cambio de dieta no basta, debe ir acompañada de un cambio de estilo de vida, en el cual seamos conscientes de lo que es mejor o ideal para nuestra salud.

Predisposición hereditaria a la obesidad

La predisposición hereditaria, los cambios epigenéticos, mutaciones, y alteraciones del metabolismo, además de los hábitos alimentarios y de estilo de vida que conducen a la obesidad pueden existir y se deben detectar, para comprender y ayudar al tratamiento del paciente obeso. Debe reflejarse un diagnóstico preciso y bien fundamentado en la historia clínica del paciente obeso.

La herencia interviene en ciertas patologías moleculares que conducen a la obesidad. Cabría preguntar entonces, que es lo que se hereda en la obesidad. Con ello, nos referimos evidentemente a una alteración metabólica, y que por tanto, puede ser genética o epigenética. Esta última no sería un error innato del metabolismo, sino más bien adaptativa o condicionada a una serie de circunstancias favorecedoras o conductuales, que pueden originar obesidad.

Son frecuentes, y todos las observamos por doquier, las obesidades familiares. En las estadísticas representan un porcentaje de alrededor del 40 por 100 y posiblemente revisando los cuestionarios e historias clínicas, es muy probable que aumente la proporción. En numerosas familias existe una tendencia, hábito o adicción de comer en abundancia, de la misma manera que se tiene predisposición para el arte, como la música y las matemáticas.

Oxidación de nutrientes, generación de energía.

El control en la limitación de calorías de la ingesta aumenta la expectativa de vida y evita o retrasa la aparición de enfermedades relacionadas con el envejecimiento, tales como el cáncer, diabetes, aterosclerosis, etc. En humanos la restricción calórica se consigue consumiendo cantidades de alimento que aporten menos de 1.750 calorías/día. La cantidad de energía que gastamos es variable y se debe a las necesidades orgánicas calóricas obligatorias (metabolismo basal), y otras que dependen de nuestro estilo de vida y actividad física o intelectual que desarrollemos. Algunos autores establecen valores energéticos de 2.700 kilocalorías para un hombre adulto y 2.000 para la mujer con una actividad física moderada.

Debemos tener en cuenta que un kilo de grasa representa aproximadamente, unas 7.200 calorías. Es decir, que, si deseamos perder un kilo

por semana, a las calorías diarias necesarias por día, de acuerdo a las características individuales, debemos restar 1.000 calorías por día. Los efectos de la restricción calórica son: menor temperatura corporal, menor peso y grasa corporal, menor riesgo de padecer diabetes y colesterol y retrasos en la aparición de las enfermedades típicas del envejecimiento.

El metabolismo aeróbico es la forma más eficiente de obtener energía (ATP) de los nutrientes y formación de calorías (1 ATP = 7,3 kcal). Este proceso ocurre en la mitocondria e incluye la conversión de piruvato en acetilcoenzima-A, el ciclo tricarbóxico (Figura 1), y la fosforilación oxidativa en la obtención de ATP y la liberación de energía. La fuente básica de energía para la contracción muscular es el ATP, cuya fórmula empírica es: Adenosina-P-P-P. Los dos últimos enlaces de fosfato son de alta energía. Cada enlace almacena 7,3 calorías de energía por mol de ATP. Por tanto, cuando se libera un radical fosfato de la molécula pueden utilizarse 7,3 calorías, y proporcionar energía a la contracción muscular u otro gasto energético.

Todo alimento que se consume en exceso se almacena en forma de grasa. Para mantener el peso ideal es imprescindible ajustar el consumo de alimento a las necesidades del organismo. Las recomendaciones de la OMS (Organización Mundial de la Salud) establecen un aporte calórico de 2.000 a 2.500 Kcal/día para un varón adulto y de 1.500 a 2.000 kcal/día para las mujeres. Estas necesidades disminuyen con la edad, de modo que un hombre de 65 años de constitución media necesitará unas 1.900-2.100 kcal/día, mientras que una mujer 65 años de constitución media oscilará entre 1.500-1.700 kcal/día. Sin embargo, la experiencia con obesos y pacientes con sobrepeso recomienda una *restricción calórica* para el hombre 1.500 calorías/día y para la mujer 1.200 calorías/día, para mantener un peso ideal adecuado.

Los electrones (e⁻) y los protones (H⁺) derivados de la oxidación de los alimentos intervienen en una serie de reacciones de oxidación-reducción a través de las cuales son transportados al oxígeno. Estos procesos ocurren en la membrana interna de la mitocondria donde se asienta el sistema. Las moléculas transportadoras de e⁻ y H⁺ son el NADH (nicotinamin-adenín-dinucleótido reducido) y el FADH₂ (flavín-adenín-dinucleótido reducido), coenzimas reducidas

que al perder un electrón y un protón, pasan a oxidadas según las siguientes reacciones:

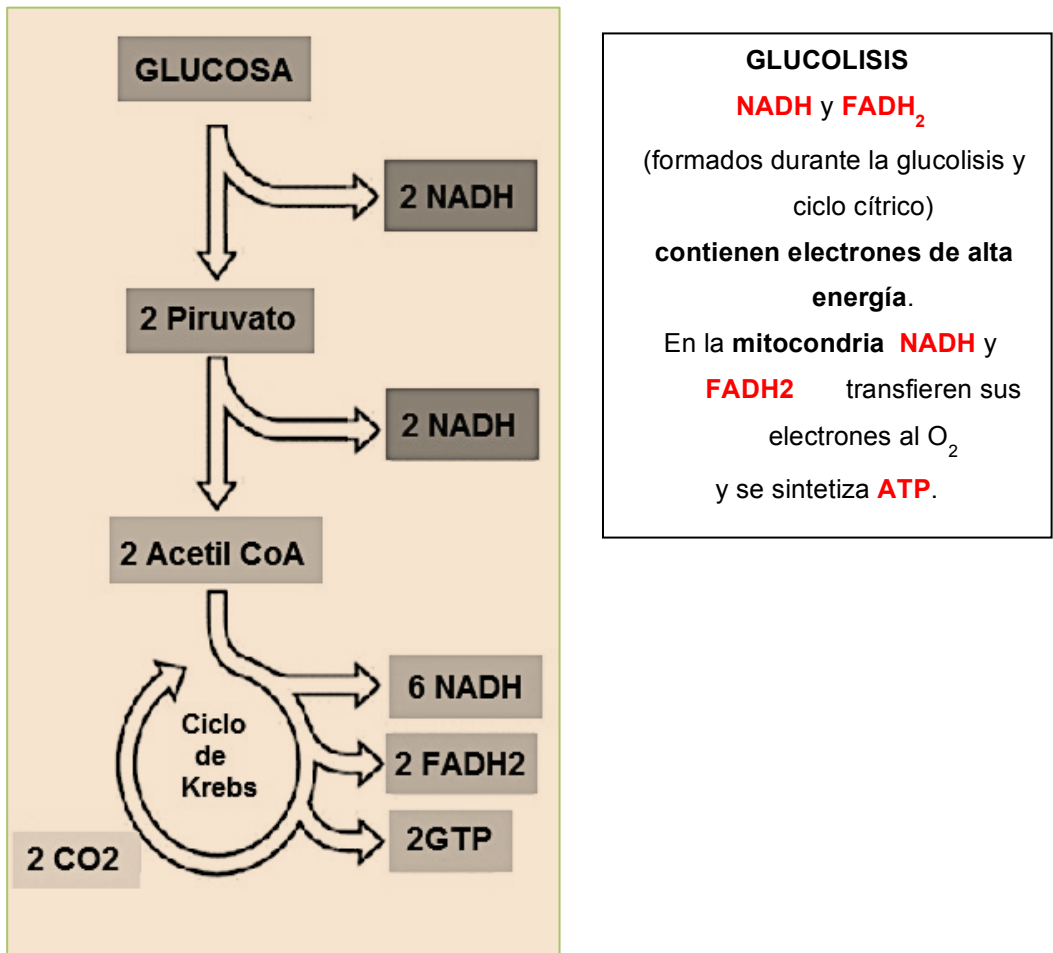
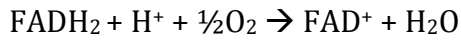
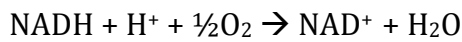


Figura 1. Esquema de a glucolisis y ciclo de Krebs de producción de energía a partir de la glucosa.

El metabolismo celular (oxidación) de los alimentos, genera compuestos reducidos en todos los compartimentos celulares, los cuales transfieren sus equivalentes reductores a los coenzimas en su forma oxidada, NAD^+ y FAD^+ , transformándolos en su forma reducida, antes citada. La reoxidación de los transportadores electrónicos reducidos, NADH y FADH_2 , se acopla a la producción de ATP , mediante las enzimas de la cadena respiratoria de la membrana interna mitocondrial. La mitocondria es el escenario de acción. La hipótesis quimiosmótica

de Mitchell (1961) propone que el transporte de electrones y la fosforilación oxidativa \rightarrow ATP, son dos eventos acoplados mediante un gradiente de protones (H^+) a través de la membrana interna mitocondrial (Figura 2).

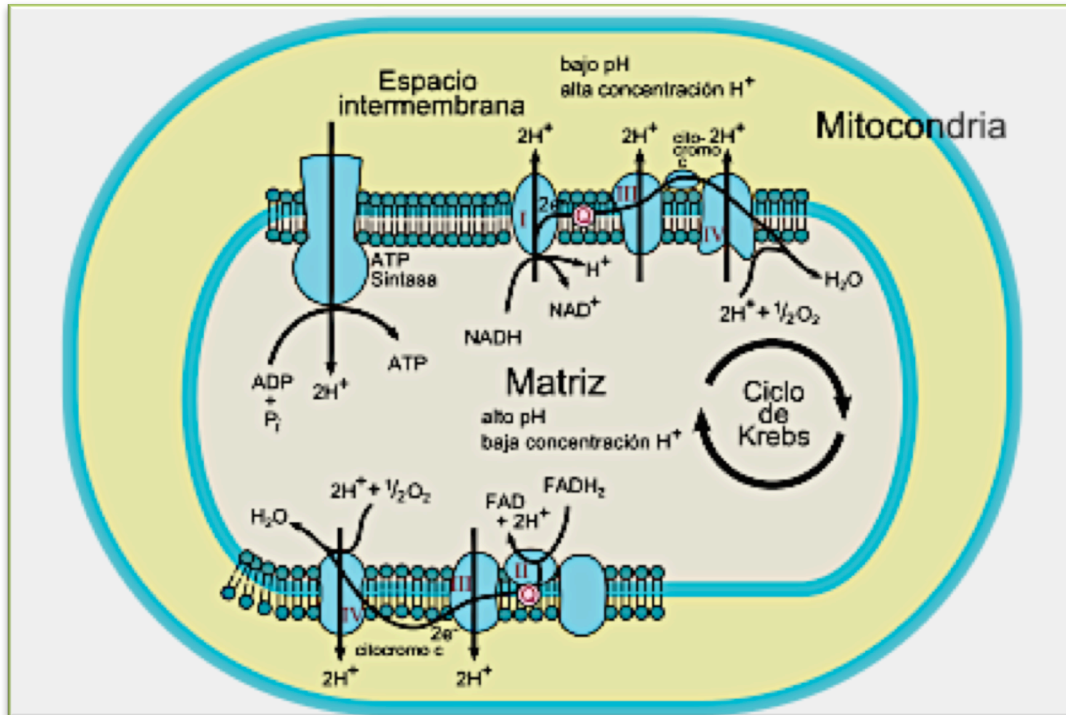


Figura 2. Esquema de la producción de ATP en la mitocondria. Se representa la cadena de transporte de electrones a partir del NADH y la biosíntesis del ATP (fosforilación oxidativa). El oxígeno molecular actúa de aceptor de los electrones procedentes del NADH.

A medida que los electrones de alta energía transcurren en la cadena respiratoria, la energía liberada bombea protones desde la matriz hacia el espacio inter-membrana originando un gradiente electroquímico entre las cargas negativas de la matriz y las cargas positivas del espacio intermembrana. La energía almacenada en ese gradiente se utiliza para la síntesis del ATP, cuando los protones regresan a la matriz.

En la biosfera, la materia es limitada de manera que su reciclaje es un punto clave en el mantenimiento de la vida en la tierra; de otro modo, los nutrientes se agotarían y la vida desaparecería. Todos los seres vivos necesitan oxígeno para generar energía, sin embargo, tienen que hacer frente a sus subproductos, las

especies reactivas de oxígeno (reactive oxygen species, ROS). Estos se forman principalmente en la mitocondria causando daño oxidativo a otros componentes celulares e inducen a toda una serie de patologías (ver tablas). La enzima clave en el sistema de defensa del organismo es la nicotinamin-nucleotido-transhidrogenasa (TH) (Leung *et al.*, 2015) (Figura 3).

La enzima mitocondrial transhidrogenasa (TH) produce NADPH que contribuye a la defensa contra los radicales libres de oxígeno. Los electrones emigran de los complejos I y III al O₂ molecular y aparecen aniones superóxido O₂⁻ convertido en H₂O₂ por la SOD, y finalmente por peroxidasas (Prx)+ GSH a agua (H₂O).

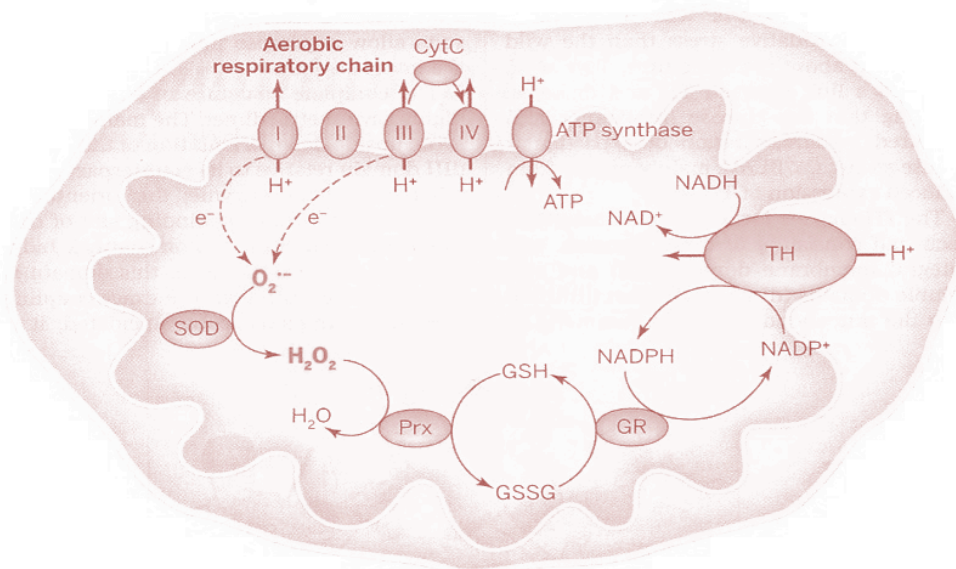


Figura 3. El sistema de defensa mitocondrial transforma los radicales de oxígeno a H₂O₂ que es detoxificado por peroxidasas a agua con la ayuda de glutatión reducido (GSH) como sustrato. Los elevados niveles de glutatión (GSH) mitocondrial son mantenidos por la nicotinamin-adenin-dinucleotido-fosfato (NADPH)-dependiente de la glutatión-reductasa, y aquí es donde actúa la transhidrogenasa (TH). Kregel y Törnroth-Horsefield, (2015).

Beneficios de la restricción calórica

En mamíferos roedores y también en humanos, la restricción calórica aumenta la longevidad mediante la prevención o el retraso de la aparición de enfermedades crónicas como diabetes, aterosclerosis, cardiomiopatía, trastornos autoinmunes, patologías renales y respiratorias, y cáncer. También, la restricción calórica disminuye la neurodegeneración cerebral e incrementa la neurogénesis en

modelos animales de enfermedad de Alzheimer, Parkinson, Huntington e ictus aunque podría ser deletérea en casos de esclerosis lateral amiotrófica.

La restricción calórica, definida como la reducción del aporte calórico por debajo del consumo *ad libitum*, sin desnutrición, retrasa el envejecimiento y aumenta la duración máxima de la vida en diferentes especies desde las levaduras hasta los roedores. La magnitud de la prolongación de la vida depende de la edad más temprana de inicio de la restricción calórica, la intensidad de dicha restricción y los genes. Los mecanismos fisiológicos responsables de los efectos beneficiosos de la restricción calórica sobre el envejecimiento primario han sido observados en roedores y en humanos (Tabla 2).

La restricción calórica disminuye la producción de ROS por la mitocondria y aumenta los de sistemas antioxidantes que evitan el estrés oxidativo y el daño tisular inducido por radicales libres. Asimismo ocurre disminución de niveles de T3 y de la actividad simpática que induce a disminución de la temperatura corporal y del gasto energético de reposo, reducción de los niveles de citoquinas inflamatorias y aumento modesto del nivel de cortisol, con disminución de la inflamación sistémica; protección contra el deterioro de la función inmunitaria asociado con el envejecimiento, e incremento de la expresión de factores neurotróficos.

La restricción calórica también reduce las concentraciones plasmáticas de hormonas anabólicas y de factores de crecimiento implicados en el envejecimiento y la tumorigénesis. La pérdida de peso por balance energético negativo mejora los factores de riesgo metabólicos para enfermedad cardiovascular (ECV) y otros trastornos asociados con la obesidad.

En relación al envejecimiento, la restricción en la ingestión de calorías, afecta simultáneamente múltiples procesos implicados en el envejecimiento, como mejoría de los procesos de reparación del DNA, aumento de la depuración de proteínas celulares dañadas y lípidos oxidados. Asimismo se promueve la reducción de la glicación de proteínas y de la formación de productos terminales de glicosilación avanzada (AGEm advances glycosilation end products) y del entrecruzamiento del colágeno. Muchos de los efectos de la restricción calórica

probablemente estén mediados por la regulación de la expresión de genes de importante significado en la reparación celular y supervivencia, resistencia al estrés y protección contra el daño oxidativo y de genes implicados incluidos en la inflamación: supervivencia, resistencia al estrés, protección contra el daño oxidativo y genes implicados en la inflamación (Tabla 3).

Tabla 3. Activación de sistemas bioquímicos celulares en la restricción calórica.

Sistemas de reparación del DNA

Aumento de la depuración e proteínas dañadas y lípidos oxidados.

Reducción de glucogenogénesis y glucación de proteínas.

Disminución de la formación de PFGA y entrecruzamiento del colágeno.

Regulación de la expresión de genes.

Implicados en la reparación celular.

Supervivencia.

Resistencia al estrés.

Protección contra el daño oxidativo y genes implicados en la inflamación.

La prolongación de la vida se ha establecido en ratas macho que mantienen un bajo porcentaje de masa grasa debido, no solo a la realización de *ejercicio regular*, sino también en aquellas sedentarias, cuyo contenido calórico de la alimentación se restringe para mantener un peso corporal similar al de las que realizan ejercicio. Se ha establecido, que, la prolongación de la vida es mayor en ratones genéticamente obesos (ob/ob) con restricción calórica, que en aquellos de peso normal sin alteraciones genéticas que se alimentan *ad libitum*, aunque la grasa corporal en los primeros sea más del doble que en los últimos.

Restricción calórica y envejecimiento en seres humanos

Los datos de estudios epidemiológicos sugieren que la restricción calórica puede tener efectos beneficiosos sobre los factores implicados en la patogenia del envejecimiento primario y secundario en seres humanos. El grupo experimental de restricción calórica, formado por personas de ambos sexos con un IMC medio de 19,6 kg/m², ingirió un promedio de 1800 kcal (30% menos que lo habitual), procedentes de alimentos ricos en nutrientes como vegetales, frutas, nueces,

lácteos, clara de huevo, trigo y proteínas de soja durante un promedio de 6,5 años. En comparación con los controles que consumieron una dieta *ad libitum*. El grupo restringido mostró menor porcentaje de grasa corporal, menor presión arterial, mejoría del perfil lipídico, mayor la sensibilidad a la insulina, menos marcadores inflamatorios, factores de crecimiento y T3, y función diastólica del ventrículo izquierdo similar a personas 16 años más jóvenes (Tabla 4).

Tabla 4. Perfil clínico de un grupo con restricción calórica y otro con alimentación “ad libitum” durante un periodo de 6,5 años.

Alimentación restrictiva (IMC 19,6 Kg/m ² 1.800 cal/30% inf)	Alimentación ad libitum Dieta Occidental
Grasa corporal menor	Más elevada
Presión arterial más baja	Más elevada
Perfil lipídico más bajo	Más elevado
Sensibilidad a la insulina mayor	Menor
Marcadores inflamación	Mayor concentración
F de crecimiento menor conc.	Mayor concentración.
T3 menor	Mayor concentración.
Función diastólica mayor	Menor fuerza diastólica

En varios estudios aleatorios se ha evaluado el efecto de la restricción calórica sobre variables relacionadas con el envejecimiento en adultos no obesos. En un estudio se observó que un 25% de reducción del aporte calórico durante 6 meses redujo la grasa visceral, la resistencia a la insulina, la temperatura corporal, la tasa metabólica y los niveles de un marcador de estrés oxidativo. Otro estudio además mostró que la restricción calórica redujo la masa ósea así como la masa muscular y fuerza en las extremidades inferiores.

Restricción calórica excesiva

La restricción excesiva en el aporte calórico hasta un nivel puede acarrear efectos nocivos sobre la salud, como anemia, detrimento muscular, déficit neurológico, edema en miembros inferiores, debilidad, mareos, depresión e irritabilidad. El sujeto llega a convertirse en un paciente con anorexia nerviosa, y presenta además alteración de la regulación de la temperatura corporal, trastornos

cutáneos, óseos, cardiovasculares, sanguíneos, pulmonares, del sistema inmunitario y reproductor.

Se ha demostrado que la reducción de un 45% del aporte energético normal durante 24 semanas es nociva en hombres delgados. Un parámetro para evaluar la seguridad de la restricción calórica es el IMC: Un IMC inferior a un 18,5 se asocia a un aumento de la tasa de mortalidad en adultos y un IMC de 13 en hombres y de 11 en mujeres se asocia a posible muerte por inanición.

Genes y sirtuínas, en restricción calórica y envejecimiento

En el año 2000, Leonard Guarente, del Instituto de Tecnología de Massachusetts (MIT, Massachusetts, USA), descubrió que la restricción calórica o una dieta baja en calorías activaban la transcripción de un gen denominado SIR2, con capacidad para *retrasar el envejecimiento*, tema que se estudia en otra lección del curso. Este gen, que codifica la proteína SIR2, que denominado sirtuína, se detectaba en mayor concentración en la mosca *Drosophila melanogaster*, cuando ésta se sometía a una dieta de menor aporte calórico. El gen SIR2 desempeña un papel central en el ciclo metabólico celular. A partir de este hallazgo, estos autores crearon una mosca mutante que sobre-expresaba el gen sirtuína, y descubrieron que con esta sobre-expresión, dichas moscas, podían vivir hasta un 60% más que las normales. Asimismo, demostraron que la *Sir2* se relaciona con mayor esperanza de vida también en la *levadura* y el *nematodo*, y que *en humanos existe un gen análogo SIRT2*.

Las sirtuínas son enzimas, denominadas *desacetilasas* dependientes de NAD que conectan el metabolismo con la longevidad (Figuras 4 y 5). Como se ha comentado anteriormente, su presencia y mecanismo de acción se ha establecido en *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans* y *Drosophila melanogaster* (Figura 6). Los mamíferos contienen siete homólogos de las SIR2 de levadura, SIRT1 a SIRT7. Se ha demostrado el significado de estas sirtuínas como reguladoras del envejecimiento, lo cual las convierte en potenciales objetivos farmacológicos para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con la edad, como las metabólicas y degenerativas, y con el síndrome metabólico.

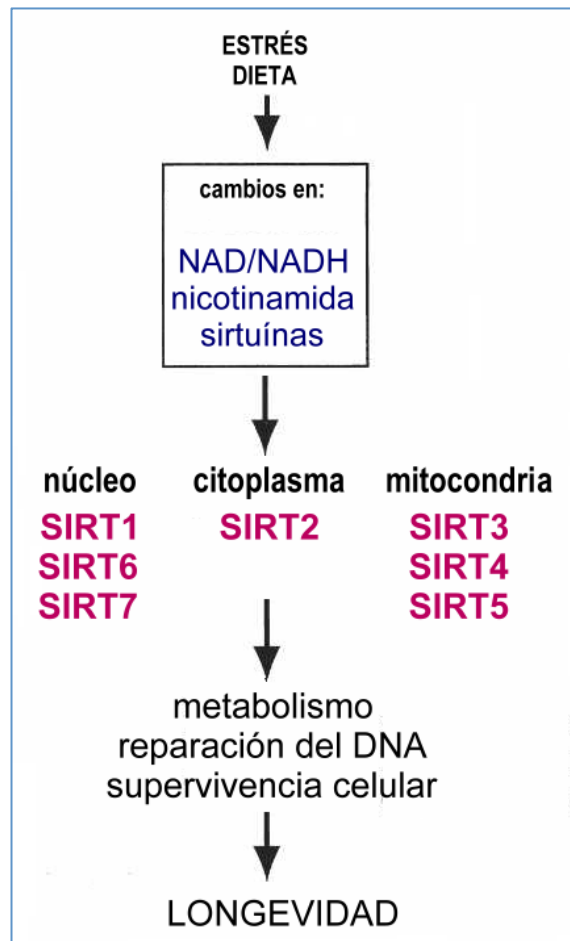


Figura 4. Regulación y función de las sirtuinas. Cambios medioambientales, estrés y dieta regulan la actividad de la sirtuína alterando el cociente NAD/NADH, la concentración intracelular de nicotinamida y las de otras sirtuínas. Las sirtuínas de mamíferos (SIRT1–7) tienen diferentes significados y objetivos en el núcleo, citoplasma y mitocondrias, y pueden ejercer un impacto en el metabolismo, reparación del DNA o en la supervivencia celular (Haigis y Guarente, 2008).

Las proteínas SIR (*silent, information regulator*) regulan la longevidad en muchos organismos. En *levadura*, una copia extra del gen *SIR2* aumenta la expectativa de vida, mientras que la eliminación de dicho gen la acorta. La proteína SIR silencia la *cromatina*, aumenta la capacidad de reparación del DNA y se encuentra implicada en la fidelidad cromosómica durante la meiosis. La SIR promueve la longevidad al suprimir la formación de círculos extra-cromosómicos de rDNA (ERC) en levadura. El ortólogo del *Caenorhabditis elegans* SIR2.1 amplía también la expectativa de vida, aunque por un mecanismo distinto. La proteína SIR2.1 requiere de la proteína DAF-16 para inducir a una mayor longevidad en estas especies.

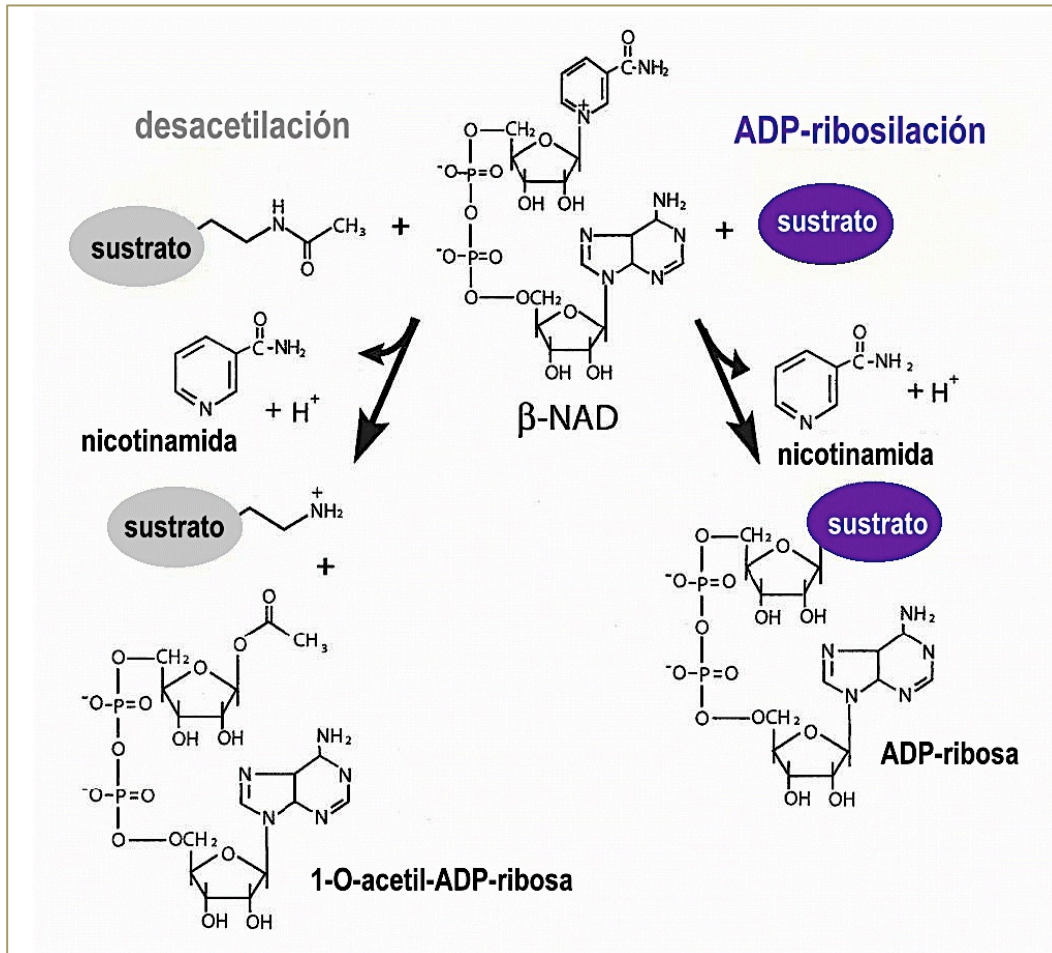


Figura 5. Reacciones de desacetilación y ADP-ribosilación por sirtuínas. Ambas reacciones implican la rotura del NAD para liberar nicotinamid (Boticario y Cascales, 2009).

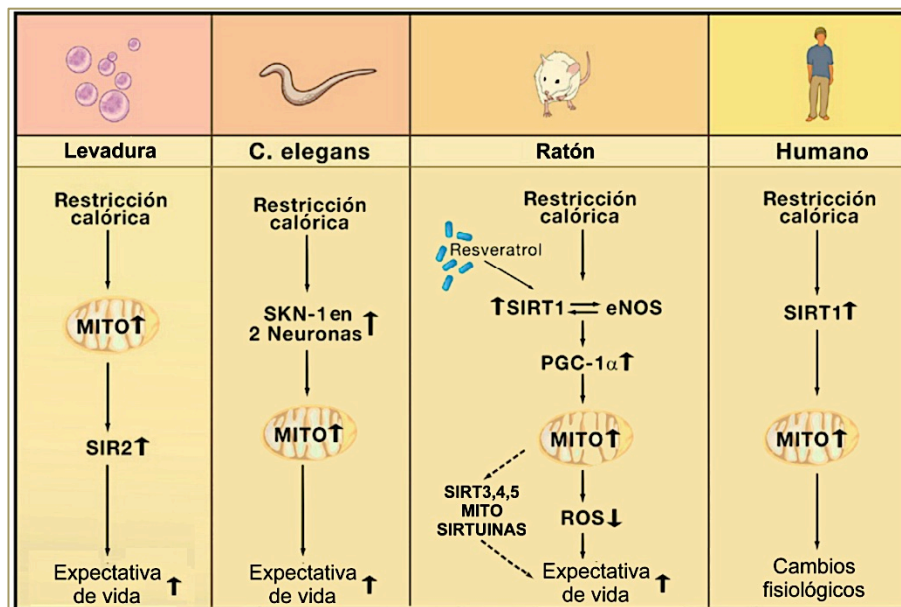


Figura 6. Expectativas de vida y esquema del mecanismo de longevidad en varias especies.

Cuando las células se someten a restricción calórica, se inicia un proceso en cascada a través de la membrana celular. Una señal activa un gen llamado NAMPT, y la enzima resultante se acumula en el interior celular. La acumulación de NAMPT hace que también se acumule otra molécula pequeña el nicotinamido-adenín-dinucleótido (NAD). Esto es singular, pues la acumulación de NAD sólo ocurre dentro de las mitocondrias; en el citoplasma celular la concentración de NAD se desploma cuando faltan las calorías. Volviendo a las mitocondrias, la acumulación de NAD tiene un efecto posterior: aumenta la actividad de otras dos proteínas mitocondriales producidas por los genes llamados SIRT3 y SIRT4.

El efecto combinado de lo que vamos tratando es claro. Las mitocondrias se robustecen, aumenta su producción de energía, y el proceso de envejecimiento celular se enlentece: es como si la célula dijera: ¿morir? ¡en absoluto! Resumiendo, entonces, una dieta baja en calorías hace que aumenten las concentraciones de NAMPT, NAD, SIRT3 y SIRT4, y en su conjunto hace que la célula viva más tiempo, y con más energía. De inmediato surge la idea siguiente: ¿qué ocurriría al inducir, a nivel molecular, y se incrementasen las concentraciones de NAD, SIRT3 y SIRT4, sin necesidad de hacer dieta? Esto es, de nuevo, la significativa importancia y necesidad de la investigación para el tratamiento curación de la enfermedad. La regulación fisiológica por SIRT1 en mamíferos es un hecho. La SIRT1 regula la supervivencia de las neuronas, la gluconeogenesis, la lipólisis, la supervivencia de las células β -cell y la secreción de insulina al interaccionar con una serie de proteínas.

La activación de AMPK durante la restricción de glucosa induce la activación de SIRT1, y bloquea la inducción del programa biogénico, tema que se trata en otra lección del curso. Sin embargo, la activación de SIRT1 por AMPK puede también traducirse en la regulación de otros objetivos de la regulación por SIRT1, tales como p53, el coactivador del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1 β), o la familia FOXO de factores de transcripción, lo que conduce a una plétora de posibles efectos que quizás van más allá de la regulación de la biogénesis.

Ritmo circadiano

Numerosos obesos presentan cierto desfase entre sus niveles hormonales durante el ritmo día-noche, del ciclo circadiano. Un ejemplo es la elevada concentración de serotonina cerebral que aparece en sangre al despertar y que induce a saciedad. La serotonina es metabolito del aminoácido esencial triptófano. Y precisamente muchos obesos presentan al amanecer niveles elevados de *serotonina*, cuyo metabolito es la melatonina, cuya estructura molecular tenemos representada en la Figura 7, ambas relacionadas con el sueño y la última como medicamento.

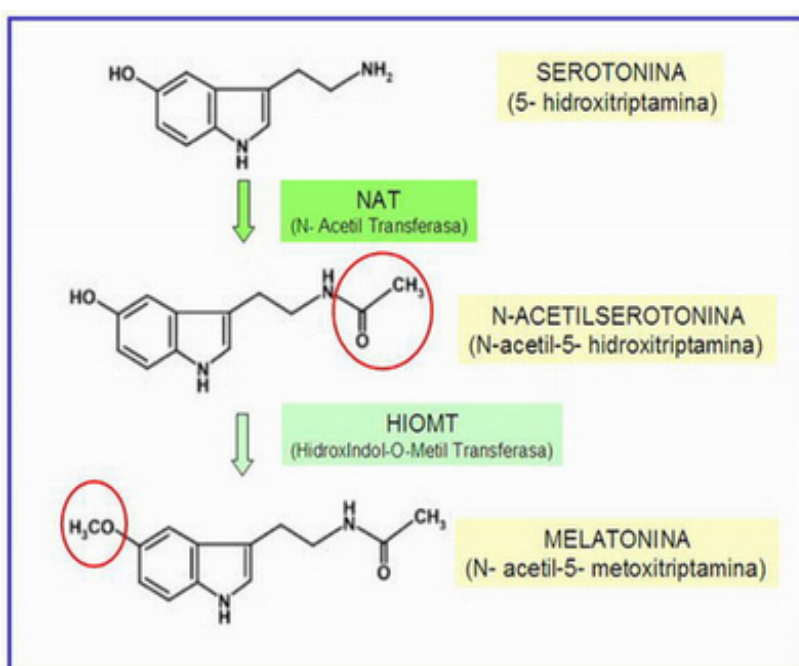


Figura 7. Esquema de varias estructuras moleculares de la vía triptófano, serotonina y melatonina.

Niveles altos de serotonina ocasionan desgana y rechazo por el desayuno. Por otra parte en numerosos obesos al atardecer acaecen descensos de serotonina, que incrementan el apetito que provoca impulsos adictivos a ingerir alimento. En casos frecuentes los obesos se inclinan hacia harinas, pan con mermelada, dulces y chocolates. Estas bruscas oscilaciones de serotonina cerebral y sanguínea, promueven en los obesos, la modificación de su horario de comidas. Una tendencia a comer más por la noche antes de dormir, que durante el desayuno antes de trabajar y gasto energético, es la llamada “dieta invertida”.

Al aplicar la restricción calórica en obesos, deben vencerse los hábitos si es que son inversos a los ritmos hormonales. El horario de ingestión de alimentos: desayuno-comida-cena, deben coincidir con ambos: con el ritmo circadiano día-noche, con el nivel hormonas que gobiernan un cuerpo normal, y con el horario de su actividad física o de trabajo. La desregulación lleva consigo a obesidad. La falta o escaso desayuno, y una cena abundante favorecen la obesidad. Algunos obesos no desayunan, mientras que otros hacen un desayuno carente de proteínas. Desayunar poco e ingerir mucho al anochecer, suele acaecer en los obesos. El error de algunos obesos reside en su horario o plan de alimentación, que suele ser inverso a los ritmos circadianos de las hormonas energéticas. El desayuno aporta los nutrientes para las actividades físicas e intelectuales, es cuando los alimentos se transforman por el metabolismo en energía ATP disponible para su gasto energético. Pero si no desayuna y cenan en demasía hasta la saciedad antes de dormir, los alimentos se desvían hacia la grasa de reserva.

Es importante conocer el metabolismo y gasto en calorías en los obesos. Aún en el caso de una persona con peso normal y gasto energético equilibrado, cuando falta el desayuno o es muy, escaso, en su actividad a lo largo del día se producirá una bajada de los niveles de glucosa en sangre. La falta de glucosa sanguínea, merma las facultades del cerebro, que se nutre de glucosa. El cerebro registra la situación y activa una serie de sistemas de emergencia destinados a recuperar y mantener los niveles de glucosa sanguínea que le permitirán soslayar el escaso combustible que debió ser aportado por el desayuno. Como consecuencia, se inicia así un consumo de las proteínas musculares, que se transforman en aminoácidos y abandonan los tejidos, para ser convertidos en glucosa en el hígado y restaurar los niveles de glucosa en sangre y en cerebro.

En ese contexto, el cortisol es una de las hormonas que interviene en la transformación de proteínas en energía, y determina que proteínas van a ser utilizadas para mantener estables los niveles de glucosa sanguínea. Por ello, cuando el organismo no recibe alimentación suficientemente energética a primeras horas de la mañana el cerebro se ve obligado a utilizar las proteínas propias del organismo como combustible. Esta situación ocasiona dolores musculares y articulares; así como una debilidad generalizada. La piel pierde el

colágeno, adelgaza, pierde turgencia y daña sus siete capas celulares de varios orígenes embrionarios.

El cerebro pone en marcha un sistema de ahorro, que permite bajar el gasto calórico alimentario como mecanismo para sobrevivir en condiciones adversas. De esto resulta que si en una caminata precedida por el desayuno gastamos unas 100 calorías alimentarias, al faltar el desayuno las cubrirá con las propias reservas. Los investigadores cuantifican la intensidad de la actividad física en una unidad denominada medida del equivalente metabólico (MET). Un MET equivale al número de calorías que un organismo consume en la unidad de tiempo mientras está en reposo. Los alimentos suelen venir expresados en calorías y valores de “*cantidades diarias orientativas*” CDO de un adulto (2.000 kcal). Las necesidades nutricionales varían según la edad, sexo, genética, actividad física e intelectual, y otros factores.

Una cena abundante y nula actividad, impide la movilización grasa. Al anochecer se inicia el ascenso de la *hormona lipolítica* HGH (además de otras hormonas lipolíticas como epinefrina, norepinefrina, ghrelina, testosterona, y cortisol). La HGH es la que utiliza la grasa de reserva como combustible y la responsable de la pérdida de peso o del adelgazamiento que ocurre durante el sueño nocturno. Sin embargo una ingestión excesiva de alimento utiliza ese aporte, antes que los depósitos de grasa corporales. Se calcula que una persona adelgaza entre 500 y 800 gramos durante el sueño nocturno (durante el día aumenta de peso, mientras que adelgaza cuando duerme). Se deben evitar harinas y féculas, y la sobre alimentación justamente en la noche, cuando la HGH comienza su ascenso. El combustible que se utilizará durante el sueño nocturno se obtiene de las harinas y féculas que consumió en la cena y no de la grasa de reserva. Así que esa noche no de adelgazará, y amanecerá con más grasa que la noche anterior.

Durante la noche, en ayuno, los niveles de insulina son bajos, sin embargo al iniciar la digestión por toma de alimentos acaecen dos picos de secreción de insulina, correspondientes a la de reserva de las células beta (de los islotes de Langerhans, en el páncreas) y el debido a la nueva síntesis, provocado por la ingestión de alimentos y elevación del nivel de glucosa en sangre (glucolisis). La

insulina es menos eficiente, por ello la captación muscular de la glucosa es más difícil en la noche. Si se consumen alimentos a base de harinas, la insulina tiene que conducir esta glucosa hacia el tejido adiposo y no a los músculos. Por esta razón el consumo de hidratos de carbono en la tarde y noche como suelen hacer los obesos, no solo impide la movilización de las grasas sino su incremento acumulativo en el tejido adiposo, y en consecuencia en un aumento de peso.

En resumen, los que practican esta dieta *dieta invertida* (ingerir pocos alimentos por la mañana y muchos por la noche), pierden masa muscular por la falta de desayuno, y ganan grasa por comer al anochecer. Pues los carbohidratos nocturnos en lugar de favorecer el músculo y su energía, se convierten en grasa que se acumula e induce a obesidad.

Restricción calórica, obesidad y diabetes

La obesidad es un claro factor de riesgo que interviene en el posible desarrollo de la diabetes tipo 2. La diabetes tipo 2 "no insulino dependiente" es la forma más común de esta enfermedad que afecta al 90% de los diabéticos. Este tipo de diabetes consiste en la incapacidad de las células del cuerpo para utilizar la insulina y metabolizar la glucosa. La glucosa que acude de la sangre a la célula después de la ingestión de alimento no es metabolizada y eleva sus niveles en la sangre. Al llegar alimento al estómago e iniciarse su digestión, y elevarse la glucosa sanguínea el páncreas segrega el primer pico de insulina almacenada; y aparezca el segundo pico de insulina sintetizada "de novo". En la diabetes tipo 2 las células carecen de capacidad para utilizarla, es decir, no ejerce su efecto, son resistentes a la insulina.

En casos de obesidad o sobrepeso hay una predisposición a padecer la diabetes, por tanto, es importante identificarla en sus inicios. La obesidad es uno de los factores que intervienen para que se desencadene la diabetes tipo 2. La diabetes cursa con el desajuste en el metabolismo de la glucosa; y el trastorno de la macro- y micro- vascularización que traen consigo las cinco complicaciones de ese cuadro patológico: retinopatía, neuropatía, nefropatía, complicaciones cardiovasculares y alteración de los procesos de cicatrización. A todo ello hay que

añadir que la diabetes es un factor de riesgo para la periodontitis, definida como una infección crónica de la cavidad oral que puede inducir a bacteriemia con respuesta inmune inflamatoria, a nivel local y sistémico. Por ello se aconseja la *restricción calórica* en las personas obesas que puedan heredar otras patologías, para que se mantengan en su peso ideal por tener predisposición hereditaria a padecerlas. No solo por obesidad, sino también pueden desencadenarse por diversos factores como infecciones, intervenciones quirúrgicas, el embarazo, la menopausia, estrés y por emociones traumáticas. La enfermedad en sus inicios presenta síntomas leves, por lo que muchas personas viven con ella durante muchos años sin saber que la padecen, lo que impide que sean atendidas, y se favorezca que la enfermedad progrese hasta que los síntomas se vuelven más notorios. Los obesos deben seguir un tratamiento preventivo de su desarrollo, con una dieta adecuada, ejercicio regular y controles médicos periódicos. La American Diabetes Association (2012), proporciona las pautas y criterios de diagnóstico de la diabetes, uno de los cuatro es la hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor de 6,5%.

Restricción calórica y ciertas patologías

Se dispone de datos experimentales sobre la interrelación de la obesidad y la periodontitis, ambas envuelven un estado hiperinflamatorio y un metabolismo lipídico aberrante que prevalece en la obesidad y en el sobrepeso, así como resistencia a la insulina, con pérdida de tejido de soporte periodontal, por lo que la restricción calórica es también aconsejable. Los adipocitos secretan adipocinas importantes en el control del apetito y peso corporal. Una de estas citoquinas es la leptina, que debe su función en el control del peso corporal a través de la regulación del apetito y la termogénesis. Además de hormona de la delgadez, es protectora frente a la obesidad e implicada en el Síndrome metabólico y en la periodontitis. Los adipocitos segregan también otras citoquinas, como la adiponectina y la resistina; la primera presenta bajos niveles en las patologías mencionadas, mientras que la segunda es proinflamatoria y está asociada a la resistencia a la insulina. Sin embargo, algunos investigadores señalan que el mediador más importante asociado con la obesidad y la resistencia a la insulina es

el TNF- α , expresado mayoritariamente en tejido adiposo de obesos. Tanto el TNF- α como el IL-6 son secretados por los adipocitos dificultan la señalización intracelular, inducen la resistencia a la insulina y estimulan la producción hepática de proteína C reactiva.

Es importante considerar y aplicar la restricción calórica en las patologías cuyo factor de riesgo es la obesidad, como en el Síndrome metabólico, la periodontitis, enfermedad cardiovascular y dislipidemias, apnea respiratoria, presión arterial elevada y osteoartritis. El Síndrome metabólico es un conjunto de diferentes entidades que cursan con estrés oxidativo, entre las que consideramos la obesidad visceral, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, hiperglucemia e hipertensión; con la reciente asociación con la enfermedad periodontal. Por otra parte, varios autores coinciden en afirmar que la diabetes actúa como factor de riesgo en la enfermedad periodontal y hace aumentar tres veces las posibilidades de padecer periodontitis, la que se considera actualmente la sexta complicación de la diabetes.

Hormona de crecimiento y adelgazamiento

La luz del sol que dirige nuestros ritmos hormonales (ritmo circadiano) determina que al caer la noche se eleve la hormona de crecimiento (HGH) que utiliza nuestra grasa de reserva como combustible. Esta hormona, la HGH, se eleva al anochecer y alcanza su máxima secreción a medianoche. Además de estimular el crecimiento en los niños, moviliza nuestros depósitos de grasa durante el sueño nocturno. La HGH es la responsable de que al amanecer pesemos alrededor de un kilo menos que la noche anterior, mientras que nuestro peso en sedentarismo se eleva durante el día, y adelgazamos durante la noche, aunque se haga ejercicios, camine o trote ocurrirá lo mismo.

La HGH asciende en la oscuridad de la noche pero al quedarnos dormidos es cuando su pico se hace realmente significativo. La máxima elevación de esta hormona ocurre en las primeras dos horas del sueño nocturno. En esos momentos es cuando más se estimula la movilización de la grasa de reserva y se promueve el adelgazamiento nocturno. La HGH se eleva menos en los que se acuestan después de la medianoche y por eso adelgazan menos. Mientras que en los que no duermen,

ya sea por que sufren de insomnio o porque tienen un trabajo nocturno, la HGH no muestra ninguna elevación y al menos esa noche no adelgazarán nada. Por estas razones, se cree que los noctámbulos suelen ser más gruesos, siempre y cuando la cena es normal o copiosa.

La hormona HGH, además de movilizar las grasas, también activa el sistema inmunológico promoviendo que los glóbulos blancos ataquen a las bacterias y a las células malignas con lo que facilita la formación de anticuerpos. En otras palabras, la elevación nocturna de la HGH potencia la defensa contra diversas patologías. Una cena copiosa con pasta y fécula como las harinas, afecta la actividad de la HGH y por tanto también afectan el adelgazamiento nocturno, pues la digestión inmediata de los alimentos prevalece al ritmo circadiano. El diseño hormonal que incita la movilización de la grasa del abdomen y de las piernas durante el sueño se podría alterar al ingerir azúcares o carbohidratos en la cena. Las harinas en las horas nocturnas frenan la acción de la HGH y se oponen a la movilización de la grasa.

Al ingerir carbohidratos al anoecer, no solo evitamos el adelgazamiento nocturno sino que hasta podemos subir de peso, pues la insulina es menos eficiente y en vez de conducir las calorías del azúcar procedente de las harinas y féculas hacia los músculos, las dirige hacia el tejido adiposo. En la clínica se conocen casos de que si los que tienen la presión arterial elevada consumen carbohidratos nocturnos, frecuentemente se despiertan con los ojos enrojecidos, viendo estrellas, con zumbidos en los oídos, malestar en la nuca y otros síntomas indicativos de un incremento de la presión arterial.

En definitiva, la restricción calórica es un hábito muy positivo para disminuir peso y para prevenir la obesidad y con ella las enfermedades asociadas, como las entidades del síndrome metabólico, y la aparición de los achaques de la senectud.

Resumen y conclusiones

Todos los alimentos que consumimos en exceso, en función de nuestra fisiología y metabolismo, se almacena en forma de grasa. Para mantenernos en

nuestro peso ideal es imprescindible ajustar nuestra dieta a nuestras necesidades mediante una restricción calórica. Los estudios epidemiológicos sugieren que el estilo de vida, el sedentarismo, el elevado consumo de alimentos y la predisposición hereditaria, son las principales causas del sobrepeso y la obesidad, y de un 70% de las enfermedades crónicas y de la disminución de la longevidad.

La restricción calórica o energética es uno de los factores, que previenen, mejoran o eliminan sobrepeso y la obesidad. El sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo para el desarrollo de diversas enfermedades: diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico. Este último es un conjunto de diferentes entidades cuyo factor común es el estrés oxidativo. Asimismo, la restricción calórica previene desórdenes respiratorios, la elevada presión arterial, la osteoartritis, anormalidades reproductivas, hepatitis y algunos tipos de cáncer.

El aporte calórico adecuado para cada individuo depende de factores genéticos, la edad, el gasto de energía, y la composición de la dieta. Si bien la restricción calórica se asocia con beneficios metabólicos, hormonales y funcionales, aún no se sabe con exactitud y de forma específica cuál es el aporte calórico preciso para cada individuo, para evitar el sobrepeso y conseguir una salud óptima y larga vida. Guarante descubrió que la restricción calórica o una dieta baja en calorías activaba la transcripción de un gen denominado SIR2, con capacidad para retrasar el envejecimiento.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. (2012) Diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 35 Suppl 1: S64.
2. Boticario C y Cascales M (2009) Restricción calórica y sus efectos sobre el metabolismo. En: *Digestión y metabolismo energético de nutrientes* pp 281 – 314.
3. Bullon P et al., (2009) Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J. Dental Res.*, 88 (6), 503.
4. Canto C and Auwerx J (2008) Glucose restriction: Longevity SIRTainly, but without building muscle? *Developmental cell* 14, 642-644.
5. Cascales Angosto M (2001) La naturaleza del envejecimiento. En: *Envejecimiento y Cultura* (Eds P García Barreno y A Portera Sánchez) Instituto de España 173-224.

6. Cascales M (2009) La Ciencia de envejecer con salud. Discurso inaugural del Curso Académico. Real Academia de Doctores de España. ISBN 978-84-692-5895-8.
7. Cascales M y Doadrio AL (2014) Lipogénesis *de novo* y termogénesis: participación de la mitocondria en la obesidad. En Primer Curso Avanzado sobre Obesidad. Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid pp 98 – 126.
8. Fontana L, Klein S. (2007) Aging, adiposity, and calorie Restriction. *JAMA* 297(9): 986-994.
9. Haigis MC y Guarente LP (2008) Mammalian sirtuins-emerging roles in physiology, aging and calorie restriction. *Genes & Dev* 20, 2913-2921.
10. Heydary AR, Unnikrishnan A, Lucente LV y Richardson A (2007) Caloric restriction and genomic stability. *Nucleic Acid Res* 35, 7485-7496.
11. Krengel U. and Törnroth-Horsefield S. (2015) Coping with oxidative stress: A crystal structure helps to explain how cells detoxify. *Science* 347, 125-126.
12. Leung J.H. et al., (2015) Division of labor in transhydrogenase by alternating proton translocation and hydride transfer. *Science* 347, 178-181.
13. Marchel E et al., (2012) Periodontal disease: the influence of metabolic syndrome. *Nutrition & Metabolism*. 9, 88.
14. McCay CM y Crowell MF (1934) Prolonging the life span. *Sci Month* 39, 405-414.
15. McCay CM, Crowell MF y Maynard LA (1935) The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size. *J Nutr* 10, 63-79.
16. Mealey BL Oates TW. (2006) Diabetes mellitus and periodontal diseases. *Jornal Periodontology*. 77 (8) 1289.
17. Milne Jill C y Denu JM (2008) The Sirtuin family: therapeutic targets to treat diseases of aging. *Curr Opin Chem Biol* 12, 1-17.
18. Nishimura F, Murayama Y (2001) Periodontal inflammation and insulin resistance-lessons from obesity. *Journal Dental Research* 80 (8), 1690.
19. Rogina B y Helfand SL (2004) Sir2 mediates longevity in the fly through a pathway related to caloric restriction. *Proc Natl Acad Sci USA* 101, 15998-16003.
20. Saito T, Shimazaki Y Sakamoto M. (1998) Obesity and periodontitis. *The New Engl. J. Medicine*. 339 (7), 482.
21. Santos Ruiz A y Cascales M (2000) Restricción calórica y expectativa de vida. En: *Alimentos y Salud* (ed. B Sanz) Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid pp 413-453.
22. Zimmermann G.S. et al., (2013) Local and circulating levels of adipocytokines in obese and normal weight individuals with chronic periodontitis *Journal Periodontology*. 84 (5) 624.